

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle au cours de la grossesse, définie par des valeurs de pression artérielle supérieures ou égales à 140/90 mmHg, peut être présente déjà avant la conception. Cette hypertension artérielle chronique a un pronostic généralement bon, mais peut se compliquer de prééclampsie. L' α -méthylodopa représente la base la plus sûre de son traitement (si PA $\geq$ 160/90 mmHg). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont contre-indiqués.

Il n'en va pas de même du pronostic beaucoup plus dramatique de l'hypertension artérielle développée après la 20^e semaine d'aménorrhée, surtout en présence d'une protéinurie, et appelée prééclampsie (PA $\geq$ 140/90 mmHg ou augmentation de PA par rapport au 1^{er} trimestre $\geq$ 25/15 mmHg). La prééclampsie est probablement la cause la plus fréquente d'hypertension artérielle secondaire qui n'en constitue qu'une des manifestations. Le tableau de cette affection relève d'une lésion endothéliale maternelle suite à une ischémie placentaire avec conséquences maternelles et fœtales. Elle n'est guérie que lors de la délivrance, et nécessite souvent une hospitalisation et une surveillance pluridisciplinaire. Le traitement de l'hypertension secondaire à la grossesse n'a de réel impact que sur le risque maternel (accident vasculaire cérébral et éclampsie) et ne doit être généralement décidé que si la pression artérielle dépasse 170/110 mmHg. Il n'a que peu d'action sur les complications fœtales. La prévention de cette affection reste actuellement décevante.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle de la grossesse a deux visages.

Il s'agit parfois d'une hypertension, essentielle ou non, connue ou non avant la conception et qui persiste ou se révèle chez une femme enceinte. La patiente restera hypertendue après l'accouchement.

Il peut s'agir aussi d'une complication spécifique de la grossesse, survenant chez une femme préalablement normotendue et disparaissant après la délivrance. Cette hypertension proprement gravidique, accompagnée ou non de protéinurie, est la complication médicale la plus fréquente au cours de la grossesse, touchant environ 10 % des femmes sous sa forme gravidique pure et moins de 5 % sous sa forme prééclampsique. Elle expose la mère à l'éclampsie, complication rare mais dramatique et est devenue le premier facteur de morbidité et de mortalité fœtales.

Rappelons ici qu'il existe une relation inverse entre croissance fœtale et pression artérielle

(1) Professeur de Clinique, Université de Liège, Chef du Service de Médecine Interne, C.H.U. Ourthe-Ambève, et Agrégé du Service de Néphrologie et Hypertension Artérielle (Prof. G. Rorive), Département de Médecine Interne, C.H.U.

HYPERTENSION AND PREGNANCY

SUMMARY : High blood pressure during pregnancy (BP $\geq$ 140/90 mmHg) is sometimes already noted before conception, with usually a good prognosis (although it could predispose to preeclampsia). α -methyldopa is the best treatment when needed (agents blocking the renin angiotensin system are not recommended). Preeclampsia, a form of hypertension noted after 20 weeks of gestation with proteinuria is a more serious condition (BP $\geq$ 140/90 mmHg or increase in BP from the 1st trimester $\geq$ 25/15 mmHg). It is generated by placental ischemia and creates maternal endothelial lesions which in turn decrease the blood flow to placenta leading to maternal and fetal syndromes. Hospitalisation is mandatory. No measure other than delivery is known to attenuate or reverse its progression.

Treating hypertension during pregnancy (when blood pressure $\geq$ 170/110 mmHg) aims at preventing maternal risk (stroke or eclampsia) but has few effect on foetal lesions. Prevention of this syndrome, which represents the first secondary cause of hypertension, is until now disappointing.

KEYWORDS : Hypertension - Pregnancy - Preeclampsia

maternelle tout au long du décours de la grossesse normale (1).

PROBLÈME DE DÉFINITION (2)

Des termes aussi divers que toxémie, gestose, prééclampsie, maladie gravidique, néphropathie gravidique ont été utilisés pour définir une hypertension artérielle survenant au cours de la grossesse. La diversité et la multiplicité de ces termes révèlent le désarroi des médecins face à ce phénomène souvent difficile à maîtriser et longtemps totalement incompris.

L'hypertension dite "gravidique" implique une apparition après la 20^e semaine d'aménorrhée, parfois durant le travail, ou même pendant la période puerpérale, d'une élévation de pression artérielle chez une femme antérieurement normotendue non protéinurique, et la disparition de l'hypertension dans les trois mois suivant l'accouchement (tableau I).

Cette pathologie se subdivise en hypertension gravidique isolée sans protéinurie, protéinurie

TABLEAU I. HYPERTENSION PENDANT LA GROSSESSE
(adapté de Sibai B, N Engl J Med, 1996)

Clinique	HTA chronique (PA $\geq$ 140/90 mmHg)	HTA gravidique	Prééclampsie
Début le plus fréquent	avant 20 ^e semaine d'aménorrhée	3 ^e trimestre	après 20 ^e semaine d'aménorrhée
Protéinurie	$\emptyset$ (sauf si néphropathie préalable)	$\emptyset$	$\oplus$ ($>$ 300 mg/24 h)
Uricémie ($>$ 55 mg/l)	Rarement	$\emptyset$	$\oplus$

gravidique isolée sans hypertension et hypertension avec protéinurie gravidique dite aussi "pré-éclampsie".

L'hypertension artérielle soit essentielle (le plus souvent), soit liée à une pathologie endocrinienne, ou à une néphropathie chronique existant déjà avant la grossesse et persistant après l'accouchement expose la femme lors de la grossesse au développement d'une prééclampsie dans 25 % des cas (3).

Enfin, il existe évidemment des formes non classables parce que concernant des situations anormales sur le plan tensionnel et/ou protéinurique mais constatées pour la première fois après la 20^e semaine de grossesse, lors d'un premier examen, lors du travail ou encore lors de la période du postpartum. Ces formes ne pourront être classées définitivement qu'après l'accouchement en fonction de leur évolution.

Il est important de se préoccuper de ces formes d'hypertension gravidique. L'apparition au cours de la grossesse d'une hypertension et/ou d'une protéinurie est associée à une plus grande probabilité d'événements morbides concernant la mère (éclampsie, hypertension résiduelle) ou l'enfant (avortement, mort périnatale, hypotrophie). Ce surcroît de risque est souvent disproportionné dans sa gravité par rapport aux niveaux tensionnels ou à la protéinurie atteinte. L'hypertension et la protéinurie sont ici des indicateurs de risque mais, on le soulignera plus loin, sans relation directe de cause à effet entre leur présence et leur conséquence morbide.

RAPPEL DE PHYSIOLOGIE DE L'ÉVOLUTION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

La pression artérielle s'abaisse pendant le premier trimestre de grossesse, reste à un niveau réduit pendant le second trimestre; puis, réaugmente progressivement jusqu'au terme. Les valeurs les plus basses de pression systolique et diastolique sont observées entre la 16^e et la 20^e semaine de grossesse (fig. 1). La pression artérielle moyenne de 6.000 patientes pendant la première moitié du 2^e trimestre a été de 120/70 mmHg en Angleterre (4).

Le recrutement erroné de patientes avec hypertension chronique dans le groupe dit avec hypertension gravidique peut s'expliquer par l'existence de cette baisse physiologique de la pression artérielle (en moyenne 10 mmHg). Au troisième trimestre, cette hypertension va réapparaître avec l'apparence d'une hypertension dite "purement gravidique". Le seul élément de diagnostic différentiel possible sera alors l'évo-

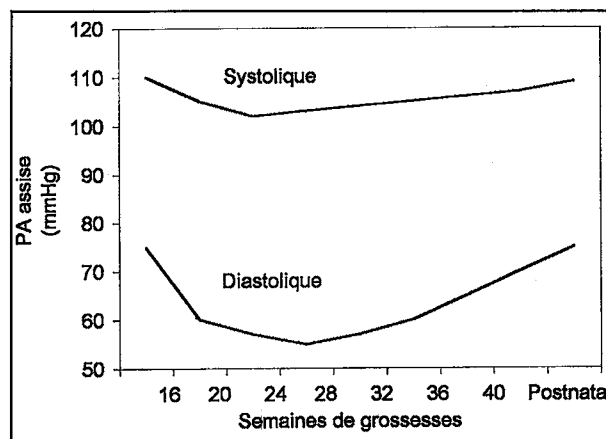


Fig. 1. Changement de P.A. pendant la grossesse. Adapté de Rubin P., *Handbook of Hypertension*, 1983.

lution de la pression artérielle mesurée en dehors de la grossesse trois mois après l'accouchement : normale dans l'hypertension gravidique, cette pression artérielle reste élevée dans l'hypertension chronique.

CRITÈRES CHIFFRÉS DÉFINISSANT L'HYPERTENSION ET/OU LA PROTÉINURIE PATHOLOGIQUE PENDANT LA GROSSESSE

1. Chez une patiente ambulatoire, la mesure de la *pression artérielle*, en position assise, le bras reposant sur une table, dans le calme depuis au moins 5 minutes, permet de définir l'existence d'une hypertension artérielle si les chiffres de pression artérielle dépassent 140/90 mmHg (5). Une augmentation de la pression artérielle de 20 mmHg sur quelques semaines est aussi considérée comme hypertension artérielle de la grossesse (6).

Il convient de vérifier ces données quelques heures plus tard, car l'hypertension de la pré-éclampsie est labile reflétant la sensibilité importante des vaisseaux à des agents vasopresseurs circulants (angiotensine II, catécholamines ...). Une inversion du rythme nyctéméral de la pression artérielle peut être observée. Entre 140 et 169/90-109 mmHg, l'hypertension est dite légère à modérée. L'hypertension sévère se définit par des valeurs de pression artérielle supérieures ou égales à 170/110 mmHg. Remarquons qu'un débat animé persiste à propos de quelle pression artérielle diastolique utiliser : celle mesurée à l'atténuation des bruits de Korotkoff (phase iv) ou à leur extinction (phase V), la différence entre les deux valeurs étant d'environ 5 mmHg, différence cependant moindre chez l'hypertendue. La pression artérielle diastolique à la phase V est plus représentative de la pression artérielle mesurée en intra-artériel et plus fiable. Certains auteurs

conseillent son utilisation (7, 8). La phase IV ne devrait être réservée que lorsqu'une très large différence existe entre atténuation et extinction des bruits auscultatoires (< 10 % des cas).

2. Pour ce qui est de la protéinurie, son caractère pathologique peut être affirmé si elle dépasse 300 mg sur les urines de 24 heures en dehors d'un épisode d'infection urinaire. Sa sévérité est établie si son dosage dépasse 2g/24 heures. L'existence d'une protéinurie s'accompagne sur le plan histologique rénal d'une endothéliose glomérulaire caractérisée par un gonflement des cellules endothéliales avec réduction progressive de la filtration glomérulaire. Ces lésions sont entièrement réversibles quelques semaines après l'accouchement. Il existe par ailleurs des lésions vasculaires à type d'endarterite fibro-élastique ou de dépôts hyalins dans la paroi des artérioles très similaires aux dépôts des hypertensions artérielles anciennes. Quand l'hypertension a été particulièrement sévère des lésions de hyalinose segmentaire et focale vont apparaître au niveau des glomérules, fréquemment définitives.

3. Il faut cependant se souvenir que la prééclampsie peut s'accompagner d'autres signes que la protéinurie qui en font d'ailleurs la gravité tels qu'une insuffisance rénale, une altération hépatique, des troubles neurologiques, des anomalies hématologiques (thrombocytopénie, hémolyse ou les deux).

FACTEURS DE RISQUE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE (9)

LA PARITÉ

La nulliparité est le principal facteur de risque. En effet, la prévalence de la prééclampsie est de l'ordre de 5 à 6 % lors de la première grossesse, moins de 1 % lors de la seconde. Chez la nullipare, la race noire est un facteur de risque de même que les âges extrêmes (< 18 ans ou > 35 ans).

Il existe par ailleurs un caractère familial. On retrouve fréquemment une histoire de prééclampsie chez la maman ou chez une soeur. La consanguinité ou la trop grande compatibilité HLA des parents sont aussi des facteurs de risque. De plus, le groupe HLA DR4 est, à lui seul, un facteur favorisant.

Chez la multipare, le principal facteur de risque de la prééclampsie est l'existence d'une prééclampsie lors de la première grossesse.

Quelle que soit la parité, le risque de prééclampsie est diminué s'il y a eu antécédents d'avortement tardif spontané. Par contre ce

risque est accru en cas de grossesse gémellaire, de mole hydatiforme, d'anasarque foeto-placentaire ou de fécondation *in vitro*.

L'existence d'un diabète, d'une hypercholestérolémie d'une obésité ou d'un simple antécédent familial d'hypertension, augmente également le risque de prééclampsie.

MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DE L'HYPERTENSION GRAVIDIQUE ET DE LA PRÉÉCLAMPSIE (9)

Mortalité maternelle.— En rapport direct avec l'hypertension (le plus souvent par hémorragie cérébrale et accident de coagulation intravasculaire), elle est de l'ordre de 2 pour 100.000 naissances. En revanche, le pronostic foetal est beaucoup plus sévère en cas de prééclampsie avec une mortalité foetale de l'ordre de 10 à 15 %.

Pronostic des grossesses ultérieures.— Classiquement, l'hypertension gravidique survient chez la nullipare et récidive rarement. Certains auteurs signalent cependant que le risque relatif de récidive d'une prééclampsie serait multiplié par 6 pour la 2e grossesse et par 3 pour les grossesses ultérieures; mais, ceci essentiellement chez les femmes de race noire.

Pronostic vasculaire maternel éloigné.— Pour ce qui est des séquelles à long terme de l'hypertension induite par la grossesse, une prééclampsie sévère, ou *a fortiori* une éclampsie, peut engendrer des lésions irréversibles chez la maman, notamment une nécrose corticale rénale aiguë ou une hémorragie cérébrale. En l'absence de ces complications, il n'y a pas actuellement de preuve que l'état de santé de la maman soit altéré, mais une surveillance de la pression artérielle est conseillée en raison de l'incidence plus élevée de survenue d'une hypertension dite essentielle par la suite (risque multiplié par 3 dans les 10 premières années de suivi).

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION GRAVIDIQUE ET DE LA PRÉÉCLAMPSIE (10)

La prééclampsie paraît initiée par une ischémie utéro-placentaire (fig. 2).

L'hypertension gravidique s'accompagne d'une ischémie placentaire conduisant à l'infarctus placentaire et à l'hématome rétro-placentaire. Les vaisseaux présentent des lésions tardives que les Anglo-saxons appellent "acute atherosclerosis". Ces vaisseaux sont en effet surchargés en cellules spumeuses. La média est le siège d'une nécrose fibrinoïde avec des infiltrats cellulaires mononucléés périvasculaires.

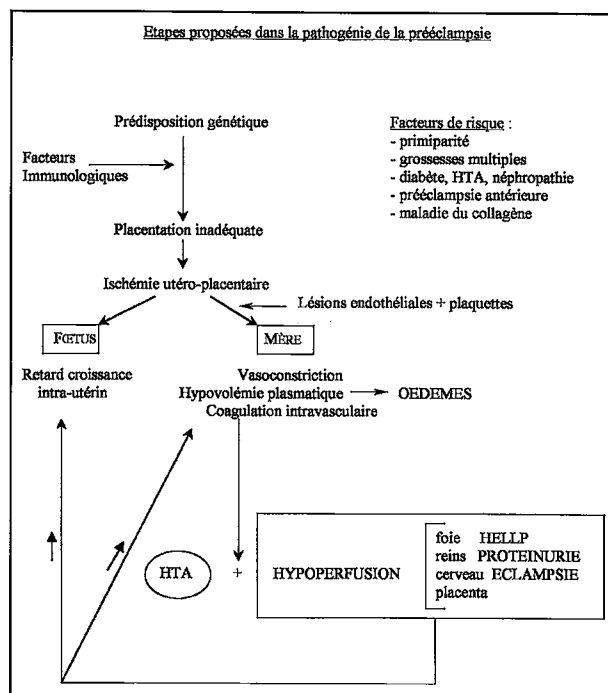


Fig. 2. Etapes proposées dans la pathogénie de la prééclampsie. Changement de PA pendant la grossesse. Adapté de Brown M., Pre-eclampsia : a case of nerves, *Lancet*, 1997, 349, 297-298.

Cette ischémie placentaire apparaît tôt au cours de la grossesse. Elle s'explique par l'absence de modification physiologique des artères spiralées myométriales, avec insuffisance d'envahissement trophoblastique, surtout d'origine immunologique (défaut de tolérance immunitaire spécifique, notamment induite par le contact avec les antigènes paternels). D'autres facteurs peuvent contribuer à l'ischémie placentaire, notamment une pathologie vasculaire préexistante (hypertension, diabète).

Au cours de l'hypertension gravidique, il existe une réduction du volume plasmatique (d'autant plus que la pression artérielle est élevée), présente juste avant l'élévation de la pression artérielle et précédée d'une phase d'expansion volémique.

La réduction du volume plasmatique est associée à une augmentation du volume interstitiel à la faveur d'une augmentation de la perméabilité capillaire.

La dose d'angiotensine II perfusée, capable d'élever la pression diastolique de 20 mmHg est augmentée au cours de la grossesse normale par rapport à l'état non gravide. Cette dose est, par contre, abaissée dès la 20^e semaine chez la primigravide qui deviendra ultérieurement hypertendue ou prééclamptique.

Il existe aussi chez l'hypertendue au cours de la grossesse :

- un déséquilibre de production entre les prostaglandines vasodilatrantes et inhibitrices de l'agrégation des plaquettes, et le thromboxane A₂ (vasoconstricteur et pro-agrégant plaquettaire), à la base de la proposition de traitement préventif par de petites doses d'aspirine;

- des taux plasmatiques du facteur natriurétique auriculaire plus élevés, et ce en dépit de l'hypovolémie;

- une augmentation du facteur "ouabaine-like", provenant vraisemblablement du placenta, et proportionnelle à la sévérité de l'hypertension (11, 12);

- un taux d'endothéline élevé parallèlement à l'ischémie placentaire.

Soulignons que l'élévation tensionnelle n'explique pas la sévérité de la maladie et notamment la morbidité et la mortalité foetales observées dans la prééclampsie. Sur le plan maternel, seules l'hémorragie cérébrale et l'encéphalopathie sont directement liées à l'hypertension artérielle. L'éclampsie cependant et le fameux syndrome HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet) de même que la néphropathie gravidique semblent plutôt liés à une ischémie tissulaire. Il paraît donc satisfaisant de considérer l'hypertension gravidique surtout dans sa forme grave qui est la prééclampsie comme une maladie essentiellement endothéliale, responsable d'une véritable vascularite ischémisante proche du purpura thrombotique thrombocytopénique. En sont le témoin, l'élévation des taux plasmatiques de fibronectine et du facteur de Von Willebrand libérés par la cellule endothéliale lésée, l'augmentation du "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF), l'augmentation du rapport Thromboxane A₂ sur PGI₂, l'augmentation d'endothéline et la diminution de synthèse de NO, précédant l'élévation tensionnelle.

Les facteurs lésant la cellule endothéliale et activant les plaquettes au cours de la prééclampsie sont encore relativement inconnus. La preuve de leur nature circulante est apportée par le fait que le sérum de femmes toxémiques lèse beaucoup plus de cellules endothéliales en culture que le sérum provenant de ces mêmes femmes après l'accouchement ou que le sérum de femmes normotendues. L'origine de ces facteurs toxiques (peut-être des cytokines dont l'effet serait médié par la protéine kinase C (13)) serait le placenta ischémié. L'aggravation de l'ischémie placentaire par ces lésions endothéliales est à l'origine d'un cercle vicieux qui rend compte de la progression accélérée de la prééclampsie et de son tableau clinique de vascularite diffuse touchant plus particulièrement le rein (néphropathie gravi-

dique), le cerveau (éclampsie avec ses convulsions), le foie (HELLP syndrome) et le placenta (d'où la souffrance foetale chronique voire aiguë en cas d'hématome rétro-placentaire).

GRAVITÉ DES SIGNES CLINIQUES DE LA PRÉÉCLAMPSIE

Une pression artérielle supérieure ou égale à 160/110 mmHg, une protéinurie d'installation récente ≥ 1 g/l ou ≥ 2 g/24 h, une thrombopénie ($\leq 100.000/\text{mm}^3$), une anémie hémolytique avec schizocytes, une douleur abdominale épigastrique, des céphalées et troubles visuels, une décompensation cardiaque, un retard de croissance foetal constituent des éléments très péjoratifs dans l'évolution de la grossesse (8).

COMMENT PRÉDIRE LA SURVENUE D'UNE HYPERTENSION GRAVIDIQUE OU UNE PRÉÉCLAMPSIE ?

A. CHEZ LA NULLIPARE

Le risque de prééclampsie est le plus élevé surtout en cas d'âge extrême en dessous de 18 ans ou au-dessus de 35 ans, surtout lorsque la mère ou une soeur a déjà fait une toxémie.

La mesure de la fréquence cardiaque est un examen simple qui pourrait être un prédicteur de la survenue d'une hypertension gravidique. En effet, une fréquence cardiaque inférieure à 75/min au deuxième trimestre pourrait correspondre à une réponse compensatrice précoce à l'augmentation des résistances vasculaires et témoigner de l'installation de l'hypertension.

La mesure de la pression artérielle au cours du deuxième trimestre n'a pas de valeur prédictive. Le *Roll Over Test*, par contre, qui consiste à mesurer la pression artérielle au bras droit de la patiente en décubitus latéral gauche depuis 15 minutes, puis en position de décubitus dorsal, va être utile pour prédire la survenue d'une hypertension induite par la grossesse. Le test est considéré comme positif si l'augmentation de la PA diastolique est supérieure à 15 mmHg.

Le test à l'angiotensine II consiste à rechercher la dose d'angiotensine nécessaire qui va augmenter la diastolique de 20 mmHg. Il est cependant difficile à réaliser en pratique.

Certains auteurs ont aussi proposé la mesure du calcium plaquettaire stimulé en présence de vasopressine comme marqueur du risque de prééclampsie (14) tout aussi peu utilisable en routine.

Le dosage de la fibronectine pourrait s'avérer intéressant. La fibronectine cellulaire est une glycoprotéine constitutive de la matrice extracel-

lulaire de l'endothélium. La fibronectine circulante est quant à elle d'origine hépatique. Ces deux fibronectines peuvent être dosées globalement et une augmentation importante de la fibronectine totale permet de prédire, environ 4 semaines à l'avance, la survenue d'une hypertension gravidique.

La mesure du flux sanguin dans l'artère utérine arquée par Doppler continu peut aussi être intéressante pour prédire cette survenue.

La mesure de l'uricémie : de manière très précoce, le taux d'acide urique s'élève chez les femmes évoluant vers la prééclampsie. Cette augmentation fait suite à l'abaissement de la clairance de cette substance, lié à la diminution de la volémie efficace, anomalie précoce.

Au total, on dispose donc, chez la nullipare, d'un nombre croissant de paramètres prédictifs de la survenue d'une hypertension gravidique compliquée au non de protéinurie. On retiendra au cours du deuxième trimestre la bradycardie relative en dessous de 75/min, l'abaissement de la clairance d'acide urique et l'anomalie du Doppler de l'artère utérine et pour la première partie du troisième trimestre la positivité du *Roll Over test* et du test à l'angiotensine ainsi que l'élévation de la fibronectinémie.

B. CHEZ LA MULTIPARE

Les antécédents d'hypertension gravidique simple ou compliquée de protéinurie, ainsi que les antécédents d'éclampsie prédisposent à la survenue d'une hypertension induite par la grossesse. On peut aussi s'aider, comme chez la nullipare, du *Roll Over test*, du test à l'angiotensine et du dosage de la fibronectine (9).

L'intérêt prédictif de la mesure de l'abaissement urinaire du magnésium, du rapport calcium/créatinine ($< 0,04$) ou du rapport kallicréine/créatinine (< 170) ou encore du dosage de la micro-albuminurie (qui semble non prédictif sauf chez la femme diabétique) est aussi soulevé par certains auteurs (15, 16).

PRÉVENTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE (17)

La meilleure manière de prévenir la prééclampsie est la multiparité, réduisant le risque par trois. Vu l'apparition d'oedèmes, on a été tenté de limiter l'apport sodé. Cependant, les résultats de cette mesure sont concordants : la restriction sodée est délétère vu l'aggravation de l'hypovolémie déjà présente. Les diurétiques ne confèrent, par ailleurs, aucun bénéfice. Les suppléments en calcium semblent utiles dans certaines études (18), mais récemment cette utilité

a été remise en question en tout cas chez la nulipare (19). Le plus grand espoir avait été mis dans l'utilisation des agents antiplaquettaires, notamment l'aspirine. Les premiers résultats étaient prometteurs avec diminution du risque d'hypertension protéinurique, de l'incidence de retard de croissance intra-utérine et de la mortalité périnatale.

Plus récemment, des études portant sur de plus grandes populations n'ont pas confirmé les effets bénéfiques de l'aspirine, tout d'abord dans un groupe de femmes à faible risque de survenue de la prééclampsie (fréquence de développement de prééclampsie dans le groupe placebo entre 2,5 et 7,5 %), ensuite dans un groupe de femmes à très haut risque de prééclampsie (20 % dans le groupe placebo) (diabétiques, hypertendues chroniques, grossesse multiple, antécédents de prééclampsie). Cette faible dose d'aspirine (60 mg) était administrée entre la 13^e et la 26^e semaine de gestation (20). Ceci rappelle bien que la pathogénie de la prééclampsie est complexe, l'activation plaquettaire n'en représentant qu'un aspect.

Cependant, dans l'étude CLASP (Collaborative Low Dose Aspirin Study in Pregnancy), étude multicentrique portant sur plus de 9.000

femmes recevant soit un placebo, soit 60 mg d'aspirine quotidiennement, une réduction significative de la survenue de prééclampsie par rapport au placebo a été observée chez les femmes accouchant précocement avec réduction de moitié du risque de décès foetal ou néonatal et de retard de croissance *in utero*. Remarquons que les faibles doses d'aspirine, contrairement à certaines craintes, sont sans effet nocif significatif tant sur le fœtus que sur l'incidence hémorragique (21). Un très léger besoin accru de transfusion chez la mère a été relevé.

Dans ce même ordre d'idée préventive, il a été publié que l'administration de kétansérine, un inhibiteur sélectif du récepteur de type 2 à la sérotonine, en association avec aspirine à faible dose, s'accompagnait d'une réduction de l'incidence de prééclampsie et d'hypertension sévère par rapport à un groupe placebo. Il y avait aussi une tendance à une moindre mortalité périnatale. Cette observation a porté cependant sur un nombre relativement restreint de femmes (69 dans chaque groupe), présentant une hypertension définie par une pression diastolique supérieure à 80 mmHg avant la 20^e semaine de gestation et mérite certainement d'être testée sur une plus grande série (22).

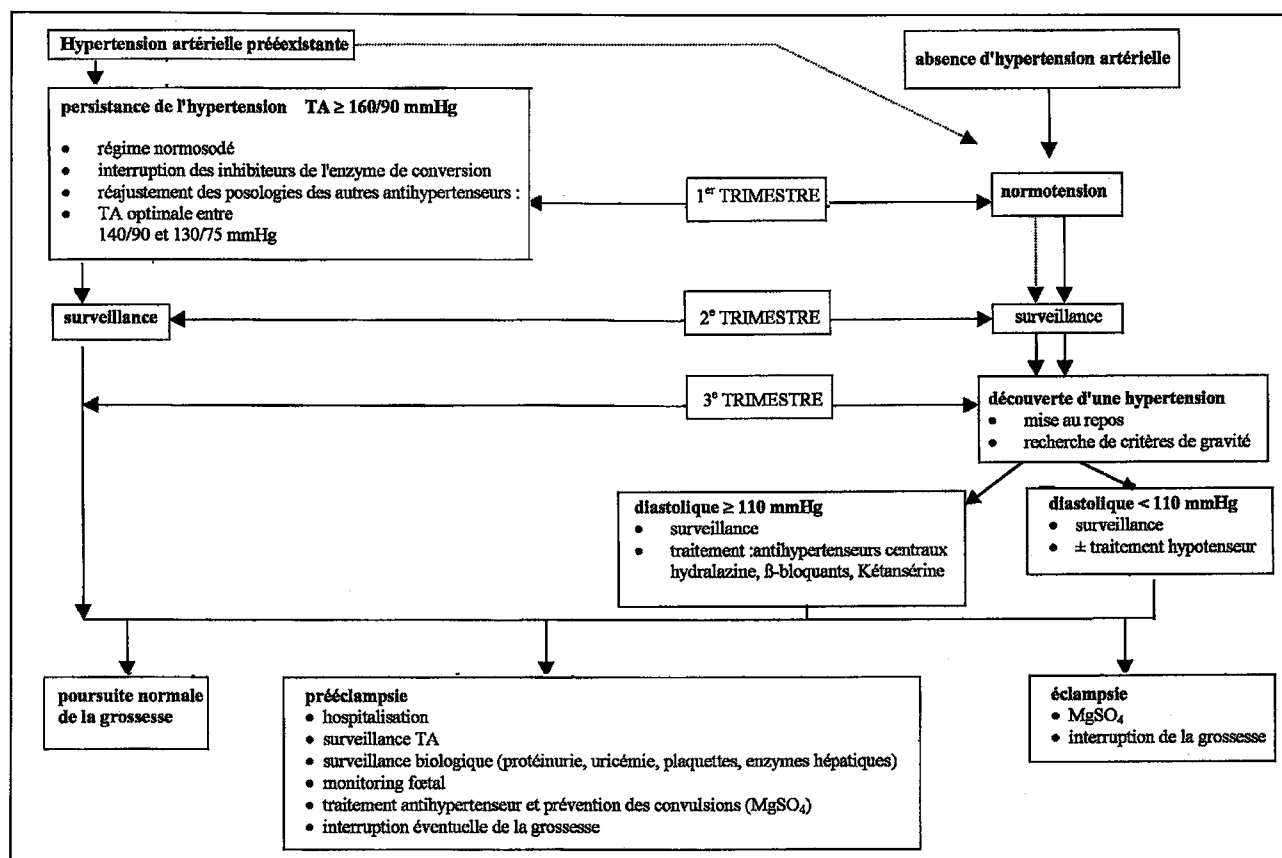


Fig. 3. Conduite du traitement. Adapté de Fievet et coll. *Rein, Hypertension et Grossesse*, 1992.

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PENDANT LA GROSSESSE (FIG. 3)

En cas d'hypertension artérielle chronique survenant avant la grossesse et s'accompagnant de valeurs relativement importantes de pression au cours de celle-ci ($\geq 160/90$ mmHg), la poursuite du traitement antihypertenseur préalable est recommandée. Pour ce qui est des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) administrés avant une grossesse (mais aussi des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), leur poursuite juste après la conception ne s'accompagne pas d'effets secondaires. Il est cependant recommandé, dès que la notion de grossesse est connue, de les arrêter et de les remplacer par un autre traitement. En effet les effets secondaires des IEC ou inhibiteurs de l'angiotensine II s'observent lors de leur utilisation dans le second et surtout le troisième trimestre de la grossesse. Il faut rappeler que l'agent thérapeutique de choix pour lequel on a le plus d'expérience est l' α -méthyl dopa. Certains bêta-bloquants peuvent être utilisés tels le labétalol, l'aténolol ou le métoprolol avec un risque cependant de bradycardie et/ou d'hypoglycémie du nouveau-né et de retard de croissance foetale. Les diurétiques, s'ils sont à éviter lors de la prééclampsie, pourraient être continués chez l'hypertendue dite sensible au sel (race noire par exemple).

Le développement d'une hypertension artérielle sans autre symptôme de prééclampsie après 20 semaines de grossesse chez une femme préalablement normotendue s'accompagne généralement d'un bon pronostic sans traitement médicamenteux.

Lorsqu'une prééclampsie s'installe, caractérisée le plus souvent par hypertension, protéinurie et éventuellement oedème, après 20 semaines de gestation chez une femme préalablement normotendue, le meilleur traitement est l'accouchement. Ceci n'est pas toujours possible, en raison d'un âge trop jeune de la grossesse. Le danger pour la maman est lié à la survenue de convulsions, d'hémorragie cérébrale, de décollement de placenta avec coagulation intravasculaire, d'oedème pulmonaire, d'insuffisance rénale, d'atteinte hépatique et de décès. Le risque pour le fœtus inclut le retard de croissance intra-utérin, l'hypoxie, l'acidose, la prématurité et la mort. La fréquence de ces complications dépend de la durée de la grossesse au moment du déclenchement de la prééclampsie, de la présence ou l'absence de complication médicale associée, de la sévérité de la prééclampsie et de la qualité de la prise en charge médicale (multidisciplinaire). Chez la femme avec une prééclampsie légère bien suivie, le risque de convulsions, de décollement du pla-

centa et de mortalité foetale ou de mortalité néonatale est inférieur à 1%. La fréquence de retard de croissance intra-utérin oscille aux alentours de 10 % et l'accouchement prématuré entre 15 et 50 %. A l'inverse, la morbidité et la mortalité maternelle et foetale sont significativement élevées lorsque survient une éclampsie, lorsqu'un syndrome HELLP existe ou encore lorsque la prééclampsie survient avant 34 semaines de grossesse. Le but ultime de la prise en charge est d'abord d'assurer la santé et la sécurité de la maman, secondairement la santé du fœtus.

A. En cas de *prééclampsie légère*, une observation étroite est nécessaire, la maladie pouvant brutalement s'aggraver. Un maintien en ambulatoire est possible en cas de patientes compliantes avec une hypertension légère et un fœtus dont le poids est normal pour l'âge de la grossesse. Il est nécessaire cependant de monitoriser régulièrement la pression artérielle de la maman, surveiller le poids, surveiller l'importance de la protéinurie, le comptage plaquettaire et l'état de l'enfant, bien avertir aussi la patiente des signes annonçant l'aggravation de la prééclampsie (cf signes de gravité). Si ces signes apparaissent, l'hospitalisation est absolument urgente.

Actuellement, aucun consensus n'est établi en ce qui concerne le besoin de repos au lit, d'une hospitalisation prolongée, d'un traitement antihypertenseur ou d'une prophylaxie anticonvulsivante. Le *repos au lit*, généralement recommandé, ne semble pas apporter plus de bénéfice, que ce soit à la maison ou à l'hôpital, dans les formes légères d'hypertension induite par la grossesse que le maintien d'une activité raisonnable (6, 23).

Un *traitement médicamenteux* appliqué chez des femmes enceintes loin du terme n'apporte pas de bénéfice clair sur la durée de la grossesse, la croissance foetale, ou l'incidence d'accouchement prématuré. Pour l'hypertension artérielle, les relatives contre-indications médicamenteuses sont rapportées dans le tableau II.

TABLEAU II. TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR PENDANT LA GROSSESSE

Trimestre	Contre-indication absolue	Relative	Médicament possible
1er	—	—	Tous à éviter si possible
2ème	IECA A _{II} inh.	β -bloquants Diurétiques	α -méthyl dopa clonidine kétansérine nifédipine
3ème	IECA A _{II} inh.	Diurétiques	α -méthyl dopa β -bloquants nifédipine kétansérine

IECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion
A_{II} inh. = inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II.

B. En cas de *prééclampsie sévère*, l'hospitalisation est urgente. Les signes vont se précipiter avec une aggravation rapide de l'état clinique de la maman et du fœtus de telle sorte qu'un accouchement rapide est recommandé quelle que soit la durée de la grossesse. Dans les situations d'éclampsie imminente, de dysfonction multi-organique, de souffrance fœtale majeure ou lorsque la prééclampsie sévère se développe après 34 semaines, l'accouchement est à effectuer d'urgence.

A l'hôpital, le premier objectif du traitement d'une femme avec hypertension sévère et prééclampsie est de prévenir les complications cérébrales telles que l'encéphalopathie et l'hémorragie. Le seuil qui va faire démarrer un traitement antihypertenseur est un niveau de pression artérielle égal ou supérieur à 170/110 mmHg. Le but du traitement est de maintenir la pression artérielle moyenne [PA diastolique + 1/3 (PA systolique - PA diastolique)] entre 105 et 125 mmHg, et la pression diastolique entre 90 et 105 mmHg pour éviter d'aggraver l'ischémie placentaire et la souffrance fœtale (24). Aux USA (25), le traitement de choix initial est l'administration intraveineuse d'hydralazine 5 mg en bolus à répéter toutes les 20 minutes si nécessaire jusqu'à une dose cumulative de 20 mg. En cas de réponse insuffisante ou si la patiente a des effets secondaires, le traitement peut comporter du labétalol 20 mg iv à répéter toutes les 10 minutes, de la nifédipine perfusée à 3 mg en 30 minutes à adapter ensuite ou encore de la nifédipine 10 mg par voie sublinguale en cas d'impossibilité d'abord veineux. Certains auteurs ont récemment rapporté dans une étude ouverte que l'urapidil (Ebrantil®, un inhibiteur α_1 postsynaptique abaissait la pression artérielle de patientes en prééclampsie sans effets secondaires sérieux et avec une réponse hémodynamique plus prévisible qu'avec le dihydralazine. Une dose bolus de 6,5 mg iv avait été administrée au départ suivie par un second bolus de la même quantité sur 5 minutes. Si la pression artérielle était normalisée, une perfusion constante de 2 à 4 mg/heure était assurée jusqu'à délivrance (26).

L'administration de sulfate de magnésium donnée à titre prophylactique pendant le travail (10 g im puis 5 g im, dans les cas sévères 4 g iv sont administrés en sus) et dans la période du postpartum à toutes les femmes avec prééclampsie a permis de réduire de façon importante la survenue de l'éclampsie et ceci de façon nettement supérieure à l'administration de phénytoïne ou de diazépam (27, 28). En cas d'éclampsie, le sulfate de magnésium est le meilleur traitement et ce, pendant au moins 24 heures après l'accouchement. Remarquons que l'administration de sulfate de magnésium par

voie parentérale n'est pas recommandée lors de l'utilisation parallèle d'antagoniste calcique en raison d'un risque d'hypotension sévère.

HYPERTENSION DANS LE POSTPARTUM

La pression artérielle augmente progressivement durant les premiers jours après un accouchement normal. Cette tendance est amplifiée chez la femme hypertendue préalablement. L'utilisation d'un bêta-bloquant ou autre labétalol, éventuellement associée à un antagoniste calcique constitue de bons choix. Il est préférable de ne pas utiliser l' α -méthyldopa en raison des tendances dépressives et de la fatigue que ce médicament peut provoquer dans cette période du postpartum immédiat.

Normalement, dans l'hypertension induite par la grossesse, la pression tend à se normaliser dans les quelques semaines qui suivent l'accouchement et le traitement antihypertenseur peut donc être arrêté progressivement.

CONCLUSION

La prééclampsie est probablement la cause la plus fréquente d'hypertension secondaire en pratique clinique. Elle apparaît être le résultat d'une lésion endothéliale maternelle secondaire à une dysfonction placentaire, suite à une ischémie utéro-placentaire.

L'hypertension, souvent présente, n'en est qu'une des multiples manifestations. Le traitement antihypertenseur est nécessaire (PA $\geq$ 170/110 mmHg) dans le but premier de protéger la maman contre l'hémorragie cérébrale et l'encéphalopathie.

L'hypertension chronique est un désavantage lors de la survenue d'une grossesse puisqu'elle prédispose à la survenue d'une prééclampsie, particulièrement chez la primipare. Il n'est pas toujours nécessaire de continuer le traitement antihypertenseur vu l'abaissement de PA lors des deux premiers trimestres de la grossesse. Les I.E.C. et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont contre-indiqués. Les diurétiques et l'utilisation au long cours des bêta-bloquants sont relativement contre-indiqués. L' α -méthyldopa reste le traitement le mieux validé, à démarrer si la pression artérielle est supérieure ou égale à 160/90 mmHg pendant la grossesse.

Il faut se rappeler qu'un traitement précoce d'une hypertension artérielle au cours de la grossesse ne prévient pas la prééclampsie.

Malgré une meilleure compréhension du phénomène, nous restons encore désarmés pour ce qui est de la prévention de cette affection fréquente et au pronostic qui reste encore redoutable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG.— Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet*, 1997, **349**, 7-10.
2. Brown MA, Buddle ML.— What's in a name ? Problems with the classification of hypertension in pregnancy. *J Hypertension*, 1997, **15**, 1049-1054.
3. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al.— Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 667-671.
4. Redman CWB.— *Hypertension in Pregnancy from Textbook of Hypertension*. Swales Ed., Blackwell Scientific Publications, 1994, 767-784.
5. Sibai BM.— Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 257-265.
6. Rubin PC.— Hypertension occurring during pregnancy. In *Handbook of Hypertension*, vol.2, Clinical aspects of secondary hypertension, JIS Robertson Ed., Elsevier Science Publishers, 1983, 304-318.
7. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, et al.— Randomised trial of management of hypertensive pregnancies by Korotkoff phase iv or phase V. *Lancet*, 1998, **352**, 777-781.
8. Cunningham FG, Lindheimer MD.— Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*, 1992, 927-932.
9. Fievet P, El Esper N, Devolder K, Fournier A.— Rein, hypertension et grossesse in *Néphrologie*, Fries D, Druet P, Fournier A, Paillard M, Hermann, Editeurs des Sciences et des Arts, Paris, 1992, Chap. 6, 341-396.
10. Brown M.— Pre-eclampsia : a case of nerves ? *Lancet*, 1997, **349**, 297-298.
11. Hilton PJ, White RW, Lord GA, et al.— An inhibitor of the sodium pump obtained from human placenta. *Lancet*, 1996, **348**, 303-305.
12. Kaminski K, Rechberger T.— Concentration of digoxin-like immunoreactive substance in patients with preeclampsia and its relation to severity of pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, **165**, 733-736.
13. Haller H, Hempel A, Homuth V, et al.— Endothelial-cell permeability and protein kinase C in pre-eclampsia. *Lancet*, 1998, **351**, 945-949.
14. Zemel MB, Zemel PC, Berry S, et al.— Altered platelet calcium metabolism as an early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 434-438.
15. Singh HJ, Dighe VC, Singh R, Othman N.— Serum levels and urinary excretion of magnesium, calcium and electrolytes in mild pregnancy - induced hypertension. *Hypertension in Pregnancy*, 1993, **12** (1), 113-120.
16. Millar J, Campbell S, Albano J, Higgins B, Clark A.— Early prediction of pre-eclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample. *Br J Obstet Gynecol*, 1996, **103**, 421-426.
17. Lindheimer MD.— Pre-eclampsia - eclampsia 1996 : preventable ? Have disputes on its treatment been resolved ? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 1996, **5**, 452-458.
18. Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, et al.— Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 1399-1405.
19. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al.— Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 69-76.
20. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al.— Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 701-705.
21. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group.— CLASP : a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*, 1994, **343**, 619-629.
22. Steyn D.W., Odendall H.J.— Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. *Lancet*, 1997, **350**, 1267-1271.
23. Brown MA.— Non pharmacological management of pregnancy-induced hypertension. *J Hypertension*, 1990, **8**, 295-301.
24. Lindheimer MD, Katz AI.— Current concepts : Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*, 1986, **313**, 675-680.
25. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure on the National High Blood Pressure Education Program Coordinating. *Arch Int Med*, 1997, **157**, 2413-2446.
26. Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G.— Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia : a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 318-325.
27. The Eclampsia Trial Collaborative Group.— Which anticonvulsant for women with eclampsia ? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet*, 1995, **345**, 1455-1463.
28. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG.— A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 201-205.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie et Hypertension artérielle, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.