

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

2014

THÈSE N°

**HYPERTENSION ARTERIELLE
CHEZ LA FEMME ENCEINTE
Conseils à l'officine**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 12 décembre 2014

par

Béatrice BENDRELL

née le 09 avril 1987 à PERPIGNAN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur J. BUXERAUDPrésident

Mme. le Professeur L. MAMBU.Directrice

M. le Docteur en Pharmacie S. LABARREJuge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

2014

THÈSE N°

**HYPERTENSION ARTERIELLE
CHEZ LA FEMME ENCEINTE
Conseils à l'officine**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 12 décembre 2014

par

Béatrice BENDRELL

née le 09 avril 1987 à PERPIGNAN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur J. BUXERAUDPrésident

Mme. le Professeur L. MAMBU.Directrice

M. le Docteur en Pharmacie S. LABARREJuge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

SAINT-MARCOUX Franck

TOXICOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

PARENT Marianne	PHARMACOTECHNIE, GALENIQUE	PHARMACIE
VEDRENNE Nicolas	CHIMIE ANALYTIQUE	

DETACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans

MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
------------------------------	-----------------------------------

Remerciements :

A ma directrice de thèse, Madame le professeur Lengo MAMBU,

Pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'encadrer et de juger ce travail.

Je vous remercie de l'aide et du temps que vous m'avez accordés.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes juges,

Monsieur le professeur Jacques BUXERAUD,

Je vous remercie du très grand honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le pharmacien Stéphane LABARRE,

Pour l'honneur que vous me faites en jugeant cette thèse.

Soyez ici remercié de votre accueil dans votre officine depuis des années et du soutien que vous m'avez apporté.

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir soutenue dans les bons et les mauvais moments.

A toi, maman, pour m'avoir toujours poussée à donner le meilleur de moi-même et m'avoir accompagnée de toutes les façons qu'il est possible d'accompagner quelqu'un.

A toi, papa, pour m'avoir appris à apprécier les choses telles qu'elles sont, les défaites comme les réussites.

A ma petite sœur Sophie,

Merci pour ton écoute, ton aide et tous ces moments passés ensemble.

J'espère que toi aussi tu trouveras ta voie.

A Pierre,

Merci pour tout ce que tu m'apportes.

Enfin la vraie vie...

A ma famille et à mes amis,

Merci pour votre soutien et vos encouragements si précieux pendant toutes ces années.

Au personnel de la Pharmacie Labarre,

Géraldine, Guylaine, Magali, Sandrine et Isabelle,

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre patience face à mes débuts dans la profession.

Table des matières

Introduction.....	20
Chapitre 1 : Hypertension artérielle chez la femme enceinte.....	21
1. Généralités.....	21
1.1. La pression artérielle dans la population générale.....	21
1.2. La pression artérielle pendant la grossesse.....	22
1.2.1. Variations importantes.....	22
1.2.2. Mesure de la pression artérielle.....	23
1.3. L'hypertension artérielle pendant la grossesse.....	23
2. Classification des hypertensions artérielles de la grossesse.....	24
2.1. Hypertension artérielle chronique.....	25
2.1.1. Incidence.....	25
2.1.2. Définition.....	25
2.1.3. Etiologie.....	25
2.1.4. Evolution.....	25
2.2. Hypertension artérielle gravidique.....	26
2.2.1. Incidence.....	26
2.2.2. Définition.....	26
2.2.3. Facteurs de risque.....	26
2.2.4. Evolution.....	26
2.3. Pré-éclampsie.....	27
2.3.1. Incidence.....	27
2.3.2. Définition.....	27
2.3.3. Etiologie.....	27
2.3.4. Facteurs de risque.....	28
2.3.5. Evolution.....	29
2.3.6. Tests prédictifs.....	30
2.4. Pré-éclampsie surajoutée.....	31
2.4.1. Incidence.....	31
2.4.2. Définition.....	31
2.4.3. Facteurs de risque.....	31
2.4.4. Evolution.....	31
3. Physiopathologie.....	31
3.1. Anomalie placentaire.....	32
3.2. Facteurs angiogéniques.....	34
3.3. Stress oxydatif.....	35
3.4. Immunité et inflammation.....	36
3.5. Prostaglandines.....	36
4. Complications.....	38
4.1. Complications maternelles.....	38
4.1.1. Pré-éclampsie sévère.....	38

4.1.2. Syndrome HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet count.....	39
4.1.3. Eclampsie.....	41
4.1.4. Hématome rétro-placentaire.....	42
4.1.5. Hématome sous-capsulaire du foie.....	43
4.2. Complications fœtales.....	44
4.2.1. Retard de croissance in utero et petit poids de naissance.....	44
4.2.2. Mort fœtale in utero.....	44
4.2.3. Prématurité et mort néonatale précoce.....	44
Chapitre 2 : Les antihypertenseurs.....	45
1. Les bêtabloquants.....	45
1.1. Généralités.....	45
1.2. Etat des connaissances.....	46
1.2.1. Aspect malformatif.....	46
1.2.2. Aspect fœtal et néonatal.....	46
1.3. En pratique.....	47
1.4. Cas particulier du labétalol Trandate®.....	48
2. Les antagonistes calciques.....	49
2.1. Généralités.....	49
2.2. Dihydropyridines.....	50
2.2.1. Nifédipine Adalate®.....	51
2.2.2. Nicardipine Loxen®.....	52
2.3. Diltiazem Tildiem®.....	53
2.4. Vérapamil Isoptine®.....	54
3. Les antihypertenseurs d'action centrale.....	54
3.1. Méthyldopa Aldomet®.....	54
3.1.1. Etat des connaissances.....	54
3.1.2. En pratique.....	55
3.2. Clonidine Catapressan®.....	55
3.2.1. Etat des connaissances.....	55
3.2.2. En pratique.....	56
3.3. Moxonidine Physiotens®.....	57
3.4. Rilménidine Hypérium®.....	57
4. Les antihypertenseurs vasodilatateurs.....	57
4.1. Dihydralazine Népressol®.....	57
4.1.1. Etat des connaissances.....	57
4.1.2. En pratique.....	58
4.2. Urapidil Eupressyl®.....	59
4.3. Prazosine Minipress®.....	59
4.4. Minoxidil Lonoten®.....	60
5. Les diurétiques.....	60
5.1. Diurétiques de l'anse.....	60
5.2. Diurétiques hyperkaliémiants.....	60

5.3. Diurétiques thiazidiques et apparentés.....	60
5.4. Pendant la grossesse.....	62
5.4.1. Etat des connaissances.....	62
5.4.2. En pratique.....	62
6. Les antihypertenseurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.....	63
6.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	63
6.2. Sartans.....	63
6.3. Aliskirène Rasilez®.....	64
6.4. Pendant la grossesse.....	65
6.4.1. Etat des connaissances.....	65
6.4.2. En pratique.....	65
Chapitre 3 : La prise en charge thérapeutique.....	67
1. Généralités.....	67
1.1. Objectif.....	67
1.2. Limites.....	67
1.3. Examen préalable.....	69
2. Hypertension artérielle chronique.....	70
2.1. Mesures générales.....	70
2.2. Indications du traitement antihypertenseur.....	70
3. Hypertension artérielle gravidique.....	72
3.1. Mesures générales.....	72
3.2. Indications du traitement antihypertenseur.....	72
3.2.1. Hypertension artérielle modérée.....	72
3.2.2. Hypertension artérielle sévère.....	73
4. Pré-éclampsie.....	74
4.1. Pré-éclampsie modérée.....	74
4.2. Pré-éclampsie sévère.....	75
4.2.1. Prise en charge initiale.....	76
4.2.2. Thérapie des fluides.....	76
4.2.3. Traitement antihypertenseur.....	77
4.2.4. Prévention de l'éclampsie.....	79
4.2.5. Maturation pulmonaire.....	79
4.2.6. Cas particulier du syndrome HELLP.....	79
5. Eclampsie.....	79
5.1. Maintien des fonctions vitales maternelles.....	79
5.2. Contrôle de la volémie.....	80
5.3. Prévention et traitement des convulsions.....	80
5.3.1. Sulfate de magnésium Spasmag®.....	80
5.3.2. Diazépam Valium®.....	82
5.3.3. Clonazépam Rivotril®.....	82
5.4. Traitement de l'hypertension artérielle.....	84
5.4.1. Labétalol Trandate®.....	84
5.4.2. Nifédipine Adalate®.....	84

5.4.3. Dihydralazine Népressol®	84
5.5. Initiation du processus d'accouchement.....	84
5.6. Post partum.....	85
6. Accouchement.....	85
6.1. Sur quels éléments décider de l'arrêt de la grossesse ?.....	85
6.2. Corticothérapie prénatale.....	86
6.3. Accouchement par voie basse ou césarienne ?.....	87
7. Après la grossesse.....	88
7.1. Post partum.....	88
7.2. Pronostic à long terme.....	89
7.3. Prévention lors de grossesses ultérieures.....	91
7.3.1. Consultation préconceptionnelle et suivi.....	91
7.3.2. Prévention de la pré-éclampsie.....	91
Chapitre 4 : Conseils à l'officine.....	93
1. Allopathie.....	93
1.1. Supplémentation en calcium.....	93
1.2. Supplémentation en vitamine D.....	94
1.3. Antidépresseurs.....	95
1.4. Supplémentation en fer.....	96
1.5. Supplémentation en antioxydants.....	96
1.6. Supplémentation en zinc.....	98
1.7. Supplémentation en magnésium.....	98
1.8. Supplémentation en vitamine B6.....	98
2. Nutrition.....	98
2.1. Régime hyposodé ou sans sel.....	98
2.2. Huiles de poissons.....	99
3. Phytothérapie.....	100
3.1. Olivier, <i>Olea europea</i> L. (Oleaceae).....	100
3.2. Ail, <i>Allium sativum</i> L. (Alliaceae).....	102
3.3. Coléus, <i>Coleus forskohlii</i> (Willd.) Brig. (Lamiaceae).....	103
3.4. Rauwolfia, <i>Rauwolfia serpentina</i> (L.) Benth. ex Kurz. (Apocynaceae).....	103
3.5. Aubépine, <i>Crataegus monogyna</i> Jacq. (Rosaceae).....	104
3.6. Karkadé, <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. var. <i>ruber</i> (Malvaceae).....	105
3.7. Médecine traditionnelle chinoise.....	106
3.7.1. Lingzhi, <i>Ganoderma lucidum</i> (Fr.) P. Krast. (Ganodermataceae)...	107
3.7.2. Yam, <i>Dioscorea opposita</i> Thunb. (Dioscoreaceae).....	107
3.7.3. Schizandra, <i>Schisandra chinensis</i> (Tucz.) Baill. (Schizandraceae).....	107
3.7.4. Scutellaire du Baïkal, <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi. (Lamiaceae).....	108
3.7.5. Kudzu, <i>Pueraria lobata</i> Willd. (Fabaceae).....	108
3.8. Autres plantes à l'étude.....	109
3.8.1. <i>Eriosema kraussianum</i> NE Br. (Fabaceae).....	109
3.8.2. <i>Stachys lavandulifolia</i> Vahl. (Lamiaceae).....	110
3.8.3. Cacaoyer, <i>Theobroma cacao</i> L. (Sterculiaceae).....	110

4. Aromathérapie.....	112
5. Hygiène de vie.....	113
5.1. Repos.....	113
5.2. Activité professionnelle.....	114
5.3. Indice de masse corporelle.....	115
5.4. Alcool.....	115
5.5. Voyages.....	116
5.6. Activité physique.....	116
Conclusion.....	119
Références bibliographiques.....	120
Serment de Galien.....	128
Résumé.....	130

Liste des abréviations

ACOG : American Congress of Obstetricians and Gynecologists

ALAT : alanine amino-transférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASAT : aspartate amino-transférase

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CTG : cardiotocographie

ECG : électrocardiogramme

ESC : European Society of Cardiology

ESH : European School of Haematology

HE : huile essentielle

HELLP : Hemolysis Elevated liver enzyme Low platelet count

HIF : hypoxia inducible factor

HRP : hématome rétro-placentaire

HTA : hypertension artérielle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Ifn : interféron

IL : interleukine

IM : intramusculaire

IMC : indice de masse corporelle

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IV : intraveineux

LDH : lactate déshydrogénase

LED : lupus érythémateux disséminé

MFIU : mort fœtale in utero

NFS : numération formule sanguine

NHBPEP : National High Blood Pressure Education Program

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NO : monoxyde d'azote ou oxyde nitrique

OAP : œdème aigu du poumon

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

PE : pré-éclampsie

PIGF : placenta growth factor

PP : post partum

RCF : rythme cardiaque fœtal

RCIU : retard de croissance in utero

SA : semaine d'aménorrhée

sEng : soluble endoglin

sFlt-1 : soluble fms-like tyrosine kinase-1

SOGC : Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada

SOMANZ : Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

TGF : transforming growth factor

TNF : tumor necrosis factor

VEGF : vascular endothelial growth factor

VO : voie orale

Liste des illustrations

Liste des fiches AMM

Fiche AMM du Labétalol

Fiche AMM de la Nicardipine

Fiche AMM de la Clonidine

Fiche AMM de la Dihydralazine

Liste des figures

Figure 1 : Pourcentage de la population hypertendue selon l'âge et le sexe

Figure 2 : Facteurs contribuant à la physiopathologie de la pré-éclampsie

Figure 3 : Anomalie placentaire et conséquences

Figure 4 : Déséquilibre angiogénique

Figure 5 : Immunité innée et immunité humorale

Figure 6 : Cascade de coagulation

Figure 7 : Mécanisme d'action des antagonistes calciques

Figure 8 : Mécanisme d'action des diurétiques

Figure 9 : Mécanisme d'action des antihypertenseurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

Figure 10 : Algorithme de prescription en cas de formes graves de pré-éclampsie

Figure 11 : Synthèse du thromboxane- A_2 et de la prostacycline

Figure 12 : Structure chimique des deux principales vitamines D

Figure 13 : Structure chimique des vitamines C et E

Figure 14 : Structure chimique des acides gras DHA et EPA

Figure 15 : Structure chimique des principaux composants de la feuille d'olivier jouant un rôle dans son activité antihypertensive

Figure 16 : Structure chimique des principaux composants de l'ail jouant un rôle dans son activité antihypertensive

Figure 17 : Structure chimique de la forskoline

Figure 18 : Structure chimique des principaux alcaloïdes de la rauwolfia jouant un rôle dans son activité antihypertensive

Figure 19 : Structure chimique de constituants de l'aubépine jouant un rôle dans son activité antihypertensive

Figure 20 : Structure chimique des anthocyanines du karkadé jouant un rôle dans son activité antihypertensive

Figure 21 : Structure chimique de la gomisine A

Figure 22 : Structure chimique de la puéarine

Figure 23 : Structure chimique de la kraussianone-2

Figure 24 : Structure chimique des principaux composants de la fève de cacao jouant un rôle dans son activité antihypertensive

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de la pression artérielle

Tableau 2 : Classification des hypertensions artérielles survenant durant la grossesse selon l'ISSHP

Tableau 3 : Classification Mississippi

Tableau 4 : Mécanisme d'action des bêtabloquants

Tableau 5 : Mécanisme d'action des diurétiques

Tableau 6 : Directives de traitement des troubles hypertensifs de la grossesse

Tableau 7 : Traitement de l'hypertension artérielle chronique

Tableau 8 : Traitement de l'hypertension artérielle gravidique modérée

Tableau 9 : Traitement de l'hypertension artérielle gravidique sévère

Tableau 10 : Prévention et traitement des convulsions éclamptiques

Introduction

Avoir un enfant est, pour un couple, un projet important. La grossesse est un moment particulier dans la vie d'une femme et tout autant d'occasions de préparer l'avenir du futur enfant.

Au cours de la grossesse, différentes phases de développement se succèdent : la fécondation, la période embryonnaire qui englobe l'embryogénèse, la morphogénèse et l'organogénèse et enfin, le développement fœtal et l'accouchement.

Chacune de ces étapes requiert toutes les attentions.

Lorsqu'une pathologie atteint une femme enceinte, ce n'est pas seulement sa santé qui peut devenir préoccupante, mais également celle du fœtus, lorsque ce n'est pas l'avenir de l'enfant à naître qui est menacé.

L'hypertension artérielle chez la femme enceinte est une situation fréquente et potentiellement dangereuse pour la mère et son fœtus. En effet, les troubles hypertensifs de la grossesse restent une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelle (au cours de la grossesse et les 42 jours suivants l'accouchement), fœtale et néonatale (entre la naissance et le vingt-huitième jour) dans le monde entier.

Nous allons définir ces différents troubles hypertensifs et leurs complications, traiter des possibilités thérapeutiques et enfin, s'intéresser aux conseils pouvant être prodigués à l'officine.

Chapitre 1 : Hypertension artérielle chez la femme enceinte

1. Généralités

1.1. La pression artérielle dans la population générale

Elle mesure la pression qu'exerce le sang sur les parois des artères. La pression artérielle systolique (PAS) mesure la pression lorsque le cœur se contracte et éjecte le sang dans les vaisseaux. La pression artérielle diastolique (PAD) représente la pression lorsque le cœur relâché se remplit de sang.

La pression artérielle (PA) normale chez un adulte est d'environ 120/80 mmHg. L'hypertension artérielle (HTA) dans la population générale est définie par des valeurs tensionnelles supérieures ou égales à 140/90 mmHg (1).

Catégorie	PA systolique* (mmHg)	PA diastolique* (mmHg)
PA optimale	< 120 et	< 80
PA normale	120–129 et/ou	80–84
PA normale haute (pré-HTA)	130–139 et/ou	85–89
Hypertension grade 1	140–159 et/ou	90–99
Hypertension grade 2	160–179 et/ou	100–109
Hypertension grade 3	≥ 180 et/ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140 et	< 90

* Il s'agit des pressions de sujets adultes de 18 ans ou plus.

Tableau 1 : Classification de la pression artérielle (2)

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (3), un adulte sur trois souffre de cette pathologie dans le monde. Elle est ainsi responsable de plus de neuf millions de décès par an et augmente le risque de pathologies cardio-vasculaires telles que l'infarctus du myocarde.

Le pourcentage de personnes déclarées hypertendues s'élève avec l'âge. De cette façon, une personne sur dix est touchée vers 20 à 30 ans, alors qu'environ la moitié de la population est concernée vers 50 ans. Ce pourcentage diffère également selon le sexe de l'individu.

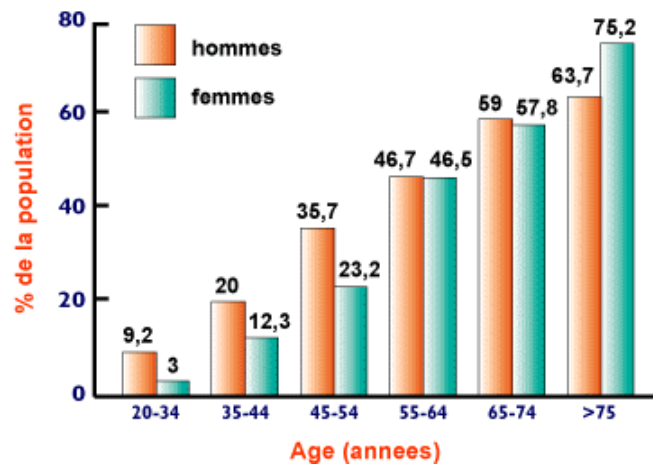


Figure 1 : Pourcentage de la population hypertendue selon l'âge et le sexe (5)

1.2. La pression artérielle pendant la grossesse

1.2.1. Variations importantes

La PA au cours d'une grossesse normale subit des variations importantes.

- Avec le nycthémère

Elle est stable au cours de la journée puis diminue le soir et pendant la première moitié de la nuit (6).

- Avec le terme

Elle diminue pendant la première moitié de la grossesse. Ce phénomène résulte d'une vasodilatation artérielle supérieure à l'augmentation compensatoire du débit cardiaque (7).

Puis, elle se stabilise au cours du second trimestre et atteint son nadir vers le milieu de la grossesse (8).

Enfin, elle augmente pendant la seconde moitié de la grossesse et surtout au troisième trimestre pour atteindre une PA égale ou supérieure à celle observée avant la grossesse (6)(8).

1.2.2. Mesure de la pression artérielle

- Principe

La surveillance de la PA et de la protéinurie par bandelette urinaire est systématique au cours de la grossesse, lors de chaque consultation de suivi et dans les semaines suivant l'accouchement (6)(9).

- Modalités

La patiente est au repos et dans un environnement calme. Elle doit être en position assise.

La mesure se fait sur un bras nu à l'aide d'un brassard adapté à la taille du bras et positionné à la hauteur de la pointe du cœur. Elle ne doit pas s'effectuer au cours d'une période postprandiale ou après un effort physique ou une émotion, et la patiente ne doit pas tenir de conversation lors de celle-ci (6)(8)(9).

Si l'on suspecte un effet « blouse blanche » (élévation de la PA uniquement en présence d'un soignant), il est préconisé d'effectuer une lecture sur 24 heures ou une surveillance à domicile. Plusieurs mesures sur plusieurs jours peuvent être alors réalisées mais le diagnostic ne se basera que sur les valeurs tensionnelles observées sur minimum deux mesures espacées d'au moins 4 à 6 heures (6)(8)(9).

- But

Le rôle du médecin généraliste est essentiel pour dépister une PA élevée et la potentielle survenue d'une protéinurie. Il l'est d'autant plus pour surveiller la grossesse à risque de développer une HTA. La mesure de la PA joue un rôle central dans le dépistage et la prise en charge de l'HTA. Son diagnostic doit être fait le plus tôt possible pour permettre une prise en charge adéquate (6).

1.3. L'hypertension artérielle pendant la grossesse

Une HTA chez la femme enceinte peut évoluer rapidement, notamment en fin de grossesse.

Son diagnostic pendant la grossesse est posé lorsqu'on observe un ou plusieurs des critères suivants (6)(9)(10) :

- une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg ;
- une PAD supérieure ou égale à 90 mmHg.

Une HTA est considérée comme modérée si la PAS oscille entre 140 et 159 mmHg et la PAD entre 90 et 109 mmHg.

Une HTA est dite sévère à partir de 160 mmHg pour la PAS et de 110 mmHg pour la PAD (6)(9).

A partir de 170/110 mmHg, l'hospitalisation en urgence est requise (8).

Une HTA pendant la grossesse, avec ou sans protéinurie, est une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles, fœtales et néonatales dans le monde. Elle touche 10 à 15 % des grossesses (6)(10).

2. Classification des hypertensions artérielles de la grossesse

	Protéinurie < 300 mg/24 heures	Protéinurie > 300 mg/24 heures
PA normale avant la grossesse Elévation après 20 semaines d'aménorrhée (SA)	HTA gestationnelle	pré-éclampsie (PE)
HTA avant la grossesse	HTA chronique	PE surajoutée

Tableau 2 : Classification des hypertensions artérielles survenant durant la grossesse selon l'ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) (10)

2.1. Hypertension artérielle chronique

2.1.1. Incidence

Elle survient dans 1 à 5 % des grossesses, selon les différentes sources.

2.1.2. Définition

L'HTA chronique est antérieure à la grossesse, à l'état patent ou latent et persiste après 12 semaines de post-partum (PP) (6).

Elle n'est pas associée à une protéinurie et peut être (6)(9)(11) :

- connue avant la grossesse ;
- constatée avant 20 SA ou lors de 20 SA, à l'occasion d'un examen systématique normal puisqu'elle est habituellement asymptomatique et passe inaperçue en raison de la baisse physiologique de la PA au cours des deux premiers trimestres.

2.1.3. Etiologie

Il s'agit d'une HTA essentielle le plus souvent ou d'une HTA secondaire à une pathologie organique (10).

2.1.4. Evolution

L'HTA chronique peut évoluer de différentes manières (6) :

- une amélioration avec la diminution des besoins en médicaments antihypertenseurs ;
- une situation stable ;
- une évolution morbide rapide avec l'aggravation de l'HTA ;
- des complications maternelles et néonatales ;
- un risque accru de PE surajoutée.

Il s'agit d'une situation à faible risque maternel et fœtal puisqu'elle est habituellement bien tolérée si la PAD reste inférieure à 100 mmHg. Son pronostic est amélioré dans la majorité des cas si la surveillance et le traitement sont adéquats. Le risque de complications est proportionnel à la gravité de l'HTA (6)(9)(10).

2.2. Hypertension artérielle gravidique

2.2.1. Incidence

Elle apparaît dans 1 à 12 % des grossesses.

C'est la cause la plus fréquente d'HTA durant la grossesse : elle touche 6 à 17 % des nullipares (femmes n'ayant jamais accouché) et 2 à 5 % des multipares (femmes ayant accouché au moins une fois), selon les sources.

2.2.2. Définition

Il s'agit d'une HTA de novo induite par la grossesse, sans protéinurie. Elle apparaît surtout chez les femmes nullipares, auparavant normotendues, entre 20 SA et les 24 premières heures du PP (6)(9)(10)(11).

Le retour à une PA normale s'opère généralement, en mois de 10 jours (10). Elle est habituellement asymptomatique, et est donc découverte lors d'un examen systématique (6).

Cette forme d'HTA correspond à l'un des signes cliniques d'une maladie placentaire : dans son expression généralisée, elle constitue la PE (8).

2.2.3. Facteurs de risque

Ce sont les mêmes que pour la PE.

De plus, la prise d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) durant la grossesse multiplierait le risque par 2 de développer cette pathologie (8).

2.2.4. Evolution

L'HTA gravidique peut évoluer de différentes façons (6) :

- une évolution morbide rapide avec l'aggravation de l'HTA ;
- des complications maternelles et fœtales ;
- une survenue d'une PE dans 15 à 45 % des HTA gravidiques par apparition d'une protéinurie ;

Il s'agit d'une situation à faible risque maternel et fœtal, sans retentissement sur la croissance fœtale, ni sur le pronostic maternel et sans conséquences néfastes tant que

l'HTA reste modérée. La morbidité maternelle et fœtale augmente lors d'HTA sévères (6)(8)(12)(13).

Il existe un risque de récurrences lors de grossesses ultérieures, la surveillance doit donc être plus attentive pour les femmes avec des antécédents d'HTA gravidique. Elle est également associée à une augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires ou d'HTA chronique maternelles au long terme (8)(10)(13).

2.3. Pré-éclampsie

2.3.1. Incidence

Elle survient dans 0.5 à 10 % des grossesses dont 2 à 7 % de nullipares et 1 à 3 % de multipares.

Elle correspond à 10 à 20 % des grossesses avec HTA.

2.3.2. Définition

De manière générale, sa définition s'articule autour de trois principaux critères (6)(9)(10)(11)(12) :

- une HTA gravidique ;
- une protéinurie supérieure ou égale à 300 mg/24 heures ;
- une uricémie supérieure à 350 $\mu\text{mol/L}$.

La clinique est asymptomatique ou peut présenter (6)(10) :

- des œdèmes diffus, d'apparition brutale ou rapidement aggravés, effaçant les traits du visage ou affectant les doigts et les membres inférieurs ;
- une prise de poids récente et brutale.

2.3.3. Etiologie

Il s'agit d'une pathologie obstétrique spécifique de l'espèce humaine dont l'étiologie n'est pas claire mais probablement multifactorielle.

C'est un désordre multiviscéral progressif lié à un dysfonctionnement placentaire car (6) :

- l'apparition et la disparition de la pathologie coïncide généralement avec celle du placenta ;
- le retrait complet du placenta atténue les symptômes liés à ce trouble quand la pathologie apparaît durant la grossesse ;
- il peut avoir lieu en l'absence de fœtus (grossesse molaire) ;
- il est indépendant de l'environnement utérin (grossesse extra-utérine).

2.3.4. Facteurs de risque

Les facteurs de risques de la PE sont nombreux et divers.

- Génétiques

Ce sont les antécédents familiaux de pathologie vasculaire gravidique (PE, éclampsie) chez la mère et surtout chez la sœur, ainsi que les antécédents d'obésité, de diabète, de thrombophilie et les femmes afro-américaines (6)(9)(10)(12)(13).

- Immunologiques

Ce sont la primiparité, la brève période d'exposition préalable au sperme du père, l'insémination artificielle avec un sperme de donneur et la primipaternité (6)(9)(10)(12).

- Physiologiques

Il s'agit de l'âge maternel inférieur à 17-20 ans ou supérieur à 35-40 ans (6)(10)(12).

- Environnementaux

Cela peut être l'altitude, un stress physique ou psychologique (9).

- Liés aux pathologies maternelles

Ces facteurs de risque sont de deux sortes :

- les antécédents obstétricaux de pathologie vasculaire placentaire (HTA, PE, retard de croissance in utero (RCIU), hématome rétro-placentaire (HRP), mort fœtale in utero (MFIU) et éclampsie), surtout s'ils sont précoces et/ou sévères (6)(9)(10)(11)(12)(13) ;

- les antécédents personnels d'obésité (indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30), de diabète sucré et de type II, de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé (LED)), de maladies thromboemboliques secondaires à une thrombophilie et de pathologies vasculo-rénales (néphropathie chronique et/ou HTA chronique) (6)(9)(10)(11)(12).

- Liés à la grossesse

Ils dépendent de l'intervalle entre deux grossesses, une grossesse multiple, certaines anomalies congénitales ou chromosomiques du fœtus (triploïdie), une élévation de l'IMC avant la grossesse, des Doppler utérins anormaux à 18 et 24 SA et une HTA gravidique (6)(8)(9)(10)(13).

2.3.5. Evolution

La PE est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles, fœtales et néonatales dans le monde (14). La protéinurie engendre un risque de complications nettement plus important et la pathologie met alors en jeu le pronostic vital fœtal et maternel (10). Les répercussions de cette maladie gravidique s'observent sur divers organes maternels, sur la croissance fœtale et sur la quantité de liquide amniotique (8).

- Récurrence

La PE disparaît après l'accouchement et son pronostic est favorable sans risque de récurrence obligatoire (15)

- Pronostic au long terme

Les femmes atteintes de PE ont un risque élevé de développer au long terme une HTA chronique, des pathologies cardiaques ischémiques, un infarctus du myocarde. Le risque chez la progéniture de développer une HTA, des pathologies cardio-vasculaires ou une épilepsie est majoré (6)(12)(14).

La mère et le fœtus exposés à une PE requièrent un suivi au long terme et notamment une évaluation des risques et une surveillance des éventuelles maladies cardio-vasculaires.

2.3.6. Tests prédictifs

Aucun critère biologique ou clinique ne prédit la survenue d'une PE chez une femme sans facteur de risque de développement de cette pathologie.

Pour les patientes à risque, il existe quelques tests fiables.

- Doppler des artères utérines

Si l'on observe une anomalie du flux sanguin utérin entre 22 et 24 SA, il y a un risque de PE et/ou de RCIU. La valeur prédictive est forte pour le développement d'une PE sévère avant 34 SA et d'une PE avec un RCIU. C'est un examen prédictif mais uniquement chez les patientes à haut risque (femmes ayant au moins un antécédent de PE précoce et sévère) (6).

- Marqueurs sériques du second trimestre utilisés pour le dépistage de la trisomie 21

Un taux élevé d'hormone gonadotrophique chorionique ou d'alpha-fœtoprotéine (sans anomalie de fermeture du tube neural) témoignent d'une augmentation du risque de survenue de PE, de RCIU, de MFIU ou de prématurité (6).

- Perspectives

Il existe des recherches en cours pour combiner les facteurs de risque maternels, les marqueurs biochimiques précoces et les Doppler au premier et second trimestres dans le but d'atteindre un protocole de prédiction de la PE.

Les biomarqueurs de diagnostic précoce et de prévention en cours d'évaluation sont notamment la protéine tyrosine-kinase sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1), la glycoprotéine sEng (soluble endoglin), le facteur de croissance placentaire (PIGF), les podocytes urinaires (cellules épithéliales différenciées du glomérule rénal) et la protéine placentaire PP-13 (14).

2.4. Pré-éclampsie surajoutée

2.4.1. Incidence

Elle survient dans 25 à 30 % des HTA chroniques.

2.4.2. Définition

Elle se définit par l'apparition secondaire d'une protéinurie supérieure à 300 mg/24 heures chez une femme atteinte d'une HTA chronique, usuellement durant le troisième trimestre de grossesse (6)(9).

2.4.3. Facteur de risque

Il s'agit de l'HTA chronique (12).

2.4.4. Evolution

Elle est la cause majeure de l'augmentation aiguë de la morbidité et de la mortalité maternofoetales. Il s'agit de la complication la plus sérieuse de l'HTA chronique et son pronostic est défavorable (pronostic maternofoetal plus sévère que pour une PE de novo) (13).

3. Physiopathologie

Pour cette maladie gravidique, elle est caractérisée par la diversité et la complexité des processus, si bien que notre compréhension reste encore relativement limitée. Les perturbations aboutissant à cette pathologie complexe débutent bien avant 20 SA et les manifestations cliniques ne représentent qu'une étape tardive de la maladie (16).

Son étiologie semble multifactorielle et les facteurs incriminés dans la progression de la maladie sont principalement :

- une anomalie placentaire et la théorie de l'hypoxie/ischémie ;
- un déséquilibre angiogénique ;
- un stress oxydatif ;
- une réponse inflammatoire exagérée et une dysfonction immunologique ;
- un milieu hémodynamique perturbé.

Il en résulte une cascade de réactions convergeant vers une dysfonction endothéliale, principale cause des symptômes cliniques caractéristiques de la maladie (9) :

- une déficience de l'endothélium hépatique à l'origine de douleurs épigastriques, d'un hématome sous-capsulaire du foie ou d'un syndrome HELLP ;
- une déficience de l'endothélium cérébral provoquant des troubles neurologiques (éclampsie) ;
- une déficience de l'endothélium placentaire à l'origine d'un HRP ;
- une promotion d'une anémie hémolytique microangiopathique ;
- des désordres rénaux à l'origine de la protéinurie, de l'HTA par vasoconstriction et de l'insuffisance rénale par diminution de la filtration glomérulaire.

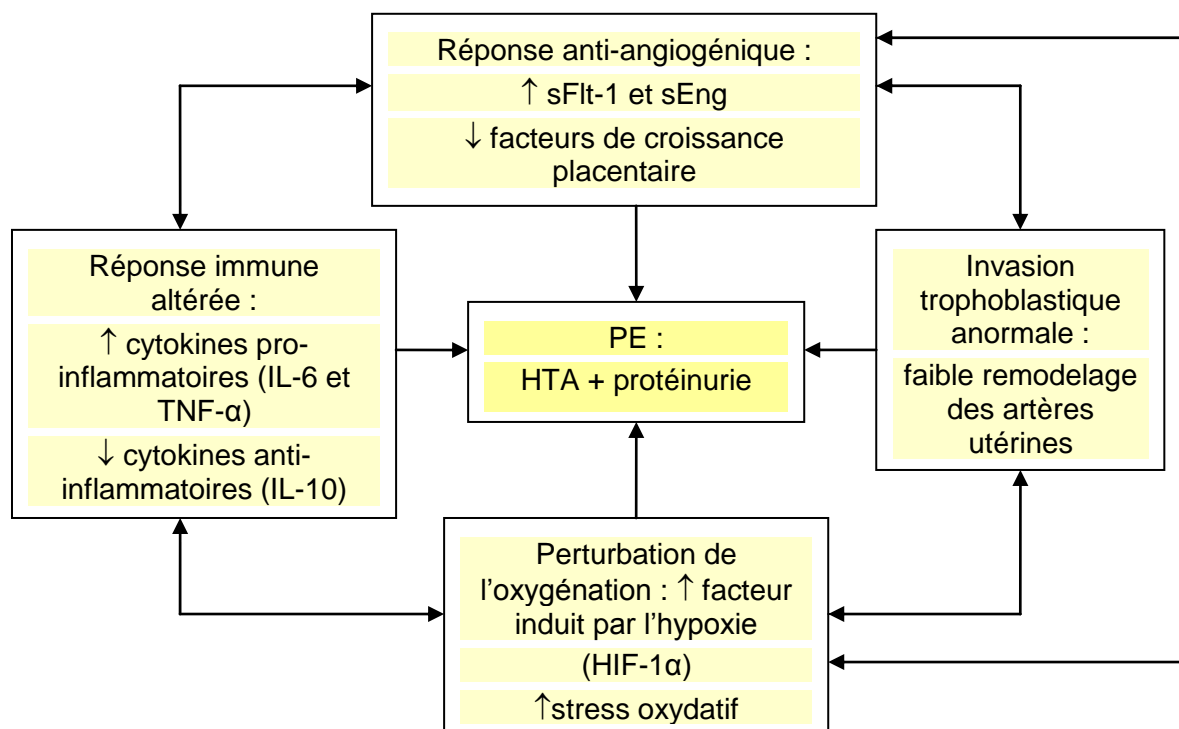


Figure 2 : Facteurs contribuant à la physiopathologie de la pré-éclampsie (16)

3.1. Anomalie placentaire

Lors d'une grossesse normale, le développement placentaire débute par l'invasion trophoblastique de l'artère utérine et des artères spiralées myométriales. Les cellules trophoblastiques bouchent les artères spiralées, maintenant ainsi un environnement utérin hypoxique (6)(9)(16).

L'hypoxie transitoire stimule le facteur induit par l'hypoxie (HIF-1 α) qui active à son tour le facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF) (substance pro-angiogène responsable du développement placentaire) ce qui induit l'angiogénèse. Quand l'invasion des vaisseaux maternels est terminée, de forts taux d'oxygène réapparaissent provoquant l'arrêt de la prolifération et l'initiation de la différenciation des cellules trophoblastiques (16).

Au final, les artères utérines spiralées gagnent en élasticité et perdent leur sensibilité aux agents vasoconstricteurs (prostaglandines, endothélines, monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO)...). Cela permet un afflux important de sang vers le placenta et le développement fœtal (6)(14).

Dans cette pathologie gravidique, l'invasion trophoblastique est incomplète voire absente. Les artères spiralées myométriales conservent donc toutes leurs propriétés. L'absence de diminution des résistances vasculaires ne permet pas une perfusion utéro-placentaire satisfaisante (9).

Le placenta ischémié libère ainsi dans la circulation maternelle des facteurs délétères pour l'endothélium (cytokines, radicaux libres dérivés de l'oxygène,...) responsables des manifestations maternelles et fœtales (6)(12)(13).

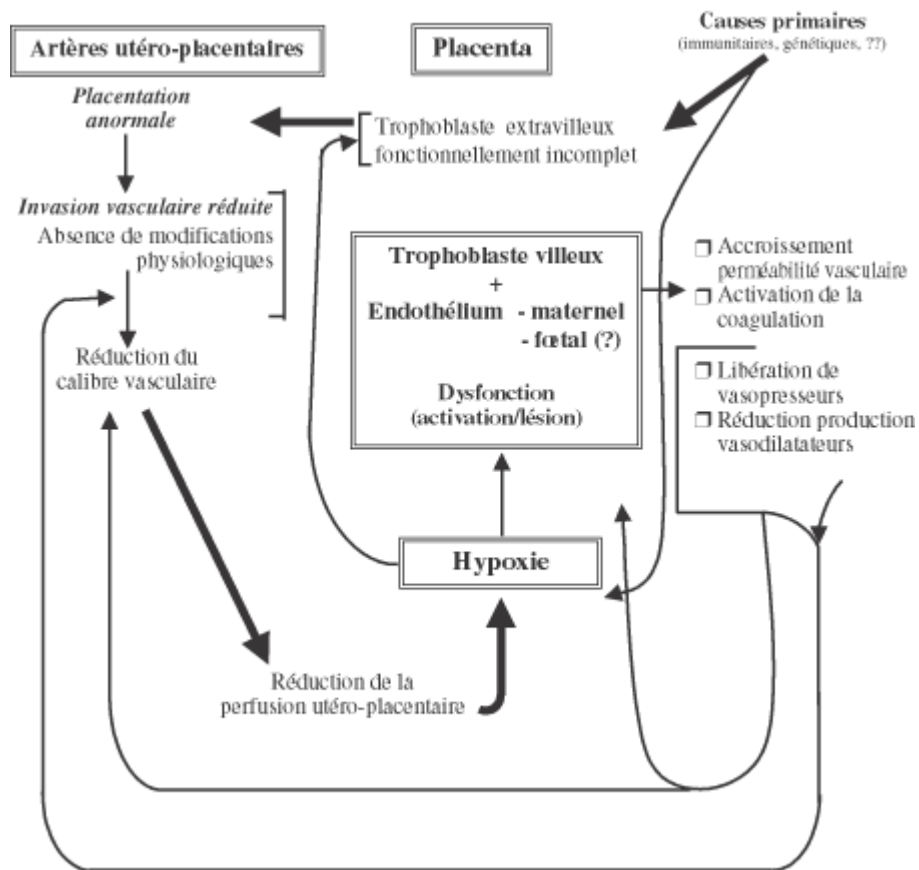


Figure 3 : Anomalie placentaire et conséquences (17)

3.2. Facteurs angiogéniques

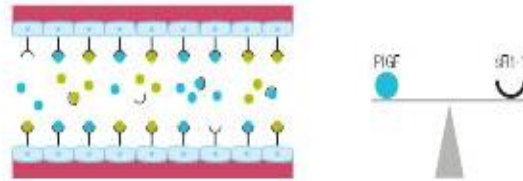
L'équilibre entre les facteurs pro-angiogènes et les facteurs anti-angiogènes est important dans le développement placentaire normal. Ainsi, le début d'une grossesse est marqué par des taux élevés de PIGF et de VEGF et des taux bas de sFlt-1 et de sEng ce qui provoque un environnement pro-angiogénique (14)(16).

Le PIGF est une substance pro-angiogénique responsable du développement du placenta (comme le VEGF). La protéine tyrosine-kinase sFlt-1 (variante soluble du récepteur du VEGF) est un antagoniste du VEGF. La glycoprotéine sEng est un inhibiteur de la formation capillaire par antagonisme du facteur de croissance transformant (TGF- β) (16).

Dans cette pathologie gravidique, il existe un déséquilibre angiogénique. Le placenta hypoxié libère des facteurs anti-angiogéniques comme le sFlt-1 et le sEng. Il en résulte un état anti-angiogénique impliqué dans la dysfonction endothéliale systémique (14)(16).

Equilibre PlGF et sFlt-1 lors d'une grossesse normale

Vasodilatation



Déséquilibre PlGF et sFlt-1 lors d'une grossesse pré-éclampsique

Vasoconstriction



Y Flt-1
● VEGF
● PlGF
○ sFlt-1

Dans la pré-éclampsie, sFlt-1 est libéré par le placenta anormal et ses concentrations augmentent tandis que la concentration du PlGF libre diminue. Ce déséquilibre des facteurs circulants est jugé responsable de l'augmentation de l'inflammation vasculaire maternelle, aboutissant à une dysfonction endothéliale et, par conséquent, à des signes cliniques de pré-éclampsie.

Figure 4 : Déséquilibre angiogénique (18)

3.3. Stress oxydatif

Le remodelage des vaisseaux utérins et placentaires génèrent des radicaux libres contrôlés normalement par un niveau adéquat d'antioxydants (16).

Le placenta hypoxié/ischémié libère des espèces réactives d'oxygène. Il se produit alors une élévation du taux de produits oxydés à l'origine d'un déséquilibre avec la défense antioxydante (catalases, glutathion peroxydase et superoxyde dismutase) et donc, d'un stress oxydatif (14)(16).

L'accumulation de métabolites oxydés (notamment des radicaux libres) entraîne une dysfonction vasculaire endothéliale responsable du tableau clinique maternel.

3.4. Immunité et inflammation

Lors d'une grossesse normale, on observe une diminution de la réponse immunitaire innée qui pourrait nuire au fœtus et induire un rejet (par la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine IL-2, l'IL-12, l'interféron (Ifn) γ et le facteur de nécrose tumorale TNF- α). Elle laisse la place à une réponse immunitaire humorale qui protège le fœtus (16).

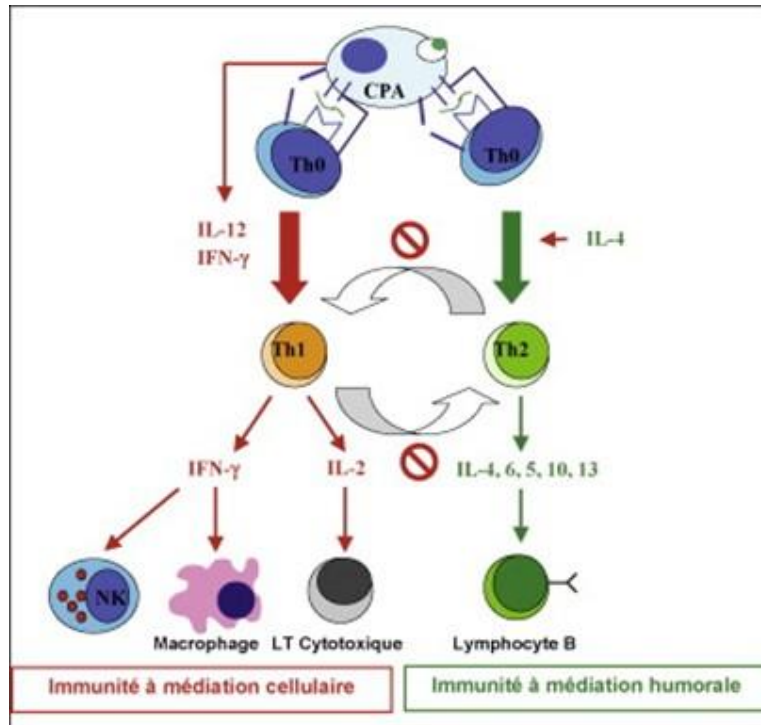


Figure 5 : Immunité innée et immunité humorale (19)

L'ischémie du placenta provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires et on observe une augmentation de la sécrétion du TNF- α , de l'Ifn γ et de l'interleukine IL-6 dans la circulation maternelle et fœtale. Le déséquilibre immunologique engendré est responsable d'une réponse vasculaire inflammatoire exagérée à l'origine de dommages endothéliaux et d'une vasoconstriction (16).

3.5. Prostaglandines

Comme décrit précédemment, l'ischémie utéro-placentaire provoque une altération du fonctionnement de l'endothélium vasculaire aboutissant à une activation plaquettaire et à une activation locale ou disséminée de la cascade de coagulation (9).

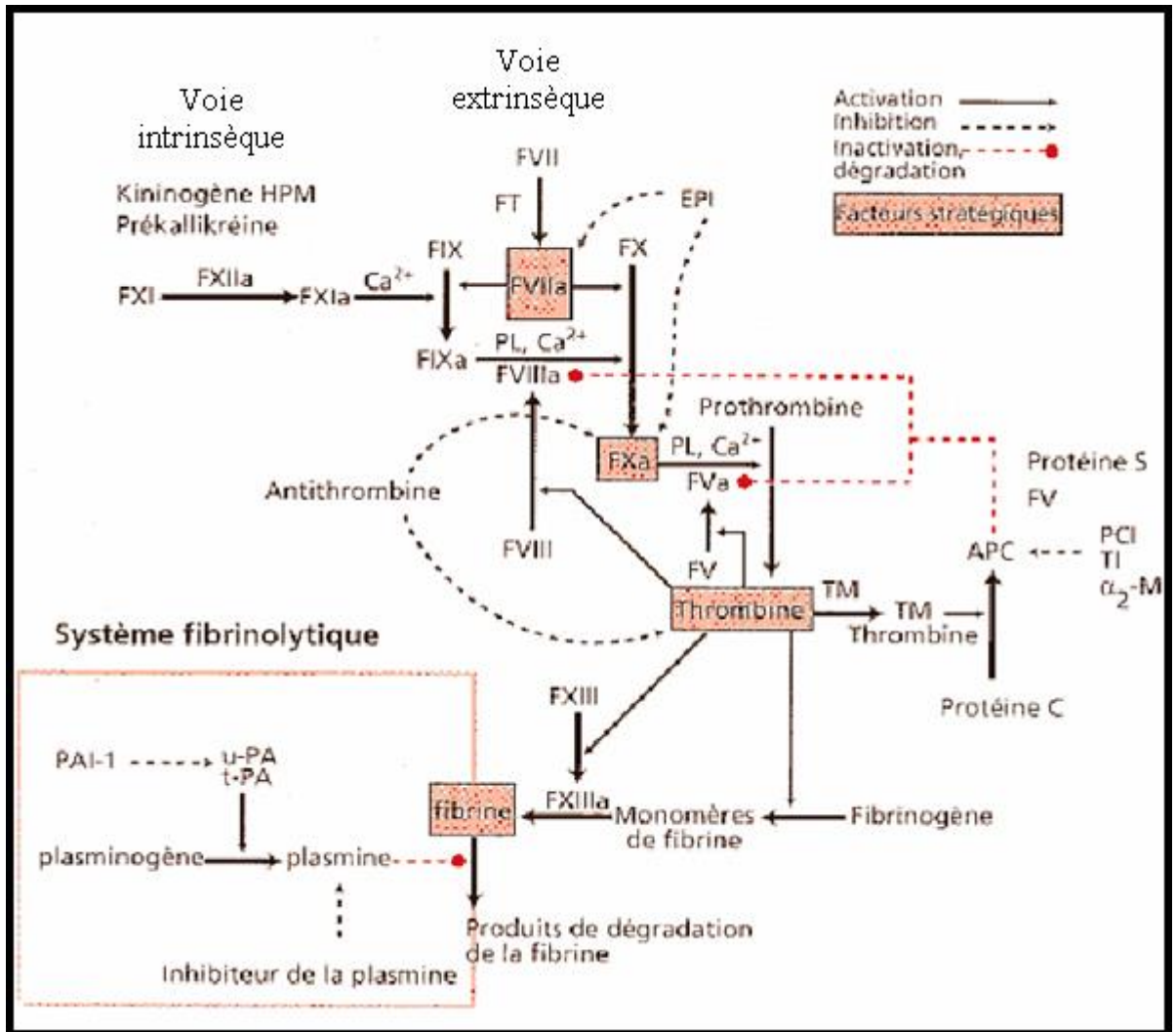


Figure 6 : Cascade de coagulation (20)

Ce phénomène se produit notamment par l'intermédiaire d'un déficit en prostacycline et d'un excès de thromboxane-A₂ (9). La prostacycline est produite dans les cellules endothéliales et entraîne une vasodilatation et une diminution de l'agrégation plaquettaire. Le thromboxane-A₂ provient des plaquettes, provoque une vasoconstriction et stimule l'agrégation plaquettaire (10)(15).

Le mécanisme sous-jacent de cette pathologie pourrait être un déséquilibre entre la production de ces deux prostaglandines car un bon équilibre entre celles-ci est également nécessaire pour assurer la foetalisation des artères spiralées (10).

4. Complications

4.1. Complications maternelles

4.1.1. Pré-éclampsie sévère

- Incidence

Elle apparaît dans moins de 1 % des grossesses.

- Définition

Il s'agit d'une forme révélatrice ou de l'aggravation de la triade classique (HTA, protéinurie et œdèmes) (9).

- Diagnostic

Le diagnostic de la PE sévère est établi par la présence d'un ou de plusieurs des critères suivants :

- une HTA grave avec une PAS supérieure ou égale à 160 mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 110 mmHg (6)(9)(10) ;

- une altération de la fonction rénale avec une protéinurie plus marquée, une oligurie (diminution du volume urinaire), une hypercréatinémie et une hyperuricémie (6)(8)(9)(10) ;

- une altération de la fonction hépatique avec une élévation importante de la lactate déshydrogénase (LDH), des enzymes hépatiques et des douleurs épigastriques sévères (8)(9) ;

- une altération de la fonction hématologique avec une thrombopénie, une hémolyse, une coagulopathie de consommation, une hémococoncentration et une hypoalbuminémie (8)(9)(10) ;

- une altération clinique se manifestant par :

- des troubles du système nerveux central : hyperréflexie ostéotendineuse et/ou réflexes ostéotendineux polycinétiques et/ou diffusés, céphalée sévère persistante, scotome (tache aveugle dans le champ visuel), phosphènes (lumière ou taches dans

le champ visuel), acouphènes (sensation auditive de bourdonnements, de sifflements ou de tintements) (6)(9)(10)

- des hépatalgies (8)
- des douleurs épigastriques (barre épigastrique) (6)(10)
- des nausées et des vomissements (8)(9)
- un œdème aigu du poumon (OAP) se manifestant par une dyspnée d'effort ou une cyanose, des douleurs thoraciques (8)(9)(10) ;

- des manifestations fœtales telles qu'un RCIU et un oligoamnios (diminution de la quantité de liquide amniotique) (8) ;

- une éclampsie (9) ;

- un syndrome HELLP (6) ;

- Complications

La mortalité périnatale (de la naissance jusqu'au septième jour) est très augmentée. La PE sévère provoque un risque d'HRP, de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d'éclampsie et d'hémorragie cérébrale (10).

4.1.2. Syndrome HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet count

- Incidence

Il survient dans 0.17 à 0.9 % des grossesses dont 2 à 12 % des grossesses avec une PE et 10 à 25 % des grossesses avec une PE sévère.

Son incidence augmente avec le type caucasien et la multiparité (10).

- Critères diagnostiques

Ils sont au nombre de trois :

- une hémolyse aigue intravasculaire caractérisée par la présence de schizocytes, l'effondrement de l'haptoglobulinémie et une élévation de la LDH et de la bilirubine totale (6)(9)(10) ;

- une cytolyse hépatique mise en évidence par une élévation des transaminases hépatiques et de la LDH (9)(10) ;

- une thrombopénie périphérique (6)(9)(10).

Il est possible de stratifier ce syndrome selon le nombre de plaquettes et d'enzymes hépatiques.

	classe 1	classe 2	classe 3
plaquettes	$\leq 50.10^9/L$	$\leq 100.10^9/L$ mais $\geq 50.10^9/L$	$\leq 150.10^9/L$ mais $\geq 100.10^9/L$
enzymes hépatiques ALAT ou ASAT	≥ 70 UI/L	≥ 70 UI/L	≥ 40 UI/L
LDH	≥ 600 UI/L	≥ 600 UI/L	≥ 600 UI/L

Tableau 3 : Classification Mississipi (21)

- Clinique

Environ 70 % des syndromes HELLP apparaissent avant la délivrance. Certains cas débutent ou s'aggravent dans les premières 48 heures du PP. La survenue est généralement rapide (6)(9)(10).

Aucun symptôme n'est pathognomonique (tous peuvent se rencontrer dans la PE sévère) (9)(10). Cette pathologie peut se développer sans aucun signe de gravité préalable (HELLP dissocié) et son pronostic est identique à celui du syndrome HELLP compliquant une PE (6)(9).

L'évolution se fait généralement vers la guérison complète en quelques jours après l'accouchement (21).

- Complications

Il s'agit d'une maladie grave donc le risque est important pour la mère et son fœtus (large éventail de complications). Elle provoque une augmentation de la morbidité et de la mortalité maternofoetales (6)(9).

- Risque de récurrence

Le risque de récurrence est de 2.1 à 19 %. Environ 20 % des femmes ayant subi un syndrome HELLP présenteront une certaine forme d'HTA gestationnelle lors d'une grossesse ultérieure avec un risque accru de complications obstétricales (prématurité, HTA gravidique, mortalité néonatale accrue) si les antécédents de syndrome HELLP sont survenus avant 28 SA ou au cours de celle-ci (21).

4.1.3. Eclampsie

- Incidence

Elle survient dans 0.03 à 0.1 % des grossesses.

C'est une complication rare (1 à 2 % des PE) mais grave (2 à 5 % de mortalité maternelle).

- Définition

Cette pathologie se caractérise par la survenue d'une crise convulsive tonico-clonique à répétition et/ou de troubles de la conscience dans un contexte de pathologie hypertensive durant la grossesse (6)(9)(10)

- Clinique

En général, la crise éclamptique apparaît dans la seconde moitié de la grossesse (8). Environ 20 à 30 % se déclarent en PP.

Elle peut survenir sans signes prédictifs, en particulier avant 28 SA mais 85 % sont précédées d'une phase plus ou moins longue de PE modérée ou sévère avec les signes cliniques suivants (6)(9)(10)(12) :

- des céphalées frontales ou en casque et pulsatiles avec une adynamie, une somnolence et des vertiges ;

- des troubles visuels avec des phosphènes et une amaurose (perte de la vision) transitoire ;
- des bourdonnements d'oreille ;
- une hyperréflexie ostéotendineuse et des clonies des extrémités ;
- des douleurs épigastriques ;
- une rapide prise de poids induite par l'apparition d'œdèmes ;
- une HTA sévère avec des chiffres tensionnels supérieurs à 160/110 mmHg.

La crise éclamptique se déroule en quatre étapes (6)(9)(10) :

- une phase d'invasion (5 à 30 secondes) intéressant la face (fasciculations péribuccales), le cou et les membres inférieurs ;
- une phase tonique (30 secondes) correspondant à une hypertonie généralisée (hypertonie de tout le corps, tête en hyperextension, yeux révolvés, mâchoire crispée, morsure de la langue et respiration bloquée puis bruyante) ;
- une phase clonique (1 à 2 minutes) où tous les muscles sont animés de mouvements saccadés ;
- une phase d'hébétude pouvant laisser la place à un réel coma (10 à 30 minutes) en cas de répétition des crises, mimant ainsi un « état de mal épileptique ».

- Complications

Elles sont diverses : hémorragie cérébrale, asphyxie, défaillance cardiaque, OAP, CIVD, insuffisance rénale aigue, décollement placentaire, rupture hépatique, décollement rétinien et mort fœtale (9)(10).

4.1.4. Hématome rétro-placentaire

- Incidence

Il aggrave 3 à 5 % des grossesses avec PE sévère. Il survient dans 20 à 50 % des cas dans un contexte d'HTA.

- Définition

Cette pathologie correspond à un hématome situé sous la plaque basale du placenta interrompant la circulation maternofoetale et responsable rapidement de troubles hémodynamiques, d'anomalies de la coagulation et de souffrance fœtale (diminution de

l'oxygénation et de l'alimentation) aigue (9). Il en résulte un décollement prématuré du placenta normalement inséré avant la naissance et la mise en jeu du pronostic vital de la mère et du fœtus (6)(9).

- Diagnostic

Sa survenue est brutale et le plus souvent imprévisible.

La clinique est trompeuse (6)(9) :

- des douleurs abdominales intenses et permanentes ;
- des métrorragies (saignements génitaux en dehors des règles) isolées, peu abondantes de sang noirâtre incoagulable ;
- des contractures utérines douloureuses permanentes et l'augmentation de la hauteur utérine.

La patiente présente également une protéinurie significative et une oligurie (6)(9).

- Complications

Les complications sont la MFIU et celles liées à une CIVD ou une PE éventuellement associée à ce trouble pour la mère (9).

4.1.5. Hématome sous-capsulaire du foie

C'est une complication de la PE sévère et du syndrome HELLP, exceptionnelle mais extrêmement redoutée. Il peut également apparaître en post partum (6)(10).

Au niveau de la clinique, des douleurs épigastriques très sévères, voire une barre épigastrique (ou des douleurs au niveau de l'hypochondre droit (région sous le diaphragme)) irradiant vers le dos surviennent de façon soudaine avec de possibles nausées et vomissements (6)(10).

Les deux principales complications de cette pathologie sont l'hémorragie interne et la rupture hépatique. La rupture spontanée d'un hématome hépatique sous-capsulaire est rare mais mortelle dans 100 % des cas sans intervention chirurgicale (6)(10).

4.2. Complications fœtales

4.2.1. Retard de croissance in utero et petit poids de naissance

Le RCIU apparaît dans 7 à 20 % des grossesses avec HTA et dans 30 % des éclampsies. Il n'existe pas de parallèle strict entre les chiffres tensionnels mesurés chez la mère et la sévérité du RCIU. Son apparition est le plus souvent tardive, au troisième trimestre. Le plus souvent, l'hypotrophie est disharmonieuse, ne touchant que le périmètre abdominal (6)(9).

4.2.2. Mort fœtale in utero

Elle apparaît dans 2 à 5 % des grossesses avec HTA. La MFIU survient soit après une longue évolution de la souffrance fœtale chronique ou d'un RCIU (rare si la surveillance est correcte), soit brutalement, sans aucun signe annonciateur, en particulier lors d'un accès hypertensif, d'un HRP ou d'une crise éclamptique (6)(9).

4.2.3. Prématurité et mort néonatale précoce

La mortalité et la morbidité périnatales dépendent principalement de l'âge gestationnel à la survenue de la maladie. Les principales causes de décès néonatal sont la prématurité et l'hypotrophie associée. La majorité des complications néonatales est attribuable à la prématurité (6)(9).

La mortalité peut être extrême (inférieure à 28 SA) et elle est la conséquence d'une prématurité soit spontanée, soit induite (extraction fœtale dans un but thérapeutique) (6)(9).

Chapitre 2 : Les antihypertenseurs

1. Les bêtabloquants

1.1. Généralités

Cette classe thérapeutique possède une caractéristique commune : une activité antagoniste compétitive sur les récepteurs bêta-adrénergiques (notamment au niveau du cœur), à l'origine d'une diminution de la fréquence cardiaque et donc de la PA (10)(22).

Tissus et Récepteurs	Effets du blocage des récepteurs par un β -bloquant
Vaisseaux : $\beta 2$	Vasoconstriction => des effets secondaires vasculaires peuvent apparaître : risque de vasoconstriction périphérique (syndrome de Raynaud)
Bronches : $\beta 2$	Bronchoconstriction => des troubles respiratoires peuvent apparaître (asthme...)
Cœur : $\beta 1$	Inotrope négatif (la force de contraction cardiaque diminue) Chronotrope négatif (la fréquence cardiaque diminue) => la pression artérielle diminue
Rein : $\beta 1$	↓ sécrétion de rénine => ↓ formation angiotensine II => la pression artérielle diminue
Œil : $\beta 2$	↓ sécrétion humeur aqueuse => la pression intra-oculaire diminue
Muscle squelettique : $\beta 2$	↓ tremblements

Tableau 4 : Mécanisme d'action des bêtabloquants (23)

Ils sont contre-indiqués lors d'asthme ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Les effets indésirables sont notamment une hypoglycémie, une bradycardie, une hypotension, un refroidissement des extrémités et une inhibition des mécanismes compensatoires cardio-vasculaires (22).

1.2. Etat des connaissances

1.2.1. Aspect malformatif

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au premier trimestre sont dans l'ensemble assez peu nombreuses, mais aucun effet malformatif n'est retenu à ce jour pour les bêtabloquants (24).

Cette classe thérapeutique n'a pas montré de tératogénicité (induction de malformations morphologiques) chez l'animal (6).

1.2.2. Aspect fœtal et néonatal

Selon les molécules, les données publiées chez les femmes enceintes exposées aux second et troisième trimestres vont de très nombreuses (labétalol, propranolol, oxprénolol et aténolol) à inexistantes (cartéolol, tertatolol, nébivolol) (24).

Des effets fœtaux sont décrits d'une manière générale avec les bêtabloquants, du fait de la diminution de la perfusion utéroplacentaire qu'ils induisent. Ainsi, un RCIU est parfois décrit et en particulier avec l'aténolol Ténormine[®], ce d'autant que le traitement est débuté tôt dans la grossesse.

Le rôle de la pathologie maternelle est difficile à dissocier de celui du médicament. Cependant, la diminution du débit cardiaque maternel entraînée par les bêtabloquants pourrait être un facteur aggravant (6)(22)(25).

Par ailleurs, il a aussi été décrit quelques cas de bradycardies fœtales (10).

Des effets néonataux sont décrits d'une manière générale avec les bêtabloquants. Ils sont susceptibles de survenir même en cas d'exposition à une molécule pour laquelle il n'y a pas de données publiées, ainsi que lors de l'utilisation par voie oculaire.

Ces effets s'expliquent par le passage de la barrière placentaire par ces molécules et la rémanence de l'activité bêtabloquante plusieurs jours après la naissance. Bien que cette rémanence soit le plus souvent sans conséquence clinique, des effets indésirables peuvent apparaître (24).

Chez les nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement (quelle que soit la molécule), une hypoglycémie, une bradycardie et une hypotension peuvent parfois survenir. Elles apparaissent le plus souvent dans les 24 premières heures de la vie et peuvent durer jusqu'à 3 ou 4 jours, voire plus si la demi-vie de la molécule est longue (6)(11)(24)(25).

Très rarement, une défaillance cardiaque néonatale peut survenir. En effet, le bêta-blocage entraîne une incapacité d'adaptation cardiaque à une situation de stress ou d'effort (accouchement difficile, souffrance fœtale aigue,...) (24).

Enfin, il n'existe pas d'études au long terme sur les enfants nés de mères traitées par un bêtabloquant au cours de sa grossesse (6).

1.3. En pratique

On choisira de préférence, quel que soit le terme de la grossesse, le labétalol Trandate[®] (bêtabloquant le plus évalué en cours de grossesse).

S'il ne convient pas, l'oxprénolol Trasicor[®] pourra être utilisé.

Si ces options ne sont pas adaptées, l'utilisation des molécules suivantes est envisageable, sous vigilance renforcée, quel que soit le terme de la grossesse : acébutolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, cartéolol, céliprolol, métoprolol, nadolol, nébivolol, pindolol, propranolol, tertatolol et timolol (24).

Il sera utilisé par voie orale (VO) hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'HTA légère à modérée.

Si le bêtabloquant, quel qu'il soit, est poursuivi jusqu'à l'accouchement, l'information doit être transmise à l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter la surveillance du nouveau-né (PA, fréquence cardiaque et glycémie) pendant au minimum 3 à 5 jours (15).

Si l'aténolol est utilisé au cours de la grossesse, il faut prévoir une surveillance de la croissance fœtale, ce d'autant qu'il a été instauré tôt (premier trimestre et début du second trimestre) (24).

En ce qui concerne l'allaitement, l'administration du labétalol, du propranolol Avlocardyl[®] ou de l'oxprénolol sera à privilégier (24).

1.4. Cas particulier du labétalol Trandate®

Cette molécule bénéficie d'une double activité, ce qui la rend particulière au sein de la classe thérapeutique des bêtabloquants (6)(9) :

- une activité bêtabloquante permettant un antagonisme compétitif non sélectif sur les récepteurs bêta-adrénergiques et donc une diminution de la fréquence cardiaque ;
- une activité alpha-bloquante induisant un antagonisme sélectif sur les récepteurs alpha-1 et donc une diminution des résistances vasculaires périphériques.

L'activité bêtabloquante est supérieure à l'activité alpha-bloquante.

Cette particularité explique qu'il ne soit pas observé de tachycardie réflexe ni d'effets péjoratifs sur la perfusion cérébrale, ni sur le débit utéroplacentaire et l'index de résistance de l'artère ombilicale (6)(9)(10).

Le labétalol est le bêtabloquant le mieux évalué en terme d'effets indésirables et bénéficie d'une bonne tolérance, ce qui amène à le privilégier en l'absence de contre-indication. En effet, cette molécule présente des effets peu intenses et transitoires, dont ceux observés de manière générale avec cette classe thérapeutique et ceux habituellement imputables aux molécules alphabloquantes (congestion nasale, picotement du cuir chevelu, troubles mictionnels) (8)(22).

Hors AMM, il est utilisé par VO dans le traitement de l'HTA légère à modérée.

Par voie intraveineuse (IV), il est le seul bêtabloquant à posséder une AMM dans l'urgence hypertensive.

Fiche AMM du Labétalol (22)

<u>Présentation</u>	ampoule de 20 mL à 5 mg/mL.
<u>Indication</u>	traitement de l'HTA accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme, notamment lors de certaines PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel.
<u>Posologie</u>	injection IV directe avec dose de charge de 1 mg/kg sur 1 minute puis renouvellement possible par une injection IV directe lente de la même dose après un délai de 10 minutes ; relais soit par VO (30 minutes après arrêt perfusion) de 200 ou 400 mg toutes les 6 heures et adaptation posologique les jours suivants, soit par une perfusion d'entretien à débit continu (réservé aux formes les plus sévères) de 0.1 mg/kg/h ; si la forme est particulièrement sévère, la posologie d'entretien peut être renouvelée, doublée, voire triplée.
<u>Précautions d'emploi</u>	en raison du risque de menace, voire de mort fœtale, la baisse tensionnelle doit être progressive et toujours contrôlée ; une adaptation posologique est nécessaire chez l'insuffisant hépatique ; chez le diabétique, il est important de prévenir la maladie et de renforcer l'autosurveillance glycémique en début de traitement (les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués : tachycardie, palpitations et sueurs).

2. Les antagonistes calciques

2.1. Généralités

Cette classe thérapeutique agit par l'inhibition de la pénétration des ions calcium dans la cellule musculaire, bloquant ainsi la production d'énergie et donc, la contraction musculaire.

Le blocage des canaux calciques voltage dépendants de type L (lents) s'opère principalement dans les cellules musculaires cardiaques et les fibres lisses vasculaires (22) :

- au niveau des fibres cardiaques, cela induit une diminution de la contractilité et un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ainsi qu'une diminution de la fréquence cardiaque ;

- au niveau des fibres lisses vasculaires, cela provoque une relaxation et donc une diminution de la résistance artérielle entraînant une baisse de la PA.

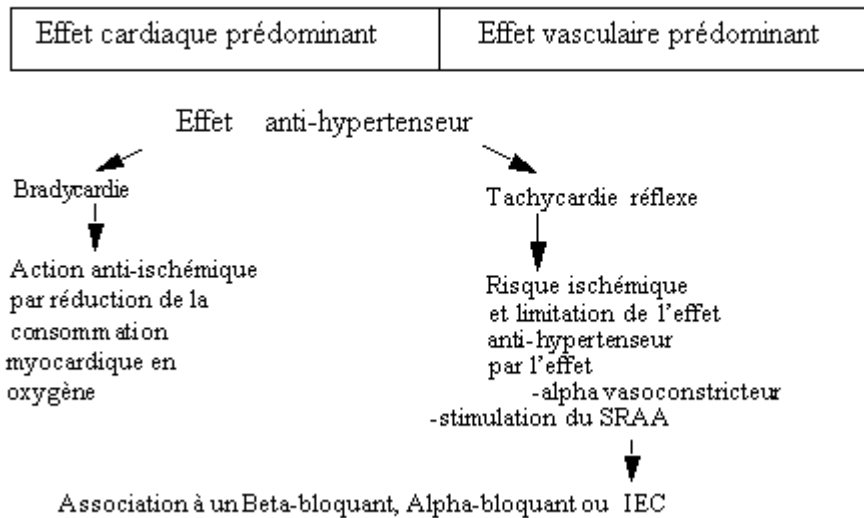


Figure 7 : Mécanisme d'action des antagonistes calciques (26)

Aucun effet indésirable fœtal ou néonatal n'est décrit à ce jour : l'effet vasodilatateur maternel est observé sans retentissement sur la perfusion placentaire (15).

L'utilisation de ces molécules en association avec le sulfate de magnésium, indiqué dans la prévention et le traitement des convulsions éclamptiques, est controversée : une surveillance clinique renforcée est préconisée. En effet, leur association serait à l'origine de la potentialisation des effets de chacun au niveau des canaux calciques. Des hypotensions artérielles sévères ont été observées (9).

2.2. Dihydropyridines

Dans le cadre d'une utilisation au cours de la grossesse, il est préférable de choisir les dihydropyridines, car elles ne possèdent pas d'effet bradycardisant (15).

On préférera la nifédipine Adalate® en première intention (dihydropyridine dont le recul sur l'utilisation quel que soit le terme est le plus important) ou la nicardipine Loxen® en deuxième intention.

Si ces options ne sont pas adaptées, l'utilisation d'un autre inhibiteur calcique est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.

Du fait de la vasodilatation périphérique prédominante chez les dihydropyridines, on peut observer chez la mère des rougeurs du visage, des céphalées, des bouffées de chaleur et des sensations de vertiges (6)(8)(9).

2.2.1. Nifédipine Adalate®

- Etat des connaissances

- Aspect malformatif :

Au premier trimestre de la grossesse, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la nifédipine sont peu nombreuses mais le recul est important et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

Chez l'animal, les résultats des différentes expérimentations ne permettent pas de considérer qu'elle soit tératogène (24).

- Aspect foetal et néonatal :

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la nifédipine aux second et/ou troisième trimestres sont très nombreuses et rassurantes (24).

Aucun effet foetotoxique n'est apparu à ce jour.

Il n'existe pas d'effet tocolytique (diminution des contractions utérines) aux doses utilisées comme antihypertenseur (9).

- En pratique

En prévision d'une grossesse, la nifédipine pourra être poursuivie.

Son utilisation est possible quel que soit le terme, car il s'agit de l'inhibiteur calcique le mieux évalué (24).

Toutefois, il reste prudent de l'éviter au premier trimestre de la grossesse, et si une exposition à cette molécule a lieu pendant cette période, une surveillance prénatale orientée au niveau du cœur et du squelette peut être envisagée (8)(22).

La nifédipine est utilisée par VO hors AMM, en seconde intention, dans le traitement de l'HTA non sévère et sévère (alternative au labétalol).

La voie sublinguale est à proscrire en cours de grossesse car elle s'avère efficace et facile d'emploi mais expose à une hypotension maternelle importante associée à une détresse fœtale majeure donc sa manipulation est difficile pendant cette période. L'administration par VO sera privilégiée car l'efficacité antihypertensive est comparable mais la rapidité d'action est moindre (9).

Son utilisation au cours de l'allaitement est possible (24).

2.2.2. Nicardipine Loxen®

- Etat des connaissances

- Aspect malformatif :

L'état des connaissances à ce sujet est le même que celui décrit pour la nifédipine (24).

- Aspect fœtal et néonatal :

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la nicardipine aux second et/ou troisième trimestres sont très nombreuses et rassurantes (24).

L'utilisation de cette molécule au cours du troisième trimestre expose à un effet tocolytique marqué pouvant entraver le déclenchement spontané du travail (22).

- En pratique

En prévision d'une grossesse ou si elle survient au cours du traitement et qu'une dihydropyridine doit être maintenue ou pour traiter une femme enceinte, l'utilisation de la nifédipine est préférable. Cependant, si la nicardipine présente un avantage (meilleure tolérance), elle pourra être utilisée (24).

Cette molécule est utilisée par VO hors AMM dans le traitement de l'HTA modérée ou sévère. Elle présente une bonne efficacité sur court, moyen et long terme, sans effets indésirables sur le fœtus ou le nouveau-né au long terme (9).

Il s'agit du seul inhibiteur calcique avec une AMM par voie IV dans le traitement de l'urgence hypertensive.

Fiche AMM de la Nicardipine (22)

<u>Présentation</u>	ampoule de 10 mL à 1 mg/mL ;
<u>Indication</u>	traitement de l'HTA accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme, notamment lors de certaines PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel ;
<u>Posologie</u>	<p>pour un effet rapide, injection IV directe de 1 mg/min jusqu'à atteindre une dose cumulée de 10 mg ou IV directe de 2.5 mg renouvelable après 10 min jusqu'à atteindre une dose cumulée de 10 mg ;</p> <p>pour un effet progressif, perfusion IV de 8 à 15 mg/h sur 30 minutes ;</p> <p>relais par perfusion continue de 2 à 4 mg/h avec une adaptation posologique par palier de 0.5 mg/h ou par VO : 60 mg x 3 prises/j ou forme à libération prolongée 50 mg x 2 prises/j (soit 100 mg/j).</p>
<u>Précautions d'emploi</u>	en raison du risque de menace, voire de mort fœtale, la baisse tensionnelle doit être progressive et toujours contrôlée administration pendant l'allaitement est à éviter mais reste possible.

2.3. Diltiazem Tildiem®

Les données sont insuffisantes concernant son éventuel effet malformatif ou fœtotoxique. Son utilisation est déconseillée pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer sans moyen de contraception efficace.

Son administration durant l'allaitement est à éviter (22).

2.4. Vérapamil Isoptine®

Les données sont insuffisantes concernant son éventuel effet malformatif ou fœtotoxique lors de son utilisation au cours du premier et du second trimestre donc, il est déconseillé de l'employer par mesure de précaution.

Son utilisation par VO pendant le troisième trimestre est envisageable, si nécessaire (après évaluation de la balance bénéfices/risques).

Son administration durant l'allaitement est possible mais sous surveillance clinique régulière du nouveau-né (22).

3. Les antihypertenseurs d'action centrale

3.1. Méthyldopa Aldomet®

C'est un antihypertenseur sympatholytique d'action centrale : il permet la stimulation des récepteurs alpha-2 adrénergiques centraux et donc, une inhibition du tonus sympathique (22).

3.1.1. Etat des connaissances

- Aspect malformatif

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la méthyldopa au premier trimestre sont peu nombreuses mais le recul est très important et aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est retenu à ce jour.

Elle n'est pas tératogène chez l'animal (24).

- Aspect fœtal et néonatal

Aux second et troisième trimestres, les données sont très nombreuses et rassurantes. Aucun effet délétère à court terme sur le fœtus et le nouveau-né, ou à long terme chez l'enfant n'a été rapporté (6).

Quelques exceptionnels cas de trémulations transitoires (tremblements de faible amplitude) ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement (24).

3.1.2. En pratique

En prévision d'une grossesse, il n'y a pas lieu d'arrêter la méthildopa.
En cours de grossesse, son utilisation est possible quel que soit le terme (24).

Cette molécule est employée par VO hors AMM dans le traitement de l'HTA légère à modérée mais elle est jugée insuffisante dans l'HTA sévère. Sa tolérance n'est pas absolue donc elle n'est pas à préconiser en première intention.

En effet, la méthildopa peut provoquer une somnolence, des sensations de vertiges, des sensations de fatigue, des nausées, des vomissements, des troubles neurologiques (sédation, mouvements anormaux,...), une anémie hémolytique, des anomalies sanguines, des atteintes hépatiques (rares cytolyses pouvant faire porter à tort le diagnostic de syndrome HELLP) et un état dépressif parfois majeur (6)(8)(11).

Elle pourra être administrée après le contrôle de la numération de la formule sanguine (NFS) (anémie hémolytique), un bilan hépatique (hépatite), et l'élimination d'un état dépressif.

Son utilisation durant l'allaitement est possible (22).

3.2. Clonidine Catapressan®

C'est un adrénolytique à action centrale et un agoniste des récepteurs de l'imidazoline. Son activité agoniste partiel des récepteurs alpha-2 centraux est à l'origine d'une diminution du tonus sympathique (22).

3.2.1. Etat des connaissances

Peu d'études ont évalué ses effets chez la femme enceinte et le fœtus mais cette molécule est fréquemment utilisée au cours de la grossesse. Aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'a été rapporté à ce jour (6)(22).

La clonidine bénéficie d'une bonne efficacité mais d'une tolérance moindre :

- une somnolence, une sécheresse buccale et une asthénie peuvent être observées chez la mère (6) ;

- les effets indésirables fœtaux sont en général peu importants mais la molécule est susceptible de diminuer les mouvements respiratoires du fœtus (15) ;

- quelques poussées hypertensives transitoires, par effet rebond, sont observées chez les nouveau-nés de mères traitées au cours du troisième trimestre de la grossesse (15)(22) ;

- des troubles du comportement à type d'hyperactivité ont été rapportés chez certains enfants (15).

3.2.2. En pratique

Au final, les données cliniques sont insuffisantes, il est donc préférable de ne pas l'utiliser au cours des 2 premiers trimestres et son utilisation pendant le troisième trimestre n'est envisageable que si nécessaire et en seconde intention, uniquement (22).

La clonidine est employée hors AMM par VO mais rarement dans le traitement de la PE sévère.

Cependant, elle bénéficie d'une AMM par voie IV dans l'urgence hypertensive.

Fiche AMM de la Clonidine (22)

<u>Présentation</u>	ampoule de 1 mL à 0.15 mg/mL ;
<u>Indication</u>	traitement de l'HTA accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme comme lors de certaines PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel (utilisation réservée à la seconde intention dans cette indication) ;
<u>Posologie</u>	injection IV directe d'une ampoule en 7 à 10 min, renouvelable toutes les 4 heures ou perfusion IV de 4 ampoules à 1.2 µg/mL ; la dose initiale est de 1.2 µg/minute et peut atteindre jusqu'à 7.2 µg/minute ; puis, soit diminution progressive de posologie, soit relais VO.
<u>Précautions d'emploi</u>	en raison du risque de menace, voire de mort fœtale, la baisse tensionnelle doit être progressive et toujours contrôlée ; l'utilisation de la voie IV s'accompagne parfois d'une majoration initiale et transitoire de la PA ; l'administration durant l'allaitement est déconseillée et nécessite une surveillance du nouveau-né.

3.3. Moxonidine Physiotens®

Cette molécule est un agoniste sélectif des récepteurs imidazoliniques I-1. Elle induit une baisse du tonus sympathique entraînant une baisse des résistances vasculaires périphériques et par conséquent, une baisse de la PA.

L'insuffisance des données évaluant son éventuel effet malformatif et fœtotoxique déconseille son utilisation durant la grossesse. De plus, du fait de son mode d'action, elle est susceptible de diminuer la pression de perfusion fœtale.

L'allaitement, durant son utilisation, est déconseillé pour les mêmes raisons (22).

3.4. Rilménidine Hypérium®

Son mécanisme d'action est identique à celui de la molécule précédente. Elle agit sur les structures vasomotrices bulbaires et en périphérie.

Les données cliniques concernant son utilisation pendant la grossesse sont insuffisantes donc son administration est à éviter chez la femme enceinte. De plus, du fait de son mode d'action, elle est susceptible de diminuer la pression de perfusion fœtale.

L'allaitement est également déconseillé durant son utilisation (22).

4. Les antihypertenseurs vasodilatateurs

4.1. Dihydralazine Népressol®

Cette molécule possède un puissant effet vasodilatateur périphérique par action directe sur le muscle lisse, principalement au niveau artériolaire. Il en résulte secondairement des réflexes compensatoires bêta-adrénergiques (tachycardie réflexe) et une rétention hydrosodée (10)(22).

4.1.1. Etat des connaissances

La dihydralazine présente une bonne efficacité mais une tolérance médiocre : une tachycardie, des palpitations, une hypotension orthostatique, une rétention hydrosodée, des céphalées, des nausées, des vomissements, un prurit, un exanthème et un flush peuvent

être observés chez la mère et une décélération du rythme cardiaque fœtal (RCF) et une bradycardie chez le fœtus.

Aucun effet tératogène chez l'animal ou chez l'homme n'a été observé à ce jour (6)(22)(25).

4.1.2. En pratique

Les données sont insuffisantes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique, donc son utilisation est déconseillée lors des deux premiers trimestres.

Aucun effet fœtotoxique n'a été démontré lors de l'emploi de cette molécule au troisième trimestre donc son utilisation est possible au cours de cette période, mais uniquement si nécessaire : pas en première intention et réservée aux formes graves de PE par voie IV (22).

Fiche AMM de la Dihydralazine (22)

<u>Présentation</u>	ampoule à 25 mg/2 mL ;
<u>Indication</u>	traitement de certaines PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel ; en l'absence de contre-indication, son utilisation est possible en association avec un bêtabloquant ou la méthyldopa.
<u>Posologie</u>	perfusion IV continue à la pompe : 50 à 100 mg/j (2 à 5 mg/h) ; si voie IV directe nécessaire : 6.25 mg sont en 2 à 4 minutes avec la possibilité de renouveler l'administration après un délai de 20 à 30 minutes.
<u>Précautions d'emploi</u>	en raison du risque de menace, voire de mort fœtale, la baisse tensionnelle doit être progressive et toujours contrôlée ; l'équipe médicale doit s'assurer d'un contrôle continu de la fréquence cardiaque et de la PA maternelles et du RCF ; l'administration durant l'allaitement est possible.

4.2. Urapidil Eupressyl®

C'est un antihypertenseur adrénolytique à action périphérique et un alpha-bloquant. Il induit une vasodilatation par (22) :

- blocage des récepteurs alpha-1 post-synaptiques périphériques ;
- effet sur la régulation centrale de la PA et du tonus sympathique par une inhibition des récepteurs alpha-1 adrénergiques et une stimulation des récepteurs sérotoninergiques 1a.

Il ne possède pas d'AMM chez la femme enceinte car les données cliniques sont insuffisantes. Malgré tout, il est utilisé en IV en seconde intention dans le traitement de l'urgence hypertensive car il passe peu la barrière placentaire et présente peu d'effets indésirables néonataux. De plus, il peut être associé au sulfate de magnésium (9).

Son emploi nécessite une adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique sévère. Ses effets indésirables sont des nausées, des vertiges, des céphalées, des palpitations, une tachycardie et une congestion nasale.

Les données concernant l'allaitement sont insuffisantes pour le conseiller durant cette période (22).

4.3. Prazosine Minipress®

Il s'agit d'un vasodilatateur alpha-1 bloquant post-synaptique : son effet antihypertenseur s'exprime par la diminution des résistances vasculaires périphériques.

Aucun effet embryotoxique ni fœtotoxique n'a été démontré à ce jour. Cependant, les données sont insuffisantes sur son innocuité chez la femme enceinte, il n'est donc pas indiqué en première intention.

Son utilisation sera prudente et décidée qu'après l'évaluation de la balance bénéfique/risques éventuels et la mise en place d'une surveillance prénatale orientée (22).

Il peut être associé à un bêtabloquant.

Son administration durant l'allaitement est possible (10).

4.4. Minoxidil Lonoten®

Il provoque une relaxation sélective des fibres musculaires lisses des artérioles périphériques.

Son utilisation durant la grossesse est déconseillée en raison de données insuffisantes établissant son innocuité chez la femme enceinte.

De plus, son administration pendant l'allaitement est déconseillé (22).

5. Les diurétiques

5.1. Diurétiques de l'anse

Ils agissent sur la PA selon deux schémas (22) :

- action salidiurétique : au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, ils induisent l'inhibition de la réabsorption du chlore et du sodium et donc une déplétion sodée ;
- action hémodynamique : ils diminuent la pression capillaire pulmonaire et augmentent la capacité de stockage du lit vasculaire veineux.

Il en résulte une élévation du flux sanguin rénal et une baisse du volume plasmatique.

5.2. Diurétiques hyperkaliémiants

Cette classe thérapeutique comprend deux modes d'action pharmacologiques (22) :

- l'antagonisme direct de l'aldostérone (spironolactone et éplérénone) ;
- l'augmentation de l'excrétion du sodium et la diminution de l'excrétion du potassium et des acides (canrénoate de potassium et amiloride).

5.3. Diurétiques thiazidiques et apparentés

Ils entraînent une baisse de la PA par l'inhibition de la réabsorption du sodium et donc, une augmentation de l'excrétion du sodium et du chlore (22).

Diurétiques	Exemples	Sites d'action	Mécanismes	Durées d'action
de l'anse	furosémide	branche ascendante de l'anse de Henlé	inhibition du cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$	courte (quelques heures)
thiazidiques et apparentés	hydrochlorothiazide	tube contourné distal	inhibition du cotransporteur Na^+/Cl^-	modérée à longue (de 6 à plus de 70 heures)
distaux (épargneurs potassiques)	spironolactone	tube contourné distal et surtout tube collecteur	antagonistes compétitifs de l'aldostérone et apparentés	longue (24 à 48 heures)

Tableau 5 : Mécanisme d'action des diurétiques (27)

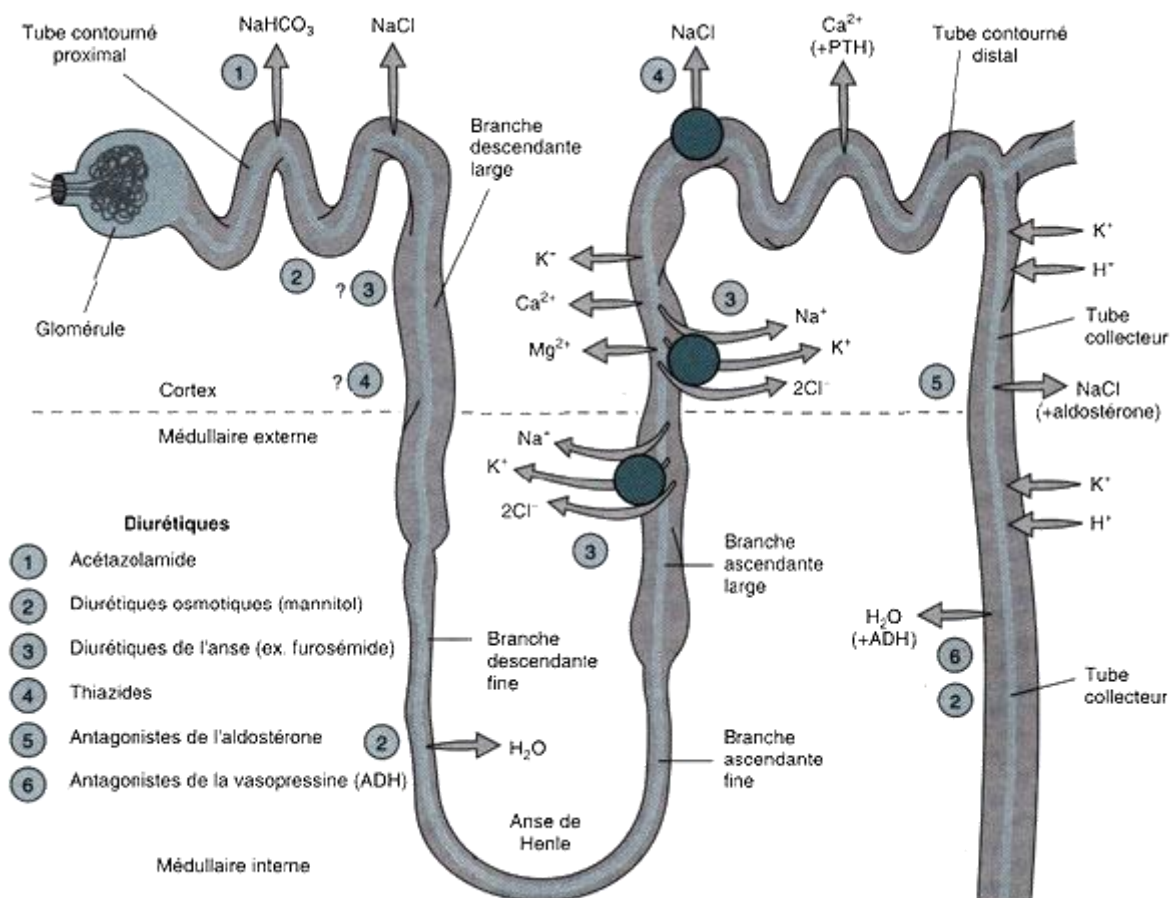


Figure 8 : Mécanisme d'action des diurétiques (28)

5.4. Pendant la grossesse

5.4.1. Etat des connaissances

- Aspect malformatif

Les données sont, à ce jour, insuffisantes pour statuer sur un éventuel effet malformatif (22).

- Aspect fœtal et néonatal

Tout d'abord, les diurétiques traversent la barrière placentaire et les conséquences cliniques sur le fœtus sont encore mal connues (certaines équipes de recherche avancent la possibilité d'un déséquilibre hydro-électrolytique) (8).

Ensuite, dans l'HTA secondaire à une ischémie placentaire, il y a une hypovolémie. La diminution du volume circulant n'est alors pas souhaitable chez une femme pré-éclampsique présentant une vasoconstriction généralisée et une tendance à l'hémoconcentration (13).

Des études ont montré que les diurétiques s'opposent à une expansion volémique normale : ils aggravent l'hypovolémie et diminuent davantage le volume circulant. Ils favorisent ainsi le développement de l'ischémie utéroplacentaire et l'apparition d'une hypotrophie fœtale (10)(29).

Cependant, selon certains chercheurs, ces résultats seraient à relativiser et les avis divergent sur la possibilité d'employer cette classe thérapeutique durant la grossesse.

Par exemple, la baisse du flux utéroplacentaire provoquée par les diurétiques thiazidiques ne concerneraient que les mères traitées périodiquement et non celles dont le traitement aurait été initié avant la grossesse (15).

5.4.2. En pratique

En règle générale, l'administration de diurétiques est à éviter chez la femme enceinte et ils ne doivent jamais constituer le traitement d'œdèmes physiologiques ou d'une rétention hydrosodée (22).

Malgré tout, par VO ils sont essentiels dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique ou rénale survenant chez la femme enceinte

(10). Ils peuvent être exceptionnellement utilisés dans le cadre d'une réanimation intensive pour essayer de gagner des heures ou des jours précieux (6).

Ils ne sont pas recommandés lors de l'allaitement car ils diminuent la lactation (22).

6. Les antihypertenseurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

6.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ce sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion (IEC) qui catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II.

L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur et stimule la libération d'aldostérone par la corticosurrénale, induisant une rétention hydrosodée (22).

Les IEC, par la baisse de la synthèse d'angiotensine II, ont donc un effet hypotenseur (22) :

- ils induisent une vasodilatation artérielle et veineuse ;
- ils diminuent la sécrétion d'aldostérone, ce qui provoque une augmentation de l'excrétion rénale du sodium.

Il n'y a pas de tachycardie réflexe.

6.2. Sartans

Ce sont des antagonistes des récepteurs AT-1 à l'angiotensine II exprimés notamment au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins et à l'origine de la plupart des effets physiologiques de celle-ci.

Ils provoquent ainsi le blocage de tous les effets de l'angiotensine II faisant intervenir ces récepteurs (22) :

- ils diminuent l'effet vasoconstricteur ;
- ils diminuent la libération de l'aldostérone.

Il en résulte donc une diminution de la PA.

6.3. Aliskirène Rasilez®

Il est l'unique représentant d'une nouvelle classe thérapeutique : les inhibiteurs directs de la rénine. Il agit par une inhibition du SRAA en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I.

Par conséquent, il y a une baisse de la synthèse d'angiotensine II vasopressive (22).

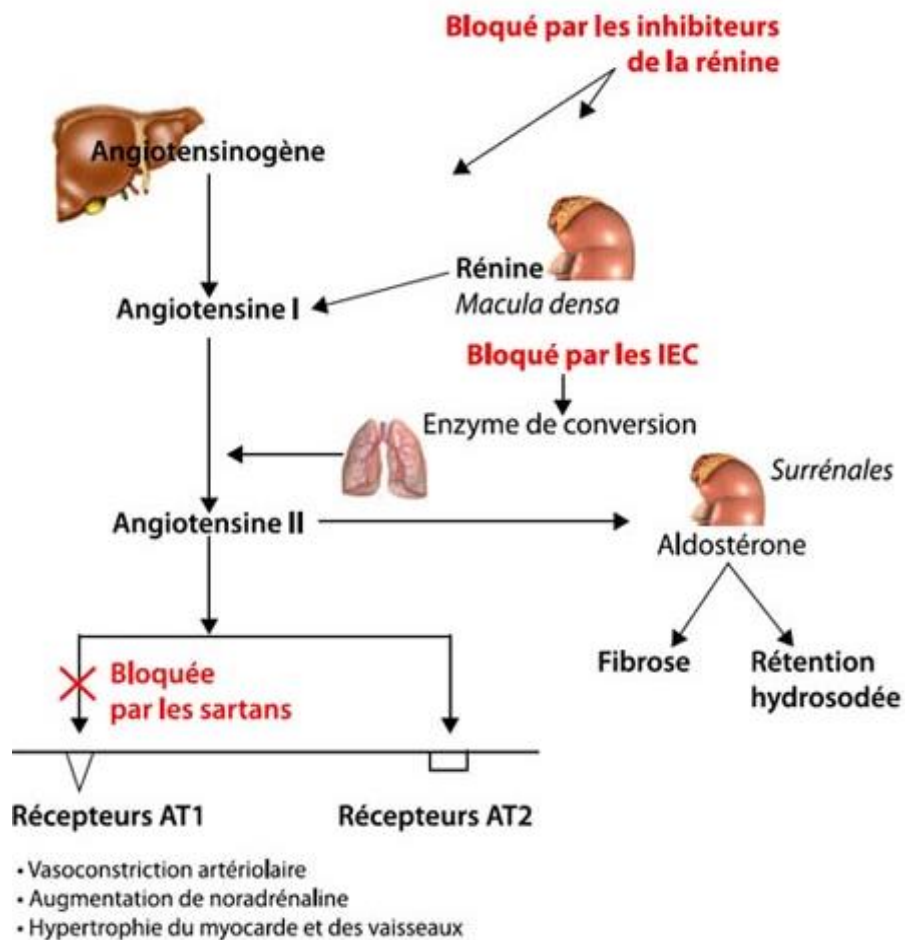


Figure 9 : Mécanisme d'action des antihypertenseurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (30)

6.4. Pendant la grossesse

6.4.1. Etat des connaissances

- Aspect malformatif

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au premier trimestre de la grossesse à un IEC sont très nombreuses ; elles le sont moins avec les Sartans et l'aliskirène. Aucun effet malformatif n'est retenu à ce jour avec ces classes d'antihypertenseurs. Les IEC et les Sartans ne sont pas tératogènes chez l'animal (24).

Une augmentation du risque de malformations cardiaques et neurologiques lors d'une exposition au premier trimestre aux IEC a été évoquée dans une seule étude. Cette association n'a pas été confirmée dans les études ultérieures mais l'inquiétude persiste et s'étend aux Sartans et à l'aliskirène, par analogie de leur activité pharmacologique (8)(12)(24).

- Aspect foetal et néonatal

Une toxicité foetale et/ou néonatale est décrite en particulier en cas de traitement aux second et troisième trimestres par un IEC ou un Sartan (24).

La fœtotoxicité s'observe par une diminution de la fonction rénale, un oligoamnios ou un anamnios (absence de liquide amniotique) parfois irréversible, voire fatal, des contractures des membres, une hypoplasie du squelette et des os de la voûte crânienne, des anomalies craniofaciales et une hypoplasie pulmonaire (8)(11)(24).

La toxicité néonatale s'exprime par l'apparition d'une insuffisance rénale, d'une hypotension et d'une hyperkaliémie à la naissance (12)(24).

Du fait de cibles thérapeutiques voisines, les mêmes effets sont à craindre lors de l'utilisation d'aliskirène durant le second et le troisième trimestres de la grossesse.

6.4.2. En pratique

Chez la femme en âge de procréer, il faut l'informer du risque de malformations et lui proposer un autre traitement antihypertenseur ou s'assurer qu'elle bénéficie d'un moyen de contraception efficace (8)(24).

En prévision d'une grossesse, il est souhaitable de changer de traitement et d'envisager une alternative thérapeutique (24).

Si la découverte de la grossesse survient en cours de traitement, il faut arrêter l'IEC ou le Sartan et prévoir un éventuel traitement alternatif. De plus, il est conseillé d'envisager une surveillance prénatale et néonatale (fonction rénale, voûte crânienne par échographie fœtale,...PA en néonatal), en particulier pour les expositions poursuivies aux second et troisième trimestres (22)(24).

En conclusion, l'utilisation de cette classe thérapeutique est (22)(24) :

- déconseillée lors du premier trimestre, faute de données cliniques suffisantes ;
- contre-indiquée lors du second et du troisième trimestres, en raison de la toxicité avérée ;
- déconseillée durant l'allaitement, faute de données cliniques suffisantes.

Chapitre 3 : La prise en charge thérapeutique

1. Généralités

1.1. Objectif

L'objectif de la mise en place d'une thérapeutique médicamenteuse antihypertensive est de prévenir de possibles complications maternelles et fœtales (15). Si l'HTA est légère à modérée, elle empêche la progression vers une HTA sévère et en cas d'HTA sévère, elle doit permettre un contrôle satisfaisant de la PA (11).

1.2. Limites

Le traitement antihypertenseur n'a qu'une influence très limitée sur l'évolution de la maladie puisque l'HTA n'est qu'un symptôme de cette pathologie multi-viscérale.

Le seul traitement étiologique à ce jour reste l'arrêt de la grossesse et l'ablation du placenta (6).

Pour l'instant, aucun médicament n'a démontré définitivement sa supériorité. Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant les traitements que l'on connaît et maîtrise bien (10).

De plus, une baisse trop brutale de la PA risque de faire chuter le débit sanguin placentaire et menace l'oxygénation à ce niveau pouvant aggraver la souffrance fœtale (15).

Enfin, les seuils d'initiation des traitements antihypertenseurs et les valeurs tensionnelles cibles diffèrent selon les directives.

Directive	Seuils de traitement
Directives européennes : ESH / ESC	traitement quand PAS \geq 150 mmHg ou PAD \geq 95 mmHg <u>HTA gravidique et PE, HTA chronique et HTA gravidique ou HTA avec lésions organiques</u> : traitement quand PA \geq 140/90 mmHg traitement d'urgence si PAS \geq 170 mmHg ou PAD \geq 110 mmHg
Directives canadiennes : SOGC	<u>HTA chronique, HTA gravidique et HTA sévère</u> (PA > 160/110 mmHg) : maintenir PA < 160/110 mmHg <u>HTA non sévère</u> (PA = 140-159/90-109 mmHg) <u>sans co-morbidités</u> : maintenir PA = 130-155/80-105 mmHg <u>HTA non sévère avec co-morbidités*</u> : maintenir PA = 130-139/80-89 mmHg
Directives australiennes et de la Nouvelle-Zélande : SOMANZ	traitement si PAS \geq 170 mmHg ou PAD \geq 110 mmHg <u>HTA légère à modérée</u> (PA = 140-160/90-100 mmHg) : traitement optionnel, selon la pratique locale
Directives américaines : NHBPEP / ACOG	<u>HTA chronique</u> : reprise du traitement si PAS > 150-160 mmHg et/ou PAD > 100-110 mmHg <u>PE</u> : traitement si PAD \geq 105-110 mmHg
Directives britanniques : NICE	<u>HTA chronique non compliquée</u> : maintenir PA < 150/100 mmHg (PAD toujours au-dessus de 80 mmHg) <u>HTA chronique compliquée de lésions organiques secondaires</u> : maintenir PA < 140/90 mmHg <u>PE et HTA gravidique</u> : traitement uniquement si PA \geq 150/100 mmHg

Tableau 6 : Directives de traitement des troubles hypertensifs de la grossesse (31)

(*co-morbidité : présence d'un ou plusieurs troubles associés au trouble ou à la maladie primaire)

Les différences entre les diverses directives reflètent la difficulté qu'éprouvent les autorités de santé du monde à trouver un consensus sur le moment à partir duquel la thérapie antihypertensive s'impose tout en s'assurant de minimiser les risques pour la mère et son fœtus.

1.3. Examen préalable

L'objectif de l'examen est d'évaluer l'HTA pour distinguer les formes (6) :

- légères ou modérées qui autorisent une surveillance ambulatoire rapprochée ;
- graves qui imposent une hospitalisation.

Le bilan maternel se compose (6) :

- d'une échographie pour dater la grossesse ;
- d'une protéinurie des 24 heures ;
- d'un bilan sanguin avec notamment une NFS plaquettes et la mesure de l'uricémie et de la créatininémie ;
- d'un bilan hépatique ;
- d'un bilan préopératoire et d'une consultation d'anesthésie (en cas de PE sévère justifiant une extraction fœtale à plus ou moins brève échéance) ;
- d'un électrocardiogramme (ECG) et d'un fond d'œil (en cas de suspicion d'HTA chronique).

Le bilan fœtal, grâce à la réalisation d'une échographie, se compose (6) :

- de l'évaluation de la biométrie fœtale ;
- de la réalisation d'une vélocimétrie-Doppler (exploration de la vitesse et de la direction des flux sanguins intracardiaques et intravasculaires) ;
- de la mesure du score biophysique de Manning (mouvements respiratoires et globaux du fœtus, tonus et réflexe fœtaux, réactivité du RCF, quantité de liquide amniotique) ;
- de l'observation de la position et de l'aspect du placenta.

2. Hypertension artérielle chronique

2.1. Mesures générales

Un contrôle régulier est nécessaire tout au long de la grossesse. Il permet la surveillance (9)(10) :

- de l'évolution de la maladie par la mesure de la PA, la recherche d'une protéinurie et la réalisation d'un bilan biologique ;
- du bien-être fœtal par la réalisation d'échographies permettant le contrôle régulier de la croissance fœtale et l'évaluation du RCF et du profil biophysique.

Enfin, la réalisation d'échographie-Doppler des artères utérines avec vélocimétrie est nécessaire tous les mois à partir de 22-24 SA (9).

2.2. Indications du traitement antihypertenseur

Dans cette situation, deux cas sont possibles : soit la mère est déjà sous traitement car son HTA est connue, soit la découverte de la pathologie intervient en cours de grossesse.

Il s'agit d'une situation dans laquelle le pronostic obstétrical est le plus favorable. Le traitement antihypertenseur dans cette situation n'apporte aucun bénéfice sur le pronostic de la grossesse ni sur le pronostic fœtal en particulier.

De plus, il existe une inquiétude quant au risque sur la perfusion fœtale qu'engendre l'utilisation d'antihypertenseurs (6).

La poursuite ou l'instauration d'un traitement antihypertenseur dans ces conditions n'est décidée qu'après l'évaluation du rapport bénéfices/risques. De plus, il faut s'assurer que les médicaments pris par la patiente sont compatibles avec sa grossesse. Ainsi, si elle est sous diurétiques ou antihypertenseurs du SRAA, il faut les arrêter progressivement (10).

De plus, lors d'une HTA chronique, la PA diminue au cours du premier et du second trimestres de la grossesse. On peut donc recommander de diminuer progressivement la posologie du traitement antérieur (en fonction de la PA et de la situation clinique) voire d'arrêter tout traitement si la patiente ne présente aucune complication de son HTA. Le

traitement antihypertenseur ne sera instauré que si les chiffres tensionnels le justifient (6)(9)(10).

Par contre, si la patiente présente des complications connues ou si son HTA était incontrôlable même avant la grossesse, son traitement médicamenteux sera poursuivi (13).

L'apparition d'une protéinurie ou d'une HTA non contrôlée par le traitement oral impose une hospitalisation. La prise en charge thérapeutique est alors celle d'une PE (9)(10).

Molécule	Posologie		Particularités
	initiale	maximale	
α -méthyldopa Aldomet® comprimé à 250 et 500 mg	2x 250 mg/j	3 g/j	indication en première intention depuis 50 ans innocuité fœtale
Labétalol Trandate® comprimé à 200 mg	2x 200 mg/j	800 mg/j	α et β bloquant risque de bradycardie fœtale
Nicardipine Loxen® comprimé à 20 mg	3x 20 mg/j	90 mg/j	antagoniste calcique risque de baisse brutale de la PA inhibiteur du travail
Clonidine Catapressan® comprimé à 0.15 mg	2 à 4x 0.15 mg/j	1 mg/j	antihypertenseur central peu utilisé

Tableau 7 : Traitement de l'hypertension artérielle chronique (12)

3. Hypertension artérielle gravidique

3.1. Mesures générales

Le suivi de l'HTA gravidique est identique à celui instauré pour l'HTA chronique (10).

3.2. Indications du traitement antihypertenseur

La thérapeutique de l'HTA gravidique est un sujet très débattu dans le monde médical. Certaines équipes prônent l'abstentionnisme tant que l'HTA reste modérée, limitant ainsi les risques iatrogènes sur le fœtus, alors que d'autres conseillent le traitement dès le diagnostic. Le problème reste donc celui de l'opportunité et des modalités d'un traitement antihypertenseur (6).

3.2.1. Hypertension artérielle modérée

Il s'agit, comme pour l'HTA chronique, d'une situation dans laquelle le pronostic obstétrical est favorable. Le traitement antihypertenseur est symptomatique et ne semble n'apporter aucun bénéfice sur le pronostic de la grossesse ni sur le pronostic fœtal (6)(10).

Molécule	Posologie	Caractéristiques
Méthylodopa	VO : 2 à 4x 250-500 mg/j maximum 2 g/j	pas de preuve supportant l'utilisation d'une dose d'attaque
Labétalol	VO : 2 à 4x 100-400 mg/j maximum 1.2 g/j	quelques experts recommandent une dose de départ à 2x 200 mg/j
Nifédipine	VO : forme comprimé 2 à 3x 10-20 mg/j maximum 180 mg/j	précaution sur la forme galénique prescrite (cf. II.2.1. Nifédipine dans Prise en charge thérapeutique : les antihypertenseurs)
	VO : préparation à libération prolongée 1x 20-60 mg/j maximum 120 mg/j	

Tableau 8 : Traitement de l'hypertension artérielle gravidique modérée (32)

3.2.2. Hypertension artérielle sévère

Le raisonnement par analogie avec d'autres HTA indique que le bénéfice d'un traitement dans cette situation chez une femme enceinte est réel, même si aucune étude contrôlée n'a été réalisée pour des raisons éthiques évidentes (6).

En outre, la majoration des valeurs tensionnelles impose une hospitalisation de la patiente (10).

Molécule	Posologie	Particularités
Labétalol	initialisation par IV 20 mg puis, IV 20-80 mg/30 min	à éviter chez les asthmatiques
	alternative : perfusion IV 1-2 mg/min maximum 300 mg (relais VO)	
Nifédipine	capsule 5-10 mg/30 min	la capsule provoque l'élévation du réflexe sympathique ; à éviter s'il y a une augmentation de la demande myocardique en oxygène dangereuse (maladie coronarienne) ou s'il y a une obstruction valvulaire risque d'hypotension maternelle
	comprimé 10 mg/45 min maximum 80 mg/j	

Tableau 9 : Traitement de l'hypertension artérielle gravidique sévère (32)

Exceptionnellement, la dihydralazine Népressol[®] peut également être utilisée en IV dans cette indication en deuxième intention. Elle est administrée par perfusion : 2 à 5 mg/h (10).

4. Pré-éclampsie

Toute PE suspectée ou diagnostiquée doit justifier d'une hospitalisation pour la réalisation du bilan maternofoetal clinique et paraclinique, l'évaluation de la gravité de la maladie et de son profil évolutif, l'instauration possible d'un traitement antihypertenseur et l'organisation de la prise en charge ultérieure (6).

4.1. Pré-éclampsie modérée

La conduite expectative est la règle dans cette situation. Celle-ci n'est autorisée que sous condition d'une surveillance maternofoetale rigoureuse (9).

Les mesures dont il faut tenir compte sont (33) :

- le contrôle de la PA toutes les 12 heures ;
- la mesure de la protéinurie des 24 heures une à deux fois par semaine ;
- le bilan biologique complet deux fois par semaine ;
- le contrôle des mouvements fœtaux, durant 1 heure par jour ;
- la réalisation de la maturation pulmonaire fœtale si l'âge gestationnel est inférieur à 34 SA (cf. VI.2. Corticothérapie prénatale) ;
- un contrôle du RCF tous les 7 à 15 jours dès 28 SA et une fois par semaine à partir de 34 SA ;
- un écho-Doppler tous les 7 à 15 jours ;
- une surveillance de la diurèse journalière ;
- l'initiation du traitement médicamenteux antihypertensif.

Le bénéfice des agents hypotenseurs dans les formes modérées de PE n'a pas été validé. Aucun médicament ne prévient l'évolution vers une PE sévère ni n'améliore le pronostic (10).

Lorsqu'une thérapie est indiquée, il existe peu de recommandations pour guider le choix de l'agent antihypertenseur et il n'existe pas de consensus sur son utilisation optimale.

La décision de terminaison de la grossesse est fonction du terme, du poids fœtal estimé, du risque d'altération aigue du RCF et de la sévérité du tableau maternel (cf. VI.1. Sur quels éléments décider de l'arrêt de la grossesse ?).

Si le tableau pré-éclampsique est stable, peu sévère et non compliqué, l'objectif sera d'atteindre au moins la maturation pulmonaire fœtale (34 SA), voire 37 SA. Cette situation est rare, l'évolution d'une PE même modérée se fait inexorablement vers l'aggravation soit brutale, soit plus progressive (9).

4.2. Pré-éclampsie sévère

Depuis plusieurs années, certaines équipes médicales prônent une conduite expectative dans la PE sévère, sous couvert d'une surveillance maternelle et fœtale. Cette attitude, si elle peut apporter un bénéfice néonatal, expose à la survenue de complications maternelles et fœtales (9).

4.2.1. Prise en charge initiale

La prise en charge de la patiente comporte plusieurs aspects (33) :

- contrôle de la PA toutes les 5 minutes jusqu'à la stabilisation de la situation clinique puis, toutes les 30 minutes ;
- exploration générale : niveau de conscience, présence de localisation neurologique, altération du fond d'œil, signes d'OAP ou d'anomalies cardiaques, douleur dans l'épigastre, hyperréflexie, pétéchies (petites taches cutanées de couleur rouge à violacé, ne blanchissant pas à la pression),... ;
- réalisation d'un toucher vaginal afin de valoriser une possible induction du travail ;
- hémogramme, fonction hépatique et rénale, bilan de la coagulation ;
- protéinurie sur les urines de 24 heures (2 fois par semaine) ;
- contrôle de la diurèse toutes les heures et surveillance de la balance hydrique ;
- cardiocotographie (CTG) au minimum 2 fois/jour au-dessus de 26-28 SA ;
- échographie fœtale : croissance fœtale et quantité de liquide amniotique ;

L'admission hospitalière dans un centre de niveau III (unité d'obstétrique associée à une unité de réanimation néonatale située à proximité) est recommandée dans certaines situations.

4.2.2. Thérapie des fluides

Un remplissage vasculaire est éventuellement nécessaire, en particulier en cas d'oligurie et pour prévenir les effets systémiques du traitement vasodilatateur. Le choix du soluté (cristalloïde ou albumine à 4 %) dépend principalement de la protidémie.

Le bénéfice du remplissage vasculaire systématique n'est pas démontré. La plupart des médecins recommandent une épreuve de remplissage modérée et soulignent la difficulté d'évaluer correctement la volémie.

Pour évaluer la volémie et selon la gravité de l'état maternel, le cathétérisme artériel pulmonaire peut être nécessaire pour traiter une patiente avec un OAP, une anurie ou une HTA résistante (9).

4.2.3. Traitement antihypertenseur

Le traitement antihypertenseur des formes graves de PE repose sur l'utilisation de médicaments injectables. En effet, dans ces situations, il faut privilégier un traitement à action rapide diminuant progressivement la PA, et donc privilégier la voie IV (9).

En cas d'échec ou d'apparition d'un effet secondaire, un second antihypertenseur peut être associé. Si la PA n'est pas stabilisée avec deux molécules, il est légitime de proposer d'interrompre la grossesse. En fonction du contexte clinique (prématurité extrêmement sévère, cure de corticoïdes non faite ou incomplète), une trithérapie peut être envisagée (6).

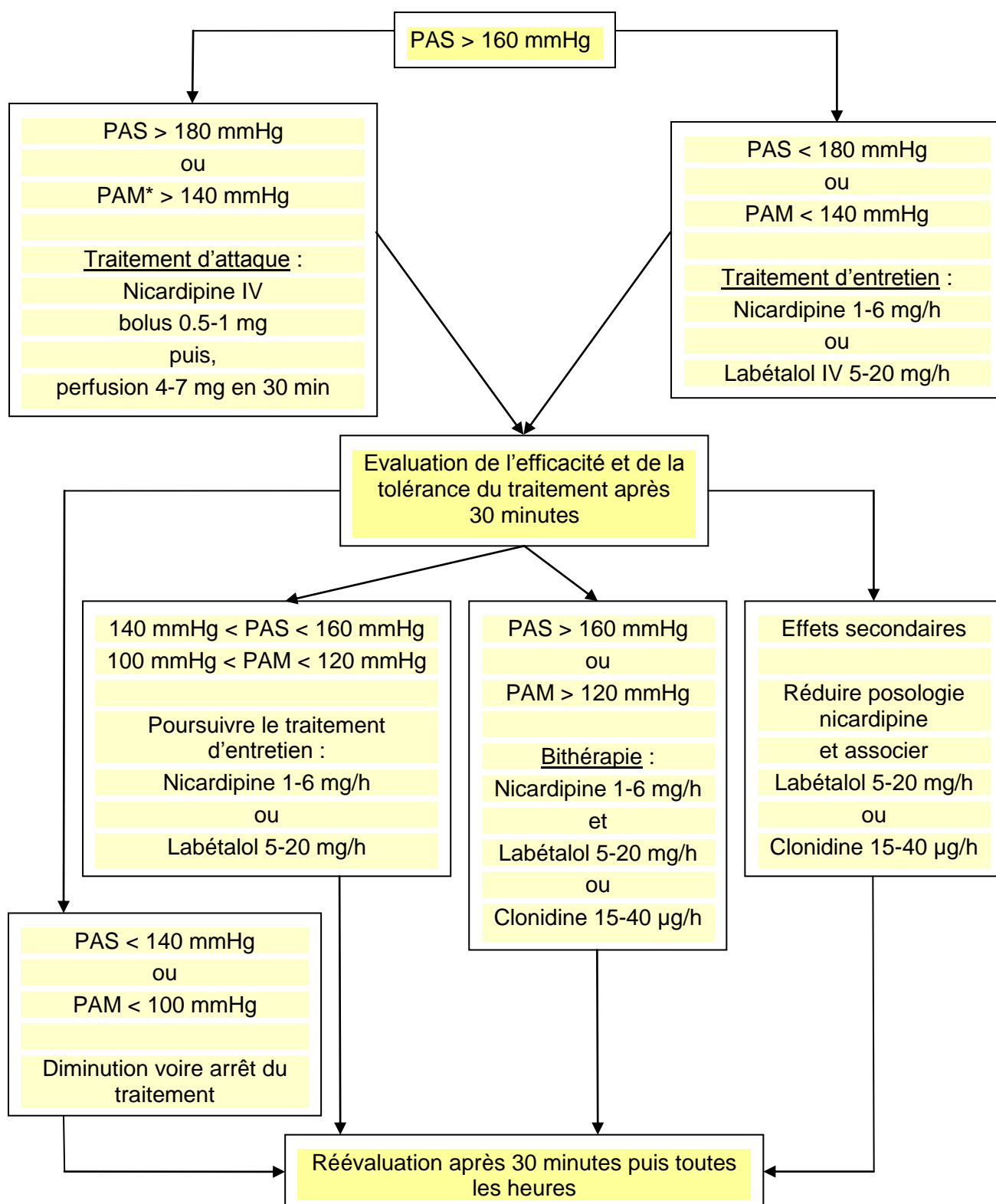


Figure 10 : Algorithme de prescription en cas de formes graves de pré-éclampsie (34)
 (*PAM : pression artérielle moyenne = (PAS + 2 PAD) / 3)

4.2.4. Prévention de l'éclampsie

En cas de signes cliniques prédictifs et notamment neurologiques, la mise en route d'un traitement prophylactique par du sulfate de magnésium Spasmag[®] en IV semble licite en l'absence de contre-indication (9)(34).

Ce traitement (cf. V.3.1. Sulfate de magnésium Spasmag[®]) nécessite une surveillance clinique rapprochée à la recherche de signes de surdosage.

4.2.5. Maturation pulmonaire

La maturation pulmonaire est obtenue par l'administration de bétaméthasone Célestène[®] à la dose de 12 mg/24 heures en intramusculaire (IM) (cf. VI.2. Corticothérapie prénatale).

4.2.6. Cas particulier du syndrome HELLP

La conduite est similaire à celle pratiquée en cas de PE sévère (10).

Il est cependant possible de recourir à l'administration de corticostéroïdes. L'utilisation de dexaméthasone en injection IV suit le protocole suivant (21) :

- une dose de 10 mg toutes les 12 heures ;
- deux doses, minimum, additionnelles dans le PP jusqu'à atteindre 100 000 plaquettes/mm³ ;
- puis, deux doses de 5 mg toutes les 12 heures, susceptibles de variations selon les circonstances individuelles.

Le but est de stabiliser et d'améliorer les tests hépatiques et la thrombopénie. Cette approche permettrait une guérison plus rapide. L'utilisation de corticoïdes est cependant très controversée car elle n'améliorerait pas le pronostic maternel et/ou fœtal (10)(34).

5. Eclampsie

5.1. Maintien des fonctions vitales maternelles

C'est une urgence qui engage le pronostic maternel et fœtal et impose une hospitalisation en unités de soins intensifs dès l'apparition des convulsions. Elle nécessite l'appel et la mobilisation de toute l'équipe de garde (6).

5.2. Contrôle de la volémie

Le but de la thérapie des fluides est de compenser les pertes insensibles et les pertes urinaires afin de maintenir l'équilibre hémodynamique (10).

Cette intervention consiste en la réalisation d'une perfusion d'entretien de 85 à 100 mL/heure, en alternant l'utilisation de Ringer lactate[®] (lactate de sodium et chlorure de sodium, de calcium et de potassium) et celle de Glucosalin[®] (chlorure de sodium et glucose). La vitesse de perfusion est adaptée en fonction des pertes urinaires.

De plus, il est recommandé d'administrer 500 mL de sérum physiologique ou de Ringer lactate[®] avant l'anesthésie péridurale ou à l'initiation du traitement antihypertenseur, notamment en cas d'utilisation de vasodilatateurs (10)(33).

5.3. Prévention et traitement des convulsions

Contrairement à la tendance naturelle, il est potentiellement dangereux d'abolir ou d'écourter immédiatement la crise convulsive. La majorité des convulsions éclamptiques se résolvent en 60 à 90 secondes. Quand la convulsion est terminée, le traitement par du sulfate de magnésium doit être initié. En l'absence de réponse, il est possible d'utiliser le diazépam, le clonazépam ou la phénytoïne comme dans la PE sévère (33).

5.3.1. Sulfate de magnésium Spasmag[®]

Il représente le traitement de premier choix dans (6)(10)(35) :

- la prévention d'une crise chez les patientes atteintes de PE sévère (prévention primaire) ;
- le traitement d'une crise en cours ;
- la prévention de la récurrence des crises (prévention secondaire).

Son mode d'action est encore non totalement élucidé mais on sait que le sulfate de magnésium possède des effets anticonvulsivants et vasodilatateurs.

Le vasospasme cérébral est probablement un des mécanismes prédominants dans la survenue d'une crise d'éclampsie et justifie donc l'administration de médicaments vasodilatateurs, tels que le sulfate de magnésium (6).

Son utilisation a démontré une diminution significative de la morbidité et de la mortalité maternelles (10).

Le schéma thérapeutique initial est visible dans le tableau 10.

Un autre schéma est proposé en situation d'urgence ou de transport : 5 g en injection intramusculaire (IM) toutes les 4 heures (10).

Après la dernière crise, il est recommandé de maintenir la perfusion pendant une durée de 24 à 48 heures (34).

Son effet thérapeutique est augmenté par son association à des curares, des benzodiazépines, des dérivés morphiniques et des antagonistes calciques (potentialisation du blocage des canaux calciques) (9).

Son administration peut provoquer des nausées, une somnolence, une diplopie (vision double), une faiblesse musculaire, des troubles de l'élocution, une hypocalcémie et des troubles du rythme respiratoire (6).

La surveillance du traitement doit reposer sur une évaluation clinique répétée (6)(9)(10)(34) :

- contrôle horaire des réflexes ostéotendineux ;
- contrôle horaire de la fréquence respiratoire et mesure de la saturation en oxygène ;
- surveillance de la diurèse ;
- évaluation répétée de la conscience (score de Glasgow).

Le contrôle de la magnésémie permet d'ajuster les doses et d'obtenir un taux sérique entre 2 et 4 mmol/L (si la magnésémie oscille entre 4 et 5 mmol/L, il y a une disparition des réflexes patellaires, si elle est supérieure à 5.5 mmol/L, il existe un risque de dépression respiratoire et à partir de 6.5 mmol/L, un risque d'arrêt respiratoire) (10).

Les signes de surdosage sont (9) :

- céphalées, flush, nausée, sensation de faiblesse ;
- hyporéflexie ou abolition des réflexes ostéotendineux ;
- pause respiratoire et hypoventilation ;
- arrêt cardiorespiratoire.

En cas de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion doit être arrêtée et la magnésémie mesurée (34).

L'administration d'un antidote peut être envisagée (cf. tableau 7).

En cas de pause respiratoire, il faut immédiatement administrer de l'oxygène (6).

5.3.2. Diazépam Valium®

Il apporte une protection neurologique mais il est moins efficace et fait courir le risque d'une dépression néonatale (10)(15).

5.3.3. Clonazépam Rivotril®

A la phase aiguë de la crise, une dose unique de clonazépam (1 ampoule de 1 mg en IV ou IM) doit être administrée sous couvert de l'assurance d'une ventilation efficace (6).

La phénytoïne Di-Hydan® peut être également utilisée dans cette indication (10).

Molécule		Sulfate de magnésium	Phénytoïne	Diazépam
PE	Traitement d'attaque	IV 2 à 4 g en 5 à 10 minutes	IV lente 10 à 15 mg/kg	IV 10 à 20 mg en 5 minutes
	Traitement d'entretien	perfusion IV continue 1.5 g/h	IV ou VO 200 mg/8h	perfusion IV (maximum 100 mg/j)
Eclampsie	Traitement d'attaque	IV 4 à 6 g en 5 à 10 minutes	IV 15 mg/kg en 1 heure	IV 40 mg
	Traitement d'entretien	perfusion IV continue 2 g/h si récurrence des crises, bolus 2 g ou augmentation rythme perfusion	IV ou VO 250 à 500 mg/12h	perfusion IV continue 10 mg/h
Contre-indications		Myasthénie grave Infarctus du myocarde récent Bloc cardiaque Maladie rénale	Porphyrie aigue intermittente Bradycardie Altération conduction cardiaque	Glaucome à angle fermé Hypercapnie grave chronique Myasthénie grave Insuffisance rénale
Antidote		Gluconate de calcium IV 1 g en 3 à 4 minutes (10 mL à 10 %)		Flumazénil IV 0.2 à 0.3 mg en 15 secondes si pas de réponse, 0.1 mg/min (max 1 mg)

Tableau 10 : Prévention et traitement des convulsions éclamptiques (33)

5.4. Traitement de l'hypertension artérielle

Le contrôle de la PA sous un seuil de sécurité est recommandé avec les mêmes critères que pour la PE sévère. Il est effectué en même temps ou avant le traitement anticonvulsivant et sous enregistrement CTG continu.

La surveillance de la PA est réalisée toutes les 2 à 5 minutes. Il faut prendre garde aux variations brusques de la tension qui menacent le flux utéroplacentaire et la pression de perfusion cérébrale conduisant à une possible aggravation de la crise d'éclampsie (6)(10)(33).

5.4.1. Labétalol Trandate®

La dose initiale est de 20 mg/h.

En cas de besoin, la dose peut être doublée toutes les 30 minutes pour atteindre une dose maximale de 160 mg/h.

Le traitement peut également être administré en bolus de 20 à 40 mg en injection IV toutes les 10 à 15 minutes (maximum de 220 mg) (10).

5.4.2. Nifédipine Adalate®

Elle est administrée par VO à la posologie de 10 à 20 mg toutes les 30 minutes (maximum de 50 mg) (10).

5.4.3. Dihydralazine Népressol®

La dose de charge est de 6.25 mg en bolus IV en 3 à 5 minutes.

Puis, une perfusion d'entretien est instaurée à la dose initiale de 1.2 mg/h.

En cas de besoin, la dose peut être augmentée progressivement pour atteindre une dose maximale de 3.6 mg/h (22).

5.5. Initiation du processus d'accouchement

Une fois la crise convulsive contrôlée ou terminée, il est conseillé de stabiliser la patiente et de finaliser la gestation dans les meilleures conditions possibles.

L'extraction fœtale est réalisée par césarienne le plus souvent (cf. VI.3. Accouchement par voie basse ou césarienne ?).

5.6. Post partum

Dans la majorité des cas, l'amélioration neurologique est rapide après la naissance de l'enfant.

En PP immédiat, la surveillance de la patiente sera réalisée en réanimation. Un scanner ou un IRM (imagerie à résonance magnétique) cérébral systématique à la recherche d'un œdème ou d'une hémorragie cérébrale peut se discuter (6).

Le traitement par du sulfate de magnésium Spasmag[®] est poursuivi dans les 24 à 48 heures suivant l'accouchement (9)(10).

6. Accouchement

6.1. Sur quels éléments décider de l'arrêt de la grossesse ?

Si la décision est aisée à l'approche du terme, la survenue précoce de la maladie impose la recherche du moins mauvais compromis. Toute la difficulté est de déterminer le moment de l'arrêt de la grossesse. En effet, il comporte un risque fœtal élevé de prématurité iatrogénique (6)(9)(33).

Lorsque l'état maternel le permet, le principal souci est de définir des critères d'extraction fœtale fiables, permettant la naissance d'enfants présentant le minimum de séquelles. Trois paramètres sont essentiels pour juger le risque de morbidité fœtale et néonatale : l'âge gestationnel, la croissance fœtale et la maturité pulmonaire. D'autres éléments interviennent dans la décision comme les antécédents médicaux et l'âge de la patiente (9)(33).

Les critères d'arrêt de la grossesse sont (6)(33)(34)(36) :

- la gestation à terme (à partir de 37 SA) ;

Dans tous les cas, elle ne doit pas dépasser 40 SA même en présence de conditions cervicales défavorables.

- la PE sévère après 34 SA ;
- avant 34 SA, devant la présence :
 - o d'une HTA sévère, instable ou réfractaire au traitement médicamenteux ;

- de symptômes annonçant la survenue d'une éclampsie ou d'une crise d'éclampsie ;
- de signes sévères et/ou évolutifs d'une défaillance multi-organique : CIVD, troubles hépatiques, thrombopénie, syndrome HELLP, altération de la fonction rénale, hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral (AVC), HRP ;
- de perte du bien-être fœtal : décélérations répétées du RCF, RCIU sévère après 32 SA, anomalies des Doppler fœtaux et des artères utérines sévères ou évolutives.

6.2. Corticothérapie prénatale

L'accouchement prématuré (avant 37 SA) comporte le risque de détresse respiratoire aigu chez les nouveau-nés en raison de la production insuffisante de surfactants dans les poumons du fœtus (maladie des membranes hyalines). Les nouveau-nés peuvent être traités avec des corticostéroïdes et un tensioactif (21).

Le traitement corticostéroïde prénatal est capable d'accélérer la maturation pulmonaire fœtale. Le poumon du fœtus doit être biologiquement prêt pour une corticothérapie afin de déclencher cette maturation. Chez l'homme, cette fenêtre de préparation biologique des poumons semble se produire le plus souvent entre 26 et 33 SA.

Récemment, la bétaméthasone Célestène[®], à la place de la dexaméthasone, a été recommandée comme médicament de choix pour la promotion de la maturation pulmonaire du fœtus car elle diminue la fréquence des membranes hyalines (membranes formées notamment de fibrine et de débris cellulaires à l'intérieur des alvéoles pulmonaires) et la mortalité néonatale. De plus, la bétaméthasone semble plus sûre et a un effet plus protecteur au niveau du cerveau immature du fœtus (6)(21).

Ce traitement entre dans le cadre d'une prise en charge expectative autorisée uniquement sous couvert d'une surveillance rigoureuse et à condition que la situation materno-fœtale permette d'obtenir un délai d'efficacité optimale de 24-48 heures avant l'extraction fœtale (9).

Il est recommandé d'utiliser deux fois 12 mg de bétaméthasone en IM (en respectant un intervalle de 24 heures entre les administrations) entre 25 et 35 SA. L'administration de doses répétées hebdomadaires semble montrer davantage de bénéfices au court terme, mais n'indiquent aucun avantage au long terme et de possibles effets indésirables

(notamment, une augmentation de la mortalité et une limitation de la croissance fœtale) (6)(21).

6.3. Accouchement par voie basse ou césarienne ?

Pour autoriser une voie basse, il est nécessaire de tenir compte des critères maternels, fœtaux et des modalités de l'accouchement. Toutes les situations où l'état maternel est d'une grande instabilité (détresse respiratoire, HRP, éclampsie) contre-indiquent la tentative d'induction du travail (9).

Pour le fœtus, une première condition pour autoriser la voie basse est l'absence de signes d'hypoxie. De même, un RCIU contre-indique l'induction tout comme une présentation non céphalique.

Si le travail est spontané, avec une présentation céphalique et/ou si le score de Bishop (évaluation de la maturation du col utérin) est favorable, la voie basse peut être acceptée sous réserve d'une surveillance très active, avec monitoring continu du RCF et une éventuelle surveillance de l'équilibre acido-basique fœtal. La surveillance maternelle doit être permanente (monitorage en continu de la PA, saturométrie, ...) (9).

Dans le cas d'une gestation antérieure à 28 SA, le taux de succès d'un accouchement par voie basse est fortement diminué par rapport à celui pour une gestation à 34 SA avec un risque majeur de perte du bien-être fœtal et d'échec de l'induction. Quelques autorités recommandent donc la réalisation d'une césarienne pour les femmes avec une PE sévère à moins de 30 SA et présentant une situation clinique défavorable. Une voie basse par déclenchement du travail sera privilégiée en cas de PE modérée proche du terme ou de MFIU (6)(33).

La nécessité de précipiter l'accouchement n'oblige pas la réalisation d'une césarienne de façon immédiate et on peut utiliser des prostaglandines pour induire la maturation cervicale avant l'induction si la situation clinique n'est pas défavorable mais il faut éviter une induction prolongée (33).

Il est recommandé de mettre en place une analgésie péri-médullaire (analgésie du bas du corps telle que l'analgésie péridurale) car elle est bénéfique pour l'évolution de la PA et l'hémodynamique utéroplacentaire et elle facilite la prise en charge en cas de recours à la césarienne. Dans ce cas, il est conseillé d'effectuer un bilan d'hémostase préalablement. Par

contre, en cas de convulsions subintrantes et/ou de troubles de la conscience, l'anesthésie générale est recommandée (34).

En cas d'hémorragie utérine, il est possible d'utiliser l'oxytocine Syntocinon® (hormone de synthèse mimant l'ocytocine qui accélère le travail, par stimulation des contractions utérines, et la rétractation de l'utérus) pendant et après le travail ou des prostaglandines. Par contre, la méthylergométrine Méthergin® (dérivé de l'ergot de seigle qui stimule les contractions utérines) est contre-indiquée chez la femme pré-éclampsique (33)(34).

L'accueil pédiatrique doit être prévu et organisé. Il peut justifier d'un transfert in utero médicalisé vers un service de niveau III ou IIb (unité d'obstétrique associée à une unité de néonatalogie ou de soins périnataux située à proximité) avec une réanimation maternelle associée si la patiente est atteinte d'une PE sévère (6).

7. Après la grossesse

7.1. Post partum

Dans le PP immédiat, il faut éviter l'administration de méthylergométrine pour prévenir l'hémorragie car elle augmente la PA (33)(34).

Un examen anatomopathologique du placenta peut être effectué (obligatoire en cas de décès maternel et/ou fœtal) mais son intérêt est discuté (6).

Dans les suites de couches, l'HTA et les dysfonctions viscérales régressent lentement et mettent parfois plusieurs semaines pour disparaître. De plus, des complications sont encore possibles (par exemple, une éclampsie ou un syndrome HELLP peuvent apparaître après l'accouchement).

C'est pourquoi il est nécessaire de mettre en place une surveillance clinique et biologique rapprochée de la patiente pendant au minimum 48 heures (risques présents jusqu'au cinquième jour) (9).

Ce suivi comporte principalement (34) :

- une mesure de la PA avec une adaptation thérapeutique en fonction des chiffres tensionnels et un éventuel arrêt progressif du traitement ;

- une évaluation quotidienne des apports hydriques, du poids et de la diurèse.

En effet, c'est au cours du PP que surviennent 70 % des OAP, parfois favorisés par des apports hydrosodés excessifs. En PP immédiat, le remplissage vasculaire doit donc être particulièrement prudent et les diurétiques peuvent être largement employés.

Après avoir recherché des troubles de l'hémostase, la prévention de la thrombose veineuse doit être entreprise (9).

A la sortie de la patiente, une surveillance tensionnelle bihebdomadaire et une consultation chez un médecin sont recommandées dans les 2 à 3 premières semaines du PP (34).

Le traitement antihypertenseur peut alors être réévalué : certains médicaments arrêtés en début de grossesse (ou avant conception) peuvent être repris ou un arrêt progressif du traitement peut être envisagé en fonction des valeurs tensionnelles.

Certains antihypertenseurs sont compatibles avec l'allaitement mais les données restent limitées en ce qui concerne les nouveau-nés prématurés (les IEC, par exemple) (24).

La bromocriptine Parlodel® (inhibiteur de la lactation) est à éviter chez les femmes hypertensives car elle augmente la PA(15).

Dans un premier temps, il faut éviter une contraception estroprogestative et préférer les microprogestatifs, le stérilet ou les autres méthodes mécaniques de contraception. Lors de la consultation post-natale (6 à 8 semaines PP), les estroprogestatifs ne seront pas contre-indiqués si l'HTA a disparu et en l'absence de facteurs de risque et d'anomalies biologiques (6)(15)(34). Ils seront par contre à éviter si l'HTA persiste. On utilisera alors les progestatifs (Implanon®) ou le stérilet. La stérilisation se discutera en cas d'HTA sévère ou de néphropathie grave chez une femme multipare ou ayant plus de 38 ans (6)(10).

7.2. Pronostic à long terme

Il est clairement établi que les patientes ayant développé une HTA pendant leur grossesse compliquée ou non d'une PE sont candidates à l'apparition à long terme d'une HTA chronique et ont un risque augmenté de mortalité cardio-vasculaire. Aussi toute patiente hypertendue pendant sa grossesse devra être l'objet d'une surveillance accrue de l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaires, rénaux et métaboliques au long cours par le médecin généraliste (6)(34).

De plus, chez les patientes ayant subi une PE précoce ou sévère, une pathologie rénale sous-jacente ou une HTA essentielle ou secondaire est souvent mise en évidence (jusqu'à plus de 50 % dans certaines études) (9).

La consultation en postnatal est un temps indispensable dans la prise en charge de ces patientes ayant présenté une PE. Elle permet de vérifier la normalisation de la PA, du bilan biologique sanguin (NFS, ionogramme, créatininémie et bilan hépatique) et urinaire (ionogramme, protéinurie des 24 heures) en l'absence de traitement (6).

La persistance d'une HTA et/ou d'une protéinurie au-delà de 3 mois doit faire rechercher une étiologie rénale et nécessite une consultation avec un néphrologue pour un bilan rénal complet à la recherche d'une cause secondaire de l'HTA, ainsi que la réalisation d'une échographie-Doppler des reins et pédicules rénaux, d'un fond d'œil et d'un ECG.

Un bilan étiologique de la PE sera le plus souvent prescrit. Il a d'autant plus d'intérêt que l'accident obstétrical est précoce et sévère (PE associée à un RCIU sévère, un HRP ou une MFIU). Il ne se justifie pas en cas de PE modérée de fin de grossesse sans RCIU (6)(34).

Il consiste en la recherche (6)(9)(34) :

- d'une thrombophilie congénitale, surtout s'il existe des antécédents familiaux ou personnels de maladie veineuse thromboembolique ;
- d'une maladie auto-immune, le syndrome des anticorps antiphospholipides notamment, soit primitif, soit associé à un LED ;
- d'une insulino-résistance (glycémie à jeun).

La biopsie rénale en vue d'un examen histologique n'est en général envisagée qu'en cas de persistance du syndrome urinaire (insuffisance rénale ou protéinurie) au-delà de 6 mois, ou lorsqu'il existe des arguments pour une pathologie systémique sous-jacente (9)(34).

Cette consultation permettra surtout de réexpliquer à la patiente ce qui est arrivé pendant sa précédente grossesse, et de l'informer des risques de récurrence, ainsi que de la nécessité d'une surveillance accrue et d'un traitement préventif par de l'aspirine pour une future grossesse (6).

7.3. Prévention lors de grossesses ultérieures

La question du pronostic et notamment du risque de récurrence est primordiale pour la patiente et les médecins en charge de la surveillance des grossesses ultérieures.

Ce risque est estimé inférieur à 10 % pour l'ensemble des patientes pré-éclampsiques. Toutefois, il est particulièrement augmenté (20 à 30 %) lorsque la première manifestation est apparue précocement (avant 28 SA), et que les symptômes ont été sévères (syndrome HELLP) (9).

7.3.1. Consultation préconceptionnelle et suivi

Un suivi spécialisé est recommandé pour les grossesses ultérieures, chez toutes les femmes aux antécédents de PE précoce.

Il comporte (9) :

- un dépistage des femmes à risque dès la consultation préconceptionnelle ;
- un bilan biologique au premier trimestre avec l'évaluation de la créatininémie et de la NFS ;
- un Doppler utérin à 22 SA, voire à environ 26 SA et même à 10-13 SA pour certaines ;
- un suivi de la PA et des paramètres biologiques régulièrement (avec l'utilisation éventuelle de la surveillance à domicile de la protéinurie).

7.3.2. Prévention de la pré-éclampsie

L'aspirine, à dose anti-inflammatoire, est un inhibiteur de la cyclo-oxygénase. A faible dose, il induit une inhibition sélective de la thromboxane synthétase, diminuant ainsi la synthèse de thromboxane- A_2 sans effet significatif sur la prostacycline. Il modifie donc le rapport thromboxane- A_2 /prostacycline et tend à rétablir l'équilibre physiologique perturbé par l'invasion trophoblastique incomplète ou absente des artères utérines spiralées (6)(10). Ainsi, des études ont mis en évidence une diminution de l'incidence de la PE chez les femmes à risque et de la mortalité des enfants à naître chez les femmes à risque élevé (6)(10)(37).

Selon l'OMS (35), l'aspirine à faible dose (75 mg/jour) est recommandée pour la prévention de la PE chez les femmes à risque élevé de développer cette pathologie. De plus,

le traitement doit être débuté avant 20 SA. Elle ajoute que des doses proches de 75 mg sont envisageables et conseille de débuter le traitement à 12 SA si possible.

L'aspirine n'a pas d'intérêt chez les nullipares avec ou sans anomalies du Doppler utérin découvertes à 22 SA, les grossesses gémellaires ou les patientes ayant une HTA préexistante à la grossesse (6).

Les indications sont notamment les antécédents de PE sévère et/ou précoce et/ou de RCIU ou de MFIU d'origine vasculaire (6)(9)(15).

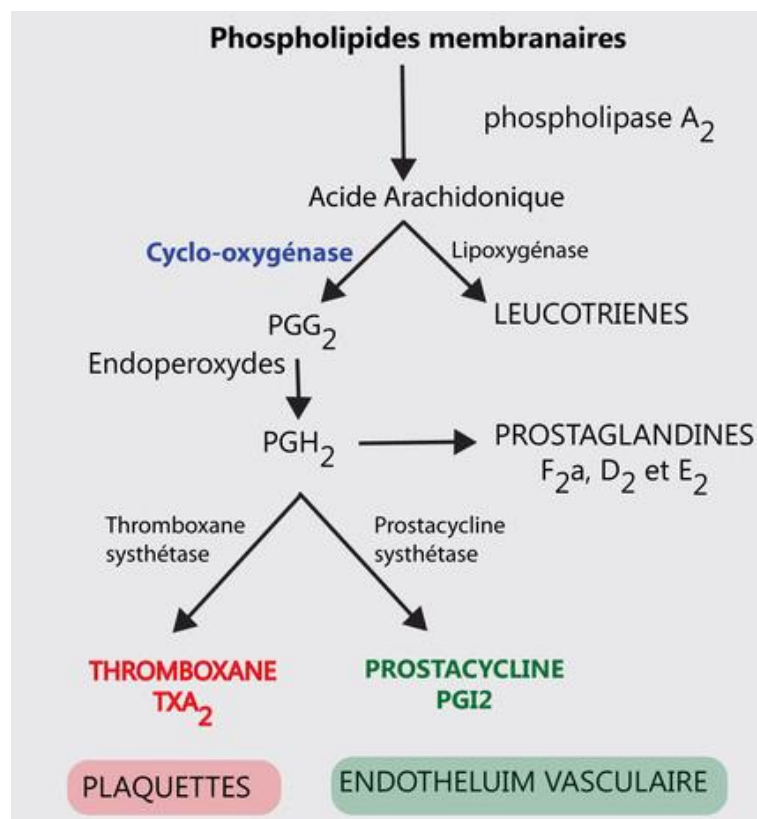


Figure 11 : Synthèse du thromboxane-A₂ et de la prostacycline (38)

Chapitre 4 : Conseils à l'officine

Les pharmaciens d'officine ont leur rôle à jouer dans la prise en charge des femmes enceintes hypertensives. Leur intervention s'articule autour de plusieurs points :

- mesurer la PA à l'officine ;
- expliquer le traitement thérapeutique et la nécessité de l'observance ;
- informer sur les signes de gravité de la maladie afin d'en faciliter le repérage ;
- rappeler l'importance du suivi médical ;
- répondre aux différentes questions des patientes et leur donner des conseils relatifs à leur nutrition, leurs habitudes de vie,...

Les conseils suivants ne sont qu'un adjuvant du traitement médicamenteux en cours et ne doivent en aucun cas le remplacer.

1. Allopathie

1.1. Supplémentation en calcium

Selon les études réalisées sur ce sujet, l'impact de la supplémentation calcique varie selon la base de consommation calcique dans la population et les facteurs de risque préexistants.

Les études menées dans les pays en voie de développement (39), où la consommation calcique de base est faible, ont mis en évidence qu'une relation existe entre la prise de calcium et le développement d'une HTA durant la grossesse.

Ainsi, un faible apport calcique perturbe l'équilibre tensionnel et élève la PA par la stimulation de la libération de l'hormone parathyroïdienne et/ou de la rénine. Il en résulte une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire dans les cellules musculaires vasculaires et donc une vasoconstriction qui augmente le risque d'HTA.

La supplémentation calcique diminue donc la libération de calcium par la parathyroïde ce qui restreint sa concentration intracellulaire provoquant une baisse de la contraction musculaire et donc une vasodilatation. De plus, elle permet une baisse de la prématurité en diminuant la contractilité du muscle utérin (directement) et en augmentant le taux de magnésium (indirectement).

Ces études ont donc montré que cette thérapie durant la grossesse est associée à une baisse du risque d'HTA gravidique, de PE, de mortalité néonatale et de prématurité.

D'autres études ont conclu aux mêmes effets et y ont ajouté l'observation d'une diminution du risque de PE et de ses complications plus marquée chez les femmes à risque élevé de développer des troubles hypertensifs lors d'une grossesse que chez celles présentant un risque faible (40).

Par contre, il n'a pas été mis en évidence d'effet en termes d'HTA gravidique, de PE et de complications de la grossesse chez les femmes avec un régime calcique adéquat.

Selon l'OMS (35), dans les zones où la prise de calcium est faible, la supplémentation calcique pendant la grossesse (1.5 à 2 g/jour) est recommandée pour la prévention de la PE chez toutes les femmes, mais surtout chez celles présentant un risque élevé.

Enfin, il faut noter la possibilité d'interactions entre le calcium et le fer, contraignant à des prises différées. Le pharmacien conseillera la prise de calcium le matin, puisqu'il semble bien absorbé à jeun, et la prise de fer le soir.

L'observation d'une augmentation du risque de syndrome HELLP dans certaines études est aussi à prendre en compte (40).

Certaines questions persistent comme les doses journalières exactes à administrer, les modalités de prise et les formes galéniques susceptibles d'optimiser l'efficacité et l'observance du traitement.

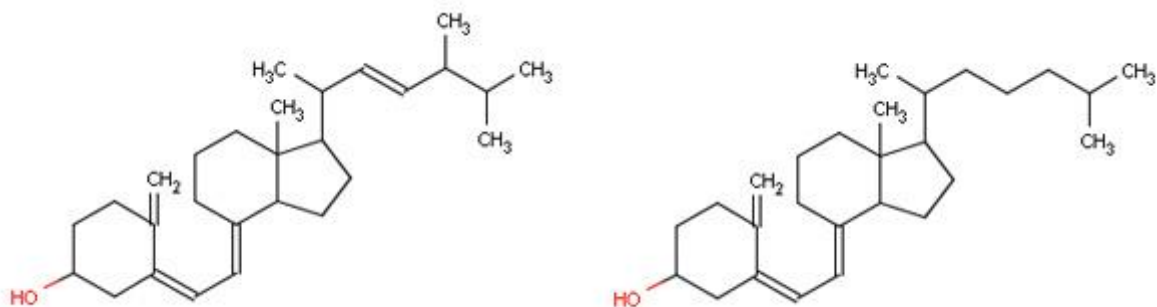
1.2. Supplémentation en vitamine D

Il a été démontré qu'une carence en vitamine D est associée à un risque accru de PE. De plus, elle influe sur le développement osseux du fœtus et sur la croissance de l'enfant.

Cependant, les études réalisées n'ont pas montré de différence significative de son utilisation sur la prévention de la PE et de ses complications par rapport à un placebo (35).

Selon l'OMS (35), la supplémentation en vitamine D durant la grossesse n'est pas recommandée pour prévenir le développement de la PE et de ses complications.

Par ailleurs, plusieurs autres études sont en cours, notamment sur son innocuité durant la grossesse, dont notre connaissance est limitée. Une intoxication provoquerait une hypercalcémie et une fermeture prématurée des fontanelles (espaces membraneux séparant les différents os du crâne) (41). Enfin le dosage à adopter reste à déterminer car il est différent selon les organismes de santé publique qui la recommandent.



Ergocalciférol (vitamine D2)

Cholécalciférol (vitamine D3)

Figure 12 : Structure chimique des deux principales vitamines D

1.3. Antidépresseurs

Quand le traitement antidépresseur par l'utilisation d'un ISRS paraît justifié chez la femme enceinte, il est prudent de mesurer très régulièrement la PA et de remettre en cause l'intérêt de cette classe thérapeutique. En effet, il semblerait que son utilisation soit associée à une élévation du risque d'HTA gravidique (risque multiplié par 2) (42).

De plus, l'incidence de certains autres troubles hypertensifs comme une éclampsie, une PE et un syndrome HELLP paraît aussi être augmentée par l'utilisation de la venlafaxine Effexor® (43).

1.4. Supplémentation en fer

La supplémentation ferrique est recommandée pour traiter la survenue d'une anémie dont le diagnostic est établi par la mesure de l'hémoglobine.

Prendre inutilement du fer pendant la grossesse augmenterait le risque d'HTA chez la mère, d'hypotrophie fœtale à la naissance et d'accouchement prématuré.

En effet, une hémoglobinémie élevée durant la grossesse favoriserait la survenue d'un infarctus placentaire à l'origine d'une baisse de la perfusion placentaire et d'un retentissement sur la croissance in utero (44).

1.5. Supplémentation en antioxydants

Les antioxydants sont importants au maintien des fonctions cellulaires et à l'inhibition de la peroxydation d'enzymes protectrices et de protéines de l'intégrité cellulaire.

La vitamine C est un antioxydant hydrophile permettant la destruction des radicaux libres. Un faible apport peut être associé à certaines complications de la grossesse comme une PE, une anémie et un faible poids de naissance (45).

La vitamine E fait partie d'un système antioxydant en association avec la superoxyde dismutase et le glutathion qui permet l'inhibition de la lipoperoxydation (protection contre les radicaux libres des acides nucléaires intracellulaires et intramembranaires). Pour les femmes enceintes, une carence peut entraîner des complications (PE, faible poids de naissance) (46).

L'hypothèse formulée par certaines équipes de recherche est que ces deux antioxydants seraient efficaces dans la diminution du stress oxydatif et dans l'amélioration de la fonction vasculaire endothéliale et donc dans la prévention du développement de la PE et de ses complications comme le RCIU (47).

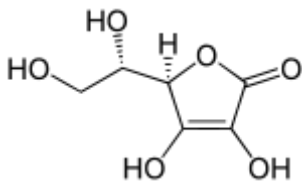
Mais, les résultats des études réalisées dans ce cadre n'ont mis en évidence aucune efficacité en termes d'HTA gravidique, de PE, de syndrome HELLP ou d'éclampsie (47)(48). De plus, aucun effet positif sur le taux de mortalité (enfant mort-né), de mortalité néonatale, de RCIU, de prématurité ou de faible poids de naissance n'a été démontré (45)(46)(48). Certaines d'entre elles ont même mis en garde sur la possibilité d'une

augmentation de ces complications (prématurité, HTA gravidique) et du recours aux antihypertenseurs par voie IV (45)(47).

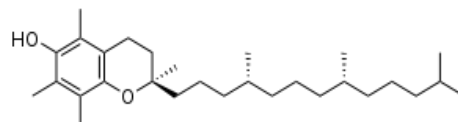
Cependant, quelques études ont revendiqué une diminution de l'incidence des troubles hypertensifs pendant la grossesse chez les femmes enceintes à risque élevé (antécédents familiaux, manipulation de lourdes charges, âge et obésité) (49). D'autres ont révélé une baisse du risque de PE et d'HRP, mais les essais ont toujours été réalisés en association avec d'autres suppléments ou des médicaments (46).

Dans l'état actuel de nos connaissances et selon l'OMS (35), la supplémentation en vitamine C et/ou E durant la grossesse n'est pas recommandée pour prévenir le développement de la PE ou de ses complications.

Des études sont toujours en cours pour déterminer si le moment choisi pour débiter la thérapie et si la condition préalable de carence antioxydante ou de risque élevé de développer des troubles hypertensifs pendant la grossesse peuvent modifier les résultats de la supplémentation en antioxydants.



Acide L-ascorbique (vitamine C)



α -tocophérol (vitamine E)

Figure 13 : Structure chimique des vitamines C et E

1.6. Supplémentation en zinc

Il a été suggéré que des concentrations sériques de zinc basses peuvent être associées à une HTA induite par la grossesse.

Aucune différence précise n'a été observée sur le développement de l'HTA de la grossesse ou de la PE jusqu'à ce jour (50).

1.7. Supplémentation en magnésium

Beaucoup de femmes, en particulier dans les milieux défavorisés, ont des apports en magnésium inférieurs aux niveaux recommandés. La supplémentation en magnésium pendant la grossesse pourrait être en mesure de réduire le retard de croissance fœtale et la PE et d'augmenter le poids de naissance.

A ce jour, aucune étude n'a pu établir qu'elle soit bénéfique (51).

1.8. Supplémentation en vitamine B6

La vitamine B6 joue un rôle essentiel dans de nombreux processus métaboliques dans le corps humain, notamment le développement et le fonctionnement du système nerveux. Elle a été associée, dans des études non randomisées, à certains bénéfices, dont une incidence réduite de la PE.

Il n'existe pas suffisamment de preuves indiquant que la supplémentation systématique en vitamine B6 au cours de la grossesse apporte un quelconque bénéfice ou que celle-ci soit potentiellement néfaste en cas de prise excessive (52).

2. Nutrition

2.1. Régime hyposodé ou sans sel

Cette pratique entraîne une diminution du volume plasmatique et l'aggravation de l'hypovolémie déjà présente. Le régime hyposodé ou sans sel est donc susceptible d'aggraver les troubles placentaires (6)(15).

Aucun essai clinique ne justifie le régime sans sel afin de prévenir ou de traiter une HTA lors d'une grossesse (8)(10).

Selon l'OMS (35), un régime réduit en sel durant la grossesse avec pour but de prévenir le développement d'une PE et de ses complications n'est pas recommandé. Elle ajoute qu'un régime sain doit être promu dans la population générale, même pour les femmes enceintes et qu'éviter un régime salé excessif rentre dans la définition d'un régime sain. Il faut donc recommander un régime normosodé.

2.2. Huiles de poissons

La supplémentation en huiles d'origine marine est souvent recommandée pendant la grossesse pour couvrir les besoins en oméga 3. En effet, les réserves tissulaires maternelles diminuent au cours de cette période car elles sont utilisées pour le développement fœtal. De plus, les acides gras DHA (acide docosahexaénoïque) et EPA (acide eicosapentaénoïque) sont des précurseurs des prostaglandines qui influent sur la motricité des vaisseaux.

En parallèle, il existe une mise en garde à propos de la consommation de poissons durant la grossesse. Certaines études recommandent de la limiter, notamment durant cette période, en raison des contaminants qui s'accumulent dans la chair. Il se pose alors le problème de l'adéquation entre la dose nécessaire pour couvrir les besoins en oméga 3 et le risque toxique.

Enfin, les données disponibles sont insuffisantes pour recommander la consommation de ces huiles afin de limiter les risques de PE ou de prématurité (53).

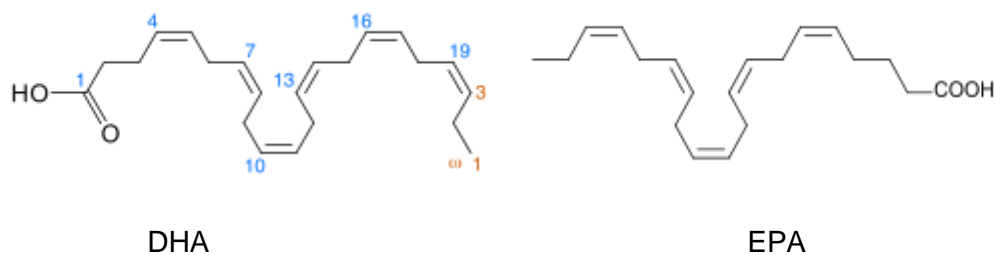


Figure 14 : Structure chimique des acides gras DHA et EPA

3. Phytothérapie

3.1. Olivier, *Olea europea L.* (Oleaceae)

La feuille renferme de nombreux composants bénéfiques sur la PA (54) :

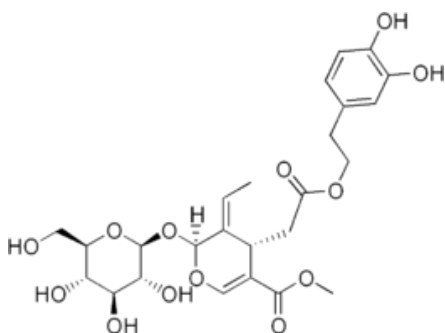
- des sécoiridoïdes comme l'oleuropéine à la propriété antioxydante, anti-agrégante plaquettaire, vasodilatatrice, diurétique et hypotensive (55) ;

- l'hydroxytyrosol (produit de dégradation de l'oleuropéine) est notamment antioxydante ;

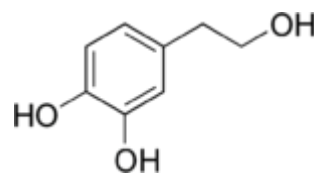
- des triterpènes comme l'acide oléanolique (isomère de l'acide ursolique) qui est anti-arythmique bradycardisant par un antagonisme β -adrénergique, antioxydant et protecteur du système cardio-vasculaire (effet vasodilatateur par l'action directe sur l'endothélium vasculaire et son influence sur la libération de NO) ;

- des flavonoïdes comme la lutéoline antioxydante qui agit contre les radicaux libres, l'apigénine à la propriété vasodilatatrice artérielle et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et le rutoside antioxydant agissant contre les radicaux libres (56) ;

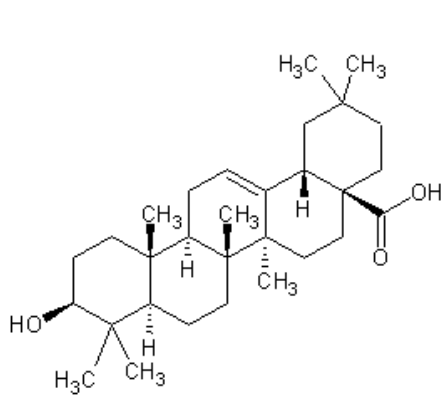
- la quercétine (métabolite du rutoside) est notamment antioxydante, inhibitrice de l'agrégation plaquettaire, vasodilatatrice artérielle et antihypertensive par l'inhibition de l'enzyme de conversion et l'amélioration de la fonction endothéliale (57).



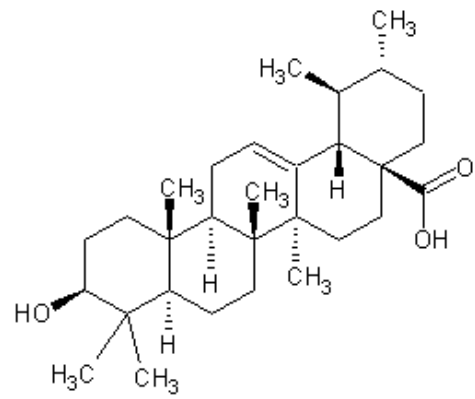
Oleuropéine



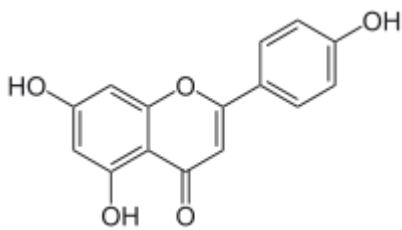
Hydroxytyrosol



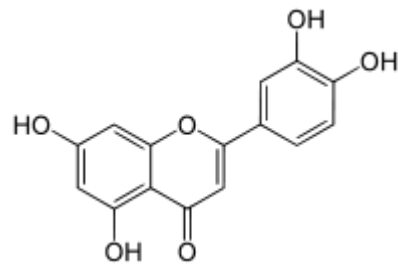
Acide oléanolique



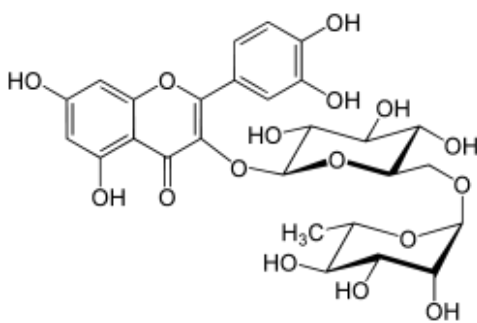
Acide ursolique



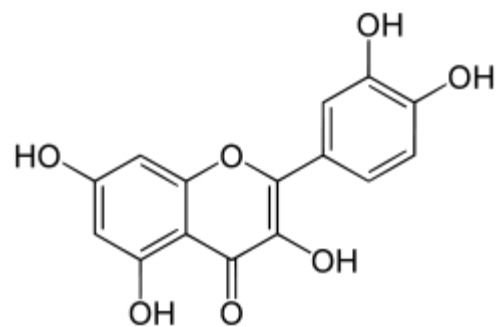
Apigénine



Lutéoline



Rutoside



Quercétine

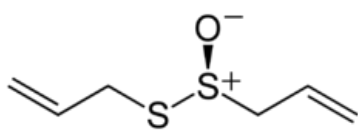
Figure 15 : Structure chimique des principaux composants de la feuille d'olivier jouant un rôle dans son activité antihypertensive

Une étude chez l'homme a comparé l'effet d'un extrait d'olivier et du captopril (IEC) chez des patients atteints d'HTA légère à modérée. L'administration de l'extrait a permis une diminution de la PAS et de la PAD comparable à celle observée avec le traitement allopathique. L'olivier est donc indiqué dans le traitement de l'HTA chez la femme enceinte (58).

3.2. Ail, *Allium sativum* L. (Alliaceae)

Un de ses principaux composants à l'origine de ses propriétés est l'alicine. (59). Elles sont diverses : antihypertenseur, vasodilatateur périphérique (par augmentation de la production de NO), diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antioxydant et piègeur de radicaux libres.

Les ajoènes (produits soufrés issus de la décomposition de l'alliine) sont antiagrégants plaquettaires, notamment par l'inhibition de la formation de thromboxane-A₂ (54)(59). Cependant son effet hypotenseur semble modeste (60).



Alicine



Disulfure de diallyle (ajoène)

Figure 16 : Structure chimique des principaux composants de l'ail jouant un rôle dans son activité antihypertensive

Sa consommation expose à certains effets indésirables (60) :

- odeur désagréable de l'haleine et de la sueur due aux composés soufrés ;
- troubles digestifs comme des ballonnements ;
- risque allergique ;
- saignements et accidents hémorragiques (en particulier en postopératoire) car certains composants agissent sur l'agrégation plaquettaire et sur certains facteurs de la coagulation.

De part cet effet, il peut aussi survenir des interactions avec les anticoagulants et notamment, avec les antivitaminiques K (AVK).

L'ail peut être indiqué dans le traitement de l'HTA dans la population générale mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer ses effets dans la diminution du risque de PE et de ses complications maternelles et fœtales.

De plus, il existe de nombreuses espèces d'ail, odorantes ou non, et de nombreuses formes de consommation possibles pouvant présenter des différences d'efficacité et d'innocuité (gousses fraîches, ail en poudre, gélules d'ail,...) (61).

3.3. Coléus, *Coleus forskohlii* (Willd.) Brig. (Lamiaceae)

Elle renferme la forskoline (diterpène) qui est hypotensive, relaxante musculaire vasculaire et antiagrégante plaquettaire puissante.

La plante possède également une activité cardiotonique et lipolytique (54)(59).

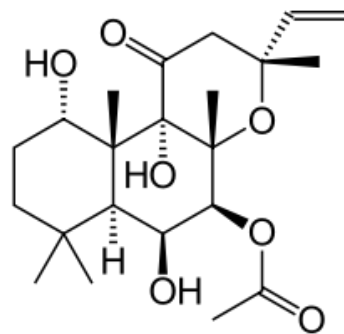


Figure 17 : Structure chimique de la forskoline

3.4. Rauwolfia, *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz. (Apocynaceae)

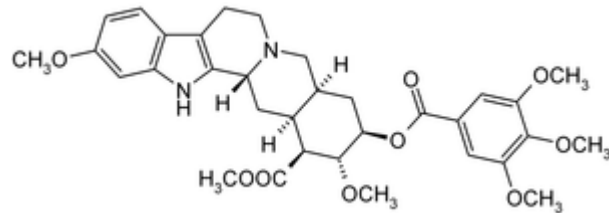
Cette plante est indiquée dans le traitement de l'HTA.

Elle renferme plusieurs alcaloïdes expliquant ses propriétés (54) :

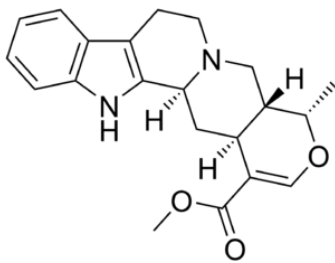
- la réserpine provoque une déplétion en catécholamines, ce qui explique son activité antihypertensive. Elle entre dans la composition de la spécialité Tensionorme® ;

- la raubasine (ou ajmalicine) est un spasmolytique α -bloquant, modérateur des centres vasomoteurs bulbaires ;

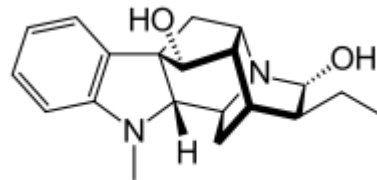
- l'ajmaline est un anti-arythmique qui ralentit la vitesse de dépolarisation des cellules auriculaires et ventriculaires du cœur.



Résérpine



Ajmalicine



Ajmaline

Figure 18 : Structure chimique des principaux alcaloïdes de la rauwolfia jouant un rôle dans son activité antihypertensive

3.5. Aubépine, *Crataegus monogyna* Jacq. (Rosaceae)

Elle est utilisée dans le traitement de l'HTA modérée liée à une hypersympathicotomie (54).

Elle est antioxydante, anti-arythmique bradycardisante, hypotensive par action sur la concentration cellulaire en calcium et inhibition de la Na/K ATPase, vasodilatatrice périphérique et inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Les molécules à l'origine de cette dernière propriété sont des flavonoïdes et des proanthocyanidines.

Parmi les flavonoïdes contenus dans l'aubépine, on retrouve le rutoside, la lutéoline et l'apigénine également présents dans la feuille d'olivier, ainsi que l'acide oléanolique.

Cette plante renferme également l'hypéroside (dérivé de la quercétine) hypotenseur, la vitexine (dérivé de l'apigénine) antioxydante et le kaempférol (isomère de la lutéoline) antioxydant et antiagrégant plaquettaire.

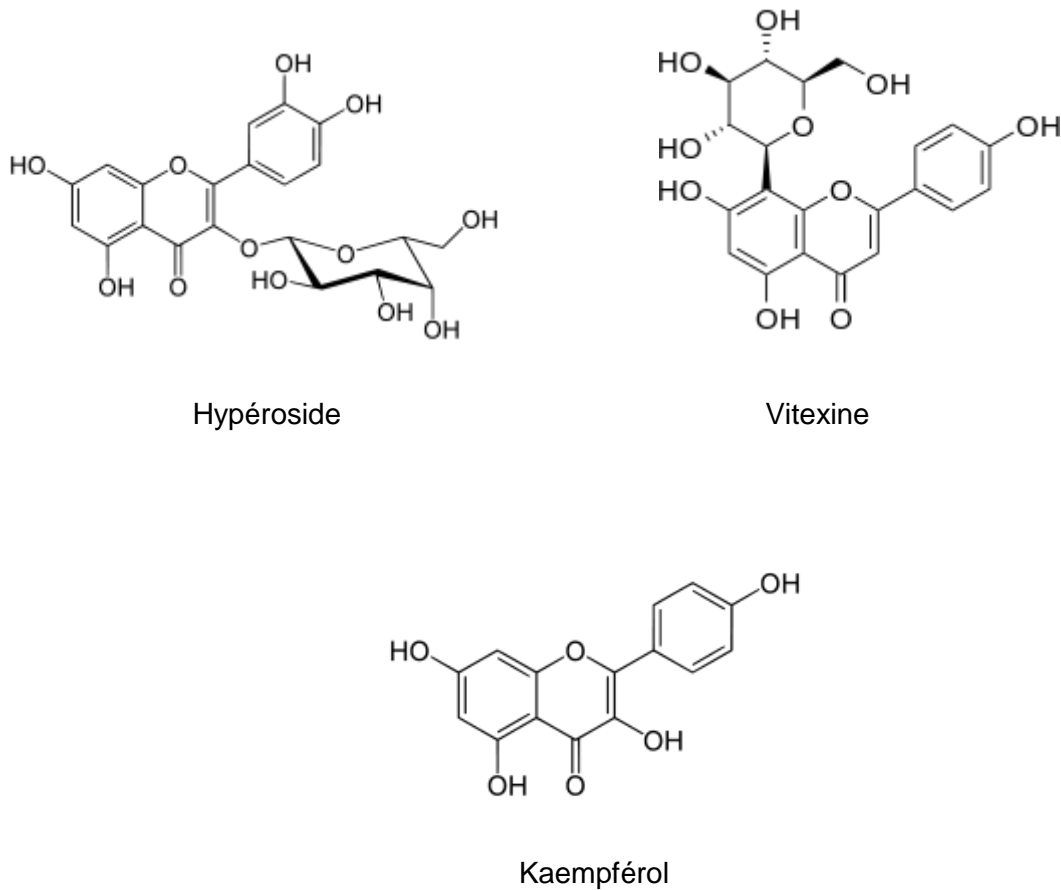
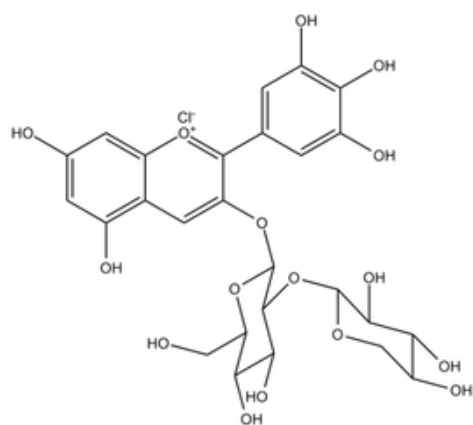


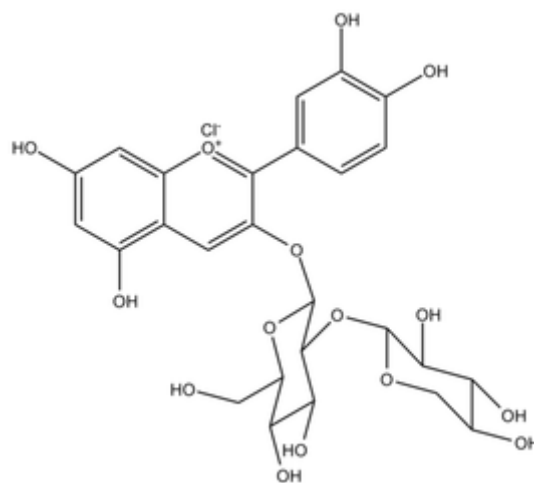
Figure 19 : Structure chimique de constituants de l'aubépine jouant un rôle dans son activité antihypertensive

3.6. Karkadé, *Hibiscus sabdariffa L. var. ruber* (Malvaceae)

Cette plante est hypotensive grâce aux anthocyanines inhibitrices de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qu'elle contient. Il s'agit de la delphinidine-3-O-sambubioside et de la cyanidine-3-O-sambubioside (62).



Delphinidine-3-O-sambubioside



Cyanidine-3-O-sambubioside

Figure 20 : Structure chimique des anthocyanines du karkadé jouant un rôle dans son activité antihypertensive

3.7. Médecine traditionnelle chinoise

La médecine traditionnelle chinoise considère que lors d'une grossesse, la majeure partie du sang est dirigée vers le placenta pour fournir au fœtus la nutrition nécessaire. Par conséquent, les autres organes tels que le foie et les reins deviennent vulnérables et sont susceptibles de subir des détériorations.

Elle utilise principalement des traitements à base d'une ou de plusieurs plantes médicinales. Elles sont souvent choisies en fonction de la personne et des symptômes et sont combinées selon une méthode distincte pour former la prescription.

Depuis quelques dizaines d'années, on commence à intégrer les concepts thérapeutiques de la médecine traditionnelle chinoise dans la médecine occidentale. En cas de PE, les plantes médicinales chinoises peuvent avoir des effets généraux précieux en facilitant la vasodilatation, en augmentant le flux sanguin et en diminuant l'agrégation plaquettaire. Elles peuvent donc aider à protéger les organes vulnérables et freiner la PE (63).

3.7.1. Lingzhi, *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Krast. (Ganodermataceae)

C'est un champignon utilisé par les médecines traditionnelles comme un remède puissant dans le traitement et la prévention de plusieurs maladies, notamment l'HTA.

Une étude suggère que son mycélium possède un fort potentiel dans la réduction du niveau de la PA dû à la présence de plusieurs protéines inhibitrices de l'enzyme de conversion de l'angiotensine telles que la cystathionine bêta-synthase (C3a) (64).

3.7.2. Yam, *Dioscorea opposita* Thunb. (Dioscoreaceae)

Il a été utilisé pendant plus de 2000 ans dans la médecine traditionnelle chinoise pour traiter différentes maladies systémiques, y compris l'HTA.

Au cours d'études sur cette plante, il a été démontré qu'il réduit la PA moyenne, augmente l'activité de la superoxyde dismutase et diminue la concentration plasmatique de l'angiotensine II et de l'enzyme de conversion (65).

Cependant, une exploration plus poussée est nécessaire pour confirmer son effet inhibiteur de l'enzyme de conversion et son activité anti-oxydante.

3.7.3. Schizandra, *Schisandra chinensis* (Tucz.) Baill. (Schizandraceaea)

Elle est utilisée comme stimulant sexuel en Chine.

Elle est antioxydante et stimule l'activité de la superoxyde dismutase et de la catalase (54). Une étude a mis en évidence que la gomisine A (lignane) possède des propriétés antihypertensives car elle provoque une vasodilatation en préservant la biodisponibilité du NO (66).

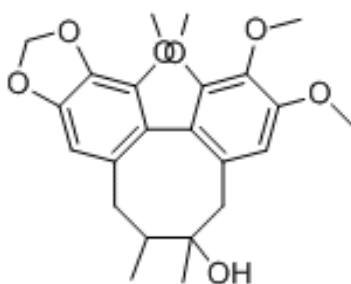


Figure 21 : Structure chimique de la gomisine A

3.7.4. Scutellaire du Baïkal, *Scutellaria baicalensis* Georgi. (Lamiaceae)

Cette plante est inscrite depuis longtemps à la Pharmacopée chinoise. Elle est antioxydante et agit sur les radicaux libres et la thrombose. Elle est indiquée dans le traitement de l'HTA (54).

3.7.5. Kudzu, *Pueraria lobata* Willd. (Fabaceae)

Elle est également inscrite à la Pharmacopée chinoise. Elle est antioxydante, hypotensive et diminue les résistances vasculaires périphériques (54).

Les flavones contenus dans la racine ont montré des effets hypotensifs. Plus particulièrement, une étude a révélé que la puéarine pouvait diminuer le taux de catécholamines dans le sang, la pression artérielle et le rythme cardiaque (59).

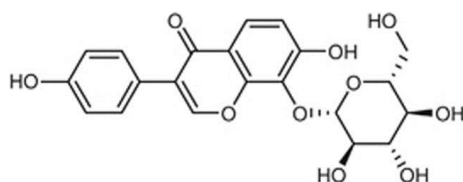


Figure 22 : Structure chimique de la puéarine

Toutes ces plantes ne sont pas sans danger et il existe des préoccupations concernant les effets indésirables (réactions allergiques, néphropathies,...).

Les données disponibles sont insuffisantes : l'efficacité et l'innocuité durant la grossesse restent donc incertaines.

3.8. Autres plantes à l'étude

De nombreuses plantes possèdent une activité anti-hypertensive ou anti-oxydante qui serait susceptible d'agir de façon bénéfique sur l'HTA développée chez les femmes enceintes.

Certaines d'entre elles sont en cours d'étude mais peu dépassent le stade de l'expérimentation animale, notamment pour des problèmes d'éthique.

Voici quelques plantes qui ont été étudiées récemment :

3.8.1. *Eriosema kraussianum* NE Br. (Fabaceae)

Une étude a cherché à étudier les effets de Kraussianone-2 (Kr2), un pyrano-isoflavone isolé à partir de ses racines (67).

L'administration de ce composé à des rats de laboratoire présentant des signes de PE, a démontré une diminution de la mortalité fœtale et une tendance à la hausse du poids de naissance et du volume placentaire. De plus, Kr2 a également réduit l'amplification de la PA par rapport au groupe contrôle. Enfin, les échantillons de sang prélevés sur les animaux traités ont révélé un taux moindre de sFlt-1 et de sEng (deux facteurs anti-angiogéniques incriminés dans la physiopathologie de la PE).

Ces faits semblent indiquer que Kr2, en améliorant le flux sanguin de l'artère utérine, diminue la concentration plasmatique des facteurs anti-angiogéniques et améliore les résultats fœtaux.

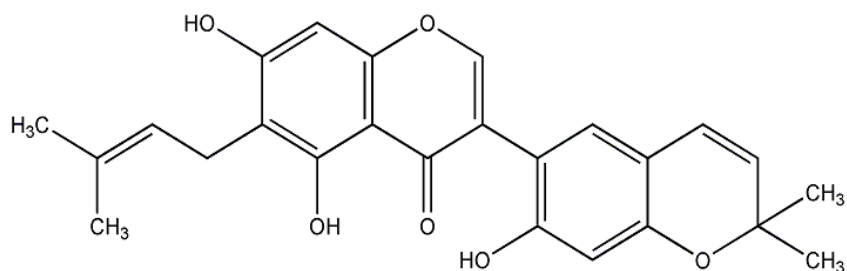


Figure 23 : Structure chimique de la kraussianone-2

3.8.2. *Stachys lavandulifolia* Vahl. (Lamiaceae)

C'est une plante aromatique qui contient de grandes quantités de flavonoïdes. Les propriétés antibactérienne, antitoxique, antihépatite, hypotensive, anti-oxydante, et anxiolytique des extraits de différentes espèces ont déjà été documentées dans une ligne d'études pharmacologiques.

Une étude visa à évaluer l'effet d'un extrait aqueux de *S. lavandulifolia* sur l'état de stress oxydatif de personnes en bonne santé (68). En prenant les résultats collectivement, le traitement par les parties aériennes a conduit à une réduction considérable du stress oxydatif. À l'appui de cette conclusion, le potentiel antioxydant de nombreuses espèces, y compris *S. lavandulifolia*, a été signalé par d'autres chercheurs, mais c'est la première étude chez l'homme. Les résultats de la présente étude sont optimistes et montrent une activité antioxydante marquée de l'extrait de *S.lavandulifolia* chez les individus sains.

Par conséquent, il peut être utilisé en tant que supplément pour protéger les individus souffrant de stress oxydatif dans des maladies comme la PE.

3.8.3. Cacaoyer, *Theobroma cacao* L. (Sterculariaceae)

Il a été démontré que la consommation de chocolat noir induit des niveaux favorables de PA et d'autres marqueurs de maladies cardio-vasculaires et diminue notamment le taux de mortalité de ces maladies dans la population générale.

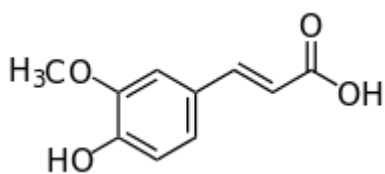
En effet, elle présente de nombreux avantages (69) :

- diminution de la PA, de la résistance à l'insuline, du taux de triglycérides sériques, de la réactivité vasculaire, du dysfonctionnement endothélial, du stress oxydatif, des indicateurs de l'inflammation (protéine C réactive) ;
- amélioration de la vasodilatation, de la circulation coronarienne et du taux de NO ;
- activité antiplaquettaire.

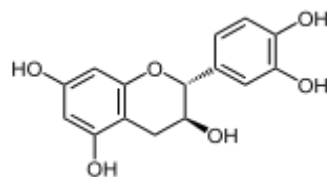
Le beurre de cacao issu du Cacaoyer contient notamment de la vitamine E antioxydante.

La fève de cacao renferme des polyphénols dont l'acide férulique qui agit contre les espèces réactives de l'oxygène et des flavonoïdes (la catéchine et son isomère l'épicatéchine : sous-classe des flavanols) aux propriétés antioxydantes. Les flavanols ont démontré leur capacités à diminuer la PA, améliorer la fonction endothéliale, la vasodilatation (par stimulation de la production de NO) (59) et la sensibilité à l'insuline. Il semblerait qu'ils agissent également sur l'agrégation plaquettaire, et la production de cytokines (70).

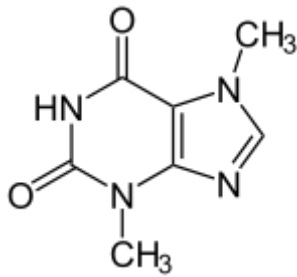
Enfin, la fève de cacao contient également des méthylxanthines telles que la caféine aux propriétés tonocardiaque et vasodilatatrice, la théophylline et la théobromine qui est lipolytique, vasodilatatrice, diurétique et cardiostimulante.



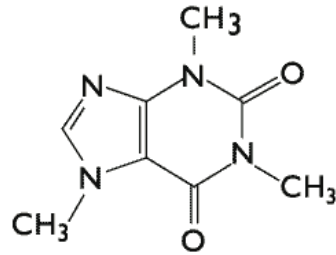
Acide férulique



Catéchine



Theobromine



Caféine

Figure 24 : Structure chimique des principaux composants de la fève de cacao jouant un rôle dans son activité antihypertensive

Une étude a révélé que la consommation de chocolat noir durant la grossesse est associée à un risque réduit de PE et d'HTA gravidique (69).

Cependant, il est nécessaire d'élaborer d'autres études pour confirmer les effets protecteurs du chocolat noir, avant de le présenter comme une méthode préventive contre ces pathologies.

4. Aromathérapie

L'utilisation des huiles essentielles (HE) est délicate, notamment durant la grossesse. Certaines d'entre elles peuvent être employées dans l'HTA chez la femme enceinte mais elles restent à éviter lors du premier trimestre (71).

L'HE de Lavande officinale (*Lavandula officinalis* Chaix., Lamiaceae) est issue des sommités fleuries de la plante. Elle contient notamment des monoterpénols (linalol) et esters terpéniques (acétate de linalyle et acétate de lavandulyle). Elle possède des propriétés tonocardiaque, calmante du cœur et hypotensive et est indiquée dans l'HTA, les palpitations et la tachycardie.

L'HE de Camomille romaine (*Anthemis nobilis* L., Asteraceae) est également extraite des sommités fleuries. Elle se compose d'esters aliphatiques (angélate d'isobutyle) et de cétones terpéniques (pinocarvone). Elle est notamment sédative, calmante et antispasmodique et est utilisée dans les troubles nerveux comme les états de stress ou d'anxiété.

L'HE de Petit grain bigaradier (*Citrus aurantium L. var. amara*, Rutaceae) est issue des feuilles de la plante. Elle renferme principalement des monoterpénols (linalol) et des esters terpéniques (acétate de linalyle). Elle agit comme relaxant nerveux et cardiaque et est indiquée dans l'HTA, les palpitations et les extrasystoles.

L'HE d'Ylang-ylang (*Cananga odorata (Baill.) Hook. et Thom.*, Annonaceae), est extraite des fleurs. Elle contient des sesquiterpènes (germacrène-D, β -caryophyllène et α -farnésène), des monoterpénols (linalol) et des esters (acétate de géranyle). Elle est considérée comme l'HE des montées de tension car elle est hypotensive, antiarythmique et permet la relaxation nerveuse. Elle est utilisée dans la tachycardie et l'HTA.

Si elles sont utilisées séparément, 2 gouttes pures ou diluées dans une huile végétale peuvent être appliquées en massage sur les points vitaux (plexus solaire, voûte plantaire, tempes ou face interne des poignets). Elles peuvent également être diffusées dans l'air ambiant (dilution à 10%).

Ces HE agissent en synergie contre l'HTA et peuvent s'utiliser ensemble selon la formulation suivante :

- 30 gouttes d'HE de Lavande officinale
- 30 gouttes d'HE de Petit grain bigaradier
- 30 gouttes d'HE d'Ylang-ylang

Selon les besoins, 4 gouttes de ce mélange seront appliquées sur le plexus solaire dans le sens inverse des aiguilles d'une montre ou diluées dans un bain, 1 à 4 fois par jour.

5. Hygiène de vie

5.1. Repos

Jusqu'à présent, le repos au lit était la base du traitement non pharmacologique (quoique controversé en l'absence de protéinurie). La position considérée comme la plus favorable est le décubitus latéral gauche car il entraîne plus facilement une diminution de la PA, une augmentation de la perfusion rénale et de la diurèse et une amélioration du flux sanguin utérin et ombilical, par la décompression de la veine cave inférieure (6)(10)(15). Cette pratique semblait diminuer le risque de PE, d'HTA sévère et de

prématurité. Le repos au lit à domicile ou la restriction des activités étaient donc préconisées (le repos strict au lit à l'hôpital n'ayant pas montré d'avantages) (72).

Des études plus récentes ont montré que, chez les femmes dont la PA est normale, le repos quotidien (4 à 6 heures par jour) peut diminuer le risque de PE mais ne diminue pas le risque d'HTA gravidique (8). Cependant, les données disponibles restent insuffisantes pour déterminer l'utilité du repos quotidien dans la prévention de la PE et de ses complications chez ces femmes (73).

De plus, le repos au lit pour le traitement de l'HTA pendant la grossesse n'a pas montré d'effet significatif et il n'existe pas de données suffisantes permettant de confirmer la diminution du risque d'HTA sévère par l'alitement ou la restriction des activités chez ces femmes (72).

Enfin, cette pratique peut exposer à des effets indésirables comme la thromboembolie, un impact sur le rythme de vie et un stress supplémentaire (6)(72)(73).

Selon l'OMS (35), le repos au domicile n'est pas recommandé comme une intervention de prévention primaire de la PE et des troubles hypertensifs de la grossesse chez les femmes considérées comme ayant un risque de développer ces pathologies. Et elle ajoute que le repos strict au lit n'est pas recommandé pour améliorer les résultats de la grossesse chez les femmes ayant une HTA (avec ou sans protéinurie) durant la grossesse.

5.2. Activité professionnelle

Auparavant, l'emploi maternel durant la grossesse était systématiquement associé à un risque accru de survenue de PE ou d'HTA gravidique. Il était recommandé de limiter les activités professionnelles lorsqu'il y avait une HTA car cela semblait diminuer le risque d'apparition de formes sévères (74).

Des études plus récentes ont démontré qu'il n'y a pas d'association entre l'emploi maternel et la survenue de ces pathologies. Par contre, elles mettent en garde à propos de la manipulation de lourdes charges, de l'activité physique importante et du stress chimique, physique ou psychologique que l'activité professionnelle peut engendrer (8)(75)(76).

Cependant, ces résultats demandent à être confirmés par d'autres études.

5.3. Indice de masse corporelle

A ce sujet, plusieurs paramètres doivent être pris en compte (77) :

- un IMC ≥ 30 est un facteur de risque de la PE ;
- une élévation de l'IMC entre deux grossesses est un facteur de risque de la PE ;
- une élévation de l'IMC après une grossesse compliquée d'une PE est associée à une augmentation de 25 % du risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure, sans influence du statut pondéral de ces femmes avant leur première grossesse ;
- une légère diminution du risque de récurrence est possible si une perte de poids s'opère entre les deux grossesses.

Donc, il est recommandé d'éviter la prise de poids et de diminuer son poids en cas d'obésité.

La perte de poids durant la grossesse reste à bannir (74).

5.4. Alcool

Lors d'une grossesse, pathologique ou non, sa consommation est contre-indiquée car elle expose le fœtus à de nombreux effets indésirables et provoque diverses complications chez le nouveau-né.

En ce qui concerne notre sujet, l'alcool doit être évité car il a été démontré que sa consommation régulière augmente la PA (78). En effet, il active le SRAA et le système sympathique de l'organisme (79). L'arrêt de sa prise provoque une diminution de la PA en quelques jours. Lors d'une prise aiguë, il diminue la PA (78).

De plus, il influe sur le métabolisme de certains médicaments de façon différente selon sa consommation (78) :

- suite à une prise aiguë, il se comporte comme un inhibiteur enzymatique donc il augmente l'effet du médicament associé. En cas de traitement par des antihypertenseurs, la survenue d'une hypotension orthostatique est à craindre ;
- en cas de consommation régulière, il agit comme un inducteur enzymatique et par conséquent diminue l'efficacité du médicament associé. Il provoque alors une résistance au traitement et des poussées hypertensives sont à prévoir. Il s'y ajoute aussi la mauvaise observance du traitement que peut induire une alcoolisation chronique.

5.5. Voyages

Les voyages sont déconseillés aux femmes enceintes et notamment lors de grossesses pathologiques ou d'antécédents d'HTA (75).

5.6. Activité physique

Le style de vie des femmes et ses répercussions sur la grossesse sont très étudiés. Il existe toujours un doute concernant l'innocuité d'une pratique physique durant la grossesse et des débats sur les possibles interférences avec la perfusion utéroplacentaire. En effet, les scientifiques émettent des inquiétudes relatives à la possibilité d'apparition d'effets indésirables (prématurité, hypotrophie, anomalies tératogènes).

A ce jour, les médecins recommandent aux femmes pratiquant une activité avant la grossesse d'en diminuer le niveau d'effort physique et découragent les sédentaires d'en débiter une à cette occasion.

L'ACOG défend une pratique physique modérée et régulière, même chez les femmes auparavant sédentaires ou celles avec de légères complications comme un diabète gestationnel. Mais elle ne la recommande pas durant la grossesse pour les femmes à risque de complications gestationnelles comme l'HTA gravidique et la PE (80).

On conseillera une activité suboptimale et toujours aérobie car le rythme cardiaque idéal durant un exercice physique doit être égal à 60 à 90 % du rythme cardiaque maximal selon l'âge maternel (80).

Les contre-indications absolues et relatives doivent être respectées : grossesse multiple, haut risque d'accouchement prématuré, béance du col utérin, saignements durant la grossesse, maladies cardiaques sévères, RCIU. De plus, les activités physiques intenses à fort risque traumatique ou anoxique doivent être évitées (plongée sous-marine, parachutisme,...) (74).

L'activité physique modérée dans l'eau présente de nombreux avantages (80) :

- elle permet la redistribution des fluides corporels ce qui augmente le volume sanguin central et le travail cardiaque ;
- elle favorise la diminution des œdèmes, la prévention de l'élévation de la température cutanée et la diminution de la PA et du rythme cardiaque ;
- elle ne montre aucune influence négative sur le bien-être fœtal.

La marche à pied est aussi une activité à conseiller.

Des chercheurs se sont intéressés aux effets d'une pratique physique modérée et régulière sur la grossesse (80). Pour certains d'entre eux, chez les femmes à faible risque et sédentaires, elle ne se fait pas au détriment de la santé des mères et de leur fœtus. Elle n'augmente pas le risque d'accouchement prématuré ou de rupture prématurée des membranes et semble même favorable pour l'accouchement (diminution de la durée du travail et du recours à l'épisiotomie ou à l'analgésie).

Certaines équipes de recherche ont tenté d'évaluer l'effet bénéfique apporté par la pratique physique régulière et modérée à la prévention de la PE (16).

Premièrement, elles prétendent que l'entraînement physique aérobie est capable d'améliorer les résultats de la grossesse chez des femmes à risque de PE en diminuant la prévalence des pathologies associées. En effet, il améliore les fonctions cardiaques et la sensibilité à l'insuline et diminue la PA, les taux de cholestérol LDL (low-density lipoprotein) et de triglycérides et le surpoids. Ainsi, il évite l'apparition de certains facteurs de risque de la PE.

De plus, elles ajoutent que l'activité physique diminue le risque des maladies gestationnelles sévères comme l'HTA gravidique et la PE aussi de façon directe en agissant sur différents points de la physiopathologie de ces maladies :

- le développement placentaire : l'exercice physique détourne le sang maternel vers les muscles et la peau et crée ainsi un environnement hypoxique transitoire favorable à la prolifération des cellules trophoblastiques. Il y a donc une augmentation du volume fonctionnel du placenta ce qui favorise les échanges gazeux et nutritionnels avec le fœtus (attention à ce que la consommation nutritionnelle maternelle soit adéquate). De plus, cela provoque une diminution de la sécrétion de médiateurs impliqués dans le développement de la PE et donc restaure la balance angiogénique.

- le stress oxydatif : l'entraînement physique aérobie stimule les défenses antioxydantes et donc diminue la formation de radicaux libres. De plus, la condition aérobie augmente le nombre de mitochondries dans les cellules musculaires et donc augmente la résistance face au stress oxydatif. Enfin, il diminue les capacités oxydatives du fer.

- l'immunité et l'inflammation : l'entraînement physique aérobie a des effets anti-inflammatoires ; il diminue les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α) et augmente les cytokines anti-inflammatoires (IL-10). De plus, il diminue aussi l'inflammation relative aux plaquettes et les lésions endothéliales qui en découlent.

- la dysfonction endothéliale : l'entraînement physique aérobie diminue la formation de facteurs responsables de son dysfonctionnement et induit la prolifération des cellules endothéliales. De plus, il promouvoit l'expression de la NO-synthétase endothéliale et des antioxydants à l'origine de l'élévation de la biodisponibilité du NO et donc de la vasodilatation et de l'amélioration de la fonction endothéliale.

La relation entre l'exercice physique et la grossesse est complexe et les résultats des études sont contradictoires. Il n'existe donc toujours pas de consensus sur son innocuité et sur son efficacité sur la PE. Des études supplémentaires sont nécessaires pour notamment évaluer le rapport bénéfice/risque d'une telle pratique.

Conclusion

Les troubles hypertensifs chez la femme enceinte constituent un sujet très débattu puisqu'ils restent une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles, fœtales et périnatales dans le monde entier. De plus, ils engendrent un risque cardiovasculaire, de diabète et d'obésité chez la mère après sa grossesse ainsi que chez son enfant nécessitant une surveillance régulière et un respect de certaines règles hygiéno-diététiques tout au long de leur vie.

Cependant, de nombreuses zones d'ombres restent à élucider. La compréhension de la physiopathologie de la maladie gravidique multifactorielle que constituent l'HTA gravidique et la PE est toujours incomplète. Pourtant, sa parfaite connaissance permettrait sans doute de mettre en place des thérapies efficaces tout en s'assurant de leur innocuité sur la santé de la mère et de l'enfant à naître.

De même, les autorités scientifiques peinent encore à fixer un consensus à propos des seuils tensionnels à partir desquels un traitement pharmacologique s'impose et les objectifs à atteindre. Pour des raisons déontologiques, les recherches à ce sujet sont ralenties et de nouvelles hypothèses peinent à trouver des preuves médicales de leur efficacité.

Malgré cela, quelques avancées intéressantes sont à noter et méritent notre attention comme le bénéfice de la supplémentation calcique notamment chez les populations carencées, les propriétés hypotensives de la feuille d'olivier, ou encore les résultats encourageants de la consommation de chocolat noir durant la grossesse.

Pour finir, il est primordial de rappeler que le dépistage précoce et le suivi régulier de ces femmes et de leur fœtus sont la base de leur prise en charge optimale. Ce circuit inclut les femmes enceintes qui doivent rester conscientes de l'importance de ce processus, les médecins, autant généralistes que spécialistes, et enfin les pharmaciens qui jouent un rôle dans le dépistage par la mesure de la PA à l'officine, connaissent leur patientèle et instaurent un climat de confiance et d'échange bénéfique à la prodigation de leurs conseils.

Références bibliographiques

1. Qu'est-ce que l'hypertension ?

Journée mondiale de la santé 2013 – L'hypertension artérielle. [en ligne].

Disponible sur : <http://www.euro.who.int> (page consultée le 01 octobre 2014).

2. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Définition et classification de l'HTA. Item 130 : Hypertension artérielle de l'adulte. [en ligne].

Disponible sur : <http://umvf.univ-nantes.fr> (page consultée le 01 octobre 2014).

3. Surveillez votre tension artérielle : Principaux messages de santé.

Journée mondiale de la santé 2013 – L'hypertension artérielle. [en ligne].

Disponible sur : <http://www.euro.who.int> (page consultée le 01 octobre 2014).

4. A propos de l'hypertension.

Journée mondiale de la santé 2013 – L'hypertension artérielle. [en ligne].

Disponible sur : <http://www.euro.who.int> (page consultée le 01 octobre 2014).

5. Qui est concerné par l'hypertension artérielle ? Les maladies cardio-vasculaires – L'hypertension artérielle de l'adulte. [en ligne].

Disponible sur : <http://www.e-cardiologie.com> (page consultée le 01 octobre 2014).

6. SENTILHES L., GILLARD P., BIQUARD F. [et al.]. Hypertension et grossesse.

In : LANSAC J., MAGNIN G. Obstétrique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008, p. 161-172 (Collection Pour le praticien).

7. AUMONT M.C. Hypertension artérielle et grossesse.

Faculté de Médecine Paris-Ile-de-France-Ouest. [en ligne].

Disponible sur : <http://www.pifo.uvsq.fr> (page consultée le 07 décembre 2013).

8. Prescrire Rédaction. Hypertension artérielle pendant la grossesse. Surveiller la pression artérielle, y compris pendant le post-partum.

Revue Prescrire, 2010, tome 30, numéro 323, p.678-686.

9. BEILLAT T., DREYFUS M. Hypertension artérielle et grossesse.

In : ALMANGE C., ANDRES P., ARCANGELI-BELGY M-T. [et al.]. Traité d'obstétrique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 215-225.

10. HOHLFELD P., MARTY F., DE GRANDI P. [et al.]. Hypertension artérielle.

In : Obstétrique. Paris : Lavoisier, 2012, p.65-81 (Collection Le livre de l'interne).

11. Utilisation d'antihypertenseurs pendant la grossesse.

In : Folia Pharmacotherapeutica (2012). [en ligne].

Disponible sur : <http://www.cbip.be> (page consultée le 07 décembre 2013).

12. Collège universitaire des Enseignants de Néphrologie. Les HTA de la grossesse. [en ligne].

Disponible sur : <http://www.cuen.fr> (page consultée le 07 décembre 2013).

13. FEIHL F., WAEBER B., PRADERVAND P-A. [et al.]. Hypertension et grossesse.

In : Revue Médicale Suisse (2009 ; **5** (216) : 1758-1762). [en ligne].

Disponible sur : <http://rms.medhyg.ch> (page consultée le 14 décembre 2013).

14. KONIECZNY A., RYBA M., WARTACZ J. [et al.]. Podocytes in Urine, a Novel Biomarker of Preeclampsia ?

In : Advances in clinical and experimental medicine (2013 ; **22** (2) : 145-149). [en ligne].

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 09 décembre 2013).

15. MARINIER F., PILLON F. Prescrire chez la femme enceinte en cas de pathologies chroniques.

In : Guide de prescription chez la femme enceinte. Paris : Vernazobros-Grego, 2012, p.49-59 (Collection Pratique courante).

16. GENEST D.S., FALCAO S., GUTKOWSKA J. [et al.]. Impact of Exercise Training on Preeclampsia. Potential Preventive Mechanisms.

In : Hypertension (2012 ; **60** : 1104-1109). [en ligne].

Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 09 décembre 2013).

17. MOIGNET C., DIEMUNSCH P., POTTECHER T. Anesthésie-réanimation et pré-éclampsie.

Conférences d'actualisation 2003, p. 387-406 (2003 Elsevier SAS). [en ligne].

Disponible sur : <http://www.sfar.org> (page consultée le 01 octobre 2014).

18. Pré-éclampsie : PIGF et sFlt-1, des marqueurs angiogéniques pour un dépistage et une prise en charge adaptée des femmes enceintes. [en ligne].

Disponible sur : <http://biomarqueursinfos.fr> (page consultée le 01 octobre 2014).

19. PRISANT N. Immunité et grossesse.

CHRU Pointe à Pitre [en ligne].

Disponible sur : <http://slideplayer.fr> (page consultée le 01 octobre 2014).

20. RANCOURT C. Validation de biomarqueurs génétiques de la prééclampsie. [en ligne].

Maîtrise en biologie cellulaire et moléculaire. Université Laval, 2006.

Disponible sur : <http://theses.ulaval.ca> (page consultée le 01 octobre 2014).

21. HARAM K., SVENDSEN E., ABILDGAARD U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review.

In : BMC Pregnancy and Childbirth (2009 ; **9** : 8). [en ligne].

Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com> (page consultée le 20 décembre 2013).

22. Vidal 2012 : le dictionnaire. 88^{ème} éd. Paris : Ed. du Vidal, 2012. 1600 p.
23. Bêta-bloquants.
Fiche pratique de Pharmaco-thérapeutique. [en ligne].
Disponible sur : <http://unt-ori2.crihan.fr> (page consultée le 01 octobre 2014).
24. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.lecrat.org> (site consulté le 10 novembre 2013).
25. BAYOT D., FARON G. Médicaments du système cardio-vasculaire.
In : Pharmacologie pour les sages-femmes. Bruxelles : De Boeck, 2011, p.25-32.
26. Les antagonistes calciques. Chapitre 9 – Pharmacologie cardio-vasculaire : Vasodilatateurs.
Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr> (page consultée le 01 octobre 2014).
27. Diurétiques.
Fiche pratique de Pharmaco-thérapeutique. [en ligne].
Disponible sur : <http://unt-ori2.crihan.fr> (page consultée le 01 octobre 2014).
28. Les diurétiques. Chapitre 9 – Pharmacologie cardio-vasculaire.
Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr> (page consultée le 01 octobre 2014).
29. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Principales complications de la grossesse - Hypertension artérielle gravidique. [en ligne].
Disponible sur : <http://umvf.univ-nantes.fr> (page consultée le 07 décembre 2013).
30. Inhibition du système rénine-angiotensine. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.jim.fr> (page consultée le 01 octobre 2014).
31. MOSER M., BROWN C.M., GAROVIC D. [et al.]. Hypertension in Pregnancy: Is it time for a new approach to treatment ?
In : Journal of Hypertension (2012 ; **30** (6) : 1092-1100). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 09 décembre 2013).
32. MAGEE L.A., ABALOS E. [et al.]. How to manage hypertension in pregnancy effectively.
In : British Journal of Clinical Pharmacology (2011 ; **72** (3) : 394-401). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 10 décembre 2013).
33. HUARTE M., MODROÑO A., LARRAÑAGA C. Conducta ante los estados hipertensivos del embarazo.
In : Anales del Sistema Sanitario de Navarra (2009 ; **32** (Suppl.1) : 91-103). [en ligne].
Disponible sur : <http://scielo.isciii.es> (page consultée le 07 décembre 2013).

34. POTTECHER T., LUTON D., ZUPAN V. [et al.]. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie.
Recommandations formalisée d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN (2009). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cngof.asso.fr> (page consultée le 10 novembre 2013).
35. World Health Organization recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia (2009). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.apps.who.int> (page consultée le 11 janvier 2014).
36. RATH W., FISCHER T. The Diagnosis and Treatment of Hypertensive Disorders of Pregnancy. New Findings for Antenatal and Inpatient Care.
In : Deutsches Arzteblatt International (2009 ; **106** (45) : 733-738). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 13 décembre 2013).
37. Prescrire Rédaction. Prééclampsie : l'aspirine est utile.
Revue Prescrire, 2009, tome 29, numéro 306, p.289-290.
38. Anti-agrégants plaquettaires. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.dematice.org> (page consultée le 01 octobre 2014).
39. IMDAD A., JABEEN A., BHUTTA Z.A. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries.
In : BMC Public Health (2011 ; **11** (Suppl.3) : S18). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 10 décembre 2013).
40. HOFMEYR G.J., LAWRIE T.A., ATALLAH Á.N. [et al.]. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 14 décembre 2013).
41. BAYOT D., FARON G. Vitamines et minéraux.
In : Pharmacologie pour les sages-femmes. Bruxelles : De Boeck, 2011, p.161-164.
42. Prescrire Rédaction. Antidépresseurs IRS : hypertension artérielle chez la femme enceinte ?
Revue Prescrire, 2010, tome 30, numéro 325, p.829.
43. Prescrire Rédaction. Venlafaxine : prééclampsie et éclampsie.
Revue Prescrire, 2012, tome 32, numéro 343, p.352.
44. Prescrire Rédaction. Pas de fer pour les femmes enceintes non anémiées.
Revue Prescrire, 2009, tome 29, numéro 307, p.350-352.
45. RUMBOLD A., CROWTHER C.A. Vitamin C supplementation in pregnancy. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 14 décembre 2013).

46. RUMBOLD A., CROWTHER C.A. Vitamin E supplementation in pregnancy. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 14 décembre 2013).
47. CONDE-AGUDELO A., ROMERO R., HASSAN S. [et al.]. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes : a systematic review and metaanalysis.
In : American Journal of Obstetrics and Gynecology (2011 ; **204** (6) : 503.e1-503.12). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 10 décembre 2013).
48. ROBERTS J.M., MYATT L., ANDERSON G.B. Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy-Associated Hypertension.
In : The New England journal of medicine (2010 ; **362** (14) : 1282-1291). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 13 décembre 2013).
49. LIN Q. Effect of antioxidants on amelioration of high-risk factors inducing hypertensive disorders in pregnancy.
In : Chinese Medical Journal (2010 ; **123** (18) : 2548-2554). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 10 décembre 2013).
50. MORI R., OTA E., MIDDLETON P. [et al.]. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 03 août 2014).
51. MAKRIDES M., CROWTHER C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 03 août 2014).
52. THAYER D., SAEED M.A., BHUTTA Z.A. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 03 août 2014).
53. Supplémentation en huiles d'origine marine pour améliorer l'issue de la grossesse. Fondements biologiques, comportementaux et contextuels.
Bibliothèque électronique de données factuelles pour les interventions nutritionnelles (eLENA). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.who.int> (page consultée le 10 novembre 2013).
54. WikiPhyto, l'encyclopédie de la phytothérapie. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.wikiphyto.org> (site consulté le 01 octobre 2014).
55. SYED HARIS O. Oleuropein in Olive and its Pharmacological Effects.
In : Scientia Pharmaceutica (2010 ; **78** (2) : 133-154). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 02 octobre 2014).

56. YANG J., GUO J., YUAN J. In vitro antioxidant properties of rutin.
In : Lebensmittel-Wissenschaft and Technologie (2008 ; **41** (6) : 1060-1066). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.refdoc.fr> (page consultée le 02 octobre 2014).
57. LARSON A.J., SYMONS D., JALILI T. Therapeutic Potential of Quercetin to Decrease Blood Pressure : Review of Efficacy and Mechanisms.
In : Advances in Nutrition (2012 ; **3** : 39-46). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 02 octobre 2014).
58. CHARLES M. Phytothérapie et appareil génital.
Cours D.I.U. Conseils en Phytothérapie et Aromathérapie (Limoges, 2014).
59. TABASSUM N., AHMAD F. Role of natural herbs in the treatment of hypertension.
In : Pharmacognosy Reviews (2011 ; **5** (9) : 30-40). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 02 octobre 2014).
60. Prescrire Rédaction. Ail en traitement de l'hypertension artérielle : quelques données favorables à court terme.
Revue Prescrire, 2010, tome 30, numéro 316, p.127.
61. MEHER S., DULEY L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 14 décembre 2013).
62. OJEDA D., JIMENEZ-FERRER E., ZAMILPA A. [et al.]. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*.
In : Journal of Ethnopharmacology (2010 ; **127** (1) : 7-10). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 02 octobre 2014).
63. LI W., TANG L., WU T. [et al.]. Chinese herbal medicines for treating pre-eclampsia. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 14 décembre 2013).
64. [MOHAMAD ANSOR N.](#), [ABDULLAH N.](#), [AMINUDIN N.](#) Anti-angiotensin converting enzyme (ACE) proteins from mycelia of *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Krast.
In : BMC Complementary and Alternative Medicine (2013 ; **13** : 256). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com> (page consultée le 02 août 2014).
65. AMAT N., AMAT R., ABDUREYIM S. [et al.]. Aqueous extract of *dioscorea opposita thunb.* normalizes the hypertension in 2K1C hypertensive rats.
In : BMC Complementary and Alternative Medicine (2014 ; **14** : 36). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com> (page consultée le 02 août 2014).

66. YOUNG PARK J., WOOK YUN J., KIM C.D. [et al.]. Antihypertensive effect of gomisin A from *Schisandra chinensis* on angiotensin II-induced hypertension via preservation of nitric oxide bioavailability.
In : Hypertension Research (2012 ; **35** (9) : 928-934). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 02 octobre 2014).
67. RAMESAR S.V., DREWES S.E., GATHIRAM P. [et al.]. The Effect of Kraussianone-2 (Kr2), a Natural Pyrano-isoflavone from *Eriosema kraussianum*, in an L-NAME- induced Pre-eclamptic Rat Model.
In : Phytotherapy research (2012 ; **26** (9) : 1375-1380). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.refdoc.fr> (page consultée le 02 août 2014).
68. RAHZANI K., MALEKIRAD A.A., ABDOLLAHI M. [et al.]. Anti-Oxidative Stress Activity of *Stachys lavandulifolia* Aqueous Extract in Human.
In : Cell Journal (2013 ; **14** (4) : 314-317). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 02 août 2014).
69. SAFTLAS A.F., TRICHE E.W., BRACKEN M.B. [et al.]. Does Chocolate Intake During Pregnancy Reduce the Risks of Preeclampsia and Gestational Hypertension ?
In : Annals of epidemiology (2010 ; **20** (8) : 584-591). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 13 décembre 2013).
70. BUIJSSE B., FESKENS E., KOK F. [et al.]. Cocoa Intake, Blood Pressure, and Cardiovascular Mortality. The Zutphen Elderly Study.
In : Archives of Internal Medicine (2006 ; **166** (4) : 411-417). [en ligne].
Disponible sur : <http://archinte.jamanetwork.com> (page consultée le 01 octobre 2014).
71. COUIC-MARINIER F. Aromathérapie pratique.
Cours D.I.U. Conseils en Phytothérapie et Aromathérapie (Limoges, 2014).
72. MEHER S., ABALOS E., CARROLI G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 14 décembre 2013).
73. MEHER S., DULEY L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. [en ligne].
Disponible sur : <http://www.cochrane.fr> (page consultée le 14 décembre 2013).
74. HOHLFELD P., MARTY F., DE GRANDI P. [et al.]. Hygiène de vie.
In : Obstétrique. Paris : Lavoisier, 2012, p.296-302 (Collection Le livre de l'interne).
75. LANSAC J. Examen obstétrical et surveillance de la grossesse.
In : LANSAC J., MAGNIN G. Obstétrique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008, p. 17-52 (Collection Pour le praticien).

76. CHANG P-J., CHU L-C., HSIEH W-S. [et al.]. Working hours and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia.
In : Occupational Medicine (2010 ; **60** (1) : 66-71). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 13 décembre 2013).
77. Prescrire Rédaction. Eviter la prise de poids pour diminuer le risque de récurrence de prééclampsie.
Revue Prescrire, 2011, tome 31, numéro 333, p.531.
78. Prescrire Rédaction. 19-7 : Personnes qui consomment de l'alcool et patients alcoolodépendants. Guide interactions médicamenteuses, décembre 2013.
Revue Prescrire, 2013, tome 33, numéro 362 (Suppl. Interactions Médicamenteuses), p.443-460.
79. ERNOUF D., PINEAU A. Toxicologie de l'éthanol.
In : VAUBOURDOLLE M. Toxicologie, Sciences Mathématiques, Physiques et Chimiques. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, 2007, p. 185-209 (Collection Le Moniteur Internat).
80. BACIU E.P., PEREIRA R.I., CECATTI J.G. [et al.]. Water aerobics in pregnancy : cardiovascular response, labor and neonatal outcomes.
In : Reproductive Health (2008 ; **5** : 10). [en ligne].
Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com> (page consultée le 20 décembre 2013).

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

L'hypertension artérielle chez la femme enceinte

RESUME

L'hypertension artérielle chez la femme enceinte se définit par des valeurs tensionnelles supérieures à 140/90 mmHg. Il peut s'agir d'une hypertension artérielle chronique, d'une hypertension artérielle gravidique ou d'une pré-éclampsie. Les complications de cette pathologie sont nombreuses : pré-éclampsie sévère, éclampsie, syndrome HELLP, hématome rétro-placentaire et hématome sous-capsulaire du foie pour la mère, retard de croissance intra-utérine, hypotrophie fœtale, mort fœtale in utero, prématurité et mort néonatale précoce pour l'enfant.

Les antihypertenseurs sont nombreux mais seulement certains peuvent être utilisés durant la grossesse. Le labétalol, la nicardipine, la dihydralazine et la clonidine possèdent une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'urgence hypertensive. Sont contre-indiqués pendant cette période les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les Sartans et l'aliskirène.

Le traitement pharmacologique vise à diminuer le risque de complications maternelles et fœtales. Cependant, il n'a qu'une influence très limitée sur l'évolution de la maladie dont le seul traitement étiologique connu à ce jour reste l'arrêt de la grossesse et l'ablation du placenta. Pour l'instant, aucun médicament n'a démontré définitivement sa supériorité. Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant les traitements que l'on connaît et maîtrise bien.

Le pharmacien d'officine a également un rôle important à jouer. Il contribue au dépistage de la maladie par la mesure de la pression artérielle et renseigne les patientes sur leur traitement et les règles hygiéno-diététiques qu'elles peuvent adopter pour optimiser la prise en charge de leur maladie.

Hypertension in pregnancy: Tips pharmacy

Hypertension in pregnancy is defined as greater than 140/90 mmHg blood pressure values. It can be a chronic hypertension, gestational hypertension or preeclampsia. The complications of this disease are numerous: severe preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, abruptio placentae and subcapsular hematoma of the liver to the mother, delayed intrauterine growth, fetal growth retardation, fetal death, prematurity and early neonatal death for the child.

Antihypertensives are many but only some of them can be used during pregnancy. Labetalol, nicardipine, dihydralazine and clonidine have authorization on the market for the treatment of hypertensive emergencies. Are contre-indicated during this period inhibitors ACE, ARBs and aliskiren.

Pharmacological treatment aims to reduce the risk of maternal and fetal complications. However, it has a very limited influence on the evolution of disease whose only causal treatment known to date remains the termination of pregnancy and removal of the placenta. For now, no drug has demonstrated definitively superiority. The best results are obtained using treatments that we know well and mastery.

The dispensary pharmacist also has an important role to play. It contributes to the detection of the disease by measuring blood pressure and informs patients about their treatment and lifestyle rules they can adopt rules to optimize the management of their disease.

MOTS CLES

Hypertension artérielle

Grossesse

Pression artérielle

Pré-éclampsie

Antihypertenseurs

Conseils