

Bureau de dépôt:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

FOLIA

PHARMACO THERAPEUTICA

Périodique mensuel
Janvier 2005
Volume 32
Numéro 1

Emploi des antihypertenseurs pendant
la grossesse *p. 1*

Fiches de transparence: quelques
modifications importantes *p. 6*

Informations récentes octobre-
novembre 2004 *p. 8*

Pharmacovigilance: IECA et
pemphigus *p. 9*

CE MOIS-CI, DANS LES FOLIA

Traiter des jeunes femmes enceintes ou susceptibles de l'être impose toujours une attention particulière. Chez ces femmes, la discussion du rapport risques-bénéfices est encore plus importante que dans des groupes moins vulnérables. Dans le traitement de l'hypertension pendant la grossesse, on utilise dès lors aussi des critères différents de ceux d'application pour cette même affection en dehors de la grossesse. Au cours de la grossesse, il convient d'être attentif tant aux dangers de l'hypertension qu'aux risques d'effets indésirables éventuels du traitement chez la mère et chez le fœtus. Chez les femmes enceintes, il existe aussi le risque de pré-éclampsie et d'éclampsie. Etant donné que les données sur les effets indésirables possibles du traitement chez le fœtus sont assez limitées, la prudence est de rigueur. Il n'est pas simple non plus de donner des recommandations précises quant au choix de l'antihypertenseur, mais les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les sartans doivent certainement être évités.

Les Fiches de transparence ont pour objectif d'offrir aux médecins et aux pharmaciens une information approfondie dans le but d'évaluer les avantages et les inconvénients de différentes options thérapeutiques dans un certain nombre de pathologies courantes. Cette information est revue régulièrement sur base de publications récentes. Ce numéro propose une actualisation des différentes fiches parues à ce jour.

VISITEZ NOTRE SITE WEB <http://www.cbip.be> ou <http://www.bcfi.be>

CORRESPONDANCE

ADMINISTRATIVE

(p. ex. changements d'adresse)
CBIP

c/o direction générale Médicaments
Boulevard Bischoffsheim 33
1000 Bruxelles
fax: 02/227.56.46
e-mail: cbip@health.fgov.be

CONTENU

Prof. M. Bogaert
Heymans Instituut
De Pintelaan 185
9000 Gent
fax: 09/240.49.88
e-mail: Folia@ugent.be

Les Folia Pharmacotherapeutica sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacotherapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie), A.S.B.L. agréée par le Service Public Fédéral (SPF) Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement

BUREAU DE REDACTION

M. Bogaert (Université Gent) et J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),
secrétaires de rédaction

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), M.L. Bouffieux (direction générale Médicaments, SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement), W. Buylaert (Université Gent), G. De Loof (Wetenschappelijke Vereniging der Vlaamse Huisartsen), N. Fierens, R. Gérard (Société Scientifique de Médecine Générale), X. Kurz (Centre Belge de Pharmacovigilance), G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

Editeur responsable:
M. BOGAERT,
Oudburgweg 30,
9830 St.-Martens-Latem

Les informations publiées dans les FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia.

EMPLOI DES ANTIHYPERTENSEURS PENDANT LA GROSSESSE

L'hypertension pendant la grossesse peut avoir des conséquences graves pour la mère et l'enfant. Les femmes enceintes qui présentent de l'hypertension (préexistante ou survenant pendant la grossesse) doivent dès lors être suivies de près, entre autres en raison de l'évolution possible en pré-éclampsie. Cet article traite de l'emploi des antihypertenseurs pendant la grossesse et tente de répondre à certaines questions. Les antihypertenseurs sont-ils efficaces pendant la grossesse? Qui et quand faut-il traiter? Quels antihypertenseurs peut-on utiliser et quels sont ceux à déconseiller? Il convient dès lors toujours de mettre en balance l'efficacité d'un traitement et le risque jamais complètement exclu d'effet tératogène et de toxicité pour l'embryon.

“L'hypertension pendant la grossesse” est définie comme une tension systolique égale ou supérieure à 140 mmHg et/ou une tension diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg. “L'hypertension pendant la grossesse” comprend plusieurs entités.

- *Hypertension chronique*: hypertension qui
 - soit existait déjà avant la grossesse,
 - soit survient avant la 20^{ème} semaine de grossesse,
 - soit survient après la 20^{ème} semaine de grossesse mais n'a pas disparu 12 semaines après l'accouchement.
- *Hypertension gravidique*: hypertension qui survient après la 20^{ème} semaine de grossesse, sans protéinurie, et disparaît dans les 12 semaines suivant l'accouchement.

On parle de *pré-éclampsie* lorsqu'en plus d'une hypertension, apparaît une protéinurie, et d'*éclampsie* lorsque s'y ajoutent des convulsions.

L'hypertension se rencontre chez 6 à 8 % des femmes enceintes et peut être grave pour la mère (par ex. risque de décollement du placenta, d'hémorragie cérébrale, d'insuffisance rénale aiguë ...) et pour l'enfant (risque d'enfant mort né et de morbidité et mortalité néonatales). Toutes les femmes enceintes hypertendues doivent dès lors être suivies de près.

- Chez les femmes présentant une hypertension légère à modérément sévère (définie d'après le *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* comme une tension systolique de 140 à 179 mmHg et une tension diastolique de 90 à 109 mmHg) sans atteinte organique et avec une fonction rénale normale, le risque de complications est faible.
- C'est surtout en cas d'hypertension sévère (définie d'après le *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* comme des valeurs tensionnelles $\geq 180/110$ mmHg), d'hypertension chronique en présence d'affections cardio-vasculaires ou rénales, et en cas de pré-éclampsie et d'éclampsie – certainement si la femme était

déjà hypertendue-, que des complications sont à craindre chez la mère et chez l'enfant.

Le but du traitement médicamenteux est de diminuer le risque de complications chez la mère et l'enfant, sans conséquences néfastes à court et à long terme pour l'enfant.

Chez les femmes déjà hypertendues et désireuses d'une grossesse, il est important d'exclure avant la grossesse une hypertension secondaire et de rechercher l'existence éventuelle d'une atteinte organique; le tabagisme et la consommation d'alcool doivent être évités. En cas de surcharge pondérale, il est recommandé de suivre avant la grossesse un régime hypocalorique; il n'est pas recommandé de perdre du poids pendant la grossesse.

Cet article traite de l'emploi des antihypertenseurs. En ce qui concerne le sulfate de magnésium, la conclusion des Folia de février 1996 et de février 2003 était que le sulfate de magnésium est un premier choix dans le traitement de l'éclampsie et que, dans la prévention de l'éclampsie, il a une place chez les femmes atteintes de pré-éclampsie sévère pour laquelle un traitement antihypertenseur s'avère nécessaire. Quant à l'acide acétylsalicylique, la conclusion des Folia de mars 2002 était qu'un traitement à faibles doses a une place dans la prévention de la pré-éclampsie chez les femmes à risque (p.ex. les femmes avec des antécédents de pré-éclampsie).

Les antihypertenseurs sont-ils efficaces pendant la grossesse?

En cas d'*hypertension légère à modérément sévère*, les antihypertenseurs tendent à prévenir l'évolution vers une hypertension sévère; en cas d'*hypertension sévère*, ils permettent de contrôler les chiffres tensionnels. Il n'existe pas de preuve convaincante que les antihypertenseurs diminuent la morbidité et la mortalité.

- Chez les femmes enceintes atteintes d'une *hypertension légère à modérément sévère*, des études contrôlées par placebo et des études comparatives ont montré que les antihypertenseurs tendent à prévenir l'évolution vers une hypertension sévère. D'après une *Revue Cochrane* d'études réalisées chez des femmes atteintes d'une hypertension légère à modérément sévère (définie comme des valeurs tensionnelles de 140 à 169 mmHg/90 à 109 mmHg), 9 à 17 femmes dans les études devaient être traitées par un antihypertenseur pour prévenir une hypertension sévère chez une seule femme. Les études ne montrent aucun effet sur d'autres critères d'évaluation tels la nécessité d'hospitalisation, le risque d'accident cérébro-vasculaire chez la mère, l'incidence de la pré-éclampsie, ou la morbidité et la mortalité chez l'enfant.
- D'après une *Revue Cochrane*, chez les femmes enceintes atteintes d'une *hypertension sévère* (non définie ensuite dans la *Revue Cochrane*), les antihypertenseurs diminuent aussi la tension artérielle; pour des raisons éthiques, il n'existe pas d'études contrôlées par placebo. On ne dispose pas de données suffisantes pour tirer des conclusions quant à un effet sur la morbidité et la mortalité.

Qui et quand faut-il traiter par des antihypertenseurs?

Chez les femmes enceintes présentant une *hypertension légère à modérément sévère* sans atteinte organique ou autre facteur de risque, une prise en charge non médicamenteuse peut être suffisante. En présence de facteurs de risque (p.ex. atteinte organique, protéinurie), un traitement médicamenteux sera toutefois instauré plus rapidement.

Les femmes enceintes qui présentent une *hypertension sévère* ou évoluant vers cette situation doivent toujours être traitées.

Femmes présentant une hypertension légère à modérément sévère

- Chez les femmes présentant une hypertension chronique, légère à modérément sévère, le risque de complications cardio-vasculaires pendant la grossesse est faible. De plus, en présence d'une fonction rénale normale, le pronostic chez la mère et chez l'enfant est généralement favorable. Les recommandations européennes et américaines s'accordent à dire que chez les femmes présentant une hypertension chronique, légère à modérément sévère et une fonction rénale normale, une prise en charge non médicamenteuse (p. ex. suivi strict, limitation des activités physiques) peut suffire.
- Chez les femmes atteintes d'une hypertension légère à modérément sévère déjà traitées par un antihypertenseur avant la grossesse, la question de savoir s'il faut poursuivre le traitement fait l'objet de discussions. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les sartans doivent certainement être arrêtés (voir plus loin). Certains choisissent d'interrompre le traitement sous surveillance attentive, et de réinstaurer celui-ci à partir de valeurs tensionnelles de 150 mmHg/ 95 mmHg. Lorsque l'on choisit d'arrêter le traitement chez des femmes hypertendues depuis plusieurs années, chez des femmes présentant une atteinte organique et chez celles traitées par plusieurs antihypertenseurs, il convient d'être extrêmement prudent, et de réinstaurer le traitement à partir de valeurs tensionnelles de 140 mmHg pour la systolique et de 90 mmHg pour la diastolique. [N.d.l.r.: un expert que nous avons consulté émet même une grande réserve à diminuer ou arrêter un traitement chez une femme enceinte présentant une atteinte organique, à moins que celui-ci ne soit à l'origine d'une hypotension pouvant mettre en danger la perfusion chez l'enfant.]
- Chez les femmes qui développent une hypertension légère à modérément sévère pendant la grossesse, les recommandations européennes conseillent d'instaurer un traitement à partir d'une tension systolique de 150 mmHg et diastolique de 95 mmHg; en présence de facteurs de risque (p.ex. protéinurie), il est recommandé d'instaurer un traitement déjà à partir d'une tension systolique de 140 mmHg et d'une tension diastolique de 90 mmHg. D'après les recommandations du *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* américain, on pourrait postposer l'utilisation d'antihypertenseurs pour autant que la tension artérielle chez la mère ne soit que légèrement augmentée; certains recommandent

d'instaurer un traitement à partir d'une tension artérielle diastolique de 100 à 105 mmHg, et d'autres à partir seulement d'une tension artérielle diastolique de 110 mmHg.

Femmes présentant une hypertension sévère ou évoluant vers cette situation

Il s'agit d'une urgence nécessitant une hospitalisation. L'hypertension sévère comporte un risque d'atteinte vasculaire chez la mère pouvant entraîner un décollement placentaire, et est associée à une mortalité accrue chez la mère. Un traitement antihypertenseur est dès lors certainement nécessaire. Chez les femmes atteintes de pré-éclampsie, les antihypertenseurs peuvent stabiliser la situation de façon à gagner du temps et permettre un accouchement dans de meilleures conditions.

Quels antihypertenseurs?

Les études disponibles ne permettent pas de préconiser un antihypertenseur en particulier comme premier choix. Les IECA et les sartans doivent certainement être évités.

Les données quant à l'efficacité et l'innocuité des antihypertenseurs pendant la grossesse proviennent le plus souvent d'études à petite échelle ou de l'expérience clinique. [En ce qui concerne les médicaments pendant la grossesse, voir aussi Folia de décembre 2001]. Les données disponibles ne permettent pas de préconiser un antihypertenseur en particulier comme premier choix. En ce qui concerne les IECA et les sartans, il est admis à l'unanimité qu'ils ne peuvent pas être administrés pendant la grossesse. Encore quelques remarques.

- La *méthylodopa* est préconisée par certains comme premier choix, et ce sur base de l'expérience acquise avec ce médicament ainsi que l'absence d'indices d'un effet néfaste sur la vascularisation utéroplacentaire et fœtale. Aucune anomalie du développement n'a non plus été observée chez des enfants exposés in utero à la méthylodopa. Il faut toutefois tenir compte de ses effets indésirables tels sédation, vertiges et troubles de la fonction hépatique.
- Un certain nombre d'études sur les *β-bloquants* – bien que de petite taille – ont été publiées. Il a été suggéré que les *β-bloquants* entraînent un ralentissement de la croissance intra-utérine, avec des "*small for gestational age babies*". Ceci repose cependant surtout sur les résultats d'une seule étude contrôlée par placebo dans laquelle l'aténolol a été administré par voie orale de manière précoce pendant la grossesse. Il n'est par ailleurs pas certain que cet effet, observé avec l'aténolol, survienne aussi avec d'autres *β-bloquants* ou avec des antihypertenseurs d'autres classes. Les *β-bloquants* semblent augmenter le risque de bradycardie néonatale.
- L'expérience avec les *antagonistes du calcium* pendant la grossesse est faible, et la plupart des données concernent leur utilisation en fin de grossesse.

Une étude de cohorte sur leur utilisation pendant le premier trimestre n'a pas montré de risque accru de malformations majeures. La nifédipine est l'antagoniste du calcium avec lequel l'expérience est la plus grande pendant la grossesse. Si l'on décide d'administrer de la nifédipine, il est recommandé d'utiliser une préparation à libération prolongée vu le risque de chute brutale de la tension artérielle et/ou de tachycardie réflexe avec les préparations à libération normale (non prolongée). Les antagonistes du calcium augmentent le risque d'hypotension lorsqu'ils sont utilisés en association à du sulfate de magnésium.

- Les *diurétiques* ne sont que rarement utilisés pendant la grossesse en raison du risque théorique qu'ils présentent de diminuer davantage le volume sanguin circulant déjà réduit chez les femmes atteintes de pré-éclampsie. Ils ne sont cependant pas formellement contre-indiqués dans les recommandations, sauf lors de situations où la perfusion utéroplacentaire est déjà diminuée (pré-éclampsie et retard de croissance intra-utérine). Il est également admis que chez les femmes avec une hypertension préexistante déjà traitées par un thiazide à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.
- *L'hydralazine* est parfois administrée, par voie intraveineuse ou intramusculaire, en cas d'hypertension sévère. Dans les recommandations du *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* américain, l'hydralazine est proposée comme premier choix chez les femmes enceintes présentant une hypertension sévère et une pré-éclampsie. Une méta-analyse récente n'a cependant apporté aucun argument pour recommander l'hydralazine comme premier choix dans d'hypertension sévère: dans des études cliniques dans lesquelles l'hydralazine par voie intraveineuse a été comparée à d'autres antihypertenseurs - surtout le labétolol (i.v.), la nifédipine (i.m. sublinguale, per os) ou la kétansérine (i.v.) - l'hydralazine a provoqué plus fréquemment des problèmes chez la mère (par ex. hypotension, nécessité d'une césarienne) et chez l'enfant (par ex. effet sur la fréquence cardiaque); les études cliniques incluses dans la méta-analyse étaient de petite taille, et différaient entre elles par leur méthodologie et le profil des patients.
- *Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* et les *sartans* sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse: ils peuvent entraîner une insuffisance rénale chez le fœtus, avec risque d'oligohydramnios et d'effets secondaires tels hypoplasie pulmonaire, dysmorphies, retard de croissance intra-utérine et mort fœtale intra-utérine. Les données concernant les sartans sont moins nombreuses, mais les risques sont probablement les mêmes.

Note

La liste des principales références utilisées pour cet article peut être consultée sur notre site web (www.cbip.be), ou peut être obtenue sur demande à l'adresse de correspondance.