

Le traitement des troubles hypertensifs chez la femme enceinte

Introduction

Les troubles hypertensifs de la grossesse sont l'une des principales causes de mortalité maternelle directe au Canada¹. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) a émis en mars dernier de nouvelles lignes directrices concernant le diagnostic, l'évaluation ainsi que les modalités de traitement des troubles hypertensifs de la grossesse². Les objectifs du présent article consistent d'abord à discuter des types de troubles hypertensifs durant la grossesse, des facteurs de risque et des complications. Nous présenterons ensuite les données d'innocuité des antihypertenseurs durant la grossesse et les recommandations de traitement.

Cas clinique

Diane, 35 ans, se présente à votre pharmacie pour vous demander conseil. Elle vient d'apprendre qu'elle est enceinte et veut savoir si elle peut continuer à prendre son ramipril 5 mg par voie orale une fois par jour. Elle a un diabète de type 1 sous insulinothérapie et fait de l'hypertension artérielle. Sa tension artérielle à la pharmacie est de 138/89 mm Hg. Quelle est votre conduite auprès de cette femme ?

Classification des troubles hypertensifs

La nouvelle classification des troubles hypertensifs de la grossesse proposée par la SOGC est présentée au **tableau I**.

L'hypertension durant la grossesse se définit comme une tension artérielle diastolique (TAD) ≥ 90 mm Hg². En effet, au-dessus de cette valeur, les risques de morbidité périnatale sont augmentés. De plus, la TAD possède une valeur prédictive des issues de grossesse indésirables supérieure à celle de la tension artérielle systolique (TAS). Par ailleurs, une TAS ≥ 140 mm Hg est un facteur de risque d'hypertension diastolique, c'est pourquoi un suivi plus étroit est requis. On parle d'hypertension grave en présence d'une TAS ≥ 160 mm Hg ou d'une TAD ≥ 110 mm Hg².

Il existe deux types d'hypertension artérielle durant la grossesse : l'hypertension préexistante et l'hypertension gestationnelle. L'hypertension préexistante est présente avant la grossesse ou avant la 20^e

semaine de grossesse. L'hypertension gestationnelle apparaît à partir de 20 semaines de grossesse. Chacun des deux types d'hypertension peut être accompagné ou non de comorbidité et/ou être accompagné ou non de prééclampsie (**voir tableau I**)².

Les comorbidités réfèrent à des maladies qui sont des indications de traitement antihypertenseur plus énergique en dehors de la grossesse, par exemple un diabète, une maladie rénale ou une pathologie vasculaire.

Auparavant, la prééclampsie se définissait par une hypertension gestationnelle avec protéinurie. On observe au tableau I qu'elle peut maintenant se définir par la présence de protéinurie ou la présence de facteurs de gravité témoignant d'une atteinte des organes cibles. Les auteurs des nouvelles directives cliniques ont choisi d'élargir la définition parce qu'il existe des complications associées à l'hypertension gestationnelle en l'absence de protéinurie et parce que les facteurs défavorables doivent être intégrés, car ils engendrent des risques de complications.

Épidémiologie

L'hypertension artérielle préexistante, l'hypertension gestationnelle et la prééclampsie touchent 1 %, 5 % à 6 % et 1 % à 2 % des grossesses, respectivement². On estime que 10 % à 20 % des femmes ayant une hypertension préexistante verront apparaître une prééclampsie. En ce qui concerne les femmes avec une hypertension gestationnelle se présentant avant la

Texte rédigé par **Alexandre Ferland**, B. Pharm., candidat à la maîtrise en pratique pharmaceutique, option établissement de santé, Université de Montréal.

Texte original soumis le 6 juin 2008.

Texte final remis le 20 août 2008.

Révision : Francine Morin, MD, CHU Sainte-Justine, et Caroline Morin, B. Pharm., M.Sc., CHU Sainte-Justine.

Note :

Vous trouverez sur le site Web www.MonPortailPharmacie.ca le tableau II de cet article intitulé « Données d'innocuité des antihypertenseurs durant la grossesse » (archives de Québec Pharmacie, numéro d'octobre 2008). Dans la section « FC en ligne », ce tableau se trouve toutefois intégré à la chronique.



Université de Montréal
Faculté de pharmacie

Chaire pharmaceutique
Famille Louis Boivin
Médicaments, grossesse et allaitement



HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE
Pour l'amour des enfants

Tableau I
Classification des troubles hypertensifs de la grossesse²

Diagnostic	Définition de la prééclampsie*
Hypertension préexistante ■ Avec ou sans comorbidité(s)	
■ Avec ou sans prééclampsie (après la 20 ^e semaine de grossesse)	■ Hypertension résistante [†] OU ■ Protéinurie [‡] <i>de novo</i> ou détérioration d'une protéinurie préexistante OU ■ ≥1 facteur de gravité [§]
Hypertension gestationnelle ■ Avec ou sans comorbidité(s)	
■ Avec ou sans prééclampsie (après la 20 ^e semaine de grossesse)	■ Protéinurie [‡] <i>de novo</i> OU ■ ≥1 facteur de gravité [§]

*La pré-éclampsie est dite grave si elle apparaît avant la 34^e semaine de grossesse OU si elle est accompagnée de protéinurie grave (3 à 5 g/jour) OU si elle est accompagnée d'au moins un facteur de gravité.
[†]L'hypertension résistante est une hypertension nécessitant trois antihypertenseurs pour la maîtrise de la tension artérielle après 20 semaines de grossesse.
[‡]Protéinurie : ≥ 0,3 g par jour à la collecte urinaire de 24 heures OU rapport protéine/créatinine ≥ 30 mg/mmol (0,03 g/mmol) sur un échantillon d'urine.
[§]Facteurs de gravité: signes et symptômes maternels (céphalées persistantes, inhabituelles ou *de novo*, perturbations visuelles, douleur épigastrique persistante, nausées et vomissements graves, douleur à la poitrine, dyspnée) ou signes d'atteinte d'organes cibles (éclampsie, hypertension grave, œdème pulmonaire, suspicion de décollement placentaire) ou valeurs de laboratoire anormales (augmentation de la créatinine sérique, augmentation de AST, ALT ou LDH avec symptômes, plaquettes < 100 X 10⁹/L, albumine sérique < 20 g/L) ou morbidité foetale (oligohydramnios (diminution anormale de liquide amniotique), retard de croissance intra-utérin, anomalies au doppler, mort *in utero*).

34^e semaine d'âge gestationnel, c'est plus de 35 % d'entre elles qui développeront une prééclampsie.

Pathophysiologie de la prééclampsie

Dans la prééclampsie, l'hypothèse de base consiste en une anomalie de l'invasion trophoblastique au niveau de l'endomètre. Les artères maternelles alimentant la chambre intervillieuse sont incapables de subir le remodelage vasculaire qui survient normalement lors d'une grossesse, ce qui se traduit par une diminution de la perfusion placentaire. À la suite de cette diminution, dans une interaction qui n'est pas encore complètement élucidée, mais qui impliquerait des facteurs génétiques et immunologiques, il y aurait un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire maternel, avec comme conséquences un vasospasme généralisé, une activation endothéliale et une formation de microthrombi.

La résultante peut inclure les manifestations suivantes : perturbations visuelles (indiquant une ischémie du cortex occipital, atteinte du nerf optique ou œdème maculaire), graves céphalées persistantes et/ou inhabituelles (indiquant un œdème / ischémie cérébrale), douleurs épigastriques (indiquant une atteinte hépatique avec hémolyse microangiopathique), dyspnée (indiquant un œdème aigu du poumon cardiogénique ou non cardiogénique). On notera que tous les organes

peuvent être affectés et que les signes et symptômes ne sont pas spécifiques²⁻⁴.

Les complications possibles sont nombreuses et découlent de ces effets. Elles incluent : l'éclampsie, l'hémorragie cérébrale, le syndrome de HELLP (hémolyse, augmentation des transaminases à plus de 70 ui/L et plaquettes inférieures à 100 X 10⁹/L), la coagulation intravasculaire disséminée, l'insuffisance rénale, l'œdème aigu du poumon, l'hématome sous capsulaire hépatique et rarement le décès maternel⁵. Pour le nouveau-né, les complications incluent surtout le retard de croissance intra-utérin et les complications associées à une naissance prématurée⁵.

Traitement

Les données d'innocuité des antihypertenseurs durant la grossesse sont présentées au **tableau II** que vous retrouverez sur le site www.monportailpharmacie.ca.

Cibles thérapeutiques

Chez les femmes enceintes avec hypertension non grave sans comorbidité, les cibles visées sont : TAS de 130-155 mm Hg et TAD de 80-105 mm Hg. Une TAD inférieure à 80 mm Hg pourrait diminuer la perfusion sanguine utéroplacentaire et nuire au développement foetal normal².

Chez les femmes enceintes qui ont une hypertension non grave avec comorbidité, les cibles visées sont : TAS 130-139 mm Hg et TAD 80-89 mm Hg². Ces cibles sont un

compromis entre la prise en charge maternelle et le maintien d'une perfusion utéroplacentaire adéquate.

Une tension artérielle ≥ 160/110 mm Hg est considérée comme une urgence médicale, même si elle est asymptomatique^{2,5}. On doit la traiter dans les plus brefs délais, l'objectif étant de diminuer la morbidité et la mortalité maternelle.

Mesures non pharmacologiques

On a rapporté qu'une alimentation faible en sel ne diminuait pas la tension artérielle chez les femmes avec prééclampsie. Au contraire, cela pourrait contribuer à la diminution du volume plasmatique et n'est donc pas recommandé⁵.

Au niveau des modifications des habitudes de vie, les données provenant d'études randomisées contrôlées sont rares. Cependant, l'activité physique est recommandée selon la tolérance et sans excès, sauf avis médical contraire.

Toute femme avec hypertension grave ou une prééclampsie grave devra être hospitalisée². Les femmes avec une maladie non grave peuvent être suivies en externe après avoir été évaluées, parfois après un séjour en milieu hospitalier².

Mesures pharmacologiques – Hypertension non grave

La prise en charge des femmes enceintes avec une hypertension non grave (TAS 140-159 mm Hg, TAD 90-109 mm Hg) est controversée. On sait que tout type de traitement antihypertenseur réduira de moitié le risque d'hypertension grave transitoire, mais sans effet sur les issues de grossesse maternelles ou périnatales². Qui plus est, certains auteurs ont montré une association entre une diminution de la tension artérielle (secondaire à un traitement) et un risque de faible poids à la naissance².

Choix de l'antihypertenseur

Certaines études comparatives entre le méthildopa et les bêtabloquants ont montré que ces derniers étaient probablement plus efficaces pour réduire la tension artérielle que le méthildopa (risque relatif (RR) 0,75; intervalle de confiance (IC) 95 % 0,58 – 0,94), mais il n'y avait aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne les issues de grossesse maternelles et périnatales². On notera que la documentation sur l'innocuité du méthildopa durant la grossesse est plus étoffée et que le labétalol a été associé à un retard de croissance intra-utérin dans une étude randomisée contrôlée avec placebo⁶. Le méthildopa et le labétalol

sont les deux antihypertenseurs les plus utilisés dans le traitement de l'hypertension gestationnelle non grave.

La nifédipine est également utilisée en pratique lorsque le méthylodopa et/ou le labétalol ne sont pas assez efficaces pour la maîtrise de la tension artérielle.

Les diurétiques thiazidiques ne sont pas des agents de premier recours pour le traitement de l'hypertension gestationnelle. Des données regroupées de cinq études (n = 1836) n'ont pas réussi à démontrer que l'utilisation des diurétiques thiazidiques pouvait prévenir la prééclampsie ni l'hypertension grave⁷. De plus, leur utilisation pourrait diminuer le volume intravasculaire circulant et réduire ainsi la perfusion utéroplacentaire.

L'utilisation d'hydralazine n'est pas recommandée en premier recours à cause de son profil d'effets indésirables maternels moins avantageux lorsqu'elle est employée en monothérapie. Son rôle a donc été relégué au traitement de rechange lorsque les autres modalités thérapeutiques ont échoué.

Quant à l'aténolol, son utilisation a davantage été associée avec une diminution du poids à la naissance en comparaison avec les autres bêtabloquants et il n'est pas recommandé pour le traitement de l'hypertension durant la grossesse.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont contre-indiqués durant la grossesse (voir **tableau II** sur www.monportailpharmacie.ca).

Mesures pharmacologiques – Hypertension grave Choix de l'antihypertenseur

L'hydralazine et le labétalol administrés par voie intraveineuse sont les deux antihypertenseurs les plus fréquemment prescrits pour le traitement de l'hypertension grave. Une méta-analyse (n = 1085) a montré que l'hydralazine, comparativement au labétalol et à la nifédipine, pouvait être associée avec un profil d'effets indésirables plus lourd, incluant une hypotension maternelle, une augmentation des accouchements par césarienne ainsi que des perturbations de la fréquence cardiaque fœtale⁸. Une tendance dans la pratique actuelle tend à favoriser l'utilisation du labétalol par rapport à l'hydralazine en premier recours, en partie parce que son effet est plus fiable et que le profil d'effets indésirables est meilleur⁹.

En ce qui concerne la nifédipine à libération immédiate par voie orale, son efficacité

est similaire à l'hydralazine et au labétalol⁹.

La clonidine peut également être utilisée lors d'ajustements dans le traitement antihypertenseur⁵.

Prévention de la prééclampsie

La documentation médicale présente une quantité considérable de données concernant la prévention de la prééclampsie. L'aspirine et le calcium pourraient être recommandés à certaines femmes pour cette indication.

Aspirine

Chez les femmes nullipares à faible risque, l'aspirine à faible dose ne diminue pas l'incidence de prééclampsie.

Chez les femmes à haut risque (p. ex., hypertension préexistante, diabète préexistant, dysfonction rénale, antécédents personnels de prééclampsie), l'aspirine à faible dose (< 150 mg/jour) diminue légèrement l'incidence de prééclampsie (RR 0,85), la prématurité (RR 0,92) ainsi que la mortalité périnatale (RR 0,86)². Il persiste une certaine ambiguïté à savoir qui devrait prendre l'aspirine et à quelle dose. Des analyses de sous-groupes dans trois méta-analyses semblent indiquer que l'aspirine serait plus efficace lorsqu'elle est débutée avant la seizième semaine de grossesse⁹⁻¹¹. Par ailleurs, une étude randomisée contrôlée a montré que l'utilisation de l'aspirine au coucher diminuait de façon plus significative la tension artérielle qu'une prise le matin⁹.

La SOGC recommande que toutes les femmes enceintes à haut risque de prééclampsie (hypertension préexistante, diabète préexistant, dysfonction rénale préexistante, antécédents personnels de prééclampsie) prennent de l'aspirine 75 à 100 mg par voie orale au coucher, à débiter avant la grossesse, ou avant la 16^e semaine d'âge gestationnel, et ce, pendant toute la durée de la grossesse. D'autres femmes présentant une association de facteurs de risque de prééclampsie (p. ex., âgée de plus de 40 ans, grossesse multiple, antécédents familiaux de prééclampsie) pourraient aussi bénéficier de cette intervention.

En ce qui concerne les données d'innocuité de l'aspirine durant la grossesse, on rapporte dans la documentation médicale plus de 17 000 femmes traitées au premier trimestre, sans augmentation du risque de base de malformations majeures¹². Une dose inférieure à 150 mg par jour n'a pas entraîné d'effet toxique ou de perturbations de l'hémostase dans diverses études de prévention de complications obstétricales aux deuxième et troisième trimestres. Cepen-

La SOGC recommande que toutes les femmes enceintes à haut risque de prééclampsie prennent de l'aspirine pendant toute la durée de la grossesse.

dant, la prise régulière d'une dose supérieure à 150 mg par jour pourrait être associée à des anomalies dans la deuxième moitié de la grossesse.

Calcium

Sept études combinées, incluant plus de 14 000 femmes, ont montré qu'une dose supérieure à 1000 mg/jour réduit l'incidence de prééclampsie (RR 0,68; IC 95 % 0,49-0,94)¹³. Une autre étude a montré une réduction de l'incidence de la mortalité et de la morbidité maternelles (RR 0,80; IC 95 % 0,65-0,97)¹⁴. Par ailleurs, une étude a observé qu'une supplémentation en calcium n'affecte pas l'incidence de prééclampsie chez les femmes nullipares, à faible risque et bénéficiant d'un apport alimentaire en calcium adéquat (> 600 mg/jour)¹³. Donc, la SOGC recommande une supplémentation en calcium d'au moins 1000 mg/jour chez les femmes à risque de prééclampsie ayant un faible apport quotidien alimentaire en calcium (< 600 mg/jour, soit moins de deux portions de produits laitiers par jour)². ■

Résolution du cas clinique

Vous communiquez avec le médecin de Diane pour faire ajouter l'aspirine 80 mg *per os* une fois par jour au coucher, changer le ramipril pour du méthylodopa 250 mg *per os* deux fois par jour et pour faire ajouter une multivitamine *per os* une fois par jour associée à la prise d'acide folique 5 mg *per os* une fois par jour. Vous rassurez la patiente quant à la prise de ramipril lorsqu'elle est cessée dès la quatrième semaine de grossesse.

Références

- Santé Canada.** Rapport spécial sur la mortalité maternelle et la morbidité maternelle grave au Canada. Surveillance accrue : la voie de la prévention. Ottawa : Ministère des Services publics et des Services gouvernementaux du Canada; 2004.
- SOGC clinical practice guideline.** Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. 2008. [En ligne. Page consultée le 15 avril 2008.]; <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui206CPG0803.pdf>.
- Roberts JM, Lain KY.** Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: 359-72.
- VanBeck E, Peeters LL.** Pathogenesis of pre-eclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53(4): 223-9.
- Brochet MS, Louvigné C, Ferreira E.** Hypertension artérielle. Dans : Ferreira E. Grossesse et allaitement. Guide thérapeutique. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine, 2007 : 188-214.
- Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC et coll.** A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 323-7.
- Churchill D, Beevers G, Meher S et coll.** Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD004451.
- Magee LA, Cham C, Waterman EJ et coll.** Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 955-60.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M et coll.** Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004659.
- Ruano R, Fontes RS, Zugaib M.** Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin — a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics* 2005; 60: 407-14.
- Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A et coll.** Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005; 46: 826-31.
- Morin C, Prot-Labarthe S, Ferreira E et coll.** Migraines et douleurs. Dans : Ferreira E. Grossesse et allaitement. Guide thérapeutique. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine, 2007 : 599-637.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB et coll.** Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-76.
- Villar J, Abdel-Aleem H, Meriardi M et coll.** World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 639-49.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 8^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Schaefer C, Peters P, Miller RK.** *Drugs during pregnancy and lactation, treatment options and risk assessment*. 2^e éd. Amsterdam: Elsevier; 2007.
- Abalos E, Duley L, Steyn DW et coll.** Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD002252.
- Tabacova S, Kimmel CA, Wall K et coll.** Atenolol developmental toxicity : animal-to-human comparisons. *Birth Defects Research (Part A)* 2003; 67: 181-92.
- Dubois D, Petitcolas J, Temperville B et coll.** Treatment of hypertension in pregnancy with β -adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 5375-8.
- Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE et coll.** The safety of calcium channel blockers in human pregnancy : a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3): 823-8.
- Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R et coll.** The safety of calcium channel blockers during pregnancy : a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008; 26 : 24-30.
- Sorensen HT, Steffensen FH, Olesen C et coll.** Pregnancy outcome in women exposed to calcium channel blockers. *Reprod Toxicol* 1998; 12(3): 383-4.
- Sorensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M et coll.** The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(5): 397-401.
- Casele HL, Windley KC, Prieto JA et coll.** Felodipine use in pregnancy. Report of three cases. *J Reprod Med* 1997; 42(6): 378-81.
- Smith P, Anthony J, Johanson R.** Nifedipine and pregnancy. *BJOG* 2000; 107: 299-307.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et coll.** Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 243-51.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Koren G.** Taking ACE inhibitors during early pregnancy, is it safe ? *Can Fam Physician* 2007; 53: 1439-50.
- Shepard TH.** *Catalog of teratogenic agents*. 8^e éd. Baltimore : The Johns Hopkins University Press. 1995.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM et coll.** Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1608-14.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

3) Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- La tension artérielle visée chez une femme enceinte ayant un diabète de type 1 est de 130-139/80-89 mm Hg.
- La tension artérielle visée chez une femme enceinte sans comorbidité est de 130-155/80-105 mm Hg.
- La supplémentation en calcium d'au moins 1000 mg/jour est recommandée chez les femmes à risque de prééclampsie ayant un apport en calcium \leq 600 mg/jour par le régime alimentaire.
- Une femme développant une prééclampsie durant sa grossesse devrait débuter la prise d'aspirine 75 à 100 mg *per os* une fois par jour.
- Pour être qualifiée de prééclampsie, l'hypertension gestationnelle doit s'accompagner de protéinurie ou de facteurs de gravité après 20 semaines de grossesse.

4) Parmi les énoncés suivants concernant l'hypertension chez la femme enceinte, lequel est faux ?

- Le méthildopa est considéré comme le traitement de premier recours de l'hypertension gestationnelle, car c'est l'antihypertenseur dont l'efficacité a été la mieux démontrée chez la femme enceinte.

- Parmi les bêtabloquants, le labétalol est celui qui est le plus utilisé pour cette indication et il présente un risque moindre de retard de croissance intra-utérine.
- L'hydrochlorothiazide est un traitement de dernier recours, car il n'affecte pas les issues périnatales, il peut diminuer le volume plasmatique et la perfusion placentaire, et d'autres options de traitement sont disponibles.
- On devrait adresser une femme enceinte à son médecin si elle présente des signes et symptômes évocateurs de facteurs de gravité tels que : graves céphalées persistantes ou inhabituelles, perturbations visuelles, douleur épigastrique persistante, nausées et vomissements graves, douleurs à la poitrine.
- Une tension artérielle systolique \geq à 160 mm Hg ou une tension diastolique \geq à 110 mm Hg est une urgence médicale.

Veillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 70 ►

Tableau II Données d'innocuité des antihypertenseurs durant la grossesse		
Médicament	Données durant la grossesse*	Recommandation, commentaires
Agonistes alpha-2-adrénergiques centraux		
Clonidine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 59 expositions sans risque accru d'anomalies¹⁵ ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Plus de 200 femmes traitées sans association avec des anomalies¹⁶ - Bonne expérience clinique^{15,16} 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Traitement de deuxième recours ■ Surtout utilisé lors d'ajustements du traitement, en association avec d'autres antihypertenseurs.
Méthylodopa	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre <ul style="list-style-type: none"> - 292 expositions sans risque accru d'anomalies¹⁵ ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse incluant 23 études où le méthylodopa était utilisé, sans association avec des anomalies¹⁷ - Bonne expérience clinique ■ Périmètre crânien inférieur à la naissance par rapport à un groupe témoin dans une étude. Toutefois, cette différence n'était plus significative à 6 et 12 mois de vie et n'a pas été associée à un impact négatif sur la croissance et l'intelligence des enfants à 4,5 et 7,5 ans^{15,16} 	Traitement de premier recours de l'hypertension non grave
Bêtabloquants adrénergiques		
Commentaires généraux sur les bêtabloquants	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les bêtabloquants n'ont pas été associés à une augmentation du taux de malformations majeures lorsqu'ils sont utilisés au premier trimestre, mais ils ont été associés à un RCIU lorsqu'ils sont utilisés aux 2^e et 3^e trimestres ■ Risques de RCIU : <ul style="list-style-type: none"> - Le risque pourrait être plus important pour ceux sans A.S.I.^{15,18} - Le labétalol n'a pas d'A.S.I., mais il a un effet alphabloquant qui diminue la résistance vasculaire périphérique, minimisant ainsi l'impact sur la perfusion sanguine utéroplacentaire et le risque de RCIU¹⁵ - L'aténolol est celui qui a été le plus associé au RCIU^{15,18}. Le RCIU se remarque aussi lorsque l'aténolol est pris pour une indication autre que l'hypertension et est observé plus souvent en comparaison d'autres bêtabloquants¹⁸ - Propranolol : le risque de RCIU à la suite d'une prise chronique est estimé à 14 %¹⁵ - Métoprolol et pindolol : pas de preuves d'association avec RCIU à ce jour, mais risque non exclu - Cet effet n'aurait pas d'impact sur le développement des enfants à 2 ans selon une étude¹⁸ ■ Effets néonataux : <ul style="list-style-type: none"> - Des notifications de cas d'hypoglycémie, de bradycardie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né sont rapportées à la suite de l'utilisation de différents bêta-bloquants en fin de grossesse^{15,16,18}. Ces effets sont réversibles à la suite de l'élimination du médicament¹⁸ 	<p>Les nouveau-nés exposés en fin de grossesse devraient être observés pendant 24 à 48 heures pour des signes de bêtablocage à la naissance (bradycardie, hypotension, hypoglycémie)¹⁵</p> <p>Les bienfaits maternels et périnataux bien établis des bêtabloquants en font des agents de 2^e recours après le méthylodopa dans le traitement de l'hypertension non grave durant la grossesse. Le labétalol est le 1^{er} choix si un bêtabloquant est envisagé pour cette indication</p> <p>Pour le traitement de l'hypertension grave, ils peuvent constituer des traitements de premier recours</p> <p>L'aténolol n'est pas recommandé pour le traitement de l'hypertension durant la grossesse²</p>
Alpha-1 et bêtabloquant adrénergique	<p>Labétalol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 29 expositions dont 4 malformations majeures¹⁵. ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - La plupart des auteurs n'ont pas associé la prise de labétalol à des effets néfastes¹⁵ - Bêtabloquant le plus utilisé en clinique pour cette indication 	
Bêtabloquants adrénergiques, sélectifs, avec A.S.I.	<p>Acébutolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 6 expositions sans anomalie¹⁹ ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Quelques petites études sans association avec des anomalies ni effets indésirables pour le nouveau-né¹⁵ 	

Tableau II suite

Données d'innocuité des antihypertenseurs durant la grossesse

<p>Bêtabloquants adrénergiques, sélectifs, sans A.S.I.</p>	<p>Aténolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Plusieurs publications font état de son utilisation dans le traitement de l'hypertension sans association avec des anomalies structurelles, mais la plupart des expositions étaient après le premier trimestre¹⁵ ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 5 expositions sans anomalie¹⁹ - 105 expositions dans une étude de surveillance : 11,4 % de malformations majeures. Le devis de cette étude ne permet pas d'établir un lien de causalité¹⁵ <p>Bisoprolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Une notification de cas d'exposition au premier trimestre où l'enfant avait des anomalies multiples. Un lien de causalité ne peut pas être établi¹⁵ ■ Absence d'autres données <p>Métoprolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - Environ 250 expositions sans risque accru d'anomalies^{15,16} ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Quelques études dans le traitement de l'hypertension n'ont pas associé son utilisation avec des anomalies¹⁵ 	
<p>Bêtabloquants adrénergiques, non sélectifs, avec A.S.I.</p>	<p>Pindolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 7 expositions incluant 1 anomalie¹⁹ ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Quelques petites études ont évalué son utilisation pour le traitement de l'hypertension, sans association avec des anomalies¹⁵ 	
<p>Bêtabloquants adrénergiques, non sélectifs, sans A.S.I.</p>	<p>Nadolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 71 expositions sans risque accru d'anomalies¹⁵ ■ Absence de données dans le traitement de l'hypertension gestationnelle <p>Propranolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre <ul style="list-style-type: none"> - 274 expositions sans risque accru d'anomalies¹⁵ ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs publications font état de l'utilisation de propranolol dans différentes indications¹⁵ 	
<p>Bloqueurs des canaux calciques (BCC)</p>		
<p>Commentaires généraux sur les BCC</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les études animales ont montré des anomalies des membres (principalement des anomalies au niveau des doigts) à la suite de l'exposition à certains BCC. Toutefois, ces effets ont été attribués à la diminution de la perfusion utéroplacentaire secondaire à l'hypotension artérielle maternelle^{15,16} ■ Inquiétudes théoriques quant à leur utilisation en début de grossesse étant donné que plusieurs processus dans l'embryogenèse sont dépendants du calcium¹⁶ ■ Quatre études cumulent 457 expositions au moins au premier trimestre sans risque accru d'anomalies ni association avec des anomalies des membres²⁰⁻²³. Se référer à chaque BCC pour connaître le nombre d'expositions spécifiques. Une augmentation de la prématurité est attribuée à la maladie maternelle plutôt qu'au médicament 	<p>Certains auteurs recommandent d'éviter d'utiliser les BCC au premier trimestre.</p> <p>Si un bloqueur des canaux calciques est envisagé après le premier trimestre, la nifédipine demeure l'option de premier recours.</p>
<p>Amlodipine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 38 expositions sans risque accru d'anomalies²¹ ■ Quatre autres cas d'exposition durant la grossesse : un bébé en bonne santé et trois anomalies différentes rapportées. Il n'est pas possible d'établir un lien de causalité^{15,16} 	

Tableau II suite

Données d'innocuité des antihypertenseurs durant la grossesse

Diltiazem	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 51 expositions sans risque accru d'anomalies^{20,21}. - 27 expositions dans une autre étude incluant 4 malformations majeures¹⁵ ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - A été utilisé comme tocolytique et quelques cas d'utilisation comme antihypertenseurs durant la grossesse¹⁵ 	
Féلودipine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 24 expositions sans risque accru d'anomalies^{20,21,24} ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Une seule notification de cas, sans anomalie²⁴ 	
Nifédipine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 147 expositions sans risque accru d'anomalies^{15,20,21} ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Un article de revue résume plusieurs études où a été utilisé comme antihypertenseur ou comme tocolytique sans association avec des effets néfastes pour le fœtus ou le nouveau-né. Deux cas de détresse fœtale sont rapportés, mais seraient attribuables à la chute rapide de la tension artérielle maternelle²⁵ 	
Vérapamil	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 170 expositions sans risque accru d'anomalies^{15,20,21} ■ Utilisation rapportée dans le traitement de l'hypertension en fin de grossesse et comme tocolytique, sans association avec des anomalies^{15,16} ■ Une notification de cas d'un nouveau-né avec cardiomyopathie hypertrophique obstructive, exposé <i>in utero</i> entre 30 et 32 semaines¹⁵ 	
Vasodilatateurs périphériques		
Hydralazine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 48 expositions sans risque accru d'anomalies¹⁵ ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Bonne expérience clinique d'utilisation dans la deuxième moitié de la grossesse^{15,16} - Possibilité que la vasodilatation systémique s'accompagne d'une diminution de perfusion placentaire, mais cet effet peut théoriquement être prévenu en évitant l'hypotension maternelle¹⁶ 	<p>Dans l'hypertension non grave, l'hydralazine n'est pas un 1^{er} choix à cause de son profil d'effets indésirables moins avantageux lorsqu'utilisé en monothérapie.</p> <p>Elle joue un rôle de rechange quand les autres traitements ne sont pas suffisants.</p>
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)		
IECA	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - On a revu les données concernant plus de 600 femmes exposées à un IECA sans association avec un risque accru d'anomalies. Ces données concernent surtout des expositions au captopril ou à l'énalapril¹⁶ - Une étude de cohorte cumulant 209 mères traitées au premier trimestre a observé un risque accru d'anomalies cardiovasculaires (7 anomalies alors que le risque de base est de 1 %) et d'anomalies du système nerveux central (3 anomalies)²⁶. Ces résultats sont critiqués par d'autres experts et n'ont pas été confirmés par d'autres études^{16,27} ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Les IECA ont des effets tératogènes prouvés lorsqu'ils sont utilisés dans la deuxième moitié de la grossesse. Le patron d'anomalie comprend de l'hypoxie, de l'hypotension, une dysgénésie des tubules rénaux, de l'oligohydramnios, une insuffisance rénale, une hypoplasie du crâne, une hypoplasie pulmonaire ainsi que des contractures des membres. Certains de ces effets peuvent être en partie réversibles à la suite de l'arrêt du médicament^{15,16} 	<p>L'utilisation est contre-indiquée durant la grossesse. Il n'y a toutefois pas de preuve d'effet tératogène lors d'une prise limitée au premier trimestre, malgré les résultats d'une étude^{26,27}. Le traitement devrait être cessé ou modifié avant la grossesse ou, dans le cas de bienfaits particuliers à la prise d'un IECA, dès que la femme apprend sa grossesse (dès la 4^e semaine)^{16,27}.</p>

Tableau II suite
Données d'innocuité des antihypertenseurs durant la grossesse

<p>ARA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 75 expositions sans risque accru d'anomalies¹⁶ ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Au moins 19 cas d'anomalies similaires à celles observées à la suite de l'exposition aux IECA¹⁶ 	<p>L'utilisation des ARA durant la grossesse est contre-indiquée. On s'attend aux mêmes effets que ceux observés à la suite de la prise d'un IECA (voir case précédente).</p>
<p>Diurétiques</p>		
<p>Diurétiques thiazidiques et apparentés</p>	<p>Diurétiques thiazidiques (chlorthalidone, hydrochlorothiazide) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - Chlorthalidone : 40 expositions avec risque augmenté d'anomalies¹⁵ - Hydrochlorothiazide : 674 expositions dans 2 études de surveillance sans risque accru d'anomalies^{15,28} ■ Deuxième et troisième trimestres : <ul style="list-style-type: none"> - Plus de 17 000 expositions tous trimestres confondus sans association avec des anomalies¹⁵ - Un travail prolongé a été rapporté dans une étude^{15,16} ■ Effets néonataux : <ul style="list-style-type: none"> - Faible risque d'hypoglycémie chez le nouveau-né secondaire à l'hyperglycémie maternelle (effet légèrement diabétogène)¹⁵ - Notifications de cas de thrombocytopénie, mais le risque apparaît faible s'il existe¹⁵ <p>Indapamide :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 46 expositions dont 3 malformations majeures¹⁶ <p>Métolazone :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Absence de données 	<p>Par le passé, les diurétiques thiazidiques ont été beaucoup utilisés dans la deuxième moitié de la grossesse pour la prévention ou le traitement de la prééclampsie¹⁵. Étant donné que les diurétiques n'affectent pas les issues périnatales et comme ils peuvent diminuer le volume plasmatique et la perfusion placentaire, ce sont maintenant des options de dernier recours pour le traitement de l'hypertension^{15,16}.</p> <p>Dans un cas particulier où il serait indiqué d'en utiliser un, l'hydrochlorothiazide serait le premier recours étant donné qu'il est le mieux documenté. Un suivi des glycémies chez le nouveau-né pendant les 24 premières heures de vie est recommandé par certains auteurs à la suite d'une exposition en fin de grossesse^{15,16}.</p>
<p>Diurétiques épargneurs de potassium</p>	<p>Amiloride :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 28 expositions dont 2 malformations majeures¹⁵ ■ Quelques notifications de cas d'utilisation durant la grossesse pour d'autres indications (p. ex., syndrome de Bartter)^{15,16} <p>Spirolactone :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Activité progestative et anti-androgénique¹⁵ ■ Chez les rates : féminisation des fœtus mâles à doses élevées¹⁵ ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 31 expositions dont 2 malformations majeures¹⁵ - Deux femmes ayant un syndrome de Bartter ont eu au total 5 grossesses. La spironolactone était prise pendant toute la grossesse. Bébés en bonne santé dont 3 garçons sans anomalies liées à un déficit en androgènes (le plus vieux avait 13 ans)^{15,16} <p>Triamtérène :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Premier trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - 318 expositions sans risque accru d'anomalies¹⁵ - Faible antagoniste des folates. Une étude cas-témoin a observé un risque accru d'anomalies cardiovasculaires (RR 3,4) et de fentes orales (RR 2,6) à la suite de la prise d'inhibiteur de la dihydrofolate réductase au 2^e ou 3^e mois de grossesse. Risque pour le groupe de médicaments, on ne connaît pas le risque associé au triamtérène. La prise d'acide folique diminuait le risque²⁹ 	

A.S.I. : activité sympathomimétique intrinsèque; RCIU : retard de croissance intra-utérin; RR : risque relatif
^aLe risque de base de malformations majeures à la naissance dans la population générale est de 2 % à 3 % au Canada.