

MISE AU POINT

Hypertension artérielle de la grossesse : pas de révolution... mais des avancées à petits pas

F. Schneider^{1*}, M. Tarantino², F. Meziani¹, F. Bartholin¹, B. Viville³, P. Lutun¹,
A. Jaeger¹

¹ Service de réanimation médicale, hôpital de Haute-pierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France; ² service de réanimation néonatale, hôpital de Haute-pierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France; ³ département de gynécologie-obstétrique, hôpital de Haute-pierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

Résumé

Actualité. – Nos connaissances sur l'hypertension artérielle gravidique (HTAG) s'affinent, mais il n'y a toujours aucun espoir objectif que, dans un avenir proche, les réanimateurs aient à traiter moins de malades présentant une prééclampsie (PE).

Points forts. – La transmission des facteurs génétiques conduisant à l'HTAG semble de plus en plus impliquer les hommes comme les femmes. La réactivité vasculaire des artères de résistance de la mère est altérée dans le sens d'une augmentation de la vasoconstriction et d'une diminution de la relaxation qui n'implique le NO que de façon partielle et indirecte : ceci explique probablement le manque d'efficacité des donneurs de NO dans cette indication. Des facteurs circulants responsables de cette régulation pathologique du tonus vasculaire sont en cours d'identification : les facteurs de croissance endothéliaux (VEGF) sont, parmi d'autres, candidats potentiels à cet effet. Au plan thérapeutique, il est maintenant démontré qu'en plus du traitement symptomatique, le sulfate de magnésium doit faire partie de la prévention de l'éclampsie. Par ailleurs, le retentissement fœtal des traitements maternels doit être pris en compte.

Perspectives. – Des questions restent toutefois posées. Est-il vraiment possible d'enrayer l'HTA de la prééclampsie sans interrompre la grossesse ? La PE peut-elle réellement être prévenue ? La mise en évidence récente d'un nouveau modèle animal d'HTAG permettra peut-être d'y répondre. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

facteurs de croissance d'origine endothéliale / grossesse / hypertension / magnésium / microvaisseaux / monoxyde d'azote / prééclampsie

Summary – Pregnancy-associated hypertension: no breakthrough... but stepwise progress.

News. – In spite of a better knowledge on pregnancy-related hypertension (PRH), there is still no true hope that intensivists will have less patients with preeclampsia to treat.

Hot spots. – The fact that PRH is genetically transmitted by both women and men is no longer a matter of controversy. Vascular reactivity of small arteries of women with PRH is modified: the trend towards higher sensitivity to vasoconstrictors and lower relaxation to vasodilating agents undoubtedly involves nitric oxide but only partially and in an indirect manner. Circulating plasmatic factors such as vascular endothelial growth factors have been involved as causative factors of the vascular reactivity changes observed in the maternal circulation. Magnesium sulfate has recently been shown to prevent the occurrence of eclampsia. The influence of PRH treatments on fetuses have also systematically to be better taken into account.

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : Francis.Schneider@chru-strasbourg.fr (F. Schneider).

For the future. – Questions still remain in the current topic: Is it possible to stop PRH without discontinuing pregnancy once blood pressure is beyond accepted limits? Is PE actually preventable? The recent discovery of an experimental model mimicking human PRH is an opportunity to answer these questions. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

pregnancy / hypertension / magnesium / small arteries / nitric oxide / preeclampsia / vascular endothelial growth factors

L'hypertension artérielle de la grossesse (HTAG) reste une maladie d'actualité concernant tous les praticiens confrontés à l'urgence, en particulier dans sa forme clinique appelée « la prééclampsie » (PE). Elle est aussi l'objet d'une grande attention de la part des chercheurs : *grosso modo* un nouvel article lui est consacré chaque jour dans la littérature, raison pour laquelle il est difficile de se faire une opinion objective sur les progrès qui aboutiront réellement à une modification de la prise en charge des patientes. Sur la période 2000–2002, ces progrès n'ont pas été révolutionnaires, mais ils doivent être connus des réanimateurs en raison de la diffusion de l'information auprès du public. Récemment, deux revues générales ont été consacrées aux formes graves de PE et à l'éclampsie par la Société de réanimation de langue française [1] et la Société française d'anesthésie-réanimation [2] : notre propos est de les compléter ponctuellement dans les domaines de la physiopathologie, du diagnostic et de la thérapeutique qui n'avaient pas été détaillés faute d'avoir été, à l'époque, l'objet de publications.

Avant de rapporter les nouvelles connaissances au plan physiopathologique puis thérapeutique, rappelons que, globalement, malgré les essais de prévention de la maladie par l'aspirine à faible dose, la prévalence de la PE n'a pas changé. Si l'incidence annuelle paraît avoir augmenté à certains endroits, c'est en raison de la concentration des grossesses dites « pathologiques » dans des hôpitaux comportant des maternités de niveau III.

ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES : QUID NOVI ?

Modèles expérimentaux

Jusqu'à présent, comprendre les modifications pathologiques vasculaires de l'HTAG était une gageure en l'absence de modèles expérimentaux animaux reproduisant fidèlement la maladie humaine. Il avait été remarqué antérieurement chez la rate qu'une hypertension induite en fin de grossesse s'accompagnait d'une néphropathie glomérulaire et d'un retard de croissance intra-utérin quelle qu'en soit la genèse [3]. Cependant, l'évolution n'était jamais la même que chez la femme

puisque l'HTA ne disparaissait pas à l'arrêt de la grossesse mais à celui de l'application d'un mécanisme générateur d'HTA. C'est aussi le principal défaut d'un modèle chirurgical récent d'HTAG consécutif à une coarctation de l'aorte [4]. Une autre modélisation a été proposée par exposition de rates gestantes à un niveau anormalement élevé de stress. Sous l'influence d'un stress sonore et d'une promiscuité marquée pendant une période ciblée de la grossesse, on observe une hypertrophie des glandes surrénales chez la rate, puis une HTA avec diminution des capacités de relaxation vasculaire, protéinurie et retard de croissance intra-utérin [5]. Enfin, récemment, des souris spontanément hypertendues de façon modérée (espèce BPH/5) ont développé une HTA du dernier tiers de la grossesse, qui se normalise deux jours après l'accouchement : compte tenu de ses caractéristiques évolutives, ce modèle est le plus prometteur pour étudier la maladie humaine [6].

Aspects épidémiologiques et génétiques

Le rôle de la génétique dans le déterminisme de la PE est indéniable. Cependant, il est improbable qu'un gène unique soit en cause, même si une étude [7] portant sur des femmes présentant une HTAG familiale s'exprimant sur plusieurs générations démontre qu'une mutation isolée du récepteur des minéralocorticoïdes peut s'accompagner d'une hypertension précoce de la grossesse. Cette mutation exacerbe la sensibilité du récepteur aux agonistes minéralocorticoïdes, mais aussi aux autres stéroïdes sans radical 21-hydroxyl (habituellement antagonistes de ce récepteur). Il existe vraisemblablement d'autres modèles d'HTAG par mutation génique unique, mais il est peu probable qu'ils soient fréquents.

Par ailleurs, une étude effectuée en Australie, sur une population de jumeaux mono et dizygotes confirme que la transmission de la maladie n'est pas uniquement féminine, une composante masculine devant également être envisagée [8]. L'implication d'un gène de susceptibilité à la PE situé sur le chromosome 7q36 est acceptée par différentes équipes : toutefois, l'implication réelle des gènes codant pour la NO-synthétase constitutive, situés sur ce chromosome, reste l'objet d'un très vif débat [9, 10], et il n'est donc toujours pas certain qu'un

défaut d'expression de NO-synthétase soit responsable de certaines HTAG.

Anomalies de la réactivité vasculaire maternelle

L'HTAG témoigne d'une mauvaise adaptation des résistances périphériques au cours de la grossesse. Puisque 80 % des résistances vasculaires périphériques sont représentées par des vaisseaux de petit calibre, il était intéressant d'étudier la microcirculation maternelle au cours de la PE, d'autant qu'une fois installée l'HTA devient graduellement réfractaire aux traitements anti-hypertenseurs. Le problème est toutefois plus complexe puisque, *ex vivo*, déconnectés de leur innervation et de leur imprégnation hormonale, les petits vaisseaux de résistance maternels réagissent de façon différente selon qu'ils sont prélevés dans le petit bassin ou dans un autre territoire [11]. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'utilisation des antihypertenseurs au cours de la grossesse avec PE est si difficile puisque les vaisseaux prélevés dans le territoire de l'artère utérine sont plus sensibles aux agents relaxants que les vaisseaux musculocutanés ou abdominaux. Par ailleurs, les anomalies vasculaires microcirculatoires de la PE sont variables selon la période de la grossesse. On distingue des anomalies précoces qui provoquent un développement placentaire non optimal et une inadaptation circulatoire : des facteurs constitutionnels maternels, pour certains auteurs d'origine génétique, pour d'autres d'origine immunologique, sont en cause [2]. À partir de cette placentation pathologique s'enclenchent des processus complexes dont certains sont locaux, thrombotiques, alors que d'autres mettent en cause des facteurs circulants. Ces derniers sont présumés d'origine ischémique et contribuent à une dysfonction endothéliale d'aggravation graduelle au cours de la grossesse. In fine, la dysfonction aboutirait à l'HTA gravidique et à son cortège clinique.

Anomalies des artères maternelles de résistance

Au cours de la PE, si l'on excepte les branches distales de division des artères utérines, peu d'artères de petit calibre ont fait l'objet de description histologique [12] pour d'évidentes raisons éthiques. Des lésions ressemblant à celles d'une athéromatose subaiguë parfois très inflammatoire ont été observées en cas de PE et pourraient expliquer à elles seules la genèse d'une HTA. Elles sont partiellement réversibles et contemporaines des troubles les plus graves de la réactivité vasculaire aux agents pharmacologiques. Elles touchent l'endothélium vasculaire qui n'assure plus son fonctionnement physiologique, mais également les cellules musculaires lisses de la média dont les capacités sont altérées.

Anomalies de la réponse contractile vasculaire

Des travaux effectués sur les artères épiplœiques humaines ont prouvé qu'elles se comportent comme si leur sensibilité à l'action de la noradrénaline et de la sérotonine était augmentée alors qu'elles continuent de réagir de façon équivalente à l'endothéline et aux agonistes du thromboxane A₂ [13]. Une part de l'hyper-réactivité à la noradrénaline a été attribuée à une sensibilité augmentée à la libération de Ca²⁺ dans les cellules musculaires lisses vasculaires [14]. L'hypothèse d'anomalies du métabolisme calcique global au cours de la PE avait été évoquée antérieurement [15] mais infirmée ensuite au cours d'études prospectives. Très récemment, c'est à l'échelle intracellulaire, et non plus de l'organisme, que des anomalies du signal calcique ont été signalées, en particulier dans des cellules endothéliales. Ainsi, Steinhilber et al. [16] ont observé une modification de la perméabilité membranaire des cellules endothéliales aux cations au niveau de cellules endothéliales de fœtus issus de mères avec une PE. La concentration intracellulaire en Ca²⁺ est en fait discrètement augmentée, bien que l'entrée du Ca²⁺ dans la cellule soit diminuée ; il existe aussi une diminution de la perméabilité au Mg²⁺. L'ensemble de ces données suggère que la PE est associée à des modifications phénotypiques des canaux cationiques des cellules endothéliales. L'observation de ces anomalies sur des cellules endothéliales provenant de fœtus issus de mères prééclampsiques suggère la possibilité d'une programmation à long terme du comportement du système cardiovasculaire fœtal, et donc l'existence d'une anomalie transmise de la mère à son enfant.

Anomalies de la relaxation vasculaire

Un défaut de relaxation vasculaire intéressant la voie L-arginine-NO-GMP cyclique a été évoqué. Les résultats observés sur les artères épiplœiques maternelles sont discordants, probablement parce que les facteurs relaxants dérivés de l'endothélium (EDRF₁ et EDRF₂) peuvent se substituer l'un à l'autre dans ces vaisseaux [17]. L'atteinte de la voie de NO semble complexe : au défaut de production de NO suggéré par certains travaux [16] s'ajoute l'hypothèse d'une sensibilité réduite du muscle lisse vasculaire au GMP cyclique [18]. Le problème semble encore plus compliqué puisque, la réponse vasodilatatrice endothéliale à l'acétylcholine est augmentée chez les femmes prééclampsiques alors que la réponse en relaxation par exposition au nitroprussiate est inchangée par rapport à des témoins sains [19]. In vivo, une imprégnation inhabituelle par les œstrogènes (en moindre quantité, ou par des hormones moins efficaces sur leurs cibles pharmacologiques) pourrait

expliquer la perte habituelle de relaxation des artères : il a été prouvé que le 17- β -oestradiol diminue en moins d'une heure d'imprégnation une hyperréactivité aux vasoconstricteurs (K^+ , Ca^{2+} , noradrénaline) par un mécanisme indépendant de NO [20].

La perte au moins transitoire d'une partie du potentiel de relaxation des artères de petit calibre a aussi été imputée à un défaut d'action ou de production de certains peptides vasodilatateurs de faible poids moléculaire comme l'adrénomédulline et les *calcitonine-gene related* peptides [21] : des dosages placentaires l'évoquent, même s'il n'existe pas de confirmation de ce phénomène ex vivo sur des artérioles humaines. Récemment, il a été établi que le $MgSO_4$ augmenterait les concentrations plasmatiques de certains de ces peptides et, de ce fait, diminuerait les résistances vasculaires périphériques au cours de la PE [22].

Les facteurs circulants potentiellement impliqués dans les anomalies microcirculatoires maternelles

L'observation que le comportement vasculaire pathologique des artères de résistance chez la femme préclamptique pouvait être induit ex vivo sur des vaisseaux de femme présentant une grossesse normale par incubation des vaisseaux avec du plasma de femme préclamptique pendant une heure [23], a permis d'impliquer des protéines ou des glycoprotéines de haut poids moléculaire, éventuellement associées à un facteur lipophile hydrophobe [24]. L'identité de ce facteur n'est pas établie : les *vascular endothelial growth factors* (VEGF) sont des candidats potentiels. Leurs caractéristiques physicochimiques et leurs propriétés fonctionnelles sont en accord avec les prérequis à l'apparition de divers phénomènes observés au cours de la PE. En effet, les concentrations plasmatiques de certaines de ces molécules sont élevées au cours de la PE, augmentent la perméabilité cellulaire, ont un pouvoir mitogène sur les cellules endothéliales [25], et peuvent provenir de tissus hypoxiques (en particulier du placenta). Les VEGF pourraient d'ailleurs aussi augmenter la production de NO par les cellules endothéliales [26].

Toutefois, rien ne prouve qu'il n'existe pas d'autres molécules endogènes pouvant jouer des rôles similaires à ceux des VEGF. Actuellement les études s'orientent vers l'individualisation de substances circulantes d'origine maternelle ou placentaire : il s'agit de microparticules pro-apoptotiques dont les effets sur les microvaisseaux ne sont pas encore établis au cours de la PE, mais dont l'action sur les vaisseaux est de diminuer significativement la relaxation vasculaire endothéliale NO-dépendante [27].

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

L'objectif thérapeutique final de la PE est consensuel : sauver la mère à tout prix, mais aussi, si possible, prolonger la gestation jusqu'au seuil de viabilité foetale, actuellement fixé pour de nombreux obstétriciens à 26 semaines grâce aux progrès de la réanimation néonatale. Les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre n'ont pas changé mais leur utilisation s'est rationalisée.

Utilisation des antihypertenseurs

L'utilisation des antihypertenseurs fait appel aux médicaments recommandés par ailleurs [1, 2] en choisissant ceux dont on possède la meilleure maîtrise. La normalisation progressive des chiffres tensionnels de la mère est communément acceptée à des chiffres avoisinant 120/85 mm/Hg. Il faut tenir compte du passage transplacentaire des médicaments utilisés et de leur retentissement foetal.

Malgré les avancées concernant la voie de NO au niveau du territoire résistif artériel de la mère [18, 20], aucune étude prospective en double aveugle contre placebo n'a permis d'établir que les donneurs de NO aient une place à titre préventif ou curatif ; en l'absence d'œdème pulmonaire cardiogénique, ils ne font pas non plus l'objet d'un consensus d'utilisation.

Il faut donc en rester actuellement à l'utilisation d'inhibiteurs calciques non bradycardisants : le produit le plus souvent utilisé est la nifédipine [1]. La nifédipine plus difficile à manier en raison du caractère incisif de son action peut être reléguée au second plan malgré son efficacité incontestée. Les β -bloquants conservent la faveur de beaucoup, en dehors de leurs contre-indications usuelles ; ils risquent d'aggraver certains ennuis peranesthésiques (chocs hypovolémique ou anaphylactique) déjà sérieux en soi.

Effets néonataux des antihypertenseurs maternels

Ils sont un enjeu majeur bien que souvent sous-estimés du traitement. Les complications néonatales potentielles des traitements antihypertenseurs maternels sont actuellement bien documentées, et peuvent dans la plupart des cas être évitées ou contrôlées. La plupart des antihypertenseurs administrés à la mère traversent la barrière placentaire et affectent différentes fonctions physiologiques néonatales. Leurs effets sont accentués par l'immaturation physiologique et les phénomènes transitionnels caractéristiques de la période néonatale, notamment en cas de naissance prématurée, mais aussi par l'augmentation parfois considérable de la demi-vie de ces médicaments à cet âge.

Effets des antihypertenseurs maternels sur la croissance fœtale

Bien qu'il soit difficile de différencier les effets des antihypertenseurs, de ceux de l'HTA maternelle elle-même, il semble que la croissance fœtale puisse être altérée par un traitement antihypertenseur administré à la mère par voie orale en cas d'HTA légère ou modérée. Une méta-analyse des essais thérapeutiques réalisés dans l'HTA maternelle, montre une augmentation de la fréquence de l'hypotrophie néonatale lorsque la mère a été traitée par antihypertenseurs durant la grossesse, indépendamment du type d'antihypertenseur et de la durée du traitement [28]. Une relation significative entre l'abaissement de pression artérielle moyenne (PAM) induit par le traitement, et l'incidence des retards de croissance intra-utérine (RCIU) et un poids de naissance moyen inférieur est observée [29, 30]. Une réduction de 10 mm/Hg de la PAM est associée à une réduction de 145 g du poids de naissance. Il n'existe pas de relation significative entre PAM maternelle et poids de naissance, ni entre la différence de PAM obtenue ou la durée de traitement et le poids du placenta.

Effets néonataux possibles des antihypertenseurs maternels

Hypotension artérielle et bradycardie néonatales

Une hypotension artérielle peut être observée chez le nouveau-né exposé à des β -bloquants in utero : elle ne se révèle en général que secondairement, après le premier jour de vie [31]. Les épisodes d'hypotension artérielle sont le plus souvent asymptomatiques chez le nouveau-né à terme. Le risque d'hypotension artérielle néonatale diffère selon l'antihypertenseur et semble supérieur avec des bêtabloquants comme l'acébutolol qu'avec l' α -méthyl dopa [32]. Toutefois ces différences ne sont pas retrouvées avec le labétalol [33]. L'aténolol semble avoir l'impact périnatal le moins favorable [28]. Le labétalol a été à l'origine de défaillances cardiovasculaires et de bradycardies néonatales, chez des nouveau-nés de mère hypertendue [33]. Un collapsus a été décrit chez des nouveau-nés ayant reçu in utero des inhibiteurs calciques. Les inhibiteurs calciques peuvent être à l'origine d'un brusque abaissement de la pression artérielle maternelle et donc réduire le flux utérin et provoquer une souffrance fœtale aiguë. Toutefois, la nicardipine s'est avérée bien tolérée dans une étude clinique la comparant au métoprolol.

Il n'a pas été mis en évidence de risque d'hypotension artérielle néonatale pour la clonidine. Une hypertension artérielle transitoire, bien tolérée, peut être observée après le deuxième et troisième jour de vie avec cet antihypertenseur.

Les antihypertenseurs administrés à la mère sont susceptibles de provoquer une bradycardie néonatale

(jusqu'aux deuxièmes voire troisièmes jours de vie avec les β -bloquants). Il a même été rapporté des cas de bradycardie sévère néonatale avec un α -agoniste central [34].

Effets sur le système respiratoire

Les effets délétères des antihypertenseurs, en particulier des β -bloquants, comportent une augmentation de la tachypnée transitoire du nouveau-né, qui a pu être associée à des taux élevés de β -bloquants d'origine maternelle [35]. Ils inhibent en effet l'effet favorable des catécholamines endogènes sur la résorption physiologique du liquide alvéolaire fœtal. Ces antihypertenseurs pourraient également retarder l'apparition des premiers mouvements respiratoires et favoriser la survenue d'apnées. Toutefois, ils semblent réduire le risque de détresse respiratoire néonatale liée à la prématurité [30]. Le MgSO_4 , lorsqu'il était employé à doses élevées, augmentait le risque de détresse respiratoire et d'apnées néonatales.

Effets rénaux

Les antihypertenseurs maternels peuvent perturber la fonction rénale néonatale. L'acébutolol est susceptible d'inhiber pendant les trois premiers jours de vie l'augmentation postnatale de la filtration glomérulaire, d'altérer l'équilibre sodé et d'accentuer la rétention potassique, effets qui peuvent s'expliquer par l'antagonisme au niveau des récepteurs β -adrénergiques rénaux. Ces altérations modérées de la fonction rénale semblent plus importantes chez les prématurés. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont à l'origine des effets rénaux les plus graves. L'insuffisance rénale aiguë observée à la période néonatale chez les enfants exposés in utero à des IEC, en cas de stress rénal associé, semble liée à l'inhibition de l'effet bénéfique de l'angiotensine II. Les IEC administrés de façon prolongée durant la grossesse entraînent un retard de croissance intra-utérin et une dysplasie rénale [36]. Ces effets contre-indiquent l'emploi des IEC durant la grossesse.

Autres effets

Les β -bloquants administrés à la mère en fin de grossesse sont en principe susceptibles de compromettre la réaction de stress endogène et les mécanismes d'adaptation en cas d'asphyxie néonatale, compliquant les mesures de réanimation du nouveau-né. Un risque particulier d'hypoglycémie néonatale leur a été attribué. Des accidents digestifs de type d'ileus méconial ont été signalés chez le nouveau-né de mère traitée par α -méthyl dopa, seule ou en association avec le furosémide. Des arguments expérimentaux suggèrent que la nifédipine est susceptible de provoquer une hypoxie et une acidose fœtale indépendamment de ses effets hémodynamiques [37].

Traitements anticonvulsivants

Les traitements anticonvulsivants ne sont pas discutés en cas d'éclampsie. Par contre, leur utilisation dans la PE a été régulièrement remise en cause parce qu'il n'existait pas d'étude démontrant de façon irréfutable qu'ils diminuent la morbi-mortalité liée à l'HTAG. Malgré une étude de 1995 [38], montrant la supériorité du $MgSO_4$ sur les benzodiazépines et la phénytoïne pour contrôler les convulsions au cours de l'éclampsie, de nombreux obstétriciens et réanimateurs restaient peu enclins à utiliser ce produit sous divers prétextes : risque de potentialiser l'effet antihypertenseur des inhibiteurs calciques [2], interférence du $MgSO_4$ avec les performances intellectuelles des mères [39], ralentissement de la variabilité de la fréquence cardiaque chez le fœtus de mères traitées [40]... Cette attitude devrait dorénavant évoluer en raison des résultats de l'étude Magpie chez 10 000 femmes dans 175 centres répartis dans 33 pays [41]. Les femmes présentant des signes de PE ont été traitées prospectivement avant l'accouchement ou dans les 24 premières heures du postpartum par une dose de charge de 4 g de $MgSO_4$ versus un placebo, par voie intraveineuse lente (sur 15'), suivie d'un traitement d'entretien de 24 heures à raison d'1 g/h par voie intraveineuse continue. Une partie des patientes a également été traitée par $MgSO_4$ par voie intramusculaire, mais cette voie expose à des risques d'hématomes en cas de troubles de l'hémostase (thrombopénie). Même si 24 % des femmes ayant reçu du $MgSO_4$ (contre 5 % dans le groupe placebo) ont allégué des effets secondaires (flush, nausées, vomissements, faiblesse musculaire, bradypnée, soif, céphalées, palpitations, vertiges, prurit...), le $MgSO_4$ n'a été arrêté que dans 16 % des cas. Chez les femmes ayant reçu le $MgSO_4$ l'incidence d'éclampsie a diminué de 58 % ; la mortalité maternelle s'est révélée moindre (risque relatif 0,55). Chez les femmes traitées avant l'accouchement, aucune conséquence délétère sur la vie de l'enfant n'a été observée. La fréquence des hématomes rétroplacentaires était moindre dans la population traitée (risque relatif 0,67). Les résultats nets de cette étude sont en faveur de l'introduction du $MgSO_4$ dans tous les protocoles de prise en charge des prééclampsiques, sous réserve du respect des contre-indications et précautions d'emploi du produit. Les effets secondaires sévères musculaires, respiratoires et cardiaques relèvent en urgence de l'utilisation de gluconate de Ca^{2+} et d'un traitement symptomatique. En cas d'insuffisance rénale (antérieure ou liée à l'HTA gravidique), des dosages plasmatiques répétés permettent d'ajuster la perfusion du $MgSO_4$ pour maintenir la magnésémie sous 3 mmol/L. Certains auteurs préconisent actuellement de mesurer la concentration de Mg ionisé et non de Mg plasmatique total puisqu'il n'existe pas de corrélation significative

entre ce dernier et la forme ionisée active du Mg [42]. La surveillance pluriquotidienne des réflexes ostéotendineux et de l'état neurologique est obligatoire. Ces précautions cliniques et paracliniques justifient la surveillance de ces malades en milieu de réanimation. Enfin, il faut noter que l'effet du traitement par $MgSO_4$ sur l'allongement potentiel de la grossesse n'étant pas spécifiquement documenté dans l'étude Magpie [41], il n'est pas actuellement permis de préconiser l'utilisation du sulfate de magnésium dans l'espoir d'allonger la gestation.

Administration de corticoïdes

L'administration de corticoïdes est un complément du traitement du HELLP syndrome [43] pour améliorer la situation maternelle et pour favoriser la maturation fœtale pulmonaire. Cependant le choix du corticoïde et de la voie d'administration n'étaient pas consensuels : dans une étude prospective randomisée comparant l'administration intraveineuse de dexaméthasone et l'administration intramusculaire de β -méthasone, Isler et al. ont montré que la dexaméthasone faisait davantage baisser les transaminases, la pression artérielle moyenne maternelle et améliorait la diurèse maternelle par comparaison avec la β -méthasone [44].

De façon moins rigoureuse, mais potentiellement intéressante en pratique, une autre équipe a observé que les femmes traitées par stéroïdes pouvaient bénéficier plus souvent d'une anesthésie péridurale dans cette situation [45] du fait d'une moindre diminution des plaquettes sous corticothérapie.

CONCLUSION

Il est désormais accepté que le syndrome clinique d'HTAG est un dénominateur commun à toutes les formes d'hypertension artérielle, quel qu'en soit le mécanisme initiateur. Il est possible d'individualiser des sous-populations chez qui le mécanisme primitif de l'HTA pourrait résulter d'anomalies géniques uniques, mais il est vraisemblable qu'un polymorphisme génétique soit responsable d'une transmission à la fois masculine et féminine de la maladie. Les anomalies vasculaires maternelles sous-tendant l'HTA sont multiples impliquant à la fois des sensibilités vasculaires aux agents vasoactifs variables d'un territoire circulatoire à l'autre et des perturbations des conductances ioniques des cellules endothéliales génétiquement transmissibles. Ces données expliquent potentiellement les difficultés d'une prévention unimodale (par l'aspirine par exemple). Au plan thérapeutique, la nouveauté est la preuve de l'efficacité du $MgSO_4$ pour prévenir l'éclampsie et certaines autres complications de la PE. Enfin, la corticothérapie par dexaméthasone intraveineuse semble s'imposer comme partie intégrante du traitement anté-

natal du HELLP syndrome. La prise en compte des effets secondaires chez le nouveau-né des médicaments administrés à la mère ne peut plus être négligée ; il est souhaitable que le nouveau-né exposé in utero à des hypertenseurs maternels fasse l'objet d'une surveillance spécifique.

RÉFÉRENCES

- 1 Fourrier F, Thévenot-Martinez F, Ducloy-Bouthors AS. Eclampsie en réanimation. Actualités en réanimation et urgences. Paris : Editions Elsevier ; 2001. p. 159-76.
- 2 Réanimation des formes graves de prééclampsie. Conférence d'experts de la Société d'anesthésie et de réanimation. Paris : Editions Elsevier ; 2000 1 volume, 255 p.
- 3 Molnar M, Suto T, Toth T, Hertelendy F. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1458-66.
- 4 Henzel MK, Alsip NL. Systemic vascular reactivity in an aortic coarctation model of preeclampsia in the rat. *Pathophysiology* 2001 ; 8 : 133-40.
- 5 Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy : a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 544-50.
- 6 Davisson RL, Hoffmann DS, Butz GM, Aldape G, Schlager G, Merrill DC, et al. Discovery of a spontaneous genetic mouse model of preeclampsia. *Hypertension* 2002 ; 39 : 337-42.
- 7 Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000 ; 289 : 119-23.
- 8 Treloar SA, Cooper DW, Brennecke SP, Grehan MM, Martin NG. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184 : 374-81.
- 9 Arngimsson R, Hayward C, Nadaud S, Baldursdottir A, Walker JJ, Liston WA, et al. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 354-62.
- 10 Guo G, Lade JA, Wilton AN, Moses EK, Grehan M, Fu Y, et al. Genetic susceptibility to pre-eclampsia and chromosome 7q36. *Hum Genet* 1999 ; 105 : 641-7.
- 11 Wolff K, Kublickiene KR, Kublickas M, Lindblom B, Lunell NO, Nisell H. Effects of endothelin-1 and the ETA receptor antagonist BQ-123 on resistance arteries from normal pregnant and preeclamptic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 ; 75 : 432-8.
- 12 Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 161 : 735-41.
- 13 Belfort MA, Saade GR, Suresh M, Kramer W, Vedernikov YP. Effects of selected vasoconstrictor agonists on isolated omental artery from premenopausal nonpregnant women and from normal and preeclamptic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 687-93.
- 14 Van Wijk MJ, Boer K, Van der Meulen ET, Bleker OP, Spaan JA, Van Bavel E. Resistance artery smooth muscle function in pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 148-54.
- 15 Minuro H, Phyllis A. Calcium metabolism in normal and hypertensive pregnancy. *Seminars in Nephrology* 1995 ; 15 : 504-11.
- 16 Steinert JR, Wyatt AW, Poston L, Jacob R, Mann GE. Preeclampsia is associated with altered Ca²⁺ regulation and NO production in human fetal venous endothelial cells. *FASEB J* 2002 ; 16 : 721-3.
- 17 Ohlmann P, Martinez MC, Schneider F, Stoclet JC, Andriatsitohaïna R. Characterization of endothelium-derived relaxing factors released by bradykinin in human resistance arteries. *Br J Pharmacol* 1997 ; 121 : 657-64.
- 18 Suzuki Y, Kajikuri J, Suzumori K, Itoh T. Mechanisms underlying the reduced endothelium-dependent relaxation in human omental resistance artery in pre-eclampsia. *J Physiol (London)* 2000 ; 527 : 163-74.
- 19 Davis KR, Ponnampalam J, Hayman R, Baker PN, Arulkumaran S, Donnelly R. Microvascular vasodilator response to acetylcholine is increased in women with pre-eclampsia. *BJOG* 2001 ; 108 : 610-4.
- 20 Vedernikov YP, Belfort MA, Saade GR, Gardfield RE. Inhibition of cyclooxygenase but not nitric oxide synthase influences effects on the human omental artery of the thromboxane A2 mimetic U46619 and 17 beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 185 : 182-9.
- 21 Knerr I, Dachert C, Beinder E, Metzler M, Dotsch J, Repp R, et al. Adrenomedullin, calcitonin gene-related peptide and their receptors : evidence for a decreased placental mRNA content in preeclampsia and HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 ; 101 : 47-53.
- 22 Halhali A, Wimalawansa SJ, Berentsen V, Avila E, Thota CS, Larrea F. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 893-7.
- 23 Hayman R, Warren A, Brockelsby J, Johnson I, Baker P. Plasma from women with pre-eclampsia induces an in vitro alteration in the endothelium-dependent behaviour of myometrial resistance arteries. *BJOG* 2000 ; 107 : 108-15.
- 24 Hayman R, Warren A, Johnson I, Baker P. The preliminary characterization of a vasoactive circulating factor(s) in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184 : 1196-203.
- 25 Haymann R, Brockelsby J, Kenny L, Baker P. Preeclampsia : the endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *J Soc Gynecol Invest* 1999 ; 6 : 3-10.
- 26 Ni Y, May V, Ool G. Pregnancy augments uteroplacental vascular endothelial growth factor gene expression and vasodilator effects. *Am J Physiol* 1997 ; 272 : 938-44.
- 27 Boulanger CM, Scazecz A, Ebrahimiyan T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001 ; 22 : 2649-52.
- 28 Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Clinical review: management of mild to moderate pregnancy hypertension. *Br Med J* 1999 ; 318 : 1332-6.
- 29 von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000 ; 355 : 87-92.
- 30 Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomised trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 ; 88 : 15-26.
- 31 Boutroy MJ. Effets néonataux des antihypertenseurs maternels. In : Simeoni U, Gouyon JB, Guignard JP, Eds. Hémodynamique, pression artérielle et rein chez le nouveau-né. Paris : Elsevier ; 2000.
- 32 Dumez Y, Tchobroutsky C, Hornych H, Amiel-Tison C. Neonatal effects of maternal administration of acebutolol. *Br Med J* 1981 ; 283 : 1077-9.
- 33 Plouin PF, Breart G, Maillard F, Papiernik E, Relier JP. The labelalol methyldopa study group. comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labelalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy : a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1988 ; 95 : 868-76.
- 34 Crooks BN, Deshpande SA, Hall C, Platt MP, Milligan DW. Adverse neonatal effects of maternal administration of labelalol treatment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 ; 79 : 150-1.
- 35 Brosset P, Ronayette D, Negrier S, Bouquier JJ. Collapsus à fréquence cardiaque basse chez deux nouveau-nés de mères traitées par bêtabloqueurs. *Presse Méd* 1985 ; 14 : 105-6.
- 36 Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M Jr. Angiotensin-

- Converting Enzyme Inhibitor Fetopathy. *Am. Soc Nephro.* 1993 ; 3 : 1575-82.
- 37 Blea CW, Barnard JM, Magness RR, Phernetta TM, Hendricks SK. Effect of nifedipine on fetal and maternal hemodynamics and blood gases in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 176 : 922-30.
- 38 The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia ? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995 ; 345 : 1455-63.
- 39 Ghia N, Spong CY, Starbuck VX, Scialli AR, Ghidini A. Magnesium sulfate therapy effects attention and working memory in patients undergoing preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 940-4.
- 40 Hallak M, Martinez-Poyer J, Kruger ML, Hassan S, Blackwell SC, Sorokin Y. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 1122-7.
- 41 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1877-90.
- 42 Taber EB, Tan L, Chao CR, Beall MH, Ross MG. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 1017-21.
- 43 Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 1148-53.
- 44 Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184 : 1332-7.
- 45 O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Bartin JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP syndrome : impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 475-9.