

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 10 Décembre 2020

Par M. PIERALY GOULAMHOUSSEN Dynesh Kumar

**Hypertension artérielle gravidique :
Physiopathologie et prise en charge**

Membres du jury :

Président : Professeur DINE Thierry, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos Haubourdin, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Professeur GRESSIER Bernard, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mohammad Mateen, Docteur en Pharmacie, Pharmacie de la Mairie



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au président du jury M. Thierry Dine,

Je vous remercie d'avoir bien voulu présider le jury de cette thèse et également pour l'enseignement que vous nous avez apporté tout au long de nos études. Vous êtes un des rares professeurs que nous croisons le chemin depuis la PACES jusqu'à la 6^{ème} année.

Je tiens à vous adresser mes plus vifs remerciements.

À mon directeur de thèse M. Bernard Gressier,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'être mon conseiller de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos conseils. Je vous remercie également pour votre enseignement et gentillesse que j'ai pu apprécier depuis l'école de médecine Louis Pasteur (l'île Maurice) jusqu'à la Faculté de Pharmacie de Lille 2 et qui continua pendant la préparation de ma thèse. Je tiens à vous témoigner mon plus profond respect et ma plus vive reconnaissance.

À mes Asseseurs,

Je vous remercie de consacrer votre temps, et tout particulièrement de l'intérêt que vous portez à mon travail et de la disponibilité dont vous avez fait preuve en venant jusqu'à la Faculté de Pharmacie de Lille 2 (Lille) pour assister à la soutenance.

À ma famille,

À mes parents, qui m'ont toujours aidé et soutenu aussi bien financièrement que moralement tout au long de mes études. Vous avez toujours cru en moi. Par votre amour, l'éducation, votre soutien indéfectible durant ses nombreuses années et la confiance que vous avez su m'accorder, vous avez fait de mon parcours une réussite. C'est pour moi une heureuse occasion de vous exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

À mes amis, je garde un excellent souvenir des moments que nous avons passés ensemble, c'est un bonheur et une grande force de vous avoir à mes côtés, je vous souhaite bon courage pour la suite.

À toute l'équipe de la pharmacie de la mairie, merci pour votre encouragement et plus particulièrement à Philippe Cazes pour sa patience et d'avoir cru en moi. L'étudiant sera enfin docteur en pharmacie.

À tous ceux et celles qui m'ont aidés et encouragés de près ou de loin dans la réalisation de ce travail, par leur patience, leurs compétences et leurs interventions adéquates aux plans techniques, économique et moral. Il me serait difficile de les citer tous. Qu'ils trouvent ici, l'expression de ma reconnaissance.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	13
ABREVIATIONS	21
TABLE DES ILLUSTRATIONS	23
INTRODUCTION	25
PREMIÈRE PARTIE : HYPERTENSION ARTÉRIELLE GRAVIDIQUE : PHYSIOPATHOLOGIE ...	27
I. La grossesse	29
A. Définition	29
B. Physiologie.....	29
1. La période embryonnaire	29
2. La période fœtale.....	30
II. Le placenta	31
A. Définition, structure et caractéristiques	31
B. Circulation sanguine placentaire.....	32
1. La circulation fœtale.....	33
2. La circulation maternelle	34
C. Principaux rôles du placenta	35
1. La fonction nutritive et excrétrice.....	35
2. La fonction respiratoire	37
3. La fonction endocrine.....	38
a. Les hormones peptidiques	38
a.1. La gonadotrophine chorionique humaine (GCH ou HCG)	38
a.2. L'hormone chorionique somatommatrope (HCS)	39
b. Les hormones stéroïdes.....	39
b.1. La progestérone.....	39
b.2. Les œstrogènes.....	40
4. La fonction protectrice.....	41
III. L'hypertension artérielle gravidique.....	42
A. Définition	42
B. Épidémiologie.....	43
C. Classification	43
1. Selon ISSHP.....	44
2. Selon American College of Obstetricians and Gynecologists	44
D. Physiopathologie.....	46
1. Modifications physiologiques	46
a. Les modifications cardiovasculaires et hémodynamiques.....	46
b. Les modifications hématologiques.....	50
c. Les modifications rénales	52
d. Le système rénine angiotensine aldostérone.....	53
e. Les facteurs de la vasodilatation	55
	15

f. Les modifications hépatiques	55
2. Physiologie de la placentation.....	56
3. Étiologies des troubles de la placentation	58
a. L'anomalie de l'invasion des cellules trophoblastiques	58
a.1. Les protéases	59
a.2. La tension en oxygène.....	59
a.3. Les molécules d'adhésion.....	60
a.4. Le système immunitaire	60
b. L'ischémie placentaire	62
b.1. Le facteur de croissance placentaire.....	63
b.2. L'endogline	64
c. La composante immunologique.....	65
d. La génétique	66
e. L'inflammation et les endotoxines.....	67
E. Clinique	67
1. Formes selon l'association des signes	67
a. Forme monosymptomatique.....	67
b. Forme plurisymptomatique	68
2. Formes selon la gravité.....	68
F. Complications	69
1. Complications maternelles	69
a. La poussée hypertensive sévère	69
b. La pré-éclampsie ou toxémie gravidique	69
c. L'éclampsie	70
c.1. Généralités	70
c.2. Tableau clinique.....	70
c.3. Pronostic et complications.....	71
d. L'hématome rétro placentaire (H.R.P.)	72
d.1. Généralités	72
d.2. Tableau clinique.....	73
d.3. Pronostic et complications	74
e. HELLP syndrome	74
e.1. Généralités	74
e.2. Tableau clinique.....	75
e.3. Pronostic et complications	76
f. Autres complications maternelles	76
f.1. CIVD.....	76
f.2. Insuffisance rénale aiguë	77
f.3. Œdème aigu pulmonaire (OAP)	77
f.4. Plus rarement	78
2. Complications fœtales	78
a. Le retard de croissance intra utérin (R.C.I.U.)	78
b. La mort fœtale in utéro (MFIU)	79
c. La prématurité	80
DEUXIÈME PARTIE : PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE GRAVIDIQUE	81
I. Prise en charge de l'HTA gravidique.....	83
A. Principes et objectif du traitement.....	83
B. Moyens thérapeutiques	83

1. Mesures non médicamenteuses	83
a. Le repos physique	83
b. Les mesures hygiéno diététiques	84
2. Traitement médicamenteux	85
a. Modifications de la pharmacocinétique	86
a.1. Absorption	86
a.2. Distribution	87
a.3. Métabolisme	87
a.4. Élimination	88
b. Passage transplacentaire des médicaments	88
b.1. Facteurs maternels	88
b.2. Propriétés physico-chimiques du médicament	89
C. Recommandations de la prise en charge thérapeutique de l'HTA gravidique	90
1. Les anti-hypertenseurs centraux	94
a. Alpha Méthyl dopa (Aldomet)	94
a.1. Structure	94
a.2. Pharmacologie fondamentale	94
a.3. Posologie et mode d'administration	96
a.4. Pharmacocinétique	96
a.5. Effets indésirables	97
a.6. Étude de tolérance	97
b. Clonidine	99
b.1. Structure	99
b.2. Pharmacologie fondamentale	99
b.3. Posologie et mode d'administration	99
b.4. Effets indésirables	100
b.5. Étude de tolérance	100
2. Les β -bloquants en seconde intention	101
a. Le labétalol : TRANDATE*	101
a.1. Structure	101
a.2. Pharmacologie fondamentale : Bêtabloquant / alphabloquant	101
a.3. Mécanisme d'action	103
a.4. Posologie et mode d'administration	104
a.5. Pharmacocinétique	104
a.6. Effets indésirables	104
b. Étude de tolérance	105
3. Les inhibiteurs calciques sélectifs : dihydropyridine	106
a. La nifédipine : (Loxen®)	110
a.1. Structure	110
a.2. Pharmacodynamie	110
a.3. Posologie et mode d'administration	111
a.4. Pharmacocinétique	111
a.5. Effets indésirables	111
b. Nifédipine : ADALATE*	112
b.1. Structure	112
b.2. Pharmacodynamie	112
b.3. Posologie et mode d'administration	112
b.4. Pharmacocinétique	113
b.5. Effets indésirables	113
c. Étude de tolérance	113

4. Les autres classes thérapeutiques.....	114
a. Les diurétiques.....	114
b. Les IEC et les ARA II.....	114
5. Le traitement préventif	115
II. Prise en charge de la pré-éclampsie.....	116
A. Prise en charge de la pré-éclampsie modérée.....	116
1. Les mesures préventives	116
2. Les signes et symptômes à surveiller	116
3. Attitude thérapeutique.....	117
a. La prévention par l'aspirine à bas dosage :	117
b. Par le calcium.....	118
c. Par la vitamine D	119
4. Les mesures curatives :.....	120
B. Prise en charge de la pré-éclampsie sévère.....	121
1. Critères de sévérité.....	121
2. Surveillance	122
3. Critères de transfert en réanimation en vue d'une extraction fœtale	122
4. Attitude thérapeutique.....	122
a. Objectif.....	122
b. Antihypertenseurs utilisables.....	123
b.1. NICARDIPINE (LOXEN*).....	123
b.2. LABETALOL (TRANDATE*)	123
b.3. CLONIDINE (CATAPRESSAN*)	123
b.4. HYDRALAZINE (NEPRESSOL®)	124
c. Traitement complémentaire : remplissage vasculaire	124
III. Prise en charge de l'éclampsie	125
A. Bilan initial	126
1. Bilan maternel et fœtal.....	126
2. Examens neurologiques complémentaires.....	126
3. L'EEG.....	126
4. IRM.....	126
B. Attitude thérapeutique pendant la grossesse.....	126
1. Le Sulfate de Magnésium (MgSO ₄)	127
2. Principe de la thérapeutique initiale de l'éclampsie.	129
3. Modalités thérapeutiques pratiques secondaires	130
IV. Modalités de la naissance en cas de complication.....	131
A. Éléments de décision d'interruption de la grossesse	131
1. Les critères maternels.....	132
2. Les critères fœtaux	132
B. Conduite à tenir selon le terme de la grossesse	132
1. Au terme de la grossesse (>34 SA)	132
2. Entre 24-34 SA	132
a. Le traitement conservateur.....	133
b. La corticothérapie.....	134
3. Avant 24 SA.....	135
C. Modalités de l'accouchement	137

1. Accouchement par voie basse ou césarienne	137
2. Anesthésie et pré éclampsie	137
D. Devenir maternel et fœtal	138
1. Éléments du pronostic des nouveau-nés	138
2. Évolution des mères	138
CONCLUSION	141
ANNEXES	143
REFERENCES.....	147

ABREVIATIONS

ACOG :	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADH :	Hormone Antidiurétique
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AINS :	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT :	Alanine Aminotransférase
AMT :	Automesure de la Pression artérielle
ANSM :	Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA II :	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
ASAT :	Aspartate Aminotransférase
ATP :	Adénosine Triphosphate
AVK :	Anti-vitamine K
BHE :	Barrière Hémato Encéphalique
BK :	Bacille de Koch
CIVD :	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CMV :	Cytomégalovirus
CRAT :	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
Da :	Dalton
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
DLG :	Décubitus Latéral Gauche
DPPNI :	Décollement prématuré d'un placenta normalement inséré
ECBU :	Examen Cyto-Bactériologique des Urines
EDRF:	Endothélium Derived Relaxing Factor
eNOS :	Endothelial nitric oxide synthase
FSH:	Hormone Folliculo-stimulante
GH:	Growth Hormone
HAD :	Hospitalisation À Domicile
HCG :	Gonadotrophine Chorionique Humaine
HCS :	Hormone Chorionique Somatommatrope
HELLP :	Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets
HIF :	Hypoxia Inducible Factors
HLA :	Human leukocyte antigen
HRP :	Hématome Rétro-Placentaire
HTA :	Hypertension Artérielle
HTAC :	Hypertension Artérielle Chronique
IEC :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IG :	Immunoglobuline
IL :	Interleukine
IMC :	Index de Masse Corporelle
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique

ISSHP :	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IV :	Intra-Veineux
LDH :	Lactate Déshydrogénase
LH :	Hormone Lutéinisante
LIF :	Leukemia inhibitory factor
MAPA :	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MFIU :	Mort Fœtale In-Utéro
MNH :	Maladie des Membranes Hyalines
NFS :	Numération Formule Sanguine
NK :	Natural Killer
NO :	Monoxyde d'Azote
OAP :	Œdème Aigu Pulmonaire
OMS :	Organisme Mondiale de la Santé
PA :	Pression Artérielle
PAD :	Pression Artérielle Diastolique
PAL :	Phosphatases Alcalines
PAS :	Pression Artérielle Systolique
PDF :	Produits de Dégradation du Fibrinogène
PE :	Pré-Eclampsie
PECAM :	Platelet-Endothelial Adhesion Molecule
PIGF :	Placental growth factor
PNN :	Polynucléaires Neutrophiles
PVC :	Pression Veineuse Centrale
RAI :	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RCF :	Rythme Cardiaque Fœtal
RCIU :	Retard de Croissance Intra-utérin
SA :	Semaine d'Aménorrhée
SAF :	Syndrome d'Alcoolisation Fœtale
SAS :	Syndrome d'Apnée du Sommeil
SDR :	Syndrome de détresse respiratoire
SFHTA :	Société Française d'Hypertension Artérielle
SNC :	Système Nerveux Centrale
TA :	Tension Artérielle
TCA :	Temps de Céphaline Activé
TGF :	Transforming Growth Factor
TNF α :	Tumor Necrosis Factor alpha
TP :	Taux de Prothrombine
VCAM :	Vascular-Endothelial Cell-Adhesion Molecule
VEGF :	Vascular endothelial growth factor
γ -GT :	Gamma-glutamyltranspeptidase

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1 : structure des trois feuillets embryonnaires
- Figure 2 : le placenta vers la 16^{ème} semaine de grossesse
- Figure 3 : système vasculaire au sein du placenta
- Figure 4 : la circulation sanguine placentaire
- Figure 5 : schéma représentatif des échanges gazeux au sein du placenta
- Figure 6 : concentration de HCG au cours d'une grossesse normale
- Figure 7 : évolution de la concentration du HPL au cours de la grossesse
- Figure 8 : niveau de la progestérone au cours des semaines de gestation
- Figure 9 : schéma récapitulatif de l'évolution des concentrations de différentes hormones au cours de la grossesse
- Figure 10 : courbe représentative de la variation du débit cardiaque au cours de la grossesse
- Figure 11 : courbe représentatif de la variation du volume d'éjection pendant la grossesse
- Figure 12 : courbe de la variation du rythme cardiaque chez la femme enceinte
- Figure 13 : diagramme représentant l'effet de la position sur le débit cardiaque pendant la grossesse
- Figure 14 : la veine cave inférieure selon la position maternelle
- Figure 15 : courbe représentatif du volume plasmatique et du volume globulaire au cours et à la fin de la grossesse
- Figure 16 : les différentes étapes simplifiées de la synthèse de l'angiotensine 1-7
- Figure 17 : système rénine angiotensine aldostérone
- Figure 18 : schéma du rapport sFlt-1 / PlGF
- Figure 19 : l'hématome rétro-placentaire
- Figure 20 : prise en charge d'une HTA diagnostiquée en cours de grossesse - consensus d'expert de 2015 Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA)
- Figure 21 : prise en charge thérapeutique de l'HTA au cours de la grossesse
- Figure 22 : relevé d'auto-mesure du carnet de suivi artérielle
- Figure 23 : structure moléculaire d'Alphaméthyl dopamine
- Figure 24 : mécanisme de la métabolisation de l'alpha méthyl dopa (prodrogue) -
- Figure 25 : mode d'action de l'Aldomet au sein des neurones
- Figure 26 : structure moléculaire de la clonidine
- Figure 27 : structure moléculaire du labétalol
- Figure 28 : schéma général de la structure des récepteurs à sept domaines transmembranaires
- Figure 29 : activation des récepteurs couplés à la protéine G par son ligand
- Figure 30 : structure moléculaire de la dihydropyridine
- Figure 31 : structure schématique des canaux calciques voltage-dépendants

- Figure 32 : présentation schématique du canal calcique dépendant du voltage
- Figure 33 : mécanisme d'action schématique des inhibiteurs des canaux calciques et des autres traitements ayant été évalués comme tocolytiques
- Figure 34 : structure moléculaire de la nicardipine
- Figure 35 : structure moléculaire de la nifédipine
- Figure 36 : prise en charge de la pré-éclampsie sévère selon le consensus d'experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle

INTRODUCTION

La grossesse est un état physiologique particulier. On estime que 95% des grossesses sont à « bas risque » de pathologie maternelle et/ou fœtales, la grossesse n'est pas une maladie. Durant les 9 mois, le corps de la femme va subir de nombreuses transformations dont certaines seront à l'origine de la survenue des troubles qui peuvent fortement engager le pronostic vital de la mère et/ou du fœtus ou du nouveau-né lorsqu'elle est associée à certaines pathologies comme le cas du diabète, de l'hypertension artérielle (HTA).

L'hypertension artérielle de la femme enceinte est une pathologie à ne pas sous-estimer. La fréquence de l'HTA au cours de la grossesse est voisine dans la plupart des pays occidentaux avec 9,3% en France, 10,8% au Royaume-Uni, et 10 à 15% aux États-Unis. Étant donné les complications materno-fœtales qu'elle entraîne et par la complexité de sa prise en charge, elle constitue la troisième cause de mortalité maternelle (après les hémorragies et les infections) et la première cause de mortalité périnatale. Les manifestations et les implications de l'HTA au cours de la grossesse sont multiples, chacune d'entre elles étant liées à une prise en charge et à un pronostic particulier pour la mère et le fœtus. Sous le terme général de « troubles hypertensifs de la grossesse », on retrouve des patientes présentant une clinique pouvant aller de la simple élévation transitoire de la pression artérielle, jusqu'à la crise convulsive de l'éclampsie.

Des récents travaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette pathologie avec l'espoir de mettre en place de nouveaux outils de dépistage et possibles perspectives thérapeutiques. Dans cette thèse, nous allons tout d'abord essayer de comprendre dans le premier temps la physiopathologie de l'hypertension artérielle gravidique en développant un peu plus la structure, les caractéristiques et les principales fonctions de l'organe qu'est le placenta. Puis dans le deuxième temps, nous allons nous intéresser à la prise en charge de l'hypertension artérielle gravidique proprement dite et de ces complications comme la pré-éclampsie, voir l'éclampsie. Nous finirons dans cette partie par étudier les modalités de la naissance en cas de complication et le devenir maternel et fœtal après la grossesse. Nous assistons à une situation très complexe qui nécessite une prise en charge précoce et multidisciplinaire avec une collaboration étroite entre obstétriciens, cardiologue, réanimateur, pédiatre et pharmacien, tout au long de la grossesse.

PREMIÈRE PARTIE :

HYPERTENSION ARTÉRIELLE
GRAVIDIQUE :

PHYSIOPATHOLOGIE

I. LA GROSSESSE

A. DEFINITION [1]

La grossesse c'est l'ensemble des phénomènes se déroulant entre la fécondation et l'accouchement, durant lesquels l'embryon, puis le fœtus, se développe dans l'utérus maternel.

La date de la fécondation n'est pas toujours évaluée avec certitude même s'il permet d'estimer l'âge réel du bébé. C'est la raison pour laquelle, les professionnels de santé et en particulier les obstétriciens s'expriment en semaines d'aménorrhée (semaines sans règles). Elle est plus précise : le point de départ est le premier jour des dernières règles, soit environ 14 jours avant la fécondation. Ce point de repère est utilisé parce qu'il peut être plus facilement daté et les praticiens utilisent donc les semaines d'aménorrhée (SA) pour désigner le stade d'avancée d'une grossesse qui normalement correspond à 41 semaines d'aménorrhée. À partir du jour de fécondation, une grossesse dure 9 mois, soit 39 semaines de grossesse. Concrètement, 39 semaines de grossesse correspondent à 41 semaines d'aménorrhée.

B. PHYSIOLOGIE [1, 3]

1. La période embryonnaire

La période embryonnaire correspond aux huit premières semaines de la grossesse. Celui-ci n'a pas une forme humaine. Elle est divisée en une période pré-embryonnaire (de la 1^e à la 3^e semaine), occupée par la mise en place des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme et l'endoderme) suivis de la période embryonnaire proprement dite (4^e à la 8^e semaine) pendant laquelle se développe à partir des différentes ébauches embryonnaires des organes :

- ✓ **Ectoderme** : qui deviendra les organes externes tels que la peau, système nerveux, épiderme.
- ✓ **Mésoderme** : qui deviendra les organes supporteurs tels que les muscles, les os, le cœur, les reins et les vaisseaux sanguins.
- ✓ **Endoderme** : qui formera les organes internes du tube digestif, foie, pancréas, le thymus, le système reproductif.

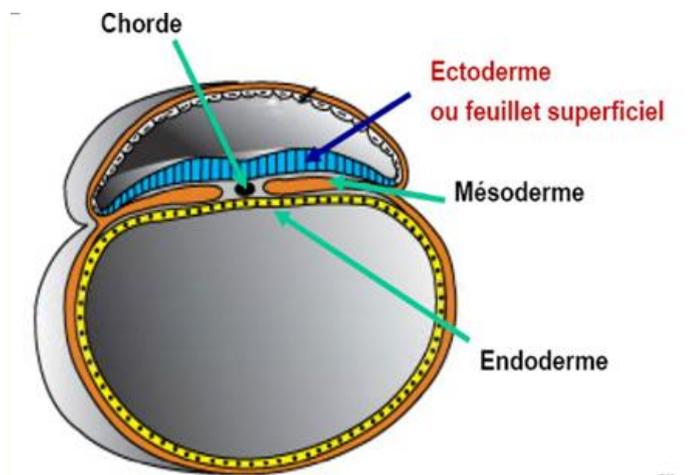


Figure 1 : structure des trois feuillets embryonnaires [3]

Cette mise en place s'effectue grâce à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux, coordonnés avec précision dans l'espace et dans le temps qui permettent d'établir des champs d'induction tissulaire.

C'est pendant la période embryonnaire que les risques de malformations congénitales sont les plus grands. Avant, les malformations conduisent le plus souvent à un avortement prématuré alors qu'après, l'incidence des malformations et leur gravité sont plus réduites. En effet, au cours de la période embryonnaire, l'embryon est extrêmement vulnérable et c'est au cours de cette période d'intenses multiplications cellulaires où a lieu l'organogenèse, que sont induites la plupart des malformations innées. À la fin de cette période, l'embryon mesure 5 cm et pèse 30g.

2. La période fœtale

La période fœtale englobe environ les deux derniers trimestres de la grossesse, c'est-à-dire du 3^{ème} au 9^{ème} mois ou de la 11^{ème} à la 41^{ème} SA. Au début du 3^{ème} mois, l'embryon devient fœtus. La morphogenèse est quasiment terminée, c'est une période qui sera principalement marquée par la croissance, la maturation enzymatique et histologique des organes mis en place. La croissance en longueur est particulièrement importante du troisième au cinquième mois (environ 5 cm par mois), tandis que la prise de poids se fait surtout au cours des deux derniers mois de la grossesse (environ 700 g par mois). La maturité pulmonaire n'est acquise qu'à partir de 32 SA. Entre 16 SA et 21 SA, la mère peut percevoir les mouvements fœtaux.

Cependant, certains organes comme le cervelet, le système nerveux central (SNC), l'appareil uro-génital poursuivront leurs différenciations et sont susceptibles d'être atteints par les agents tératogènes (l'alcool, les radiations ionisantes, les antiépileptiques, l'acide rétinoïque...). Durant cette période, la femme subit un monitoring pour pouvoir rapidement saisir des anomalies de la grossesse.

II. LE PLACENTA

A. DEFINITION, STRUCTURE ET CARACTERISTIQUES [1, 2]

Le placenta est défini comme l'organe unique qui connecte physiquement et biologiquement l'embryon en développement à la paroi utérine. C'est un tissu *fœto-maternel*, provenant d'une partie embryonnaire, le trophoblaste, et d'une partie maternelle, l'endomètre. En donnant une couche de mésoderme extra-embryonnaire sur sa face interne, le trophoblaste fournit le chorion. À partir du chorion ensuite, se forment les villosités chorales. Le placenta est constitué des villosités chorales et de la caduque basale (issue de la transformation de la couche fonctionnelle de l'endomètre). Ainsi, il aura deux facettes :

- ✓ Une face fœtale, ou plaque chorale, sur laquelle s'insère le cordon ombilical et chemine les vaisseaux issus du cordon.
- ✓ Une face utérine (maternelle), ou plaque basale, charnue et couverte de villosités formant des cotylédons polygonaux.

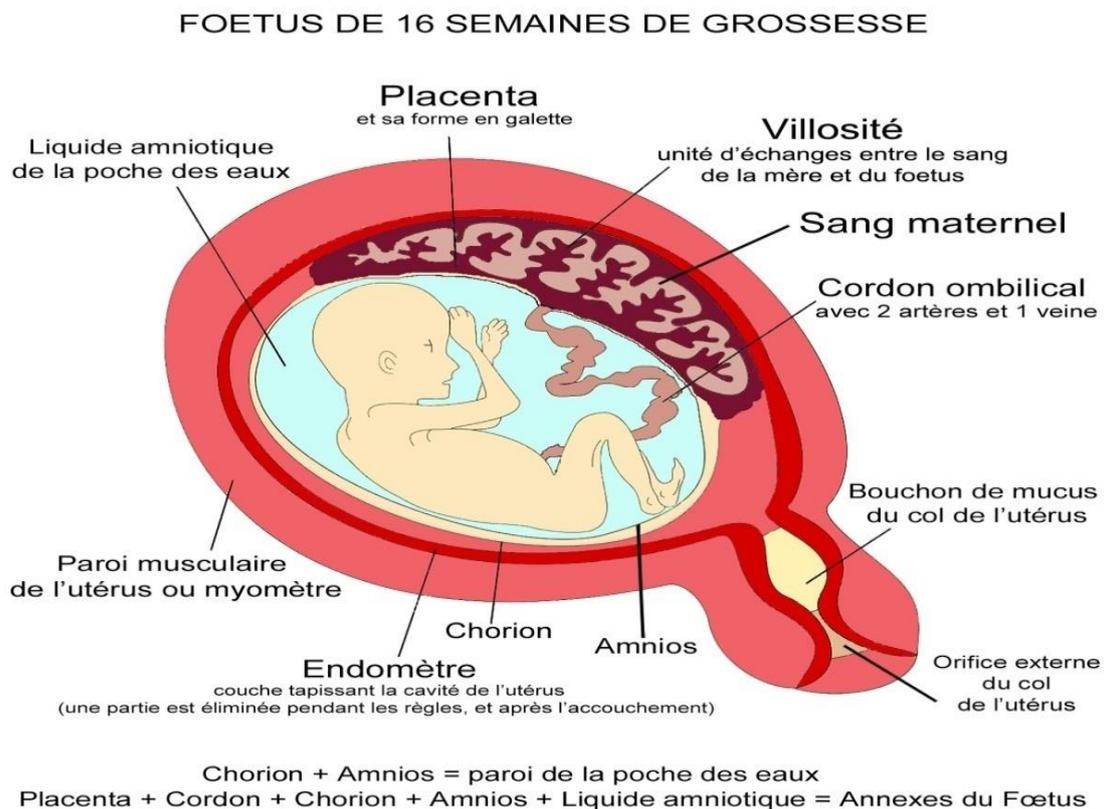


Figure 2 : le placenta vers la 16^{ème} semaine de grossesse [3]

Le placenta est également entouré par deux membranes :

- ✓ **La membrane interne du placenta** : l'amnios, elle est mince, transparente, très résistante tapissant la face interne du placenta, elle est en contact direct avec la cavité amniotique.

- ✓ **La membrane externe** : le chorion, très résistante de part sa structure fibreuse, elle est transparente et adhère à la plaque basale.

Ces deux membranes forment une poche contenant le fœtus baignant dans le liquide amniotique.

Le placenta humain est :

- ✓ **Hemochorial** : le sang maternel est directement au contact des villosités choriales au niveau de la chambre intervillieuse.
- ✓ **Décidua** : puisqu'une partie du tissu maternel utérin (décidua ou caduque) va se détacher et accompagnera le placenta lors de la délivrance.
- ✓ **Discoïde** : le placenta humain se présente comme un disque.
- ✓ **Villoseux** : car il est formé de villosités choriales.

À terme, le placenta a un aspect discoïdal d'environ 20 cm de diamètre et de 35 mm d'épaisseur. Son poids à terme est en moyenne de 500 à 600 g, soit le sixième du poids du fœtus. Le rapport poids placentaire / poids fœtal varie tout au long de la grossesse et c'est un bon indicateur du développement harmonieux du fœtus et du placenta.

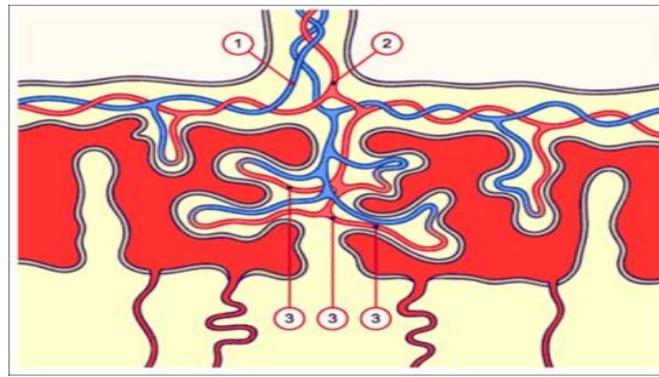
Le placenta est un organe polyvalent qui permet les échanges entre le fœtus et la mère. Bien que les circulations maternelles et fœtales soient en contact intime, elles restent rigoureusement distinctes. Il assure la nutrition fœtale et les échanges gazeux, et présente une activité métabolique et endocrine qui permet l'équilibre hormonal de la grossesse. Il protège contre les agressions bactériennes et toxiques et régule le passage de certaines substances médicamenteuses.

B. CIRCULATION SANGUINE PLACENTAIRE [3, 4]

Le placenta est un organe vasculaire unique qui reçoit des approvisionnements sanguins à la fois du système maternel et du système fœtal et a donc deux systèmes circulatoires distincts pour le sang :

- ✓ **La circulation fœtale** : fœto-placentaire
- ✓ **La circulation sanguine maternelle** : utéro-placentaire

Ces deux systèmes circulatoires sont indépendants, étroitement liés et sont séparés par la barrière placentaire. Ils peuvent être influencés par divers facteurs tels que les médicaments, la tension artérielle, les contractions utérines, les hormones, etc.



- 1 Artère ombilicale
- 2 Veine ombilicale
- 3 Capillaires fœtaux

Figure 3 : système vasculaire au sein du placenta [3]

NB : en raison de leur désaturation chez le fœtus, les artères ombilicales sont en bleu, alors que la veine riche en oxygène est en rouge.

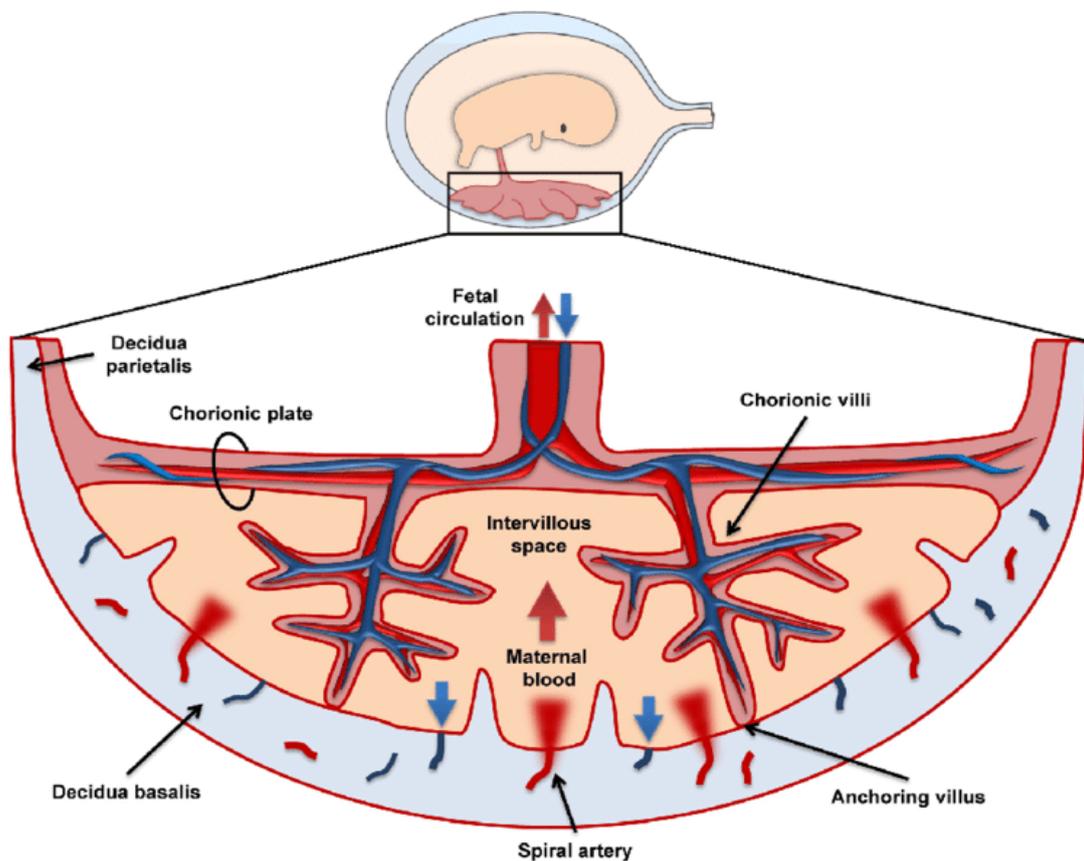


Figure 4 : la circulation sanguine placentaire [3]

1. La circulation fœtale

La circulation fœtale s'effectue dans le fœtus, le cordon ombilical et les villosités à l'intérieur du placenta dans un système vasculaire clos. Les vaisseaux

villositaires se ramifient davantage dans les villosités pour former les capillaires fœtaux. Lorsque le sang arrive dans les villosités, chaque capillaire alimente un cotylédon. Les capillaires des villosités sont reliés aux vaisseaux ombilicaux.

La pression sanguine dans les artères ombilicales est de 50 mmHg et passe par les ramifications qui traversent la plaque chorale. Cette pression baisse à 30 mmHg une fois arrivée au niveau des capillaires. La pression dans les veines est de 20 mmHg.

La pression dans les vaisseaux fœtaux et leurs ramifications villositaires doivent toujours être supérieure à celle qui règne dans les chambres intervillieuses pour éviter aux vaisseaux fœtaux d'être comprimés et de se collaber.

Le sang fœtal arrive par les deux artères ombilicales dans les villosités et repart par la veine ombilicale avec un débit qui représente environ 40% du débit cardiaque du fœtus. En effet, le sang désoxygéné du fœtus passe des deux artères ombilicales au placenta, ce qui permet à chaque artère de transporter le sang à une moitié du placenta. Lorsque les vaisseaux ombilicaux atteignent le placenta, les artères se divisent en plusieurs branches sous l'amnios dans les vaisseaux villositaires. Le sang riche en oxygène retourne au fœtus par la veine ombilicale. Les déchets et le gaz carbonique sont éliminés ici par diffusion dans la circulation maternelle et quittent le placenta par les veines maternelles.

2. La circulation maternelle

La circulation maternelle ou la circulation utéro-placentaire a lieu à l'intérieur de la mère et dans la chambre intervillieuse du placenta. Elle change constamment pour répondre aux besoins croissants du fœtus.

Le sang maternel rentre dans l'utérus via les artères utérines et les artères ovariennes, qui se divisent en artères radiées puis en artères spiralées qui apportent le sang maternel dans l'espace intervillieux du placenta.

Ce sang arrive sous forme de jet dans cet espace intervillieux où baignent les villosités chorales. Les espaces intervillieux contiennent environ 150 ml de sang qui est renouvelé 3 à 4 fois par minute. L'élévation considérable de la pression diastolique dans les syndromes hypertensifs peut entraîner une augmentation de pression dans la chambre égalant ou dépassant la pression capillaire et celle des systèmes vasculaires villositaires entraînant un défaut de croissance ou mort fœtale (dans le cas par exemple de la toxémie gravidique).

Le débit sanguin utéro-placentaire représente 10% du débit cardiaque maternel (soit 700 ml/min). Le débit sanguin utéro-placentaire ne possède pas de mécanisme d'autorégulation (pas de mécanismes de vasoconstriction ni de dilatation).

C. PRINCIPAUX ROLES DU PLACENTA [1, 5, 6]

Chez les rongeurs, les primates et en particulier l'homme, le chorion assure toutes les fonctions placentaires. Le placenta exerce une multitude de fonctions qui sont importantes pour le déroulement normal de la grossesse et à la croissance du fœtus. Il transforme, métabolise et coopère avec les organismes maternels et fœtaux. La plupart des substances placentaires qui participent à ces fonctions subissent un certain transfert pour les échanges de la mère au fœtus et vice-versa.

Selon le stade du développement du fœtus, le placenta assurera une multitude de fonctions comme :

- ✓ La fonction nutritive et excrétrice
- ✓ La fonction respiratoire
- ✓ La fonction endocrine
- ✓ La fonction protectrice

1. La fonction nutritive et excrétrice

L'apport nutritif du fœtus, indispensable à sa croissance et à ses dépenses énergétiques sans cesse croissantes est assuré par la mère. L'embryon étant lié au placenta par le cordon ombilical. À l'intérieur du placenta, le sang maternel part des vaisseaux sanguins et passe dans les espaces intervillositaires pour que les échanges puissent se faire. La surface d'échange des villosités est de 14 m² pour le placenta humain. Le transport à travers la barrière placentaire s'opère par différents moyens :

- ✓ **Diffusion passive** : par exemple pour l'O₂, CO₂, H₂O et stéroïde ;
 - ✓ **Diffusion facilitée** : par transporteurs d'ions et molécules organiques (glucose, acides aminés) ;
 - ✓ **Transport actif** : d'ions, utilisant de l'énergie (ATP) ;
 - ✓ **Endocytose** : directe avec dégradation des molécules et indirecte sans dégradation grâce à des récepteurs.
- Le transport des nutriments :
- ✓ **L'eau et les électrolytes** : ils traversent le placenta par diffusion simple dans le sens d'un gradient osmolaire. Les échanges d'eau augmentent avec la grossesse jusqu'à 35 semaines (3,5 l/jour), puis diminuent jusqu'au terme (1,5 l/jour). En revanche, le fer et le calcium ne passent que dans le sens mère-enfant par transport actif.
 - ✓ **Le glucose** : il est la principale source d'énergie du fœtus et passe par transport facilité à l'aide des « transporteurs » de protéines, GLUT1 et GLUT3.

La circulation du glucose dépend également de sa concentration de chaque côté des cellules trophoblastiques. La glycémie fœtale est égale aux 2/3 de la glycémie maternelle, elle dépend de cette dernière. Le placenta est capable de synthétiser et de stocker du glycogène au niveau du trophoblaste afin d'assurer les besoins locaux en glucose par glycolyse.

- ✓ **Les lipides** : le placenta et le foie fœtal, ainsi que les tissus fœtaux extra-hépatiques sont le siège d'une synthèse active d'acides gras, en utilisant le cholestérol maternel. Cependant, les acides gras essentiels comme les acides linoléiques et arachidoniques qui ne peuvent être synthétisés par un organisme mais uniquement apportés par l'alimentation maternelle se rendent au placenta par diffusion passive. Ces acides gras sont indispensables au développement du système nerveux du fœtus.
- ✓ **Les vitamines** : les vitamines hydrosolubles traversent facilement la membrane placentaire, en revanche le taux des vitamines liposolubles (A, D, E, K) est très bas dans la circulation fœtale. La vitamine C est stockée par le placenta jusqu'au 7^{ème} mois, ensuite il s'appauvrit en acide ascorbique, puis on la retrouve en grande quantité dans les surrénales fœtales. La vitamine K franchit le placenta, mais présente dans le sang fœtal à un taux faible. Cette hypovitaminose K du nouveau-né, est d'autant plus marquée que l'enfant est prématuré. Elle peut être responsable de la maladie hémorragique du nouveau-né.
- ✓ **Les protéines** : elles ne passent pas la membrane placentaire car elles sont de grande taille, à quelques exceptions près comme les immunoglobulines. En revanche les acides aminés et les peptides passent par transport actif qui nécessite de l'énergie sous forme d'ATP (adénosine tri phosphate) pour déplacer des substances contre leur gradient de concentration et permet ainsi au fœtus d'assurer sa propre synthèse protéique.

Le placenta est analogue au foie et à l'intestin de l'adulte.

➤ **Éliminations des déchets :**

Au cours de l'alimentation, le fœtus produit également des déchets qui doivent par la suite être éliminés. Les déchets fœtaux tels que la créatinine et l'acide urique sont rejetés dans le sang maternel par diffusion simple pour être ensuite éliminés par la mère.

La bilirubine issue de la dégradation de l'hémoglobine fœtale, sera transportée par endocytose à travers le placenta.

L'urée (produit terminal du métabolisme azoté), est éliminée à raison de 0,5 /1 mg par Kg de poids de fœtus et par minute.

Le placenta est analogue au rein de l'adulte.

2. La fonction respiratoire

Au début de la grossesse, les poumons du fœtus ne sont pas assez développés et sont encore immatures pour lui permettre de respirer par lui-même. Une des principales fonctions du placenta consiste donc à aider le fœtus à respirer.

Le sang riche en oxygène de la mère arrive au placenta par l'artère maternelle et se répand dans les capillaires fœtaux par simple diffusion. Une fois arrivé dans les capillaires fœtaux, l'oxygène passe dans la veine ombilicale pour atteindre le fœtus. À l'inverse, le dioxyde de carbone produit par le fœtus retourne au placenta par les artères ombilicales et passe des villosités à la chambre intervillieuse par diffusion. Une fois arrivé dans la chambre intervillieuse, le gaz (CO_2 très soluble) se mélange à la circulation maternelle où il est éliminé par les poumons de la mère.

Le passage est facilité par un gradient de pression relativement élevé entre les deux compartiments de chaque côté de la membrane ($\text{PO}_2 \text{ mat} > \text{PO}_2 \text{ fœtal}$). Ainsi, le dioxygène et le dioxyde de carbone passent par diffusion passive.

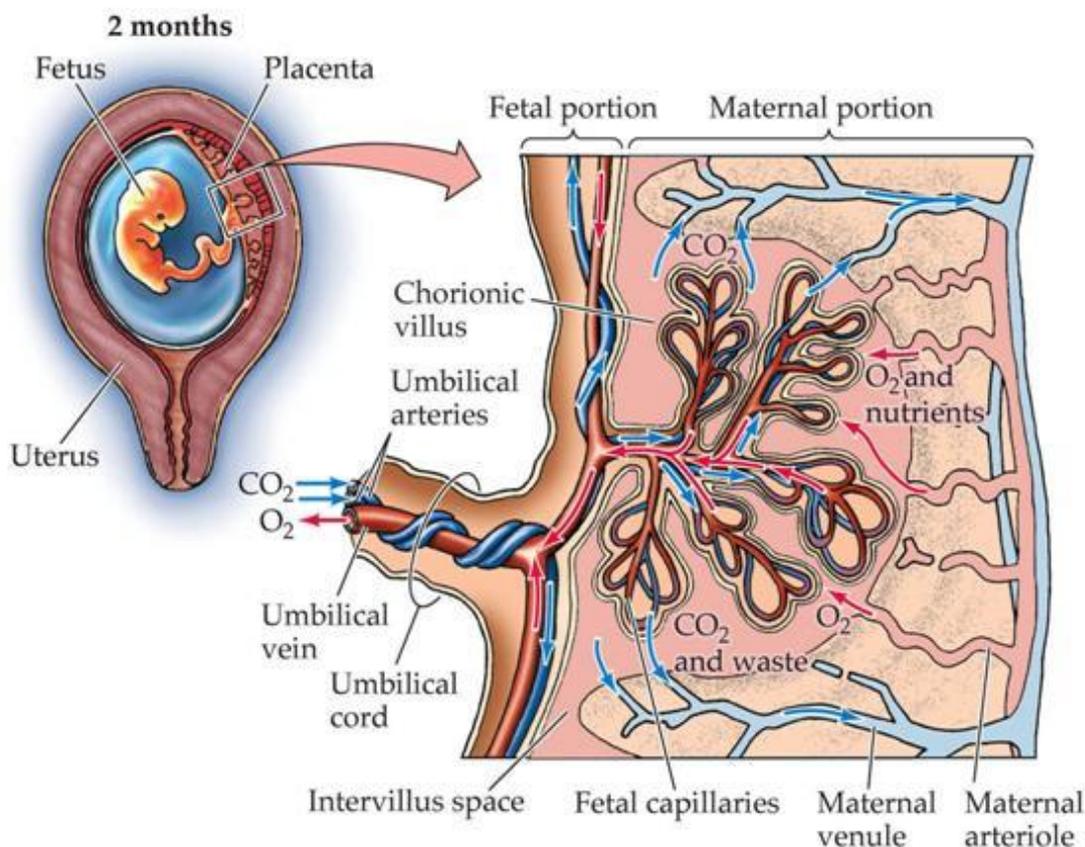


Figure 5 : schéma représentatif des échanges gazeux au sein du placenta [1]

Le placenta est analogue au poumon de l'adulte

3. La fonction endocrine

Le placenta présente également une fonction endocrine, c'est-à-dire une glande qui sécrète les hormones directement dans le sang. Capable de produire à la fois des hormones protéiques de type hypophysaire et des hormones stéroïdes de type ovarien. Ces hormones sont indispensables dans le maintien de la gestation, le développement et la croissance du fœtus ainsi que dans le déclenchement du travail.

a. Les hormones peptidiques

a.1. La gonadotrophine chorionique humaine (GCH ou HCG)

Glycoprotéine semblable à la LH. Cette hormone est formée par 2 chaînes peptidiques α (92 acides aminés) et β (145 acides aminés), réunies par un pont disulfure. Sa sous-unité bêta, est à l'origine des tests de grossesse.

Elle est sécrétée par le syncytiotrophoblaste dès le 7^{ème} jour après la fécondation au moment de l'implantation. Les concentrations d'HCG maternelle augmentent très rapidement jusqu'à 8-10 semaines de gestation, avec un temps de doublement d'environ 31 heures, passent par un pic maximal vers la 10^{ème} semaine puis diminuent très nettement au 3^{ème} mois pour rester pratiquement stationnaires jusqu'à l'accouchement.

Le taux croissant en HCG en début de grossesse permet le maintien du corps jaune, qui de corps jaune cyclique devient corps jaune gravidique. Cette hormone joue un rôle essentiel dans l'inhibition des sécrétions de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH), qui bloque l'ovulation pendant la grossesse. Elle stimule la production de progestérone au niveau du corps jaune et la production d'œstrogènes placentaires. Elle pourrait aussi jouer un rôle dans la réduction de la réaction lymphocytaire maternelle qui peut aider à prévenir le rejet du fœtus.

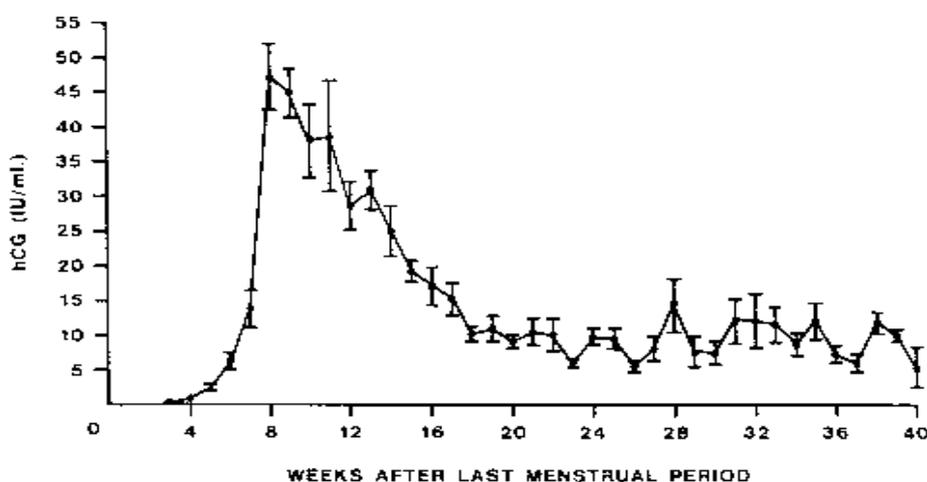


Figure 6 : concentration de HCG au cours d'une grossesse normale [1]

a.2. L'hormone chorionique somatomammotrope (HCS)

Encore appelée hormone placentaire lactogène (HPL), cette hormone est également produite par le syncytiotrophoblaste à un rythme croissant. La production commence cinq à dix jours après la fécondation et augmente graduellement pour atteindre un maximum vers la fin de la grossesse. Il existe une bonne corrélation entre le taux d'hPL et le poids du placenta.

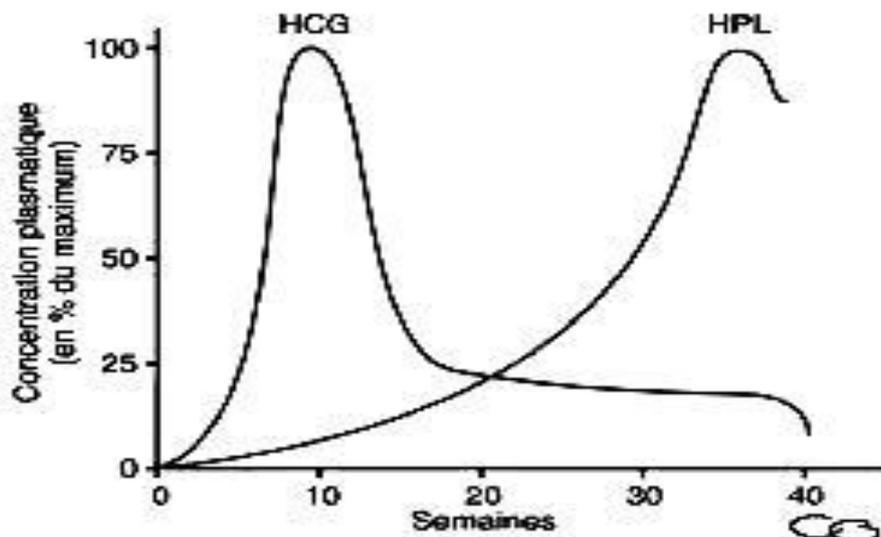


Figure 7 : évolution de la concentration du HPL au cours de la grossesse [1]

Elle a une activité semblable à l'hormone hypophysaire GH (Growth Hormone). Elle permet une adaptation du métabolisme maternel à la nutrition du fœtus : comme dans le cas d'une hypoglycémie ou de jeûne, on constate une augmentation de la lipolyse et la réduction de la gluconéogenèse maternelle, pour épargner justement son glucose pour le fœtus. Elle permet également la préparation de la glande mammaire à la lactation.

b. Les hormones stéroïdes

b.1. La progestérone

Synthétisée à partir du cholestérol maternel, elle est sécrétée essentiellement par le corps jaune gravidique jusqu'à la 9-10^{ème} semaine. Puis, dès le 4^{ème} mois, la sécrétion placentaire intrinsèque suffit au maintien de la grossesse. La sécrétion de progestérone augmente régulièrement au cours de la grossesse et atteint son taux maximal de sécrétion à l'approche du terme avant de s'effondrer au moment de l'accouchement.

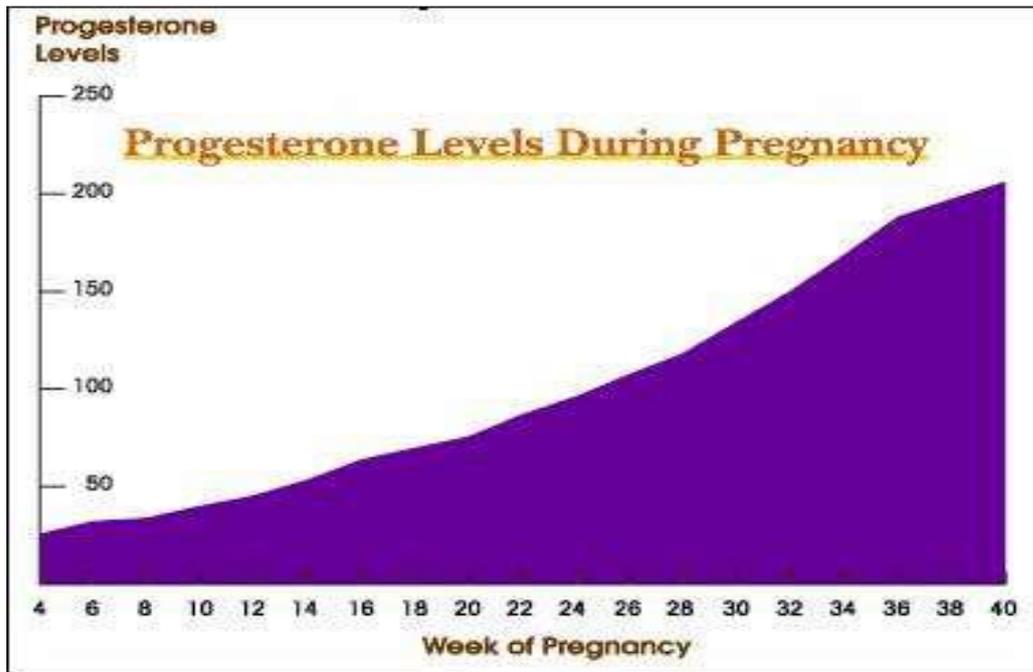


Figure 8 : niveau de la progestérone au cours des semaines de gestation [1]

En plus, des effets périphériques classiques de la progestérone comme la réduction du tonus de la musculature lisse, du tonus de l'estomac, de la motilité intestinale, du tonus vasculaire, l'augmentation de la température basale...), la progestérone induit aussi pendant la grossesse un ramollissement au niveau du corps utérin et une hypertonie au niveau du col. Elle inhibe les contractions du myomètre utérines afin de maintenir le « silence utérin » et d'éviter un travail prématuré ou un avortement spontané. Et enfin, la progestérone, de concert avec les œstrogènes, induit la différenciation des glandes mammaires et empêche l'intervention de la prolactine sur la glande mammaire, bloquant ainsi la lactation avant l'accouchement.

b.2. Les œstrogènes

Il y a trois principaux types d'œstrogènes : l'estrone, l'œstradiol et l'œstriol. À partir de la 8^{ème} semaine de grossesse, le placenta est la source majeure d'œstrogènes maternels, en particulier d'œstriol. L'œstriol étant l'hormone oestrogénique la plus importante et la plus sécrétée pendant la grossesse. Le taux maximal de sécrétion des œstrogènes est de 30 à 40 mg/jour.

L'œstrogène a différentes fonctions comme par exemple, elle joue un rôle important dans l'accouchement naturel (la parturition) en augmentant l'activité myométriale afin de déterminer le moment du travail. Elle augmente notamment la production de prostaglandines (les prostaglandines ont un rôle préparatoire en favorisant la maturation et le ramollissement du col). Une autre fonction importante de l'œstrogène, ou plus spécifiquement, de l'œstriol, consiste à augmenter la

circulation du sang au fœtus, ce qui favorise l'apport en éléments nutritifs et en oxygène.

L'œstrogène prépare les seins à la lactation. En effet, vers la fin du 9^{ème} mois, on constate une baisse de production de progestérone, et l'œstrogène accroît la sécrétion de prolactine : une hormone indispensable dans la stimulation de la production du lait par les glandes mammaires pendant la grossesse.

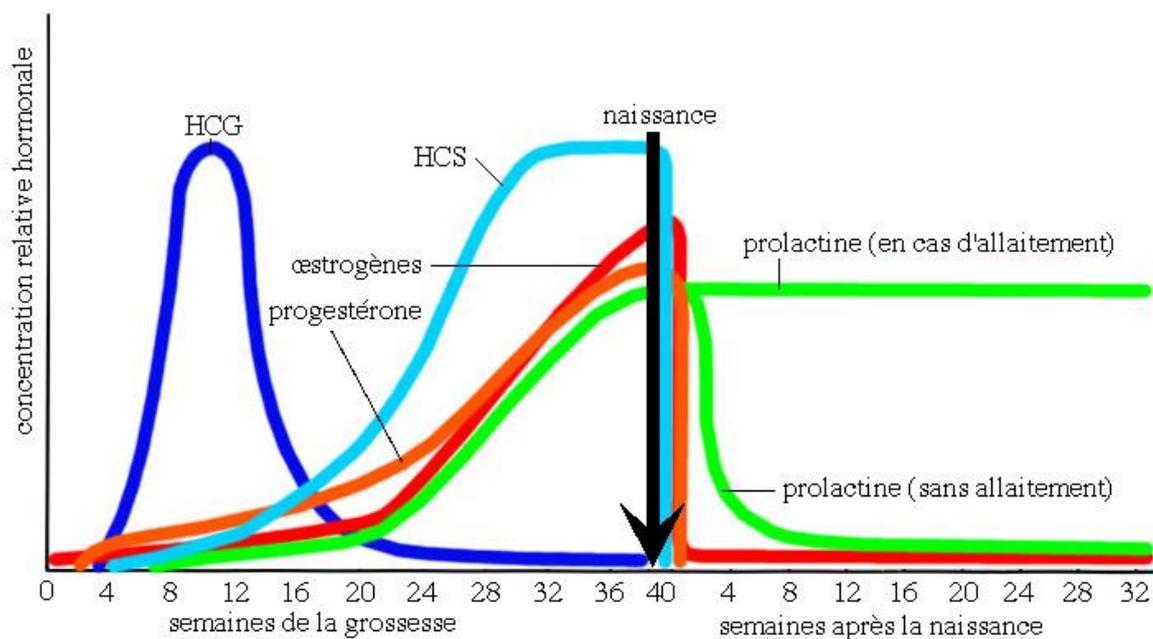


Figure 9 : schéma récapitulatif de l'évolution des concentrations des différentes hormones au cours de la grossesse [1]

4. La fonction protectrice

Le trophoblaste permet une tolérance materno-fœtale : le fœtus est un greffon dont les gènes proviennent pour moitié du père et de la mère. La mère et le fœtus peuvent donc avoir des gènes et des groupes sanguins différents. La mère devrait en réalité, considérer le fœtus comme un corps étranger et vouloir le rejeter parce qu'il ne fait pas partie de ses tissus. Mais le placenta agit comme une barrière pour empêcher le mélange des deux circulations que nous avons détaillé précédemment et empêcher ainsi le système immunitaire de la mère de s'attaquer au fœtus.

Jadis, le placenta était considéré comme une barrière protectrice, mais, les données actuelles nous démontrent qu'il ne peut assurer qu'une protection sélective du fœtus. Le passage transplacentaire des substances médicamenteuses de la mère au fœtus est fonction de leurs propriétés physicochimiques, des facteurs maternels, fœtaux et placentaires (flux sanguin, les métabolismes, la taille des molécules, âge de la grossesse, expression des transporteurs). Les médicaments tels que les AVK, les AINS, les IEC/SARTAN sont foeto-toxiques, et sont donc dangereux pour son

développement. D'autres substances chimiques comme le paracétamol, la codéine, certains inhibiteurs calciques comme le nicardipine semblent ne pas avoir d'effets nuisibles pour le fœtus.

Le placenta constitue également une barrière efficace contre certains micro-organismes comme le Bacille de Koch (BK : agent responsable de la tuberculose) alors que les parasites comme le toxoplasma gondii (protozoaire responsable de la toxoplasmose) passent beaucoup plus facilement en fin de grossesse et les virus comme le cytomégalovirus (CMV), la grippe, l'agent responsable de la Rubéole, Rougeole, passe aisément le placenta et peut conduire selon l'âge gestationnel, à des embryopathies ou à des fœtopathies.

En ce qui concerne le système immunitaire du fœtus, il est encore immature, le placenta laisse passer les anticorps maternels du groupe des immunoglobulines G (IgG) par endocytose et conférer une immunité au fœtus et ce, pendant plusieurs mois après la naissance.

III. L'HYPERTENSION ARTERIELLE GRAVIDIQUE

A. DEFINITION [7, 8]

L'hypertension artérielle (H.T.A.) gravidique est une HTA survenant au cours de la grossesse. Plusieurs définitions ont été proposées dont la plus communément admise est la suivante : elle est définie, comme l'hypertension tension artérielle non gravidique, à une pression artérielle systolique (P.A.S.) supérieure ou égale à 140 millimètres de mercure (mm Hg) et/ou une pression artérielle diastolique (P.A.D.) supérieure ou égale à 90 mm Hg, isolée, sans protéinurie apparue à partir de la vingtième semaine d'aménorrhée (SA) en l'absence d'antécédent. Il est recommandé d'effectuer deux mesures consécutives séparées de quatre heures avec un sphygmomanomètre à mercure sur un sujet au repos (après 15 minutes de repos et de conversation, le bras à la hauteur du cœur) et en décubitus latéral gauche (DLG) ou en position assise.

Nous avons vu précédemment que l'organisme de la femme enceinte subit de nombreuses modifications et cela concerne aussi le système cardiovasculaire. Physiologiquement, la pression artérielle baisse au cours du 1^{er} et du 2^{ème} trimestre de la grossesse, du fait d'une vasodilatation artérielle plus marquée que l'élévation du débit cardiaque (globalement de 30 à 50% d'une part par l'augmentation de la fréquence cardiaque de 15% et d'autre part par l'augmentation du volume d'éjection systolique de 30%). Elle remonte à la fin du 2^{ème} trimestre pour atteindre les valeurs d'avant la grossesse au 3^{ème} trimestre. Ainsi une HTA chronique méconnue peut passer inaperçue lors des prises de la pression artérielle durant les 2 premiers trimestres de la grossesse.

Au vu des éléments impliqués dans l'hypertension artérielle gravidique, nous pouvons dire que c'est une pathologie polyviscérale.

B. ÉPIDEMIOLOGIE [7, 9]

La fréquence de l'hypertension artérielle gravidique est diversement appréciée dans la littérature. Elle est estimée entre 5 et 10% aux États-Unis, 10 à 15% en France, 9% dans d'autres pays comme la Chine.

Ce qui nous intéresse le plus, c'est ce qui se passe dans notre pays, l'hypertension durant la grossesse touche environ 10 à 15% des femmes enceintes. Seulement 10% sont des HTA chroniques, 70% sont des HTA gravidiques et 20% des pré-éclampsies. La pré-éclampsie touche dans plus de 90% des cas des femmes primipares (femmes qui accouchent pour la première fois).

L'hypertension chez une femme gravide peut entraîner dans 9% des cas, la mort in utero du fœtus et dans 15% des cas une hypotrophie (retard de croissance intra-utérin). C'est la troisième cause de décès maternel et la première cause de mortalité périnatale.

De ce fait, l'hypertension durant la grossesse doit être recherchée de façon systématique lors de chaque consultation prénatale, en raison des conséquences parfois sévères, aussi bien chez la mère que chez le fœtus.

C. CLASSIFICATION [1, 7, 8]

L'hypertension artérielle chez la femme enceinte peut prendre plusieurs appellations basées selon deux critères à savoir, la date d'apparition de l'HTA et de critères cliniques et biologiques (par la présence ou non de protéinurie). La présence d'œdèmes n'est plus considérée comme un critère de classification parce que les œdèmes sont généralement présents dans 80% des grossesses normales, elle est due à la compression des gros vaisseaux par l'utérus gravide, ce qui augmente la pression veineuse dans les membres inférieurs.

Néanmoins, ils restent un des signes d'aggravation de l'hypertension artérielle s'ils apparaissent brutalement ou rapidement aggravés.

Il existe deux grandes classifications de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte, une selon l'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) et une autre, celle de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (l'ACOG).

1. Selon ISSHP

Elle est sémiologique

Protéinurie $\geq 500\text{mg/j}$	Absente	Présente
Pression artérielle normale avant la grossesse	Hypertension gravidique	Pré-éclampsie
Pression artérielle anormale avant la grossesse	Hypertension chronique	Pré-éclampsie surajoutée

2. Selon American College of Obstetricians and Gynecologists [9]

Type I	Pré-éclampsie
Type II	Hypertension artérielle chronique
Type III	Hypertension artérielle chronique et pré-éclampsie (Pré-éclampsie surajoutée)
Type IV	Hypertension artérielle transitoire ou gravidique

On définit :

- ✓ **HTA gravidique** : appelée aussi HTA gestationnelle ou HTA transitoire ou isolée ou récurrente de la grossesse. C'est une HTA apparue après 20 SA chez une femme jusque-là normotendue, sans protéinurie. Autrement, il s'agira d'une HTA chronique.

On distingue :

- L'HTA modérée définie par une PAS entre 140 et 159 mm Hg et une PAD entre 90 et 109 mm Hg ;
- De l'HTA sévère définie par une PAS ≥ 160 mm Hg et/ou une PAD ≥ 110 mm Hg.

Puisque la protéinurie peut toujours apparaître secondairement, ce diagnostic n'est définitivement établi qu'en post-partum. Si par ailleurs, l'hypertension régresse complètement dans les 12 semaines qui suivent l'accouchement, il s'agit d'une hypertension transitoire de la grossesse.

Cette pathologie potentiellement grave doit faire l'objet d'un suivi médical attentif afin de limiter les risques de complications pour la mère et le futur bébé.

- ✓ **Pré-éclampsie** : appelé aussi toxémie gravidique, un syndrome spécifique de l'état gravide. C'est l'association d'une HTAG et d'une protéinurie > 0.3 g/ 24 hs ou > 2 croix à la bandelette urinaire à partir de 20 SA. Des œdèmes au niveau des extrémités et du visage peuvent être présents. En cas d'absence de la protéinurie, la pré-éclampsie est fortement suspectée lorsque l'HTA est accompagnée de troubles visuels, et d'un bilan biologique anormal notamment une thrombopénie et une anomalie des enzymes hépatiques. Le tableau est

souvent d'une extrême gravité et le pronostic de la grossesse est très défavorable. Elle représente à peu près la moitié des syndromes vasculo-rénaux de la grossesse.

- Pré-éclampsie modérée : par opposition à la pré-éclampsie sévère, la pré-éclampsie modérée correspond à une pré-éclampsie sans aucun des signes de gravité, maternels ou fœtaux. Les signes cliniques fonctionnels maternels sont absents, les pressions artérielles systolique et diastolique sont < 160 et 110 mm Hg respectivement, les paramètres biologiques sanguins et urinaires ne sont pas en faveur d'une pré-éclampsie sévère, le fœtus est eutrophique, et la quantité de liquide amniotique est normale. Dans près de 20 % des cas, la pré-éclampsie modérée évolue vers la variante sévère
 - Pré-éclampsie sévère : c'est l'association d'une HTAG sévère : PAS \geq 160 mm Hg et/ ou PAD \geq 110 mm Hg, d'une Protéinurie \geq 3,5g / 24h
- ✓ **Le Hellp Syndrome** : (hemolysis elevated liver enzymes and low platelets) association d'une hémolyse, une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie.
 - ✓ **Éclampsie** : l'éclampsie est une complication grave et paroxystique de la pré-éclampsie. Il s'agit d'une crise convulsive généralisée, d'apparition brutale unique ou répétée, suivie d'un état comateux.
 - ✓ **L'HTA chronique** : c'est une HTA antérieure à la grossesse, diagnostiquée avant 20 SA et ne présente pas de protéinurie mais, qui peut parfois être méconnue. Toute HTA découverte pour la première fois au cours de la grossesse et qui ne disparaît pas en post-partum (> 12 semaines) est aussi classée comme HTA chronique.
 - ✓ **Pré-éclampsie surajoutée** : il s'agit d'une hypertension artérielle chronique associée à une protéinurie positive (>300 mg/24 heures).
Le même diagnostic est admis en cas de majoration brutale d'une hypertension jusqu'alors sans problème, de thrombopénie ou de cytolysé hépatique.

Tableau récapitulatif :

Terme	HTA <20 SA	HTA >20 SA
Pas de protéinurie	HTA chronique	HTA gravidique
Protéinurie >0,3g/24H	Pré-éclampsie surajoutée	Pré-éclampsie

D. PHYSIOPATHOLOGIE

Certaines modifications physiologiques maternelles influencent la pression artérielle au cours de la grossesse. En effet, la grossesse s'accompagne de modifications importantes, intéressant l'ensemble des métabolismes qui permettent la croissance de l'unité foeto-placentaire. Ces modifications s'observent essentiellement au niveau cardio-vasculaire, hémodynamique, rénal, hématologique mais aussi hépatique qui peuvent avoir une réelle influence sur la pathologie.

1. Modifications physiologiques [1, 3, 10]

a. Les modifications cardiovasculaires et hémodynamiques

La pression artérielle est un des paramètres hémodynamiques avec des mécanismes compensateurs riches et très complexes. Une pression artérielle normale n'exclut pas, une diminution du débit cardiaque et par conséquent de la perfusion tissulaire systémique et placentaire.

Dans les dix premières semaines de la grossesse, les œstrogènes augmentent la fréquence et le débit cardiaque ainsi que les débits circulatoires et la contractilité du myocarde :

- ✓ Les œstrogènes augmentent le débit cardiaque de 40% soit 1,5L/min. Cette augmentation sera maintenue jusqu'à terme où le débit se situera autour de 6L/min. Cette augmentation par rapport aux patientes hors grossesse a pour but de répondre à la demande placentaire en oxygène.
- ✓ La fréquence cardiaque est augmentée de 15% (15 à 20 bats/min) par rapport à la fréquence pré gravidique.
- ✓ Le volume d'éjection systolique augmente de 30% (+ 10 à 15 ml).

En parallèle, la progestérone permet l'adaptation vasculaire :

- ✓ Par un relâchement des parois veineuses et des sphincters capillaires
- ✓ Augmentation de la capacité du lit vasculaire
- ✓ Et une diminution considérable des résistances artérielles périphériques.

Il en résulte alors, malgré l'augmentation du débit cardiaque, une baisse de la PA d'environ 20 à 30% de façon proportionnelle à la baisse des résistances périphériques de 7 SA jusqu'à environ 24-28 SA. Puis, par le shunt artério-veineux créé par l'unité foeto-placentaire et les effets vasomoteurs des hormones, les résistances périphériques vont augmenter et donc une remontée de la pression artérielle pour reprendre vers le terme les valeurs antérieures de la grossesse.

En ce qui concerne la pression veineuse, au niveau :

- ✓ Des membres supérieurs, elle reste inchangée
- ✓ Des membres inférieurs en revanche, elle augmente beaucoup parce que dès la 24^{ème} SA, en décubitus dorsal, une compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide peut réduire le retour veineux et de ce fait, le volume d'éjection systolique entraînant une hypotension maternelle, une diminution de la perfusion utéro-placentaire, qui à son tour peut entraîner un ralentissement du rythme cardiaque fœtal. Cette augmentation de pression favorise également l'apparition des œdèmes et des varices.

L'irrigation périphérique augmente essentiellement au niveau rénal, pulmonaire et cutané. Le flux sanguin double au niveau des seins. Il est également très important au niveau des mains (x 6).

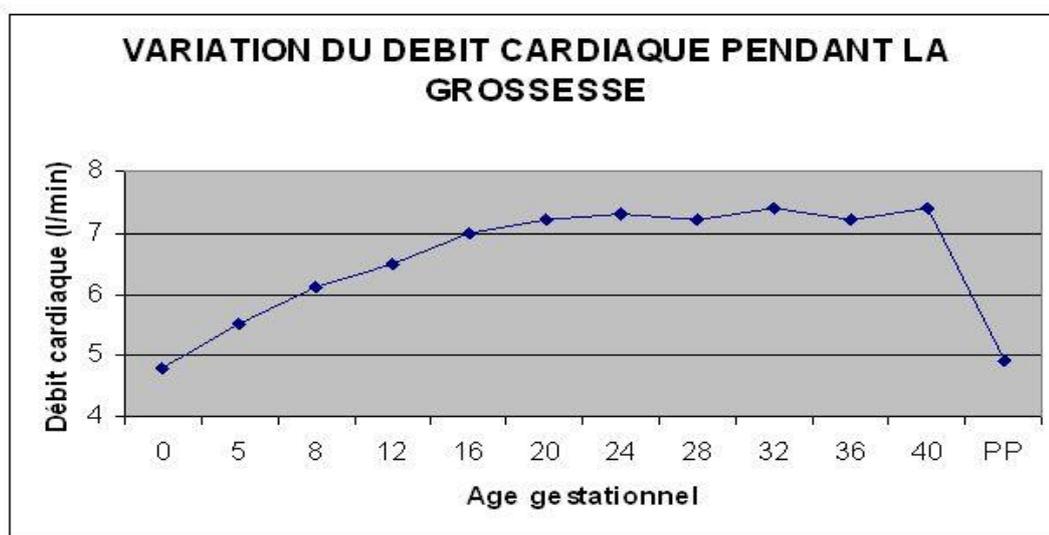


Figure 10 : courbe représentative de la variation du débit cardiaque au cours de la grossesse [1]

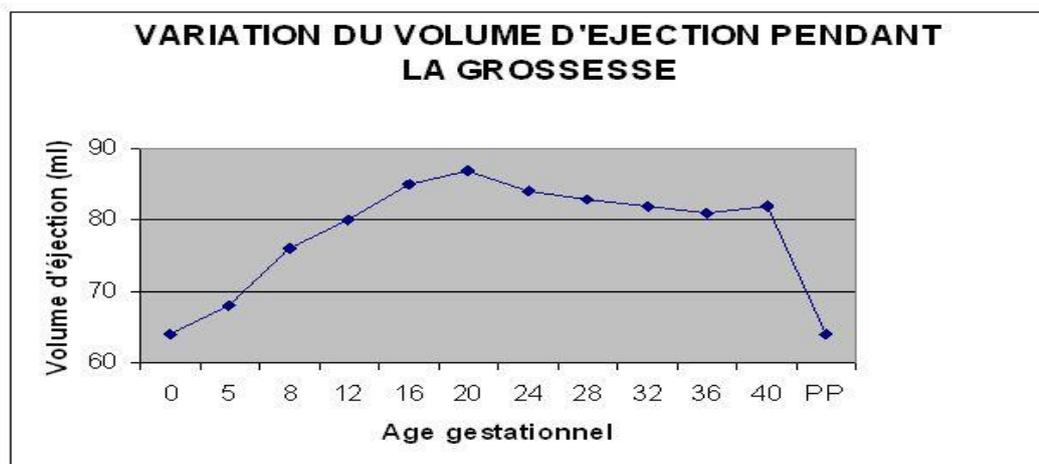


Figure 11 : courbe représentative de la variation du volume d'éjection pendant la grossesse [1]

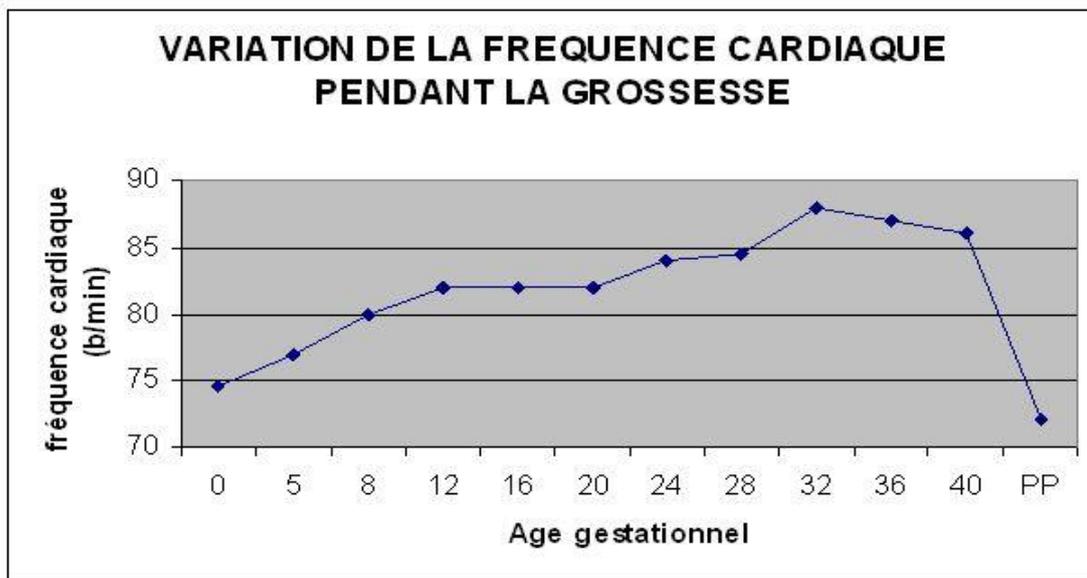


Figure 12 : courbe de la variation du rythme cardiaque chez la femme enceinte [1]

Effet de la position maternelle sur le débit cardiaque

Au cours de la grossesse, l'augmentation progressive du volume utérin a pour conséquence une compression de la veine cave inférieure plus ou moins importante selon les patientes au terme de leur grossesse. Bien que ce soit un événement physiologique, cette compression pourrait avoir d'importants retentissements hémodynamiques maternels puisqu'elle entraîne, une diminution du débit cardiaque maternel par baisse de la précharge cardiaque gauche. Ce syndrome de compression n'est symptomatique que pour 10% des patientes à terme.

Une des premières études cherchant à mesurer le débit cardiaque maternel dans différentes conditions et positions a été réalisée en 1960 par des méthodes de cathétérisme invasives par Holmes F. Puis plus tard, différentes études observationnelles ont été réalisées par des moyens d'évaluation du débit cardiaque maternel invasif ou non à l'aide, d'une échographie transthoracique, cathéter de Swan Ganz, doppler aortique, d'autres observent l'influence des changements de posture sur le débit cardiaque maternel.



Lat G : décubitus latéral gauche

Ass : assis

Lat D : décubitus latéral droit

Deb : debout

DD : décubitus dorsal

GP : genu-pectoral.

Figure 13 : diagramme représentant l'effet de la position sur le débit cardiaque pendant la grossesse [1]

Voici le résumé des résultats de ces différentes études :

- ✓ La position maternelle peut clairement, influencer la physiologie cardiovasculaire. Certaines positions comme « le debout » est à proscrire alors qu'une position « latérale » sera conseillée afin de limiter « l'effet cave ».
- ✓ Au cours des situations d'urgences obstétrico-fœtales, il est admis de posturer la patiente en décubitus latéral gauche car c'est la position durant laquelle, la veine cave est moins compressée par l'utérus gravide qui est en dextro-rotation facilitant ainsi, la perfusion utéro-placentaire.

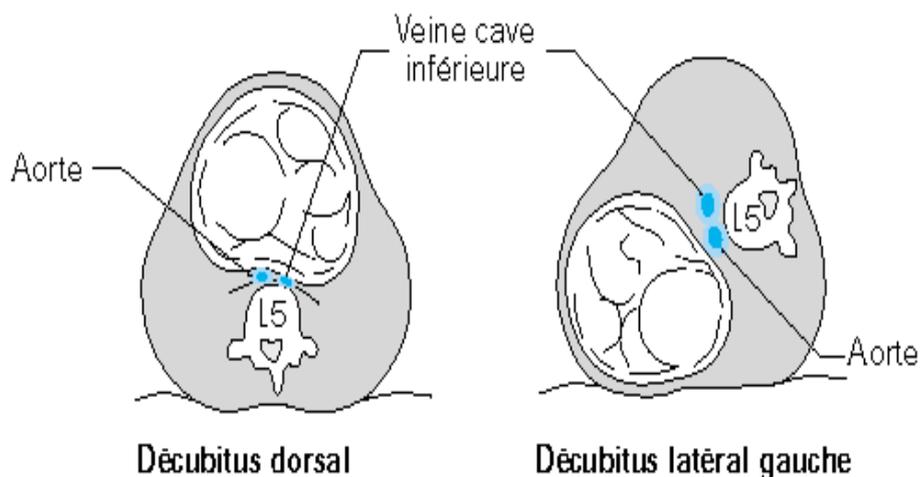


Figure 14 : la veine cave inférieure selon la position maternelle [1]

b. Les modifications hématologiques [11]

Dès le début de la grossesse, le volume plasmatique augmente jusqu'à 28 SA puis se stabilise. Cette augmentation est corrélée au nombre et au poids du ou des fœtus (en moyenne de 30 à 40%) soit plus 1000 ml (600 à 1900 ml) au 3^{ème} trimestre. Le volume globulaire augmente de 20% lié à la stimulation de la synthèse d'érythropoïétine par différentes hormones.

Le taux d'hémoglobine diminue mais qui n'est pas forcément un signe d'anémie. En effet, le volume plasmatique augmente plus que le volume érythrocytaire, il existe une hémodilution relative qui se traduit par une diminution de la concentration en hémoglobine réalisant «l'anémie physiologique de la grossesse».

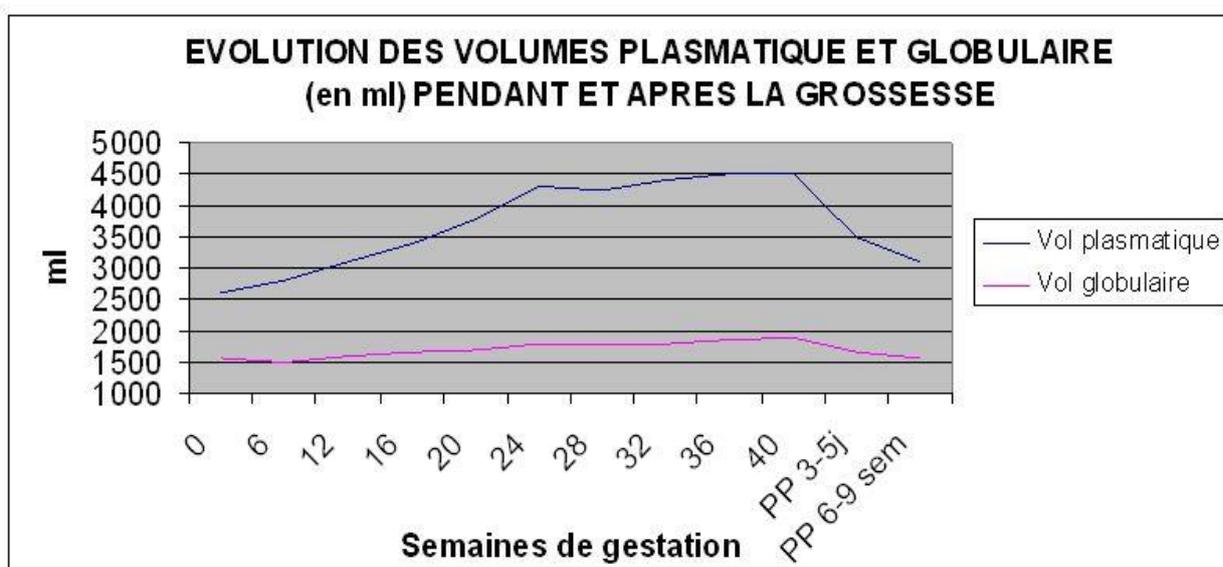


Figure 15 : courbe représentative du volume plasmatique et du volume globulaire au cours et à la fin de la grossesse [1]

Les limites inférieures acceptées au cours de la grossesse sont de :

- ✓ 11 g/dl d'hémoglobine ou 32% pour l'hématocrite au 1^{er} et 3^{ème} trimestre,
- ✓ 10,5 g/dl au 2^{ème} trimestre.

Le fer est indispensable pour la synthèse de l'hème. Les besoins quotidiens au cours de la grossesse sont en moyenne de 4 mg, passant de 1 mg au début à 6 mg à la fin, lors de la croissance rapide du fœtus. La supplémentation en fer ne devient efficace que lorsque le taux de ferritine est bas, c'est-à-dire à partir de la 28^{ème} SA. Le diagnostic de carence martiale repose sur une ferritine plasmatique inférieure à 12 µg/l. L'OMS conseille à partir de la 2^{ème} moitié de la grossesse, l'administration prophylactique de fer 30 à 60 mg/j.

Les besoins en **folates** sont augmentés car l'acide folique est essentiel à la synthèse des acides nucléiques et plus particulièrement de l'ADN. L'érythropoïèse

supplémentaire et la croissance du fœtus entraînent également une consommation accrue en acide folique. Un tiers des femmes enceintes ont une diminution des taux de folates érythrocytaires dès le début de la grossesse. Les carences en folates sont cependant rares dans les pays industrialisés, mais fréquentes chez les multipares ou les pays du faible niveau socio-économique (=anémie macrocytaire dans ces situations). Cette carence peut être responsable des anomalies de fermeture du tube neural (Spina bifida...). La supplémentation maternelle en acide folique en péri-conceptionnel diminue leur risque de récurrence et elle doit être systématique dans le cas de grossesses rapprochées ou gémellaires, de niveau socioéconomique bas, de malnutrition et de dénutrition, d'anémie hémolytique ou de maladie du tube digestif.

En ce qui concerne la **vitamine B12** (appelés aussi cobalamine), elle permet l'entrée de l'acide folique dans les globules rouges immatures. La vitamine B12 est responsable de l'activation de l'Acide Folique dans la mesure où cette molécule est transformée en sa forme bio-active (Tétrahydrofolate) par un processus en plusieurs étapes. Une carence en cobalamine conduit indirectement à une carence en acide folique. Même si les quantités d'Acide Folique sont suffisantes dans l'organisme, il se peut qu'elles ne puissent pas remplir son rôle s'il n'y a pas suffisamment de vitamine B12, car dans ce cas elle stagne principalement dans sa forme inactive. Les besoins évalués à 3 µg/jour sont couverts par une alimentation normale (équilibrée et diversifiée).

	Hors grossesse	Grossesse	Post-partum
Fer sérique	10 à 30 µmol/L 55 à 180 µg/dL	↘	↗ Lente
Ferritine	30 à 50 µg/dL		↗ Lente
Acide folique (VIT B9)	12 à 35 nmol/L 5 à 15 µg/L		↗ Lente
Vitamine B 12	200 à 400 ng/L	↘ Légère	

Le taux de globules blancs augmente, créant une hyperleucocytose physiologique à partir du 2^{ème} trimestre. Elle est due à l'augmentation des polynucléaires neutrophiles (PNN) dont les maximums surviennent entre la 30^{ème} et la 34^{ème} SA. En revanche, les basophiles diminuent et les monocytes restent stables.

Les plaquettes diminuent légèrement en fin de grossesse avec un risque hémorragique en dessous de 100000 plaquettes. De plus, un état d'hypercoagulabilité est créé, conséquence de l'élévation de la plupart des facteurs de la coagulation (VII, VIII, IX, X, 1) et de la diminution des activités fibrinolytiques.

CONSTANTES	AVANT LA GROSSESSE	GROSSESSE			POST-PARTUM
		1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre	
Hématies (tera/l)	4 - ,55	3,5 – 4,5	3,2 – 4,4	3,1 -4,4	↗
Leucocytes (giga/l)	4 700 – 9 600	3 150 -15 300	6300 -16100	5000-16600	↗↗ max : 2 ^e jour N : 6 semaines
Polynucléaires					
- neutrophiles	50-65 %	↗	↗	↗	↗
- éosinophiles	1-2 %	=	=	=	=
- basophiles	< 1 %	↘	↘	↘	
Lymphocytes	25-30 %	↗	↗	+ 10 %	
Monocytes	6-8 %	=	=	=	
Plaquettes (giga/l)	150 - 400	=	=	↘	↗
Hémoglobine (Hb) (g/dl)	11,7 - 13,7	=	9,7 - 11,5	9,8 - 12,3	
Concentration corpusculaire moyenne en Hb	32 - 36 %	=	=	=	
Volume globulaire moyen (VGM) (µm ³)	80 - 100	=	=	=	=
Hématocrite	40 %	36 %	33 %	34 %	39 %

c. Les modifications rénales [12, 13, 18]

La taille des reins augmente (+ 1cm) ainsi que leur poids (+ 45 g). Le débit sanguin rénal est augmenté de 50 à 80% (500 ml/min à 700-800 ml/min) dès le début de la grossesse entraînant une augmentation de la filtration glomérulaire (de 15% en début de grossesse, à 50-70% en fin de grossesse) ce qui permet

l'élimination de l'acide urique, de la créatinine et de l'urée. Il en résulte alors, une diminution du taux sanguin de ces substances.

Le métabolisme hydrosodé se trouve modifié dans le sens d'une positivation du bilan sodé surtout par réabsorption tubulaire accrue de sodium. La résorption sodée est augmentée par :

- ✓ Les œstrogènes,
- ✓ Le système rénine-angiotensine-aldostérone,
- ✓ Les corticoïdes,
- ✓ Le décubitus dorsal et l'orthostatisme.

Cependant, l'excrétion sodée sera favorisée par :

- ✓ La progestérone,
- ✓ L'ADH (hormone antidiurétique = vasopressine). L'ADH est une hormone sécrétée par l'hypothalamus qui intervient dans la régulation de l'eau dans l'organisme. Sa sécrétion est augmentée lorsque l'osmolarité plasmatique augmente (quantité de particules dans le sang augmenté) afin de limiter l'élimination rénale de l'eau et de rétablir une osmolarité normale ; inversement, sa sécrétion est diminuée lorsque l'osmolarité plasmatique est faible. D'autre part, l'hypertension stimule la sécrétion d'ADH alors que l'hypotension l'inhibe.

L'augmentation des liquides extracellulaires maternels se fait pour environ 30% au profit du secteur plasmatique. Cette augmentation est responsable d'une chute du taux d'hématocrite qui n'est pas une anémie mais une hémodilution. Le reste du liquide extracellulaire est distribué aux espaces interstitiels avec comme traduction clinique une infiltration des tissus pouvant générer des œdèmes francs qui restent physiologiques.

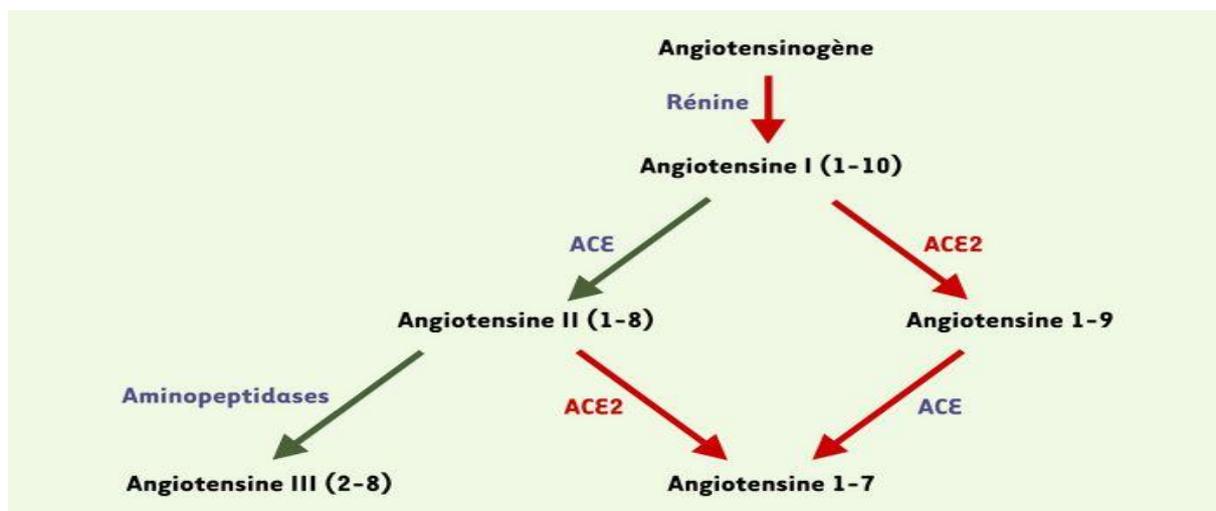
d. Le système rénine angiotensine aldostérone [14, 15, 16]

L'activité sécrétoire des glandes surrénales maternelles est profondément modifiée durant la grossesse. L'activation du système rénine-angiotensine va stimuler la sécrétion d'aldostérone. L'augmentation du taux plasmatique de la rénine résulte de la production de prorénine par les reins, à laquelle va s'ajouter, la production ovarienne en début de grossesse, puis la synthèse placentaire durant la suite de la gestation.

Dans le même temps, l'œstradiol renforce la synthèse hépatique du substrat de la rénine, qui est l'angiotensinogène.

Ces deux phénomènes contribuent à l'augmentation de la production d'angiotensine I (AngI), qui donne naissance à de l'angiotensine II (AngII) sous l'action de l'enzyme de conversion ACE. Par le biais de l'activation des récepteurs

surrénaux AT1, l'AngII stimule la sécrétion d'aldostérone par les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénalien.



ACE: angiotensin converting enzyme.

Figure 16 : les différentes étapes simplifiées de la synthèse de l'angiotensine 1-7 [16]

Au cours d'une grossesse normale, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone n'engendre pas l'apparition d'hypertension artérielle, ni des signes d'hyperaldostéronisme et on n'observe pas non plus d'hypokaliémie. Bien que ce soit paradoxal, cette constatation peut être expliquée, par une résistance à l'effet hypertenseur de l'AngII. En effet, il a été rapporté qu'il faut administrer 2 fois plus d'angiotensine II à des femmes enceintes qu'aux sujets contrôles pour augmenter leur pression artérielle systolique de 10 mm Hg. Cette apparente résistance à l'effet hypertenseur de l'AngII résulterait en fait, du clivage du peptide par l'ACE de type 2, abondamment produite par le placenta, en fragments plus courts incluant l'angiotensine (1-7).

L'angiotensine (1-7), en activant les récepteurs de type MasR, induirait une vasodilatation qui s'opposerait à l'action vasoconstrictrice de l'AngII exercée via l'activation des récepteurs AT1. De plus, la progestérone produite de manière importante par le placenta contrerait en partie l'effet de l'aldostérone sur le récepteur des minéralocorticoïdes. L'aldostérone produite, facilite non seulement la recapture de sodium qui entraîne la réabsorption d'eau au niveau du néphron pour augmenter la volémie, mais il a aussi un effet prolifératif sur les cellules du trophoblaste permettant la croissance placentaire. [18]

Systeme rénine-angiotensine-aldostérone

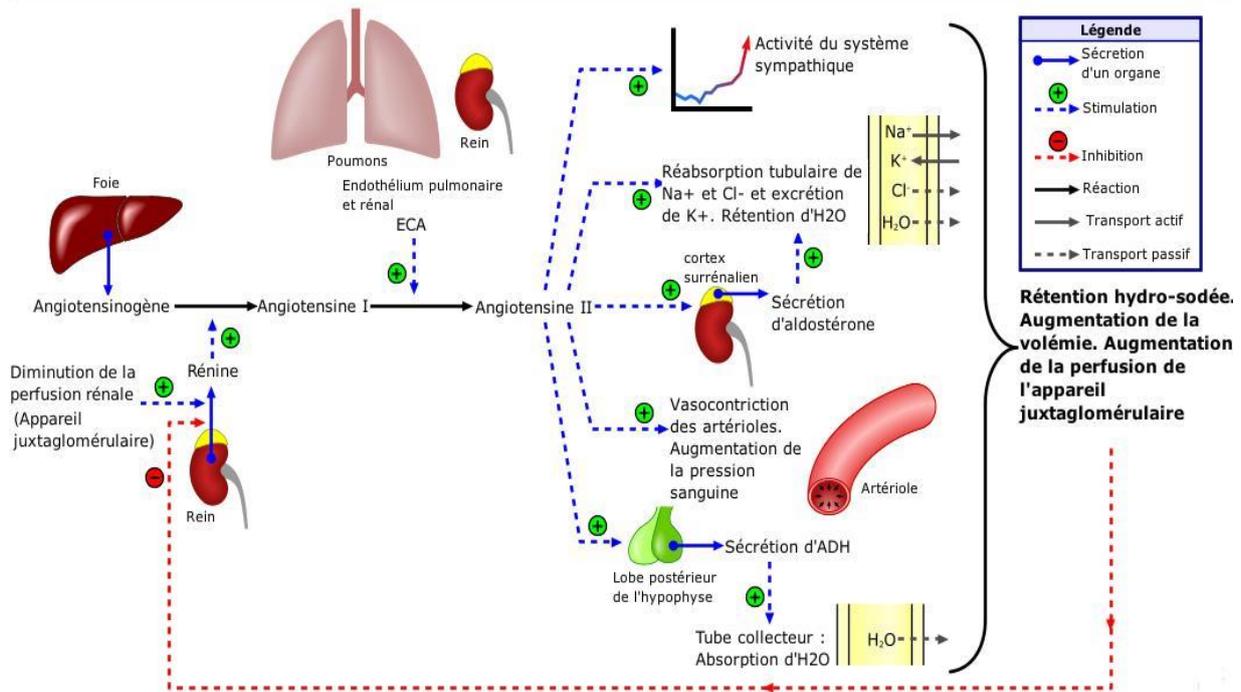


Figure 17 : système rénine angiotensine aldostérone [16]

e. Les facteurs de la vasodilatation

Ils sont en grande partie inconnue. Au cours de la grossesse normale, la sécrétion de prostaglandines vasodilatatrices (PGE2 et PGI2) est élevée par rapport à celle de thromboxane A2 (TxA2) vasoconstrictrice. Les taux plasmatiques d'endothéline vasoconstrictrice sont abaissés, ceux de nitrates reflétant la production d'oxyde nitrique (encore appelé endothélium derived relaxing factor = EDRF) sont élevés.

f. Les modifications hépatiques [17]

Sur le plan anatomique, l'histologie hépatique est normale mais une discrète stéatose peut parfois être observée. Au 3^{ème} trimestre, le volume hépatique reste inchangé mais il n'est plus palpable parce qu'il est refoulé par l'utérus en haut, à droite et en arrière. Au même stade, aucun prurit généralisé, ni hépatomégalie, ni ictère ne sont présents mais, une discrète polydipsie et un certain degré d'hypertension portale peut être observée.

Chez 60 à 70% des femmes enceintes, il peut exister des angiomes stellaires et une érythrose palmaire régressive après l'accouchement.

Sous l'influence des hormones (œstrogènes et de la progestérone), plusieurs modifications fonctionnelles hépatobiliaires vont apparaître. Ces modifications vont avoir des conséquences sur les paramètres biologiques au cours duquel, les

professionnels de santé vont trancher entre une modification physiologique et pathologique.

En effet, au cours des deux derniers trimestres, les dosages des transaminases sont inchangés alors que la bilirubinémie et la gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GT) sont significativement diminuées. Les acides biliaires à jeun sont parfois modérément augmentés au dernier trimestre ($<15 \mu\text{mol/L}$), sans prurit. Les phosphatases alcalines (PAL) sont augmentées de 2 à 4 fois la valeur normale chez 60-70% des femmes enceintes aux 2^{èmes} et 3^{èmes} trimestres, du fait d'une production placentaire d'isoenzymes. La protidémie et l'albuminémie diminuent d'environ 20 % au 2^{ème} trimestre. Les concentrations sériques des globulines et des lipides augmentent au cours des deux derniers trimestres. L'activité plasmatique de plusieurs facteurs de la coagulation et la concentration du fibrinogène, augmentées à partir du 6^{ème} mois de gestation, diminuent transitoirement après l'accouchement et retrouvent dès le 3-4^{ème} jour post-partum leur niveau de fin de grossesse.

La détection précoce d'une atteinte hépatique chez la femme enceinte repose donc sur une élévation, même minime, des transaminases (ALAT/ASAT), anomalie biologique la plus fréquente et donc la plus sensiblement associée à une maladie hépatique.

Au niveau de la vésicule biliaire, la progestérone ralentit la vidange et entraîne une hypotonie et donc une stase vésiculaire. En parallèle, sous l'action des œstrogènes, la concentration en cholestérol est accrue, augmentant l'indice de lithogénicité de la bile. Ces 2 phénomènes font que le risque de lithiase biliaire est augmenté.

2. Physiologie de la placentation [1, 3, 19]

L'HTA gravidique provient avant tout d'un trouble précoce de la placentation. La placentation nécessite une connexion entre le placenta et les vaisseaux maternels, notamment une augmentation de calibre des vaisseaux maternels pour assurer un débit sanguin suffisant afin d'assurer de bons échanges.

Le placenta commence à se former, 6 à 7 jours après fécondation de l'œuf, à l'insertion du blastocyste entre les cellules épithéliales de la muqueuse utérine. Par ailleurs, le syncytiotrophoblaste se trouve en périphérie du blastocyste. Les propriétés très invasives du syncytiotrophoblaste permettent au blastocyste de s'ancrer et de s'enfouir complètement au sein de l'endomètre : c'est la nidation.

Après cette étape de nidation, le trophoblaste se différencie en trophoblaste villositaire et trophoblaste extra villositaire avec chacun leurs rôles d'importance capitale pour la poursuite de la gestation. Le trophoblaste villositaire a pour rôle les échanges gazeux et des nutriments entre la mère et le fœtus. Il est en contact avec les cellules circulantes de la mère car il est en contact avec le sang maternel. D'autre part, le trophoblaste extra-villositaire est quant à lui au contact de la muqueuse utérine et du

myomètre. Il est donc en contact avec les cellules maternelles retrouvées au niveau de l'utérus.

La première phase de l'invasion trophoblastique, qui se déroule généralement à partir de la 8^{ème} semaine après la fécondation, est caractérisée par la migration du cytotrophoblaste extra vilieux dans la décidua et jusqu'aux artères spiralées du myomètre. La chambre intervillieuse est progressivement envahie par le sang maternel. Quant à la seconde phase, elle est plus tardive et est caractérisée par une invasion endovasculaire des artères spiralées du myomètre. Les cellules trophoblastiques vont subir une transformation leur conférant une propriété endothéliale qui sera par la suite, déterminante pour la bonne circulation materno-fœtale.

Le syncytiotrophoblaste issu de la différenciation du trophoblaste juste avant d'entrer en contact avec l'endomètre présente une activité très invasive laissant de larges lacunes. Les zones inters lacunaires seront envahies par le cytotrophoblaste, ce qui formera les villosités choriales primaires. Les villosités choriales secondaires seront constituées par la migration du mésenchyme embryonnaire dans le cytotrophoblaste. La croissance des villosités choriales, par vasculogénèse et angiogénèse, est permise par la prolifération du mésenchyme. Né alors les vaisseaux fœtaux. Les villosités choriales sont :

- ✓ **Soit ancrées dans l'utérus** : on les appelle villosités crampons,
- ✓ **Soit sont dans la chambre intervillieuse** : et ce sont les villosités flottantes.

Les villosités choriales ont leur structure définitive 8 semaines après la fécondation de l'œuf.

Le syncytiotrophoblaste a des propriétés d'échange entre la mère et le fœtus par divers mécanismes : simple diffusion, transfert facilité (grâce à une molécule porteuse), transfert actif (nécessitant une dépense d'énergie) et endocytose relayée par des récepteurs. C'est également la cellule endocrine du placenta : sécrétion d'hormones stéroïdes (œstrogène, progestérone), d'hormones polypeptidiques (human Chorionic Gonadotropin, hormone de croissance placentaire), de facteurs de croissance, de cytokines et de neuropeptides. Ces hormones jouent un rôle déterminant dans le maintien et le développement de la grossesse.

Enfin, la localisation du syncytiotrophoblaste au contact du sang maternel lui confère des caractéristiques de cellules endothéliales, exprimant certains facteurs régulant l'hémostase dans la chambre intervillieuse, notamment l'eNOS (endothelial nitric oxide synthase), l'endothéline et la thrombomoduline.

Il existe des jonctions communicantes nécessaires à la formation du Syncytiotrophoblaste. Cette formation syncytiale est inhibée par l'hypoxie, le LIF et le TGF.

Les artères spiralées du myomètre sont colonisées aux alentours de 8 SA et jusqu'à 15 SA. Le cytotrophoblaste extra vilieux remplace l'endothélium des artères

utérines et créent les bouchons trophoblastiques (PLUGS) : ceci permet une protection mécanique et biochimique de l'embryon au cours du premier trimestre.

Au deuxième trimestre, les PLUGS s'ouvrent, le sang maternel pénètre dans la chambre inter villieuse. La circulation hémochoriale du placenta se met en place.

Les PLUGS migrent et érodent la paroi des artères utérines dans leurs tiers supérieurs : elles perdent leurs propriétés contractiles et élastiques, leurs diamètres sont augmentés, il n'y a plus de résistance. Le débit sanguin est continu jusqu'à la fin de la grossesse.

3. Étiologies des troubles de la placentation [1, 3, 21]

La physiopathologie de cette maladie est complexe, cependant l'élément clé de la plupart des théories est représenté par l'insuffisance placentaire. Elle apparaît dès la 20^{ème} SA et disparaît en général avant le 42^{ème} jour post-partum. L'HTA est ici un élément d'une maladie multi systémique qui évolue à bas bruits depuis plusieurs mois, lorsque l'hypertension apparaît. La survenue d'une protéinurie annonce une pré-éclampsie, qui peut être immédiatement grave pour la mère et/ou le fœtus.

Elle est spécifique à l'espèce humaine et à la gestation. Les arguments en faveur de l'origine placentaire de cette pathologie sont la survenue exclusive pendant la grossesse, sa disparition après l'ablation du placenta.

Cependant, les données moléculaires récentes confrontées aux études anatomopathologiques plus anciennes orientent vers un schéma physiopathologique incluant plusieurs étapes successives.

a. L'anomalie de l'invasion des cellules trophoblastiques

Cette invasion trophoblastique est orientée vers les artères spiralées de l'utérus. Il en résulte une invasion de la paroi artérielle qui conduit à une disparition totale de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles qui sont remplacées par des cytotrophoblastes extra villieux. La tunique de l'artère devient atone, insensible aux éléments vasoactifs permettant ainsi une perfusion facilitée de la chambre intervillieuse. Au cours de cette invasion, la portion interstitielle de l'utérus est relativement préservée, mais l'invasion endovasculaire et périvasculaire des artères utérines est fortement diminuée. Ainsi, l'invasion des artères déciduales par les cytotrophoblastes extra villieux diminue de 56% et que l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 18%.

À ce défaut d'invasion des artères maternelles s'ajoute un défaut de leur remodelage par les cytotrophoblastes extra villieux. Les cellules endothéliales ne sont pas remplacées par les trophoblastes et la couche de cellules musculaires lisses n'est pas remaniée. Les artères utéro placentaires sont plus fines que la normale et ont conservées un média avec de ce fait, un certain degré de contractilité.

L'effet net est une distension insuffisante de la paroi vasculaire artérielle, notamment à la phase tardive de la grossesse lorsque la demande est plus importante. Il en résulte un débit insuffisant et une ischémie placentaire. L'hypertension artérielle ne sera pas d'apparition immédiate mais se manifestera seulement lorsque l'ischémie aura atteint un seuil critique.

L'apparition des protéines dans les urines associées à une HTA constitue à ce qu'on appelle une pré-éclampsie. Pour aboutir à ce phénomène, plusieurs facteurs impliqués dans l'invasion trophoblastique semblent être altérés.

a.1. Les protéases

L'implantation et la placentation humaine requièrent la sécrétion d'une variété de protéases par les trophoblastes invasifs. Ces enzymes dégradent la membrane basale et la matrice extracellulaire et facilitent le remodelage des vaisseaux utérins. De plus, le système des activateurs du plasminogène contribuerait au maintien de la fluidité du sang placentaire, assurant ainsi un afflux utéro-placentaire et fœto-placentaire adéquat tout au long de la grossesse.

L'urokinase-type plasminogène activateur (uPA) est un activateur du plasminogène qui convertit le plasminogène en plasmine qui par la suite, active d'autres protéinases. Les cytotrophoblastes extra villoeux expriment l'uPA et son inhibiteur PAI-1 ainsi que les MMP-2 et MMP-9.

Au cours de la pré-éclampsie, la concentration plasmatique en urokinase diminue et le niveau d'expression placentaire de PAI-1 augmente. On constate également une diminution de la sécrétion de la forme activée de la MMP-9 et une diminution de l'activation du plasminogène à la surface des cellules trophoblastiques. Ces observations suggèrent qu'un défaut d'expression et/ou d'activité des protéases par les cellules trophoblastiques serait impliqué dans la pathogénie de la pré-éclampsie.

a.2. La tension en oxygène

Un des facteurs intrinsèques trophoblastiques impliqués dans l'invasion des artères utéro placentaires est la tension en oxygène environnant. Ainsi, les trophoblastes extra villoeux rencontrent un gradient en oxygène croissant au cours de leur migration vers les artères utérines et plus la tension augmente, plus leur différenciation en un phénotype invasif est favorisée. À l'inverse, en condition hypoxique, les trophoblastes extra villoeux continuent à proliférer et se différencient peu.

Une des hypothèses serait que l'hypoxie placentaire préexiste longtemps avant les signes cliniques de pré-éclampsie et pourrait même être responsable du défaut d'invasion trophoblastique. Il a été montré que HIF-1 α , un facteur de transcription induit par l'hypoxie, est activé lorsque des explants placentaires sont

cultivés en condition d'hypoxie. Par ailleurs, HIF-1 α est hyper-exprimé dans le placenta en cas de pré-éclampsie. De plus, HIF-1 α induit la transcription de TGF- β 3 qui inhibe l'invasion trophoblastique.

Les connaissances actuelles ne permettent cependant pas d'établir si l'hypoxie placentaire décrite en cas de pré-éclampsie est la cause ou la conséquence de ce défaut d'invasion trophoblastique et de remodelage artériel.

a.3. Les molécules d'adhésion

Les premières études ont révélées un profil de molécules anormales à la surface des cytotrophoblastes dans les biopsies de lit placentaire. Les cytotrophoblastes extra vilieux perdent leur capacité à passer d'un phénotype prolifératif à un phénotype invasif.

Ainsi, l'expression des intégrines α 6 β 4, α v β 6 et de l'E-cadhérine persiste alors que l'intégrine α 1 β 1 n'apparaît pas à la surface des cytotrophoblastes extra vilieux au cours de grossesses pré-éclampsiques.

On constate également une absence d'apparition des molécules spécifiques des cellules endothéliales que sont α v β 3, VE-cadhérine, VCAM-1 (vascular-endothelial cell-adhesion molecule) et PECAM-1 (platelet-endothelial adhesion molecule) normalement exprimées par les cytotrophoblastes extra vilieux les plus différenciés et invasifs.

a.4. Le système immunitaire

Les mécanismes permettant à la cellule trophoblastique semi-allogénique d'envahir les tissus maternels en déjouant les processus maternels de reconnaissance du non-soi peuvent s'avérer défailante.

Une des hypothèses de l'étiologie de la pré-éclampsie repose sur l'activation des cellules immunitaires. En effet, au cours de la grossesse, la non-reconnaissance des trophoblastes par les cellules immunitaires limite l'activation de ces dernières et, par conséquent, la lyse des trophoblastes de la décidue. À l'inverse, au cours de la pré-éclampsie le nombre de cellules immunitaires activées augmenterait.

Une étude récente montre que les macrophages sont très peu présents lorsque l'invasion artérielle trophoblastique se déroule normalement et à l'inverse, le nombre de macrophages activés augmente dans la paroi artérielle utérine des patientes pré-éclampsiques où très peu de trophoblastes extra vilieux sont présents.

Par ailleurs, l'apoptose des cytotrophoblastes extra vilieux augmente au voisinage du mur artériel en cas de pré-éclampsie. En effet, les macrophages et les cellules NK de la décidue produisent et répondent à un large spectre de cytokines et seraient impliqués dans des mécanismes paracrines régulant l'invasion trophoblastique. Reister montre que les macrophages maternels induisent in vitro l'apoptose des cytotrophoblastes extra vilieux péri-artériels par la sécrétion de tumor

necrosis factor alpha (TNF α) dont le récepteur (TNF-R1) est exprimé par les cellules trophoblastiques extra villouses et par la synthèse et la sécrétion de l'indolamine-2,3-dioxygénase, enzyme catabolisant le tryptophane, au voisinage des artères utéroplacentaires.

D'un autre côté, la forte production de NO par les macrophages induit l'apoptose de divers types cellulaires. Il est donc possible que l'augmentation de la production de NO par les macrophages autour des artères spiralées utérines conduise à l'apoptose des trophoblastes invasifs. Cette théorie est soutenue par la mise en évidence d'une forte apoptose des trophoblastes extra villoeux invasifs dans les tissus placentaires pré-éclampsiques.

Des données récentes montrent que les cytotrophoblastes extra villoeux expriment tous les facteurs moléculaires de l'apoptose, tels que les récepteurs Fas, TNF-R1, ainsi que des inhibiteurs de la cascade apoptotique, Bcl-2 et Mcl-1.

À ce jour, il est difficile de déterminer si ce sont les macrophages activés qui induisent l'apoptose des trophoblastes ou si, à l'inverse, les trophoblastes apoptotiques attirent chimiotactiquement les macrophages.

Un autre mécanisme du maintien de l'homéostasie immunitaire fait appel au processus d'apoptose des lymphocytes activés. Le système Fas antigène (CD95)/Fas ligand (FasL) est impliqué dans ce processus. Ainsi, toute cellule immunitaire activée exprimant le récepteur CD95 à sa surface rentrera en apoptose après la fixation de FasL. Il a récemment été montré qu'au cours de la pré-éclampsie les lymphocytes T CD8⁺ de la mère sont activés et sur-expriment CD95 à leur surface. Or, les trophoblastes de la villosité crampon sécrètent FasL.

Ces données suggèrent que l'expression de FasL par les trophoblastes extravilleux protégerait ces derniers de l'activité cytolytique des cellules immunitaires au cours de la grossesse en induisant l'apoptose des cellules immunitaires avoisinantes. Il a été montré qu'en cas de pré-éclampsie, l'expression de FasL est réduite dans le placenta.

Enfin, un autre système défectueux semble être impliqué dans le défaut d'invasion des artères spiralées par la cellule trophoblastique. C'est le système HLA et notamment l'expression de HLA-G. L'HLA-G et HLA-E protègent les cytotrophoblastes extravilleux de l'effet cytotoxique des cellules NK. Or, il a été montré dans cette pathologie, que l'expression de HLA-G par les cellules trophoblastiques extravilleuses était absente ou diminuée.

b. L'ischémie placentaire [22, 23]

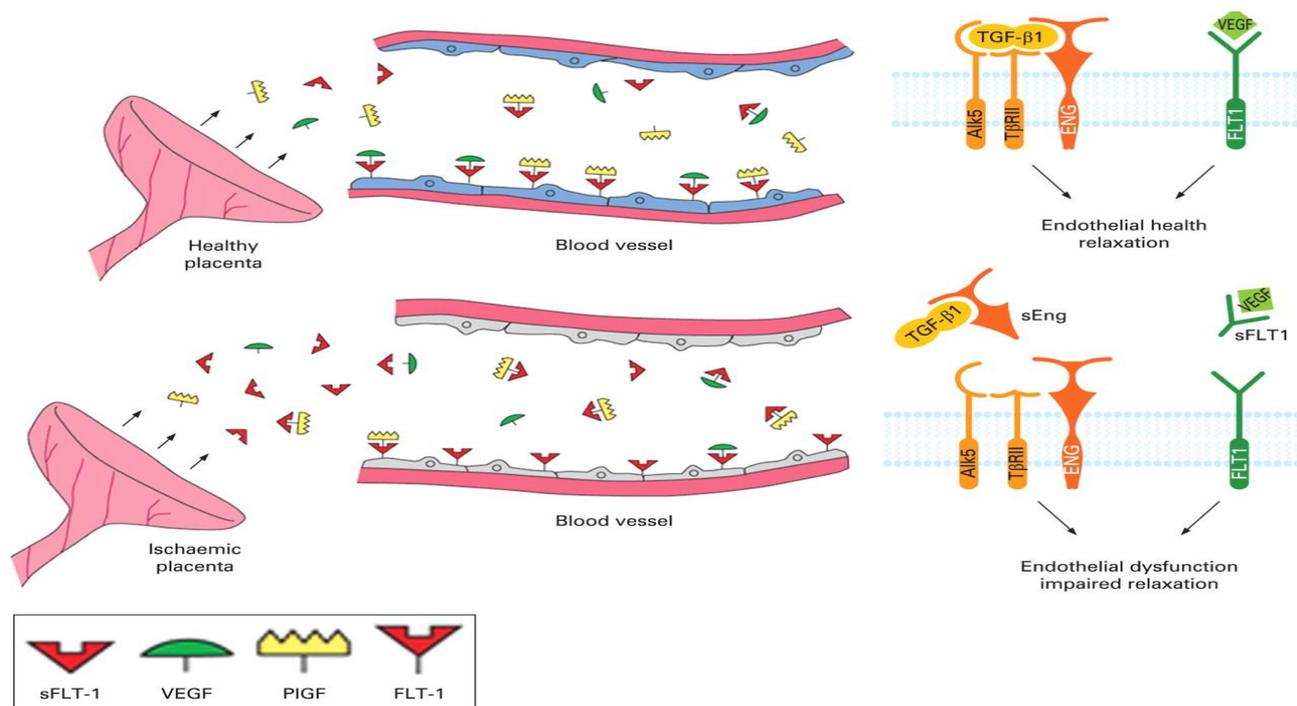


Figure 18 : schéma du rapport sFlt-1 / PIGF [23]

C'est l'étiologie principale. Dans une étude réalisée sur des modèles expérimentaux, il est démontré qu'une ligature des artères utérines (donc une hypoperfusion placentaire) provoque une hypertension artérielle puis l'apparition secondaire d'une protéinurie et se solde par la mort in utero. D'autre part, cette hypertension et la protéinurie disparaissent spontanément dès la fin de l'état gravide. Les résultats expérimentaux trouvés ont été identiques pour l'hypertension artérielle chronique et gravidique.

L'insuffisance placentaire pourrait être à l'origine de plusieurs processus aboutissant à l'hypertension artérielle. En effet, les cellules placentaires, en situation d'hypoxie, augmenteraient leur production de facteurs sécrétés actifs sur l'endothélium vasculaire maternel. On sait par exemple que le complexe HIF-1 peut augmenter la production de l'endothéline 1, un puissant vasoconstricteur, et réduire la synthèse du NO vasodilatateur, ce qui contribuerait à l'élévation de la pression sanguine et à l'activation de la voie de coagulation. L'hypoxie régule aussi la production et la libération de facteurs angiogéniques par les trophoblastes. La production de VEGF est ainsi augmentée alors que celle du PIGF est diminuée par l'hypoxie ce qui, combiné avec la réduction des prostacyclines et du NO, entraîne le ralentissement de la croissance placentaire et diminue la vasodilatation.

Les facteurs angiogéniques sFLT-1 et endogline (ENG) ont également été décrits comme jouant un rôle prépondérant. Des expériences montrent que l'hypoxie

placentaire induit leur production en excès, et qu'ils sont alors sécrétés dans la circulation maternelle détectable précocement dans le sérum.

b.1. Le facteur de croissance placentaire

Le facteur de croissance placentaire placental growth factor (PIGF) et son récepteur soluble (sFlt-1) sont respectivement des facteurs pro et anti-angiogéniques. En effet, le récepteur soluble sFLT-1 est une protéine anti-angiogénique endogène principalement produite par le placenta qui agit en neutralisant les protéines pro-angiogéniques VEGF et PIGF. De façon cohérente, les femmes atteintes de PE présentent une faible fraction de PIGF et de VEGF sériques libres. Le VEGF est important non seulement pour la régulation de la pression sanguine, mais aussi pour le maintien de l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire. C'est un facteur angiogénique qui participe également à la sécrétion de NO et de prostacyclines vasodilatatrices de l'endothélium, suggérant son rôle dans la diminution du tonus vasculaire et la pression artérielle. Par conséquent, il a été émis que l'augmentation du sFlt-1 et la baisse du PIGF libre dans le sang maternel conduit à l'hypertension artérielle, au dysfonctionnement endothélial, et à la protéinurie conduisant à une pré-éclampsie par son action antagoniste sur le VEGF et le PIGF.

Le dépistage :

- ✓ **Dosage sérique du rapport sFlt-1/ PIGF** : un kit de dosage (Elecsys® PIGF - sFlt-1) a été commercialisé à la suite de cette étude (Roche Diagnostics) et peut être utilisé chez les femmes suspectées de pouvoir développer une pré-éclampsie. Ce test à l'avantage d'être entièrement automatisé, la sensibilité et la spécificité sont élevées, les résultats sont disponibles rapidement. Les objectifs principaux étaient d'évaluer si les faibles ratios sFlt-1: PIGF (égal ou inférieur à un seuil calculé) permettaient de prévoir l'absence de pré-éclampsie dans la semaine suivant la première visite et si des ratios élevés (supérieurs au seuil) prédisaient la présence de pré-éclampsie dans les 4 semaines.

Dans la cohorte de développement (500 femmes), nous avons identifié un seuil de ratio sFlt-1 : PIGF de 38 comme ayant une valeur prédictive importante. Dans une étude de validation ultérieure menée auprès de 550 femmes supplémentaires, un ratio sFlt-1 : PIGF égal ou inférieur à 38 avait une valeur prédictive négative (c'est-à-dire aucune pré-éclampsie au cours de la semaine suivante) de 99,3% (intervalle de confiance à 95% [IC], 97,9 à 99,9), avec une sensibilité de 80,0% (IC à 95%, 51,9 à 95,7) et une spécificité de 78,3% (IC à 95%, de 74,6 à 81,7). La valeur prédictive positive d'un rapport sFlt-1 : PIGF supérieur à 38 pour un diagnostic de pré-éclampsie au bout de 4 semaines était de 36,7% (IC à 95%, 28,4 à 45,7), avec une sensibilité de

66,2% (IC à 95%, 54,0 à 77,0) et de 83,1. % de spécificité (IC 95%, 79,4 à 86,3). En conclusion de cette étude, un ratio sFlt-1 : PIGF de 38 ou moins peut être utilisé pour prédire l'absence à court terme de pré-éclampsie chez les femmes chez lesquelles le syndrome est suspecté cliniquement. [24]

- ✓ **Dosage sérique de PAPP-A** : la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) est un marqueur vasculaire dosé en « routine » comme marqueur sérique de trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse. Une étude a démontré que le risque de pré-éclampsie, notamment de pré-éclampsie sévère, augmente lorsque la concentration de PAPP-A diminue.

En France, une combinaison des dosages sériques de PAPP-A et du rapport sFlt-1 / PIGF avec les antécédents cliniques et le Doppler, au premier trimestre de la grossesse, permettrait de dépister jusqu'à 93 % des PE précoces.

Le dépistage précoce de la maladie permet la mise en place d'une surveillance maternelle et fœtale rapprochée plus adaptée. Il en découle une meilleure prise en charge et une intervention médicale avant la survenue des complications.

b.2. L'endogline

L'endogline (ENG) est un corécepteur des facteurs de croissance de la famille du TGF- β , exprimé sur la membrane des cellules endothéliales, et qui joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité du système vasculaire. Des investigations plus poussées ont révélé que la région extracellulaire de la protéine ENG est libérée dans la circulation maternelle via un clivage par la MMP-14. Cette ENG soluble circule en très grandes quantités chez les femmes présentant des formes graves de PE.

Ainsi, chez les patientes pré-éclamptiques, le VEGF, le PIGF et certains facteurs de la famille du TGF- β sont détournés des vaisseaux maternels. Par exemple, la séquestration du TGF- β 1 par la forme soluble de l'ENG empêche sa fixation à ses récepteurs et, par conséquent altère sa signalisation en aval, affaiblissant ainsi l'activation de l'eNOS (endothélial Nitrique Oxide Synthase, codé par *NOS3*) et la vasodilatation. En réponse, la tension artérielle de la mère augmente, induisant une augmentation du flux sanguin vers le placenta.

L'ischémie placentaire pourrait avoir plusieurs origines :

- ✓ La compression de l'aorte et/ou des artères utérines par l'utérus gravide (majoré en cas de grossesse multiple ou d'hydramnios)
- ✓ Une pathologie vasculaire préexistante

- ✓ Une pathologie thrombophilique préexistante (syndrome des antiphospholipides, déficit en protéines C ou S, résistance à la protéine C activée, hyperhomocystéinémie, mutation du facteur V de Leiden, mutation du facteur II, mutation de la méthyltétrahydrofolate réductase.
- ✓ etc....

c. La composante immunologique [23]

Les neuf mois de grossesse apparaissent comme une énigme immunologique. Le fœtus qui exprime pour moitié les antigènes de la mère et pour moitié les antigènes du père, peut en effet être considéré comme une greffe semi-incompatible. La mère reconnaît les antigènes d'origine paternelle et s'immunise ainsi, 20% des primipares et 50% des multipares ont des anticorps circulants dirigés contre des composants du HLA paternel. Mais, en règle générale, le fœtus est toléré par la mère durant toute la période de la gestation sans aucun signe de rejet. Bien qu'étroitement en contact avec les tissus maternels utérins environnants, le fœtus est isolé du système immunitaire maternel par le trophoblaste. Aucun antigène HLA ne s'exprime à la surface du trophoblaste placentaire, à l'exception de HLA-G et cette expression apparaît dès le premier jour de la fécondation.

Trois récepteurs ont été décrits pour la molécule HLA-G: ILT2/CD85j/LILRB1 (ILT2), ILT4/CD85d/LILRB2 (ILT4), et KIR2DL4/CD158d (KIR2DL4). Sur le plan fonctionnel, les différentes isoformes de la molécule HLA-G inhibent l'activité cytolytique des cellules NK et des lymphocytes cytotoxiques antigènes spécifiques CTLs, inhibent aussi la réponse proliférative allogénique des cellules T CD4+, des cellules T régulatrices et la maturation fonctionnelle des cellules dendritiques (DCS). Il a également été démontré que HLA-G inhibe la prolifération, la différenciation des cellules B et la production d'anticorps.

Dans un placenta normal, le degré d'invasivité du trophoblaste est corrélé au niveau d'expression de HLA-G. L'expression de la molécule HLA-G dans le trophoblaste neutralise la fonction destructrice des cellules NK. L'expression de cette molécule, dite « molécule de tolérance », constitue un mécanisme d'échappement à l'immuno-surveillance et protège les cellules fœtales de l'agression des cellules immunes maternelles. Un défaut d'expression de HLA-G conduit à une rupture de la tolérance fœto-maternelle et au rejet du fœtus.[51]

Cette tolérance immunitaire implique donc un système de facilitation humorale et dans le cas de l'hypertension artérielle, ce mécanisme est déséquilibré : il y a un déficit global d'expression protéique de HLA-G associé à une absence d'expression de l'isoformes HLA-G3 et une augmentation de la production de cellules NK, ce qui conduit à une augmentation de la lyse cellulaire, un défaut de l'angiogénèse.

d. La génétique [24, 25]

En plus de la composante immunologique paternelle intervenant dans l'hypertension artérielle gravidique, une composante génétique serait également mise en jeu. Certaines publications montrent qu'un homme issu d'une grossesse pré-éclampsique majeure le risque de pré-éclampsie pour son épouse.

Lorsqu'une grossesse a été pré-éclampsique dans un couple, une nouvelle procréation entre le même père et une femme différente double pratiquement le risque de pré-éclampsie. Le risque de pré-éclampsie est également élevé chez la demi-sœur d'une femme ayant eu elle-même une pré-éclampsie, si les deux femmes sont issues de même père et de mère différente.

Certains gènes de la régulation de la pression artérielle, du remodelage vasculaire (pour la placentation notamment), de la régulation du volume plasmatique et plusieurs facteurs placentaires sont impliqués dans l'apparition d'une hypertension artérielle gravidique. L'apparition d'une pré-éclampsie aurait un caractère héréditaire avec un risque relatif de 3,4.

Les gènes impliqués sont les suivants :

- ✓ Le gène M235T de l'angiotensinogène : Il serait associé à une diminution de la dilatation des artères spiralées, ce qui établirait un lien entre une anomalie génétique et le défaut d'invasion trophoblastique ; donc un défaut de l'invasion trophoblastique.
- ✓ Le gène variant Glu298Asp de la NO synthétase pourrait être un facteur de prédisposition à la pré-éclampsie
- ✓ Un polymorphisme du gène du HLA-G : 9 variantes protéiques est encodé par 54 allèles. Le polymorphisme dans les régions non codantes affecte également l'expression du gène HLA-G avec une portée fonctionnelle (maladie inflammatoire de Bowel, à la sarcoïdose et à des avortements spontanés répétitifs). Dans cette pathologie, il y a un déficit global d'expression protéique de HLA-G associé à une absence d'expression de l'isoformes HLA-G3. Cette altération est reliée dans les profils d'expression de HLA-G à un polymorphisme de la région 3 non traduite de l'ARNm de HLA-G.
- ✓ La mutation du facteur V de Leiden, responsable d'un état pro coagulant a été étudiée mais les résultats sont discordants.
- ✓ D'autres études ont évoqué une multitude de loci possibles et différents suivant les complications qui sont apparues.

Les études génétiques apparaissent discordantes et fragiles mais restent une voie de recherche pour l'avenir.

e. L'inflammation et les endotoxines [24]

La grossesse normale est classiquement accompagnée d'une activation modérée de la réponse inflammatoire, secondaire à la libération placentaire normale de débris trophoblastiques.

Des fragments de syncytiotrophoblastes (débris) sont présents dans la circulation des femmes dont la grossesse se déroule normalement, mais en cas d'hypertension artérielle qui se complique par une pré-éclampsie, leur quantité est bien supérieure, et plus diffus qui atteignent parfois des niveaux similaires à ceux rencontrés lors d'infections sévères et ils auraient également des activités pro-inflammatoire, anti-angiogénique et produiraient notamment du sFLT1.

Ces débris circulants ont pour conséquence l'augmentation des stimuli inflammatoires, et pourraient ainsi favoriser de façon indirecte la sécrétion des cytokines. Leur liaison aux monocytes et aux neutrophiles induit en effet la libération de TNF α , de l'IL-1 et de l'IL-2 et de radicaux superoxydes qui vont agir sur l'endothélium vasculaire maternel.

E. CLINIQUE [7, 9, 26]

L'objectif de l'examen clinique est de pouvoir différencier les formes légères ou modérées des formes graves parce que la prise en charge ne sera pas identique.

Pour les formes légères ou modérées, une surveillance en ambulatoire par des sages-femmes jusqu'au neuvième mois de grossesse sera préconisé. Et une possibilité de déclencher le travail sera discuté au début du neuvième mois de grossesse.

Pour les formes graves, cela nécessite une hospitalisation immédiate et l'extraction fœtale en urgence par césarienne est indiquée.

1. Formes selon l'association des signes

a. Forme monosymptomatique

Il n'existe pas, par définition, de forme monosymptomatique de toxémie. On parle, lorsque la tension artérielle seule est élevée, d'hypertension artérielle gravidique. Ce terme regroupe deux états fondamentalement différents, il peut s'agir:

- ✓ D'une réaction physiologique d'adaptation à la grossesse
- ✓ De la première étape d'une pré-éclampsie, qui n'aura parfois pas le temps de se compléter,
- ✓ D'une hypertension artérielle chronique méconnue

Les examens biologiques peuvent aider à distinguer ces états.

b. Forme plurisymptomatique

En général les œdèmes sont le premier signe mais ils ne sont pas spécifiques. Ils sont cependant alarmants lorsqu'ils apparaissent brutalement en 24 à 48 heures et se complètent d'une hypertension. La protéinurie apparaît en 3^{ème}.

Parfois il n'y a pas d'œdème évident (la patiente est seulement hypertendue et protéinurique).

2. Formes selon la gravité

En plus des valeurs de la tension artérielle obtenues, il est important de rechercher les signes cliniques de gravité :

- ✓ On parle de forme sévère (1 seul signe suffit):
 - P.A.S.>160 mm Hg ou P.A.D.>110 mm Hg = poussée hypertensive
 - Ou si la protéinurie est égale ou supérieure à 5 g/24 H,
 - Ou s'il y a une oligurie extrême (moins de 400 ml/24 h)
 - Tachycardie
 - Trouble de la conscience
 - Tachypnée
- ✓ Signes fonctionnels d'hypertension artérielle :
 - Troubles visuels : phosphènes, sensation de voir des mouches volantes et parfois amaurose transitoire.
 - Troubles auditifs : acouphènes
 - Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleur épigastrique ou de l'hypochondre gauche
 - Céphalées : frontales ou en casque, pouvant accompagner un état d'adynamie ou de somnolence,
- ✓ Réflexes ostéo-tendineux vifs
- ✓ Prise de poids récente et brutale
- ✓ Hauteur utérine inférieure pour l'âge gestationnel, pouvant révéler un retard de croissance intra utérin (R.C.I.U.)
- ✓ Diminution des mouvements actifs fœtaux
- ✓ Rythme cardiaque fœtal

- ✓ Pour les multipares : antécédents d'hypertension artérielle gravidique, de pré-éclampsie ou éventuellement d'éclampsie, d'hématome rétroplacentaire (H.R.P.) ou de mort fœtale in utéro (M.F.I.U.).

F. COMPLICATIONS [7, 9, 27]

L'origine de l'hypertension artérielle est un trouble précoce de la placentation : l'ischémie placentaire, peut aboutir à des complications maternelles et fœtales. Ces complications, qu'elles soient maternelles ou fœtales, peuvent engager le pronostic vital de la mère et/ou du fœtus.

1. Complications maternelles [24]

Pour la mère, l'altération de l'endothélium vasculaire suite à la libération de substances cytotoxiques entraîne une HTA afin de maintenir la perfusion placentaire. La micro-angiopathie thrombotique suite à la lésion de l'endothélium vasculaire peut aboutir à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et a des conséquences sur différents organes :

- ✓ Au niveau rénal : protéinurie, insuffisance rénale
- ✓ Au niveau hépatique : une cytolysse caractérisée par l'élévation des transaminases (ALAT/ASAT)
- ✓ Au niveau cérébral : éclampsie qui sera caractérisée par la convulsion

a. La poussée hypertensive sévère

Elle se définit par une P.A.S. supérieure ou égale à 160 mm Hg et/ou une P.A.D. supérieure ou égale à 110 mm Hg. Elle peut révéler une pré-éclampsie et être résistante aux traitements antihypertenseurs. La poussée hypertensive sévère impose une extraction du fœtus en urgence. Si elle n'est pas contrôlée, elle évolue vers une crise d'éclampsie ou un accident vasculaire aigu.

b. La pré-éclampsie ou toxémie gravidique

La pré-éclampsie est diagnostiquée en présence d'une hypertension artérielle associée à une protéinurie qui est positive. Cependant, elle peut être évoquée en présence d'une hypertension associée à des signes de gravité avec protéinurie initialement négative comme indiqué au paragraphe précédent.

c. L'éclampsie [27, 28]

c.1. Généralités

L'éclampsie est une crise convulsive généralisée suivie d'un état comateux survenant chez une femme enceinte entre la 32^{ème} et la 36^{ème} SA dans un contexte d'hypertension artérielle gravidique. Le pronostic est très grave, tant pour la mère (mortalité de 15% environ) que pour l'enfant (mortalité de 40% à 50%). L'éclampsie est rare à l'heure actuelle en France en raison de la surveillance des femmes enceintes, elle touche 1% des patientes pré-éclamptiques.

Elle apparaît :

- ✓ Dans les trois derniers mois de la grossesse (20 à 30%)
- ✓ Au cours du travail (50%)
- ✓ Parfois aussi après l'accouchement (20 à 30%), dans les 48 heures qui suivent la délivrance.

Elle se rencontre plus souvent chez les primipares jeunes (< 20 ans) ayant une PE ou suite à un manque de surveillance prénatale et une uricémie > 350 µmol/l. Il s'agirait d'une microthrombose cérébrale avec possibilité d'œdème cérébro-méningé et/ou une encéphalopathie hypertensive. Les artériographies cérébrales montrent des occlusions des artères distales de petit calibre sans thrombose veineuse, il y a donc un rôle important de la CIVD.

c.2. Tableau clinique

Sur le plan clinique, on rencontre ces signes de souffrance neurologique qui sont :

- ✓ Des réflexes ostéo tendineux vifs
- ✓ Des clonies des extrémités
- ✓ Une somnolence
- ✓ L'existence d'une confusion mentale
- ✓ Des bourdonnements d'oreilles
- ✓ Des troubles oculaires : spasmes vasculaires, œdème rétinien qui peut évoluer vers un décollement de la rétine qui constitue une urgence obstétricale
- ✓ Dans 60 à 80% des cas : céphalées en casque ou frontales, qui sont intenses, pulsatiles, accompagnées de vertiges.

L'éclampsie a une expression neurologique dominante, réalisant un état convulsif généralisé à répétition, très analogue à la crise d'épilepsie, classiquement décrit en 4 phases stéréotypées, suivies d'une phase plus ou moins longue de coma postcritique.

- ✓ **Phase d'invasion** : elle dure 30 secondes et correspond à de petites secousses rythmiques involontaires fibrillaires localisées à la face (œil, paupière, mâchoire) à la tête et au membre supérieur (main en pronation).
- ✓ **Phase tonique** : elle dure 20 à 30 secondes, elle s'installe brusquement, sans aura, ni cri et réalise un état de contracture généralisée, marquée par une hypertonie de tous les muscles du corps, tête en hyper extension avec cyanose (apnée) et morsure de la langue (mâchoire bloquée). La contraction s'étend pour envahir tous les muscles du corps. L'hypertonie touche notamment les muscles respiratoires provoquant une asphyxie transitoire de courte durée, puis survient une ample respiration qui annonce la phase suivante.
- ✓ **Phase clonique** : faite d'une inspiration profonde suivie d'une expiration bruyante et forcée mettant fin à l'hypertonie, à laquelle succèdent les convulsions qui durent une à deux minutes puis se calment progressivement.
- ✓ **Phase résolutive ou comateuse** : correspond à une résolution musculaire complète, coma généralement assez peu profond avec respiration stertoreuse et le faciès est congestif. La durée est variable allant de quelques heures à plusieurs jours en fonction de la répétition des crises, c'est un coma profond mais sans émission d'urine ou simple état d'obnubilation, suivie d'une amnésie complète.

Les techniques d'imagerie telle que le scanner cérébral ou la résonance magnétique nucléaire (IRM) peuvent mettre en évidence des zones hypodenses entourées d'œdèmes attestant de l'origine vasculaire de la crise. On peut aussi trouver des hémorragies cérébrales ou des hématomes. Sur le plan biologique, on retrouve des signes de coagulation intravasculaire disséminée, en particulier une thrombopénie. [29,30]

Au total, cela ressemble à une crise d'épilepsie, avec morsure de la langue et ecchymoses palpébrales chez une gestante qui a présenté des signes de pré-éclampsie. Il existe très rarement une perte d'urine (du fait de l'oligoanurie accompagnant les formes graves).

c.3. Pronostic et complications

Le pronostic de l'éclampsie n'est d'autant plus mauvais que :

- ✓ Son apparition est précoce au cours de la grossesse

- ✓ Les crises sont répétées, intenses et que le coma est profond
- ✓ Les crises ne répondent pas au traitement médical conventionnel avec lequel la guérison est souvent habituelle.

En l'absence du traitement, une crise d'éclampsie évolue vers un état de mal éclamptique menaçant ainsi la vie maternelle par une IRA, la mort par asphyxie ou hémorragie cérébrale, l'œdème aigu pulmonaire avec risque de défaillance cardiaque, la mort subite plus ou moins brutal, anurie avec insuffisance rénale et/ou CIVD. Il peut y avoir des séquelles psychiatriques et neurologiques (hémiplégie suite à une hémorragie cérébro-méningée).

Dans 50% des cas, pendant la crise, la mort fœtale in utero peut survenir, et c'est d'autant plus vrai si le fœtus présentait déjà une souffrance chronique. Des séquelles d'une anoxie anténatale et une prématurité sont fortement probables chez le fœtus.

Les courbes de la tension artérielle et de la protéinurie restent élevées, tandis que celle de diurèse reste proche de zéro.

Le traitement de l'éclampsie doit être immédiat et comporte deux volets successifs, la stabilisation de la patiente (prise en charge en soins intensifs, l'arrêt des convulsions et le traitement de l'hypertension) et l'arrêt de la grossesse qui est indispensable et doit avoir lieu dans les plus brefs délais, le plus souvent après stabilisation de la patiente, par césarienne ou par voie basse selon le cas.

d. L'hématome rétro placentaire (H.R.P.) [30, 31, 32]

d.1. Généralités

Il s'agit d'un décollement prématuré d'un placenta normalement inséré (DPPNI) par la formation d'un hématome qui survient le plus souvent dans un contexte hypertensif (hypertension chronique ou pré-éclampsie) à la fin du deuxième et au troisième trimestre de la grossesse.

L'hématome qui se constitue entre l'utérus et le placenta dans un espace confiné (l'espace rétro-placentaire) va non seulement supprimer une partie de la surface d'échange entre la mère et le fœtus, de taille plus ou moins importante selon les dimensions de l'hématome, mais également responsable d'une coagulopathie de consommation (CIVD). La fréquence reste encore importante. Il complique 3 à 5% des pré-éclampsies sévères et 0,25% à 0,4% de l'ensemble des grossesses. Son incidence augmente avec l'âge et la parité.

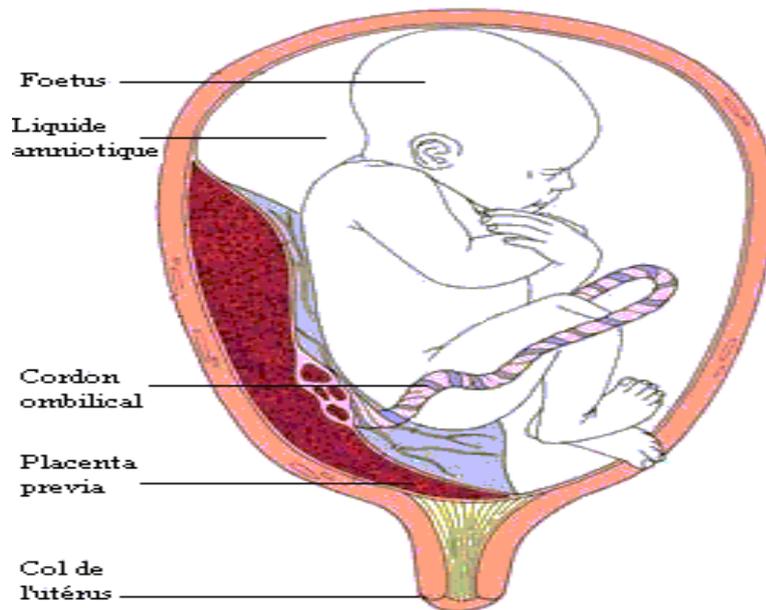


Figure 19 : L'hématome rétro-placentaire [1]

d.2. Tableau clinique

C'est un accident de survenue brutale, imprévisible, et avec une symptomatologie trompeuse. Il survient souvent sur un terrain toxémique. Le tableau clinique présente une grande variabilité mais dans sa forme classique on retrouve :

- ✓ Des douleurs abdominales à début brutal en coup de poignard hypogastrique de manière continue, permanentes et irradiant vers les lombes le dos et les régions crurales
- ✓ À la palpation on constate un utérus hypertonique de bois douloureux avec augmentation de volume d'un examen à l'autre et un utérus contracturé en permanence. Le toucher vaginal trouve un col et un segment inférieur en sébile de bois
- ✓ À l'auscultation, les bruits du cœur fœtal ont presque disparu signalant une MFIU. S'il y a mort fœtal, la spoliation sanguine est estimée à 2500 ml
- ✓ Des métrorragies faites de sang noirâtre le plus souvent minime et incoagulable
- ✓ Une pression artérielle élevée
- ✓ Une hyperesthésie cutanée
- ✓ Des signes de choc (pâleur, sueur, hypotension, pouls accéléré)
- ✓ Une hypocoagulabilité globale avec disparition plus ou moins complète du fibrinogène (signe de CIVD), et ultérieurement apparition d'une fibrinolyse

- ✓ Une quantité minime d'urines où l'on trouve une protéinurie massive lors du sondage.

d.3. Pronostic et complications

Selon la rapidité de la prise en charge, l'évolution peut se faire soit vers la guérison (prise en charge précoce), soit vers l'apparition de complications dans un bref délai. Trois complications principales risquent de survenir :

- ✓ Un état de choc : secondaire à la fusion sanguine au niveau de l'hématome décidual principalement et accessoirement à l'hémorragie externe.
- ✓ Une coagulopathie de consommation (CIVD) responsable d'un syndrome hémorragique diffus dû à la consommation du fibrinogène, des plaquettes et de tous les cofacteurs de l'hémostase. Elle entraîne une fibrinolyse, parfois très intense, dont témoigne la présence de PDF dans le sang circulant. Cette fibrinolyse entretient le syndrome hémorragique tant que ce cercle vicieux n'est pas rompu.
- ✓ Une insuffisance rénale aiguë : rein de choc voire nécrose corticale du rein, nécrose de l'utérus (apoplexie utéro-placentaire).

En cas d'hématome retro placentaire, le pronostic fœtal est catastrophique à cause du risque accru de MFIU, tandis que le pronostic maternel reste sérieux voire dramatique en cas de prise en charge retardée. La souffrance fœtale est fonction de l'importance du décollement placentaire. Dans 30% à 50% des cas, la mort fœtale survient et la morbi-mortalité néonatale reste en rapport avec la prématurité. Pour ce qui est du pronostic maternel, il est mis en jeu au vu de l'état de choc, ceci est d'autant plus grave qu'un syndrome de défibrination est souvent associé à une composante fibrinolytique prédominante et une expression clinique essentiellement hémorragique. Une surveillance régulière des différents paramètres de la coagulation conditionne donc le pronostic maternel.

Le traitement est par conséquent une urgence absolue sur le fait que si le fœtus est encore vivant au moment du diagnostic, il doit être extrait de toute urgence par césarienne, mais dans le cas d'une mort fœtale in utéro (MFIU) et en dehors de toutes urgences maternelles, l'accouchement par la voie basse sera privilégié. Et éventuellement, la prise en charge de l'hypovolémie par transfusion sanguine, et traitement d'une coagulopathie.

e. HELLP syndrome [33, 34, 35]

e.1. Généralités

Il a été décrit pour la première fois en 1982 par Weinstein sous l'acronyme de Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets. Il complique 10 à 20% des

pré-éclampsies. Il survient généralement à la fin du 2^{ème} ou au 3^{ème} trimestre mais peut survenir de façon plus rare jusqu'au 8^{ème} jour du post-partum et en absence de tout signe de pré-éclampsie. Il est deux fois plus fréquent chez la primipare que la multipare.

Sur le plan physiopathologique, le HELLP syndrome signe une souffrance ischémique hépatique liée à des micro-angiopathies thrombotiques dans la circulation intra-hépatique, conduisant à la formation de zones de nécrose hépatocytaire. Ces zones de nécrose peuvent confluer et constituer un hématome sous capsulaire du foie avec un risque de rupture hépatique.

Sa définition, purement biologique, associe une hémolyse, une cytolysse hépatique et une thrombopénie :

- ✓ **H (Haemolysis)** : présence des schizocytes sur le frottis sanguin, taux de LDH Lactate Déshydrogénase > 600 UI/l, chute de l'haptoglobine < 0,4g/l, bilirubine totale > 20 µmol/l
- ✓ **EL (Elevated Liver enzyme)** : cytolysse hépatique avec augmentation des transaminases ASAT Aspartate aminotransférase > 70 UI/l ou ALAT Alanine aminotransférase > 60 UI/l
- ✓ **LP (Low Platelets)** : une thrombopénie avec taux de plaquettes < 150.000/mm³. En fonction du nombre de plaquettes, le HELLP syndrome est considéré comme mineur (> 100 000/mm³), de gravité moyenne (50 000 à 100 000/mm³), ou sévère (< 50 000/mm³).

e.2. Tableau clinique

Les signes cliniques quasiment toujours retrouvés :

- ✓ Dans 90% des cas, douleur vive de l'hypochondre droit ou de l'épigastre correspondant à la fameuse barre épigastrique de « chauffeur » due à des dépôts de fibrine dans les sinusoides du foie,
- ✓ Des nausées et vomissements (50% des cas),
- ✓ Une fois sur deux signes fonctionnels d'hypertension artérielle : céphalées, phosphènes, acouphènes, troubles visuels et plus ou moins un ictère.

L'association d'une hypertension artérielle et d'un HELLP syndrome est particulièrement propice à l'apparition d'une éclampsie. Ce syndrome est à différencier de la stéatose aiguë gravidique (de diagnostic anatomo-pathologique) et de l'hématome sous capsulaire (diagnostic échographique).

e.3. Pronostic et complications

Ce syndrome s'accompagne d'une mortalité maternelle élevée de 2 à 10% et d'une mortalité fœtale très importante entre 10 et 50%. Le pronostic va dépendre de l'évolution des paramètres biologiques, et les signes biologiques de gravité sont :

- ✓ Une élévation des transaminases supérieure à trois fois la normale ;
- ✓ Une créatininémie supérieure à 100 μmol ;
- ✓ Des troubles de la coagulation ;
- ✓ Une protéinurie supérieure à 3 g/L.

Les principales complications fœtales sont la souffrance fœtale aiguë, retard de croissance in utero (RCIU) ou la prématurité. Les complications maternelles sont la CIVD, une pré-éclampsie et éventuellement l'apparition d'une éclampsie. Ce qu'on craint le plus dans le HELLP syndrome est la rupture spontanée hépatique suite à un hématome sous-capsulaire du foie, pouvant entraîner un choc hémorragique. Ainsi, Il est donc nécessaire de réaliser une surveillance échographique hépatique, un scanner ou une IRM à la recherche d'hématomes hépatiques.

Son unique traitement est l'interruption de la grossesse par césarienne ou par voie basse selon l'état d'urgence. En cas de grande prématurité et en l'absence de complications ou d'aggravation, une corticothérapie (Prednisone 1 mg/kg/j en per os) chez la mère peut être proposée mais, en présence de signes cliniques de gravité et/ou absence d'amélioration des signes biologiques, il faut envisager l'interruption médical de la grossesse.

Dans tous les cas, quel que soit l'âge gestationnel, l'accouchement doit être associé à une prise en charge des troubles de la coagulation par la transfusion de plaquettes si le taux est inférieur à 50.000 mm^3 et/ou de plasma frais congelé si TP effondré.

f. Autres complications maternelles [36, 37]

f.1. CIVD

C'est une autre complication maternelle qui peut apparaître dans 21% des cas. Elle est surtout présente en cas de HELLP syndrome. Il s'agit de la libération dans la circulation maternelle de thromboplastine par les cellules trophoblastiques ischémisées.

Elle peut se compliquer d'un HRP et/ou d'une éclampsie. Cet ensemble d'anomalies est un phénomène dynamique variable dans le temps parfois à l'échelle horaire nécessitant des bilans répétés et rapprochés.

Elle se caractérise par un effondrement des facteurs de coagulation (20 à 80%) :

- ✓ Du fibrinogène (<1g/l)

- ✓ Des plaquettes (< 50.000/mm³)
- ✓ Et de l'antithrombine (<70%)

On observe également l'apparition des complexes solubles, des produits de dégradation du fibrinogène (PDF) et des D-dimères.

f.2. Insuffisance rénale aiguë

La créatininémie normale au cours de la grossesse doit être (40-60 µmol/l) ≤ 8mg/l. L'insuffisance rénale est liée à la réduction du flux plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire dû au volume plasmatique très abaissé voire effondré, à la vasoconstriction artérielle et aux lésions endothéliales. C'est une complication rare secondaire à une nécrose tubulaire aiguë et parfois à une nécrose corticale bilatérale. Elle se voit surtout en cas d'éclampsie, d'HRP, de HELLP syndrome, mais également en dehors de ces complications.

L'hyper uricémie marque les formes sévères de la PE dont le taux est proportionnel à la sévérité de l'atteinte anatomique rénale.

Le diagnostic de l'insuffisance rénale est retenu sur :

- ✓ Des critères cliniques :
 - Oligurie : diurèse < 100 cc/24h
 - Anurie : diurèse < 100 cc/24h
- ✓ Des critères biologiques :
 - Créatininémie > 8 mg/l
 - Urée sanguine >1g/l
 - Clairance de la créatinine < 90 ml/mn
 - Hyperkaliémie
 - Acidose métabolique : l'insuffisance rénale en cas de pré-éclampsie sévère est associée à une mortalité périnatale dans 15 à 38% des cas
 - Une anémie micro angiopathique avec présence de schizocytes.

Elle aggrave le pronostic maternel et oblige une hospitalisation en réanimation et un remplissage sous contrôle des pressions vasculaires centrales.

f.3. Œdème aigu pulmonaire (OAP)

C'est une complication fréquente de la PE (4,7%), et elle se voit dans 3% des cas de PE sévère et est souvent associée à d'autres lésions : une CIVD dans 49%

des cas, un sepsis dans 46% des cas, un HRP dans 32% des cas ou une insuffisance rénale.

La mortalité est estimée à 10%. L'OAP se voit surtout chez les femmes les plus âgées, les multipares, ou de pré-éclampsie sévère surajoutée.

Dans 70% des cas, il survient dans le post-partum souvent favorisé par des apports hydrosodés excessifs ou le traitement par les corticoïdes pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale.

Son tableau clinique associe une orthopnée, des signes de lutte respiratoire, une toux quinteuse ramenant une expectoration mousseuse abondante, blanche comme du blanc d'œuf battu parfois hémoptoïque (expectoration saumonée) et la présence de crépitant en marée montante.

Le diagnostic est retenu devant une dyspnée, des râles crépitant pulmonaire, une $Pao_2 < 70$ mmHG en Fio_2 0,2 litre, ou un syndrome alvéolo interstitiel à la radio de poumon. Sa survenue aggrave le pronostic materno-fœtal et impose naturellement une réanimation.

f.4. Plus rarement

- ✓ Un infarctus du myocarde
- ✓ Un accident vasculaire cérébral
- ✓ Une rétinopathie hypertensive
- ✓ Une hémorragie cérébro méningée
- ✓ Stéatose hépatique aigüe gravidique

2. Complications fœtales [26, 27, 31]

a. Le retard de croissance intra utérin (R.C.I.U.) [1]

Il touche environ 7 à 20% des grossesses compliquées de HTA. Il est important de noter qu'il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'hypertension artérielle et la sévérité du R.C.I.U. En effet, un R.C.I.U sévère peut être associé à une hypertension artérielle modérée. C'est au cours du 3^{ème} trimestre que le diagnostic de RCIU est posé devant la stagnation de la hauteur utérine ou l'arrêt de croissance fœtale (par stagnation de la biométrie fœtale). Un intervalle de 15 jours est nécessaire entre deux mesures pour parler de stagnation de la croissance.

On distingue deux types de RCIU :

- ✓ Le RCIU harmonieux ou symétrique (20% des cas)
- ✓ Le RCIU dysharmonieux ou asymétrique (80% des cas).

Il s'agit, en général, d'une hypotrophie dysharmonieuse, c'est-à-dire ne touchant que le périmètre abdominal. Le trouble de la placentation décrit précédemment dans la physiopathologie, entraîne un retard de développement placentaire, un défaut d'oxygénation et de nutrition du fœtus responsable du RCIU typiquement dysharmonieux parce que le fœtus s'adapte en favorisant par la redistribution des flux sanguins vers le cerveau. Le retard de croissance touche donc en premier lieu la circonférence abdominale avec conservation du périmètre crânien. Le taux de séquelles neurologiques est évalué à environ 10%, ces séquelles sont la conséquence de l'hypotrophie par anoxie chronique in utero et de la prématurité.

Le diagnostic RCIU nécessite une évaluation du bien être fœtal par le doppler obstétrical, l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF), et l'évaluation du score de Manning :

Paramètres	Critères de normalité	+	-
Etude du RCF	> 2 accélérations du RCF (> 15 battements/min et >15s sur une période de 30min)	2	0
Mouvements fœtaux	>3 mouvements actifs isolés des membres ou du tronc sur une période de 30min	2	0
Mouvement respiratoires	>1 épisode de 30s de mouvements respiratoires sur une période de 30min	2	0
Tonus fœtal	>1 épisode d'extension avec retour en flexion d'un membre ou du tronc ou d'ouverture et fermeture d'une main sur une période de 30mn Épisodes de déglutition	2	0
Quantité de liquide amniotique	>1 citerne de liquide amniotique >1cm dans 2 plans perpendiculaires ou index de phélan <5	2	0

Interprétation :

- ✓ Score > 6 : normal
- ✓ Score = 6 : équivoque, à répéter quelques heures plus tard
- ✓ Score < 6 pathologique, décision rapide d'issue de grossesse

b. La mort fœtale in utéro (MFIU) [39]

Selon l'OMS, la mort in-utero se définit par un décès entre 22 SA et le début du travail. Dans le cas où l'âge gestationnel est inconnu, la mort in utero se définit par un décès quand le poids du fœtus est supérieur à 500 g.

Devant un tableau clinique constitué par l'absence de mouvements actifs fœtaux et l'absence du rythme cardiaque fœtal à l'échographie, le diagnostic de la mort fœtale in utéro sera évoquée et le traitement est l'évacuation dont les modalités seront fonction des conditions obstétricales et médicales.

Elle survient chez 2 à 5% des femmes enceintes atteintes d'hypertension artérielle, après une longue évolution de souffrance fœtale chronique ou lors d'un

HRP, ou d'une crise d'éclampsie ou lors d'une complication maternelle aiguë. Cette MFIU expose également à un risque de coagulopathie par libération de thromboplastine dans la circulation maternelle.

Cette complication peut avoir un retentissement psychologique important qu'il faut toujours prendre en considération. La surveillance étroite du bien être fœtal lors de l'apparition de complication maternelle peut permettre d'éviter la MFIU.

c. La prématurité [38]

On estime à 15 millions le nombre de bébés prématurés chaque année, ce qui représente plus d'un bébé sur 10. Il y a plus de 6% d'accouchements prématurés en France. À l'échelle mondiale, la prématurité est la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans. Selon l'OMS, on considère comme prématuré un bébé né vivant avant 37 semaines d'aménorrhée. Cette notion recouvre 3 sous-catégories :

- ✓ La prématurité extrême (<28 semaines)
- ✓ La grande prématurité (entre la 28^{ème} et la 32^{ème} semaine)
- ✓ La prématurité moyenne, voire tardive (entre la 32^{ème} et la 37^{ème} semaine).

Le déclenchement du travail ou l'accouchement par césarienne ne devrait pas être prévu avant 39 semaines achevées sauf indications médicales. Elle est souvent induite pour sauvetage fœtal et/ou maternel suite à une crise hypertensive sévère, un HELLP syndrome, une éclampsie, une hypotrophie fœtale importante associée ou non à des anomalies du rythme cardiaque du fœtus.

Le pronostic est particulièrement mauvais avant 32 SA en raison de la fréquence de la maladie des membranes hyalines.

Le faible poids de naissance est aussi un facteur de risque de développer une tension artérielle élevée durant l'enfance et à un stade plus tardif de l'existence.

DEUXIÈME PARTIE :

PRISE EN CHARGE DE
L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
GRAVIDIQUE

I. PRISE EN CHARGE DE L'HTA GRAVIDIQUE

A. PRINCIPES ET OBJECTIF DU TRAITEMENT [7, 32]

Étant donné les complications qui peuvent parfois être sévères, il est important que la prise en charge soit la plus précoce possible. Elle consiste à :

- ✓ Interroger la patiente à la recherche d'antécédents d'hypertension artérielle chronique ou gravidique, d'antécédents d'H.R.P, de pré-éclampsie, d'éclampsie ou de diabète. L'interrogatoire va permettre d'évaluer le risque de complications materno-fœtales.
- ✓ Réaliser un diagnostic initial d'hypertension artérielle pendant la grossesse, qui doit permettre de classer le type d'hypertension artérielle.
- ✓ Protéger la mère contre l'HTAG sévère dont l'objectif tensionnel est de 135/85 mm Hg.
- ✓ Contrôler et stabiliser la PA sans aggraver l'hypovolémie en utilisant des médicaments avec un rapport bénéfices/risques favorables.
- ✓ Éviter la prématurité en retardant au maximum l'accouchement tout en privilégiant l'état maternel.
- ✓ Planifier une prise en charge personnalisée et adaptée à la patiente afin de pouvoir détecter le plus précocement possible les signes de complications, dans l'objectif d'une intervention médicale la plus optimale.

B. MOYENS THERAPEUTIQUES

1. Mesures non médicamenteuses [7, 40, 41]

a. Le repos physique

Le repos physique et psychique est l'une des mesures dont l'intérêt ne fait aucun doute et admis par tout comité d'experts. Le repos au lit est recommandé, de préférence en décubitus latéral gauche, parce qu'il permet de libérer l'aorte et la veine cave inférieure, favorisant ainsi le flux sanguin utéro-placentaire.

Le dégagement de l'aorte et de la veine cave inférieure augmente le débit sanguin utérin et le débit cardiaque. Ce mode thérapeutique est évidemment tributaire des possibilités matérielles de la patiente (des conditions de logement, de son lieu d'habitation, de la présence d'autres enfants notamment en bas âge, de la situation professionnelle comme un travail difficile...), mais il semble être bénéfique à la croissance fœtale et à l'abaissement de la pression artérielle.

b. Les mesures hygiéno-diététiques

Le but est d'éviter de médicaliser la patiente, de privilégier les règles hygiéno-diététiques, mais parfois elles peuvent être insuffisantes et dans ce cas, elles seront associées à d'autres moyens thérapeutiques comme les exercices de relaxation, la sophrologie, voire des moyens médicamenteux.

Changer son mode de vie permet de faire baisser les chiffres de la pression artérielle :

- ✓ **La prise de poids** : elle doit être modérée ; pas de régimes amaigrissants chez la femme obèse :
 - Entre 11,2 et 15,9 kg si index de masse corporelle (IMC) < 25 kg/m²,
 - Entre 6,8 et 11,2 kg si 25 < IMC < 29,9 kg/m²,
 - Et moins de 6,8 kg si IMC > 30 kg/m² ;
- ✓ **L'alimentation** : celle de la femme enceinte doit être diversifiée, équilibrée et normosodée. Le régime désodé est contre-indiqué. La communauté scientifique internationale l'a banni définitivement de la panoplie des mesures utiles chez une femme enceinte au début des années 1970 car il majore l'hypovolémie efficace et risque donc de majorer la souffrance fœtale.
- ✓ **L'arrêt du tabac** : le tabac présente des propriétés vasoconstrictrices, ce qui entraîne une augmentation de la PA de l'ordre de 5 à 10 mm Hg dans les 15 à 30 minutes qui suivent la consommation d'une cigarette. L'arrêt a un effet prouvé sur la correction du RCIU du fœtus. Une aide est le plus souvent utile pour le sevrage tabagique (le traitement nicotinique de substitution tel que les patches, gomme à mâcher ne sont pas contre-indiqués).
- ✓ **L'arrêt de la consommation d'alcool** : l'alcool passe du sang maternel vers le sang fœtal à travers le placenta. L'alcoolisation fœtale est la première cause non génétique du handicap chez l'enfant. Ces consommations peuvent entraîner un retard de croissance et un retard intellectuel (trouble de la mémorisation, de l'apprentissage, de l'attention, etc.) ou des troubles du comportement qui se manifestent au fur et à mesure de la croissance et du développement psychomoteur de l'enfant. Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est l'effet le plus grave de la consommation d'alcool pendant la grossesse. De ce fait, il est recommandé aux femmes enceintes de s'abstenir de toute consommation d'alcool pendant toute la durée de leur grossesse. [42]
- ✓ **Le dépistage du syndrome d'apnée du sommeil (SAS) chez la femme à risque** : selon une étude américaine, le risque de diabète gestationnel est multiplié par 2,29 chez les femmes atteintes d'apnée du sommeil par rapport à celles qui n'en avaient pas. Le risque d'hypertension pendant la grossesse était cette fois multiplié par 4,24 chez les femmes avec une apnée du

sommeil par rapport à celles indemnes. Les chercheurs supposent que la grossesse, en particulier au dernier trimestre, favorise des apnées du sommeil à cause notamment de la prise de poids et cela peut avoir des conséquences pour le fœtus qui pourrait aussi être privé d'oxygène. Ce dépistage peut être réalisé en s'aidant des auto-questionnaires du sommeil (score de Berlin), mis en annexe II, et de celui de l'échelle de somnolence d'Epworth, mis en annexe I.

- ✓ **L'hydratation** : boire 1,5 L d'eau minérale par jour (voire plus en période estivale).
- ✓ **La gestion du stress (bon sommeil, éviter le surmenage)** : faire des exercices de relaxation, de sophrologie.
- ✓ **La pratique d'une activité physique** : 3 fois une demi-heure par semaine (marche et natation), éviter tous les sports de contacts (sport de balle collectif, aérobic, football, tennis).

2. Traitement médicamenteux [43, 44]

Si une prescription est nécessaire, il faut la moduler en fonction du stade de la grossesse et de l'évaluation du rapport bénéfice/risque parce que la prise des médicaments au cours de la grossesse représente un risque pour le fœtus. De ce fait, chaque fois que c'est possible, il faut choisir de prescrire des médicaments bien connus pour lesquels on dispose d'un certain recul et naturellement le moins nocif pour le fœtus sans pour autant sous-traiter la mère.

Le traitement choisi imposera par la suite une surveillance orientée de la mère et de l'enfant. Si une prise de médicament a eu lieu en absence de connaissance de la grossesse, il faut évaluer le risque pour l'enfant qui est fonction de l'âge gestationnel au moment de l'exposition au médicament, de la posologie et aussi de la durée du traitement.

On divise la grossesse en quatre périodes :

- ✓ **La période préimplantatoire** : du 1^{er} au 12^{ème} jour post-conceptionnel, durant cette période, les échanges materno-fœtaux sont peu nombreux. C'est la loi du « tout ou rien » qui prime. Le médicament pris pendant cette période entraînera soit la mort embryonnaire soit la poursuite de la gestation avec aucune conséquence malformative.
- ✓ **La période embryonnaire** : du 13^{ème} au 56^{ème} jour, c'est une période correspondant à l'organogenèse. Au cours de laquelle, le risque tératogène ou malformatif est le plus important. Les malformations du système nerveux central sont les plus fréquentes (20.29 pour 10000 naissances) suivies des malformations des membres (10.55 pour 10000 naissances), et des fentes oro-faciales (8.11 pour 10000 naissances). Plus précisément, le spina bifida,

les fentes labiales et palatines sont les plus représentés avec respectivement 5.68 ; 6.49 pour 10000 naissances.

- ✓ **La période fœtale** : de la onzième semaine d'aménorrhée jusqu'au terme, elle est essentiellement consacrée à la croissance et la maturation histologique, enzymatique, des organes du fœtus. Le risque malformatif est diminué mais non nul (le risque zéro n'existe pas). L'irradiation par un médicament ou autres substances fœto-toxiques, exposerait le fœtus à un retard de croissance, des altérations fonctionnelles des organes qui peuvent être temporaires ou définitives voire une cancérogénèse à distance.
- ✓ **La période néonatale** : elle débute le jour de l'accouchement, le nouveau-né se trouve imprégné par un médicament pris par la mère avant ou pendant l'accouchement. Après la naissance, le nouveau-né doit alors éliminer les médicaments ainsi que les métabolites qui sont présents dans son organisme par ses propres moyens. Or, ces activités métaboliques et sécrétoires sont encore immatures. La vitesse d'absorption est variable et la synthèse des acides biliaires est réduite. La liaison aux protéines plasmatiques notamment à l'albumine est faible, entraînant une augmentation de la fraction libre active. L'immaturité des enzymes microsomiales ralentit la métabolisation hépatique des xénobiotiques. Par conséquent, la clairance et la vitesse d'élimination des médicaments métabolisés par le foie sont diminuées et l'élimination rénale est fortement réduite. Ainsi, la demi-vie d'élimination des médicaments est 2 à 4 fois plus longue chez le nouveau-né et encore plus chez le prématuré. Des symptômes néonataux de sevrage ou de surdosage peuvent donc apparaître, qui nécessiteront une prise en charge pluridisciplinaires (sage-femme, pédiatre, pharmacien...).

a. Modifications de la pharmacocinétique [45, 47]

La pharmacocinétique, désignée sous le nom de «l'ADME», a pour but d'étudier le devenir d'un médicament ou xénobiotiques après son administration dans l'organisme. Les modifications que subit la femme au cours de la grossesse affectent également toutes les étapes de la pharmacocinétique des médicaments.[86]

a.1. Absorption

L'absorption désigne le passage du médicament de son site d'administration au sang. Les facteurs qui influent sur l'absorption des médicaments sont la voie d'administration, la solubilité du médicament, son poids moléculaire, la circulation sanguine au site d'administration et la surface corporelle.

Sous l'effet de la progestérone, la motilité de l'estomac et de l'intestin est diminuée, le temps de vidange gastrique augmente de 30 à 50% et le pH gastrique ainsi que la sécrétion de mucus sont aussi augmentées.

Toutes ces modifications entraînent donc, au niveau digestif, un ralentissement de la résorption du médicament et une augmentation de sa concentration (le Cmax) en raison d'un temps de contact plus long sur son site de résorption.

Pour la voie inhalée, le débit cardiaque étant augmenté, l'absorption alvéolaire est plus importante.

Enfin, par voie intramusculaire et cutanéomuqueuse, l'absorption est également augmentée en raison de la vasodilatation due à l'accélération du débit local.

a.2. Distribution

Une fois absorbé, le médicament est distribué par la circulation générale et atteint son site d'action dans les tissus et les organes. La vitesse et l'étendue de la distribution dépendent des propriétés physico-chimiques des médicaments, de la capacité de celui-ci à se fixer aux protéines plasmatiques, de la diffusion tissulaire et de la perméabilité des membranes à ces molécules.

Il existe une augmentation des compartiments hydriques et lipidiques au cours de la grossesse avec un maximum vers les 30-34^{èmes} semaines d'aménorrhées. L'eau totale augmente de 8 litres (30%) dont 60% correspondent au fœtus, au liquide amniotique et au placenta. Le volume de distribution pour les médicaments hydrophiles est donc élargi.

En parallèle, il existe au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, une augmentation des graisses d'environ 3 à 4 kg, ce qui amplifie le volume de distribution pour les médicaments lipophiles. Une diminution de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est observée ce qui conduit à une augmentation de leur fraction libre dans le sang. Ces modifications influencent la toxicité et l'efficacité des médicaments et peuvent parfois faire apparaître des signes cliniques de surdosage avec des concentrations sanguines de médicaments plus élevée que la normale.

a.3. Métabolisme

Tous les organes comme les poumons, les reins, et les intestins contribuent au métabolisme des médicaments. Mais la biotransformation a lieu principalement dans le foie qui est le chef d'orchestre. Au cours de la grossesse, l'activité métabolique hépatique est multipliée, favorisant la biotransformation des médicaments.

La progestérone pour ces effets inducteurs enzymatiques favorisera l'élimination des médicaments. Quant à l'œstradiol, il a plutôt des effets inhibiteurs enzymatiques, ce qui induit une augmentation de la concentration de certains types de molécules.

Ces hormones influencent l'activité enzymatique de certains cytochromes (CYTP450) qui joue un rôle crucial dans la transformation, la dégradation et l'élimination des xénobiotiques.

a.4. Élimination

C'est l'ensemble de processus mis en œuvre pour permettre à une substance médicamenteuse de quitter l'organisme. Ce processus se fait principalement par la voie hépatobiliaire et la voie rénale.

- ✓ **Élimination par la voie hépatobiliaire** : en raison de l'augmentation du taux d'œstrogène pendant la grossesse, des problèmes de cholestase peuvent être rencontrés. L'élimination de certains médicaments ainsi que les métabolites (actif ou inactif) va considérablement être réduites, ce qui pourrait conduire à l'augmentation de la toxicité de certaines molécules éliminées par cette voie.
- ✓ **Élimination par la voie rénale** : l'élimination par la voie rénale concerne les médicaments et les métabolites hydrosolubles. Pendant la grossesse, les débits sanguins rénaux s'élèvent de 60 à 80% (passent d'environ 480 ml/min à 890 ml/min en fin de grossesse) et le débit de filtration glomérulaire (DFG) augmente de 40 à 50%. Tout ceci entraîne une majoration de l'élimination rénale des médicaments.

b. Passage transplacentaire des médicaments [3, 43, 46]

Le placenta se comporte comme une membrane lipoprotéique. Il assure les principaux échanges entre la mère et le fœtus. Le transfert placentaire des médicaments se fait le plus souvent bidirectionnel et principalement par diffusion passive selon un gradient de concentration qui ne nécessite pas d'énergie.

Plusieurs facteurs favorisent cette diffusion passive.

b.1. Facteurs maternels

- ✓ **Âge gestationnel** : la surface d'échanges, l'épaisseur ainsi que la perméabilité du placenta varient selon le terme de la grossesse. En effet, la surface du trophoblaste passe de 3,4 m² à la 28^{ème} semaine à 12,6 m² à la 40^{ème} semaine et l'épaisseur des membranes passe ainsi de 25 µm en début de gestation à 3,5 µm à terme.

Ainsi, au fur et à mesure que la grossesse avance, les échanges entre la mère et son fœtus deviennent plus importants si bien que vers le dernier mois de gestation, les médicaments passent très facilement du sang de la mère vers le placenta et éventuellement vers le fœtus.

- ✓ **Hémodynamique placentaire** : le débit sanguin maternel et fœtal varie également tout au long de la grossesse. Le débit sanguin utérin augmente jusqu'à atteindre 500 ml/min à terme.

Ces modifications vont influencer le transfert des médicaments.

b.2. Propriétés physico-chimiques du médicament

- ✓ **Faible poids moléculaire** : tout médicament de poids moléculaire inférieur à 600 daltons (Da) passe vers le fœtus, entre 600 et 1000 Da, c'est la liposolubilité qui va déterminer le passage et au-delà de 1000 Da, aucun passage n'est possible.
- ✓ **Forme non ionisée du médicament** : pour les molécules dont la constante de diffusion est faible, le passage transplacentaire est important quand la liaison aux protéines plasmatiques est faible.
- ✓ **Liposolubilité** : les molécules liposolubles diffusent proportionnellement au débit sanguin placentaire.
- ✓ **Faible liaison aux protéines plasmatiques** : les concentrations maternelles et fœtales des protéines de liaison, albumine et l'alpha1-glycoprotéines, varient au cours de la grossesse et seules les fractions libres des médicaments traversent le placenta.

La pharmacocinétique d'un médicament est modifiée au cours d'une grossesse, il faudra donc être vigilant lors d'une prescription médicamenteuse. Si l'on est amené à traiter une affection maternelle, il va falloir prescrire des médicaments qui traversent très peu le placenta et à l'inverse, pour traiter certaines affections fœtales, le choix des médicaments administrés à la mère se portera de préférence sur ceux qui traversent facilement le placenta, afin d'obtenir des concentrations fœtales efficaces.

À noter que le liquide amniotique peut jouer comme un réservoir de médicaments, entraînant un effet persistant même à l'arrêt du traitement.

C. RECOMMANDATIONS DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'HTA GRAVIDIQUE [7, 9, 47]

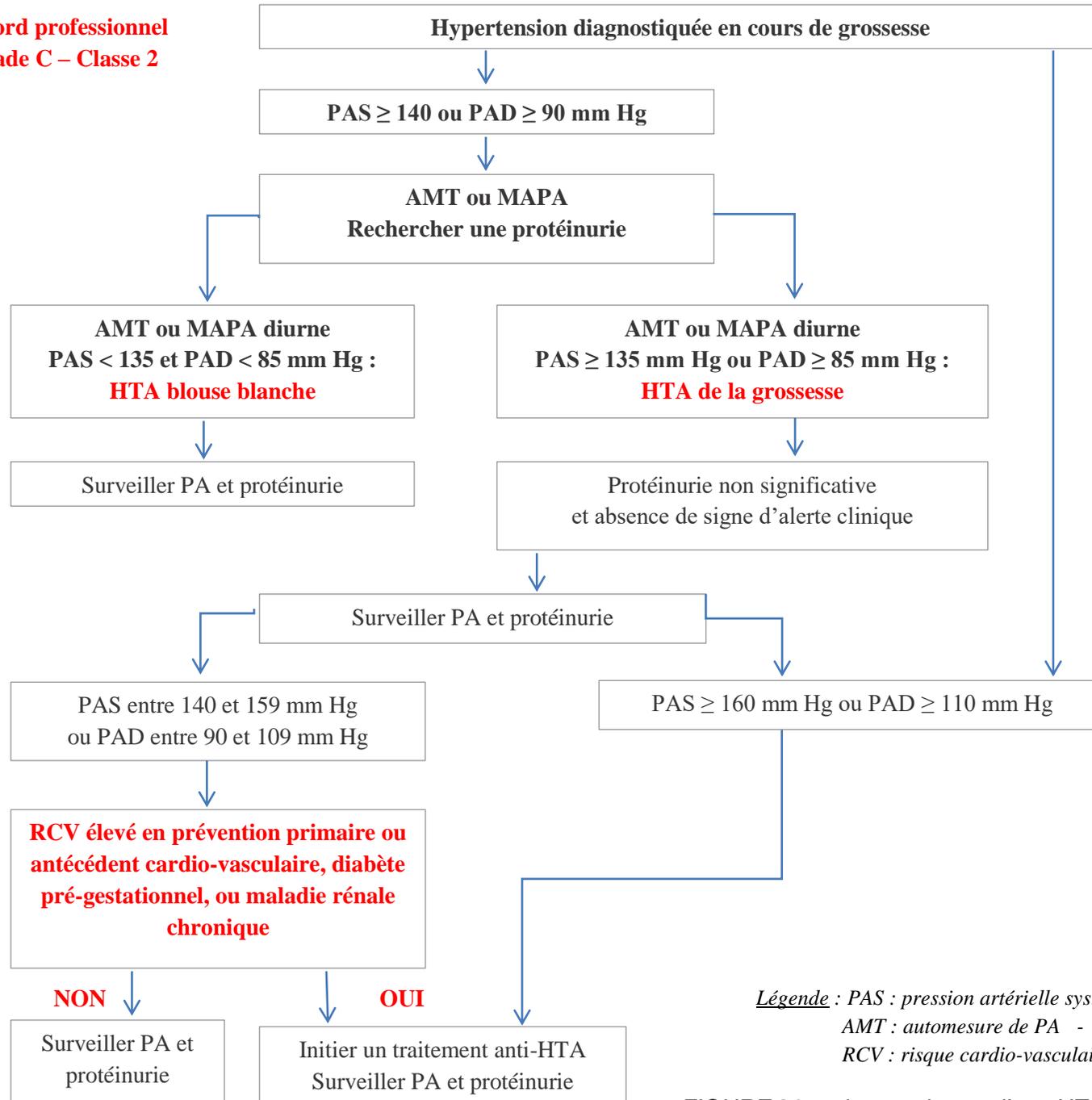
Il faut avoir le même message quand on parle de cette pathologie. Les symptômes maternels ne sont que la conséquence de l'ischémie placentaire et que le seul traitement curatif existant est l'arrêt de la grossesse avec le retrait du placenta ischémique. L'accouchement doit être réalisé de préférence dans un centre obstétrical à proximité d'une réanimation néonatale.

Une hypertension gestationnelle bien contrôlée peut être surveillée ambulatoirement. L'objectif reste un accouchement dans de bonnes conditions, en protégeant la mère contre les complications d'une tension élevée, en diminuant le risque de progression vers une pré-éclampsie voire une éclampsie, et en délivrant le fœtus si les risques maternels et fœtaux deviennent trop importants.

Ainsi, d'après le consensus d'Experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) et avec le partenariat du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, les recommandations de la prise en charge de l'HTAG est résumé ci-dessous :

PRISE EN CHARGE D'UNE HTA DIAGNOSTIQUÉE EN COURS DE GROSSESSE

**Accord professionnel
Grade C – Classe 2**



**La surveillance de la PA
peut comprendre
une AMT ou une MAPA**

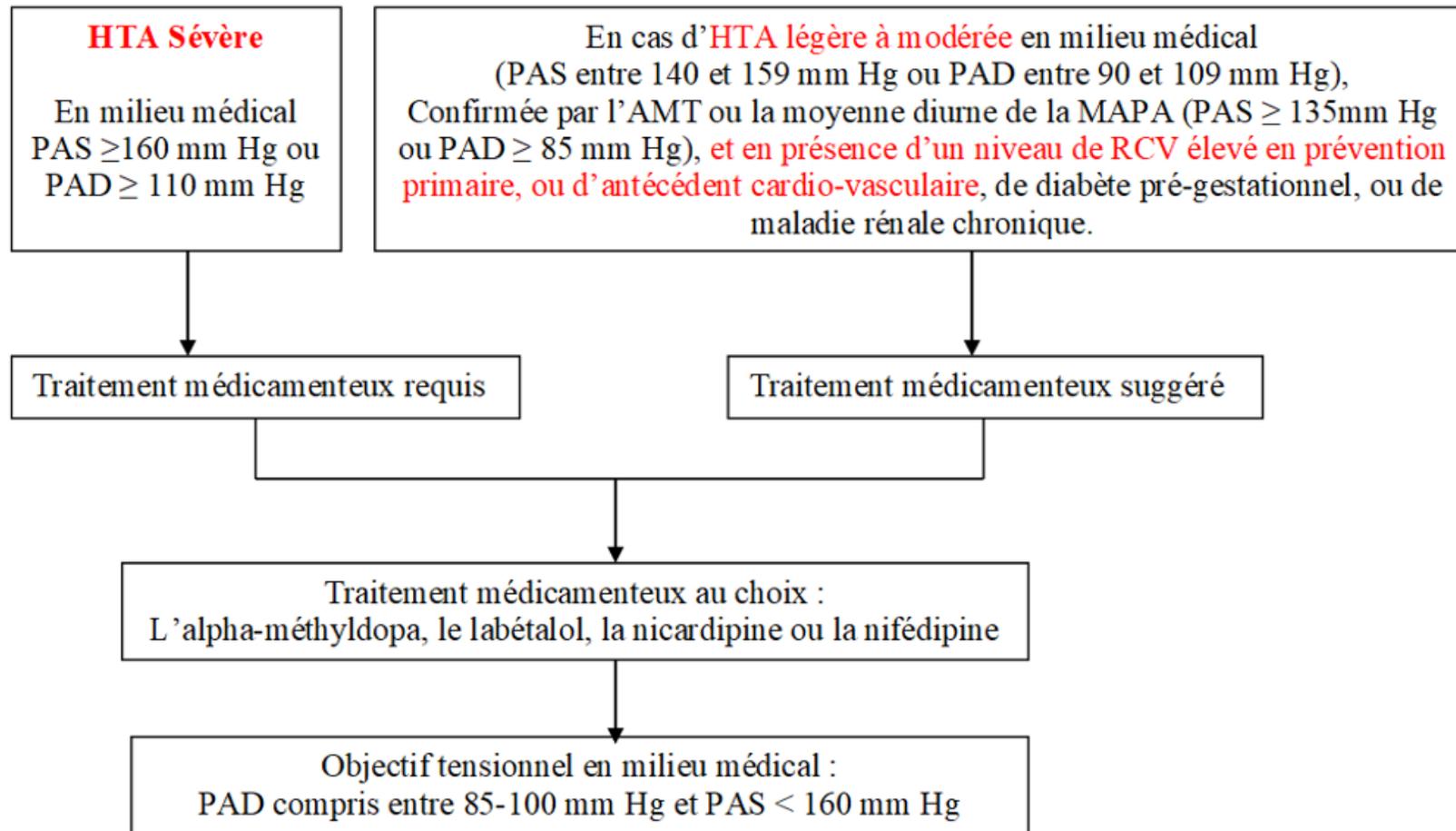
**À tout moment
si la protéinurie se positive ou
si signes cliniques d'alerte :

Hospitaliser en urgence
en centre obstétrical spécialisé**

**En l'absence de protéinurie ou
de signe clinique de gravité
1er et 2e trimestre :
Suivi coordonné par le médecin traitant
ou le gynéco-obstétricien
3e trimestre :
Suivi coordonné par l'obstétricien**

*Légende : PAS : pression artérielle systolique - PAD : pression artérielle diastolique ;
AMT : automesure de PA - MAPA : mesure ambulatoire de PA ;
RCV : risque cardio-vasculaire*

FIGURE 20 : prise en charge d'une HTA diagnostiquée en cours de grossesse : consensus d'expert de 2015 Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA)



*FIGURE 21 : prise en charge thérapeutique de l'HTA au cours de la grossesse
consensus d'expert de 2015 Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA)*

L'objectif du traitement antihypertenseur est de prévenir les complications maternelles de l'hypertension. En revanche, le traitement antihypertenseur n'a pas montré son bénéfice sur la diminution de complications fœtales. L'objectif du traitement antihypertenseur n'est pas de normaliser la pression artérielle maternelle car le débit sanguin maternel est corrélé de façon linéaire à la pression artérielle maternelle. En effet, la baisse de la pression artérielle maternelle est associée à une diminution du débit sanguin utero-placentaire. Ainsi l'objectif tensionnel habituellement admis est une PAS entre 140 et 150 mm Hg et une PAD entre 85 et 95 mm Hg.

MON RELEVÉ D'AUTOMESURE

Mois de :

Date du 1^{er} jour des mesures : / /20

	MESURE 1			MESURE 2			MESURE 3		
	systolique	diastolique	pouls	systolique	diastolique	pouls	systolique	diastolique	pouls
1 ^{er} jour	matin	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□
	soir	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□
2 ^e jour	matin	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□
	soir	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□
3 ^e jour	matin	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□
	soir	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□

Je calcule la moyenne de mes 18 mesures de pression artérielle en automesure.

J'additionne toutes les mesures systoliques et je les divise par 18 : □□□□

Puis, je fais de même pour les mesures diastoliques : □□□□

Figure 22 : Relevé d'automesure du carnet de suivi artérielle [72]

1. Les anti-hypertenseurs centraux [43]

a. Alpha Méthyl dopa (Aldomet) [47, 48, 49]

a.1. Structure

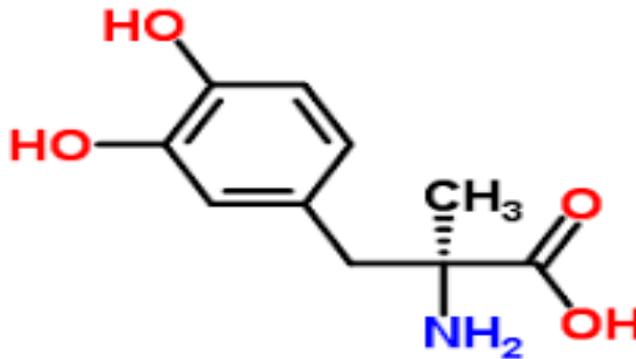


Figure 23 : structure moléculaire de l'Alphaméthyl dopamine [47]

a.2. Pharmacologie fondamentale

L'alpha-méthyl dopa est une prodrogue. Historiquement, elle a été développée, en tant qu'inhibiteur de la dopadécarboxylase mais, il s'avérait en fait, qu'il s'agissait d'un substrat de cette enzyme. Il est transporté activement :

- ✓ Dans les neurones catécholaminergiques, au niveau central et périphérique, où il est métabolisé de façon similaire, aux catécholamines endogènes, c'est à dire transformé en Alphaméthyl dopamine par la dopadécarboxylase.
- ✓ Puis dans les neurones noradrénergiques où l'Alphaméthyl dopamine est métabolisée en alpha-méthyl noradrénaline par la dopamine-beta-hydroxylase dans les granules de sécrétion.

AGENTS SYMPATHOLYTIQUES A ACTION CENTRALE

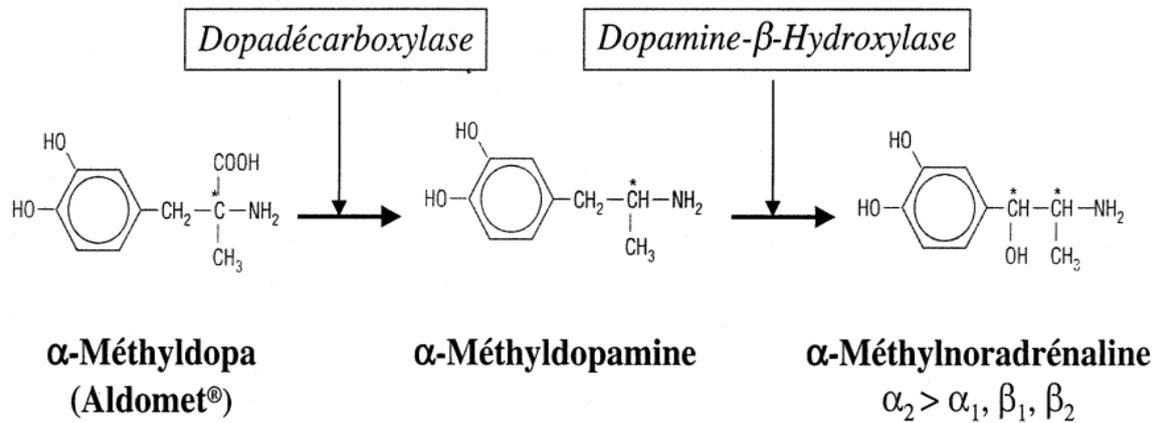


Figure 24 : mécanisme de la métabolisation de l'alpha méthyl dopa (prodrogue) [46]

L'alpha-méthyl dopamine est le principe actif stocké dans les vésicules des terminaisons nerveuses.

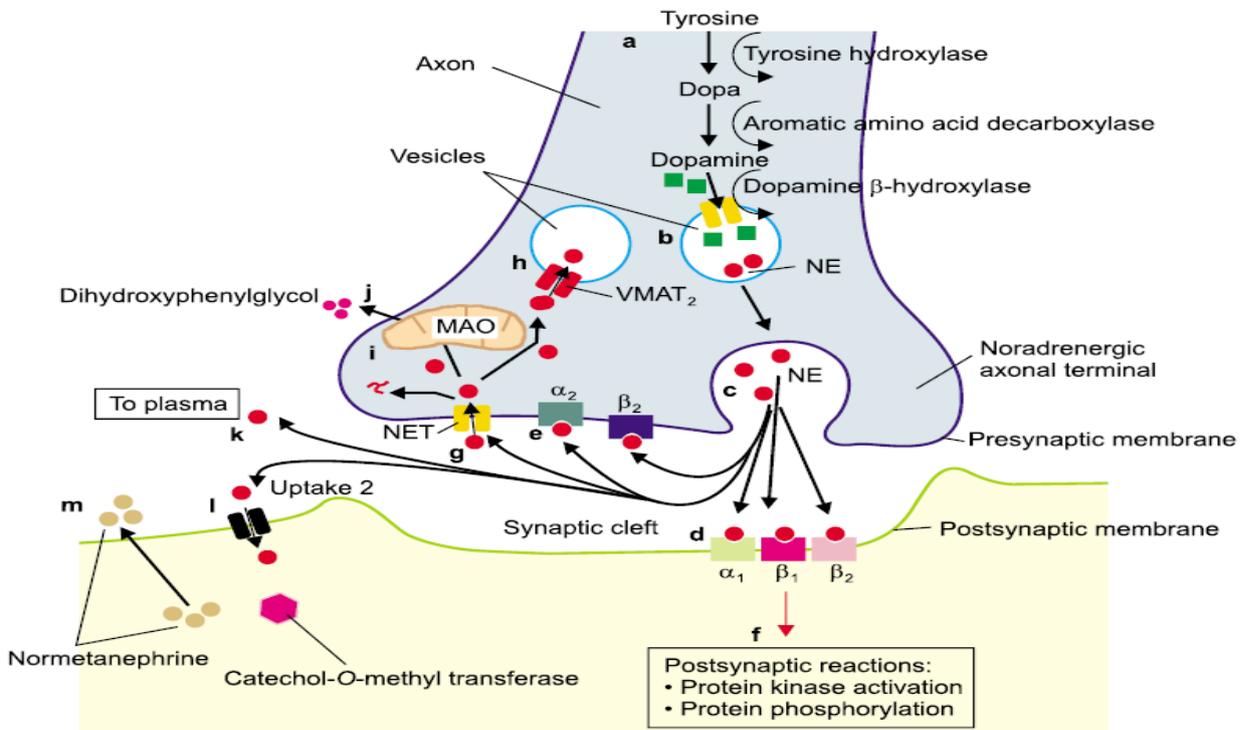


Figure 25 : mode d'action de l'α-méthyl dopa au sein des neurones [73]

L' α -méthyl dopa est un antihypertenseur, sympatholytique d'action centrale qui réduit la pression sanguine tant en position couchée que debout. La baisse de la pression artérielle résulte de la stimulation des récepteurs alpha-2-adrénergiques centraux, éventuellement par l'intermédiaire de « faux neurotransmetteurs ». En effet, captée par le neurone grâce au même mécanisme actif que la tyrosine, l' α -méthyl dopa va se transformer en précurseur d'un faux neurotransmetteur l' α -méthylnorépinéphrine.

Celui-ci ne peut exercer aucune activité biologique car il n'est pas reconnu par les récepteurs adrénérergiques. Les effets pharmacologiques de cette substance sont d'autant plus importants que l'activité neuronale est élevée. De ce fait, elle provoque une nette diminution de la concentration tissulaire en sérotonine, dopamine, noradrénaline et adrénaline.

La réduction maximale de la tension artérielle s'observe 4 à 6 heures après l'administration d'une dose par voie orale. Lorsque l'on atteint la posologie efficace, on observe, chez la plupart des patients une réponse tensionnelle graduelle en 12 à 24 heures. À l'arrêt du traitement, la tension artérielle revient aux valeurs d'avant traitement en habituellement 24 à 48 heures.

a.3. Posologie et mode d'administration

La posologie est variable, mais on débute généralement par 250 mg de l' α -méthyl dopa est de 2 ou 3 fois par jour pendant les 48 premières heures. Ensuite, adapter la posologie quotidienne en augmentant, si besoin, par paliers de 48 heures au moins, jusqu'à obtention d'un résultat thérapeutique satisfaisant. La posologie habituelle est de 750 mg à 1,5 g par jour sans dépasser 3 g par jour.

L' α -méthyl dopa peut être introduit chez la plupart des malades déjà traités par d'autres antihypertenseurs, en cessant l'administration de ces médicaments, d'une façon progressive si nécessaire. Lorsque l' α -méthyl dopa prend le relais d'un autre antihypertenseur, sa posologie devra être limitée au début à 500 mg au plus par jour, puis augmentée en fonction des besoins, chaque augmentation des doses devant être séparée de la précédente par un intervalle d'au moins 2 jours.

a.4. Pharmacocinétique

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans l'absorption de l' α -méthyl dopa et se situe en moyenne autour de 50%. Après l'administration par voie orale, la baisse maximale de la pression artérielle a lieu entre 4 et 6 heures. Elle est métabolisée par le foie et l'excrétion de la méthyldopa est essentiellement rénale sous forme de méthyldopa et de son métabolite sulfoconjugué qui est quasi complète au bout de 36 heures.

L' α -méthyl dopa traverse le placenta et passe dans le lait maternel si bien que l'enfant, reçoit environ 1% de la dose maternelle en mg/kg. Les concentrations plasmatiques maternelles et fœtales sont équivalentes.

La demi-vie chez l'adulte est de 2-3h et peut être plus longue chez les nouveau-nés, qui peuvent atteindre 20 heures chez le prématuré.

a.5. Effets indésirables

Parmi les effets indésirables, on peut citer :

- ✓ **Affections psychiatriques et du système nerveux** : diminution de la libido, sédation surtout en début du traitement, céphalée, asthénie, paresthésies, syndrome extrapyramidal par diminution de la libération de la dopamine conséquence directe de son mode d'action. Troubles psychiques dont: insomnies, cauchemars, diminution de l'acuité mentale et psychoses ou dépressions modérées et réversibles. Vertiges, sensation de tête vide.
- ✓ **Affections cardiaques et vasculaires** : bradycardie, hypotension orthostatique, hypersensibilité prolongée du sinus carotidien, aggravation d'un angor préexistant.
- ✓ **Affections hépatobiliaires** : hépatite, ictère, qui nécessitera une surveillance mensuelle par le dosage des transaminases (ALAT/ASAT)
- ✓ **Autres** : gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée, impuissance, Arthralgies légères, myalgies, Sialoadénite, œdèmes
- ✓ **Etc....**

a.6. Étude de tolérance

✓ ***Aspects malformatifs***

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables des malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Ainsi, l' α -méthyl dopa est préconisé comme premier choix, et ce sur la base de l'expérience acquise avec ce médicament ainsi que l'absence d'indices d'un effet néfaste sur la vascularisation utéro placentaire et fœtale.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucune anomalie du développement chez des enfants exposés in utero à l' α -méthyl dopa. L' α -méthyl dopa a une sécurité d'emploi au cours de la grossesse et le long recul vis-à-vis de son utilisation en fait un traitement de référence de l'hypertension au cours de la grossesse.

✓ **Aspect fœtal et aspect néonatal**

Quelques cas de trémulations transitoires, l'hyperbilirubinémie, obstruction nasale, détresse respiratoire et bradycardie ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par l' α -méthyl dopa ; néanmoins, un traitement avec l' α -méthyl dopa a été associé avec une issue plus favorable pour le fœtus ont été rapporté. Bien qu'aucun effet tératogène évident n'ait été signalé, l'éventualité d'un effet dommageable pour le fœtus ne peut être exclue et l'emploi de tout médicament chez la femme qui est ou peut devenir enceinte, nécessite que les bénéfices attendus soient mis en balance avec les risques éventuels. L' α -méthyl dopa a une efficacité inconstante dans les formes d'hypertensions sévères et n'est donc pas adapté à ce contexte. D'autres molécules plus efficaces seront utilisées.

✓ **Allaitement**

Le passage dans le lait maternel existe mais est faible, l'enfant reçoit environ 1% de la dose maternelle (mg/kg). Bien qu'il semble peu vraisemblable que les doses thérapeutiques habituelles de méthyl dopa administrées à la mère soient excrétées dans le lait maternel à des concentrations suffisantes que pour induire un effet indésirable significatif chez l'enfant nourri au sein, une surveillance attentive de l'enfant est impératif, en vue de dépister une dépression respiratoire ou tensionnelle ou une diminution de l'état de conscience au cours des premières semaines de la vie, en particulier chez le nouveau-né prématuré. Néanmoins les risques potentiels pour le nouveau-né nourri au sein seront soigneusement évalués avant d'autoriser l'allaitement chez une mère traitée par l' α -méthyl dopa. Malgré l'absence de suivi épidémiologique, aucun effet indésirable particulier n'a été rapporté à ce jour chez le nouveau-né de mère traitée.

Au vu de tous ces éléments, l' α -méthyl dopa peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse et aussi pendant l'allaitement.

b. Clonidine [47, 50]

b.1. Structure

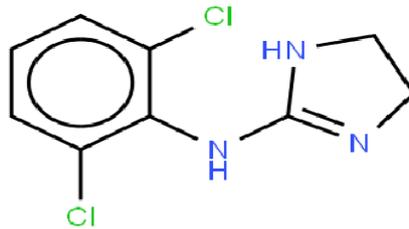


Figure 26 : structure moléculaire de la Clonidine

b.2. Pharmacologie fondamentale

Le récepteur α_2 est majoritairement pré synaptique. Son rôle physiologique est de participer au rétrocontrôle négatif de la sécrétion de noradrénaline. Ses effets découlent de la stimulation des récepteurs α_2 pré-synaptiques. La Clonidine, qui était classée parmi les médicaments stimulant les récepteurs adrénergiques α_2 , stimule, en fait, les récepteurs aux imidazolines. Par conséquent, il s'ensuit une inhibition de l'activité de la tyrosine hydroxylase et donc une inhibition de la synthèse et la libération de NA.

En périopératoire, on observe que la Clonidine potentialise les effets des hypnotiques et des morphiniques. En effet, elle renforce l'effet analgésique de la morphine et l'effet des anesthésiques généraux. Elle est susceptible également de majorer un état dépressif ou de faire apparaître un état dépressif latent. L'arrêt brutal des agonistes α_2 , en particulier celui de la Clonidine, peut être suivi d'un rebond de l'hypertension artérielle, d'une tachycardie, de sueurs, d'agitation.

b.3. Posologie et mode d'administration

✓ *En perfusion I.V.*

En règle générale :

- 4 ampoules diluées dans 500 ml de solution glucosée à 5% soit 1,2 microgrammes/ml.
- Dose initiale : 1,2 microgrammes/mn soit 20 gouttes/mn
- Dose maximale : 7,2 microgrammes/mn soit 120 gouttes/mn

Au terme de cette perfusion, il sera nécessaire soit de diminuer progressivement la posologie, soit de faire un relais par la voie orale.

✓ **En voie I.V.**

- Diluer une ampoule de 1ml dans 10ml de sérum physiologique.
- L'injection intraveineuse doit être poussée très lentement (7 à 10 mn) en surveillant l'état du malade et sa tension.
- Si nécessaire, l'injection peut être répétée toutes les 4 heures.

b.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables peuvent être signalés comme :

- ✓ Sécheresse de la bouche,
- ✓ Somnolence,
- ✓ Hypotension orthostatique,
- ✓ Sensations vertigineuses,
- ✓ Troubles du sommeil,
- ✓ Maux de tête,
- ✓ Dépression.

b.5. Étude de tolérance

✓ **Aspects malformatifs**

Les études toxicologiques sur la reproduction menées chez les rongeurs et les lapins n'ont pas montré d'effet tératogène ou d'effet sur la fertilité ou le développement péri et postnatal.

Aucun potentiel mutagène n'a été détecté par le test d'Ames et par analyse micronucléique chez la souris. Il n'y a pas eu d'induction de tumeurs imputables à l'administration de clonidine lors des études de cancérogenèse chez le rat et la souris.

✓ **Aspect foetal et aspect néonatal**

Chez le nouveau-né de mère traitée au cours du troisième trimestre de grossesse, des poussées hypertensives transitoires ont été observées. En conséquence, il est préférable de ne pas utiliser la clonidine au cours des deux premiers trimestres de la grossesse ; son utilisation au cours du troisième trimestre

ne doit être envisagée que si nécessaire, et toujours en traitement de deuxième intention.

✓ **Allaitement**

La clonidine passe dans le lait maternel, il est donc préférable d'éviter d'allaiter en cas de traitement. Cependant en cas d'allaitement, une surveillance du nouveau-né est conseillée.

2. Les β -bloquants en seconde intention

a. Le labétalol : TRANDATE* [51, 52]

a.1. Structure

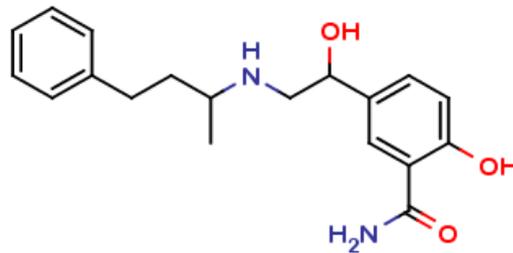


Figure 27 : structure moléculaire du labétalol [51]

Tous les bêtabloquants possèdent au sein de leur molécule un carbone asymétrique. Ce sont donc des produits racémiques avec deux isomères pour chaque carbone asymétrique. Ce sont les composés lévogyres qui possèdent les propriétés bêtabloquantes.

a.2. Pharmacologie fondamentale : Bêtabloquant / alphabloquant

Les récepteurs adrénergiques sont de deux types dénommés alpha et beta adrénergiques. L'identification de leur structure et de leur mode de fonctionnement a bénéficié des développements récents de la biologie moléculaire. Mais leur histoire remonte au début du XX^{ème} siècle.

Les récepteurs adrénergiques sont des récepteurs à 7 passages transmembranaires couplés à l'adenyl cyclase par une protéine G. Leur stimulation induit la formation d'AMPcyclique (à partir d'ATP), second messenger qui active la protéine kinase A, laquelle va phosphoryler diverses protéines rendant compte de la diversité des effets.

Les récepteurs à sept domaines transmembranaires ne possèdent pas une très grande homologie globale sauf, justement, de posséder sept segments transmembranaires en α -hélice (TM1 à TM7) connecté par des boucles, alternativement, intra- (i1, i2, i3) et extracellulaires (e1, e2, e3). En outre, leur extrémité N-terminale est toujours extracellulaire (eNT) et leur extrémité C-terminale toujours intracellulaire (iCT). Les boucles e1 et e2 sont généralement connectées entre elles par un pont disulfure entre des cystéines de chacune d'elles. La structure primaire des R7TM comprend donc à partir de l'extrémité N-terminale les segments suivants : **eNT-TM1-i1-TM2-e1-TM3-i2-TM4-e2-TM5-i3-TM6-e3-TM7-iCT**.

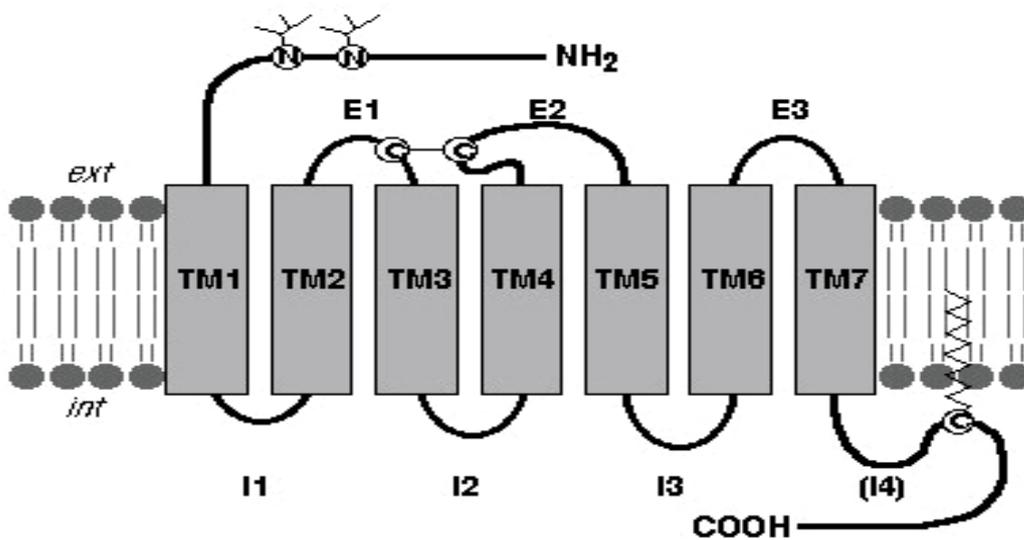


Figure 28 : schéma général de la structure des récepteurs à sept domaines transmembranaires [74]

Une séquence N-terminale extracellulaire (eNT) se trouve en amont de TM1 et une séquence C-terminale intracellulaire (iCT) se trouve en aval de TM7.

Les segments eNT et e1, e2 et e3 sont donc extracellulaires, les segments TM1 à TM7 transmembranaires et les segments i1, i2, i3 et iCT intracellulaires.

L'activation d'un récepteur couplé aux protéines-G, par son ligand, entraîne un remaniement de la structure du récepteur, qui devient capable d'activer des protéines-G intracellulaires. Ces protéines-G activent à leur tour toute une série d'effecteurs intracellulaires (enzymes, canaux ioniques, transporteurs...), membranaires (comme représenté) ou bien cytosoliques. Ces effecteurs permettent la plupart du temps, la modulation de la concentration intracellulaire de messagers secondaires (seconds messagers) tels l'AMPc, l'IP3, le calcium, les diacyl-glycérols ou DAG...).

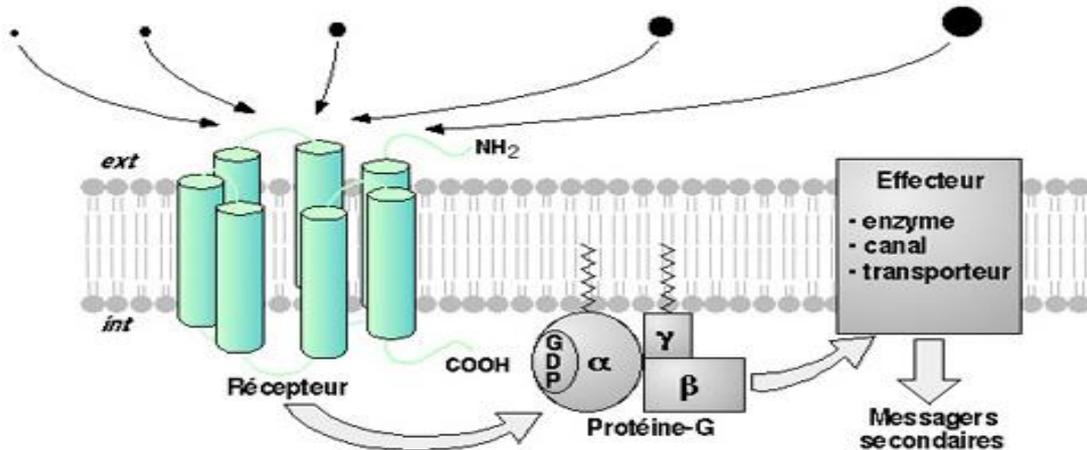


Figure 29 : activation des récepteurs couplés à la protéine G par son ligand [75]

a.3. Mécanisme d'action

Le labétalol abaisse la pression artérielle en bloquant les récepteurs alpha-adrénergiques des artérols, ce qui réduit la résistance périphérique. De plus, le bêta-blocage concomitant protège le cœur contre la transmission du sympathique réflexe.

Bêta-bloquant non cardio-sélectif, le labétalol est un inhibiteur compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques en particulier du cœur, des vaisseaux et des bronches.

La composante bêta-bloquante du labétalol est non cardiosélective. À doses thérapeutiques, elle n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque et n'a pas d'effet dépresseur myocardique ; aux concentrations supra-thérapeutiques, le labétalol exerce un effet stabilisant de membrane à l'origine de son activité anesthésique locale ou quinidine like.

Le labétalol inhibe également les récepteurs alpha-adrénergiques en particulier des vaisseaux entraînant une diminution des résistances périphériques. Elle est d'autant plus importante que la posologie utilisée est élevée.

La double polarité du labétalol (bêta et alpha-bloquant) explique que certains effets bêta-bloquants de cette molécule sont modifiés voire compensés par l'alpha-blocage en particulier lors des acrosyndromes (syndrome de Raynaud) bêta-bloquants induits.

a.4. Posologie et mode d'administration

Le traitement est de 100 mg en trois prises ou d'un comprimé à 200 mg matin et soir. Il peut être ajusté en fonction des premiers résultats cliniques en sachant que le degré de sévérité de la maladie hypertensive peut justifier des doses journalières plus élevées. Les comprimés seront absorbés de préférence après les repas.

a.5. Pharmacocinétique

Par voie orale, le labétalol est rapidement absorbé et est métabolisé dans la barrière digestive et au cours du premier passage hépatique si bien que la prise d'un comprimé de 200 mg détermine un pic de concentration sérique de 80 µg/l dès la 2^{ème} heure.

La liaison du labétalol aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 50% et la demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures.

L'élimination se fait essentiellement par les reins (60%) et par le foie, essentiellement sous forme de métabolites glycuconjugués.

Chez la femme enceinte, le rapport de concentration dans le sang du cordon par rapport au sang maternel est de 30 à 50%. Le rapport de concentration de labétalol dans le lait sur la concentration plasmatique maternelle de labétalol est compris entre 0,8 et 2,6. Ce qui signifie que le labétalol administré par voie orale semble faiblement excrété dans le lait.

a.6. Effets indésirables

Parmi les effets indésirables, on peut citer :

- ✓ **Pendant les premières semaines de traitement et de manière généralement transitoires** : l'apparition de la sensation vertigineuse, céphalée, fourmillement au niveau du cuir chevelu, asthénie,
- ✓ **Affections cardiaques et vasculaires** : bradycardie, hypotension orthostatique et de rares cas une exacerbation des symptômes du syndrome de Raynaud,
- ✓ **Affections hépatobiliaires** : élévation des enzymes hépatiques et on a de très rares cas d'hépatite, ictère hépatocellulaire, ictère cholestatique, voire nécrose hépatique. Les signes et symptômes des troubles hépatobiliaires sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
- ✓ **Autres** : trouble de la vision, nausées, congestion nasale, bronchospasme, hypoglycémie, crampes, troubles mictionnels, hypersensibilité incluant un rash cutané, un prurit, une dyspnée, peu fréquemment une éruption lichénoïde

réversible et très rarement une fièvre d'origine médicamenteuse ou un œdème de Quincke ont été rapportés.

b. Étude de tolérance

✓ **Aspects malformatifs**

- Les β -bloquants passent la barrière placentaire.
- L'utilisation de l'Aténolol (TENORMINE®) au cours de la grossesse est impliquée dans la survenue de RCIU, raison pour laquelle son utilisation est contre-indiquée pendant la grossesse.

✓ **Aspect tératogène**

- Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence pour le labétalol, et chez l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées n'ont pas fait état de malformations à la naissance.
- Mutagénicité : le labétalol n'a démontré aucun indice concernant des effets mutagènes dans les études in-vivo et in vitro.
- Effet cancérigène : le labétalol ne s'est pas révélé carcinogène dans les études à long terme, entreprises chez le rat et la souris.
- Pour les autres β -bloquants, aucun effet malformatif n'a été révélé à ce jour. On choisira de préférence le Labétalol (TRANDATE®) pendant la grossesse parce qu'il diminue la pression artérielle maternelle sans modifier le débit sanguin utéroplacentaire aux Dopplers fœtaux. Ainsi, il n'a pas d'effet sur la croissance fœtale.
- Les autres β -bloquants (Acébutolol, Bétaxolol, Bisoprolol, Carteolol, Céliprolol, Métoprolol, Nadolol, Nébivolol, Oxprénolol, Pindolol, Propranolol et Timolol) peuvent être utilisés avec une surveillance stricte de la croissance fœtale. Parmi eux, on préférera l'Oxprénolol, le Propranolol ou le Métoprolol en deuxième intention si le Labétalol ne peut pas être utilisé.

✓ **Aspect fœtal et aspect néonatal**

- Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance. Si cette rémanence est le plus souvent sans conséquences cliniques, il peut néanmoins survenir une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs.

- Le labétalol est bien toléré sur le plan néonatal mais certains cas de bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie ont été rapportés chez le nouveau-né prématuré. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé. Cela explique la nécessité d'informer l'équipe de maternité de son utilisation chez la femme hypertendue afin d'assurer la surveillance du nouveau-né (glycémie, rythme cardiaque).

L'état de connaissance actuel basé sur les données nombreuses publiées chez les femmes enceintes exposées au labétalol au cours du 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse nous permet d'affirmer que le labétalol n'est pas tératogène chez l'animal et les résultats d'études prospectives contrôlées n'ont pas fait état de malformations à la naissance. Ainsi que les effets néonataux décrits d'une manière générale avec les bêta-bloquants ne semblent pas plus fréquents ou différents avec le labétalol.

✓ **Allaitement**

En cas d'allaitement l'enfant recevra, moins de 1% de la dose maternelle en mg/kg. Il n'a pas été signalé de cas pertinents d'effets indésirables chez les enfants allaités de mères traitées par labétalol.

Selon le centre de référence sur les agents tératogènes et à la vue de toutes ces données, le labétalol est compatible avec la grossesse quel que soit l'âge gestationnel et aussi avec l'allaitement.

3. Les inhibiteurs calciques sélectifs : dihydropyridine [53, 54]

La dihydropyridine utilisée au cours de la grossesse sera la Nicardipine et aussi la Nifédipine que nous allons développer successivement. Mais tout d'abord voyons la structure de la dihydropyridine.

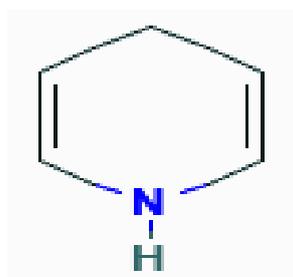


Figure 30 : structure moléculaire de la dihydropyridine [54]

La dihydropyridine ou dihydroazine est un composé organique dérivé de la pyridine. Elle est en effet constituée d'un hétérocycle à 6 atomes dont un atome d'azote (et 5 de carbone) mais seulement partiellement insaturé, avec seulement deux liaisons doubles.

La classe pharmacologique des antagonistes du calcium a été initialement définie par Fleckenstein, en 1964, comme regroupant des agents capables de bloquer le couplage excitation-contraction du muscle cardiaque, effet aboli par l'enrichissement de la préparation en calcium. Cette classe pharmacologique a fait l'objet d'une évolution considérable au cours des années 80, bénéficiant des progrès majeurs enregistrés dans la connaissance de la fonction et de la structure des canaux calciques lents voltage dépendants.

On appelle actuellement antagoniste du calcium toute substance dont l'effet prédominant est d'inhiber le courant calcique lent entrant de façon dose-dépendante et réversible par le calcium. On utilise aussi les termes anticalciques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs des canaux calciques lents ou calcium-bloqueurs.

Le groupe des dihydropyridine (DHP) comporte le plus grand nombre de médicaments commercialisés.

Pharmacologie fondamentale :

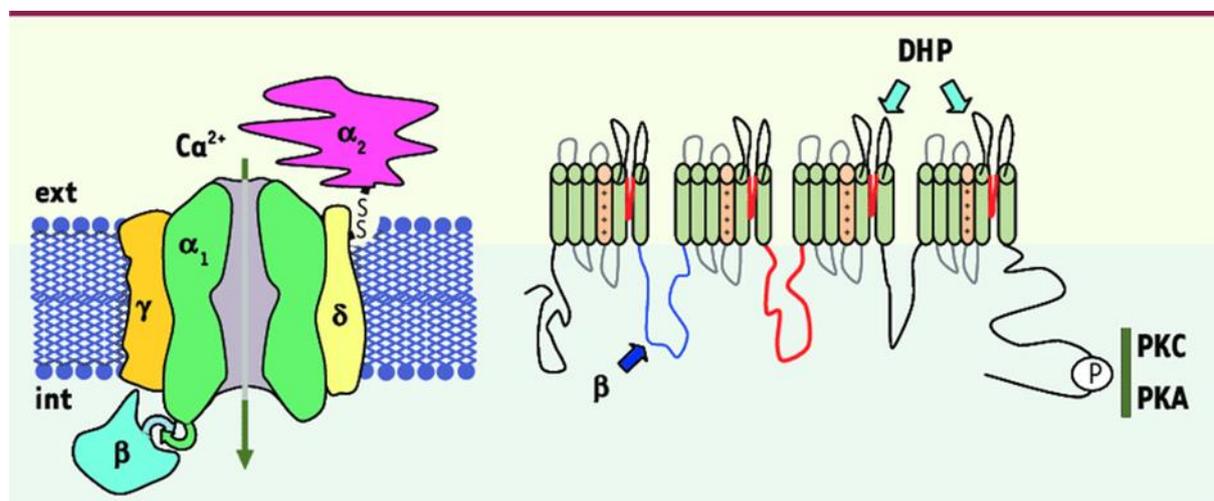


Figure 31 : structure schématique des canaux calciques voltage-dépendants [54]

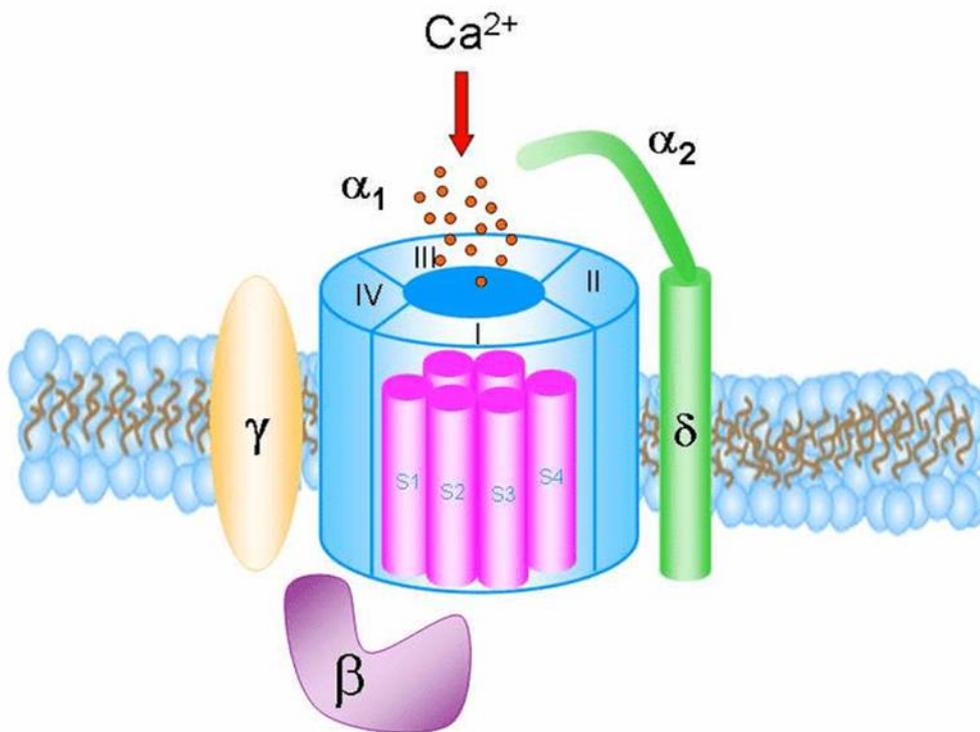


Figure 32 : présentation schématique du canal calcique dépendant du voltage [54]

Le canal lui-même est formé par la SU alpha 1, au niveau de cette SU il y a le pore, au niveau de ce pore il y a le filtre sélectif ionique.

Cette SU alpha est constituée de 4 domaines avec 6 segments transmembranaires. On a les segments S5 et S6, qui forment le pore du canal, le segment S4 chargé positivement qui est le senseur de potentiel et au niveau des hélices on a des sites de liaison aux drogues ((3S5, 3S6, 4S6) fixation des dihydropyridine)

À cette SU alpha sont associés des SU auxiliaires, c'est alpha 2 qui est extra-cellulaire. Cette SU alpha 2 est relié à delta qui est intramembranaire, et ces 2 SU sont reliées par des ponts disulfures. On note aussi la présence du SU gamma qui est transmembranaire et une SU bêta qui elle est cytosolique. Ces SU vont réguler l'expression et les caractéristiques biophysiques d'alpha 1. Par exemple si bêta est associé à alpha, cela augmente l'amplitude du courant.

Effets pharmacologiques :

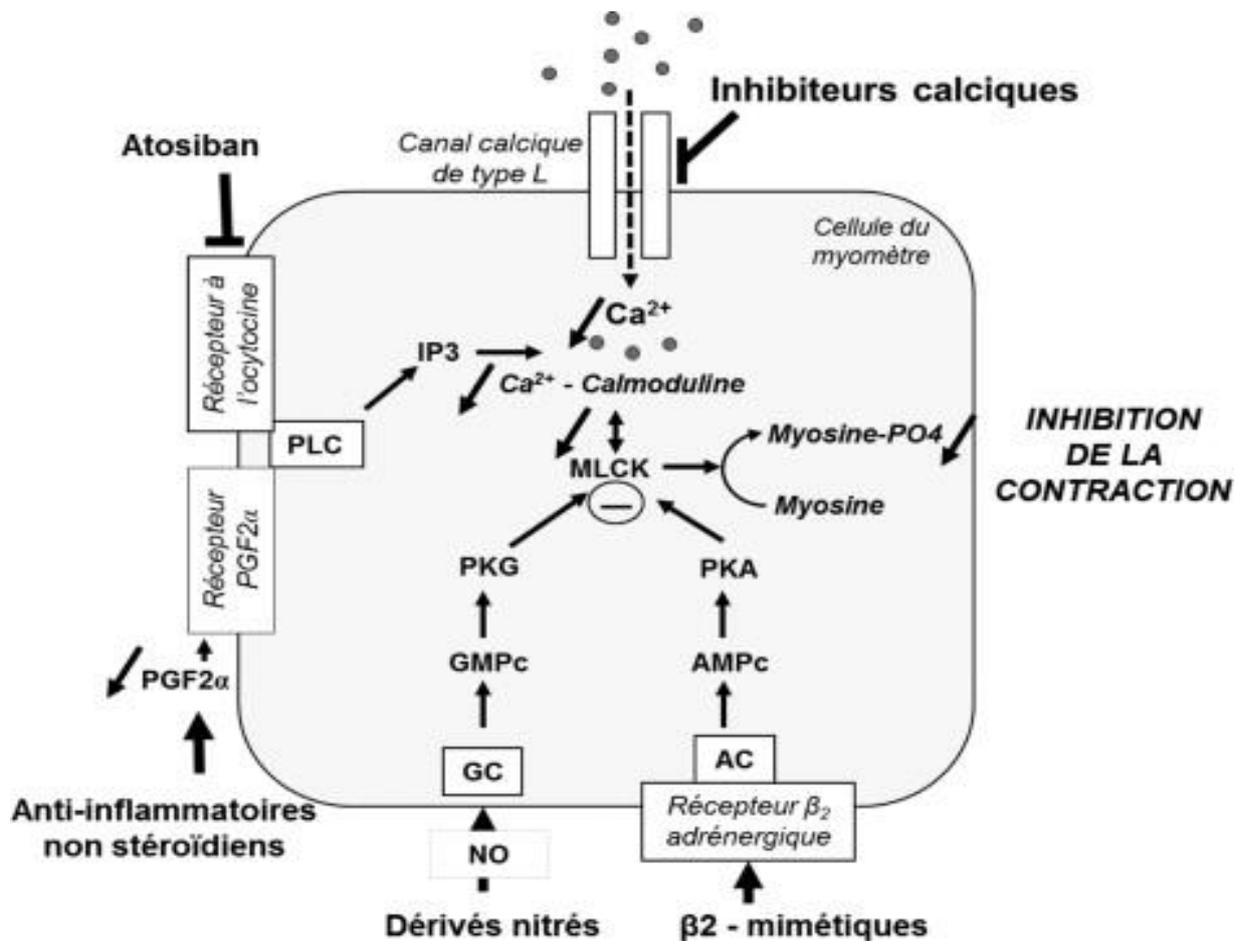


Figure 33 : mécanisme d'action schématique des inhibiteurs des canaux calciques et des autres traitements ayant été évalués comme tocolytiques [54]

Légende :

- AC : adénylate cyclase / adénylate cyclase
- AMPc : adénosine monophosphate cyclique / cyclic adénosine monophosphate
- GC : guanylate cyclase soluble / soluble guanylate cyclase
- IP3 : inositol triphosphate / inositol triphosphate
- MLCK : myosin light chain kinase
- myosine-PO4 : myosine phosphorylée / phosphorylated myosin
- PGF2 : prostaglandine F2 / prostaglandin F2
- PKG : protéine kinase dépendante du $GMPc$ / $GMPc$ dependent protein kinase
- PKA : protéine kinase dépendante de l' $AMPc$ / $AMPc$ dependent protein kinase
- PLC : phospholipase C. Summary mechanism of action of calcium channel blockers and other tocolytics.

Les Dihydropyridines agissent préférentiellement sur le muscle lisse vasculaire. L'augmentation du calcium intracellulaire déclenche la contraction de la cellule musculaire via le complexe Ca²⁺ calmoduline qui active la MLCK (Myosin Light Chain Kinase) responsable de la phosphorylation de la myosine permettant ainsi son interaction avec l'actine. Tous les ICC inhibent les canaux Ca²⁺ voltages dépendants, appelés aussi canaux Ca²⁺ de type L ou lent. Ils se fixent sur différents domaines de la sous unité alpha1 de ces canaux, lorsque ce canal est dans son état non stimuable par la dépolarisation. Leur fixation empêche l'ouverture du canal, réduisant ainsi l'entrée du Ca²⁺ dans la cellule, et donc la contraction musculaire.

Au niveau vasculaire, la réduction de l'entrée de Ca²⁺ dans la cellule entraîne une vasodilatation artérielle et artériolaire générale. Cet effet se traduit d'une part par une réduction des résistances périphériques, propriété utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle, et d'autre part, par une action antiangineuse et antivasospastique au niveau coronarien.

a. La nicardipine : (Loxen®) [55]

a.1. Structure

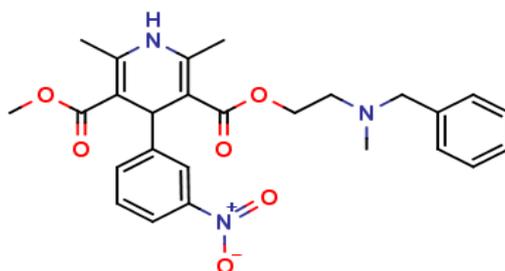


Figure 34 : structure moléculaire de la nicardipine

a.2. Pharmacodynamie

C'est un inhibiteur calcique sélectif à effets vasculaires (action prépondérante sur le muscle lisse vasculaire), appartenant à la famille des phényldihydropyridines.

La nicardipine est un vasodilatateur puissant qui diminue les résistances périphériques totales et abaisse la pression artérielle, sans effet inotrope négatif et sans effet bradycardisant, en bloquant à très faibles concentrations, la pénétration intracellulaire du calcium, principalement au niveau des canaux voltage-dépendants.

L'action vasodilatatrice de la nicardipine s'exerce également au niveau des vaisseaux coronaires et cérébraux ainsi que sur les petits et gros troncs artériels,

augmentant le débit et améliorant la compliance artérielle. Les résistances vasculaires rénales sont diminuées.

a.3. Posologie et mode d'administration

Le Loxen LP 50 mg est composé de microgranules à libération prolongée immédiate (12,5 mg de Chlorhydrate de nicardipine) et de microgranules à libération prolongée lente (37,5 mg). Cette forme permet de maintenir une efficacité anti hypertensive sur 12 heures, autorisant l'administration biquotidienne avec une posologie d'une gélule matin et soir. Elle doit être prise de préférence avant les repas.

a.4. Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, et de préférence avant les repas, le principe actif est rapidement et complètement absorbé et se lie aux protéines plasmatiques avec une affinité préférentielle pour les alpha-glycoprotéines et les lipoprotéines.

A l'état d'équilibre, le volume de distribution est de 1,2 l/kg. La nicardipine subit également une métabolisation intense essentiellement par oxydation de la chaîne latérale et du noyau dihydropyridine donnant naissance à 15 métabolites mais aucun d'eux ne paraît participer à l'activité du produit. Sa durée d'action est de 12 h.

Elle traverse le placenta de l'ordre de 10% et passe dans le lait maternel (l'enfant, reçoit moins 1% de la dose pédiatrique en mg/kg).

a.5. Effets indésirables

Parmi les effets indésirables on peut citer :

- ✓ **Les affections cardiaques et vasculaires** : la possibilité d'entraîner les œdèmes des membres inférieurs indépendamment de toute rétention hydrosodée et ne sont pas corrigés par les diurétiques, céphalées, palpitations, sensations vertigineuses, flush.
- ✓ **Les affections respiratoires** : des cas d'œdème pulmonaire ont également été signalés lors de l'utilisation comme tocolytique pendant la grossesse.
- ✓ **Les affections hépatobiliaires** : augmentation des enzymes hépatiques
- ✓ **Autres** : atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite qui sont réversibles à l'arrêt du traitement et un soin bucco-dentaire.

b. Nifédipine : ADALATE* [47, 5, 6]

La Nifédipine ADALATE est un inhibiteur calcique sélectif à effet vasculaire

b.1. Structure

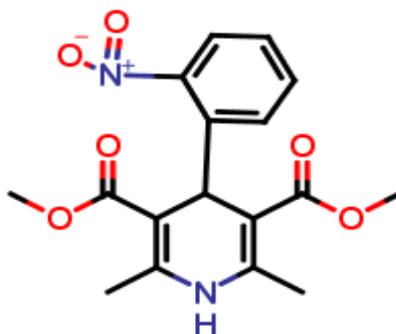


Figure 35 : structure moléculaire de la Nifédipine [6]

b.2. Pharmacodynamie

La Nifédipine est un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines qui possèdent un effet vasodilatateur artériel très puissant, supérieur à celui des autres inhibiteurs calciques utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle sans effet inotrope négatif et sans effet bradycardisant.

Le calcium joue un rôle sur l'activation du couplage excitation-contraction et la nifédipine inhibe à de très faibles concentrations la pénétration et la diffusion des ions calcium dans les cellules du muscle lisse. Ainsi, en inhibant le tonus artériel, la nifédipine entraîne une vasodilatation, en abaissant les résistances artériolaires et le niveau de pression artérielle. Cette vasodilatation s'accompagne entre autres d'une augmentation du diamètre artériel, d'une préservation, voire d'une augmentation des flux sanguins périphériques et des débits locorégionaux (cérébral, rénal,) d'une augmentation de la compliance artérielle (distensibilité).

b.3. Posologie et mode d'administration

Plusieurs formes existent mais c'est celle à libération prolongée qui est actuellement préférée à la forme standard et en particulier la voie sublinguale qui est à proscrire au cours de la grossesse en raison de l'hypotension importante qu'il entraîne.

Dans sa forme LP, la Nifédipine se trouve sous forme microcristalline à vitesse de dissolution lente. La posologie est d'un comprimé deux fois par jour et peut être ajusté en fonction des premiers résultats cliniques en sachant que le degré de sévérité de la maladie hypertensive peut justifier des doses journalières plus élevées (120 mg/j en deux prises). Elle doit être avalée sans croquer, avec un peu de liquide.

b.4. Pharmacocinétique

Par voie orale, la Nifédipine est presque entièrement absorbée (95%) et la concentration plasmatique est maximale 2 à 4 heures après l'administration. La Nifédipine se lie aux protéines plasmatiques (90 à 95%) et subit un effet de premier passage hépatique si bien que la biodisponibilité absolue de la Nifédipine administrée par voie orale est d'environ 50%. La demi-vie de la forme LP varie de 6 à 11 heures. L'intervalle recommandé entre 2 prises d'Adalate LP 20mg est d'environ 12 heures et doit être au minimum de 4 heures. La Nifédipine traverse le placenta et passe également dans le lait maternel.

b.5. Effets indésirables

Parmi les effets secondaires, on peut citer l'œdème des jambes (lié à la vasodilatation périphérique et généralement transitoire), céphalées, flush, et exceptionnellement des réactions allergiques qui nécessiteront l'arrêt du traitement. Elle n'a pas d'effets secondaires néfastes prouvés sur le fœtus mais compte tenu de la moins longue expérience, on l'utilise quand l'alpha méthyl dopa n'est pas efficace.

c. Étude de tolérance

✓ *Aspects malformatifs*

Le passage placentaire est estimé à environ 10%. Parmi les dihydropyridines, on préférera la Nifédipine (ADALATE®) en première intention ou la Nicardipine (LOXEN®) en deuxième intention. L'utilisation d'une autre dihydropyridine est envisageable en troisième intention quel que soit le terme de grossesse.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un risque tératogène et foeto-toxiques de la Nifédipine. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la Nifédipine et la Nicardipine au premier trimestre de grossesse sont peu nombreuses mais le recul vis-à-vis de son utilisation est important et aucun effet malformatif n'est décrit à ce jour.

✓ *Aspect fœtal et aspect néonatal*

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à ces deux molécules sont nombreuses et rassurantes.

L'usage de la Nifédipine par la voie sublinguale (2,5 fois plus élevé que celui de la voie orale), peut entraîner une chute pressionnelle excessive et brutale à l'origine d'accidents ischémiques chez la mère et d'une hypoperfusion placentaire compliquée de détresse foétale.

✓ **Allaitement**

Selon le Centre de référence sur les agents tératogènes, l'utilisation des dihydropyridine est compatible avec l'allaitement.

Au vu de toutes ces données, la Nifédipine et la nicardipine sont compatibles avec la grossesse quel que soit le terme et aussi avec l'allaitement.

4. Les autres classes thérapeutiques [57, 58]

a. Les diurétiques [59]

Les diurétiques sont des médicaments approuvés dans diverses indications dont le traitement de l'hypertension artérielle. Il y a quatre sites d'action des diurétiques au niveau des tubes rénaux, divisant les diurétiques en quatre classes différentes que nous n'allons pas détailler dans ce paragraphe. S'ils agissent en augmentant l'excrétion urinaire du sodium et donc en diminuant la volémie, leur action hypotensive chronique est liée à une vasodilatation des artéioles.

Dans le cadre d'une prise en charge de l'hypertension artérielle gravidique, l'usage des diurétiques n'est pas justifié et est même contre-indiqué, en raison du risque qu'ils présentent de diminuer davantage le volume sanguin circulant déjà réduit entraînant ainsi une ischémie foeto-placentaire avec risque d'hypotrophie foétale.

b. Les IEC et les ARA II [60]

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des médicaments approuvés dans diverses indications dont le traitement de l'hypertension artérielle. L'Agence européenne du médicament et l'ensemble des agences européennes ont réévalué les données disponibles au cours de la grossesse.

En dépit de cette contre-indication et de l'information diffusée auprès des professionnels de santé, des effets indésirables graves (voire mortels) consécutifs à une exposition à un ARAII ou à un IEC au-delà du 1er trimestre de la grossesse continuent d'être rapportés au réseau français de pharmacovigilance et dans la

littérature. Il s'agit d'insuffisances rénales fœtales (et/ou néonatales) se manifestant par un Oligoamnios (voire un anamnios), parfois compliquées d'anomalies des membres, d'hypoplasie pulmonaire, voire de mort in utero. Des anomalies de la voûte du crâne sont parfois également rapportées. Toutes ces atteintes sont consécutives au mécanisme d'action commune de ces deux classes d'antihypertenseurs sur le système rénine angiotensine.

Tout traitement par ARAlI ou IEC est donc contre-indiqué au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse du fait de cette toxicité fœtale et/ou néonatale grave. Par mesure de prudence, l'utilisation des ARAlI et des IEC au cours du 1^{er} trimestre est déconseillée et il est recommandé de substituer l'ARA II ou l'IEC en cas de désir de grossesse ou dès que la grossesse est découverte.

Leur utilisation, déjà contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, est désormais déconseillée au 1^{er} trimestre dans tous les pays de l'Union Européenne.

5. Le traitement préventif [53]

Malgré des progrès très importants dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliquée dans l'installation de l'HTA induite par la grossesse associée ou non à la protéinurie, la prévention primaire (agir en amont de la maladie) n'est pas possible, car la véritable cause reste inconnue.

La prévention secondaire (agir à un stade précoce de son évolution : dépistage) fait appel à des méthodes de détection précoce des patientes qui vont développer une HTA gestationnelle. Cependant, aucun des tests décrits (évolution des chiffres tensionnels, le taux sérique de HCG ou de l'alpha-foetoprotéine (sans anomalies de fermeture du tube neural), le Doppler des artères utérines, les molécules d'adhésion solubles, etc.) n'a de valeurs prédictives positives suffisantes pour être utilisé en pratique courante, quoi que ces tests soient utiles dans la surveillance des patientes à haut risque.

Une place à part doit être réservée aux antécédents obstétricaux de pathologie vasculaire placentaire (pré-éclampsie, MFIU, RCIU, HRP dans un contexte vasculaire). Le risque est d'autant plus important que l'antécédent aura été sévère et précoce. Dans ce contexte, un traitement préventif par l'aspirine à la dose de 100 mg dès le début de la grossesse jusqu'à la 35^{ème} SA révolue est indiqué. De même, des antécédents personnels de maladies auto-immunes (syndrome des antiphospholipides, lupus), de maladies thromboemboliques secondaires à une thrombophilie et de pathologies vasculo-rénales (néphropathies, HTA chronique,) constitue une population à risque pour la pré-éclampsie. Ces patientes à risque doivent avoir une surveillance rapprochée.

La prévention tertiaire consiste à éviter l'apparition des complications maternelles et fœtales lorsque l'HTA gestationnelle est déjà installée. Une prise en charge obstétricale individuelle adaptée, un traitement conservateur sous surveillance afin de faire naître un enfant au moment et à l'endroit les plus adaptés représentent les moyens thérapeutiques les plus efficaces.

II. PRISE EN CHARGE DE LA PRE-ECLAMPSIE

A. PRISE EN CHARGE DE LA PRE-ECLAMPSIE MODEREE [20, 44, 45]

1. Les mesures préventives

Le seul traitement curatif de la pré-éclampsie est l'accouchement et l'expulsion du placenta. Évidemment, selon l'âge gestationnel, on préférera retarder l'accouchement afin de ne pas interrompre la maturation fœtale. La prévention doit répondre à des critères pour être efficace :

- ✓ La surveillance médicale doit être rapprochée.
- ✓ La parturiente doit se présenter à toutes les visites prénatales et les examens.
- ✓ Le repos est préconisé, en s'installant de préférence couché sur le côté gauche (décubitus latéral gauche). Cette position permet d'éviter la compression des vaisseaux sanguins et améliore la circulation sanguine vers le fœtus.
- ✓ Réduire le stress avec des activités relaxantes.
- ✓ Augmenter la consommation d'aliments riches en protéines.
- ✓ Abandonner le tabagisme et l'alcool.
- ✓ Suivre le traitement antihypertenseur tel que prescrit par le médecin.
- ✓ Mesurer la pression artérielle régulièrement par la sage-femme ou le pharmacien.

2. Les signes et symptômes à surveiller

L'équipe de suivi doit insister auprès de la femme enceinte et son entourage de l'importance d'exercer une surveillance des signes et des symptômes des complications de la pré-éclampsie afin de mener une grossesse en sécurité.

La patiente doit être informée que la pré-éclampsie peut signifier, notamment si elle est compliquée et non contrôlée, le besoin de déclencher le travail. Il est indispensable que la parturiente et son entourage reconnaissent rapidement les signes et les symptômes de complications :

- ✓ Augmentation de la PA.
- ✓ Problèmes de vision (vision double, floue, taches noires ou lumineuses).
- ✓ Maux de tête violents et persistants, réfractaires aux traitements antidouleur.
- ✓ Douleurs de l'estomac ou insensibilité de l'abdomen (partie supérieure droite).
- ✓ Gain de poids de 1 kg ou plus sur une période de 24 h.
- ✓ Œdèmes importants et d'apparition brutale du visage et des membres.
- ✓ Nausées, vomissements intenses et inhabituels.

3. Attitude thérapeutique

L'unique traitement de la toxémie est l'accouchement. En cas de pré-éclampsie modérée débutante, le but est de retarder au maximum l'accouchement. Le suivi à domicile permet de gagner du temps tout en assurant une surveillance stricte.

a. La prévention par l'aspirine à bas dosage : [32]

L'utilisation de l'aspirine dans la prévention de la pré-éclampsie fait grand débat entre les différentes sociétés savantes. L'article publié par la société de réanimation de la langue française dans « The New England Journal of Médecine » en novembre deux mille dix-huit démontre l'intérêt de la prescription de l'aspirine à faible dose (50-150 mg/j) parce qu'elle réduit le risque de la pré-éclampsie chez les femmes à haut risque. Il est supposé que l'aspirine agit préventivement sur les pathologies vasculaires de la grossesse via deux voies :

- ✓ L'inhibition de l'agrégation plaquettaire.
- ✓ Un effet sur la fonction trophoblastique.

Les phénomènes conduisant à l'agrégation des plaquettes entre elles passent par deux boucles d'amplification que sont les boucles du thromboxane A2 (TxA2) et de l'adénosine diphosphate (ADP). L'aspirine est un inhibiteur irréversible relativement sélectif de la cyclo-oxygénase (COX)-1. L'acide acétylsalicylique ou aspirine à faible dose (100 mg/j) peut être prescrit dès le début de la grossesse et ce jusqu'à la 34^{ème} SA en cas d'antécédents de pré-éclampsie précoce et sévère, de retard de croissance intra-utérin ou de mort fœtale in utero dans un contexte vasculaire ou une pathologie rénale préexistées ou si un diabète avant la grossesse.

En effet, en bloquant la cyclo-oxygénase, l'aspirine diminue le thromboxane A2, modifiant ainsi le rapport thromboxane A2/prostacyclines et tend donc à rétablir l'équilibre physiologique perturbé par l'incomplète ou la non-invasion trophoblastique

des artères utérines spiralées. L'aspirine diminue ainsi les phénomènes de thrombose dans la chambre intervillieuse et favorise les échanges entre la circulation maternelle et fœtale. L'effet antiagrégant plaquettaire intervient également au niveau de l'endothélium des artères spiralées en diminuant les phénomènes de thromboses favorisées par les lésions d'athéromatose aiguë. En prescrivant précocement l'aspirine à faible dose, on tente donc de réduire en partie au moins l'ensemble des phénomènes résultant des thromboses veineuses ou artérielles utéroplacentaires.

L'aspirine semble également avoir un effet sur la fonction trophoblastique. Cet effet est clair sur les fonctions du trophoblaste villositaire (diminution de l'apoptose, maintien de l'activité endocrine), mais il n'est pas évident que l'aspirine puisse réguler le processus d'invasion trophoblastique.

Une méta-analyse réalisée à partir des données individuelles de tous les essais comparant l'aspirine à faible dose à un placebo pendant la grossesse confirme que l'aspirine :

- ✓ Réduit de 10% le risque de PE : pour un maximum d'efficacité, le traitement doit être supérieur ou égal à 75 mg/j
- ✓ Réduit de 10% le risque d'accouchement prématuré avant 34 SA
- ✓ Réduit de 11% le risque de RCIU
- ✓ À une tendance à diminuer le risque de décès fœtal et néonatal
- ✓ Est sans effets secondaires néonatal ou maternel

Ce bénéfice est plus marqué lorsque l'aspirine est débutée avant 20 SA et pour une dose supérieure ou égale à 75 mg/j. L'aspirine n'a pas d'intérêt chez les primipares, les primipares avec anomalies du doppler utérin découvertes à 22 SA, les gémellaires ou les patientes ayant une hypertension préexistante à la grossesse. Il faut surveiller le temps de saignement avant de débuter le traitement et après 15 jours de traitement.

b. Par le calcium [61]

Des études ont démontré que la supplémentation en calcium aide à prévenir la pré-éclampsie et l'accouchement prématuré et à réduire le risque de décès d'une femme ou celui d'avoir de graves problèmes liés à l'hypertension artérielle pendant la grossesse. Ceci s'adresse particulièrement aux femmes ayant des régimes alimentaires faibles en calcium. Effectivement, la prise journalière d'1,5g de calcium diminuerait de 30% les risques d'hypertension, et de 52% les risques de pré-éclampsie.

La supplémentation serait plus efficace chez les futures mères qui ont une alimentation pauvre en calcium, 64% de cas de pré-éclampsie en moins, et chez les

femmes à risque qui souffrent déjà d'hypertension ou qui ont des antécédents familiaux avec une diminution des cas de 78%. Enfin, la complémentation réduirait de 20% le nombre de décès dus à cette maladie.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande 1,5g à 2g de calcium par jour pour les femmes enceintes présentant un faible apport en calcium alimentaire.

c. Par la vitamine D [62]

Il est maintenant admis que la vitamine D joue un rôle dans de nombreux organes, et pas seulement dans le compartiment osseux. Qu'elle soit synthétisée par la peau, apportée par l'alimentation ou sous forme de supplément, la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse de Vitamine D-Binding Protein (DBP) jusqu'au foie où elle est hydroxylée pour former la 25-hydroxyvitamine D (25[OH] D). La 25(OH) D circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de 3 à 4 semaines.

Elle entre dans les cellules des tubules proximaux rénaux. Grâce à une enzyme, la 1 α -hydroxylase (CYP27B1), la 25(OH)D est transformée en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25[OH]₂D) ou calcitriol, qui est le métabolite actif de la vitamine D.

À côté de ses effets bien connus sur le métabolisme phosphocalcique et osseux, la vitamine D a également des effets sur l'immunomodulation, le contrôle de l'inflammation, le contrôle de la pression artérielle (PA) par répression du gène de la rénine et le contrôle de l'angiogenèse.

La vitamine D favorise également l'insulinosécrétion et diminue la résistance à l'insuline. La vitamine D peut donc théoriquement interférer avec de nombreux mécanismes connus dans la pathogénie de la pré-éclampsie : invasion trophoblastique et implantation, angiogenèse, immunomodulation, inflammation, régulation de la PA et contrôle de la protéinurie.

La vitamine D joue également un rôle dans la régulation de la transcription et dans la fonction de gènes impliqués dans l'implantation du placenta donc, hypothétiquement, dans la première phase de la genèse de la pré-éclampsie. Dans la physiologie de la grossesse normale, l'augmentation de la production de calcitriol est nécessaire à l'augmentation du calcium maternel elle-même nécessaire à la demande fœtale.

Récemment, il a été montré une diminution de l'activité de la 1 α -hydroxylase dans le placenta des patientes ayant développées une pré-éclampsie, ce qui signifie que le placenta ne synthétiserait pas une quantité adéquate de 1,25(OH)₂D. Chez les patientes développant une pré-éclampsie, il existerait donc des anomalies de la synthèse du calcitriol au sein même du placenta. Ces anomalies pourraient être

accentuées par une insuffisance en 25(OH) D, la 25(OH) D étant le substrat (ou prohormone) pour la synthèse du calcitriol.

Une étude en 2007 portant sur un plus grand nombre de cas rapporte un risque de pré-éclampsie plus important en cas de déficit en vitamine D. Dans cette étude, 1 198 primipares ont été étudiées, 4,9% ont développé une pré-éclampsie. Une concentration sérique en 25(OH)D inférieure à 37,5 nmol/l, avant 22 SA, était associée à un risque 5 fois plus élevé de développer une pré-éclampsie (OR: 5,0; IC95: 1,7-14,1) par rapport à une concentration supérieure à 75nmol/l (indépendamment de l'ethnie, de la saison, de l'indice de masse corporelle [IMC] avant la grossesse et de l'âge gestationnel au moment du prélèvement). Le taux de vitamine D jouerait également un rôle dans la croissance fœtale. Les fœtus seraient plus petits dans le groupe des patientes déficitaires en vitamine D que dans le groupe sans déficit.

Un apport d'environ 900 UI par jour de vitamine D administrées à 20 SA permettaient une réduction du risque de pré-éclampsie de 32% (IC95: 11-47%). Haugen et al. (25) ont montré sur une population de 23 423 primipares un rôle protecteur probable de la vitamine D vis-à-vis de la pré-éclampsie (27 % de réduction de la prévalence dans le groupe avec un régime riche en vitamine D). Il est maintenant clair que des doses de 400 UI par jour sont largement insuffisantes pour élever la concentration de 25(OH)D à une valeur supérieure à 50 nmol/l chez la majorité des femmes enceintes. Holick et Hollis et al recommandent jusqu'à 4 000 UI par jour de vitamine D.

4. Les mesures curatives : [63]

L'objectif du traitement est de pouvoir éviter la forme sévère, les complications maternelles et fœtales. La prise en charge débute par :

- ✓ L'hospitalisation au minimum 48 h.
- ✓ Le bilan complet : NFS, transaminase, recherche de schizocytes, albuminémie, albuminurie des 24h etc.
- ✓ Le cycle tensionnel 2 à 3 fois/j.
- ✓ Le repos qui est très important.
- ✓ Le traitement hypotenseur si PAM \geq 120 mm Hg. (Après au moins deux prises de TA). La PAM ne doit jamais être en dessous de 100 mm Hg.

Parmi les médicaments, on choisira selon le contexte et débute en monothérapie :

Loxen 20mg	3 cps/ j en 3 prises ou LOXEN LP 50 mg 2 cps/j
ALDOMET 250 mg	3 à 6 cps/ j en 3 prises (débuter par 2 cps)
TRANDATE 200 mg	2 à 4 cps/j en 2 prises (débuter par 2 cps/j)
CATAPRESSAN 0,15 mg	2 à 6 cps/j en 3 prises (débuter par 2 cps/j)
CHOISIR de préférence LOXEN ou ALDOMET	

En cas d'échec, on passe à la bithérapie :

- ✓ LOXEN + TRANDATE
- ✓ Ou CATAPRESSAN + LOXEN
- ✓ Ou CATAPRESSAN + TRANDATE

En cas de poussées hypertensives sévères : envisager le recours au traitement par voie intra veineuse.

B. PRISE EN CHARGE DE LA PRE-ECLAMPSIE SEVERE [64, 36,65]

1. Critères de sévérité

- ✓ PAS \geq 160 mmHg et/ou PAD \geq 110 mmHg. Signes fonctionnels liés à l'HTA : céphalées persistantes, troubles visuels, acouphènes, protéinurie \geq 3g/j.
- ✓ Hyper-réflexivité ostéo-tendineuse.
- ✓ Insuffisance rénale (créatininémie $>$ 100 μ mol/l ; diurèse $<$ 500 ml/24h).
- ✓ Barre épigastrique, douleur de l'hypocondre droit, nausées, vomissements.
- ✓ HELLP syndrome :
 - Hémolyse : Hb \leq 9 g/dl, chute de l'haptoglobine, élévation de la bilirubinémie, LDH $>$ 500UI/L, présence de schizocytes
 - Cytolyse : ASAT/ALAT $>$ 3 x VN
 - Thrombopénie $<$ 100.000 / mm³
- ✓ Complications maternelles : œdème pulmonaire, convulsions (éclampsie), œdème cérébral, signes de localisation neurologiques, hématome sous capsulaire du foie, CIVD.
- ✓ Complications fœtales : anomalies du RCF avec profil biophysique perturbé, examen Doppler perturbé, anomalie du rythme cardiaque.

La présence d'un ou plusieurs critères de sévérité est témoin d'une pré-éclampsie sévère et nécessite une hospitalisation en urgence à haut risque et une surveillance stricte.

2. Surveillance

- ✓ Mesure de la TA toutes les 15 à 30 minutes au début, puis toutes les 4 heures après stabilisation.
- ✓ Surveillance de la diurèse, voire avec sonde vésicale à demeure.
- ✓ Surveillance poids et ROT
- ✓ Biologie toutes les 8 à 24 heures : NFS (hématocrite > 40% = hémococoncentration), plaquettes, schizocytes circulants, haptoglobine, hémostase (TP, TCA, fibrinogène), ionogramme, créatinine (signes de gravité si >135 micromoles/L), ASAT, ALAT, bilirubine, uricémie, protéinurie des 24 heures.
- ✓ Si HELLP syndrome : échographie hépatique pour recherche d'un hématome sous capsulaire.
- ✓ Surveillance fœtale : RCF, échographie, Doppler.

3. Critères de transfert en réanimation en vue d'une extraction fœtale

- ✓ Défaillance viscérale : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, crise d'éclampsie.
- ✓ HTA non contrôlée.
- ✓ Barre épigastrique persistante.
- ✓ Signes neurologiques (confusion mentale, somnolence, céphalées persistantes).

L'hospitalisation en réanimation peut être décidée à tout moment si un seul de ces critères est présent.

4. Attitude thérapeutique

a. Objectif

Traitement antihypertenseur par voie parentérale avec pour objectif, stabiliser la tension artérielle :

- ✓ PAS entre 140 et 160 mmHg
- ✓ PAD entre 90 et 110 mmHg
- ✓ PAM entre 100 et 120 mmHg

Dans tous les cas, le traitement a pour objectif d'obtenir une pression artérielle moyenne (PAM) comprise entre 100 et 120 mm Hg. Ces valeurs doivent être obtenues progressivement. La mise en place d'une voie veineuse est systématique. L'utilisation des diurétiques doit être, dans la mesure du possible, évitée en antepartum en raison de l'hypovolémie relative.

b. Antihypertenseurs utilisables

b.1. NICARDIPINE (LOXEN*)

- Une ampoule = 10mL contenant 10 mg

Administrée par voie IV à la seringue électrique, en 1ère intention sauf en cas de tachycardie sévère. Débutée à 1 ou 2 mg/h sous surveillance de la PA et de la fréquence cardiaque. Il faut augmenter la posologie toutes les 15 min si nécessaire sans dépasser 6 mg/h.

b.2. LABETALOL (TRANDATE*)

- Une ampoule = 10 mL contenant 100 mg

Administré par voie IV à la seringue électrique si la FC > 110/min (en 2^{ème} intention ou en association avec la Nicardipine si la TA est non contrôlée) sous surveillance de la fonction cardiaque. Débuté à 5mg/h, et augmenté jusqu'à atteindre 20 mg/h. Il faut augmenter la posologie toutes les heures sans abaisser la FC en dessous de 60/min. Il faut aussi évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement après 30 min puis toutes les heures. Le relais per os peut être envisagé quand la PA est équilibrée depuis 24 h à posologie constante.

b.3. CLONIDINE (CATAPRESSAN*)

- Une ampoule = 1 mL = 150 µg

Autre produit utilisable en cas d'échec de la bithérapie.

4 ampoules diluées dans 500 ml de solution glucosée à 5 % soit 1,2 microgrammes/ml :

- ✓ Dose initiale : 1,2 microgrammes/mn soit 20 gouttes/mn.
- ✓ Dose maximale : 7,2 microgrammes/mn soit 120 gouttes/mn.

La posologie doit être adaptée à chaque cas, en fonction des résultats cliniques souhaités et ensuite obtenus. La dose sera adaptée de manière que la baisse de pression artérielle ne dépasse pas 25% du niveau initial dans l'heure suivant l'administration du traitement injectable car, une chute trop brutale de pression peut entraîner une ischémie myocardique, rénale ou cérébrale, 15 à 45 µg/h.

b.4. HYDRALAZINE (NEPRESSOL®)

Il s'agit d'un vasodilatateur artériel qui présente des risques d'hypotension sévère en cas de remplissage insuffisant. Elle s'utilise soit en bolus de 5-10 mg IV à renouveler si nécessaire tous les 30 min, sans dépasser la dose totale de 40 mg, soit en perfusion de 1 mg/h. Ses effets secondaires sont à type de céphalées (ce qui peut interférer avec la surveillance neurologique) et de tachycardie réflexe (plus ou moins bien contrôlée par les bêtabloquants). Pour ces raisons-là, il tend à être de moins en moins prescrit au profit du Labétalol ou de la Nicardipine. Néanmoins, l'Hydralazine sera utilisé dans certaine pré-éclampsie grave mettant en jeu le pronostic vital maternel. En l'absence de contre-indication, le Nepressol® est administré en association à un bêtabloquant injectable. [7,9]

c. Traitement complémentaire : remplissage vasculaire [66]

Le remplissage vasculaire, n'est pas fait de manière systématique car, le risque d'œdème aigu du poumon (OAP), par surcharge volémique et dysfonction ventriculaire est réel et en particulier en post-partum.

Il est nécessaire de comptabiliser les apports hydriques (perfusions et boissons) et sorties, tout en surveillant le poids et son indication est la suivante :

- ✓ Chute brutale de la TA lors de l'introduction du traitement antihypertenseur en IV
- ✓ Diminution importante de la pression oncotique plasmatique avec survenue d'une hypovolémie

- ✓ Hypovolémie patente : hémococoncentration avec Hb > 14 g/dL ou Ht > 40%
- ✓ Oligurie avec débit urinaire < 100 mL par 4h (surveillée créatinine et kaliémie).

Un remplissage vasculaire adapté et contrôlé est donc nécessaire. Il fait appel à différents produits comme :

- ✓ **Les cristalloïdes** : essentiellement la solution de Ringer-lactate, ne nécessitant pas formellement un monitoring de la pression veineuse centrale (PVC) car sa demi-vie est courte (risque modéré d'OAP par surcharge). Les besoins sont d'environ 1 000-1 500 ml sur 12 h.
- ✓ **L'albumine à 4 %** : permet d'adapter la précharge ventriculaire. On débute par une perfusion de 400 cc ce qui constitue un bon apport thérapeutique initial. L'albumine à 20 % est indiquée lorsque la protidémie est inférieure à 50 g/l.
- ✓ **Le plasma frais congelé (PFC)** : réserver aux cas où des troubles de l'hémostase coexistent.
- ✓ **Les culots globulaires** : administrés en cas de mauvaise tolérance clinique maternelle de l'anémie.
- ✓ **Les culots plaquettaires** : nécessaires lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à 50 000/mm³ et dans l'optique d'un déclenchement ou d'une césarienne, surtout si existent des troubles cliniques de l'hémostase.

Notons qu'un remplissage vasculaire bien conduit peut à lui seul faire baisser les chiffres de pression artérielle. L'intérêt du remplissage vasculaire dans le cas d'un retard de croissance intra-utérin est discuté. Il semble que la perfusion de cristalloïdes ou d'albumine puisse améliorer les flux vasculaires ombilicaux. Certaines études rétrospectives ont montré que la perfusion de PFC sous contrôle hémodynamique diminuait le risque de survenue ou l'aggravation d'un retard de croissance intra-utérin lors du traitement conservateur d'une pré-éclampsie sévère.

III. PRISE EN CHARGE DE L'ECLAMPSIE

Comme vu précédemment, l'éclampsie se définit comme la survenue, chez une patiente atteinte de PE, de convulsions et/ou de troubles de la conscience ne pouvant être rapportés à une autre cause neurologique.

Dans les pays industrialisés, sa fréquence est comprise entre 27 et 56/100000 naissances. En France, l'éclampsie est responsable de 2,2% des morts maternelles.

Elle survient dans 30% des cas dans le post-partum, et dans 50% des cas avant la 37^{ème} SA.

Les facteurs de risque sont principalement le jeune âge (< 20 ans) et le manque de surveillance prénatale. La céphalée, les troubles visuels, la survenue de douleurs épigastriques et des réflexes ostéotendineux vifs sont les seuls signes cliniques prédictifs. L'un d'eux au moins est retrouvé dans 85% des cas.

A. BILAN INITIAL [65, 67, 68]

1. Bilan maternel et fœtal

Il est identique au bilan initial réalisé en cas de pré-éclampsie sévère. Les bilans doivent être effectués en urgence après admission en réanimation.

2. Examens neurologiques complémentaires

Ils ne sont à priori indiqués que si l'éclampsie récidive malgré un traitement adapté, ou en cas d'anomalies neurologiques persistant au décours de la crise. Le but est surtout d'éliminer d'autres causes graves et curables (notamment un hématome, un abcès, une thrombophlébite, une tumeur, un œdème cérébral).

3. L'EEG

L'EEG souvent perturbé (parfois plusieurs semaines) permet de diriger un traitement anticomitial dans les formes résistantes au traitement classique.

4. IRM

L'IRM est plus sensible. Ces images peuvent être évocatrices d'œdème cérébral par rupture de la barrière hémato encéphalique (BHE). Cet œdème dit vasogénique est généralement bilatéral et réversible. Elles permettent de visualiser les lésions ischémiques irréversibles faisant suite à l'œdème.

B. ATTITUDE THERAPEUTIQUE PENDANT LA GROSSESSE [65]

La crise éclamptique est plus souvent liée à l'hypoperfusion cérébrale, mais l'hyperperfusion peut également se montrer délétère pour les cellules cérébrales et provoquer des crises convulsives et des lésions cérébrales. En effet, en mesurant les pressions et débits au niveau de l'artère cérébrale moyenne maternelle au moyen

d'un Doppler transcranien, on constate que la pression de perfusion cérébrale est augmentée avec un flux cérébral qui reste normal tant que les mécanismes d'autorégulation ne sont pas dépassés. Mais une fois que ces mécanismes sont dépassés, il apparaît une augmentation de l'index de flux cérébral avec un phénomène d'hyperperfusion. Les lésions cérébrales seraient ainsi dues soit à des phénomènes d'hypoperfusion cérébrale liée au vasospasme cérébral, ce qui est la théorie communément admise, soit à une hyperperfusion et un barotraumatisme. L'évaluation de l'hémodynamique vasculaire cérébrale permettrait de différencier l'encéphalopathie hypertensive (hyperperfusion) de l'ischémie (hypoperfusion), ce qui permettrait de sélectionner la population de femmes chez laquelle un vasodilatateur cérébral peut se montrer bénéfique ou au contraire délétère.

Le traitement, outre celui de l'hypertension artérielle menaçante, repose sur la lutte contre le vasospasme cérébral et la neuroprotection. L'anticonvulsivant idéal se doit d'avoir une action rapide, une durée d'action courte et prévisible, un index thérapeutique élevé et doit être dépourvu d'effets dépressifs et toxiques pour la mère et le bébé.

1. Le Sulfate de Magnésium (MgSO₄) [69]

Le sulfate de magnésium a été employé la première fois en 1906 dans cette indication. Son efficacité réside dans la prévention et le contrôle des crises convulsives. Le sulfate de magnésium présente des :

- ✓ **Effet protecteur cérébral** : le sulfate de magnésium peut bloquer les récepteurs N-méthyl-D-aspartate cérébraux. Ces récepteurs sont activés en situation d'hypoxie cérébrale, et permettent l'entrée de calcium dans les neurones, provoquant ainsi des lésions cellulaires. En bloquant ces récepteurs, le sulfate de magnésium a donc une action protectrice sur les cellules nerveuses.
- ✓ **Effet protecteur des cellules endothéliales** : par sa capacité d'activer le clivage du PAI2 (plasminogen activator inhibitor de type 2) qui joue un rôle délétère en favorisant les phénomènes de thrombose intra placentaire. Par ce mécanisme, le sulfate de magnésium réduirait l'importance des phénomènes thrombotiques et réduits l'activation leucocytaire.
- ✓ **Effet hypotenseur propre** : le sulfate de magnésium entraîne également une vasodilatation périphérique, une suppression des spasmes vasculaires et une relaxation du muscle utérin et n'entraîne pas d'hypotension aux doses thérapeutiques.

L'utilisation du sulfate de magnésium présente quelques effets secondaires comme : asthénie, céphalée, de flush, de sécheresse buccale ou de nausées, plus rarement, est signalée des troubles visuels, un nystagmus, une hypothermie, des rétentions aiguës d'urine.

En revanche, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale des effets secondaires plus graves surviennent avec une abolition des réflexes ostéo-tendineux lorsque les taux sériques de sulfate de magnésium dépassent 9-13 mg/dl. La dépression respiratoire apparaît pour des taux sériques supérieurs à 14 mg/dl. Dans ces cas, l'antidote à administrer est le gluconate de calcium par voie intraveineuse à la posologie de 1 gramme.

Il est classiquement recommandé de ne pas associer le sulfate de magnésium aux inhibiteurs calciques du fait d'un risque potentiellement accru d'arrêt cardiovasculaire. L'hypocalcémie est le principal effet secondaire biologique mais des troubles de la coagulation ont été décrits. Quelques effets néonataux ont été observé comme une hypotonie et d'un retard à l'émission du méconium

Plusieurs études ont montré la supériorité du MgSo₄ par rapport au diazépam ou à la phénytoïne. Ses travaux ont montré que le sulfate de magnésium était un médicament de choix dans la prévention des récives de la crise d'éclampsie et de son traitement, avec une efficacité supérieure à celle de la phénytoïne [(5,7%) vs 66 (17,1%)], soit une réduction de 11,4 crises d'éclampsies pour 100 femmes ou à celle du diazépam [60 (13,2%) vs 126 (27,9%)], soit une réduction de 14,7 crises d'éclampsies pour 100 femmes. Avec le sulfate de magnésium, nous obtenons une réduction de mortalité maternelle de 33% par rapport aux autres traitements. Ces résultats prouvent donc la place de choix qu'a le sulfate de magnésium dans la prévention de la récive de la crise éclamptique.

Le protocole d'administration du sulfate de magnésium est le suivant : dose de charge de 4 à 6 g de sulfate de magnésium dilué dans 100 ml de sérum physiologique à passer en 15 minutes puis une perfusion intraveineuse continue de 2g/h de sulfate de magnésium à interrompre 24 heures après l'accouchement.

2. Principe de la thérapeutique initiale de l'éclampsie. [67]

Stade de la maladie	PE légère	Menace d'éclampsie	Crise convulsive en cours
Signes	Absence d'HTA maligne ou de signes neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> • HTA maligne • Hyper-réflexie • Céphalées • Troubles de la vision 	
Recommandations	Pas de traitement préventif	Traitement préventif	Traitement visant à limiter la souffrance neuronale
Traitement de première intention		<ul style="list-style-type: none"> • Avec HTA: dihydropyridine (Nifédipine) • Sans HTA: Sulfate de Magnésium 	<ul style="list-style-type: none"> • Diazépam 10 mg ou clonazépam 1 mg en iv direct • Assistance respiratoire > 4 l / min • Sulfate de Magnésium d'emblée (bolus 1-2 g iv)

3. Modalités thérapeutiques pratiques secondaires [68]

Stade de la maladie	Décours immédiat de la crise	Convulsions persistantes
Recommandations	Traitement préventif de la récurrence d'instauration rapide, efficace sur le vasospasme cérébral	Traitement visant à limiter la souffrance neuronale et efficace sur le vasospasme cérébral
Traitement de première intention	Sulfate de Magnésium 4g dans une perfusion de 15-20 minutes, puis perfusion continue de 1 g/heure (poids > 70 kg: 6g puis 2 g/heure)	<ul style="list-style-type: none"> • Clonazépam en perfusion continue ou en bolus (1mg/heure) après intubation en séquence rapide et ventilation contrôlée • Association au Sulfate de Magnésium recommandée : bolus de 4g dans 250mL de sérum physiologique, à passer en 20 minutes. Puis 1g/h, soit 6,6mL/h, pendant 48h
Alternative	<ul style="list-style-type: none"> • Nicardipine seule en cas d'HTA maligne: en bolus IV: 0.5 à 1mg puis 1-6 mg/heure en perfusion continue • Le LABÉTALOL: 5 à 20mg/h • L'utilisation de la Clonidine si besoin • Passage en bithérapie (Nicardipine + Labétalol) 	
Remarques	<p>En cas d'association du sulfate de magnésium et d'une dihydropyridine (non recommandée), réduire les doses de chaque produit, surveillance en soins intensifs impérative.</p> <p>Traitement par le sulfate de magnésium = surveillance spécifique (ROT, Fréquence respiratoire > 12/minute, Conscience, Pression artérielle, Diurèse > 30mL/heure).</p>	

En cas de surdosage, utiliser l'antidote qui est le gluconate de calcium (dose : 1g en iv), tout en surveillant la fréquence respiratoire. Mais très rarement on observe un arrêt respiratoire et un arrêt cardiaque.

L'arrêt de la grossesse est indispensable et doit avoir lieu dans les plus brefs délais, pouvant être par césarienne ou par voie basse, le plus souvent après stabilisation de la patiente.

IV. MODALITES DE LA NAISSANCE EN CAS DE COMPLICATION

A. ÉLÉMENTS DE DECISION D'INTERRUPTION DE LA GROSSESSE [65, 67, 70]

Si la décision est aisée à l'approche du terme, la survenue précoce de la maladie impose la recherche du moins mauvais compromis. Depuis plusieurs années, certaines équipes prônent une expectative dans la PE sévère, sous couvert d'une surveillance maternelle et fœtale. Cette attitude, si elle apporte un bénéfice néonatal certain, expose à la survenue de complications maternelles (HELLP syndrome, HRP, éclampsie, OAP, CIVD, insuffisance rénale).

Le principal souci de l'équipe (obstétricien, anesthésiste-réanimateur, pédiatre) 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
- ✓ L'hypotrophie
- ✓ Et la maturité pulmonaire.

D'autres éléments viennent en ligne de compte :

- ✓ Poids fœtal estimé
- ✓ Désir des parents
- ✓ Corticothérapie effectuée ou non
- ✓ Antécédents
- ✓ Âge de la patiente

Dans les formes sévères, l'extraction s'impose sans retard après 34 SA. Auparavant, l'expectative est autorisée sous condition d'une surveillance materno-fœtale rigoureuse.

1. Les critères maternels

Les critères maternels justifiant une extraction fœtale rapide quel que soit l'âge gestationnel sont assez bien définis :

- ✓ HTA non contrôlée et instable sous traitement antihypertenseur.
- ✓ Signes fonctionnels persistants faisant craindre l'imminence d'une crise d'éclampsie : céphalées, troubles visuels, douleur épigastrique persistante.
- ✓ HELLP syndrome évolutif
- ✓ Thrombopénie sévère < 50 Giga/L
- ✓ Insuffisance rénale évolutive malgré un remplissage vasculaire adapté.
- ✓ Accident aigu : éclampsie, OAP, HRP, hématome sous capsulaire du foie.

2. Les critères fœtaux

Les critères fœtaux justifiant une extraction fœtale rapide sont moins bien définis. Les éléments suivants incitent clairement à une extraction rapide :

- ✓ Anomalies sévères ou répétées du RCF
- ✓ Absence de croissance fœtale depuis plus de 15 jours
- ✓ Anomalies vélocimétriques sévères et évolutives
- ✓ Oligoamnios sévère.

B. CONDUITE A TENIR SELON LE TERME DE LA GROSSESSE [65, 67, 70]

1. Au terme de la grossesse (>34 SA)

La décision est d'autant plus facile que le terme se rapproche. En effet, chez la femme présentant une pré-éclampsie sévère et une grossesse à terme (> 34 SA), la société française de l'hypertension artérielle et l'organisation mondiale de la santé recommande un accouchement précoce par induction du travail.

2. Entre 24-34 SA

La survenue précoce de la maladie (avant 34 SA) impose la recherche du moins mauvais compromis. Chaque situation devra être examinée au cas par cas en fonction de la sévérité de la pré-éclampsie, du pronostic fœtal, du désir des parents et des antécédents maternels (en particulier parité, âge de la patiente). On s'orientera alors soit vers une interruption médicale de grossesse, soit vers un traitement conservateur.

Le traitement conservateur doit être envisagé de principe, en l'absence de signes péjoratifs cliniques et biologiques mettant en jeu le pronostic materno-fœtale par l'évaluation de la maturité pulmonaire fœtale (rapport lécithines/sphingomyélines dans le liquide amniotique) et surtout par une morbidité néonatale de plus en plus réduite.

La décision d'entreprendre un traitement conservateur doit être à tout moment réversible. L'aggravation de l'état maternel, l'apparition de signes de souffrance fœtale, l'apparition de métrorragies en relation avec un hématome rétroplacentaire, et pour certaines des ruptures prématurées des membranes ou une menace d'accouchement prématuré sévère, sont des indications d'arrêt du traitement conservateur.

Au total, lorsque l'on évalue les patientes présentant une pré-éclampsie sévère et pouvant bénéficier d'un traitement conservateur, 67 % des femmes entrent dans cette catégorie pour un terme inférieur à 34 SA.

a. Le traitement conservateur

La prise en charge materno-fœtale doit se faire dans un environnement hospitalier maternel et pédiatrique optimum, associant la possibilité d'une réanimation maternelle (au moins une unité de soins intensifs) et d'une capacité de prise en charge néonatale intensive. Lorsque cette prise en charge n'est pas initialement possible, il faut débiter aussitôt les premiers gestes de réanimation et le traitement afin de mettre en condition la patiente pour un transfert secondaire vers un service de référence.

La courte période d'observation et d'évaluation des signes de gravité materno-fœtaux qui précède le traitement de la pré-éclampsie sévère est mise à profit pour pratiquer l'examen clinique complet initial de la patiente et mettre en place une surveillance rapprochée de la pression artérielle, de la diurèse, de l'état neurologique. Un électrocardiogramme et un fond d'œil sont également pratiqués. Un bilan biologique initial, demandé en urgence, s'assure de la mise à jour de la carte de groupe sanguin (avec phénotypage érythrocytaire élargi aux systèmes Rhésus et Kell), de la recherche des agglutinines irrégulières et comporte : numération formule sanguine, compte des plaquettes, bilan d'hémostase avec dosages des facteurs de la coagulation, du fibrinogène et recherche de D-dimères, ionogramme sanguin avec créatininémie et uricémie, bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine), recherche de protéinurie dans les urines (bandelette semi-quantitative et dosage pondéral sur échantillon).

Une échographie obstétricale sera pratiquée, permettant :

- ✓ Une estimation pondérale par la biométrie fœtale,
- ✓ La mesure des Dopplers utérins, ombilical et cérébral, avec recherche d'une vasodilatation cérébrale, signe de souffrance fœtale,

- ✓ Une estimation de la quantité de liquide amniotique (Oligoamnios) et la visualisation de la zone d'insertion du placenta (hématome rétroplacentaire),
- ✓ Une évaluation du bien-être fœtal par le score biophysique de Manning.

On réalisera également un enregistrement du rythme cardiaque fœtal sur 1 heure, à partir de 26 SA.

Comme pour toute patiente hypertendue, le repos est la première mesure qui s'impose (en décubitus latéral gauche). Si la patiente était préalablement sous aspirine ou anticoagulant, l'opportunité du maintien ou des modifications de ces traitements sera discutée.

L'objectif de ce traitement consiste à :

- ✓ Réaliser un remplissage vasculaire adapté et progressif, dans la plupart des cas en fonction de la clinique et de la mesure de la pression artérielle, et pour certains cas extrêmes (oligo-anurie, œdème aigu du poumon, défaillance cardiaque gauche, non efficacité du traitement antihypertenseur) en fonction de la mesure de la pression capillaire pulmonaire et du débit cardiaque.
- ✓ Contrôler la pression artérielle par des vasodilatateurs, sachant que la baisse de celle-ci doit être progressive, sans à-coups, car une baisse trop brutale peut être source de souffrance fœtale aiguë (chiffres souhaitables : 140-160/100-120 mm Hg).
- ✓ Prévenir la crise d'éclampsie
- ✓ Administrer la corticothérapie pour prévenir la maladie des membranes hyalines chez le futur nouveau-né.

b. La corticothérapie [71]

La corticothérapie est un adjuvant thérapeutique important chez les patientes présentant une PE sévère, permettant une prolongation de la grossesse en facilitant la maturation pulmonaire fœtale. La corticothérapie est systématique entre 24 et 34 SA car elle diminue :

- ✓ Le syndrome de détresse respiratoire (SDR) de 34%
- ✓ Les hémorragies intra ventriculaires néo natales de 46%
- ✓ Les entéro colites ulcéro nécrosantes de 54%
- ✓ La mortalité néonatale de 31%
- ✓ Le risque de maladie des membranes hyalines.

La maladie des membranes hyalines (MMH), syndrome de détresse respiratoire du prématuré (SDR), est due à un défaut de synthèse du surfactant. Le

surfactant est un mince film lipido protéique qui tapisse l'épithélium alvéolaire. Il est composé de 90 % de lipides (principalement des phospholipides) et de 10 % de protéines dont 3 % de protéines dites spécifiques du surfactant pulmonaire (SP-A, SP-B, SP-C et SP- D) qui après une longue période de maturation confèreront au surfactant ses propriétés tensio-actives.

Il est synthétisé par les pneumocytes de type II, stocké sous forme d'inclusions lamellaires et sécrété à la naissance, où sa principale fonction est de diminuer la tension de surface alvéolaire. Il permet ainsi aux alvéoles de ne pas se collaber totalement, même en fin d'expiration, et permet donc de maintenir une capacité résiduelle fonctionnelle, de réduire le travail respiratoire et d'améliorer les échanges gazeux. En plus de ses propriétés mécaniques, le surfactant a une action anti-infectieuse et anti-œdémateuse. Il joue également un rôle dans l'homéostasie alvéolaire en protégeant l'alvéole de certaines protéines sériques (comme l'albumine).

La synthèse du surfactant dépend de la synergie d'action de plusieurs hormones et facteurs de croissance. Les glucocorticoïdes, l'œstradiol, la prolactine, les hormones thyroïdiennes notamment facilitent sa libération alors que d'autres hormones (insuline, androgènes...) peuvent limiter sa production. Les glucocorticoïdes stimulent la synthèse d'un peptide : le fibroblaste pneumocytes factor (FPF), médiateur indispensable à l'action des pneumocytes de type II. Les glucocorticoïdes ont un effet modulateur sur la maturation pulmonaire. En fin de gestation, les glucocorticoïdes augmentent la vitesse de biosynthèse de la phosphatidylcholine et donc la quantité de phosphatidylcholine dans le poumon, ainsi que l'activité de la choline phosphate cytidyltransférase, enzyme clé du métabolisme du surfactant. Leur effet sur la biosynthèse et l'activation transcriptionnelle des gènes des protéines spécifiques du surfactant est important (SP-B et SP-C). La production de surfactant par les pneumocytes II est ainsi facilitée. La dexaméthasone et la bétaméthasone qui passent facilement la barrière placentaire sous forme active et sont faiblement inactivées par la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase, sont indiquées dans la prévention de la MMH.

La bétaméthasone est le traitement de référence, une 1^{ère} injection de 12 mg de bétaméthasone sera administrée dès l'admission aux urgences. L'effet est positif dès les 24 premières heures. Une seconde injection de 12 mg de bétaméthasone sera administrée 24 heures plus tard après concertation de toutes les équipes obstétrico-pédiatriques. Elle n'est donc pas systématique car la répétition de cures de corticoïdes s'accompagne d'un risque d'anomalie de la croissance fœtale et de retentissement ultérieur sur le devenir neurologique.

3. Avant 24 SA

La décision est prise conjointement par l'obstétricien, le néonatalogue, l'anesthésiste réanimateur, et la patiente après informations obstétrico-pédiatriques

et signature du consentement éclairé des parents pour l'arrêt de la grossesse en cas de danger maternel. L'interruption médicale de la grossesse est réalisée le plus souvent par césarienne.

En bref :

	Pré-éclampsie < 24 SA	Pré-éclampsie 24-34 SA	Pré-éclampsie 34-36 SA	Pré-éclampsie > 37SA
PES	Interruption de grossesse à discuter	Expectative à discuter	Accouchement	Accouchement
PEM	Expectative	Expectative	Expectative	Accouchement

PES: pré-éclampsie sévère **PEM:** Pré-éclampsie modéré **SA:** semaine d'aménorrhée

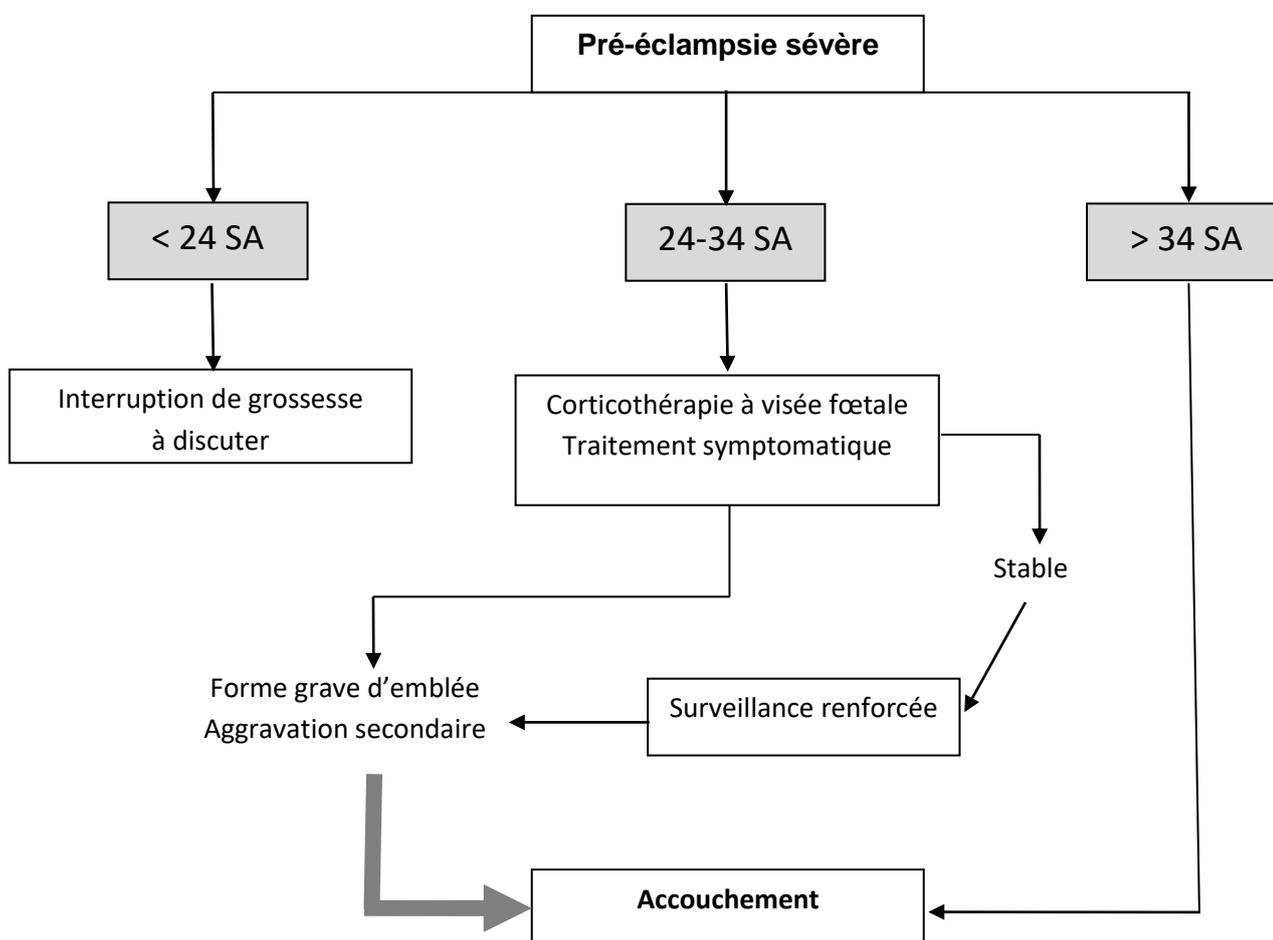


Figure 36 : prise en charge de la pré-éclampsie sévère selon le consensus d'experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) 2015 [67]

C. MODALITES DE L'ACCOUCHEMENT [65, 67]

1. 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, telles que l'hémorragie, la détresse respiratoire nécessitant l'intubation et la ventilation, l'éclampsie, la présence de signes neurologiques, l'existence d'un hématome sous capsulaire du foie, contre-indiquent la tentative d'induction du travail. Pour le fœtus, une première condition pour autoriser la voie basse, est l'absence de signes d'hypoxie ; le rythme cardiaque fœtal et/ou le score biophysique doivent être satisfaisants.

Si le travail se déclenche spontanément, avec une présentation céphalique et de bonnes conditions locales, la voie basse peut être acceptée sous réserve d'une surveillance très active, avec monitoring continu du rythme cardiaque fœtal et éventuellement une surveillance de l'équilibre acido-basique fœtal.

Si le travail ne se déclenche pas, la voie basse est d'autant plus facilement envisageable que les conditions locales sont bonnes et que la grossesse est plus avancée en âge.

2. Anesthésie et pré éclampsie

Les principes de la prise en charge anesthésique d'une femme atteinte de PE grave sont les suivants :

- ✓ Du fait de la rapidité évolutive de l'affection, l'évaluation de la patiente, tant clinique que biologique doit être le plus proche possible de l'acte anesthésique.
- ✓ Pendant la réalisation du geste d'anesthésie et/ou d'analgésie, le but est de stabiliser la pression artérielle maternelle en évitant les à-coups tensionnels.
- ✓ Pour l'analgésie du travail, l'anesthésie péri médullaire doit être largement proposée, sous réserve de l'absence de perturbation majeure du bilan. La réalisation pratique du geste ne présente aucune particularité.
- ✓ Pour réaliser une césarienne, l'anesthésie loco-régionale est privilégiée, l'emploi de la rachianesthésie est possible.
- ✓ La prise d'aspirine, éventualité en principe rare, n'est pas une contre-indication formelle, sous réserve de l'absence de perturbations associées de l'hémostase. Pour chaque cas, une évaluation du rapport bénéfice/risque sera réalisée. La décision doit être prise localement, si possible en présence de l'ensemble de l'équipe concernée.
- ✓ Si l'anesthésie générale se révèle indispensable alors, deux points sont à considérer :

- La difficulté potentielle d'intubation trachéale
- La poussée hypertensive à l'intubation et à l'extubation, qui sera prévenue par l'administration d'antihypertenseurs ou de morphiniques IV.

D. DEVENIR MATERNEL ET FŒTAL [70, 67]

1. Éléments du pronostic des nouveau-nés

La morbidité et la mortalité en cours d'hospitalisation semblent essentiellement corrélées à l'âge gestationnel et au RCIU. Les notions classiques de maturation accélérée par la PE ne sont pas retrouvées dans la plupart des études prenant en compte les différents facteurs pouvant influencer par eux-mêmes le pronostic néonatal. Les protocoles de prise en charge obstétricale ayant pour objectif la prolongation de la grossesse, sous couvert d'une surveillance materno-fœtale rigoureuse, dans des structures adaptées, permettent de réduire la mortalité et la morbidité néonatale.

La corticothérapie anténatale a une place essentielle, en réduisant la mortalité et la morbidité lorsqu'elle est administrée au mieux 24 heures avant l'accouchement. L'existence d'anomalies hématologiques néonatales, en particulier la neutropénie, augmente le risque d'infection nosocomiale. L'indication d'une extraction précoce doit tenir compte des résultats actualisés au niveau de chaque structure sans ignorer le risque, important à ce stade, d'incapacité majeure.

Un suivi spécifique et prolongé au sein de structures pluridisciplinaires doit permettre de valider les prises en charge périnatales de ces prématurés.

2. Évolution des mères

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 lorsque la première manifestation est apparue précocement : avant 28 SA, et que ses symptômes ont été sévères. Chez ces patientes, une pathologie rénale sous-jacente ou une hypertension artérielle essentielle ou secondaire est souvent mise en évidence (jusqu'à plus de 50% des cas dans certaines séries).

Un bilan rénal complet, la recherche d'une cause secondaire d'hypertension artérielle et un bilan de thrombophilie doivent être mis en œuvre dans le post-partum, parallèlement à la surveillance clinique.

Un avis de synthèse doit être fourni à la patiente trois mois après la naissance de manière à préciser le risque des grossesses ultérieures. La biopsie rénale n'est

en général envisagée qu'en cas de persistance du syndrome urinaire au-delà de 6 mois, ou lorsqu'ils existent des arguments pour une pathologie systémique sous-jacente.

CONCLUSION

La grossesse bien que n'étant pas une maladie, se trouve de plus en plus médicalisée. Au cours de ce processus, le corps de la femme subit de nombreuses modifications et d'adaptations physiologiques, biologiques, physiques et psychologiques qui peuvent avoir des conséquences mineures voire majeures pouvant menacer la vie de la mère et de son enfant. Il faut savoir apprécier le retentissement de ces modifications dont la difficulté réside dans la pertinence d'un diagnostic différentiel de qualité.

L'HTA associée à la grossesse est assez fréquemment rencontrée chez les femmes enceintes et quel que soit le type d'hypertension rencontrée, les conséquences peuvent être graves. C'est pourquoi, elle doit être recherchée de façon systématique lors de chaque consultation prénatale. L'HTA gravidique due à une vascularisation placentaire pathologique est caractérisée par une diminution de la perfusion utéroplacentaire.

Il est probable que la dysfonction endothéliale placentaire à l'origine de la maladie soit liée à un excès de concentration de sFlt1, le récepteur soluble antagoniste du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), et d'endogline soluble (protéines circulantes placentaires inhibant l'angiogenèse et la vasodilatation artériolaire).

La carence de VEGF plasmatique, du fait de sa liaison à ce récepteur soluble, devient donc indirectement vasoconstrictrice qui s'accompagne par la suite à des risques élevés de complications maternelles (hématome rétroplacentaire, HELLP syndrome et complications cardiovasculaires pouvant aboutir au tableau d'éclampsie) et fœtales (faible poids de naissance, retard de croissance intra-utérin, prématurité, voire décès).

Ces résultats préoccupants rendent compte de la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire (gynécologue, médecin généraliste, cardiologue, néphrologue, sage-femme, hôpital de jour, pharmacien...) malheureusement pas toujours disponible dans notre contexte.

Malgré la nette progression de nos connaissances de la physiopathologie, son traitement demeure l'arrêt de la grossesse. Cependant, cette attitude peut être retardée en fonction du terme, et du degré de sévérité de la pathologie. Le premier traitement indispensable est le repos et en cas d'introduction d'un antihypertenseur, il est important de mettre en balance, les bénéfices maternels éventuels avec les risques potentiels pour le fœtus, liés à l'hypoperfusion placentaire. Les β -bloquants et les inhibiteurs calciques offrent dans cette situation une bonne option thérapeutique.

ANNEXES

Annexe I : échelle de somnolence d'Epworth

Annexe II : questionnaire de Berlin : évaluation du risque d'avoir un syndrome d'apnées du sommeil

ANNEXE I

Nom : Prénom :

Date :

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

- 0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
- 1 = faible chance de s'endormir
- 2 = chance moyenne de s'endormir
- 3 = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir			
Assis en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0	1	2	3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

TOTAL :

ANNEXE II



Questionnaire de Berlin

Questionnaire d'évaluation du risque d'avoir un syndrome d'apnées du sommeil

D'après Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1999;131:485-91

Questionnaire à remplir par le médecin

Nom Prénom Sexe Masculin Féminin
Âge Taille Poids IMC
Son poids a-t-il changé ? Il a augmenté Il a diminué Il est stable

Catégorie 1: RONFLEMENT

Ronflez-vous ?
 Oui Non Je ne sais pas

Intensité du ronflement
 Fort comme la respiration Fort comme la parole Plus fort que la parole Très fort

Fréquence du ronflement
 Presque tous les jours 3-4 fois/semaine 1-2 fois/semaine Jamais ou presque jamais

Votre ronflement gêne-t-il les autres ?
 Oui Non

Avec quelle fréquence vos pauses respiratoires ont-elles été remarquées ?
 Presque tous les jours 3-4 fois/semaine 1-2 fois/semaine 1-2 fois/mois Jamais ou presque jamais

SCORE :

Catégorie 2: SOMNOLENCE

Êtes-vous fatigué après avoir dormi ?
 Presque tous les jours 3-4 fois/semaine 1-2 fois/semaine 1-2 fois/mois Jamais ou presque jamais

Êtes-vous fatigué durant la journée ?
 Presque tous les jours 3-4 fois/semaine 1-2 fois/semaine 1-2 fois/mois Jamais ou presque jamais

Vous êtes-vous déjà endormi en conduisant ?
 Oui Non Je ne sais pas

Si oui, avec quelle fréquence cela se produit-il ?
 Presque tous les jours 3-4 fois/semaine 1-2 fois/semaine 1-2 fois/mois Jamais ou presque jamais

SCORE :

Catégorie 3: FACTEURS DE RISQUE

Êtes-vous hypertendu ?
 Oui Non Je ne sais pas

SCORE :

CALCUL DU SCORE

1 point
 2 points

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Une catégorie est considérée positive si son score est supérieur ou égal à 2
Sujet à haut risque : 2 ou 3 catégories positives
Sujet à faible risque : 0 ou 1 catégorie positive

REFERENCES

- [1] La grossesse : anatomie-physiologie-le placenta- physiopathologie – cours de maïeutique. En ligne sur <http://campus.cerimes.fr> (consulte le 12mai2020).
- [2] Alsat E., Evain-Brion D. Le placenta humain : neuf mois d'une intense activité encore méconnue. Médecine Thérapeutique/Pédiatrie 1998, 1(6) : 509-516.
- [3] Organogenèse-embryologie humaine-le placenta. En ligne sur <http://www.embryology.ch/genericpages/moduleembryofr.html> consulté le 12 mai 2020
- [4] Ellery PM, Cindrova-Davies, Jauniaux E, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. Preuves de l'activité transcriptionnelle dans le syncytiotrophoblaste du placenta humain. Placenta. 2009 ; 30 (4): 329-334.1010.1016
- [5] Éliane Alsat André Malassiné Anne Tarrade Philippe Merviel Danièle Évain-Brion synthèse médecine/sciences 1999 ; 15 : 1236-1243
- [6] Marpeau L. : Traité d'obstétrique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010. 657 pages ISBN : 978-2-294-07143-0
- [7] Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) - Recommandations HTA et grossesse. En ligne sur <http://www.sfhta.eu/> (consulte le 15 novembre 2019).
- [8] LANSAC J., MAGNIN G., Hypertension et grossesse, Obstétrique collection pour le praticien, édition Masson 2008 ; 5(7) : 161 à 253
- [9] Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, Principales complications de la grossesse, hypertension artérielle gravidique, rapport, item 17, module 2, 27 juillet 2006
- [10] National High Blood Pressure Education Program working group. Report on high blood pressure in pregnancy. J Obstet Gyneco1990 ; 163(5)1689-1712.
- [11] Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. En ligne sur <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique> consulté le 15 novembre 2019
- [12] Fournier A, Laffitte A, Parant O, Ko-Kivok-Yun P : Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie-Obstétrique. 2005 ;(5) 8 à 10.
- [13] Thoulon JM. : Petits maux de la grossesse. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gynécologie-Obstétrique. 2005 ; (5) 12à20.
- [14] Monticone S, Auchus RJ, Rainey WE. Adrenal disorders in pregnancy. Nat Rev Endocrinol 2012; 8(11):668-78.
- [15] Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. 2014 ;306(2): R91-10

- [16] Place pour une double ou triple inhibition du système rénine angiotensine aldostérone. En ligne sur : www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-168/ consulté le 3 octobre 2019
- [17] Ph. Descamps, H. Marret, C. Binelli, S. Chaplot, Ph. Gillard Neurochirurgie Modifications de l'organisation maternelle au cours de la grossesse 2000 ;2(46)p68
- [18] Ramsay M, Broughton Pipkin F, Rubin P. Comparative study of pressor and heart rate responses to angiotensin II and noradrenaline in pregnant and non-pregnant women. Clin Sci 1992; 82(2):157-62
- [19] Physiologie de la placentation-EM consult- <http://www.sciencedirect.com> consulté le 3 octobre 2019
- [20] Thierry POTTECHER et Dominique LUTON et Al : Prise en charge multidisciplinaire de la pré-éclampsie Issy-les-Moulineaux 2009 ; ISBN 10: 2810101523 page 1 à 34 ; ISBN 13 : 978-2-8101-0152-8 page 172 à 179
- [21] Hypertensions gravidiques Troubles hypertensifs de la grossesse <https://www.em-consulte.com/en/article/12516> consulté le 10/05/2020)
- [22] Valeur prédictive du rapport sFlt-1: PIGF chez les femmes suspectées de pré-éclampsie N Engl J Med 2016; 374: 13-22
- [23] Carosella E.D., Moreau P., LeMaout J., Le Discorde M., Dausset J., Rouas-Freiss N., [HLA-G Molecules: from Maternal-Fetal Tolerance to Tissue Acceptance](#) Advances in Immunology 2003(81): 199-252
- [24] Hypertensions gravidiques, article de La revue de médecine interne, éditions scientifiques et médicales Elsevier 2002 ; 23(11) :927 à 938
- [25] Arngrimsson R., Hayward C., Nadaud S., Liston WA. Et Al Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region 1997; 61 :354-362
- [26] Conduite à tenir en cas de survenue d'une HTA au cours de la grossesse – Collège National des gynécologues et obstétriciens français. En ligne sur <http://www.cngof.asso.fr/> (consulte le 20 novembre 2019).
- [27] Complications de la grossesse – Cours de gynécologie obstétrique item 17. En ligne sur <http://campus.cerimes.fr/> (consulte le 24 novembre 2019).
- [28] Mayes, M., Sweet, B. R. & Tiran, D. (1997). Mayes' Midwifery - A Textbook for Midwives 12th Édition, p. 533–545. Baillière Tindall. (ISBN 0-7020-1757-4)
- [29] H de TOURRIS, G MAGNIN, F PIERRE, Gynécologie et Obstétrique Issy-les-Moulineaux, 2007(7) édition Masson ISBN : 978-2-225-85882-6
- [30] D. CABROL et F. GOFFINET : Protocoles cliniques en obstétrique Issy-les-Moulineaux 2013 ISBN : 978-2-294-73527-1
- [31] De Jean-Patrick SCHAAL, Didier RIETHMULLER, Robert MAILLET, Michèle

UZAN A Mercuès : Mécanique & Techniques Obstétricales 2007(3), page 537-579

- [32] Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia *New England Journal of Medicine* 2017; 377:613-622.
- [33] Gynécologie-Obstétrique De N. LAPIDUS, S. AYADI et B. BAJER A Bonchamp-lès-Laval 2009, page 34 à 39-75 à 79
- [34] Weinstein L Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 142 (2):159---167
- [35] A - C DONNADIEU et C FIRTION : Gynécologie Obstétrique A Issy-les-Moulineaux en novembre 2006, p 8 à 32- 38 à 99 - 318 à 331
- [36] CONFERENCE D'EXPERTS *Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) : Réanimation des formes graves de pré-éclampsie Elsevier, Paris, 2000, 260 pages*
- [37] Edouard D. Pré-éclampsie, éclampsie. *Encycl. Méd. Chir. Anesthésie Réanimation. Paris. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier 2003 ; ISBN 2-84299-235-0*
- [38] Organisation mondiale de la santé, naissances prématurées en ligne : www.who.int/features/qa/preterm_babies/fr/ consulté le 19 Février 2018
- [39] T. Quibel T. Bulter J. Nizard D. Subtil C. Huchon P. Rozenberg : *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2014 ;43(10) : 883-907
- [40] Meher S, Neison J : *Hypertension artérielle et grossesse le praticien* 2004; 248(1663)720, 722-724
- [41] Xavier GIRERD, Sophie DIGEOS-HASNIER et Jean-Yves LE-HEUZEY : *Guide pratique de l'hypertension artérielle, Issy-les-Moulineaux 2005(3) ; ISBN : 2294013727*
- [42] Grossesse – alcool en ligne sur www.alcool-info-service.fr/alcool/consequences-alcool/grossesse-femme-enceinte#.Wq_ygNThCt9 consulté le (02 janvier 2019)
- [43] Elefant E, Vauzelle C, Cournot M-P, Assari F. Médicaments et grossesse. *Médecine Thérapeutique* 2007 ; 13(6) : 403-410
- [44] Brent R.L. Environmental Causes of Human Congenital Malformations. *Pediatrics*, 2004(113) : 957-968
- [45] J. LANSAC et G. MAGNIN : *Obstétrique Issy-les-Moulineaux* 2008 ;(5) : 161-253
- [46] C DONNADIEU et C FIRTION : *Gynécologie Obstétrique* 2006(5) ; 8 à 38 – 86

à 99-318 à 331

- [47] L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) sur <https://ansm.sante.fr/> consulté le 16 novembre 2019
- [48] Méthylidopa-grossesse et allaitement-Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=882 consulté le 06 novembre 2018
- [49] Méthylidopa en ligne sur <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> consulté le (02 janvier 2019)
- [50] Teva Canada Limitée 30 Novopharm Court Toronto (Ontario) Canada M1B 2K9 Dernière révision : Le 6 février 2014
- [51] L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) Trandate: résumé caractéristique du produit (RCP), mise à jour le 20 février 2013
- [52] [Labetalol](#) grossesse et allaitement, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) en ligne sur https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=718 mise à jour le 30 Mai 2018
- [53] Organisation mondiale de la santé (OMS) Société internationale de prévention et de la prise en charge de l'hypertension ; 1999(17): 151-183.
- [54] J.Richard Jennings Alicia F.HeimLei K.SheuMatthew F. MuldoonChristopher RyanH. Michael GachClaudiu Schirda and Peter J.Gianaros : Hypertension 2017;(70):1132–1141
- [55] [Nicardipine](#), grossesse et allaitement, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, en ligne sur https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=748 mise à jour le 06 novembre 2018
- [56] D.Vital Durand C.Le Junne : [nicardipine](#) surDOROSZ guide pratique des médicaments 2017 ;(36) :580-583 ISBN : 978-2-224-03464-1
- [57] De B.COURBIERE et X. CARCOPINO : Gynécologie Obstétrique 2009, page 64 à 73-89 à 97-211 à 216. ISBN : **9782841366910**
- [58] Xavier GIRERD, Sophie DIGEOS-HASNIER et Jean-Yves LE-HEUZEY : Guide pratique de l'hypertension artérielle A Issy-Les-Moulineaux en 2004 ;(3) :85 à 187
- [59] L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Communiqués-Points-presse/Recommandations-sur-deux-classes-de-medicaments-antihypertenseurs-au-cours-de-la-grossesse en ligne sur https://ansm.sante.fr consulté le 4 décembre 2018

- [60] Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, grossesse et allaitement, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes en ligne sur https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=485 mise à jour le 20 octobre 2017
- [61] [Hofmeyr GJ](#)¹, [Lawrie TA](#), [Atallah AN](#), [Duley L](#) Supplémentation en calcium pendant la grossesse pour prévenir les troubles hypertensifs et les problèmes associés en ligne sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24960615> consulté le 9 octobre 2019
- [62] Vitamin D, obstetrics and preeclampsia en ligne sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733167> consulté le 7 janvier 2020
- [63] Réseau sécurité naissance, Paca Est-Haute Corse-Monaco en ligne sur <http://securite-naissance.esantepaca.fr/?q=documentation/protocoles-obst%C3%A9tricaux> consulté le 12 janvier 2020
- [64] L'hypertension, la pre-eclampsie et la grossesse – Bibliothèque médical de l'hôpital de Montréal. En ligne sur biblio.hmr.qc.ca/in/ciup (consulte le 17 décembre 2016)
- [65] Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de Pré-éclampsie; recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN
- [66] P. Merviel, A. Dumont, J.-P. Bonnardot, J.-F. Perier, E. Rondeau, N. Berkane, J. Salat-Baroux, S. Uzan : prise en charge de la prééclampsie sévère 1997 : 26(3) 238
- [67] Preeclampsie: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation en ligne sur <https://www.srlf.org> consulté le 16 janvier 2020
- [68] Girard B, Beucher G, Muris C, Simonet T, Dreyfus M. Sulfate de magnésium et pré-éclampsie sévère : Innocuité en pratique courante dans des indications ciblées. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2005;(34):17-22.
- [69] E. Azria, V. Tsatsaris, F. Goffinet, G. Kayem, A. Mignon, D. Cabrol : Le sulfate de magnésium en obstétrique (données actuelles) 2004 ; 33 : (6) 510-517
- [70] Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) avec la collaboration du Collège National des gynécologues-obstétriciens français (CNGOF), de la Société française de médecine périnatale (SFMP) et de la Société française de pédiatrie (SFP), un ouvrage de 260 pages, édition Elsevier. ISBN 2-84299-235-0
- [71] Corticothérapie anténatale en ligne sur <http://www.cnhim.org/> consulté le 10 février 2020
- [72] <https://nephrosante.files.wordpress.com/2016/03/relevc3a9-auto-mesure->

hta.jpg consulté le 12 Aout 2020

[73] https://www.researchgate.net/profile/Jia_Zhou6/publication/6915741/figure/fig2/AS:394600733790210@1471091554131/Diagram-of-a-noradrenergic-axonal-terminal-showing-the-release-and-reuptake-of.png consulté le 12 Aout 2020

[74] <http://rcpg.chez.com/partie4.html> consulté le 12 Aout 2020

[75] <http://rcpg.chez.com/images/stimuli.jpg> consulté le 12 Aout 2020

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : PIERALY GOULAMHOUSSEN
Prénom : Dynesh Kumar

Titre de la thèse :
Hypertension artérielle gravidique : Physiopathologie et prise en charge

Mots-clés : Hypertension, toxémie gravidique, éclampsie, hématome retro placentaire (HRP), HELLP syndrome, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), insuffisance rénale aiguë (IR), œdème aigu pulmonaire (OAP), retard de croissance intra utérin (RCIU), mort fœtale in utéro (MFIU), la prématurité, prise en charge de l'hypertension artérielle gravidique, modalités de naissance selon le terme de la grossesse.

Résumé :

L'hypertension artérielle gravidique est une complication fréquemment retrouvée au cours de la grossesse. Elle concerne presque 10% des grossesses et c'est la 3^{ème} cause de mortalité maternelle. Elle fait suite à une anomalie de la seconde invasion trophoblastique empêchant un développement optimal de la circulation utéroplacentaire, ce qui conduit à un certain degré d'hypoperfusion et d'hypoxie placentaire. Les complications, qu'elles soient maternelles ou fœtales, sont l'apanage des formes sévères de l'hypertension.

La pré-éclampsie est l'entité clinique la plus fréquente et comporte plus de complications fœtales et maternelles surtout dans les formes sévères. Les traitements antihypertenseurs ne seront initiés que si la tension menace le pronostic maternel. L'hospitalisation est requise en cas de suspicion de pré-éclampsie. Parmi les antihypertenseurs, l'Alpha-méthyl dopa, le Labétalol, la Nifédipine ainsi que la Nicardipine sont les molécules les plus employées. L'hypertension artérielle gravidique nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et les modalités de naissance varieront selon le terme de la grossesse.

Membres du jury :

Président : Professeur DINE Thierry, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos Haubourdin, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Professeur GRESSIER Bernard, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mohammad Mateen, Docteur en Pharmacie, Pharmacie de la Mairie