

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2011

THESE N° :35

LA PRESCRIPTION DES ANTIHYPERTENSEURS
CHEZ LA FEMME ENCEINTE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

Par

Mme. Amina BRIOUEL

Née le 18 Mars 1987 à Taza

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Hypertension artérielle – Grossesse – Prééclampsie – Antihypertenseurs.

JURY

Mr. Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. Jamal TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. Brahim RHRAB

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

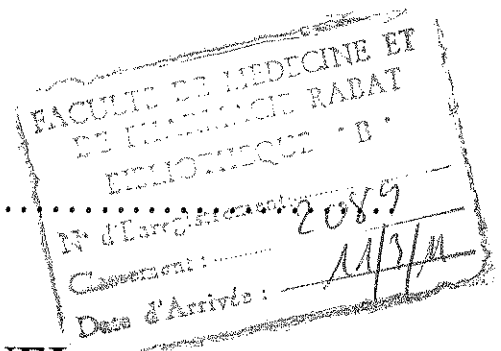
PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

14/03/11

Prof. Jamal TAOUFIK
Directeur de l'UER
de Chimie THÉRAPEUTIQUE
et PHARMACOGNOSIE



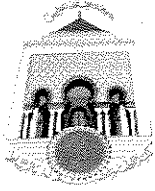
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

« سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ

أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ »

سُبْحَانَ اللَّهِ الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Monsieur El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie
---------------------	------------------

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam	Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid	Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMMANI Ahmed*	Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed	Anesthésie Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 11. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 21. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 27. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 33. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 56. Pr. HACHIM Mohammed*
- 57. Pr. HACHIMI Mohamed
- 58. Pr. KHARBACH Aïcha
- 59. Pr. MANSOURI Fatima
- 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 61. Pr. SEDRATI Omar*
- 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 64. Pr. ATMANI Mohamed*
- 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 70. Pr. BENSOUDA Yahia
- 71. Pr. BERRAHO Amina
- 72. Pr. BEZZAD Rachid
- 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 74. Pr. CHANA El Houssaine*
- 75. Pr. CHERRAH Yahia
- 76. Pr. CHOKAIRI Omar
- 77. Pr. FAJRI Ahmed*
- 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 79. Pr. KHATTAB Mohamed
- 80. Pr. NEJMI Maati
- 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 84. Pr. AHALLAT Mohamed
- 85. Pr. BENOUDA Amina
- 86. Pr. BENSOUDA Adil
- 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 90. Pr. DAOUDI Rajae

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie

91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

- | | |
|---------------------------------|-------------------------|
| 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 136. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 137. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 138. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 139. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 140. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | |
|--|--|
| 141. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 142. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 144. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane* | Urologie |
| 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 147. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 148. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 163. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 164. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |

178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
206. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
209. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
210. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
213. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
216. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
218. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
219. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie

220. Pr. HAMMANI Lahcen
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 222. Pr. ISMAILI Hassane*
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 225. Pr. TACHINANTE Rajae
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
 230. Pr. BENAMR Said
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabihah
 232. Pr. CHERTI Mohammed
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 234. Pr. EL HASSANI Amine
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 236. Pr. EL KHADER Khalid
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
 240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUCHE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie

265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale

312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313. Pr. HADDOUR Leila
 314. Pr. HAJJI Zakia
 315. Pr. IKEN Ali
 316. Pr. ISMAEL Farid
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318. Pr. KRIOULE Yamina
 319. Pr. LAGHMARI Mina
 320. Pr. MABROUK Hfid*
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 357. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 358. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 359. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 360. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 361. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 364. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 365. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 367. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 368. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 369. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 370. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 371. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 372. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 374. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 378. Pr. HAJI Leila | Cardiologie |
| 379. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 380. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 381. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 382. Pr. KENDOUCI Mohamed* | Cardiologie |
| 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 385. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 386. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 387. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 389. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 424. Pr. AFIFI Yasser | Dermatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429. Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio - Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes | Chirurgie Cardio - Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |
| 434. Pr. DOGHMI Nawal | Cardiologie |

435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibteissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie

481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie

Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

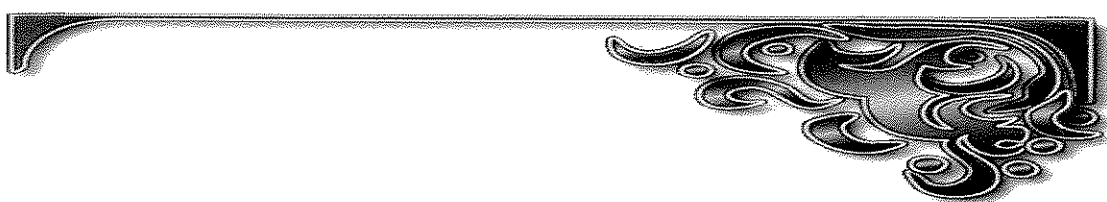
ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima

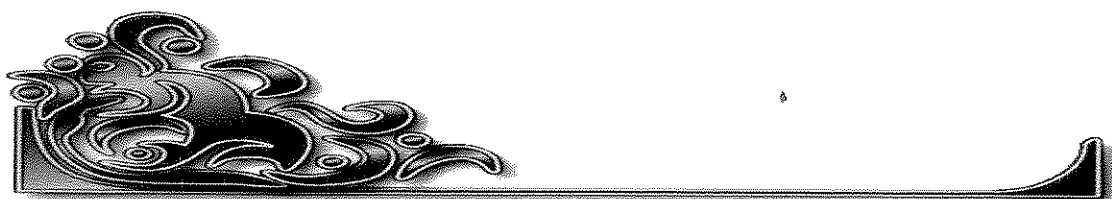
Physiologie
 Biochimie

3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

***** Enseignants Militaires**



Dédicaces



Je remercie ALLAH

De m'avoir donné

La force

La patience

La détermination

La foi

et

Le courage.



*Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
reconnaissance...*

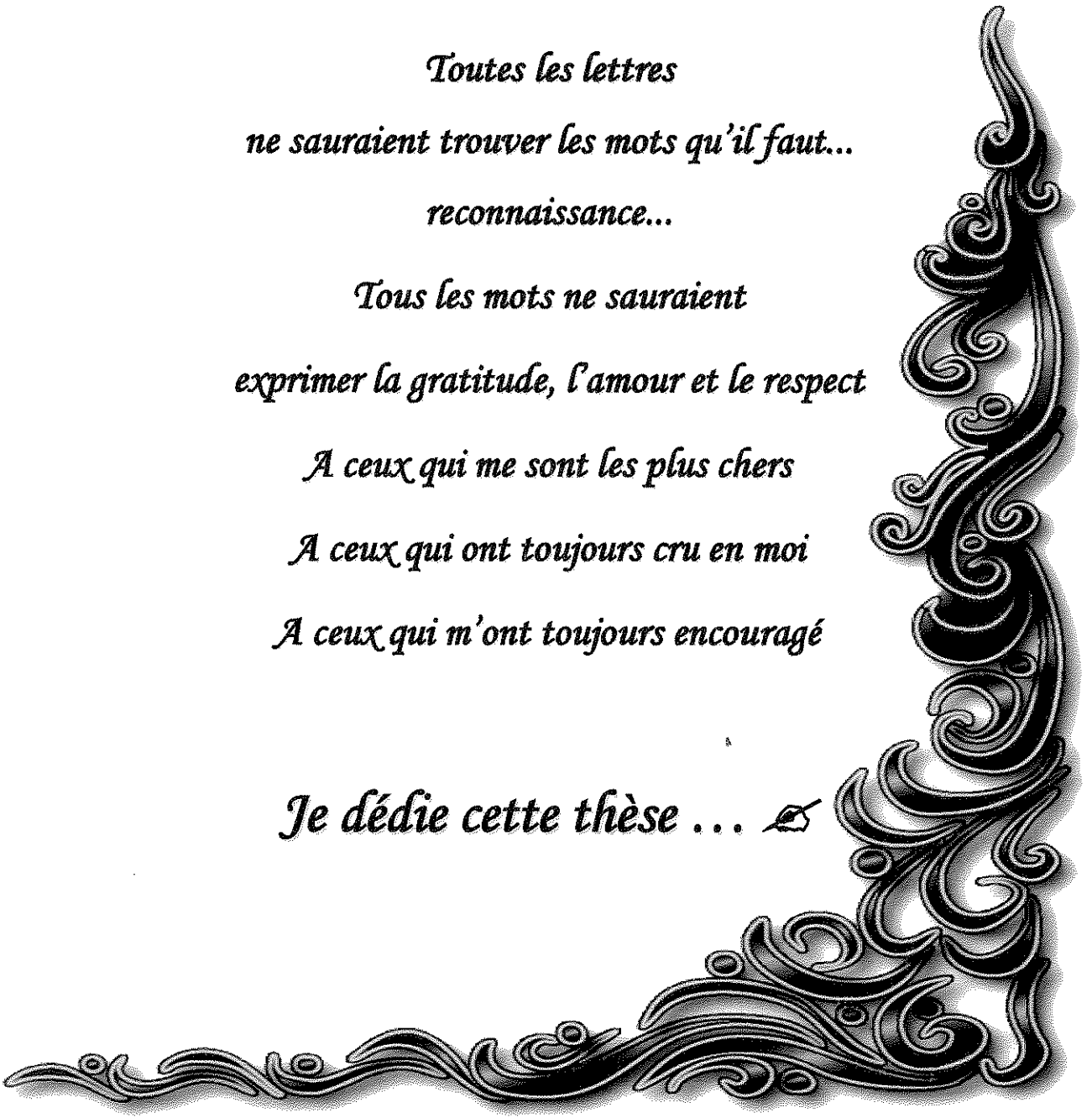
*Tous les mots ne sauraient
exprimer la gratitude, l'amour et le respect*

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse ... ✍





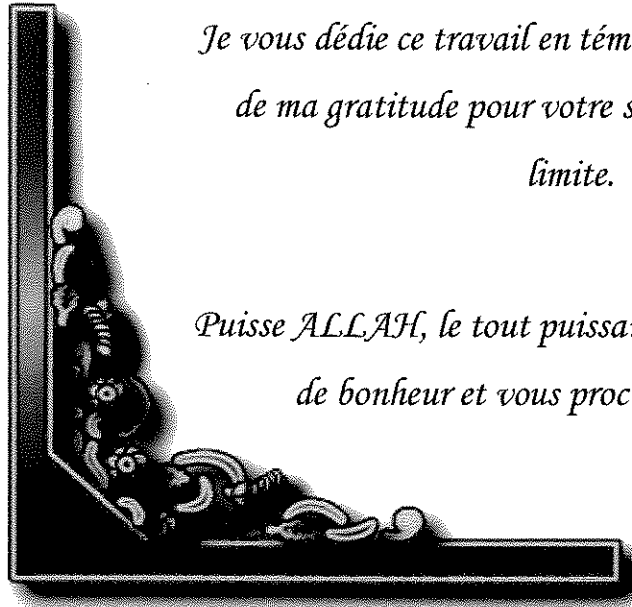
A mon très cher père

A la source duquel j'ai toujours puisé courage, confiance et persévérance. J'espère que j'ai été à la hauteur de vos espérances.

C'est avec beaucoup d'affection et de respect que je vous écris ces quelques mots, tout en sachant que jamais je ne pourrai vous remercier assez pour tout ce que vous avez sacrifié pour moi.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'études.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect et de ma gratitude pour votre soutien constant et sans limite.



Puisse ALLAH, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.



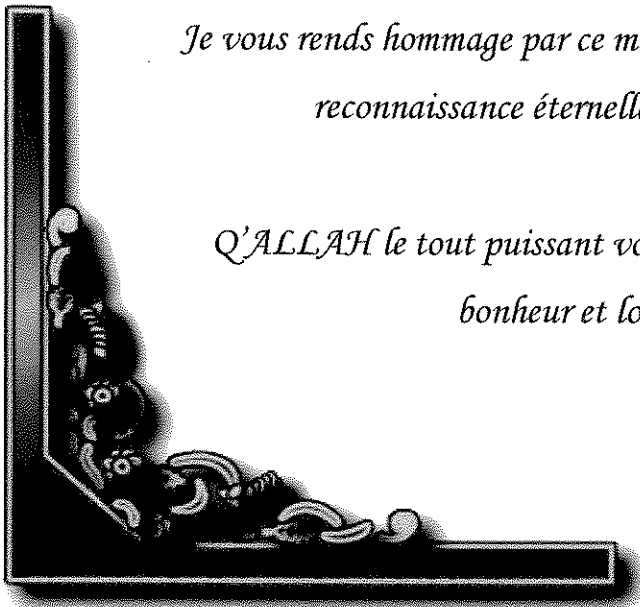
A ma très chère mère

*Tu représentes pour moi le symbole du dévouement de
la bonté par excellence, la source de la tendresse.*

*Ton amour, ton écoute permanente et ton soutien inconditionnel
m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que
je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour
tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de
consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.
Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma
reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*



*Q'ALLAH le tout puissant vous garde et vous procure santé,
bonheur et longue vie.*

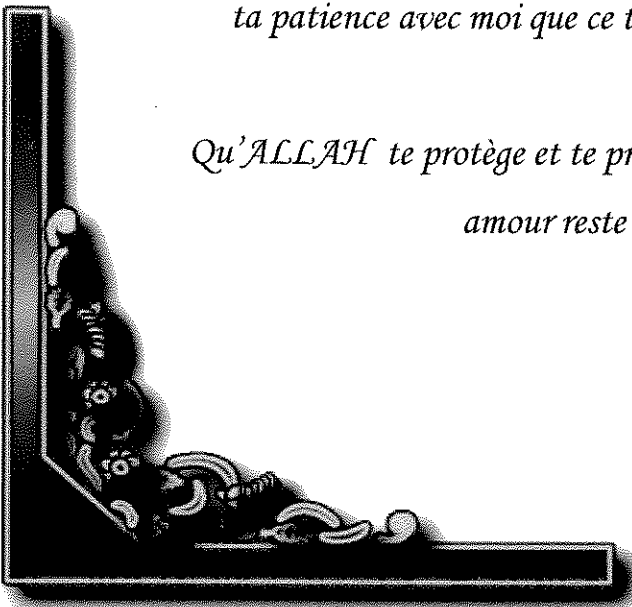


A mon très cher époux

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

Merci pour ton amour. Tu étais toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter.

Cher mari j'aimerais bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...



Qu'ALLAH te protège et te procure joie et bonheur et que notre amour reste à jamais.



A mon très cher frère Abd el Aziz

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments de respect
et de tendresse envers toi.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il
faut pour vous combler.*

Merci pour votre précieuse aide.

A mes très chers frères Rachid, Brahim, Yassine

et ma très chère sœurs Leila

L'amour fraternel qui je vous porte est sans égal.

*Puisse notre esprit de famille se fortifie au cours des années et notre
fraternité demeure toujours intacte*

A mes belles sœurs Samira et Fatima Zahra

En témoignage de mon attachement profond, sincère et sans égale,

mon amour et ma gratitude,

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de longue vie.





A mes très chers

oncle M'hammed et tante Rkia

*Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez
ainsi que ma profonde affection.*

Merci pour votre soutien durant les moments difficiles.

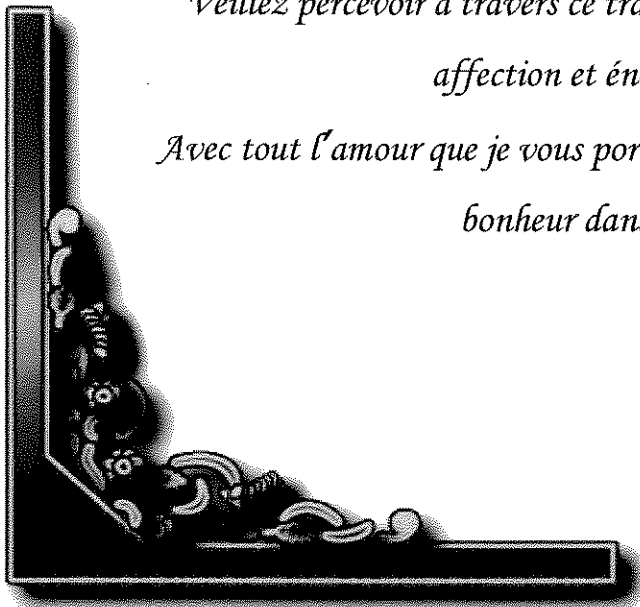
*Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères. Je
vous souhaite le bonheur et la santé.*

A mes très chers

oncle Driss, tante Malika, Amal et Soukaina

*Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde
affection et énorme respect.*

*Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup de
bonheur dans votre vie.*





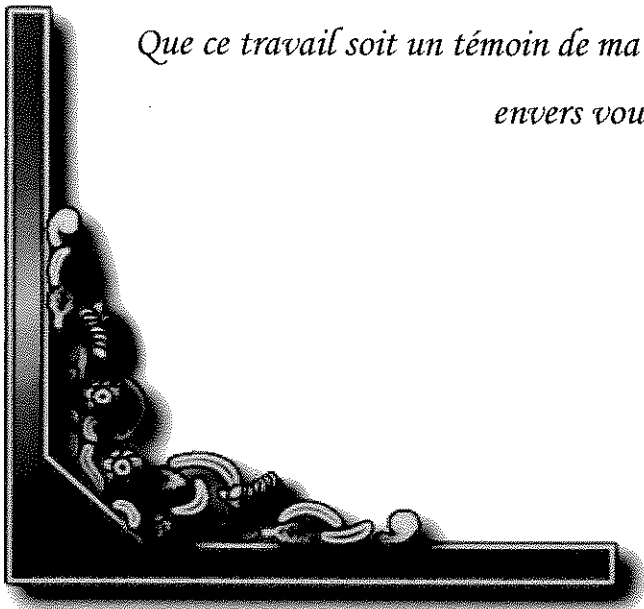
A mes Tantes et oncles
A mes Cousins et Cousines
A tous les Membres de ma Famille

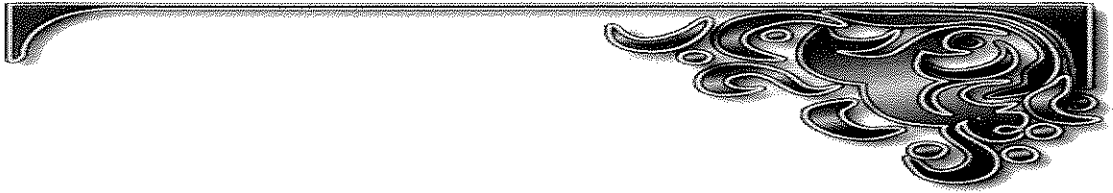
*Je vous dédie cette thèse en témoignage de ma profonde
affection et de mon grand amour.*

A toutes mes Amies

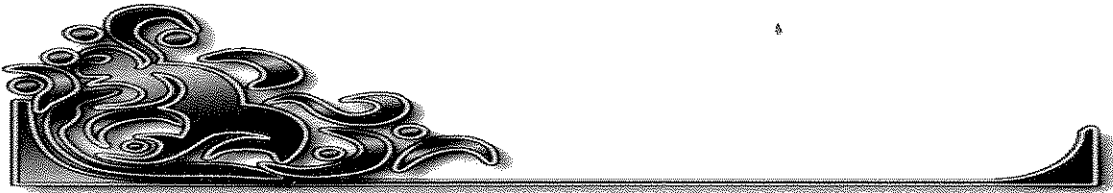
*Je remercie ALLAH de nous avoir réunis et j'espère
conserver à jamais cette complexité qui nous unit.*

*Que ce travail soit un témoin de ma gratitude et de mon amour
envers vous.*





Remerciements



A notre président de thèse
Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu présider ce travail.*

*L'ampleur de vos connaissances et vos remarquables qualités
humaines et professionnelles est pour nous un exemple à suivre.
Votre modestie et l'extrême courtoisie de votre accueil nous ont
beaucoup marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression sincère de notre respect et le
témoignage de notre profonde considération.*

*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Jamal TAOUFIK
Professeur de Chimie Thérapeutique*

*Merci du plus profond de nous d'avoir bien voulu être notre
rapporteur et de nous avoir confié ce travail, tout en espérant
que vous en soyez satisfait.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos
obligations professionnelles.*

*Nous vous remercions pour vos précisions directives tout au long
de ce travail, qui n'aurait pu être réalisé sans votre soutien.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde
reconnaissance et encore merci.*

A notre Juge de thèse
Monsieur le professeur Brahim RHRAB
Professeur de Gynécologie Obstétrique

Vous avez accepté avec spontanéité et amabilité de juger notre travail, cet honneur nous touche infiniment.

Nous vous remercions pour le temps que vous nous avez consacré et pour votre présence parmi notre jury.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence et votre sérieux.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et notre sincère reconnaissance.

A notre Juge de thèse
Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et votre extrême sympathie.

Veillez trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.

Liste des figures :

Figure 1 : Schéma physiopathologique de la prééclampsie.

Figure 2 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et dans la prééclampsie.

Figure 3 : Rôle du sFlt-1 dans la prééclampsie

Figure 4 : Taux plasmatiques de sFlt-1 chez les femmes ayant une grossesse normale, celles qui auront une prééclampsie ultérieurement, et celles porteuses d'une prééclampsie clinique.

Figure 5: Mécanismes précoces et tardifs pouvant conduire à une prééclampsie.

Figure 6 : Schéma récapitulatif des deux phases du processus conduisant au phénotype prééclampsie.

Figure 7 : Spectres dopplers de l'artère ombilicale normal et de l'artère utérine Pathologique.

Figure 8 : Enregistrements cardiotocographiques.

Figure 9 : Arbre décisionnel d'utilisation des antihypertenseurs en obstétrique.

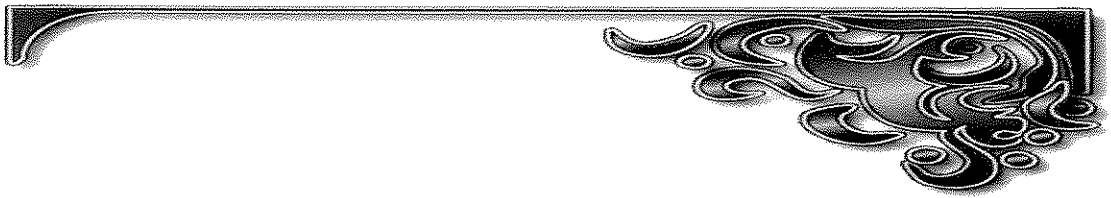
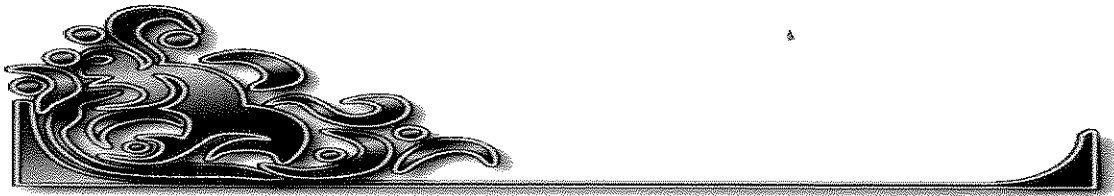
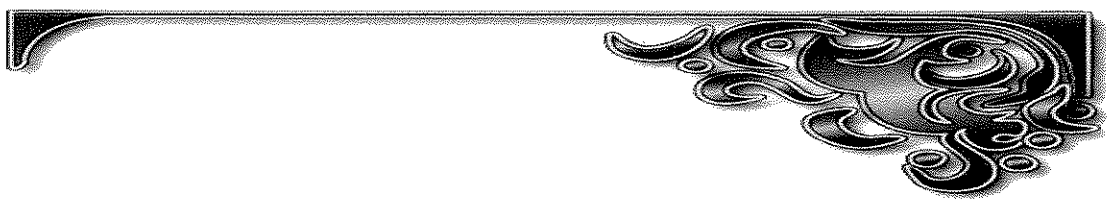


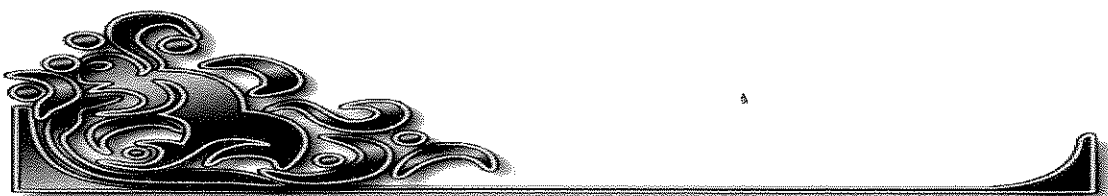
Table des matières



Introduction.....	1
Chapitre I : Hypertension artérielle et grossesse.....	5
I. Définition.....	6
II. Classification.....	7
III. Epidémiologie	13
Chapitre II : Physiopathologie.....	15
I. Hémodynamique de la grossesse normale.....	16
II. La prééclampsie.....	18
Chapitre III : Clinique.....	39
I. Hypertension simple.....	40
II. Prééclampsie modérée.....	41
III. Prééclampsie grave.....	42
IV. Accident inaugural.....	43
V. Complications.....	43
Chapitre IV : Traitement.....	57
I. Molécules et médicaments antihypertenseurs.....	59
II. Utilisation des antihypertenseurs chez la femme enceinte.....	79
III. Fœtus, nouveau-né et antihypertenseurs maternels.....	93
IV. Autres traitements.....	97
Chapitre V : Conduites à tenir après l'accouchement.....	101
I. Conduites à tenir dans le post-partum.....	102
II. Conduites à tenir pour les grossesses ultérieures	104
Conclusion.....	105



Introduction



La grossesse et l'accouchement sont des processus naturels considérés comme un événement heureux par la plupart des couples du monde. Parfois cette grossesse se complique de pathologies dont certaines peuvent mettre en jeu le pronostic maternel et foetal. L'hypertension artérielle au cours de la grossesse constitue une pathologie préoccupante bien que des efforts considérables aient été effectués pour améliorer la santé maternelle et infantile. Elle pose également un problème de définition et son mécanisme physiopathologique demeure encore imprécis entraînant ainsi une diversité d'approches thérapeutiques. Elle représente un motif fréquent de consultation dans les structures socio-sanitaires et hospitalières. Il s'agit en effet d'un véritable problème de santé publique. Sa fréquence varie à travers le monde et dépend des critères de définitions des différents auteurs. Aux Etats-Unis et en France, elle est de 10-15% et est en nette régression du fait de la précocité du diagnostic et de la prise en charge.

En revanche, Au Maroc, les désordres hypertensifs de la grossesse constituent encore une des principales causes de mortalité maternelle et périnatale. La mauvaise qualité du suivi prénatal, le dépistage tardif de l'hypertension artérielle, l'absence de prise en charge adaptée et efficace ont fait de cette maladie un véritable problème de santé publique dans notre pays.

C'est une affection redoutable par ses fâcheuses conséquences materno-foetales surtout, lorsqu'elle est associée à une protéinurie significative et éventuellement à des oedèmes (prééclampsie). Ses complications sont nombreuses et redoutables pour la mère et le foetus. Elles sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité maternelle et foetale très élevées. Il peut s'agir pour la mère de : l'éclampsie, l'hématome rétro placentaire, le HELLP syndrome (Haemolysis Elevated Liver enzyme Low Platlets count), la coagulation intravasculaire disséminée; et pour le foetus, du retard de croissance

intra utérin, de la mort foetale in utero, de la prématurité, etc... Si dans les pays développés ces complications sont exceptionnelles, les pays en développement, notamment le Maroc, paient un lourd tribut avec des taux de mortalité très élevés. En effet selon la plupart des auteurs l'hypertension artérielle constitue la 3^{ème} cause de décès maternel (après les hémorragies et les infections) et la 1^{ère} cause de décès périnatal. Cette fréquence élevée s'explique par des difficultés de diagnostic, de surveillance, mais principalement des difficultés de prise en charge thérapeutique. En effet, le bénéfice démontré du traitement antihypertenseur dans l'hypertension artérielle en général n'est pas forcément transposable à la situation de la grossesse. Toute thérapeutique dans ce domaine nécessite une connaissance de la physiologie, de la physiopathologie et du type d'hypertension artérielle (chronique ou induite par la grossesse). Cela nous amène à nous interroger en ces termes :

Faut-il traiter ou non ? Si oui, quand instituer le traitement et lequel faut-il adopter (médical ou obstétrical) ?

La plupart de ces questions restent sans réponse claire dans nos pays car les patientes ne sont en général pas bien suivies. De plus, la prise en charge de l'association hypertension artérielle et grossesse qui est multidisciplinaire n'est toujours pas facile à obtenir.

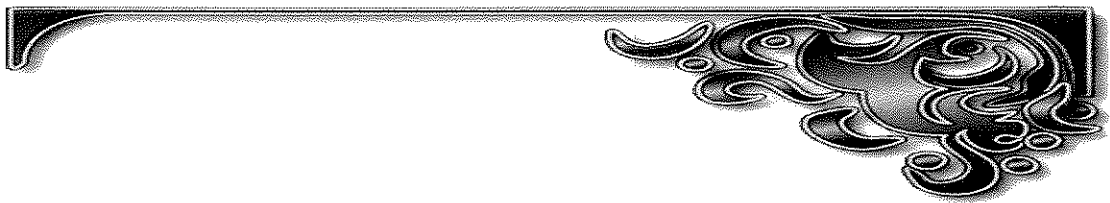
Ce travail a pour objectifs :

- D'étudier l'association hypertension artérielle et grossesse en déterminant leur facteurs de risque.
- De déterminer les modalités thérapeutiques de l'association hypertension artérielle et grossesse.
- De proposer une attitude thérapeutique pour l'amélioration de la prise en charge.

Nous allons traiter ce sujet en commençant par une étude de l'association entre l'hypertension artérielle et la grossesse, puis nous allons détailler la physiopathologie de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte, la clinique et les modalités thérapeutiques.

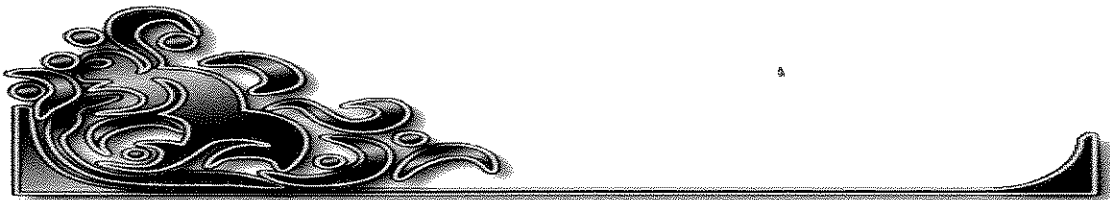
Les traitements antihypertenseurs sont détaillés et un tableau en annexe récapitule les propriétés données des molécules utilisées.

Nous terminerons par les conduites à tenir dans le post-partum.



Chapitre 1

Hypertension artérielle et grossesse



I. Définition

L'hypertension au cours de la grossesse n'est pas assimilable aux autres états hypertensifs et sa définition reste discutée car la pression artérielle baisse physiologiquement en début de grossesse (au cours du 1^{er} et 2^{ème} trimestre) du fait d'une vasodilatation artérielle plus marquée que l'élévation du débit cardiaque.

Au cours de la grossesse, différentes définitions ont été proposées dont la plus communément admise est la suivante :

L'hypertension artérielle se définit au cours de la grossesse par des chiffres de pression artérielle supérieure ou égale à 140 mmHg pour la pression artérielle systolique et/ou 90mmHg pour la pression artérielle diastolique et ce au moins à 2 prises séparées d'au moins 4 heures chez une femme assise aussi détendue que possible (à distance de l'examen gynécologique et après quelques minutes de repos), le bras à la hauteur du coeur avec un appareil adapté. La pression diastolique doit être évaluée par la phase V de Korotkoff. [1]

D'autres définitions méritent d'être citées :

- Selon Lansac et Coll [2] on considère comme anormale au cours de la grossesse toute élévation de 15 mmHg pour la pression artérielle diastolique ou de 30 mmHg pour la pression artérielle systolique.
- Selon Beaufile M et Coll [3] on parle d'hypertension artérielle de la grossesse lorsque la pression artérielle diastolique est supérieure ou égale à 90mmHg à au moins 2 mesures successives séparées d'au moins 4 heures de temps. Cette définition tient compte de la labilité de la pression artérielle systolique chez la femme enceinte.

II. Classification

La classification des troubles hypertensifs de la grossesse repose sur les deux manifestations les plus courantes de la prééclampsie : l'hypertension et la protéinurie.

Quatre désordres hypertensifs sont décrits au cours de la grossesse. [4] L'hypertension chronique, l'hypertension gestationnelle, la prééclampsie, et la prééclampsie s'ajoutant à une hypertension chronique (**Tableau I**).

Tableau I [4] : Définition et classification de l'hypertension de grossesse.

Type	Début	Critères	Protéinurie
Hypertension chronique	Avant la grossesse ou avant 20 semaines	TA systolique > 140 mmHg Ou TA diastolique > 90 mmHg	Non
Prééclampsie compliquant une hypertension chronique	Avant la grossesse ou avant 20 semaines	Augmentation TA systolique > 30 mmHg ou augmentation TA diastolique > 15 mmHg ou augmentation TAM > 20 mmHg	Oui (≥ 300 mg/24h)
Hypertension gestationnelle	Après 20 semaines	Augmentation TA systolique > 30 mmHg ou augmentation TA diastolique > 15 mmHg	Non
Prééclampsie/éclampsie	Après 20 semaines	Augmentation TA systolique > 30 mmHg ou augmentation TA diastolique > 15 mmHg Eclampsie : avec convulsions	Oui (≥ 300 mg/24h)

1) Hypertension chronique

Cette condition concerne 1 à 5% des femmes enceintes, mais sa fréquence augmente rapidement en raison de « l'épidémie » actuelle d'obésité et d'insulino-

résistance. Cette hypertension est présente avant la grossesse ou diagnostiquée avant la vingtième semaine de gestation, avec une pression artérielle mesurée 140 mmHg et/ou 90 mmHg, sans protéinurie. Cette catégorie comprend aussi l'hypertension persistant douze semaines après l'accouchement, l'hypertension précédant la grossesse n'étant pas toujours connue. [4] L'hypertension est le plus souvent primaire (essentielle). Le jeune âge des patientes doit néanmoins abaisser le seuil à rechercher une hypertension secondaire, dans le cas d'indices cliniques et biologiques suggestifs, comme une hypokaliémie, un souffle abdominal (NB : les femmes enceintes ont très souvent un souffle cardiaque de haut débit), une asymétrie des pouls, une hypertension sévère, ou une augmentation de la créatinine plasmatique. L'hypertension rénovasculaire, le plus souvent sur une fibrodysplasie des artères rénales, comporte un risque élevé de prééclampsie surajoutée. Le diagnostic ultrasonographique est peu aisé. Il existe des rapports de cas dans la littérature d'hypertension rénovasculaire diagnostiqués par imagerie par résonance magnétique rénale, avec un bon succès de l'angioplastie. Ces investigations ne seront menées qu'avec l'accord du spécialiste.

Les dosages de l'activité de la rénine plasmatique et de l'aldostérone durant la grossesse sont peu fiables, rendant difficile le diagnostic d'un hyperaldostéronisme primaire. De plus, l'effet antialdostérone de la progestérone atténue l'hypertension.

Le phéochromocytome est très rare (1/40 000) au cours de la grossesse et doit être recherché uniquement en cas de céphalées, sudations, palpitations et d'hypertension paroxystique. D'autres causes d'hypertension secondaire comme les néphropathies ou dysthyroïdies sont plus facilement mises en évidence. [5]

Dans la majorité des cas, la pression artérielle s'abaissant durant les deux premiers trimestres, le traitement antihypertenseur peut être suspendu transitoirement.

Les critères de sévérité d'une hypertension chronique durant la grossesse sont des pressions de 160 mmHg et/ou 110 mmHg.

2) Hypertension artérielle gravidique ou gestationnelle ou transitoire ou isolée ou récurrente de la grossesse :

Elle concerne environ 6% des femmes enceintes. Il s'agit d'une hypertension transitoire se déclarant de novo après vingt semaines de gestation, ou apparaissant dans les 24 premières heures du post-partum. La pression artérielle diminuant physiologiquement au cours de la grossesse, cette hypertension se définit classiquement comme une augmentation de la pression artérielle systolique de plus de 30 mmHg et/ou une augmentation de la pression diastolique de plus de 15 mmHg par rapport à la pression artérielle mesurée avant vingt semaines de gestation.[4] Comme la pression artérielle préexistante peut ne pas être connue, une définition fondée sur les niveaux absolus de pression artérielle est maintenant préférée (140 mmHg et/ou 90 mmHg).[6] Il n'y a pas de protéinurie. Cette condition peut être récurrente d'une grossesse à l'autre, prédisant une hypertension fixée et un risque cardiovasculaire augmenté ultérieurement.

3) Prééclampsie compliquant une hypertension chronique

Elle touche environ 20 à 40% des femmes souffrant d'une hypertension chronique, ou d'une atteinte rénale même modérée comme une néphropathie diabétique [7]. Elle se définit par une augmentation des valeurs de pression

artérielle de 30 mmHg et/ou 15 mmHg par rapport aux valeurs antérieures à la grossesse, mais avec la survenue ou l'aggravation nette d'une protéinurie. [4]

4) Prééclampsie

La prééclampsie touche 5 à 6% des femmes enceintes. Ce syndrome se caractérise par l'apparition d'une hypertension de novo après vingt semaines de grossesse, accompagnée d'une protéinurie. La définition est semblable à celle de l'hypertension gestationnelle, soit 140 mmHg et/ou 90 mmHg, ou une augmentation de 30 mmHg et/ou 15 mmHg par rapport aux valeurs avant vingt semaines de gestation. L'autre signe cardinal en est la protéinurie, définie comme 2g /24h ou plus. La protéinurie peut être absente chez 10% des femmes avec une prééclampsie et chez 20% des femmes avec une éclampsie. Des perturbations des tests hépatiques, une insuffisance rénale et des troubles hématologiques peuvent être présents. Lors d'anémie hémolytique microangiopathique accompagnée de thrombopénie (100 000/mm³) et d'une perturbation sévère des tests hépatiques (LDH 600 U/l et une augmentation des transaminases et de la bilirubine), le diagnostic de HELLP syndrome (hémolyse, cytolysse hépatique et thrombopénie : haemolysis, elevated liver enzyme, low platelets) est posé. La survenue de convulsions définit l'éclampsie [4]. Les oedèmes généralisés ne sont plus un critère de diagnostique.

Une distribution bimodale de la prééclampsie est notée, qui touche en priorité les jeunes primipares et les multipares âgées, mais avec un risque six à huit fois plus élevé pour les primipares. Le risque de prééclampsie et d'éclampsie est plus élevé chez les filles de mères ayant elles-mêmes souffert d'éclampsie [8]. Les facteurs de risque suivants, pour la prééclampsie, ont été décrits : l'hypertension essentielle, l'éthnie africaine, l'âge (40 ans), les

grossesses multiples ou gémellaires, un diabète sucré, un antécédent personnel ou familial de prééclampsie, le syndrome des anticorps antiphospholipides, un indice de masse corporelle élevé [9 ; 10]. Les femmes épousant un homme de mère prééclamptique ont également un risque augmenté de prééclampsie, soulignant une composante génétique transmise par le père [11]. Le risque de prééclampsie diminue après une première grossesse et lors d'un intervalle rapproché entre les grossesses. [12]

Tableau II [13]: Facteurs de risque de prééclampsie dans une revue de la Littérature.

	Nombre d'études	Nombre de patientes	Risque relatif brut (intervalle de confiance à 95%)	Risque relatif ajusté (intervalle de confiance à 95%)
Nulliparité	3	37 988	2,91(1,28-6,61)	3,10(1,55-6,17)
Grossesse gémellaire	5	53 028	2,93(2,04-4,21)	4,17(2,30-7,55)
Prééclampsie Antérieure	5	24 620	7,19(5,85-8,83)	----
Histoire familiale	2	692	2,90(1,70-4,93)	----
Age maternel ≤17 ans	1	161	2,98(0,39-22,76)	----
Age ≥40ans (multipares)	1	3 140	1,96(1,34-2,87)	----

Plus de 59mois entre des grossesses	----	----	----	1,83(1,72-1,94)
Diabète	3	56 968	3,56(2,54-4,99)	5,58(2,72-11,43)
Obésité	6	64 789	2,47(1,66-3,67)	----
Pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg	1	906	2,37(1,78-3,15)	3,6(2,0-6,6)
Syndrome des antiphospholipides	2	1 802	9,72(4,34-21,75)	----

III. Epidémiologie

L'hypertension artérielle au cours de la grossesse est responsable d'une morbidité et d'une mortalité qui varient de façon considérable en fonction des complications viscérales associées et surtout du niveau de développement sanitaire du pays considéré.

Dans les pays industrialisés, 10 à 20 % des décès maternels sont attribués à la prééclampsie, [14,15] tandis que dans les pays en voie de développement, cette proportion varie entre 15 et 80 %. [16,17]

Plus récemment, la proportion de décès reliés à l'éclampsie seule a été évaluée à moins de 2 % dans les pays industrialisés et à 14 % dans les pays en voie de développement. [18]

L'incidence de l'éclampsie seule est évaluée entre une sur 2000 à 3448 grossesses aux Etats-Unis. [18]

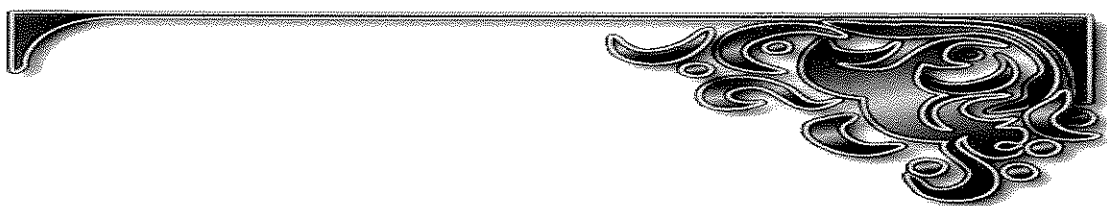
Au Canada, la prééclampsie est la première cause de mortalité maternelle, comptant pour environ le tiers d'une trentaine de décès maternels survenant chaque année. [19]

En France L'hypertension artérielle survient chez plus de 10 % des femmes enceintes où elle représente la première cause de mortalité maternelle.

La fréquence serait plus élevée dans la population de race noire.

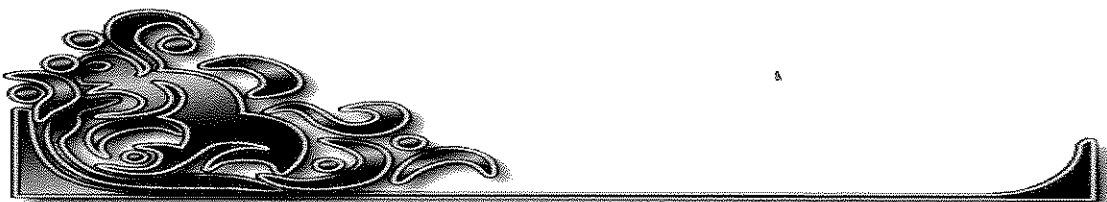
Au Maroc, le taux de mortalité maternelle est relativement élevé. Il est estimé à 227 pour 100 000 naissances .Ce taux est variable néanmoins selon le lieu de résidence. En milieu urbain, il est de 187 pour 100 000 naissances alors qu'en milieu rural il grimpe pour atteindre 267 décès sur 100 000 naissances.

L'éclampsie varie entre 6 à 100/10.000 accouchements et selon des études nationales elle représente trois pour mille accouchements à Rabat, et dix pour mille dans d'autres régions, tandis que la prééclampsie touche 10 à 15% des primipares et 3 à 5% des multipares et la prééclampsie sévère représente 10% des hypertensions artérielles gravidiques. [20]



Chapitre 2

Physiopathologie



I. Hémodynamique de la grossesse normale

La grossesse normale est un état de profonde vasodilatation. Le débit cardiaque augmente d'environ 30%. La résistance vasculaire systémique diminue, ainsi que la pression artérielle. Le volume d'éjection systolique est accru, ainsi que la fréquence cardiaque. La fonction du ventricule gauche n'est pas modifiée. La compliance artérielle globale augmente de 30% tandis que l'onde de réflexion est retardée [21]. la sensibilité vasculaire aux hormones pressives telle l'angiotensine II est fortement réduite. Cette vasodilatation est probablement la cause principale de l'expansion du volume plasmatique qui se reproduit au fil de la grossesse.

La vasodilatation apparaît dépendante de l'endothélium. L'activité de la monoxyde d'azote synthase et de la cyclooxygénase est augmentée, accroissant la production de la monoxyde d'azote et de la prostacycline, ainsi que *d'endothélium-derived hyperpolarizing factor*. Les inhibiteurs du monoxyde d'azote synthase augmentent la pression artérielle plus fortement chez les animaux gestants que chez les autres. [22] Les mêmes constatations ont été faites dans l'espèce humaine, où la vasorelaxation dépendante de l'endothélium apparaît supérieure dans les vaisseaux de femmes enceintes normotendues que dans ceux de femmes prééclamptiques ou de femmes non enceintes. [23]

Le mécanisme de cette vasodilatation dépendante de l'endothélium chez la femme enceinte n'est pas complètement éclairci. Un rôle majeur a été attribué depuis quelques années à la relaxine, hormone produite par le corps jaune et abondamment sécrétée durant la grossesse, sous l'influence de la gonadotrophine chorionique. L'administration de la relaxine permet en effet de reproduire la totalité des modifications hémodynamiques observées durant la

grossesse. [24] Les facteurs de croissance comme le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et le *placenta growth factor* (PIGF) potentialisent également la vasodilatation dépendante de l'endothélium, de même que le *tumour growth factor $\beta 1$* ; des inhibiteurs de ces facteurs ont été récemment décrits et impliqués dans la genèse de la prééclampsie.

Cette vasodilatation systémique concerne également le rein. Le débit de filtration glomérulaire augmente de 40 à 60% tandis que le flux sanguin rénal augmente de 50 à 80%. L'augmentation du débit de filtration glomérulaire est considérée comme entièrement due à celle du flux sanguin rénal, du fait d'une profonde réduction du tonus des artérioles afférente et efférente. Ce phénomène est très précoce, intervenant dans les 2 à 3 semaines suivant la conception. [25]

L'expansion du volume plasmatique joue probablement un rôle important dans ce mécanisme. Là encore, la relaxine augmenterait l'activité de la gélatinase, convertissant la *big endothelin* en E(1-32), et induisant ainsi la vasodilatation rénale, l'hyperfiltration, et une diminution de l'activité myogénique via le récepteur E (B) et le système de monoxyde d'azote. L'inhibition de la relaxine par des anticorps ou par une ovariectomie supprime totalement la vasodilatation rénale.

II. La prééclampsie

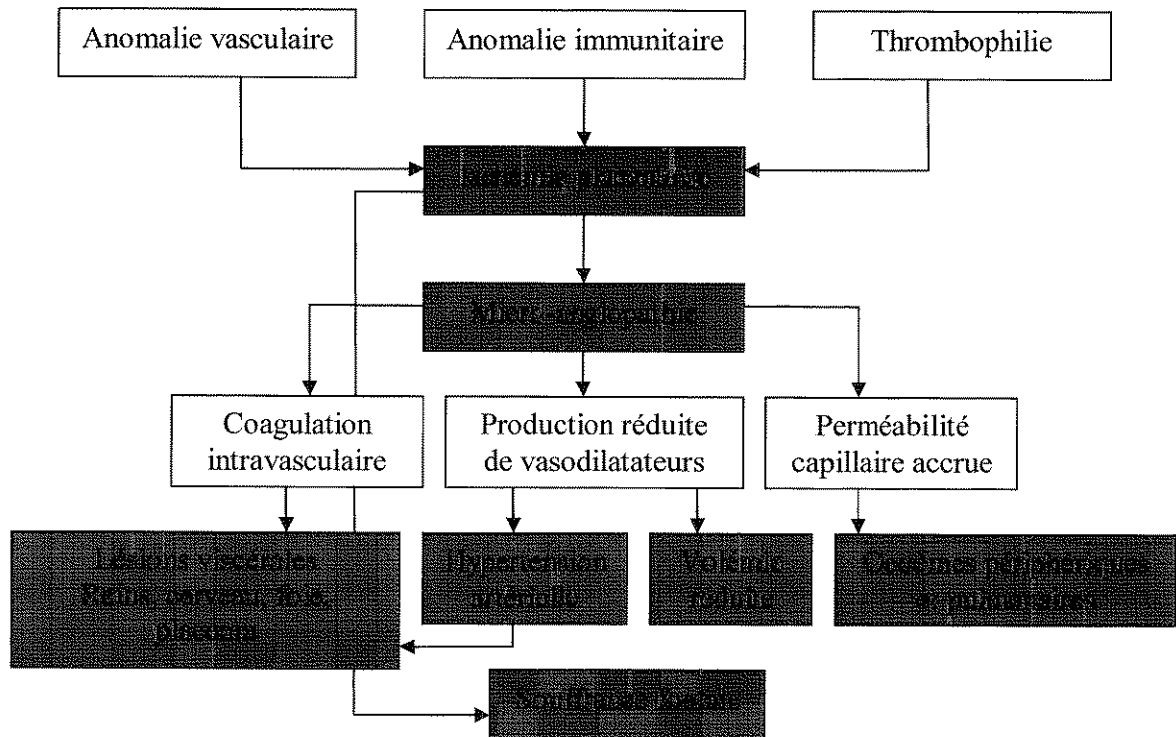


Figure 1 [26]: Schéma physiopathologique de la prééclampsie

Au plan hémodynamique, la principale caractéristique de la prééclampsie est l'abolition de cet état de vasodilatation. Dans les formes sévères, il existe au contraire une vasoconstriction majeure expliquant l'augmentation de la pression artérielle, ainsi qu'une réactivité accrue aux vasoconstricteurs, l'angiotensine principalement. La vitesse de l'onde de pouls est accrue, tandis que la compliance artérielle est diminuée. [27] L'ensemble du tableau hémodynamique suggère une transition vers un état de débit cardiaque plus bas et de résistance vasculaire élevée.

Le volume plasmatique n'est pas augmenté comme il l'est normalement, il peut même exister une hypovolémie absolue. Il a été montré naguère que l'hypovolémie est directement corrélée au retard de la croissance fœtale. [28] Parallèlement, la vasodilatation rénale est, elle aussi, abolie, et le débit de filtration glomérulaire se situe soit au niveau habituel observé en dehors de la grossesse, soit nettement plus bas dans les formes les plus graves. L'explication incontournable, et bien documentée depuis des années, est la perte de la vasodilatation endothélium-dépendante, autrement dit la prééclampsie est une situation de dysfonction endothéliale majeure. [29]

La vasodilatation dépendante du flux est en effet altérée ou abolie au cours de la prééclampsie. [23] Cette anomalie précède les premières manifestations cliniques. Savvidou et al [30] ont mesuré la vasodilatation flux dépendante chez des femmes enceintes de 23 à 25 semaines de gestation, ayant ou non une altération de la perfusion utérine, jugée par la présence de notche bilatéraux sur le tracé doppler. Les patientes ayant des notches (56% d'entre elles ont eu par la suite soit une prééclampsie, soit un retard de croissance fœtale) avaient une altération importante de la vasodilatation flux-dépendante. Elles avaient également toute une augmentation de *l'asymmetric dimethyl-arginine*, inhibiteur naturel du monoxyde d'azote synthase. Une réduction de la production du monoxyde d'azote a été également montrée, et le blocage du monoxyde d'azote synthase est connu pour induire une hypertension et une protéinurie chez l'animal gestant. [22] La réactivité vasculaire des animaux gestants traités par la *nitro-L-arginine methyl ester* (L-NAME) est supérieure à celle des animaux non gestants, ce qui laisse supposer qu'interviennent d'autres facteurs endothéliaux vasoconstricteurs, comme l'endothéline ou le thromboxane. Un rôle de ces deux substances a été solidement argumenté. [22]

Nous nous n'attarderons pas ici sur les mécanismes de médiation intracellulaire aboutissant à la contraction musculaire, dont rien n'indique à ce jour qu'ils soient spécifiquement modifiés dans cette circonstance.

Certains travaux suggèrent par ailleurs que les progéniteurs endothéliaux seraient moins nombreux et moins actifs au cours de la prééclampsie. [31]

Les taux circulants de relaxine ne sont pas différents entre la grossesse normale et la prééclampsie, ce qui a fait soulever l'hypothèse d'une inactivation de cette hormone, soit sur ses récepteurs récemment identifiés, soit par la formation de récepteurs solubles. [32]

A. Hétérogénéité de la prééclampsie

La prééclampsie n'est manifestement pas une maladie de mécanisme univoque et les classifications purement descriptives qui ont encore cours ne sont d'aucune aide pour expliciter cette hétérogénéité. Cette absence intellectuelle des classificateurs, des sociétés et organisations diverses, n'a pas empêché les chercheurs d'avancer dans la voie, périlleuse, d'un démembrement de cette pathologie.

L'une des idées dominantes consiste à distinguer une « prééclampsie maternelle » et une « prééclampsie placentaire », [33,34] ce que certains traduisent par « un placenta normal chez une mère dont les vaisseaux sont pathologiques » ou à l'inverse « un placenta anormal chez une mère saine ». En effet, si les vaisseaux sont déjà pathologique (hypertension, connue ou non, éventuellement latente, ou anomalies vasculaires préhypertensives), l'hypertension risque d'apparaître au grand jour lors de la première grossesse.

Les mécanismes sont ceux de toute hypertension artérielle, seulement modulés par les particularités physiologiques propres à la grossesse. Par ailleurs,

ces anomalies vasculaires favoriseraient une ischémie du placenta, conduisant au tableau de prééclampsie « surajoutée ». Il existe au contraire une maladie particulière, absolument spécifique de l'état gravide, survenant sur des vaisseaux sains. Son pronostic est menaçant, et l'expression phénotypique est très diverse, mais souvent riche. L'hypertension artérielle résulte alors d'une dysfonction endothéliale généralisée, elle-même sous la dépendance d'une anomalie précoce de la placentation.

Nombre de données cliniques semblent indiquer que la prééclampsie survenant à terme (après 37 semaines d'aménorrhée) ne s'accompagne que rarement d'un retentissement fœtal, à l'inverse de la prééclampsie précoce qui est, elle, régulièrement accompagnée d'une souffrance fœtale chronique. Au reste, seule la prééclampsie précoce accompagnée d'un retard de croissance fœtal ou d'autres complications sévères est annoncée par des anomalies du Doppler utérin au second trimestre. [35] Il y'aurait donc une différence importante dans l'implication précoce du placenta, qui pourrait conduire à regarder ces deux situations comme des entités différentes. [36] La prééclampsie précoce pourrait ainsi être par essence « placentaire », celle tardive étant plus volontiers « maternelle ».

Toujours dans le même ordre d'idées, la prééclampsie est considérée comme évoluant en deux phases successives, l'une très précoce et inapparente, celle du défaut de placentation, la seconde tardive dans laquelle s'expriment à l'échelon systémique les conséquences d'une ischémie placentaire. A ce regard, la placentation défectueuse conditionnerait essentiellement le retard de croissance fœtale, l'ischémie étant, pour sa part, responsable des signes cliniques maternels. Certains auteurs spéculent que ces deux éléments pourraient

être relativement indépendants, expliquant qu'il existe des prééclampsies sans retard de croissance, et inversement.

1) Première phase : rôle central du placenta

Aucun tableau clinique comparable à celui de la prééclampsie n'est observé en dehors de la grossesse. La prééclampsie est spécifique de la grossesse, et s'arrête avec celle-ci. Elle peut survenir lors de grossesses abdominales, ce qui innocent la distension utérine longtemps considérée comme un facteur essentiel. Elle survient également lors de grossesses molaires, rendant peu probable l'implication de l'embryon. Le seul dénominateur commun est en fait l'existence d'un placenta et de tissu trophoblastique. Piering et al [37] ont d'ailleurs rapporté l'observation particulièrement significative d'une femme ayant eu une prééclampsie lors d'une grossesse abdominale. L'extraction fœtale a été réalisée en laissant en place une partie du placenta fonctionnel. La prééclampsie a persisté jusqu'à décision, 99 jours plus tard, de l'ablation de tout le tissu placentaire restant, qui a définitivement mis fin aux symptômes maternels.

C'est la découverte du lien entre la prééclampsie et une anomalie de l'invasion trophoblastique qui a définitivement établi la responsabilité de la placentation dans la genèse de la prééclampsie, et donné le signal d'intense recherches sur les mécanismes précoces de la placentation.

a) Invasion trophoblastique

La placentation dite hémochoriale, telle qu'elle a lieu dans l'espèce humaine, requiert une connexion entre le placenta naissant et les vaisseaux maternels. Ces derniers doivent par ailleurs acquérir un calibre suffisant pour assurer le débit sanguin nécessaire à des échanges de bonne qualité. Cette

connexion nécessite une invasion des structures maternelles par le trophoblaste, qui se comporte comme une tumeur invasive.

Quelques jours après la fécondation, le cytotrophoblaste se différencie en périphérie du blastocyste en syncytiotrophoblaste aux propriétés très invasives, qui permet la pénétration et l'ancrage du blastocyste dans l'endomètre. Puis c'est le cytotrophoblaste extravilleux qui colonise la masse syncytiale et envahit la decidua jusqu'aux artères spiralées. C'est la première phase, interstitielle, d'invasion trophoblastique. Un rôle crucial est attribué aux mécanismes de différenciation du trophoblaste, dont dépendent ses propriétés invasives. La seconde phase est l'invasion endovasculaire des artères spiralées du myomètre, qui va remonter jusqu'au tiers environ de celui-ci. Ce processus conduit à la destruction de l'endothélium et de la musculature, avec dilatation de ces vaisseaux. Les cellules trophoblastiques endovasculaires subissent ensuite une profonde transformation leur conférant un phénotype de type endothélial [38].

L'invasion se fait grâce à des enzymes protéolytiques, notamment la plasmine, qui dégrade la matrice extracellulaire et active diverses métalloprotéases. L'activateur du plasminogène (de type urokinase, uPA) semble y jouer un rôle essentiel. Son action est modulée par son principal inhibiteur naturel, le PAI-1 (inhibiteur du plasminogène 1). Un excès de PAI-1 (stimulé par l'angiotensine par exemple) est associé à une invasion trophoblastique déficiente. [39]

La progression du trophoblaste est initiée et contrôlée par divers facteurs de croissance vasculaire et cytokines, parmi lesquels le *vascular endothelial growth factor* VEGF et le *placenta growth factor* PlGF occupent une place majeure. Dans tous ces phénomènes, la production du monoxyde d'azote semble jouer un rôle important, ainsi peut-être que des facteurs hémodynamiques

directs. La tension en oxygène a été également mise en cause, et il a été montré que les *hypoxia inducible transcription factors* 1 α et 2 α sont électivement augmentés dans la prééclampsie, [40] suivant un profil très similaire à celui observé dans le placenta de femmes ayant accouché à haute altitude.

Toujours est-il que les artères spiralées du myomètre sont colonisées vers 15 à 18 semaines par du trophoblaste, qui remplace l'endothélium (acquisition des cadhérines spécifique) après avoir détruit les structures musculaires. Ces artères sont donc transformées en chenaux dont le diamètre est multiplié par quatre à six, et qui n'ont plus de fonction résistive, mais seulement conductive. Cette « transformation » des artères spiralées est une condition indispensable à une irrigation suffisante du placenta et du fœtus.

La mise en évidence de l'existence d'une anomalie de cette invasion trophoblastique a été une étape majeure dans la compréhension physiopathologique de la prééclampsie. Il a été montré dès les années 1970 sur des biopsies de lit placentaire que l'invasion trophoblastique est déficiente lorsqu'une prééclampsie doit survenir dans le troisième trimestre ou lors de retards de croissance fœtale isolés. [41,42] Cette anomalie consiste en une absence de transformation des artères spiralées, ou une transformation incomplète sur une longueur insuffisante (**Figure 2**). Caractéristique est aussi l'absence d'acquisition du phénotype endothélial par les trophoblastes. L'invasion trophoblastique étant un phénomène précoce, il est clair que son anomalie précède de plusieurs mois les premières manifestations maternelles d'hypertension ou de protéinurie.

Le mécanisme aboutissant à cette invasion trophoblastique déficiente n'est pas complètement élucidé. Les facteurs actuellement mis en avant sont un

défaut de coopération entre les cellules immunes maternelles et les antigènes trophoblastiques, une inhibition de l'angiogenèse et une protéolyse insuffisante.

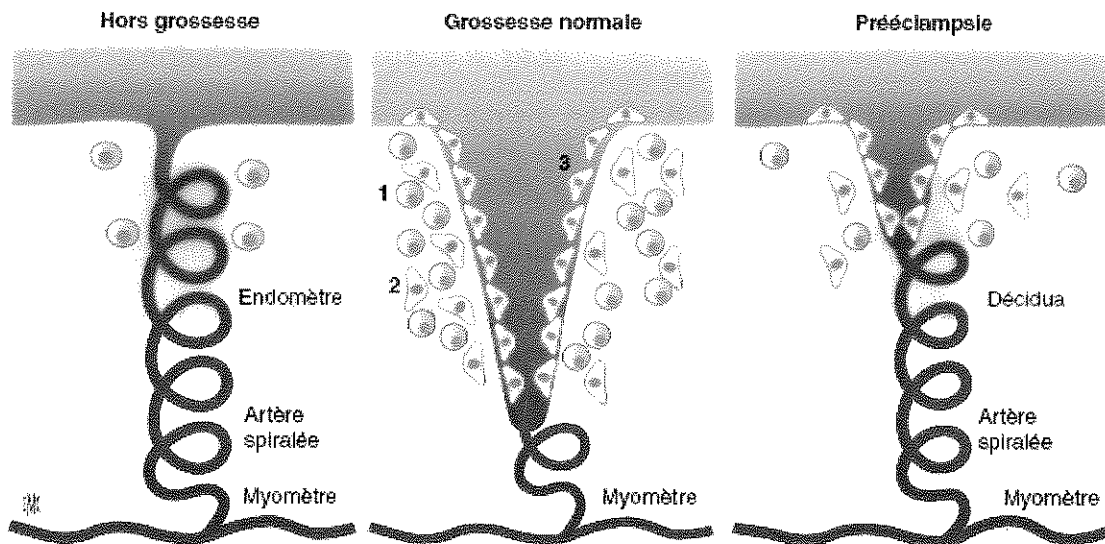


Figure 2 [48] : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et dans la prééclampsie.

1. Cellule natural killer ; 2. Trophoblaste extravasculaire ; 3. Trophoblaste endovasculaire « endothélialisés ». Noter, dans la prééclampsie, le remodelage incomplet, n'atteignant pas le myomètre.

b) Facteurs immunologiques

Le fœtus dont le capital génétique est constitué de moitié d'antigènes paternels représente une greffe semi-allogénique nécessitant un état de tolérance pour sa vie. Au cours de la grossesse il existe donc une reconnaissance des antigènes paternels et une immunisation contre ces antigènes. Cette immunisation se produit par contact des muqueuses maternelles avec le sperme.

Une diminution de cette tolérance immunitaire maternelle aux antigènes paternels en cas de trop grande histocompatibilité entre les 2 conjoints est ainsi incriminée.

Robillard et al. ont montré que le risque de prééclampsie est plus élevé en cas de conception précoce dans un couple récent qu'en cas de conception plus tardive dans un couple établi depuis plus longtemps, phénomène qualifié de « durée de la cohabitation sexuelle ». [43]

Ces faits ont été largement admis par l'observation d'incidences élevées de cette pathologie chez les primigestes, et les multigestes en cas de changement de partenaire, utilisation de préservatifs mécaniques (le degré et le mode d'exposition au sperme), grossesse après don d'ovocytes. [3]

c) Angiogenèse et son inhibition

La croissance placentaire dépend très largement de l'angiogenèse. De nombreux facteurs proangiogéniques sont impliqués, deux d'entre eux ont reçu ces dernières années une attention particulière, le *vascular endothelial growth factor* VEGF et le *placenta growth factor* PlGF. Durant la grossesse, ces facteurs sont produits par le placenta et apparaissent à un taux élevé dans la circulation maternelle. Leur action ne se limite pas à stimuler la croissance placentaire, ils ont une action systémique vasodilatatrice et stimulent la production endothéliale de prostacycline. Ils agissent tous deux en se liant à un récepteur membranaire dit Flt-1.

Il existe une forme soluble de ce récepteur, dite sFlt-1, qui se lie aux facteurs angiogéniques sans exercer leurs effets (**Figure 3**). Cette forme résulte d'un épissage particulier aboutissant à un récepteur dépourvu de sa partie membranaire. Il s'agit donc fonctionnellement d'un inhibiteur, et il a été montré

que sFlt-1 inhibe toutes les actions de VEGF et PlGF. Normalement, la sFlt-1 est présente durant toute la grossesse, et sa production augmente en fin de grossesse, constituant alors une sorte de frein physiologique à la croissance vasculaire placentaire.

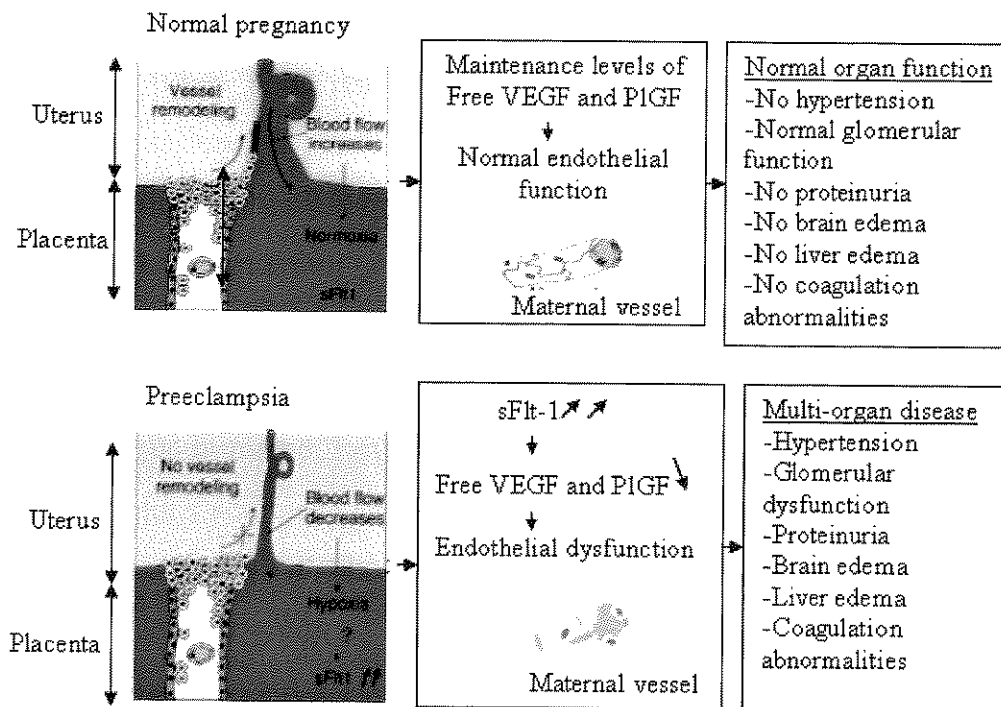


Figure 3[44] : Rôle du sFlt-1 dans la prééclampsie

Maynard et al. [45] ont montré que durant la grossesse l'acide ribonucléique messenger de sFlt-1 est surexprimé dans le placenta et que la protéine apparaît ensuite dans la circulation maternelle. Ils ont montré que le taux circulant de sFlt-1 est largement augmenté en cas de prééclampsie, associé à un taux très bas de VEGF et PlGF libres (en dépit d'une stimulation de VEGF, qui est donc entièrement capté par le récepteur soluble). En plus d'une surexpression de la sFlt-1, il existerait aussi dans les prééclampsies sévères une sous-expression du récepteur membranaire. [46] Ahmad et al ont confirmé la

surexpression de la sFlt-1 dans la prééclampsie, et montré qu'elle est stimulée par l'hypoxie. L'incubation de cellules endothéliales avec un milieu extrait de villosités placentaires induit une migration de ces cellules et la formation de tubes, caractéristiques de l'angiogenèse. Cette migration est fortement réduite si le milieu provient de villosités prééclamptiques. En revanche, la migration et la formation de tubes sont restaurées si la sFlt-1 est retirée du milieu par immunoprécipitation. [47] La sFlt-1 inhibe la croissance placentaire in vitro, et freine l'invasion trophoblastique, ce qui peut suggérer un rôle pathogénique direct. [48] L'introduction de sFlt-1 chez le rat gravide entraîne une hypertension, une protéinurie et une endothéliose glomérulaire, simulant la prééclampsie humaine. [45]

En clinique humaine, Levine et al. [49] ont constaté une ascension du taux de sFlt-1 quelques semaines avant l'apparition d'une prééclampsie (**Figure 4**), avec un taux bas de PIGF libre. La baisse de PIGF urinaire semble constituer aussi un bon élément prédictif de prééclampsie [50]. Pour Hertig et al. [51], le taux plasmatique de sFlt-1 s'élèverait dès 11 semaines avant le début clinique de la prééclampsie. Une étude récente n'a pas trouvé d'augmentation significative de sFlt-1 durant les 16 premières semaines de grossesse, [52] cependant que d'autres ont montré une forte interaction dès le premier trimestre entre le taux de PIGF et celui de sFlt-1 dans le risque de prééclampsie. [53]

La sFlt-1 s'élèverait plus chez les primipares que lors de grossesses ultérieures, ce qui pourrait fournir une explication à la prédominance de la prééclampsie chez les nullipares. [53,54] Les gènes de sFlt-1 et Flt-1 sont portés par le chromosome 13, et il a été observé que la trisomie 13 (comportant donc une copie supplémentaire de ces gènes) est associée à une fréquence particulièrement élevée de prééclampsie. [55]

La sFlt-1 n'est pas restée longtemps isolées. Venkatesha et al ont impliqué un autre récepteur soluble, dit s-endoglin, corécepteur modulant l'activité du TGF- β . [56] Lui aussi est produit par le placenta, augmenté dans la prééclampsie, et directement responsable in vivo d'une hypertension et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Sa coadministration avec la sFlt-1 est responsable d'une prééclampsie très sévère et (fait nouveau) d'un HELLP syndrome. Levine et al ont confirmé le fait dans la même série clinique qui avait été utilisé pour la sFlt-1 (sérothèque de l'étude de l'organisation mondiale de la santé de prévention par le calcium). [57] L'association des taux plasmatiques de ces deux substances représenterait un marqueur particulièrement puissant du risque de la grossesse.

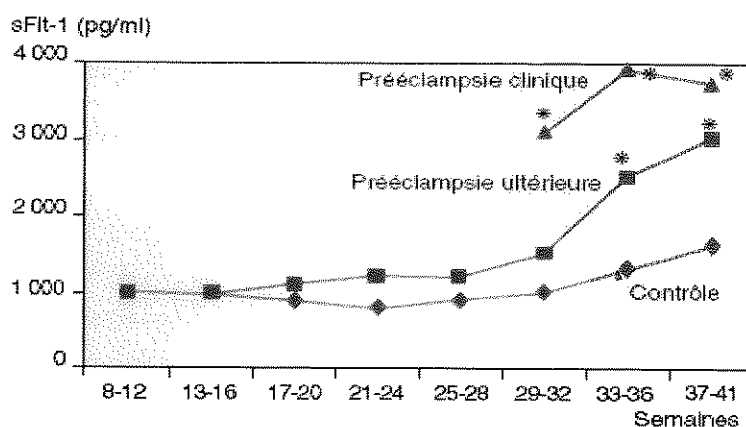


Figure 4 [49] : Taux plasmatiques de sFlt-1 chez les femmes ayant une grossesse normale, celles qui auront une prééclampsie ultérieurement, et celles porteuses d'une prééclampsie clinique (simplifié d'après Levine)

Le rôle de ces récepteurs solubles dans la genèse de la prééclampsie a donc été très solidement argumenté en quelques années, mais tout n'est pas pour autant parfaitement clair. Leur implication dans les anomalies les plus précoces

de l'invasion trophoblastique reste mal établie (**Figure 5**). Leur production pourrait au contraire être stimulée par l'hypoxie résultant de l'invasion défectueuse, qui serait dès lors engagée dans un cercle vicieux. Ce qui paraît acquis en revanche est leur implication dans la croissance placentaire, donc dans le retard de croissance fœtale, et dans la dysfonction endothéliale, donc dans le tableau clinique maternel.

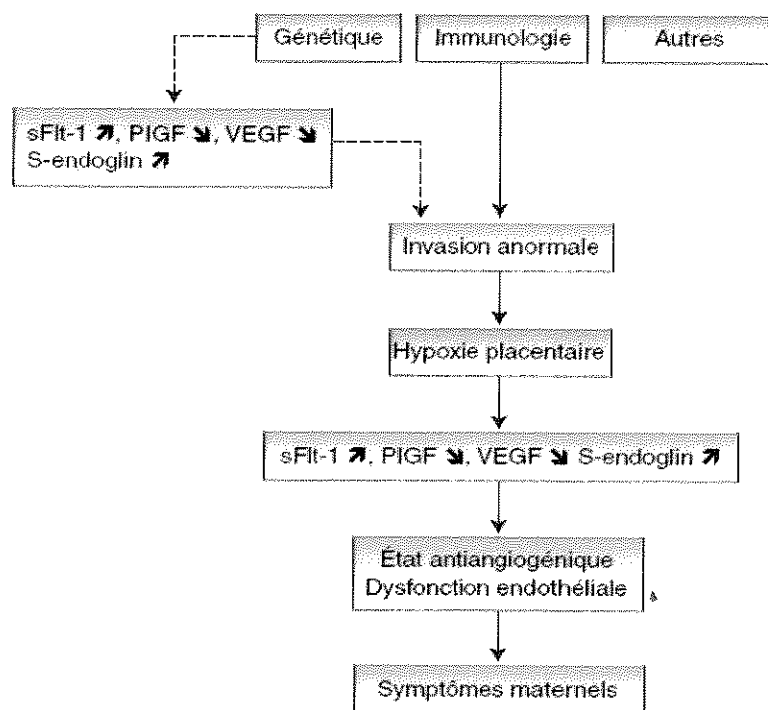


Figure 5 [57] : Mécanismes précoces et tardifs pouvant conduire à une prééclampsie.

L'inhibition de l'angiogénèse intervient-elle dès la phase initiale ? Les flèches en pointillés désignent les mécanismes qui ne sont qu'hypothétiques, celles en traits pleins les mécanismes considérés comme acquis. PlGF : placenta growth factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor.

d) Anticorps anti-AT1

Wallukat et al [58] ont montré que des femmes enceintes prééclamptiques avaient des anticorps circulants capables d'activer le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Ces anticorps apparaissent après la vingtième semaine et disparaissent après l'accouchement, c'est-à-dire qu'ils sont à peu près synchrones des symptômes maternels. Dechend et al. [59] ont confirmé ce fait et montré l'activation de facteur tissulaire, initiateur de la voie extrinsèque de l'hémostase, effet bloqué par le losartan. Xia et al. [39] ont franchi une étape de plus en montrant que 18 sur 20 femmes prééclamptiques avaient de tels anticorps, et que ceux-ci activaient d'une part le PAI-1 (action usuelle de l'angiotensine II), et inhibaient d'autre part l'invasion trophoblastique. Ces actions sont également bloquées par le losartan. Dans un récent travail, il est apparu que ces anticorps sont associés à un défaut de la perfusion utérine plus encore qu'au pronostic clinique de la grossesse. [60] Ces anticorps sont capables d'induire la production de radicaux libres par les cellules musculaires lisses. [61]

Enfin, les mêmes auteurs ont récemment constaté que ces anticorps sont présents dans le modèle transgénique rénine/angiotensinogène. [62]

Cette activation immunologique du système rénine/angiotensine permettrait d'expliquer les anciennes constatations indiquant que, contrairement à l'augmentation de la rénine et de l'angiotensine dans la grossesse normale, la prééclampsie sévère est caractérisée par un taux plutôt bas de ces composants, en dépit d'une hypovolémie marquée, alors même que les données physiologiques suggèrent une activation intense de ce système [28].

2) Seconde phase : du placenta à la maladie clinique

La seconde phase de la prééclampsie est caractérisée par l'ischémie placentaire, qui conduit aux symptômes maternels, plus tardifs. Tous les faits, cliniques et expérimentaux, suggèrent la libération par le placenta ischémique d'un ou plusieurs facteurs pathogènes dans la circulation maternelle. Une dysfonction endothéliale en est manifestement l'aboutissement global, et le mécanisme central des symptômes de la prééclampsie.

a) Débris placentaires

L'apoptose des trophoblastes, phénomène présent dans la grossesse normale, est beaucoup plus intense dans la prééclampsie. Il a été constaté dans cette circonstance une libération accrue dans le sang maternel de débris de syncytiotrophoblastes sous forme de microparticules, ainsi qu'une augmentation de l'ADN foetal et de la cytokératine. [63] Cette apoptose accrue pourrait être liée soit à l'hypoxie, soit à un défaut de l'adaptation immune, par l'intermédiaire de cytokines telles que l'interleukine 2, l'interféron γ , le *tumor necrosis factor* α et /ou de radicaux libres.

b) Syndrome inflammatoire

Ces débris placentaires apoptotiques ou nécrotiques semblent constituer le principal stimulus d'une réaction inflammatoire maternelle généralisée. Le mécanisme intermédiaire pourrait être la liaison des monocytes circulants à ces débris, majorant la production de cytokines pro-inflammatoires. Il existe également une large activation des polynucléaires, comme dans le modèle expérimental d'injection d'endotoxines bactériennes à faible dose. [64]

Si une réaction inflammatoire modérée, impliquant le placenta mais aussi d'autres structures vasculaires maternelles, est présente dans la grossesse

normale, cette réaction apparaît considérablement majorée, et plus diffuse encore, dans la prééclampsie. Il s'agirait selon Redman et Sargent d'une « décompensation » inflammatoire, liée à l'excès majeur de substances d'origine trophoblastique libérées dans la circulation. [65]

Intéressante est à cet égard la constatation de Goswami et al. que les débris de syncytiotrophoblaste sont en large excès dans le sang des femmes atteintes de prééclampsie, surtout précoce, mais non chez celles atteintes d'un retard de croissance fœtale sans hypertension, ce qui corrobore l'importance de ce phénomène dans la genèse des symptômes maternels. [66]

L'une des implications majeures de ce processus inflammatoire est l'apparition d'une dysfonction endothéliale généralisée.

c) Dysfonction endothéliale

Le syndrome maternel de prééclampsie comporte en effet tous les éléments d'une dysfonction endothéliale généralisée : vasoconstriction et hypertension, activation de l'hémostase, déséquilibre entre prostacycline et thromboxane au profit de ce dernier. Les marqueurs biochimiques sont aussi présents (fibronectine, facteur VIII). Il a été directement montré que, en présence de sérum de femmes prééclamptiques, les cellules endothéliales en culture produisent moins de prostacycline, et plus de radicaux libres. [59]

Les facteurs antiangiogéniques sont à l'évidence impliqués dans cette dysfonction endothéliale, leurs rapports avec l'inflammation restant à délimiter.

En sus d'être angiogénique, le *vascular endothelial growth factor* VEGF agit directement sur la fonction endothéliale : il est inducteur du monoxyde d'azote et de prostacycline, il est vasodilatateur et abaisse la pression artérielle. Ses inhibiteurs, particulièrement la sFlt-1, provoquent chez l'animal une

hypertension et une protéinurie, avec des lésions histologiques d'endothéliose glomérulaire simulant la prééclampsie. [45] Des anticorps monoclonaux anti-VEGF ont la même action. La s-endoglin induit également une vasoconstriction et une dysfonction endothéliale. La coadministration de ces deux substances majore l'intensité des signes et crée par ailleurs l'équivalent d'un HELLP syndrome, ce qui n'est pas le cas de la sFlt-1 seule. [56] Lorsqu'un HELLP syndrome est présent en pathologie humaine, la s-endoglin serait encore plus élevée que la sFlt-1.

La principale source de ces substances durant la grossesse est placentaire, et l'on sait que leur production est massivement accrue dans les semaines qui précèdent les symptômes cliniques de prééclampsie et durant celle-ci [49,57].

Ces protéines sont donc au premier rang des facteurs libérés dans la circulation maternelle par le placenta ischémique, induisant la dysfonction endothéliale avec les symptômes qui en découlent.

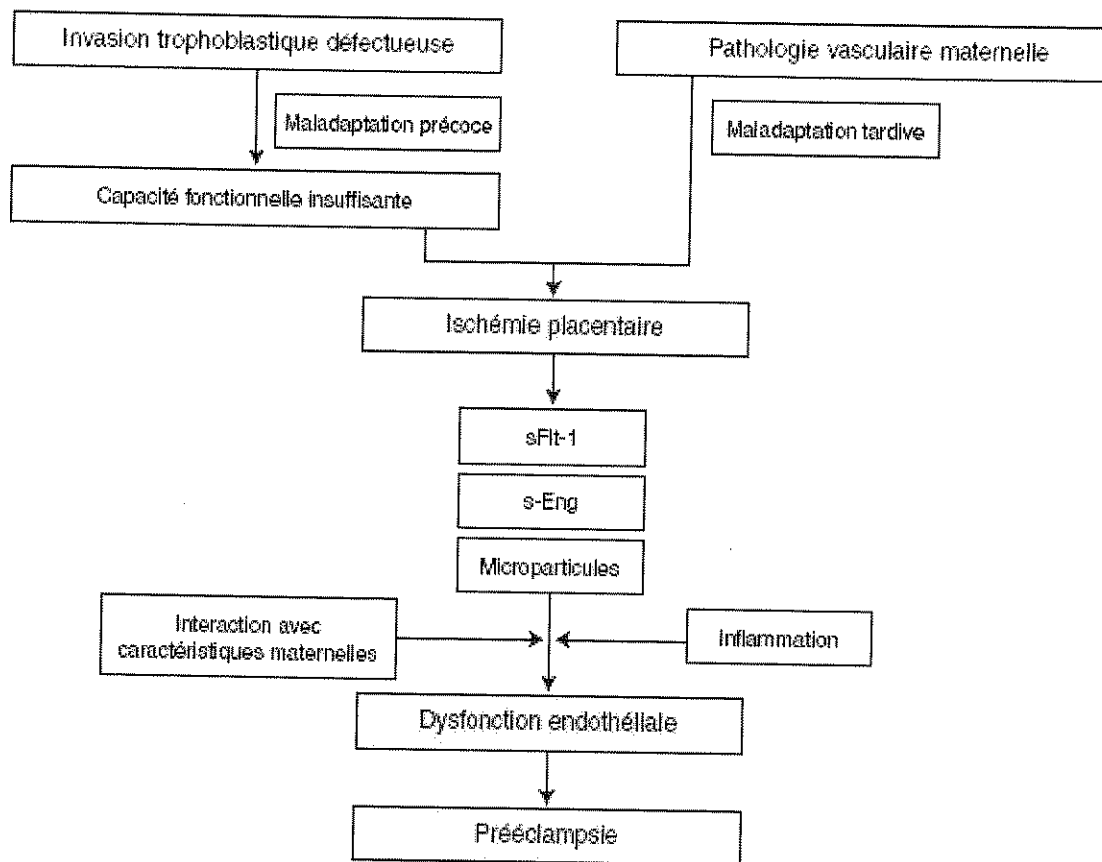


Figure 6 [67] : Schéma récapitulatif des deux phases du processus conduisant au phénotype prééclampsie.

B. Diffusion des lésions :

La diffusion des lésions est telle que plusieurs organes ou systèmes vont être atteints. Elle est responsable de l'apparition des signes cliniques et des complications. [68]

- Coeur :

L'atteinte est exceptionnelle. Toutefois les infarctus du myocarde ont été décrits.

- Rein :

Il existe une réduction du débit plasmatique et de la filtration glomérulaire conséquence de l'hypovolémie alors que les fonctions tubulaires sont à peu près conservées avec résorption élevée de l'acide urique responsable d'une hyperuricémie. Cette dernière peut être appréciée par la mesure du volume plasmatique par la technique du bleu Evans et sur la NFS (numération formule sanguine) par une augmentation anormale de l'hématocrite. L'atteinte rénale combinée à la microangiopathie est responsable de l'apparition de la protéinurie. La diminution de la filtration glomérulaire se traduit à un stade tardif par l'insuffisance rénale.

- Système nerveux central :

La diffusion sera responsable dans un premier temps de l'apparition de signes fonctionnels de la prééclampsie et à l'extrême de l'éclampsie.

- Foie :

L'hypertension artérielle est responsable d'une augmentation des transaminases puis dans un 2^{ème} temps l'apparition de signes digestifs (douleurs épigastriques en barre, vomissements). Lorsque les lésions hépatiques sont associées à d'autres lésions (Coagulopathie Intravasculaire Disséminées, hémolyse) elles individualisent le HELLP syndrome.

A l'extrême on peut observer des phénomènes de thrombose comme l'hémorragie avec formation d'hématome sous capsulaire voire une rupture hépatique.

- Sang :

Il y a une activation de l'hémostase due aux dépôts de fibrine dans le placenta et de nombreux organes avec libération de thromboplastine tissulaire par les cellules trophoblastiques ischémisées responsables d'une Coagulopathie

Intravasculaire Disséminée. Elle doit être recherchée par le dosage de l'hémoglobine, des plaquettes et le dosage des phosphodiesterases et des D.dimères.

- Sur le plan obstétrical :

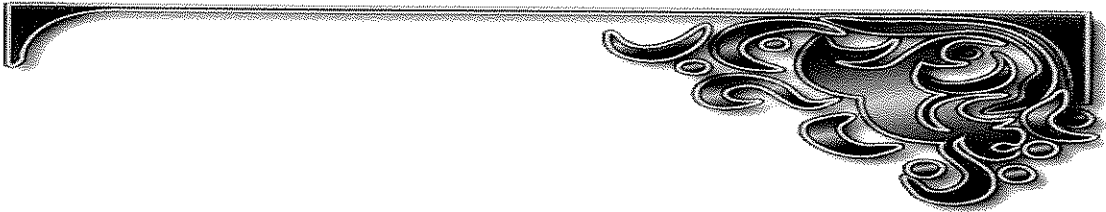
L'hypovolémie associée à une ischémie placentaire entraîne une souffrance fœtale chronique par diminution de la perfusion foetale. Dans certains cas les lésions de microthrombose placentaire entraînent une ischémie qui, à l'occasion d'une poussée hypertensive peut entraîner un hématome rétroplacentaire.

L'augmentation de la résistance placentaire est en partie compensée par l'augmentation de la pression artérielle. C'est ainsi que les thérapeutiques abaissant trop vite et trop fort la pression artérielle peuvent souvent aggraver l'ischémie et la souffrance foetale.

C. Autres éléments de la dysfonction endothéliale

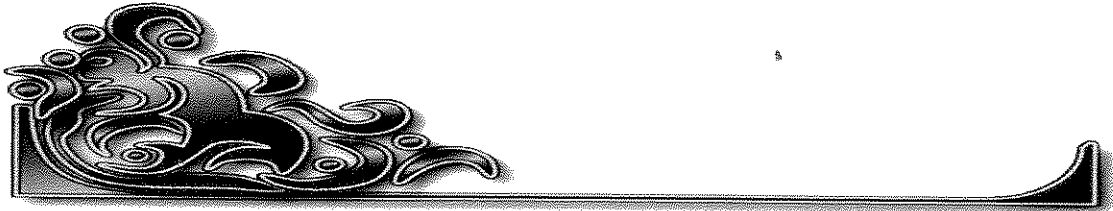
Les autres éléments classiques de la dysfonction endothéliale sont également présents dans la prééclampsie. Nous avons évoqué la sensibilité accrue à l'angiotensine, qui précède les premières manifestations cliniques. Un déséquilibre de la production de prostacycline et de thromboxane au profit de ce dernier est un autre élément parfaitement connu de longue date, [69] expliquant pour une part la vasoconstriction et la tendance thrombotique. Une activation plaquettaire précoce a été montrée dès les années 1970 par Redman, et confirmée depuis. [70] Une activation plus globale de l'hémostase est habituelle dans les formes sévères, dont attestent les dépôts de fibrine observés dans le rein, le foie, le cerveau... cette activation de l'hémostase contribue à l'apparition de thromboses extensives dans la circulation placentaire. C'est à ce niveau

qu'une thrombophilie pourrait, sans pour autant être le facteur étiologique, représenter un facteur d'aggravation important. [71]



Chapitre 3

Clinique



Les tableaux cliniques sont de présentation et de gravité diverses. [72] Ces tableaux ne sont pas figés lors de l'apparition des symptômes et la situation est toujours potentiellement évolutive. Cette instabilité nécessite une surveillance de tous les instants dès lors que le diagnostic d'hypertension est posé.

I. Hypertension simple

Une hypertension isolée au cours de la grossesse n'obère que modestement le pronostic de celle-ci, avec un risque relatif variant de 1 à 3.

Selon la classification évoquée dans le premier chapitre, cette hypertension peut être « gravidique » ou « chronique », la différence n'est pas toujours aisée à faire sur l'instant, même si le classique critère des 20 semaines est habituellement utilisé comme repérage. Quelques études assignent un pronostic un peu plus péjoratif aux hypertensions gravidiques, d'autres aux hypertensions chroniques. Ces hypertensions sont presque toujours asymptomatiques. Il convient cependant de ne pas oublier que ce type de situation n'est pas figé, et qu'à tout moment une protéinurie peut venir compléter le tableau, majorant alors sensiblement le risque. De plus, les hypertensions très sévères, même sans protéinurie, partagent le pronostic de la prééclampsie (**Tableau III**). [73]

Tableau III [73] : issue de la grossesse suivant le type d'hypertension artérielle chez des femmes à risque (prééclampsie PE lors de la grossesse précédente), sous étude d'un essai d'aspirine.

Complications	HTA mineure n=467	HTA sévère n=24	PE mineure n=62	PE sévère n=45
Prématurité induite	6,2	37,5	17,7	57,8
RCIU	6,5	20,8	4,8	11,4
HRP	1,3	4,2	3,2	6,7
MFIU	1,7	0	0	6,7
Admission USI	12,5	20,8	24,2	38,1
SDRA	5,5	12,5	4,8	16,7

RCIU : retard de croissance intra-utérin ; **HRP** : hématome rétroplacentaire ;
MFIU : mort fœtale in utéro ; **USI** : unité de soins intensifs ; **SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aiguë (chez le nouveau-né)

II. Prééclampsie « modérée »

Dès lors qu'une protéinurie significative est associée à l'hypertension, le risque se situe à un niveau nettement plus élevé. Il demeure modeste lorsque les chiffres tensionnels sont peu élevés et facilement contrôlables, coexistant habituellement avec une protéinurie de moins de 1g/24 heures. Dans ces cas, une surveillance renforcée, tant fœtale que maternelle, est néanmoins nécessaire. La majoration des symptômes ou l'apparition d'un HELLP syndrome est en effet toujours possible. Il n'est pas exceptionnel qu'une issue prématurée de la grossesse s'avère indiquée, soit du fait d'un ralentissement ou d'un arrêt de la croissance fœtale, soit du fait d'une quelconque menace sur le pronostic maternel.

III. Prééclampsie « grave »

Le tableau de la prééclampsie « grave » est différent. L'hypertension est alors majeure, menaçante, et remarquablement insensible aux traitements antihypertenseurs. La protéinurie est de plusieurs grammes, voire de dizaines de grammes par 24 heures, avec un syndrome néphrotique. Il existe habituellement des oedèmes diffus, infiltrant les membres supérieurs et inférieurs, les lombes et la face. La croissance fœtale se ralentit puis s'interrompt. Les patientes sont souvent céphalalgiques et photophobiques. C'est dans de tels cas qu'un HELLP syndrome vient souvent compléter le tableau, et la thrombopénie rapidement progressive crée une menace majeure à court terme. Dans cette situation, la seule issue est la terminaison de la grossesse, presque toujours par une césarienne. Cette décision est relativement aisée si le terme est suffisamment avancé pour permettre une chance raisonnable de survie du nouveau-né dans des conditions de sécurité acceptables. Dans le cas contraire, on peut être tenté de temporiser pour obtenir un peu plus de maturité fœtale, mais cette temporisation ne se fait qu'au prix d'une majoration de l'hypotrophie, le risque de complications maternelles est alors très élevé. [74] L'extrême gravité de la situation peut parfois justifier une césarienne dite « de sauvetage maternel » sur un enfant non viable.

C'est, bien entendu, dans de tels cas que les complications maternelles hémodynamiques (œdème pulmonaire...) ou l'insuffisance rénale aiguë apparaissent le plus volontiers ; c'est également dans ces cas que le pronostic vital maternel est le plus sévèrement menacé (**Tableau III**).

IV. Accident inaugural

Dans le cas précédemment décrit peuvent survenir des accidents maternels ou fœtaux, compliquant une situation dont la gravité était déjà patente. Il est d'autres circonstances dans lesquelles une grossesse qui semblait normale (ou si peu pathologique) tourne brusquement au drame lorsque survient un hématome rétroplacentaire, ou une éclampsie, souvent doublés d'une mort fœtale. C'est alors après l'accident que surviennent l'hypertension, la protéinurie et tout le cortège de complications maternelles qui vont en majorer la gravité. Notons également que près d'un tiers des HELLP syndrome et un quart des éclampsies surviennent dans le post-partum.

V. Complications

Toute hypertension artérielle au cours de la grossesse majore le risque de complications materno-foetales. Ce risque est surtout considérable lorsqu'il s'agit d'une prééclampsie.

1) Les complications maternelles

a) L'éclampsie

C'est un accident paroxystique de la prééclampsie caractérisé par des crises convulsives généralisées survenant par accès à répétition suivi d'un état comateux pendant les derniers mois de la grossesse, le travail ou dans le post-partum. [75;68]

Elle est précédée d'une phase plus ou moins longue de prééclampsie :

- Céphalées frontales ou en casque pulsatiles avec adynamie somnolence, et vertiges ;
- Troubles oculaires : baisse de l'acuité visuelle, phosphènes et amaurose ;

- Des bourdonnements d'oreilles ;
- Des troubles digestifs : nausées, vomissements, des douleurs épigastriques en barre (signe de chauffeur) quasi pathognomonique et de danger imminent ;
- Les réflexes ostéotendineux sont vifs. [75]

C'est une véritable urgence obstétricale dont le seul traitement efficace serait l'extraction foetale. Elle évolue en quatre phases (invasion, tonique, clonique, coma). Sa fréquence a considérablement baissé dans les pays développés en raison d'une prise en charge précoce et adéquate de l'hypertension artérielle. Elle est cependant responsable d'une mortalité maternelle et foetale très élevée dans les pays en développement.

Sa physiopathologie n'est pas bien élucidée (oedème cérébral, vasoconstriction et ischémie cérébrale, infarctus et hémorragie cérébrales...). [75]

Sheehan a décrit sur le plan anatomopathologique des lésions hémorragiques cérébrales multiples disséminées et pétéchiales associées à des micro-infarctus (de 0,3 à 1mm). [68]

Son diagnostic différentiel se fait avec les autres causes de convulsion : Epilepsie, hypocalcémie, méningite, neuropaludisme, crise de tétanie. Sa prise en charge est pluridisciplinaire nécessitant une équipe de réanimation, d'obstétriciens et de pédiatres. Le pronostic foetal est sombre. Son évolution se fait vers la guérison sous traitement ou la répétition des crises avec état de mal éclamptique menaçant la vie maternelle (asphyxie, défaillance cardiaque, œdème aigu pulmonaire, hémorragie cérébro-méningée....).

b) L'hématome Rétroplacentaire

C'est le décollement prématuré du placenta normalement inséré résultant d'une désinsertion de tout ou une partie du placenta. Il s'agit d'un accident brutal des derniers mois de la grossesse ou du traitement avec formation d'un hématome plus ou moins important entre l'utérus et le placenta.

Sa fréquence est élevée environ 0,25 à 1% des grossesses, 50% des métrorragies du 3^{ème} trimestre. [75; 76] Son retentissement foetal est dû à l'interruption des échanges materno-foetales conduisant à la mort foetale si la zone est suffisamment importante. Le retentissement maternel est dû à l'hémorragie et aux troubles de la coagulation par passage de thromboplastines placentaires dans la circulation maternelle éventuellement associée à une fibrinolyse.

Dans sa forme complète on retrouve :

- Des douleurs abdominales à début brutal en coup de poignard irradiant vers les lombes et le dos, continues, permanentes ;
- Une hyperesthésie cutanée ;
- Un utérus hypertonique de bois douloureux à la palpation avec augmentation de la hauteur utérine d'un examen à l'autre ;
- Des métrorragies faites de sang noirâtre ;
- Disparition des bruits du coeur foetal ;
- Une hypotension ou une tension artérielle conservée ;
- Des signes de choc.

Son évolution peut se faire soit vers la guérison (prise en charge précoce), soit vers l'apparition de complications dans un bref délai : mort foetale, trouble

de la coagulation, rein de choc voire nécrose corticale du rein, nécrose de l'utérus (apoplexie utéro-placentaire) et la mort maternelle.

Sa prise en charge a pour but de restaurer les pertes sanguines et d'assurer l'hémostase.

c) Le HELLP Syndrome

C'est un élément biologique décrit par Weinstein L en 1982 et qui témoigne d'une souffrance viscérale au cours de la prééclampsie. Sa signification est discutée. Il associe aux autres symptômes de la prééclampsie (hypertension artérielle qui n'est présente que dans 50% des cas, protéinurie), une hémolyse, une élévation des enzymes hépatiques (> 3 à fois la normale), et une thrombopénie ($< 100\ 000/mm^3$). C'est une complication rare survenant comme l'éclampsie en général dans le 3^{ème} trimestre de la grossesse, le travail ou dans le postpartum. Le tableau clinique associe des nausées, vomissements, des douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit en barre due à des dépôts de fibrine dans les sinusoides du foie.

Exceptionnellement on peut observer un hématome sous capsulaire qui peut se rompre. Sa prise en charge est celle de prééclampsie sévère. [68]

La mortalité maternelle et foetale sont très élevées.

d) L'insuffisance rénale aiguë:

C'est une complication rare secondaire à une nécrose tubulaire aiguë et parfois à une nécrose corticale bilatérale. Elle se rencontre essentiellement dans les formes sévères avec hématome rétroplacentaire et les troubles de la coagulation. Son évolution est très défavorable.

e) L'œdème aigu du poumon :

Rare, iatrogène le plus souvent lorsqu'on associe une corticothérapie à une surcharge de perfusion. [75]

Son tableau clinique associe une orthopnée, des signes de lutte respiratoire une toux avec expectoration mousseuse parfois hémoptoïque et la présence de crépitants en marée montante.

Sa survenue aggrave le pronostic materno-foetal et impose une réanimation.

f) L'instabilité tensionnelle :

De physiopathologie mal étiquetée, elle est responsable de nombreuses hospitalisations et extractions foetales rapides.

g) La coagulation intravasculaire disséminée :

Elle est due à la libération dans la circulation maternelle de thromboplastine par les cellules trophoblastiques ischémiées.

Son pronostic est défavorable.

h) Les autres complications

Telles que l'accident vasculaire cérébral et l'insuffisance cardiaque sont rares dans la prééclampsie mais doivent être redoutées devant tous les cas d'hypertention.

i) La mort Maternelle :

Sa fréquence est très élevée dans nos pays. Elle résulte de l'absence ou de la mauvaise prise en charge des complications.

2) Complications fœtales :

Elles peuvent survenir malgré le traitement et parfois sont aggravées par des traitements inadéquats. Elles surviennent beaucoup moins dans l'hypertension artérielle chronique.

a) L'hypotrophie fœtale et le retard de croissance intra-utérin :

Ils constituent un facteur de risque élevé de morbidité et de mortalité périnatale. Ils compliquent 7 à 20% des grossesses avec hypertension artérielle.

[75; 76]

Ils sont la conséquence de la souffrance fœtale chronique résultant de l'hypovolémie et de l'insuffisance placentaire.

Selon Leroy et Lefort, est défini hypotrophe tout fœtus dont le poids est < au 10^{ème} percentile (selon une courbe établie à partir d'une série de population donnée).

Son diagnostic repose sur la stagnation de la hauteur utérine ou l'arrêt de croissance fœtale à l'échographie. Elle apparaît surtout au 3^{ème} trimestre entraînant un retard segmentaire ou disharmonieux au niveau de l'abdomen et du fémur. Les séquelles neurologiques par anoxie chronique sont très élevées.

[75]

b) L'avortement :

C'est l'expulsion de tout ou une partie du produit de conception avant la 28^{ème} semaine d'aménorrhée. Il est dû surtout à des poussées tensionnelles (avec ou sans complications maternelles) qui entraînent le plus souvent la mort fœtale intra utérine.

c) L'accouchement prématuré :

Iatrogène le plus souvent par extraction foetale pour sauvetage maternel ou souffrance foetale, il s'agit de tout accouchement survenant entre la 28^{ème} semaine d'aménorrhée et la 37^{ème} semaine d'aménorrhée révolue. Il est responsable d'une mortalité périnatale et des séquelles neurologiques élevées. Sa fréquence a diminué dans les pays développés en raison du bon suivi de la grossesse.

d) La mort foetale in utero

Classiquement il s'agit de tout décès survenant entre la 28^{ème} semaine d'aménorrhée et le début du travail. [77]

Survenant le plus souvent à la suite d'une souffrance foetale chronique ou d'un à-coup hypertensif, la prééclampsie représente plus de la moitié des décès prénataux. Elle est surtout observée au cours des complications (hématome rétroplacentaire, éclampsie...).

La baisse des mouvements actifs foetaux, la stagnation de la croissance, les altérations du rythme cardiaque foetale (rythme plat ou bradycardie...) et les anomalies au doppler sont des signes de gravité extrême nécessitant une extraction foetale.

En l'absence d'une prise en charge correcte survient la mort foetale in utero qui se caractérise par la disparition des mouvements actifs foetaux, une affectation psychologique, une absence des bruits de cœur foetal et si la mort est > à 48h on peut observer un utérus mou et étalé, une mauvaise accommodation de la présentation, des crépitements des os du crâne. En général après la mort foetale l'état général maternel devient normal.

Elle expose au risque de coagulopathie par libération de thromboplastine dans la circulation maternelle. Il convient donc de faire un bilan de la crase sanguine après toute mort foetale.

e) La mort néonatale précoce

Elle est la conséquence de la prématurité (spontanée ou iatrogène). Sa fréquence est très élevée dans les pays en développement en raison de l'absence de plateau technique pour assurer la prise en charge des grands prématurés.

VI. Examens complémentaires

Ils permettent d'apprécier le retentissement de l'hypertension artérielle d'une part sur les organes maternels et d'autre part sur le fœtus.

1) NFS, plaquettes : pouvant mettre en évidence :

- Une anémie et une hémococoncentration témoins de la fuite de sodium et de l'eau du milieu vasculaire ;
- Une baisse du taux des plaquettes qui si $< 100.000/mm^3$ fait craindre un HELLP syndrome avec risque de coagulation intravasculaire disséminé ;
- Une hyperleucocytose : les leucocytes seraient impliqués dans la genèse de cette maladie ;

Le bilan d'hémostase (TS-TC ou TCK, TP, Fibrinogène) et les produits de dégradation de la fibrine, plaquettes, la recherche de signes d'auto-immunité, la mesure de la volémie plasmatique (de maniement difficile) ne sont pas systématiques.

2) Bilan Rénal

-**Examen cyto bactériologique des urines** : il n'est pas systématique mais doit être demandé chaque fois qu'il y a présence d'albumine sous forme de traces dans les bandelettes urinaires ;

- **Urée – Créatininémie** : témoins fidèles de la filtration glomérulaire, leur élévation est le résultat d'une mauvaise perfusion rénale (conséquence de l'hypovolémie) ;

- **Uricémie** : c'est un élément de pronostic foetal. Son élévation s'accompagne d'un risque de mortalité foetale accrue. Elle engage le pronostic foetal à court terme.

Sa valeur normale se situe entre 180 et 350 $\mu\text{mol/l}$, au delà de 600 $\mu\text{mol/l}$ le risque de mort foetale in utero est retrouvé chez 100% des femmes hypertendues. [76]

Autres causes d'hyperuricémie: restriction hydrique, nécrobiose de fibrome et crise de goutte.

-**La protéinurie des 24h** : si elle est supérieure à 1g/24h en dehors de toute atteinte rénale, elle signe une forme grave de prééclampsie.

3) Le Fond d'oeil :

Permet d'apprécier l'ancienneté et la sévérité de l'hypertension artérielle.

4 stades ont été décrits en fonction de la sévérité :

- **Stade I** : Vasoconstriction artériolaire avec artères grêles et cuivrées ;

- **Stade II** : Signe de croisement de Gunt : vasoconstriction plus intense avec tortuosité des artères et écrasement des veines aux points de croisement ;

- **Stade III** : Hémorragies et exsudats ;

- **Stade IV** : oedème papillaire, de la rétine avoisinante et stase papillaire ;

Il est à rappeler que la prééclampsie n'entraîne pas de lésion oculaire dépassant le stade II.

4) Bilan Métabolique :

-**Ionogramme Sanguin et Urinaire** en particulier celui du sodium et du potassium ;

-**Glycémie à Jeun** : pour dépister un terrain diabétique car dans beaucoup de cas il y a un réseau vasculaire associé.

5) Bilan Hépatique :

Dosage des transaminases dont l'élévation signe une cytolyse hépatique qui fait partie du HELLP syndrome.

6) Bilan Cardiaque :

- **ECG** : pour dépister les répercussions cardiaques : Hypertrophie et ou troubles du rythme cardiaque ;

- **Echo Coeur** : pouvant mettre en évidence une atteinte de la cinétique cardiaque ;

- **Radiographie Pulmonaire** : à la recherche d'une cardiomégalie.

7) L'écho doppler :

Elle occupe actuellement une place importante dans le dépistage et la surveillance des femmes enceintes car elle permet de suspecter la survenue d'une prééclampsie, d'un hématome rétroplacentaire, d'une mort fœtale intra utérine, d'un retard de croissance intra utérin. Elle doit être pratiquée chez les patientes aux antécédents vasculaires gravidiques.

Il permet la mesure d'index, dont le plus connu est l'index de résistance ou indice de Pourcelot :

Indice de Pourcelot :

$$IR = (S - D) / S$$

S : pic systolique

D : pic diastolique

Plusieurs sites de mesure sont étudiés en routine obstétricale :

- **Le doppler utérin** explore les artères utérines droite et gauche et recherche soit un index de résistance élevé, soit une incisure protodiastolique (notch).

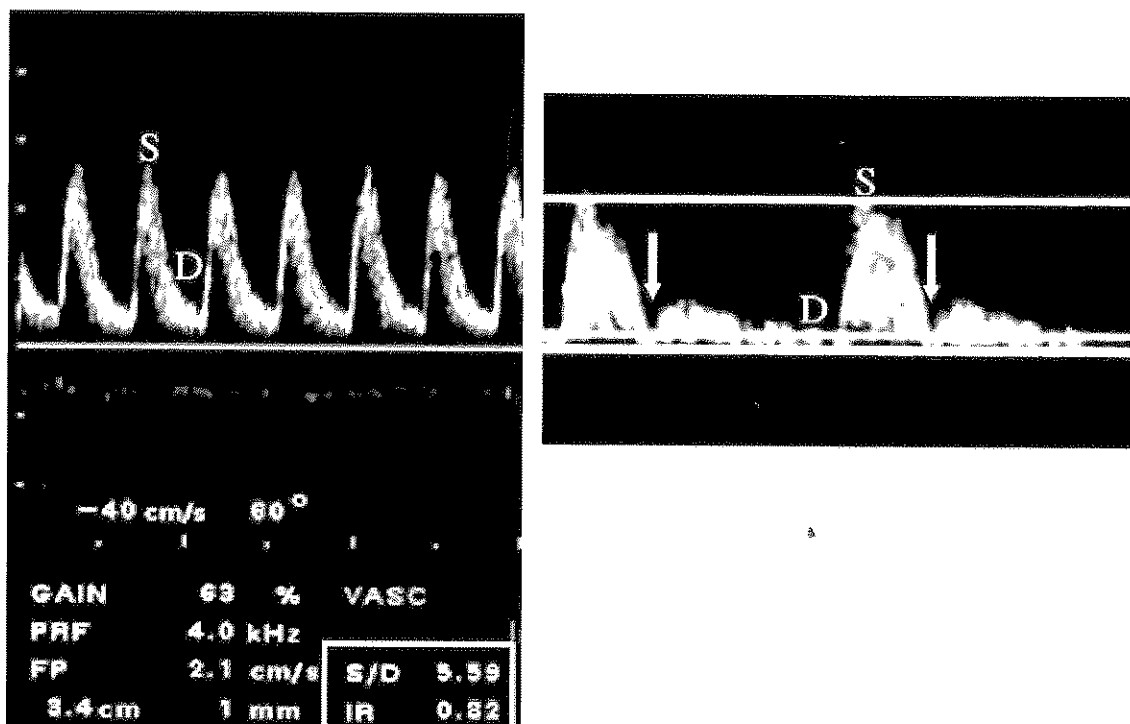


Figure 7 [78] : A gauche, spectre doppler de l'artère ombilicale normal (S pic systolique ; D pic diastolique). A droite, spectre doppler de l'artère utérine pathologique : il existe un notch (flèche), incisure protodiastolique et un flux diastolique très faible (D).

- **Le doppler ombilical** : La mise en évidence d'un index ombilical pathologique (abaissement du flux diastolique) est un facteur de risque notable d'hypotrophie foetale. Lorsqu'il devient extrêmement pathologique (index diastolique nul équivalent à la disparition totale du flux diastolique ou index diastolique négatif dénommé reverse-flow), sa valeur prédictive dans la survenue d'une souffrance foetale est très forte.
- **Le doppler cérébral** : Il a pour but d'identifier une redistribution des flux sanguins foetaux en réponse à une hypoxie. Ce signe marque une aggravation de l'état foetal.
- **Les dopplers veineux** (veine ombilicale ou canal d'Arantius). Leurs anomalies précèdent de quelques heures les anomalies sévères du rythme cardiaque foetal ou la mort in utéro.

8) Echographie obstétricale : [79; 68]

Elle est très intéressante car elle permet d'avoir différents éléments nécessaires à la surveillance foetale. Son rythme de réalisation dépend des moyens financiers de la gestante, des risques foetaux et souvent de l'accessibilité de l'échographie. Elle permet :

- L'appréciation du réseau vasculaire par le doppler afin de dépister une anomalie ;
- L'insertion placentaire pour éliminer un hématome rétroplacentaire, un Placenta prævia ;
- L'évaluation du bien être foetal par le score biophysique de Manning : mouvements actifs foetaux, mouvements respiratoires foetaux, tonus foetal, quantité de liquide amniotique (risque d'oligoamnios) et le rythme cardiaque foetal ;

- L'évolution de la croissance foetale par la biométrie qui à coté de la mesure de la hauteur utérine est certainement le moyen le plus objectif d'évaluer une hypotrophie et surtout de la classer en harmonieuse ou disharmonieuse.

Signes de gravité :

- Oligoamnios ;
- Sénescence précoce du placenta ;
- Anomalie de la vitalité foetale ;
- Un arrêt de la croissance foetale pendant 15 jours (signe de souffrance foetale).

9) Enregistrement du rythme cardiaque foetal :

Très important dans la surveillance foetale, c'est un élément décisionnel dans le diagnostic de souffrance foetale.

Les anomalies recherchées sont :

- Une diminution de la réactivité ;
- Une diminution de la variabilité du rythme (tracé réduit ou plat) ;
- La présence de décélérations.

L'analyse informatisée du rythme cardiaque foetal permet d'analyser des paramètres non visibles à l'oeil nu comme la variabilité à court terme. Elle évite les variations d'interprétation individuelle et permet de chiffrer les différents paramètres ce qui permet d'établir une évolution dans le temps des divers paramètres.

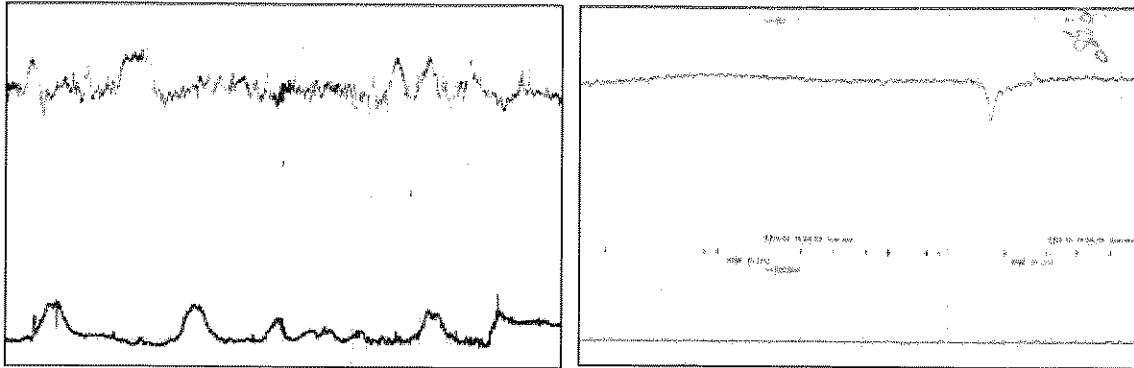


Figure 8 [78] : Enregistrements cardiocardiographiques

Les tracés du bas sont ceux des contractions utérines :

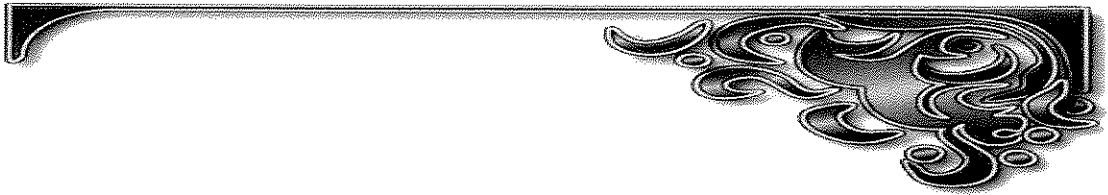
- À gauche, il y a des contractions ;
- À droite, il n'y en a pas.

Les tracés du haut sont ceux du rythme cardiaque foetale :

- À gauche, il y a de bonnes oscillations et des accélérations (tracé réactif) : tracé normal ;
- À droite, le tracé est très peu oscillant (tracé plat), n'a pas d'accélérations (tracé non réactif) et présente une décélération : tracé pathologique.

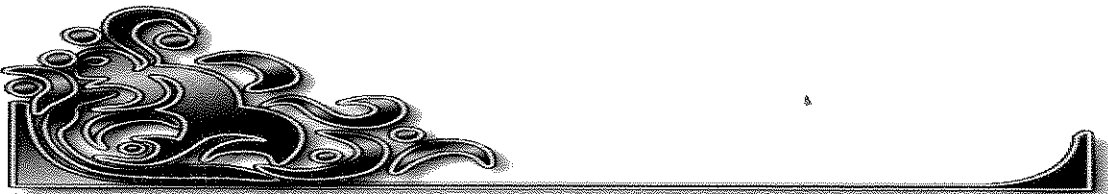
10) Caryotype foetal :

Par cordocentèse ou par amniocentèse, sa réalisation est souvent intéressante surtout en cas de retard de croissance intra utérin sévère (inférieur ou égale au 3^{ème} percentile) ou des signes échographiques d'appel.



Chapitre 4

Traitement



Traiter par des médicaments spécifiques, une hypertension artérielle chez une femme enceinte peut sembler de prime abord une réalité relativement simple. Or, les approches du problème sont souvent confuses, du fait des classifications variées proposées pour l'hypertension de la femme enceinte et des significations parfois différentes données à un même terme.

✦ Les principes du traitement

- Le traitement doit limiter les complications maternelles sans être préjudiciable pour le fœtus ;
- Il sera fonction de l'âge gestationnel, de l'état maternel et des complications foeto-maternelles ;
- Il ne doit pas être trop énergique (pas de baisse trop rapide de la tension artérielle) si non il risque d'aggraver la souffrance foetale par diminution de la perfusion utero-placentaire ;
- Si malgré le traitement il y a aggravation des symptômes, seule l'évacuation utérine règle le problème. [80]

Dans un premier temps, nous rappellerons les notions de pharmacologie propres à chaque antihypertenseur : pharmacocinétique, avec ce qu'elle a de particulier à l'état de grossesse lorsque ces données sont disponibles, propriétés pharmacodynamiques, effets indésirables... Dans ce même chapitre, nous exposerons les indications, conseils d'utilisation, contre-indications, en restant dans le cadre strict des termes des autorisations de mise sur le marché (AMM) telles qu'elles sont formulées dans le dictionnaire Vidal et le Guide national de prescription 1998. Nous ne manquerons pas de constater que les contraintes imposées par la prise en charge des mères hypertendues ne permettent pas toujours de respecter le cadre de l'AMM, et que la pratique est parfois en discordance avec celle-ci.

C'est pourquoi, dans un deuxième temps, nous traitons plus précisément de l'utilisation des antihypertenseurs au quotidien de l'obstétrique. Lorsque l'état des patientes nécessite des prescriptions dites « hors AMM », le choix des conduites thérapeutiques est guidé par la validation qui en a été faite par la communauté scientifique.

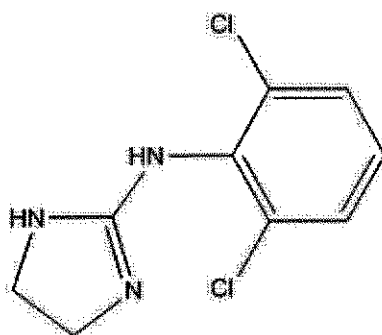
Dans un troisième temps, nous traiterons succinctement de l'impact de ces médicaments sur le fœtus et le nouveau-né.

I. Molécules et médicaments antihypertenseurs

A. Antihypertenseurs d'action centrale

1) Clonidine

- Formule chimique



- Propriétés

La clonidine abaisse les pressions artérielles systoliques et diastoliques par diminution du tonus de centre bulbaire de contrôle de la pression artérielle. Elle ralentit la fréquence cardiaque par augmentation du tonus vagal.

- Pharmacocinétique

L'absorption par voie orale est bonne, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est obtenue vers la troisième heure. Peu de choses sont

connues sur les particularités éventuelles de la pharmacocinétique chez la femme enceinte. On suppose que la diffusion tissulaire est analogue à ce qui est décrit chez l'adulte en dehors de la grossesse, c'est-à-dire préférentielle au niveau du cerveau, à moindre degré au niveau du foie, du rein et de la rate. On note cependant que, pour des doses journalières moyennes de l'ordre de 0,30 à 0,40 mg, les concentrations plasmatiques sont fréquemment élevées chez les femmes enceintes, supérieures à 2ng/ml, limite au-dessus de laquelle la clonidine peut avoir un effet hypertenseur. Le passage transplacentaire est rapide et l'équilibre des concentrations mère/foetus est atteint en quelques heures. [81,82] Elle est également sécrétée dans le lait. Elle est éliminée pour deux tiers environ par voie urinaire, le reste par voie hépatique et biliaire. La demi vie terminale d'élimination est de 20 à 24 heures.

- **Contre-indications**

Les syndromes dépressifs sévères et l'hypersensibilité à l'un des composants des spécialités commerciales sont les seules contre-indications absolues.

- **Interactions**

Des interactions pharmacodynamiques ont été décrites avec de nombreux médicaments, provoquant soit une majoration de l'effet antihypertenseur, soit une inhibition de celui-ci (indométacine, antidépresseurs imipraminiques, corticoïdes). Cela a pour conséquence de déconseiller ce type d'association. Avec les bêtabloquants non cardiosélectifs, l'arrêt brutal de la clonidine entraîne une augmentation importante de la pression artérielle avec risque d'hémorragie cérébrale.

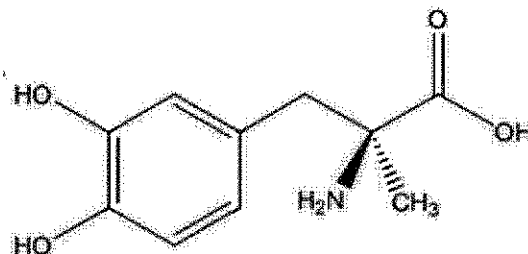
- Effets indésirables

Outre la somnolence, on peut signaler : sécheresse de la bouche, troubles digestifs divers, asthénie et vertiges, rétention sodée, troubles du rythme cardiaque.

2) α -Méthyldopa

C'est probablement l'antihypertenseur qui a été le plus largement prescrit pendant la grossesse dans les 3 dernières décennies, et pour lequel on possède une bonne expérience du devenir à long terme des enfants issus de ces grossesses.

- Formule chimique



- Propriétés

L' α -méthyldopa diminue la pression artérielle par stimulation des récepteurs centraux alpha-adrénergiques. Elle n'exerce pas d'effet notable sur les fonctions cardiaques ou rénales.

- Pharmacocinétique

Les données de la littérature sur les particularités de la cinétique de l' α -méthyldopa pendant la grossesse sont particulièrement pauvres. [83,84] D'une façon générale, l'absorption et la biodisponibilité par voie orale sont très variables d'un sujet à un autre. Elle est métabolisée en alpha-méthyl-noradrénaline, qui serait responsable de l'action antihypertensive. La diffusion

se fait principalement au niveau du cerveau, après traversée de la barrière hématoencéphalique. Elle traverse également le placenta, le rapport des concentrations foetomaternelles étant situé entre 0,70 et 1,22. [83] Le temps de demi-vie plasmatique se situe aux environs de 1 heure 30 à 2 heures. Elle est éliminée par voie rénale, et la clairance rénale est légèrement augmentée chez la femme enceinte. Malgré cela, les concentrations plasmatiques observées chez les mères traitées à des doses de 250 mg à 1g/j se situent dans les mêmes limites que pour les adultes hypertendus, aussi bien pour l' α -méthyldopa (240 à 600 ng/ml) que pour son métabolite actif (50 à 3000 ng/ml).

- **Contre indications**

Son usage est contre-indiqué en cas d'état dépressif grave, de maladie hépatique évolutive ou d'antécédents d'hépatite, d'anémie hémolytique, d'accident vasculaire cérébral ou coronarien récent, d'hypersensibilité aux différents constituants des présentations commerciales.

- **Précautions d'emploi**

Les recommandations d'emploi sont très nombreuses pour l' α -méthyldopa. Outre la somnolence, on doit surveiller la fonction hépatique pendant les 2 à 3 premiers mois de traitement. Celui-ci sera interrompu définitivement en cas de fièvre, de perturbation de la biologie hépatique ou d'ictère, d'anémie hémolytique ou de mouvements choréoathétosiques. L'arrêt du traitement n'est pas suivi de phénomène de rebond ; les chiffres tensionnels reviennent en général au niveau antérieur au traitement en 1 à 2 jours. La méthyldopa n'est pas déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

- **Interactions**

La plupart des interactions signalées pour la clonidine sont valables pour l' α -méthyldopa, la diminution de l'effet antihypertenseur avec les corticoïdes

conduit à déconseiller cette association. L'association de l' α méthyl dopa à un traitement par le lithium peut entraîner une augmentation de la lithémie avec atteinte de valeurs toxiques en lithium.

- **Effets indésirables**

Beaucoup d'effets indésirables de l' α -méthyl dopa sont les mêmes que ceux de la clonidine. On peut y ajouter les troubles hépatiques, qui vont de la simple perturbation des tests fonctionnels jusqu'à la nécrose hépatique mortelle. Il faut également signaler les troubles hématologiques (anémie hémolytique, positivité du test de Coombs, perturbations de la formule sanguine), les troubles cutanés (syndrome de Lyell), les troubles allergiques (fièvre, syndrome lupique, péricardite), l'hyperprolactinémie, les arthralgies et myalgies.

B. Bêtabloquants

Aspects pharmacologiques communs :

Les bêtabloquants se distinguent essentiellement par quatre particularités :

- la bêta-1 sélectivité qui limite la bronchoconstriction (acébutolol, aténolol, bétaxolol, métoprolol) ;
- l'activité sympathomimétique intrinsèque qui limite la bradycardie ou l'aggravation du syndrome de Raynaud (acébutolol, pindolol) ;
- la voie d'élimination (hépatique ou rénale) ;
- une éventuelle activité alpha bloquante (labétalol).

Ils possèdent en commun un bon nombre de caractéristiques d'utilisation, c'est pourquoi nous traiterons celles-ci d'une manière globale, et nous signalerons à propos de chaque molécule ce qui lui est spécifique. Par souci de clarté de l'exposé, nous ne traiterons pas de façon exhaustive toutes les

molécules de cette classe, mais seulement celles qui font l'objet de travaux en obstétrique publiés dans la littérature internationale.

- **Propriétés :**

Les bêtabloquants abaissent la pression artérielle par inhibition compétitive des catécholamines au niveau des récepteurs bêta adrénergiques du cœur et des vaisseaux. Ils exercent également leurs effets de compétition au niveau d'autres organes (bronches, reins).

- **Contre-indications**

Chez la femme enceinte, on prêtera une attention particulière aux contre-indications suivantes : blocs auriculo-ventriculaires du deuxième ou du troisième degré, hypersensibilité à ce type de molécule, asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives sévères, bradycardie sévère, maladies du sinus.

- **Précautions d'emploi**

Il conviendra de renforcer l'autosurveillance glycémique des diabétiques, de prévenir l'anesthésiste (diminution des réactions cardiovasculaires de compensation) et de ne jamais arrêter brutalement le traitement. Dans le cas contraire, on pourrait observer des signes d'hyperactivité sympathique, voire un rebond tensionnel.

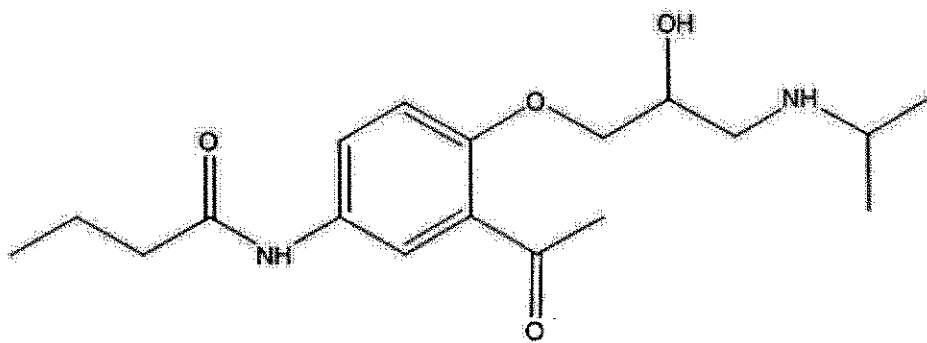
- **Interactions**

La liste des interactions est longue. Soulignons en particulier celles avec les anesthésiques volatils halogénés et les produits de contraste iodés (réduction des capacités de compensation cardiovasculaires), certains inhibiteurs calciques (troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque), la clonidine (augmentation de la pression artérielle à l'arrêt de celle-ci), l'insuline (augmentation de l'incidence de l'hypoglycémie avec les bêtabloquants non

cardiosélectifs et, avec tous les bêtabloquants, masquage de la tachycardie accompagnant l'hypoglycémie), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes (diminution de l'effet antihypertenseur).

1) Acébutolol

- Formule chimique



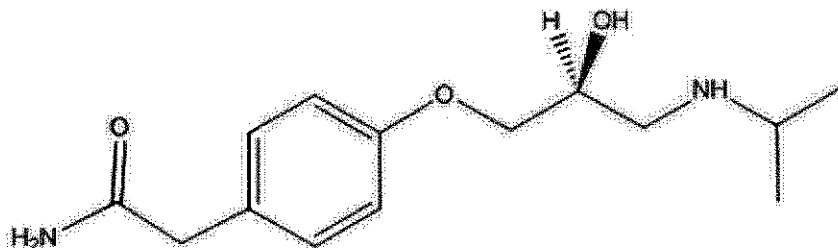
- Pharmacocinétique

Par voie orale, l'absorption est rapide et la concentration plasmatique maximale C_{max} est atteinte en 2 heures environ. Le temps de demi vie plasmatique apparente est de 2 à 5 heures chez l'adulte hypertendu mais dans le post-partum immédiat, il est beaucoup plus long (7 à 24 heures). Il en est de même pour son métabolite actif, le diacétolol (8 à 37 heures contre 5 à 12 heures). En cours de grossesse, ces différences, si elles existent, n'influencent pas les taux plasmatiques. On observe, lors de l'administration de doses répétées de 200 à 1200 mg/j, des concentrations de 10 à 660 ng/ml pour l'acébutolol et de 30 à 3000 ng/ml pour le diacétolol. [85] Dans les conditions d'un traitement chronique, les concentrations fœtales et maternelles sont à l'équilibre 4 à 6 heures après la prise médicamenteuse : l'élimination est à la fois rénale et hépatique (50%-50%). L'acébutolol et le diacétolol sont excrétés dans le lait à

des concentrations qui, pour des posologies moyennes et en l'absence d'insuffisance rénale, ne contre indiquent pas formellement l'allaitement.

2) Aténolol

- Formule chimique



- Pharmacocinétique

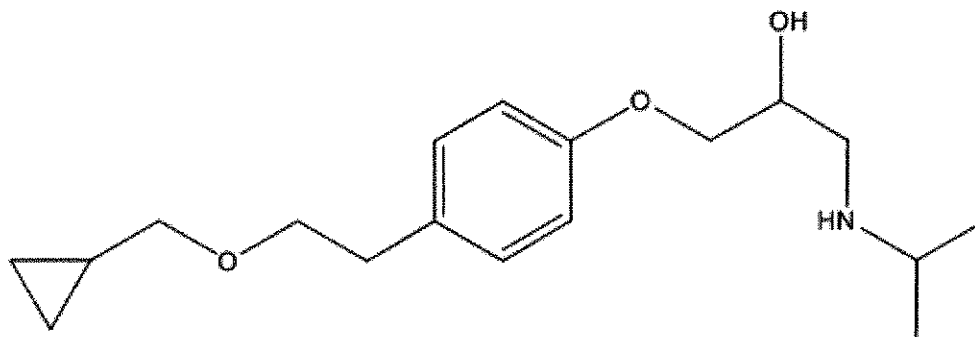
Sa biodisponibilité par voie orale est de 50%, avec une très faible variabilité interindividuelle. Sa temps de demi vie pharmacologique est longue (environ 18 heures), son élimination se fait majoritairement par voie rénale. Hydrosoluble, il semble qu'il traverse un peu moins rapidement le placenta que d'autres bêtabloquants liposolubles. Cependant, cette particularité revêt plus de signification pour l'administration unique alors que, dans les conditions habituelles avec des doses répétées, l'équilibre entre les concentrations maternelles et fœtale est rapidement atteint ; 10 à 12 heures après la prise, le rapport moyen des concentrations est de 1,13. [86] Il est également excrété dans le lait à des concentrations trois fois plus fortes que dans le plasma.

- Interactions

Il existe une interaction avec les pansements gastro-intestinaux qui diminuent l'absorption digestive de l'aténolol.

3) Bétaxolol

- Formule chimique



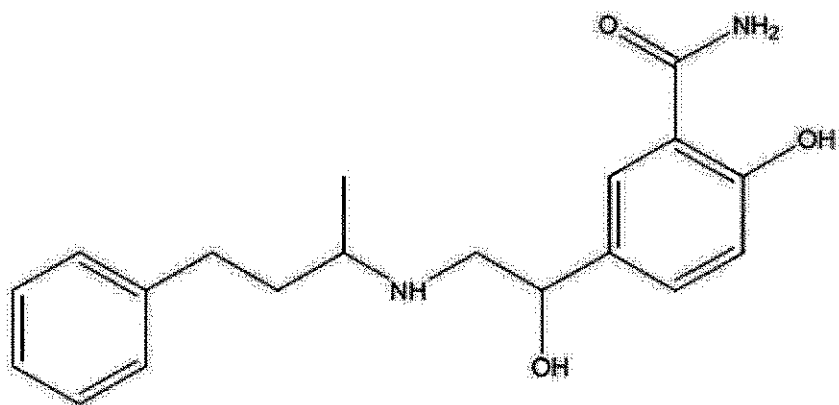
- Pharmacocinétique

Par voie orale, il est rapidement et totalement absorbé. En raison d'un effet de premier passage hépatique très faible, sa biodisponibilité est élevée (85%) et la variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques très faible. Il est métabolisé en grande partie en produits inactifs et éliminé par voie biliaire. Le temps de demi vie sanguin d'élimination est de 15 à 20 heures en dehors de la grossesse. Chez la femme qui vient d'accoucher, elle se situe dans les mêmes valeurs (16 à 22 heures). Pendant la grossesse, les concentrations observées avec des doses de 10 à 40 mg/j sont les mêmes que chez tous les adultes hypertendus. [87] Après passage transplacentaire, l'équilibre des concentrations fœtus/mère est rapidement obtenu, et leur rapport est voisin de l'unité 4 à 6 heures après la prise.

4) Labétalol

C'est un alpha-bêtabloquant non cardiosélectif.

- Formule chimique



- Pharmacocinétique

Son absorption digestive est rapide et la concentration plasmatique maximale C_{max} est obtenue à la deuxième heure. On observe un effet de premier passage hépatique. Il est éliminé par voie rénale, et sa demi vie est de 4 heures environ. Elle très comparable chez la femme enceinte (2 à 7 heures).

L'équilibre des concentrations fœtus/mère semble long à obtenir avec une variabilité interindividuelle importante. [88]

- Contre-indications

La principale contre-indication est l'insuffisance hépatique.

- Précautions d'emploi

Son utilisation est associée à une mise en garde : tout signe biologique ou clinique suggérant une atteinte hépatique doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement et interdire sa reprise.

- Interactions

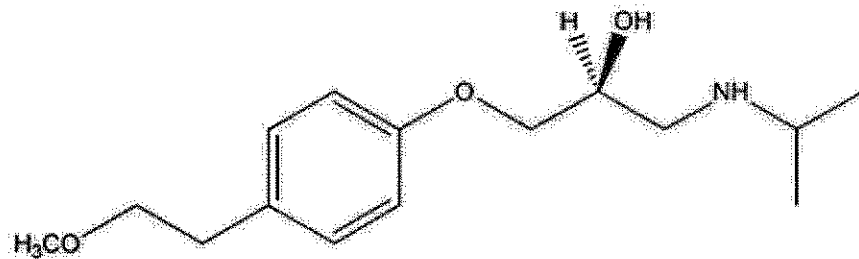
Avec la cimétidine, on observe une augmentation des taux plasmatiques du labétalol, d'où une majoration de l'activité et des effets indésirables.

- Effets indésirables

Des effets indésirables peuvent être observés au niveau du foie (hépatite avec ou sans ictère, nécrose hépatique), de la sphère nerveuse (céphalées, vertiges, crampes, fourmillements du cuir chevelu) mais aussi à type d'hypersensibilité (œdème de Quincke).

5) Métoprolol

- Formule chimique



- Pharmacocinétique

L'absorption digestive est rapide et presque complète, et la concentration plasmatique maximale C_{max} est obtenue en 1 à 2 heures. Il existe un effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité est de 50%. Il est éliminé essentiellement par voie rénale. Son temps de demi vie est de 4 heures environ, et de 3 à 8 heures dans le post-partum. En revanche, elle est beaucoup plus longue pour le métabolite hydroxylé actif (12 à 72 heures). [89] Par contraste, l'excrétion urinaire en cours de grossesse est augmentée, et, pour une même dose (100 mg), les concentrations plasmatiques sont quatre fois plus basses que celles observées à distance de l'accouchement chez une même femme. [90] Le

métoprolol et son métabolite actif traversent rapidement le placenta, l'équilibre mère/fœtus est atteint en 4 à 5 heures. Il est retrouvé dans le lait maternel à des concentrations trois fois supérieures à celles du plasma.

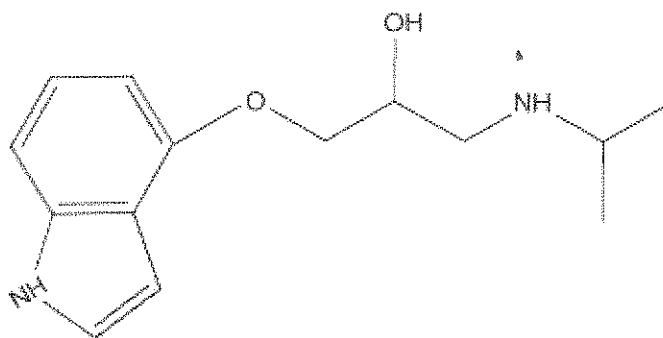
- Interactions

On a observé, en cours de grossesse, de notables interférences cinétiques entre le métoprolol et la dihydralazine. Cette dernière, à la dose de 50 mg/jour, entraîne, chez les femmes enceintes recevant 100 mg/jour de métoprolol, une augmentation de 38% de l'aire sous la courbe du métoprolol et de 88% de sa concentration maximale, le temps nécessaire pour atteindre celle-ci (Tmax) passant de 1,5 à 1 heure. [89] En revanche, le métabolite actif n'est pas affecté.

Avec la cimétidine, les taux plasmatiques du métoprolol sont augmentés avec majoration de l'activité et des effets indésirables. Avec les topiques intestinaux et le phénobarbital, les taux plasmatiques de métoprolol sont diminués.

6) Pindolol

- Formule chimique

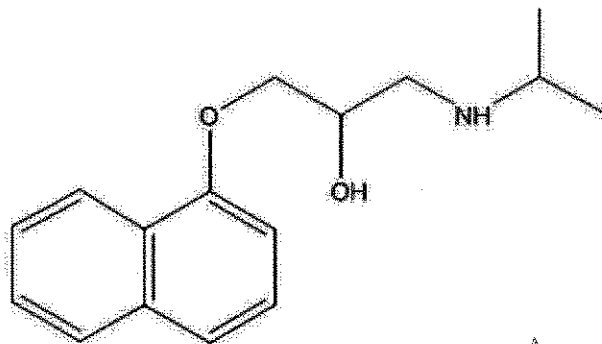


- Pharmacocinétique

L'absorption digestive est rapide, le temps maximal pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est atteint en 1 à 2 heures. Les concentrations plasmatiques varient peu d'un individu à l'autre, en raison d'un faible passage hépatique, et la biodisponibilité est élevée (85%). L'élimination est essentiellement urinaire, et le temps de demi vie est d'environ 3 heures. Chez une femme enceinte, il semble que les concentrations plasmatiques soient plus basses et le T_{max} est atteint moins rapidement que chez l'adulte bien portant. [91] L'équilibre fœtus/mère est atteint en 2 à 4 heures, et le ratio des concentrations est de 0,7 environ. Le rapport lait/plasma est de 1,6.

7) Propranolol

- Formule chimique



- Pharmacocinétique

L'absorption digestive est rapide : le T_{max} est atteint en 2 heures. Il existe une assez large variabilité de la biodisponibilité interindividuelle, et donc des concentrations plasmatiques obtenues pour une dose déterminée. La métabolisation est essentiellement hépatique, avec un effet de premier passage important. Son élimination par voie rénale n'est que de 20%. Son temps de demi

vie plasmatique est de 2 à 5 heures. De nombreux travaux ont été publiés sur sa cinétique pendant la grossesse. [92 ; 93 ; 94] Ils ne montrent pas de particularité de comportement de cette molécule chez la femme enceinte, y compris en cas d'insuffisance rénale. Le passage transplacentaire est rapide, et l'équilibre fœtus/mère est atteint en 4 à 6 heures. La fixation protéique du propranolol est significativement plus basse chez les fœtus (67%) que chez les mères (87%) ; la conséquence en est une augmentation de la fraction libre, donc active, du médicament chez l'enfant, accroissant ainsi le risque d'effets indésirables.

- **Précautions d'emploi**

Une grande prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

- **Interactions**

Comme pour certaines molécules précédemment développées, on connaît des interactions cinétiques du propranolol avec : la cimétidine, l'ergotamine, les topiques gastro-intestinaux, le phénobarbital et la rifampicine.

C. Inhibiteurs calciques

L'expérience de l'utilisation de cette classe pharmacologique au cours de la grossesse est liée autant à ses propriétés d'inhibition, de la contraction utérine qu'à ses propriétés antihypertensives. Une autre de ses particularités est liée au risque tératogène de la plupart de ces molécules. Ce risque, mis en évidence par des études toxicologiques effectuées sur l'animal, souvent en précommercialisation des produits, a été évalué récemment chez 78 femmes ayant été exposées aux inhibiteurs calciques pendant le premier trimestre de la grossesse. Les résultats ne montrent pas un risque tératogène évident. [95] En

France, leur utilisation pendant la grossesse reste déconseillée, en particulier au cours des 3 premiers mois ; certains font même l'objet d'une contre indication.

Aspects pharmacologiques communs :

Nous procéderons pour les inhibiteurs calciques comme pour les bêtabloquants, en donnant un exposé synthétique des aspects pharmacologiques communs, suivi d'une analyse plus spécifique des molécules ayant fait l'objet de travaux pendant la grossesse, validés par leur publication. Ces inhibiteurs calciques représentent une classe hétérogène dans laquelle on distingue trois groupes :

- Les dihydropyridines (nifédipine, nicardipine, nitrendipine, isradipine) ;
- Le vérapamil ;
- Le diltiazem.

Le vérapamil et le diltiazem ne seront pas traités dans notre contexte.

- Propriétés

Les inhibiteurs calciques diminuent les mouvements transmembranaires du calcium. Ils ont des effets chronotropes et inotropes négatifs ; cette dernière particularité impose une surveillance stricte si l'association aux bêtabloquants est nécessaire. Outre leurs effets sur la baisse de la pression artérielle, ils ont un effet antiangoreux.

- Contre indications

La principale contre-indication est l'hypersensibilité aux dihydropyridines.

- Précautions d'emploi

Elles tiennent essentiellement à l'état cardiaque (insuffisance cardiaque, troubles de la conduction) et aux conditions hémodynamiques précaires.

- Interactions

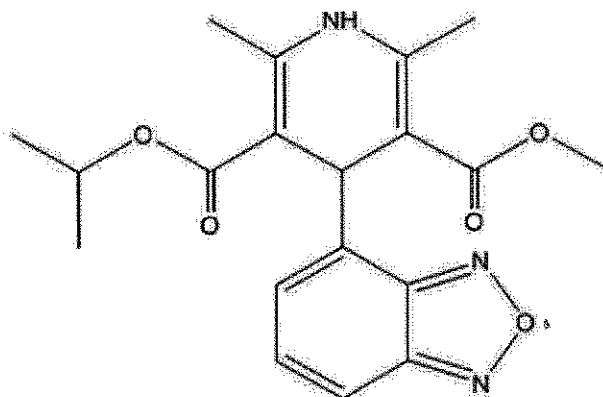
Les interactions cinétiques ou pharmacodynamiques sont très nombreuses. Signalons celles avec les bêtabloquants (hypotension, défaillance cardiaque), les corticoïdes (diminution de l'effet antihypertenseur), les antidépresseurs imipraminiques et les neuroleptiques (risque d'hypotension), la rifampicine (diminution des concentrations d'inhibiteur calcique).

- Effets indésirables

Ils sont variés. Certains s'estompent après les premières semaines de traitement : bouffées vasomotrices, céphalées, troubles digestifs, asthénie, réactions cutanées allergiques.

1) Isradipine

- Formule chimique

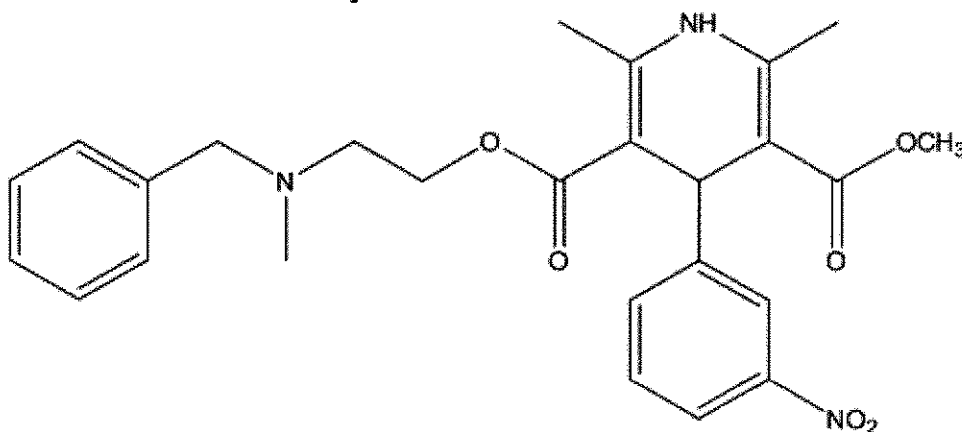


- Pharmacocinétique

L'absorption par voie orale est lente et complète, le Tmax est de 6 à 7 heures. L'effet du premier passage hépatique est important, le temps de demi vie est de 8 heures pour la forme à libération immédiate. Les métabolites sont inactifs. L'élimination se fait par voie urinaire (65%) et biliaire.

2) Nicardipine

- Formule chimique



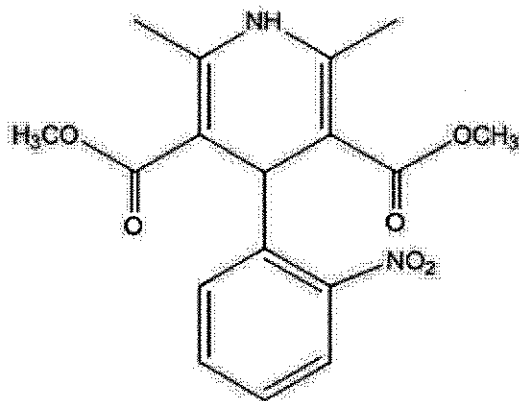
- Pharmacocinétique

L'absorption par voie orale est rapide et complète. L'élimination est à la fois biliaire et rénale. Le temps de demi vie est de 3 ou 4 heures. Elle traverse le placenta ; le rapport des concentrations fœtus/mère est de 0,50 à 1,12 après administrations orales répétées. [96] Elle passe dans le lait maternel.

3) Nifédipine

Elle est dénuée d'effet inotrope négatif, ce qui permet de l'utiliser en cas d'insuffisance cardiaque ou de l'associer aux bêtabloquants.

- Formule chimique

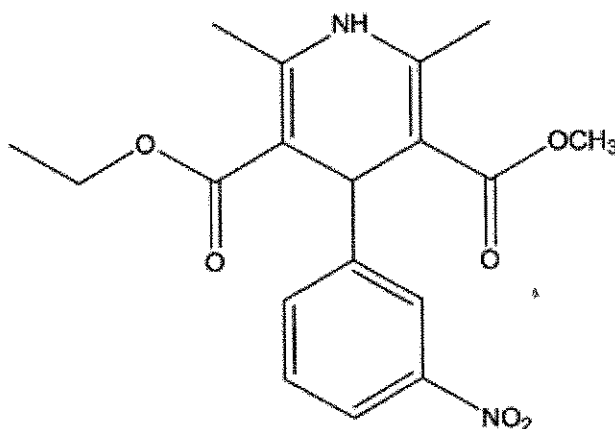


- Pharmacocinétique

L'absorption digestive est très rapide, le temps de demi vie plasmatique relativement brève : 3 à 4 heures chez l'adulte hypertendu. Chez les patientes prééclamptiques, le temps de demi vie est considérablement diminué ($1,3 \pm 0,43$ heures), ainsi que la concentration maximale ; la clairance rénale, responsable de l'élimination de 80% du médicament, est multipliée par quatre. [97] Il n'a pas été établi si cette accélération du métabolisme et de l'élimination de la nifédipine pendant la grossesse était corrélée à une diminution des effets. La molécule traverse le placenta et les concentrations maternelle et foetale sont très proches. Elle passe également dans le lait maternel.

4) Nitrendipine

- Formule chimique



- Pharmacocinétique

L'absorption digestive est pratiquement complète ; l'effet de premier passage hépatique très important a pour conséquence une biodisponibilité

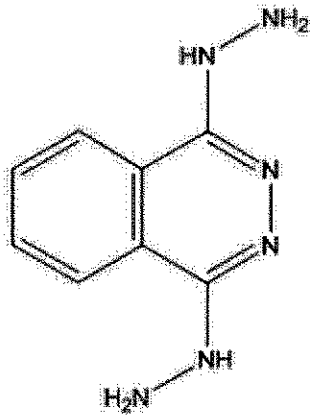
absolue très faible. Le temps de demi vie est variable (8 à 23 heures). L'élimination se fait presque à égalité par voies biliaire et urinaire.

D. Vasodilatateurs

Les antihypertenseurs vasodilatateurs constituent une classe très hétérogène : alphabloquants (prazosine), dihydralazine, diazoxide, nitroprussiate de sodium. L'expérience la mieux documentée dans la littérature concerne la dihydralazine, aussi bien en anténatal qu'en postnatal.

1) Dihydralazine

- Formule chimique



- Propriétés

Elle exerce une action vasculaire périphérique directe en produisant une vasodilatation artériolaire. Il est utilisé par voie intraveineuse : bolus IV de 5mg répété toutes les 20 minutes, jusqu'à une dose totale de 20mg. Le relais est ensuite assuré par une perfusion veineuse continue de 3 à 5 mg/h à la seringue électrique. L'hypotension obtenue détermine une tachycardie réflexe et un accroissement du débit cardiaque.

- **Contre-indications**

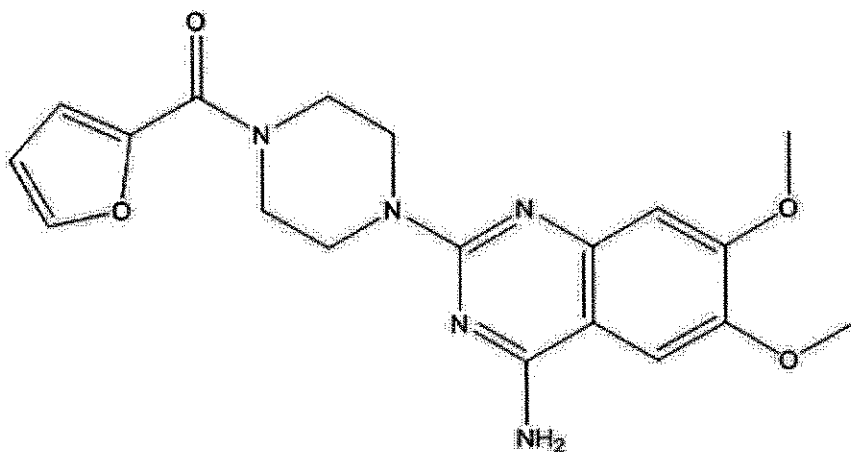
La principale contre-indication est l'insuffisance cardiaque à débit élevé.

- **Pharmacocinétique**

L'absorption digestive est rapide, la concentration maximale est atteinte en demi heure. Le temps de demi vie est bref, de l'ordre de 1 heure. La dihydralazine traverse le placenta, elle est retrouvée en quantité très faible dans le lait.

2) **La prazosine :**

- **Formule chimique :**



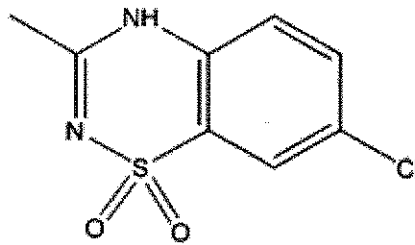
C'est un alpha bloquant qui diminue les résistances périphériques sans modification du flux rénal, ni tachycardie, ni augmentation de l'activité rénine.

[80]

Elle est très efficace et bien tolérée. Elle traverse facilement la barrière placentaire.

3) Diazoxide

- Formule chimique



C'est un vasodilatateur artériolaire. Elle est utilisée seulement en urgence dans les formes sévères et aiguës en perfusion ou en cas de souffrance foetale et de mort fœtale in utero car elle entraîne une chute rapide de la tension artérielle.

Son effet s'observe dans les 5 minutes qui suivent l'injection. Elle est surtout intéressante dans les syndromes éclamptiques du post partum. [100]

- Effets secondaires :

Tachycardie, hyperglycémie, augmentation de la bilirubine, céphalées et rétention hydro-sodée.

II. Utilisation des antihypertenseurs chez la femme enceinte

Avant de prescrire un ou plusieurs antihypertenseurs, le diagnostic d'hypertension est posé après avoir réalisé un bilan initial dans un contexte d'urgence plus ou moins grande. Outre son intérêt diagnostique, ce bilan permet de détecter les critères de gravité maternels ou fœtaux et de choisir les modalités adéquates pour débiter le traitement (en ambulatoire ou en hospitalisation).

L'ensemble de ces démarches diagnostiques et thérapeutiques est schématisé sous forme d'un arbre décisionnel (**Figure 9**).

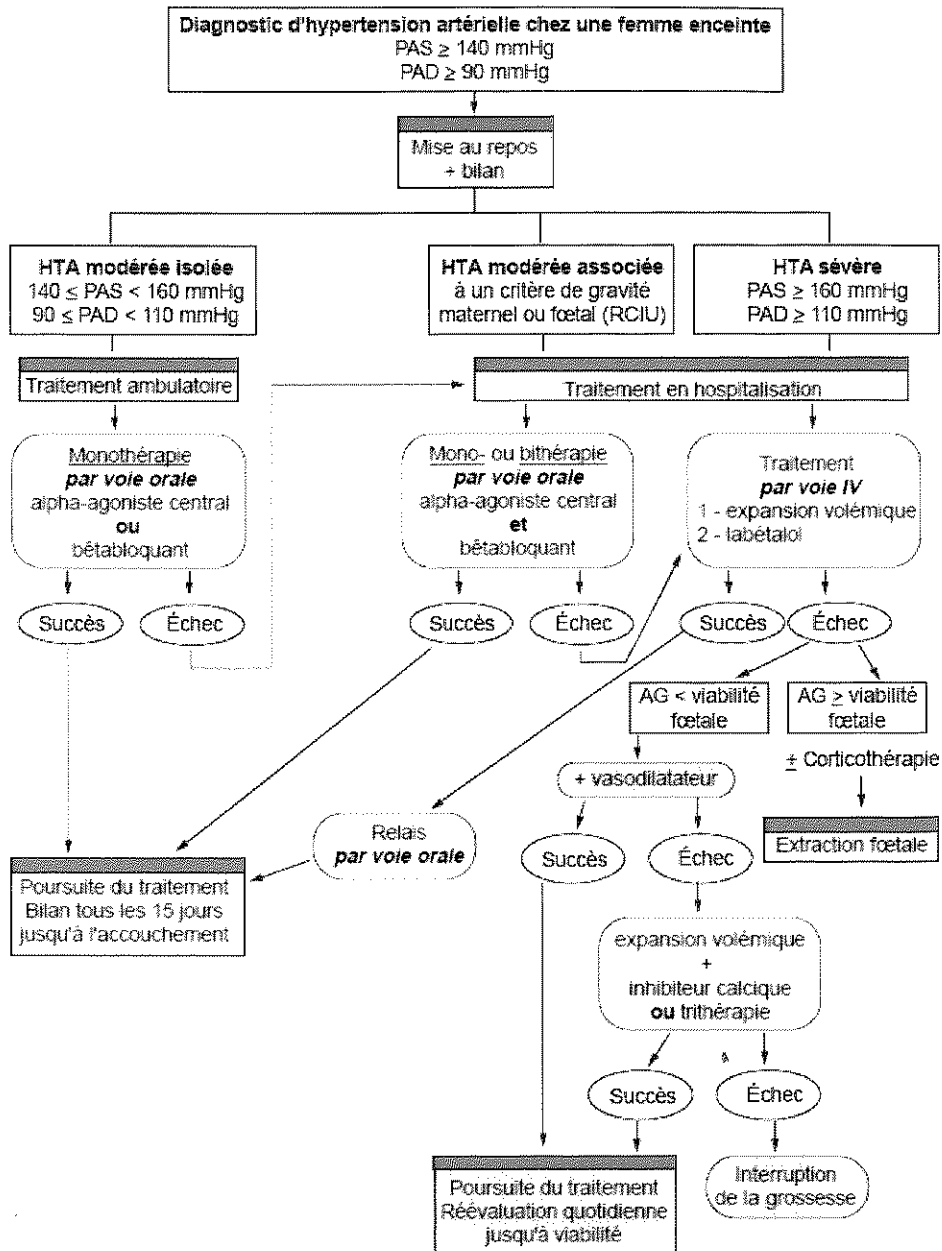


Figure 9 [101] : Arbre décisionnel d'utilisation des antihypertenseurs en obstétrique.

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ;
 HTA : hypertension artérielle ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; AG :
 âge gestationnel.

A. Diagnostic d'hypertension chez une femme enceinte et bilan initial

1) Diagnostic

Le diagnostic de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte se fait en se basant sur la définition citée dans le premier chapitre.

2) Bilan initial

Ce bilan initial clinique et paraclinique a pour but de confronter le diagnostic d'hypertension artérielle et de construire un élément de référence pour la suite de la grossesse. Il peut se faire en ambulatoire, mais aussi en hospitalisation de jour ou en hospitalisation conventionnelle de courte durée. Il sera à la fois maternel et fœtal :

- **Bilan maternel** : biologique (numération formule sanguine, plaquettes, créatininémie, uricémie, glycémie, kaliémie, bilan hépatique, protéinurie des 24 heures, examen cytobactériologique des urines) et vasculaire (enregistrement continu de la pression artérielle) ou MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle), [102] électrocardiogramme et fond d'œil ;
- **Bilan fœtal** : recherche d'une hypotrophie ou de signes de souffrance fœtale chronique : hauteur utérine, comptage des mouvements actifs, monitoring cardiaque, échographie (courbes de croissance, dépistage d'un oligoamnios, score de Manning), vélocimétrie sanguine maternelle et fœtale.

B. Traitement ambulatoire

Il convient à la prise en charge des hypertensions modérées, qu'elles soient induites par la grossesse ou chroniques et antérieures à la grossesse. La

décision de prescrire un antihypertenseur sera prise sur la constatation de l'échec ou de l'insuffisance des mesures hygiéno-diététiques (en particulier de la mise au repos strict) imposées pour obtenir la baisse tensionnelle. On débute habituellement le traitement par une monothérapie pour passer en bithérapie (initiée souvent lors d'une courte hospitalisation) si le résultat est jugé insuffisant. Dans les cas où l'hypertension modérée est associée à un critère de gravité maternel ou fœtal (retard de croissance intra-utérin), la mise sous antihypertenseur se fera en hospitalisation.

1) Intérêt des antihypertenseurs

Bien que le traitement antihypertenseur ne traite que le symptôme hypertension, son intérêt a été démontré aussi bien dans les hypertensions sévères où il prévient les hémorragies cérébrales, causes très fréquentes de décès maternels que dans les hypertensions modérés pour lesquelles il permet de prévenir l'hypertension sévère. [103] En revanche, il ne permet pas de prévenir la survenue de la protéinurie ni d'aucune autre complication. De même, il n'influence ni la fréquence de survenue d'un retard de croissance intra-utérin, ni le taux de mortalité périnatale.

2) Choix de l'antihypertenseur

Dans l'hypothèse où il ne s'agit pas d'une hypertension chronique déjà traitée, il est souhaitable d'utiliser en premier les médicaments dont les effets sur la grossesse sont connus et acceptables, car la preuve du meilleur antihypertenseur dans cette indication n'est pas faite malgré de nombreux essais comparatifs.

a) Antihypertenseurs d'action centrale

En raison de son antériorité dans le domaine et de la très large utilisation qui a été faite, l' α -méthyldopa (ALDOMET®) reste encore le médicament de première intention pour beaucoup de praticiens. Elle semble prévenir les avortements tardifs, en particulier dans les hypertensions chroniques ou gravidiques apparues avant la 20^{ème} semaine. [104, 105] Elle est prescrite à la posologie de :

- Dose initiale : 250mg 2fois/j, pendant 48 heures ;
- Dose d'entretien : augmentation de 250 mg par paliers de 48 heures, jusqu'à une dose usuelle de 0,75 à 1,5 g/jour.

L'effet indésirable le plus souvent constaté est la sédation, habituellement transitoire, survenant en début de traitement ou lors de l'augmentation des doses. Cet effet sédatif peut être un adjuvant précieux à la mise au repos des femmes enceintes. Il faut cependant rester vigilant vis-à-vis de la survenue possible de troubles psychique (cauchemars, états dépressifs) ou de troubles cardiovasculaires avec apparition (ou aggravation) d'oedèmes.

La clonidine a été également l'objet d'une large utilisation et n'a révélé à ce jour aucun effet tératogène. Elle présente les mêmes effets secondaires que l' α -méthyldopa. La posologie est progressive :

- Dose initiale : 0,15 mg au coucher ;
- Dose d'entretien : 0,15 à 0,30 mg matin et soir, sans dépasser 1mg/jour.

b) Bêtabloquants

Ils sont bien souvent aujourd'hui prescrits en première intention, sur des arguments de meilleure tolérance ou/et d'efficacité. Leur supériorité sur l' α -méthyldopa dans la prévention de l'hypertension sévère n'a pas été prouvée.

Cependant, une étude comparative avec le labétalol semblerait montrer, en monothérapie, une meilleure efficacité sur le contrôle tensionnel. [106] On peut raisonnablement penser que les autres molécules appartenant à cette même classe ne soient pas très différentes en termes d'effet sur la pression artérielle.

Le choix du bêtabloquant se base sur un produit dont la relative innocuité est documentée (acébutolol, aténolol, bétaxolol, labétalol). Logiquement, on devrait préférer les molécules bêta-1 sélectives en cas de diabète ou d'asthme peu sévère. On vérifie l'absence de toute contre-indication : hypersensibilité aux bêtabloquants, bradycardie auriculoventriculaire de deuxième ou troisième degré, maladies du sinus auriculaire et asthme sévère. Le traitement débute par des doses faibles, et l'augmentation se fait par paliers de 48 heures ou plus. On prend soin de rester dans les limites de posologies recommandées en dehors de la grossesse, en une seule prise le matin, sauf pour le labétalol (2 prises/jour) :

- Acébutolol : 200 à 400 mg/j ;
- Aténolol : 100 à 200 mg/j ;
- Bétaxolol : 10 à 20 mg/j ;
- Labétalol : 400 à 800 mg/j ;
- Métoprolol : 100 à 200 mg/j ;
- Propranolol : 160 mg/j.

c) Inhibiteurs calciques

Dans le cadre du traitement ambulatoire, deux études contrôlées ont évalué soit la nifédipine, [98] soit l'isradipine. [107] La nifédipine s'est montrée plus efficace que le repos seul pour prévenir les interruptions de grossesse pour l'hypertension sévère chez des femmes protéinuriques, tandis que l'isradipine (supérieur au placebo) n'a permis d'obtenir la baisse des chiffres tensionnels que

chez les femmes non protéinuriques. Actuellement, on peut dire que les inhibiteurs calciques ont donné pendant la grossesse des résultats similaires aux autres antihypertenseurs. Il faut noter qu'en France, ils sont déconseillés chez la femme enceinte. Leur utilisation en première intention dans les situations d'hypertension artérielle (1997) vient de rappeler qu'ils doivent être réservés à la prescription de seconde intention. [108] Comme pour les bêtabloquants, l'augmentation des posologies se fera par paliers d'au moins 48 heures, en prenant en compte les contre-indications de façon très rigoureuse. Ils ont été prescrits en obstétrique aux doses suivantes :

- Isradipine : 5 mg d'une forme à libération prolongée en une seule prise matinale. Deux prises/jour de 5 mg LP ont été testées ;
- Nicardipine : 60 mg/j en 3 prises, avec un maximum de 120 mg/j pour les formes à libération immédiate ; 100 mg/j en deux prises pour les formes à libération prolongée ;
- Nifédipine : 40 mg/j en deux prises, posologie que certains ont augmentée jusqu'à 120 mg/j.

3) Conduite du traitement

Il est important de rappeler que les antihypertenseurs ne viennent qu'en complément des mesures hygiéno-diététiques et qu'un bon contrôle tensionnel ne permet pas d'éviter la survenue de complications maternelles graves telles que l'éclampsie ou le HELLP syndrome, ou fœtales comme le retard de croissance intra-utérin, voire la mort fœtale.

a) Mise au repos complet

Elle inclut un arrêt de travail si la femme exerce une activité professionnelle, et un soutien dans ses tâches domestiques.

b) Consultation

Elle se fait tous les 15 jours, éventuellement en hospitalisation de jour : bilan clinique et paraclinique avec en particulier :

- Examen clinique et obstétrical ;
- Contrôle tensionnel ;
- Adaptation thérapeutique : on veillera à dépister aussi bien les sous-dosages thérapeutiques que les surdosages, ceux-ci pouvant provoquer des pressions artérielles trop basses pour maintenir une perfusion utéroplacentaire satisfaisante, principalement la nuit ou au repos en position allongée et majorer ainsi considérablement le retard de croissance intra-utérin. Les hypertendues chroniques recevant déjà un traitement antihypertenseur avant d'être enceintes ont bien souvent besoin d'un ajustement de posologie pendant le premier trimestre, la grossesse provoquant alors naturellement une diminution tensionnelle pouvant conduire à un surdosage thérapeutique. L'utilisation de la mesure ambulatoire de la pression artérielle MAPA peut être intéressante pour éviter cet écueil. [109] En pratique, on veillera à maintenir la pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 80 mmHg mais inférieure à 100 mmHg. Il peut arriver d'avoir à associer deux antihypertenseurs si les résultats obtenus avec le premier sont insuffisants ; enfin, on recherche d'éventuels effets indésirables propres à la classe thérapeutique choisie ;
- Recherche de la protéinurie à la bandelette réactive ou par dosage sur la diurèse des 24 heures au moindre doute ;
- Dépistage des oedèmes (prise de poids) ;

- Surveillance biologique standard avec biologie hépatique. L'uricémie est un bon facteur pronostique. Elle doit rester inférieure à 350 mmol/l, et devient très préoccupante au-delà de 600 mmol/l. Toutefois, ces valeurs seuils sont à interpréter en fonction de l'âge gestationnel. L'élévation de l'hématocrite est un signe d'aggravation de l'hypovolémie, la thrombopénie a toujours une signification de gravité (risque de coagulation intravasculaire disséminée ou de HELLP syndrome) ;
- Bilan fœtal : échographie, monitoring cardiaque, vélocimétrie sanguine. Lorsque la situation semble équilibrée, une surveillance du rythme cardiaque fœtal par télémonitorage à domicile peut être proposée.

c) Hospitalisation au moindre signe d'aggravation

En fonction de l'état de la femme et des moyens localement disponibles, cette hospitalisation pourra se faire en hospitalisation traditionnelle ou en hospitalisation à domicile.

Les principaux éléments de gravité sont :

✓ pour la mère :

- L'augmentation de la pression artérielle, surtout de la diastolique ;
- L'apparition d'une protéinurie ou d'une thrombopénie ;
- L'apparition d'oedèmes : une brusque prise de poids, la bouffissure du visage sont péjoratifs chez une femme enceinte hypertendue alors qu'ils semblent banals au cours d'une grossesse non pathologique ;
- Des céphalées, associées parfois à une discrète confusion mentale, des acouphènes, des phosphènes, une barre épigastrique, une hyperréactivité tendineuse.

✓ pour le fœtus :

- Des anomalies du rythme cardiaque fœtal, élément décisionnel majeur.
[110] Les enregistrements doivent être bi- voire triquotidiens.

L'analyse automatisée permet de détecter très précocement la réduction de la variabilité à court terme des oscillations ; la surveillance intensive s'impose lorsque cette variabilité se situe entre 3 et 5 minutes, mais l'extraction fœtale doit se faire rapidement au-dessous de 3 minutes ;

- Une hyperuricémie maternelle supérieure à 350 mmol/l ;
- L'installation ou l'aggravation d'un retard de croissance intra-utérin, surtout si le diamètre bipariétal est affecté, le retard de croissance intra-utérin confirmé par des échographies répétées qui permettront également d'apprécier l'état de sénescence du placenta, de détecter un éventuel oligoamnios ou la diminution des mouvements actifs ;
- L'existence d'une diastole nulle sur l'artère ombilicale, associée ou non à une redistribution des flux au profit du cerveau fœtal à l'examen vélocimétrique de la carotide et de l'artère cérébrale antérieure.

d) Consultation préanesthésique

Il s'agit d'une prise en charge de plus en plus multidisciplinaire, surtout dans les formes graves : évaluation clinique, biologique, discussion de la stratégie de prise en charge, incluant et évaluant le pronostic fœtal (avis du néonatalogiste), et de la technique d'anesthésie, en privilégiant chaque fois que possible l'anesthésie locorégionale.

4) Traitement antihypertenseur en urgence

C'est le traitement des poussées hypertensives révélatrices d'une toxémie ou l'aggravant. On parle d'hypertension artérielle sévère pour des systoliques

supérieures ou égales à 160 mmHg et des diastoliques supérieures ou égales à 100 ou 110 mmHg. Le traitement vise à diminuer la tension artérielle en maintenant la perfusion cérébrale maternelle et la pression de perfusion de la chambre intravilleuse et à obtenir une pression artérielle moyenne aux environs de 100 en gardant une pression artérielle systolique toujours supérieure à 140 mmHg et une diastolique toujours supérieure ou égale à 80 mmHg. Il ne se conçoit qu'en hospitalisation, instauré dans un secteur de surveillance continue et conduit par voie IV. Il peut être à lui seul responsable d'accident de souffrance fœtale aiguë voire de mort in utero en raison de l'hypotension maternelle ou simplement de la baisse trop rapide de la pression artérielle, même si celle-ci se maintient dans les limites de la normale. [111] C'est pourquoi on utilisera successivement, et de façon relativement progressive, l'expansion volémique et les antihypertenseurs, tout d'abord en mono- puis en bi-, voire en trithérapie. La surveillance maternofoetale sera étroite avec évaluation quotidienne des risques de maintien de la grossesse. Si la question de la corticothérapie de maturation pulmonaire fœtale se pose, elle pourra se faire, fractionnée en quatre doses au lieu de deux.

a) Expansion volémique

Elle doit être particulièrement prudente. Proposée en raison de l'hypovolémie liée à la maladie, elle permet parfois à elle seule d'amorcer la chute tensionnelle avant l'utilisation des antihypertenseurs.

Trois types de solutés sont disponibles : les cristalloïdes (ringer-lactate et sérum physiologique isotonique), les colloïdes (dextrans, gélatines et amidons) et l'albumine. Les dextrans et les gélatines sont contre-indiqués en France [112]

en raison de leurs risques allergiques pouvant mettre en jeu les pronostics maternel et fœtal ; les amidons n'ont pas d'AMM chez la femme enceinte.

L'albumine à 4% est utilisée à raison de 500 ml, les cristalloïdes à raison de 700 à 1000 ml. L'utilisation de tels solutés soulève le problème du type de monitoring à utiliser. Actuellement, le caractère exceptionnel de la défaillance ventriculaire gauche [113, 114] en dehors d'interventions iatrogènes sur l'équilibre hémodynamique, le risque de complication parfois gravissime du monitoring hémodynamique invasif par cathéter de Swan-Ganz, font réserver ce type de surveillance aux situations telles que l'oligurie persistant malgré un remplissage prudent, les oedèmes pulmonaires, les situations ne répondant pas à un traitement antihypertenseur classique. Ce type de surveillance est, pour certains, réservé uniquement au post-partum. [115]

Ainsi, le monitoring retenu est habituellement une mesure de la pression veineuse centrale grâce à un cathéter introduit par voie périphérique (veine basilique ou céphalique) dans ces situations où des troubles de la crase peuvent être présents.

b) Bêtabloquants

Seul le labétalol (ampoule à 100mg/20 ml) peut être recommandé pour la voie IV en obstétrique. Il sera perfusé à la seringue électrique à la dose de 10 à 20 mg/heure. Son association à la dihydralazine permet souvent de réduire les posologies et les effets indésirables de chacun, en particulier la tachycardie due à la dihydralazine. La mise en garde de l'AMM, imposant l'arrêt de la thérapeutique devant tout signe suggérant une atteinte hépatique, parfois difficile à respecter chez ces patientes dont la fonction hépatique est souvent plus ou moins perturbée.

c) Vasodilatateurs

En raison de ses propriétés vasodilatatrices périphériques, la dihydralazine a été le vasodilatateur le plus utilisé pendant longtemps. La présentation pour utilisation par voie orale n'est plus commercialisée. Sa délivrance à la femme enceinte pour l'usage IV est soumise actuellement à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Elle doit être prescrite en seconde intention après échec ou insuffisance du labétalol ou lorsque celui-ci est contre-indiqué. Elle est administrée au chronofuseur ou à la seringue électrique à raison de 1 ml/heure (ou 1mg/h) d'une solution de 25 ml de sérum salé isotonique à 0,9% contenant 1 ampoule de dihydralazine (NEPRESSOL®) (25 mg/ 2ml). On augmente toutes les heures de 1 mg, mais, si l'effet tensionnel est insuffisant après perfusion de 2 mg/h pendant 1 heure, on envisagera l'association avec un autre antihypertenseur (labétalol). Certains prescrivent de plus fortes doses. On s'abstiendra formellement d'injecter en bolus chez une femme enceinte. On peut lui associer la clonidine : 4 ampoules de 2 ml à 0,15 mg diluées dans 500 ml de sérum glucosé à 5% pour une concentration de 1,2 µg/ml ; on perfuse de 1 ml/min jusqu'à 6 ml/min. Parmi les effets indésirables de la dihydralazine, les céphalées et les douleurs abdominales gênent la surveillance de l'évolution d'une prééclampsie.

Bien que n'étant pas classé dans la pharmacopée avec les antihypertenseurs, le sulfate de magnésium peut être intéressant, en particulier en cas d'éclampsie, en raison de ses propriétés vasodilatatrices transitoires et potentialisatrices des autres antihypertenseurs. Ces propriétés s'exercent par effet direct et indirect (compétition calcique), permettant d'obtenir une augmentation de la production d'acide adénosine monophosphorique cyclique

(AMPc), une atténuation de la réponse vasculaire aux substances pressives, une diminution des taux plasmatiques de rénine-angiotensine et d'enzyme de conversion de l'angiotensine, une production de PGI₂ (prostacycline) par les cellules endothéliales. [116] Son effet compétitif avec le calcium au niveau des canaux ioniques des membres présynaptiques induit un bloc neuromusculaire significatif pour des taux sanguins de magnésium supérieurs à 8 mmol/l à partir desquels les réflexes ostéotendineux disparaissent (leur surveillance est indispensable à la conduite de traitement). Il possède ainsi des propriétés tocolytiques. Il potentialise les curares et les antihypertenseurs ; son association aux inhibiteurs calciques est contre-indiquée, car elle peut entraîner des hypotensions sévères difficilement contrôlables ; de même, il augmente les risques d'instabilité hémodynamique secondaire à l'installation de l'analgésie péridurale.

Il se présente sous forme d'ampoules de 10 ml de solution à 15% (1,5 g de sulfate). On injecte en IV un bolus de 4 g en 20 minutes, puis une perfusion continue de 1 à 2 g à la seringue électrique.

d) Inhibiteurs calciques

En France, leur administration par voie IV fait l'objet d'une contre-indication chez la femme enceinte. Ils sont encore réservés pour beaucoup d'auteurs à l'utilisation de recours après échec des précédents antihypertenseurs souvent en association avec eux. Seule la nicardipine est disponible pour la voie IV. Elle est perfusée à la dose de 1 à 6 mg/h, parfois après un bolus de 0,5 mg (ampoules à 5 mg/5 ml et 10 mg/10 ml). Un intérêt particulier de la nicardipine peut tenir à son effet tocolytique qui, dans l'hypothèse où la naissance

prématurée de l'enfant est inévitable à brève échéance, permet de gagner le temps nécessaire à l'induction de la maturation pulmonaire par les corticoïdes.

La crainte de la majoration du risque d'hémorragie du post-partum paraît injustifiée par rapport à la pratique lorsque l'administration IV est prudente et titrée (obtention de l'effet antihypertenseur par administration fractionnée de petites doses). Enfin, elle contre-indique l'emploi du sulfate de magnésium en cas d'éclampsie.

La nifédipine par voie sublinguale doit être formellement évitée, car, dans ces conditions d'administration, elle a été responsable d'hypotension artérielle maternelle brutale génératrice de souffrance fœtale aiguë.

III. Fœtus, nouveau-né et antihypertenseurs maternels

a) Fœtus, hypertension maternelle et antihypertenseurs

L'hypertension de grossesse représente, même en dehors de toute considération médicamenteuse, un lourd handicap en termes de mortalité et de morbidité pour le fœtus et le nouveau-né. La fréquence du retard de croissance intra-utérin, complication fœtale de l'hypertension de grossesse la plus fréquente et peut être aussi la plus grave, est de plus de deux fois supérieure à celle de la population non hypertendue. Il n'est ni déclenché ni aggravé par les antihypertenseurs, et les études comparatives disponibles à ce jour n'ont pas montré l'intérêt du traitement médicamenteux pour prévenir son apparition. Il convient de rappeler que la méthildopa utilisée entre la 16^{ème} et la 20^{ème} semaine de grossesse peut entraîner un retard de croissance très spécifique du périmètre crânien sans que le reste du développement corporel en soit affecté. [117]

Le taux de prématurité est toujours supérieur à celui de la population générale et, selon la gravité de l'hypertension, sa nature chronique ou

strictement gravidique, la lourdeur du traitement, son taux s'étage de 11 à 22%.

[106]

La fréquence de la souffrance fœtale aiguë est très difficile à apprécier tant les critères de diagnostic diffèrent d'une étude à l'autre. Une étude déjà ancienne mais menée sur un très large échantillon de population (plus de 6000 grossesses) a montré cependant que cette fréquence était beaucoup plus grande au cours de l'hypertension que dans la population normale mais pas plus élevée que celle des autres grossesses à haut risque. [118] D'après une étude plus récente, [103] il semblerait qu'elle apparaisse plus volontiers lors d'une aggravation de l'hypertension ou/et chez des femmes insuffisamment traitées, mais aussi en cas de traitement trop brutal. La relation étroite entre la profonde hypotension maternelle induite par l'administration d'antihypertenseurs (diazoxide, dihydralazine, labétalol, nifédipine) et la brusque altération de l'état fœtal [119 ; 120 ; 121 ; 122] ou la situation critique néonatale [123] a été largement démontrée. L'existence préalable d'un retard de croissance intra-utérin est un facteur aggravant. [124,122]

Une attention toute particulière doit être portée à la détection du moindre signe de souffrance fœtale au cours du travail ou du traitement d'une urgence hypertensive (cardiotocographie, mesure du pH sanguin in utero, oxymétrie de pouls...). On sait en effet que la tolérance à l'hypoxie d'un fœtus sous antihypertenseur maternel est nettement moins bonne que celle de témoins normaux. [125]

b) Nouveau-né et antihypertenseurs maternels

i. Risques dus aux antihypertenseurs

La naissance d'un enfant de mère hypertendue doit être considérée comme une « naissance à risque » au même titre qu'a été qualifiée de « grossesse à risque » le temps de sa gestation. Les modalités de cette naissance seront fixées par consensus multidisciplinaire, dans lequel obstétriciens, sages-femmes, échographistes, anesthésistes-réanimateurs et pédiatres néonatalogistes se seront impliqués. Dans le cas (idéal) où l'unité de lieu permet à l'information d'être véhiculée facilement, la prise en charge de l'enfant en sera simplifiée. En revanche, celui-ci doit être transféré dans une unité de soins distante du lieu de la naissance, on veillera à transmettre aux pédiatres, en même temps que l'enfant, des informations détaillées sur :

- Tous les médicaments reçus par la mère : nom précis, date de début du traitement, modalités d'administration, date et heure de la dernière dose, posologie ;
- Etat de la mère dans les heures qui ont précédé la naissance : contrôle tensionnel, protéinurie, complications, type d'anesthésie...

L'importance de l'héritage médicamenteux^a dans les difficultés d'adaptation néonatale précoce n'est plus à démontrer. On sait qu'avant la naissance, les concentrations maternelle et fœtale d'antihypertenseurs s'équilibrent rapidement lors des administrations répétées ou des perfusions IV ; le rapport des concentrations fœtus/mère se situe entre 0,4 et 1,2 selon les molécules et le délai entre la dernière administration et la naissance.

L'élimination de ces médicaments et de leurs métabolites actifs se fait beaucoup plus lentement chez le nouveau-né que chez l'adulte ; même pour les

antihypertenseurs dont la demi vie est relativement courte chez l'adulte (2 à 3 heures) on observe des demi vies plus longues pendant la première semaine de vie : habituellement plus de 12 heures, voire 50 à 70 heures suivant la molécule et/ou l'état clinique de l'enfant. Ces longues demi vies peuvent être majorées par des ascensions tardives des concentrations circulantes au 2^{ème} ou au 3^{ème} jour , ascensions qui peuvent s'expliquer par différents phénomènes, en particulier des modifications hémodynamiques et de la répartition des compartiments hydriques ainsi que la levée des shunts au niveau des secteurs profonds.

Toutes les fonctions vitales sont fragiles pendant les premiers jours de vie. Les antihypertenseurs dont les cibles sont le cœur, les vaisseaux, les poumons, le cerveau, le rein, peuvent induire des troubles de l'adaptation néonatale. De nombreuses publications ont fait état de ces troubles, documentés parfois par leur relation avec les concentrations circulantes de médicament.

Au premier plan, on peut citer les troubles cardiovasculaires : hypotension transitoire parfois sévère, rebonds hypertensifs au 2^{ème} et au 3^{ème} jour, pression artérielle basse pendant plusieurs heures voire jours, fréquence cardiaque lente permanente, brefs accès de bradycardie profonde (parfois retardés au 2^{ème} ou au 3^{ème} jour).

Les antihypertenseurs, en particulier les bêtabloquants, ont été suspectés d'avoir une responsabilité dans la survenue de détresse respiratoire ou d'apnées, par action directe sur les récepteurs bêta-adrénergiques des poumons et des centres de la commande ventilatoire. Les perturbations de la fonction rénale ont été également observées, soit par action directe sur les récepteurs rénaux, soit indirecte secondaire à des pressions de perfusion rénale trop basse.

IV. Autres traitements

A. Traitement préventif

Il doit :

- Etre institué précocement avant que n'apparaissent les anomalies dues à l'invasion trophoblastique ; [3]
- Avoir une action antithrombotique voire anti-inflammatoire ;
- Rétablir la balance entre la prostacycline et le thromboxane par inhibition sélective du thromboxane.

L'utilisation de l'aspirine à faible dose (0,5 – 1g/24h) avant la 19^{ème} semaine d'aménorrhée (12^{ème} et 16^{ème} semaine d'aménorrhée) chez les sujets à risque continue d'avoir beaucoup d'adeptes.

Elle est préconisée chez les femmes à risques d'hypertension artérielle gravidique :

- Antécédents de retard de croissance intra utérin, d'hématome rétroplacentaire, prééclampsie, éclampsie, mort foetale intra utérine lors des grossesses précédentes ;
- Indice de Pourcelot égal à 58 à 2 reprises entre la 18^{ème} et 24^{ème} semaine d'aménorrhée avec persistance d'une incisure proto-diastolique de la courbe de flux, le "Noch" ;
- Test à l'angiotensine II positif.

Si elle prévient la prééclampsie et le retard de croissance intra utérin, elle est en train d'être abandonnée car selon une étude randomisée il n'y aurait pas de différence significative avec le placebo. De même malgré les essais de prévention par l'aspirine à faible dose la prévalence de la prééclampsie n'a pas changé.

Effets Collatéraux de l'aspirine :

- Fermeture prématurée du canal artériel ;
- Hypertension artérielle pulmonaire ;
- Dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale ;
- Oligoamnios.

B. Les Anticonvulsivants :

1) Les Benzodiazépines :

Exemples : Diazépan : VALIUM®

Clorzébate dipotassique : TRANXENE®

Clonazépan : RIVOTRIL®

Elles sont utilisées en 1^{ère} intention dans les pays francophones. Elles ont des effets sédatifs et anxiolytiques permettant ainsi le contrôle du facteur neurotonique de l'hypertension artérielle. Elles ont également une action utéro-relaxante et sont très efficaces par leurs actions directes sur le système nerveux central.

La dose quotidienne per os varie entre 4 à 10mg.

- Diazépan : En urgence son administration se fait soit par bolus de 0,2 à 0,4mg/kg en IV à renouveler au besoin, soit par perfusion sans dépasser 1mg/kg. Selon Lansac et Coll [2] 50mg de diazépan dans 50cc de sérum glucosé isotonique

Effets secondaires :

- Risque de défaillance respiratoire maternelle ;
- Dépression respiratoire, hypoglycémie et hypotonie à la naissance ; [100]
- Troubles de la thermorégulation et difficulté de succion.

2) Le Phénobarbital

Selon Merviel et Coll : [126] le Phénobarbital : 20mg/kg en perfusion lente de 10minutes.

C. Anesthésie Générale : thiopental [100]

Il est utilisé dans l'état de mal éclamptique après échec des autres thérapeutiques.

D. Prévention de la maladie des membranes hyalines :

Elle se fait par des cures de corticoïdes qui entraînent une accélération de la maturité pulmonaire. Cette thérapeutique doit être instituée entre la 26^{ème} et la 34^{ème} semaine d'aménorrhée.

Protocole :

- 6mg en IM ou en IV 2 fois par jour pendant 2 jours toutes les semaines.
- Risque d'oedème aigu pulmonaire chez les patientes sous alpha mimétiques.

[126]

Produits utilisés: Bétaméthasone (CELESTENE®)

Déxaméthasone (SOLUDECADRON®)

E. Le traitement Obstétrical : le traitement radical

a) Evacuation utérine [127; 75; 100; 128]

C'est le seul traitement réellement efficace dans la prééclampsie (induite par la grossesse) et dans les formes sévères avec complications aiguës menaçant la vie maternelle et ou foetale ou résistantes au traitement médical.

Il est primordial et est fonction de la gravité de l'hypertension artérielle et de l'état de maturité foetale. De préférence il sera pratiqué après la 34^{ème} semaine d'aménorrhée car l'objectif recherché est de permettre la naissance d'un

enfant viable avec toutes ses facultés physiques et neurologiques. Une fois la décision prise se pose le problème de la voie d'accouchement. Cette dernière doit être la résultante de l'évaluation du risque maternel et foetal et des conditions obstétricales (Bassin, utérus, présentation).

b) L'accouchement par voie basse :

Spontané ou déclenché, il est réservé aux hypertensions artérielles modérées ou contrôlées sans retentissement materno-foetal grave, avec une croissance foetale satisfaisante et une absence de souffrance foetale et cela lorsque les conditions obstétricales mécaniques sont favorables (Score de Bishop > 8).

Il nécessite une surveillance materno-foetale accrue en raison du risque de complications aiguës.

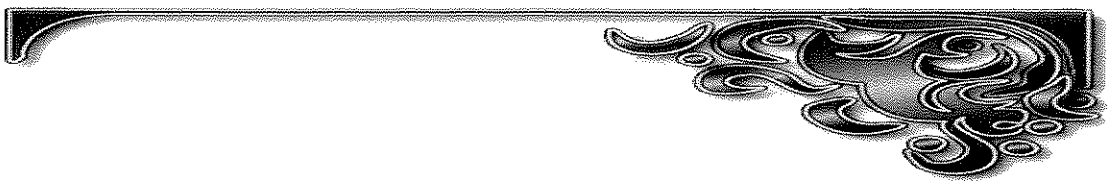
Il peut être naturel ou instrumental surtout lorsque apparaît une complication aiguë en fin de dilatation.

Souvent il nécessite une anesthésie générale au Thiopental ou une anesthésie péridurale (risque d'hypotension, respect des contre-indications : troubles de la coagulation).

c) L'accouchement par césarienne

Il s'agit en général de césarienne d'urgence réservée aux formes graves soit pour un sauvetage maternel soit pour un sauvetage foetal.

La césarienne est pratiquée en cas de souffrance foetale, score de Bishop mauvais, tension artérielle mal contrôlée, états maternels exigeant une évacuation utérine urgente (rétinopathie hypertensive sévère et pour certains la prématurité). [75]



Chapitre 5

Conduites à tenir après l'accouchement



I. Conduite à tenir dans le post-partum

a) Mesures générales

- Examen anapathomopathologique du placenta : la présence d'infarctus multiples est un signe de gravité rétrospective ;
- Les complications maternelles sont encore possibles dans les suites de couche : poussée hypertensive, éclampsie, Coagulation intravasculaire disséminée, HELLP syndrome. L'hypertension artérielle peut mettre plusieurs semaines à disparaître ;
- La contraception : il faut éviter les oestroprogestatifs. On doit préférer les micro-progestatifs et les contraceptifs mécaniques.

b) Poursuite ou arrêt du traitement

En règle générale, l'arrêt d'un traitement antihypertenseur doit être progressif. Dans le cas particulier du post-partum, on gardera à l'esprit l'éventualité toujours possible de la survenue d'une crise d'éclampsie, ce qui motivera la prudence et le soin avec lesquels on surveillera la patiente.

La question de l'arrêt du traitement ne se pose que pour l'hypertension apparue en cours de grossesse. Pour l'hypertension chronique, on envisage le réajustement thérapeutique progressif avec les mêmes antihypertenseurs et les mêmes posologies qu'avant la grossesse, et cela au cours de la première semaine du post-partum.

Pour l'hypertension apparue en cours de grossesse, la vitesse d'arrêt du traitement est fonction de la gravité de l'hypertension avant l'accouchement et des chiffres tensionnels obtenus sous traitement pendant le post-partum. Dans tous les cas, le traitement est poursuivi pendant les 4 à 5 premiers jours, à doses moyennes si la tension artérielle est contrôlée et stable, par voie orale d'emblée

ou après 24 à 48 heures de voie IV. Dès la deuxième semaine de post-partum, si la tension artérielle s'est rapidement normalisée, on peut envisager la diminution prudente du traitement pour aboutir à l'arrêt 1 mois après l'accouchement.

Cependant, il n'est pas rare que le traitement soit maintenu 1 à 2 semaines de plus.

c) Bilan néphrotique

Il est habituel de pratiquer un bilan néphrologique entre le cinquième et le septième jour du post-partum et un second 2 à 3 mois plus tard. Ce dernier devra être planifié avant la sortie de maternité.

Dans le post-partum immédiat, seul un bilan clinique et biologique devrait suffire en l'absence de symptomatologie rénale sévère. Deux mois après l'accouchement, on doit réaliser dans tous les cas un bilan clinique, biologique et échographique. L'urographie et la ponction-biopsie rénale devraient être réservées au bilan réalisé en seconde intention, sur signes d'appel des résultats du précédent bilan, ou en raison d'un contexte de néphropathie préexistant à la grossesse.

d) Allaitement

Dans l'immense majorité des cas, l'allaitement peut être envisagé, même si la mère continue à prendre son traitement antihypertenseur, quel qu'il soit. Toutefois, il serait préférable qu'une surveillance médicale de l'enfant puisse être assurée dans les premiers jours de vie, surtout si celui-ci présente par ailleurs des signes d'imprégnation par les antihypertenseurs reçus in utéro.

e) Surveillance du nouveau-né

Même si, d'emblée, l'enfant va bien, on doit surveiller la tension artérielle, les fréquences cardiaque et respiratoire et la diurèse.

- La tension artérielle : elle doit être prise pendant le sommeil, deux fois/24 heures, pendant 48 heures. Normalement, elle doit augmenter progressivement du 1^{er} jour au 3^{ème} jour. Les enfants à risque d'hypotension grave, et donc à surveiller en milieu spécialisé, sont ceux dont la tension artérielle est soit basse d'emblée, soit à la limite inférieure de la normale sans augmentation au 2^{ème} jour.
- Les fréquences cardiaque (au stéthoscope) et respiratoire (observation clinique).
- La diurèse : noter la présence de mictions en salle de travail ou de césarienne et par la suite lors des changes.

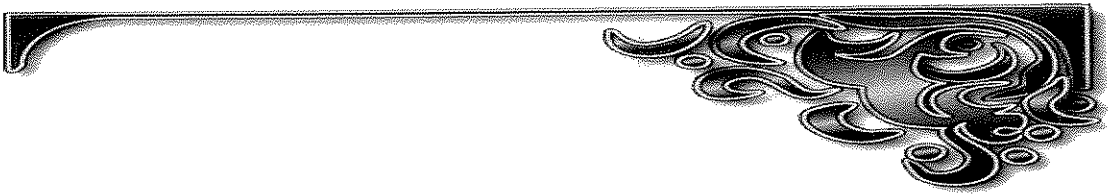
Cette surveillance pourra se faire au chevet de la mère, si l'enfant est né à terme, sans retard de croissance sévère, sans hypoxie intra-partum. Elle sera maintenue au 2^{ème} jour, même en l'absence de troubles au 1^{er} jour.

II. Conduite à tenir pour les grossesses ultérieures

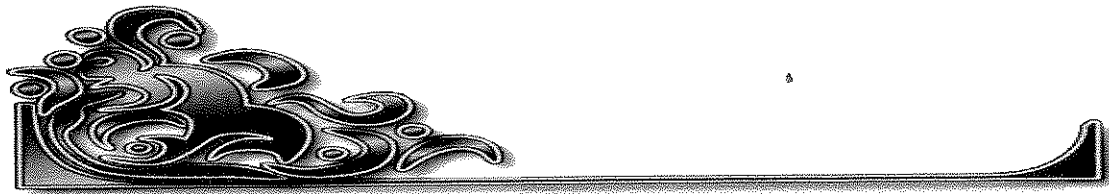
En cas d'hypertension artérielle chronique la grossesse doit être planifiée par des consultations préconceptionnelles.

En cas de risque vasculaire il faut prévoir :

- Un doppler dès le 5^{ème} mois de la grossesse car les altérations observées précèdent de plusieurs semaines l'apparition d'une hypertension artérielle et du retard de croissance intra utérin.
- Un traitement préventif par l'aspirine à faibles doses dont l'efficacité est prouvée mais limitée.



Conclusion



Les désordres hypertensifs de la grossesse demeurent une pathologie fréquente et une menace maternelle et foetale grave dans le monde entier mais à différents degrés.

Au Maroc, ils constituent la principale cause de mortalité maternelle et périnatale. Les complications foetales sont fréquentes et graves entraînant une mortalité néonatale élevée.

La mauvaise qualité du suivi prénatal, le dépistage tardif de l'hypertension artérielle, l'absence de prise en charge adaptée et efficace sont les facteurs favorisant de cette mortalité.

Devant cette association redoutable, hypertension artérielle et grossesse, certains impératifs s'avèrent d'une absolue nécessité, tels que le dépistage précoce de l'hypertension artérielle et une prise en charge rapide, adaptée et efficace des cas diagnostiqués.

Le dépistage de l'hypertension artérielle est primordial au cours des consultations prénatales. Une prise en charge rapide et efficace des cas diagnostiqués peut diminuer la morbidité materno-foetale grâce à un diagnostic précoce de l'apparition de complications.

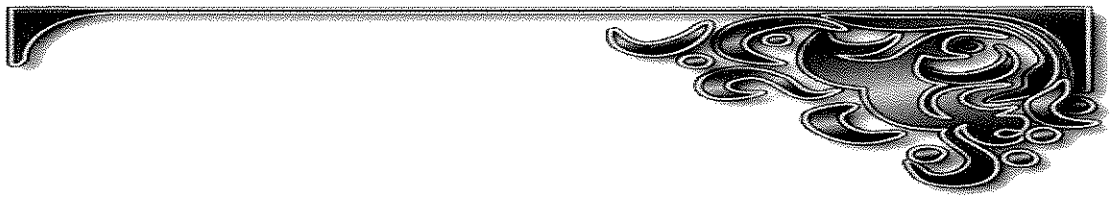
La toxémie gravidique ou prééclampsie reste la forme la plus grave pour la mère et le fœtus et nécessitant une prise en charge multidisciplinaire par une équipe de spécialistes (gynécologues, obstétriciens, pédiatres...).

Par ailleurs, le pharmacien, par sa disponibilité permanente au service du citoyen et par ses connaissances doit jouer un rôle très important dans l'orientation des femmes enceintes aux services concernés pour le dépistage précoce d'une éventuelle anomalie.

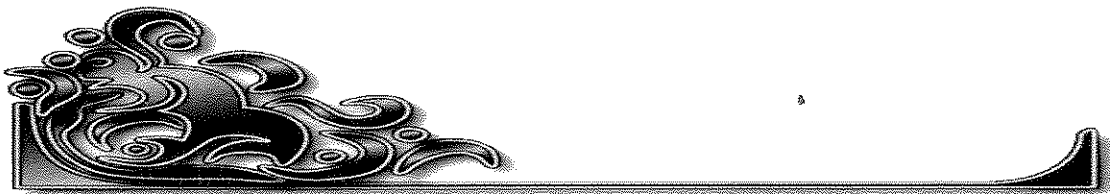
Enfin, il faut prendre certaines mesures pour palier à cette pathologie :

- Insister sur la prévention de l'hypertension artérielle lors de la grossesse ;

- Surveiller la tension artérielle régulièrement lors de la grossesse, et après l'accouchement ;
- Adapter un éventuel traitement antihypertenseur préexistant en tenant compte des contre-indications ;
- En cas d'hypertension artérielle non sévère, l'indication d'un traitement est à discuter ;
- En cas d'hypertension artérielle sévère, l'hospitalisation est nécessaire avec traitement, même en l'absence de preuve clinique d'efficacité ;
- L'amélioration de la qualité de soins intensifs en milieu obstétrical et néonatal, une stratégie préventive de la maladie hypertensive sont des mesures à intégrer dans nos systèmes de santé, pour contribuer à diminuer la mortalité maternelle.



Résumé



Résumé

Au Maroc, les désordres hypertensifs de la grossesse constituent encore une des principales causes de mortalités maternelle et périnatale malgré les progrès réalisées.

Le but de ce travail est :

- De mettre la lumière sur l'association hypertension artérielle et grossesse,
- Mieux informer le personnel de santé des risques de cette pathologie, qui conduit à la mort maternelle et fœtale en l'absence de prise en charge adaptée et efficace.

Pour cela, après la définition et la classification des désordres hypertensifs de la grossesse, ce travail présente une étude détaillée de la physiopathologie et de la clinique de l'hypertension de la grossesse.

Les traitements antihypertenseurs et les conduites à tenir viennent compléter cette étude.

A la fin, en annexe un tableau récapitule les molécules antihypertensives, utilisées pour le traitement de l'hypertension artérielle de grossesse, commercialisées au Maroc, leurs noms de spécialités, leurs présentations et leurs prix.

Abstract

In Morocco, hypertensive disorders of pregnancy are still a major cause of maternal and perinatal mortality despite the progress made.

The aim of this work is:

- To shed light on the association of hypertension and pregnancy,
- To better inform health personnel of the risks of this disease, which leads to maternal and fetal death in the absence of appropriate management and effective.

To do this, after the definition and classification of hypertensive disorders of pregnancy, this work presents a detailed study of the pathophysiology and clinical hypertension of pregnancy.

Antihypertensive therapy and behavior to be complete this study.

In the end, attached a table summarizing the antihypertensive drugs, used for the treatment of hypertension of pregnancy, commercialized in Morocco, their names specialties, their presentations and their prices.

الملخص

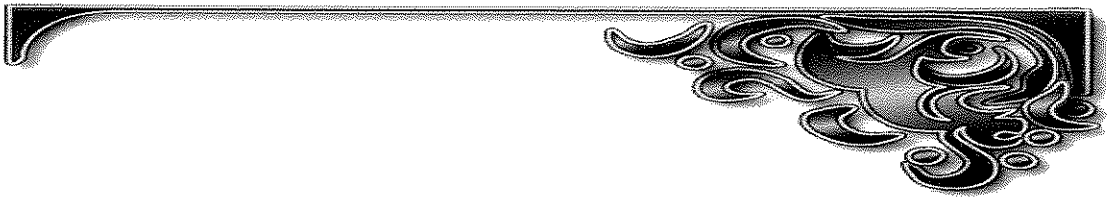
تشكل اضطرابات ارتفاع ضغط الدم خلال فترة الحمل واحدة من الأسباب الرئيسية لوفيات الأمهات وحديثي الولادة في المغرب على الرغم من التقدم المحرز. يهدف هذا البحث إلى :

- تسليط الضوء على ارتفاع ضغط الدم المرتبط بالحمل؛
- توعية العاملين بالصحة بمخاطر هذا المرض الذي يؤدي إلى وفاة الأم و الجنين في غياب الرعاية المناسبة و الفعالة.

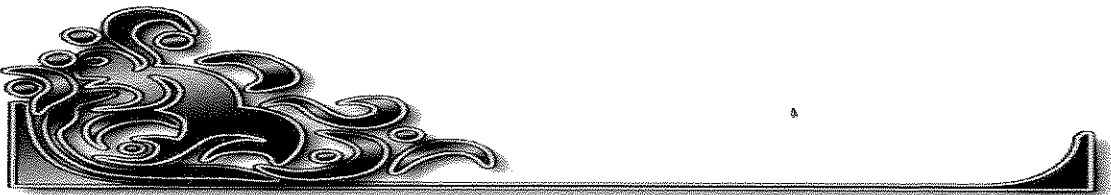
من أجل هذا، و بعد تعريف و تصنيف اضطرابات ضغط الدم خلال فترة الحمل، يقدم هذا البحث دراسة مفصلة للفيزيولوجيا المرضية و الدراسة السريرية لارتفاع ضغط الدم خلال فترة الحمل.

تكمل هذه الدراسة، العلاجات المخفضة للضغط الدموي و المسطرة الواجب إتباعها بعد الولادة.

و في الأخير، يضم الملحق جدولاً لمختلف الأدوية المخفضة للضغط الدموي، المستعملة لعلاج ارتفاع ضغط الدم خلال فترة الحمل، و المسوقة في المغرب، أسماؤها التجارية، تقديمها و ثمنها.



Annexe

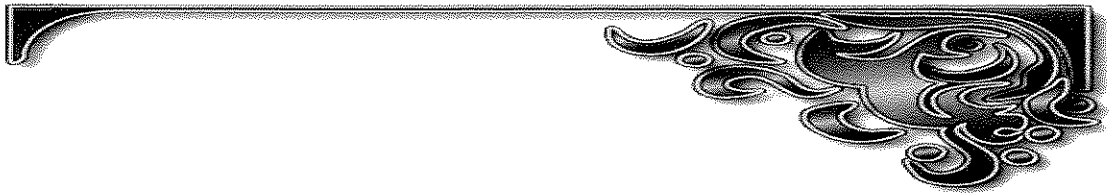


**Les principaux antihypertenseurs utilisés dans le traitement de
l'hypertension artérielle chez la femme enceinte, commercialisés au Maroc**

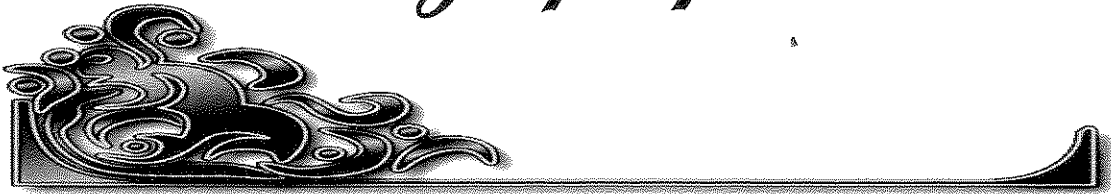
[129]

Classes pharmacologiques	DCI	Spécialité	Présentation	PPM
Antihypertenseurs d'action centrale	Clonidine	CATAPRESSAN	- Cps séc.0, 15 mg /boite 20 - sol.inj.IM, IV lente, perf. 0,15 mg/ml /boite 30	25,40 139,20
	α -Méthyldopa	ALDOMET	- Cps 250 mg /boite 30 - Cps 500 mg /boite 30	49,10 56,20
Bêtabloquants	Acébutolol	SECTRAL	- Cps enrob.200mg /boite 20 - Cps enrob.400mg /boite 30	37,80 104,65
	Aténolol	TENORMINE	* Cps séc.100mg/boite 14	60,60
			- Cps séc.100mg/boite 28 - Sol.inj.p.perf IV,5mg/10ml/boite 5	119,85 73,20
Bétaxolol	KERLONE	- Cps séc.enrob.20mg/boite 28	152,50	

	Métoprolol	LOPRESSOR LP	- Cps enrob.séc.LP 200mg/boite 14 - Cps enrob.séc.LP 200mg/boite 28	62,40 114,50
	Pindolol	VISKEN	- Cps 5mg/boite 50	56,10
	Propranolol	AVLOCARDYL	- Cps séc.40mg/boite 50 - Gél.LP 160mg/boite 28 - Sol.inj.p.perf.IV 5mg/5ml/boite 5	41,85 93,20 21,60
Inhibiteurs calciques	Nicardipine	LOXEN	- Cps séc.20mg/boite30	70,90
	Nifédipine	ADALATE	-Gél.10mg/boite 30 - Gél.10mg/boite 100	73,30 235,85
Vasodilatateurs	Dihydralazine	NEPRESSOL	- Sol.inj.IM,IV 25mg/boite 5	66,00



*Références
bibliographiques*



- 1) **Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy.** Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S1-S22.
- 2) **Lansac J, Berger C, Magnin G.** Hypertension artérielle et grossesse Obstétrique pour le Praticien 3è édition Masson, 1997 ; 165-176.
- 3) **Beaufils M.** Hypertension gravidique. Encyclopédie médicochirurgicale (éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Néphrologie-Urologie, 18-058-D-10, gynécologie/obstétrique, 5-036-A-10, Cardiologie, 11-302-K-10, 2001,15.
- 4) **Report of the National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy.** Am J Obstet Gynecol 2000; 184:S1-22.
- 5) **Haddad B, Sibai BM.** Chronic hypertension in pregnancy. Ann Med 1999; 31: 246-52.
- 6) **Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25:1105-87.
- 7) **Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al.** Risk Factors for preeclampsia, abruptio placentae , and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National institute of child health and human development network of maternal-fetal medicine units . N Engl J Med 1998; 339:667-71.
- 8) **Cooper DW, Hill J A, Chesley LC, Bryans CI.** Genetic control of susceptibility to eclampsia and miscarriage . Br J Obstet Gynaecol 1988; 95:644-53.

- 9) **Lain KY, Roberts JM.** Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002; 287:3183-6.
- 10) **Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN.** History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia : A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1013-8.
- 11) **Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al.** Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344:867-72.
- 12) **Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT.** The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia . *N Engl J Med* 2002;346:33-8.
- 13) **Duckitt, Harrington D.** Risk Factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
- 14) **Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA.** Molecular epidemiology of preeclampsia. 2003;58(1):39-66.
- 15) **Younis JS, Samueloff A.** Gestational vascular complications. 2003;16(2):135-51.
- 16) **Roberts JM, Lain KY.** Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. 2002;23(5):359-72.
- 17) **Lain KY, Roberts JM.** Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. 2002; 287(24):3183-6.
- 18) **Sibai BM.** Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. 2005;105(2):402-10.
- 19) **Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW.** Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. 1997;157(6):715-25.

20) Les résultats de l'enquête sur la population et la santé familiale 2003-2004 publiée par le Ministère de la Santé.

21) **Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Hibbard JU, Berger DS, Lindheimer MD, et al.** Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy: role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *circulation* 1997;95:2407-15.

22) **Khalil RA, Granger JP.** Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia : lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283:R29-R45.

23) **Cockell AP, Poston L.** Flow –mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension* 1997; 30:247-51.

24) **Conrad KP, Novak J.** Emerging role of relaxin in renal and cardiovascular function. *Am J Physiol Regular Integr Comp Physiol* 2004;287:R250-R261.

25) **Davison JM, Dunlop W.** Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980;18:152-61.

26) **Edouard D.** Prééclampsie/ Eclampsie. *Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tout droits réservés), Anesthésie-Réanimation, 36-980-A10, Obstétrique, 5-071-B-30, 2003, 15p.*

27) **Tihtonen KM, Koobi T, Uotila JT.** Arterial stiffness in preeclampsia and chronic hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:180-6.

28) **Beaufil M, Uzan S, Donsimoni R, Brault D, Colau JC.** Metabolism of uric acid in normal and pathologic pregnancy. *Contrib Nephrol* 1981 ;25 :132-6.

29) **Roberts JM, Redman CW.** Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51 [published erratum appears in *Lancet* 1993;342:504] [see comments]

- 30) **Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH.** Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003;361:1511-7.
- 31) **Sugawara J, Mitsui-Saito M, Hayashi C, Hoshiai T, Senoo M, Chisaka H, et al.** Decrease and senescence of endothelial progenitor cells in patients with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5329-32.
- 32) **Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al.** New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2440-8.
- 33) **Ness R, Roberts J.** Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: an hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1365-70.
- 34) **Redman CW, Sargent IL.** Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.
- 35) **Aardema MW, Saro MC, Lander M, De Wolf BT, Oosterhof H, Aarnoudse JG.** Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and poor outcomes of hypertensive pregnancy: two different pathophysiological entities? *Clin Sci* 2004;106:377-82.
- 36) **Vatten LJ, Skjaerven R.** Is preeclampsia more than one disease? *BJOG* 2004;111:298-302.
- 37) **Piering W, Garancis J, Becker C, Beres J, Lemann JJ.** Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case and 25-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 1993;21:310-3.

- 38) Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al.** human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139-51[see comments].
- 39) Xia Y, Wen HY, Kellems RE.** Angiotensin II inhibits human trophoblast invasion through AT I receptor activation. *J Biol Chem* 2002;277:24601-8.
- 40) Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP.** Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta* 2004;25:763-9.
- 41) Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I.** Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-59.
- 42) Kadyrov M, Kingdom JC, Huppertz B.** Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:557-63.
- 43) Robillard P, Hulseley T, Penanin J, Janky E, Miri E, Papiernik E.** association of pregnancy- induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344:973-5.
- 44) Dr P. Carmeliet, J Clin Invest 2003 ; 111 :600-2.**
- 45) Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al.** Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1(sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.

- 46) Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant Jf, Pignon MR, Noel A, et al.** Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients : pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555-63.
- 47) Ahmad S, Ahmad A.** Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ res* 2004;95:884-91.
- 48) Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, et al.** Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160:1405-23.
- 49) Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al.** Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 ;350:672-83.
- 50) Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al.** urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85.
- 51) Hertig A, Berkane N, Lefevre G, Toumi K, Marti HP, Capeau J, et al.** Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem* 2004;50:1702-3.
- 52) powers RW,Robert JM, Cooper KM,Gallaher MJ, Frank MP,Harger GF,et al.** Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 concentration are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:185-91.

- 53) **Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al.** First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:770-5.
- 54) **Wolf M, Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis KV, Epstein FH, et al.** Circulating levels of the antiangiogenic marker sFlt-1 are increased in first versus second pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:16-22.
- 55) **Lam C, Lim KH, Karumanchi SA.** Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077-85.
- 56) **Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al.** Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-9.
- 57) **Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al.** Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006 ;355 :922-1005.
- 58) **Wallukat G, Homuth V, Fisher T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, et al.** Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 1999;103:945-52.
- 59) **Dechend R, Homuth V, Wallukat G, Kreuzer J, Park JK, Theuer J, et al.** AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclampsia patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation* 2000;101:2382-7[see comments].
- 60) **Walther T, Wallukat G, Jank A, Bartel S, Schultheiss HP, Faber R, et al.** Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alteration in the uteroplacental vasculature. *Hypertension* 2005;46:1275-9.

61) Dechend R, Viedt C, Muller DN, Ugele B, Brandes RP, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation* 2003;107:1632-9.

62) Dechend R, Gratz P, Wallukat G, Shagdarsuren E, Plehm R, Brasen JH, et al. Agonistic autoantibodies to the at1 receptor in a transgenic rat model of preeclampsia. *Hypertension* 2005;45:742-6.

63) Levine RJ, Qian C, Leshane ES, Yu KF, England LJ, Schisterman EF, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:707-13.

64) Faas MM, schuiling GA, Baller JF, Vissher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia : ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats[see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:158-64.

65) Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response—a review. *Placenta* 2003;24(suppl A):S21-S27.

66) Goswami D, Tannetta DS, Magee LA, Fuchisawa A, Redman CW, Sargent IL, et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta* 2006;27:56-61.

67) Signore C, Mills JL, Qian C, Yu K, Lam C, Epstein FH et al. circulating angiogenic factors and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108:388-44.

68) Uzan S, Beaufils M, Uzan M. HTA et grossesse In : Papiernik E, Cabrol D, Pons J.C. *Obstétrique. Médecine sciences Flammarion*, 1995 : 793-824

69) Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance

between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. Am J Obstet Gynecol 1991;165(6Pt1):1695-700.

70) Zemel MB, Zemel PC, Berry S, Norman G, Kowalczyk C, Sokol RJ, et al. Altered platelet calcium metabolism as early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. N Engl J Med 1990;323:434-8 [published erratum appears in N Engl J med 1992;326:647] [see comments].

71) Sibai B, Dekker G, Kupfermine M. Preeclampsia. Lancet 2005 ;365 :785-99.

72) Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet gynecol 2000;183:S1-s22.

73) Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002;186:66-71.

74) Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. Obstet Gynecol 1994;84:626-30.

75) Lansac J, Berger C, Magnin G. Hypertension artérielle et grossesse
Obstétrique pour le Praticien 3^e édition Masson, 1997 ; 165-176

76) Pierre F, Forteville F. Hypertension artérielle de la grossesse : Diagnostic, Complications, Traitement. Impact Internat Gynécologie Obstétrique, Mars 1997 ; 18 : 135-145

77) Lewin F, Dumont A, Lepercq J. Mort foetale in utero In Papiernik E, Cabrol D, Pons J.C Obstétrique. Médecine sciences Flammarion, 1995 ; 575-584

- 78) **HTA et grossesse.** Faculté de médecine ULP F 67000 strasbourg; Année 2004-2005; Module de la conception à la naissance.
- 79) **Sibai B.M, Gordon T, Thom E et al.** Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women : a prospective multicenter study .Am J.obstet. Gynecol, 1995; 172 : 642-648
- 80) **Guerad P, Gamberre M, Xeridat B.** L'hypertension artérielle de la grossesse. Mise au point thérapeutique.Rev.fr.gynecol.obstet, 1980 ; 75, 5 : 231-238.
- 81) **Boutrouy MJ, Gissona CR, Legagneur M.** Clonidine :placental transfer and neonatal adaptation. Early Hum Dev 1988 ;17 :275-286.
- 82) **Hatikainen-Sorri AL, Heikkinen JE, Koivisto M.** Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. Obstet Gynecol 1987;69:598-600.
- 83) **Jones HM, Cummings AJ, Setchell KD, Lawson AM.** A study on the disposition of alpha-methyldopa in newborn infants following its administration to the mother for the treatment of hypertension during pregnancy. Br J Clin Pharmacol 1979;8:433-440.
- 84) **White WB, Andreoli JW, Cohn RD.** Alpha-methyldopa disposition in mothers with hypertension and in their breast-fed infants. Clin Pharmacol Ther 1985;37:387-390.
- 85) **Boutrouy MJ, Vert P, Bianchetti G, Dubrucq C, Morselli PL.** Infants born to hypertensive mothers treated by acebutolol;pharmacological studies in the perinatal period. Dev Pharmacol Ther 1982;4:109-115.
- 86) **Melander A, Niklasson B, Ingemarsson I, Liedholm H, Schersten B, Sjoberg NO.** Transplacental passage of atenolol in man. Eur J Clin Pharmacol 1978;14:93-94.

- 87) Morselli PL, Boutroy MJ, Bianchetti G, Zipfel A, Boutroy JL, Vert P.** Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:477-483.
- 88) Lardoux H, Gerard J, Blazquez G, Chouty F, Flouvate B.** Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. *Eur heart J* 1983;4:35-40.
- 89) Lindeberg S, Lundborg P, Regardh CG, Sandstrom B.** Disposition of the adrenergic blocker metoprolol and its metabolite OH-metoprolol in maternal plasma, amniotic fluid and capillary blood of the neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:363-368.
- 90) Högstedt S, Rane A.** Plasma Concentration-effect relationship of metoprolol during and after pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:243-246.
- 91) Polvi H, Pirhonen J, Erkkola R, Kaila T, Lisalo E.** Single dose of pindolol in normotensive pregnancy: the lack of changes in hemodynamics in spite of effective beta-receptor binding? *Hypert Preg* 1993;12:173-181.
- 92) O'Hare MF, Kinney CD, Murnaghan GA, Mc Devitt DG.** Pharmacokinetics of propranolol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:583-587.
- 93) Rubin PC, Butters L, Mc Cabe R, Kelman A.** The influence of pregnancy on drug action: concentration-effect modeling with propranolol. *Clin Sci* 1987;73:47-52.
- 94) Smith MT, Livingstone I, Eadie MJ, Hooper WD, Triggs EJ.** Metabolism of propranolol in the human maternal placental fetal unit. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:727-732.

- 95) Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L et al.** The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-828.
- 96) Carbonne B, Jannet D, Touboul C, Khelifati Y, Milliez J.** Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:908-914.
- 97) Prevost RR, Akl SA, Whybrew WD, Sibai BM.** Oral nifedipine pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension. *Pharmacother* 1992;12:174-177.
- 98) Bhatt-Mehta V, Deluga KS.** Fetal exposure to lisinopril: neonatal manifestations and management. *Pharmacotherapy* 1993;13:515-518.
- 99) Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA.** Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-135.
- 100) Boutroy M.J , Bayoumeu F.** Utilisation des antihypertenseurs en obstétrique. *Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier Paris), gynécologie /obstétrique,5-036-A-20,1999*
- 101) Boutroy MJ, Bayoumau F.** Utilisation des antihypertenseurs en obstétrique. *Encyclopédie Médico-chirurgicale 5-036-A-20 ; Elsevier, Paris.*
- 102) Yohay D, Paran G, Holzberg G, Glezerman M.** The use of 24-hour ambulatory blood pressure monitor (ABPM) in the diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypert Preg* 1997;16:417-424.
- 103) Plouin PF, Bréat G, Lialdo J, Dalle M, Keller ME, Goujon H et al.** A randomized comparison of early with conservative use of antihypertensive management of pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:134-141.

- 104) Arias F, Zamora J.** Antihypertensive treatment and pregnancy outcome in patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1979;53:489-494.
- 105) Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Ounsted MK.** Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976;2:753-756.
- 106) Plouin PF, Bréat G, Maillard M, Papiernik E, Relier JP.** The Labetalol methyldopa group. Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:868-876.
- 107) Wide-Svensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, Forman A, Skajaa K, Lindberg B et al.** Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:872-878.
- 108) Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.** The sixth report. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
- 109) Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R.** Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:1065-1072.
- 110) Frydman R.** conduit à tenir en cas de survenue d'une hypertension au cours de la grossesse. In : GNGOF ed. *Mises à jour en Gynécologie et en Obstétrique*. Paris :Vigot, 1996 :43-46.
- 111) Beaufils M.** Hypertension gravidique. *Encycl Med Chir(Elsevier, Paris). Cardiologie-Angéiologie*,11-301-K-10,1994;1-9.
- 112) Comité de consensus en réanimation et médecine d'urgence.** Choix des produits de remplissage vasculaire pour le traitement des hypovolémies de l'adulte. *Rean Soins Intens Med Urg* 1989 ;5.295-304.

- 113) Cheek TG, Samuels P. Pregnancy induced hypertension. In: Datta S ed. Anesthetic and obstetric management of high risk pregnancy. St Louis :CV Mosby, 1996:386-411.**
- 114) Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1988;158:523-529.**
- 115) Clark SL, Cotton DB. Clinical indications for pulmonary artery catheterization in the patient with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1988;158:453-458.**
- 116) Writer D. Hypertensive disorders. In: Chestnut DH ed. Obstetric Anesthesia: Principles and Practice. Baltimore : CV Mosby,1994:846-882.**
- 117) Moar VA, Jefferies MA, Mutch LM, Ounsted MK, Redman CW. Neonatal head circumference and the treatment of maternal hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1978;85:933-937.**
- 118) Tchoboutsky C, Dumez Y, Lirzin J, Hornyh H, Amiel-Tison C. Hypertension artérielle au cours de la grossesse. Nouv Presse Med 1982;11:2271-2274.**
- 119) Ayromlooi J, Tobias M, Breg P, Leff R. The effects of diazoxide upon fetal and maternal hemodynamics and fetal brain function and metabolism. Pediatr Pharmacol 1982;2:293-304.**
- 120) Haraldsson A, Geven w. Severe adverse effects of maternal labetalol in a premature infant. Acta Paediatr Scand 1989;78:956-958.**
- 121) Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:959-961.**

122) Vink GJ, Moodley J, Philpott RH. Effect of dihydralazine on the fetus in the treatment of maternal hypertension. *Obstet Gynecol* 1980;55:519-522.

123) Derham RJ, Hawkins DF, De Vries LS, Aber VR, Elder MG. Outcome of pregnancies complicated by severe hypertension and delivered before 34 weeks ; stepwise logistic regression analysis of prognostic factors. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1173-1181.

124) Hjertberg R, Faxelius G, Belfrage P. Comparison of outcome of labetalol or hydralazine therapy during hypertension in pregnancy in very low birth weight infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:611-615.

125) Kjellmer I, Dagbjartsson A, Hrbek A, Karlsson K, Rosén KG. Maternal beta-adrenoceptor blockage reduces fetal tolerance to asphyxia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;118(suppl):75-80.

126) Merviel P, Dumont A, Bonnardot J.-P, Perier J.-F, Rondeau E, Berkane N, Salat-Baroux J, Uzan S. La preeclampsie sévère : prise en charge. Un traitement conservateur est-il justifié? *J.gynecol.obstet.biol.reprod*, 1997 ; 26 : 238-249

127) Koné M. Hypertension artérielle et grossesse *Journal de la SAGO*, 2001 ; 2, 1 : 44-48

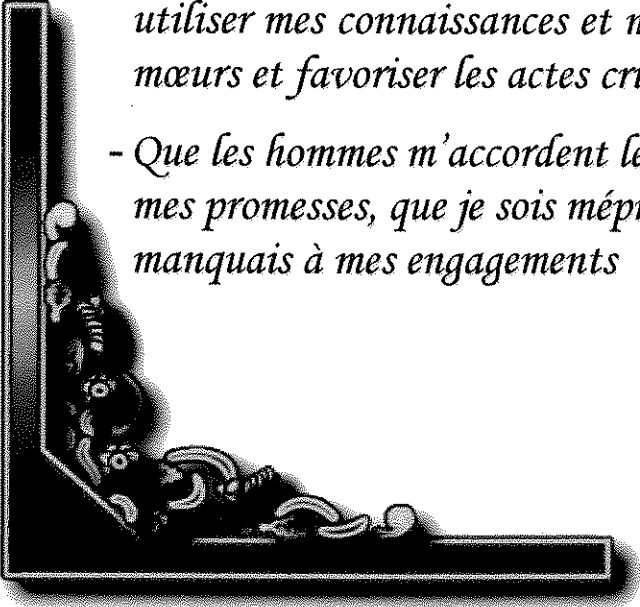
128) Haddad B, Louis-sylvestre C, Doridot V, Touboul C, Abirached F, Paniel P.J. Critères d'extraction foetale dans la prééclampsie. *Gynécologie obstétrique&fertilité*, 2002 ; 30, 6 : 467-473.

129) Guide de la prescription. Edition 2008



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements*
- 

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة

- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحضر بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

وصف الأدوية الخافضة للضغط الدموي لدى المرأة الحامل

أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : أمينة بريول

المزودة في: 18 مارس 1987 بتازة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الضغط الدموي – الحمل – مقدمة الارتعاج – الأدوية الخافضة

للضغط الدموي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: جمال توفيق

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: إبراهيم غراب

أستاذ في أمراض النساء و التوليد

أعضاء

السيد: أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال