

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DU MALI

-----=0=-----

Un Peuple- Un But- Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES TECHNIQUES ET
TECHNOLOGIQUES
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET
D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Année Universitaire: 2010-2011

N°-----/

AQW

OO
KKKK

TITRE:

***EFFICACITE COMPAREE DE LA NIFEDIPINE ET DE
L'ALPHA METHYLDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE
DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET GROSSESSE : A
propos d'un essai randomisé ouvert dans la ville de Bamako***

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le /.../.../.../ à ... Heures devant la Faculté
de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali*

Par Mr Sinaly Dembélé

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ETAT)

Président: Pr Kassoum SANOGO

Membres: Dr Tioukani THERA

Codirecteur de Thèse: Dr Ibrahima TEGUETE

Directeur de Thèse: Pr Niani MOUNKORO

Louange et Gloire à ALLAH LE TOUT PUISSANT qui m'a permis de mener à bien ce travail.

Je dédie ce travail à la mémoire de personnes qui me sont très chères et qui ne sont plus de ce monde :

*A mes grandes mères feu : Koni Dembélé,
Awa Sogoba*

Vous avez été pour moi des véritables grandes mères et votre présence à mes côtés me manque à chaque instant, je n'ai pas eu la chance de vous dire adieu mais sachez que vous êtes à jamais dans mon cœur et je prie pour le repos de vos âmes, que la terre vous soit légère.

A mon oncle feu Moussa Dembélé

Vous avez guidé mes premiers pas dans ce monde et je ne vous remercierai jamais assez pour m'avoir inculqué cette éducation basée sur nos valeurs traditionnelles. Je sais que vous êtes toujours à mes cotés et ce travail est le vôtre.

A mon grand frère feu Amidou Dembélé

Tu m'as donné l'amour de la médecine, l'amour du prochain, ce travail est le tien et je sais que tu es fière de moi là où tu es, que ton âme repose en paix

A mon père bien aimé Mamadou Dembélé

Papa merci pour tes conseils, ton amour et ton soutien. Tu es un exemple pour moi et je ferai tout Inch Allah pour marcher sur tes traces car pour moi tu es un sage.

A mes mères chéries : Sitan et Sata Dembélé

Je ne saurai jamais vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour mes frères et moi et Seul Le Bon Dieu saura vous récompenser, ce travail est le votre car c'est le fruit de tant d'années de sacrifice, d'amour et de soutien.

A mes frères et sœurs

Merci pour votre soutien de tous les jours et votre amour. Ce travail est le vôtre.

A tous mes oncles

Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi et je serai toujours là pour vous.

*A la famille Touré à Sogoniko
Principalement à Mariam KEITA*

Merci pour votre djiatiguiya ,qu'aucun mot ne saura exprimer ma gratitude. Merci encore

Au Docteur Seydou Z Dao

Tu as été mon premier maître dans ce service, merci pour ta confiance et bonne chance à toi.

A tous les médecins du service

Merci pour votre confiance, votre soutien et vos conseils.

*Aux personnels de l'ASACOSO,
l'ASACOMIS*

Profond attachement

*A mes amis Dr Boubacar B Diarra, Dr Moussa
Sanogo alias Bébé*

Merci encore pour votre soutien, bien de choses à vous.

A toutes les sages femmes du CHUGT

Bien de choses à vous.

❖ ***A Dr TEGUETE Ibrahima :***

Plus proche des étudiants, votre rigueur scientifique, votre disponibilité et volonté affichée pour notre formation forcent l'admiration. Votre apport sans faille a été déterminant dans l'élaboration de cette thèse. Recevez ici l'expression de toute ma gratitude.

Qu'Allah le tout puissant exhausse vos vœux.

Un clin d'œil à **BABA** et ses frères

❖ ***Au laboratoire Pharma Denk et principalement Dr Marega MIMI :***

Merci pour votre soutien, bien de chose à vous

❖ **Une pensée pour tous mes professeurs qui m'ont encadré durant toutes ces années et particulièrement à Mr Abdoulaye Dembélé et feu Assim Dembélé**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Kassoum SANOGO

- ***Cardiologue, maître de conférence;***
- ***Chef de service de cardiologie du CHU Gabriel TOURE ;***
- ***Directeur médical du CHU Gabriel TOURE.***

Cher Maître, nous vous sommes reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse malgré vos multiples occupations. Clinicien de talent et d'expérience, nous avons été impressionnés par la qualité de votre enseignement, votre sagesse et votre simplicité. Veuillez agréer l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Tioukani THERA

- *Gynécologue obstétricien ;*
- *Maître Assistant.*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger à ce jury. Votre modestie fait de vous un être d'abord facile. Cher maître, nous avons été très impressionnés par votre simplicité, votre sens de l'humour et votre humanisme. C'est le moment pour nous de vous rendre un hommage mérité. Trouvez ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :
Docteur Ibrahima TEGUETE,

- *Gynécologue obstétricien ;*
- *Maître Assistant ;*

○ *Secrétaire Général Adjoint de la SAGO.*

Votre souci constant du travail bien fait, votre art de transmettre le savoir et votre attachement à la formation correcte de vos élèves font de vous un maître de référence. Votre caractère sociable fait de vous un homme exceptionnel toujours à l'écoute des autres. Vous qui nous avez donné l'engouement pour la gynécologie et l'obstétrique par vos qualités expressives, persuasives et votre leadership.

Vous nous avez toujours considérés comme des jeunes frères. Nous avons beaucoup appris à vos côtés, Merci pour la qualité de votre encadrement. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire, et surtout de votre savoir faire. Recevez ici l'expression de toute ma profonde gratitude et ma haute considération. Que Dieu vous assiste dans toute votre vie.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Niani MOUNKORO

***Gynécologue obstétricien, Maître de conférence;
Chef de service du département de gynécologie et
d'obstétrique du CHU Gabriel TOURE.***

Cher maître, je ne saurais assez exprimer ma reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour la réalisation de ce travail. L'assiduité, la ponctualité, et la rigueur scientifique qui vous caractérisent ont forcé notre admiration.

La qualité de votre enseignement, votre haute culture font de vous un grand maître aimé et admiré de tous.

Honorable maître, la probité, le souci constant du travail bien fait, le respect de la vie humaine, le sens social élevé, la faculté d'écoute, sont des vertus que vous incarnez et qui font de vous un grand médecin.

Puisse le seigneur vous accorder santé et longévité.

Liste des sigles, acronymes et abréviations

ACOG = American college of obstetric and gynecology

ATCD = Antécédents

CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée

Coll. = Collaborateurs

CPN = Consultation prénatale

CSCOM CII = Centre de Santé Communautaire de la commune II

ECG = Electrocardiogramme

FDR = Facteurs de risques

GB = Globules blancs

GR = Globules rouges

HELLP = Haemolysis Elevatid Liver enzyme Low Platelet

HRP = Hématome rétro placentaire

HTA = Hypertension artérielle

MFIU = Mort fœtale in utero

ml = millilitre

mm = millimètre

mm³= millimètre cube

mmHg= millimètre de mercure

NHBPEWG = National High Blood Pressure Education
Program Group

OMS= Organisation Mondiale de la Santé

PA = Pression artérielle

PAD = Pression artérielle diastolique

PAS = Pression artérielle systolique

RCIU = Retard de croissance in utero

RVS = Résistance vasculaire systémique

SA = Semaine d'aménorrhée

SAR = Service d'anesthésie réanimation

SFA = Souffrance fœtale aigue

SFC = Souffrance fœtale chronique

SNC= système nerveux central

USI = Unité de soins intensifs

Figure 1 : Diagramme de l'essai

SOMMAIRE

| | |
|--------------------------------|----|
| I- Introduction | 1 |
| Objectif..... | 3 |
| II- Généralité..... | 4 |
| III- Patientes et Méthode..... | 34 |
| IV- Résultats..... | 44 |

| | |
|---|----|
| V-Commentaires Discussion..... | 52 |
| VI- Conclusion et Recommandations | 57 |
| Références | 59 |
| Annexes..... | 66 |

I- INTRODUCTION

La grossesse bien qu'étant un phénomène physiologique peut fortement engager le pronostic vital de la mère et/ou de l'enfant lorsqu'elle est associée à certaines pathologies. C'est le cas de l'hypertension artérielle (HTA) au cours de la grossesse.

L'OMS et l'ACOG la définissent par une PAS \geq 140 /mmHg et/ou PAD \geq 90/mmHg [1].

Il existe une grande disparité entre les chiffres rapportés par les différentes régions du monde. La fréquence de l'HTA au cours de la grossesse est voisine dans la plus part des pays occidentaux avec 9,3% en France, 10,8% au Royaume Uni, et 10 à 15% aux Etats-Unis. En Chine, une enquête nationale rapportait un taux de 9,4% en 1994 [11].

Il existe également une grande disparité entre les fréquences des pays africains : 8,9 à 9,66% en Guinée Conakry [40, 41], 17,05% au Niger [3] ,3% à Dakar et 2,8% à Libreville [11].

L'incidence de la prééclampsie, surtout sa forme grave, est nettement plus élevée dans les pays en voie de développement où elle constitue une urgence médico-obstétricale grevant lourdement le pronostic maternel et fœtal. Sa fréquence en Tunisie était de 82‰ en 2005 [31].

Au Mali, la fréquence de l'HTA au cours de la grossesse varie en fonction des structures sanitaires.

Ils étaient de 2,12% au cours d'une enquête multicentrique à Bamako en 1984 [35], de 1.65% en 2005 au CSCom CII [20] , au CHU Gabriel TOURE de 3,65% en 2005 [14] et de 16% en 2008[16]. Les différences observées sont imputables aux populations étudiées.

L'association HTA et grossesse expose la gestante à des complications gravissimes pouvant êtres mortelles telles une crise d'éclampsie, un hématome rétro-placentaire (HRP), un HELLP Syndrome, une coagulation intraveineuse disséminée (CIVD), un accident vasculaire cérébral (AVC) etc [5,38].

La prééclampsie est assortie d'une mortalité maternelle variable suivant les pays entre 0,5 et 5 pour 1000 cas voire plus. Une mortalité maternelle de 5% a été rapportée en Australie entre 1978 et 1992 en cas d'éclampsie [5]. Pour le fœtus, l'HTA est une cause majeure de retard de croissance intra-utérin (RCIU), de mort fœtale in utero (MFIU), de prématurité, de souffrance fœtale chronique (SFC), de morbidité et mortalité périnatale etc [5,38].

Au Mali le traitement de l'HTA au cours de la grossesse, envisagé plus ou moins par la politique sectorielle de santé est basé sur le methyldopa le repos au lit sous surveillance.

Certains auteurs ont récemment évoqué une action supérieure de la nifédipine à celle du methyldopa pendant la grossesse. Les mécanismes qui sous tendent

cette hypothèse sont : l'amélioration de la perfusion utéro-placentaire, les actions myorelaxantes et vasodilatatrices de la nifédipine en font un médicament indiqué dans la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré.

A ce jour, seulement trois études ont été publiées sur cette question [8,9,22] .

Au Mali, aucun travail n'existe sur la question. Une seule étude s'est intéressée à l'utilisation de la nifédipine au cours de l'accouchement [12].

Ainsi pour apporter notre contribution au choix éclairé des antihypertenseurs pendant la grossesse nous avons initié cet essai comparant la nifédipine au methyldopa dont les objectifs sont :

OBJECTIF GENERAL :

- Comparer l'efficacité de la nifédipine et du methyldopa dans la prise en charge de l'HTA au cours de la grossesse.

OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Comparer l'efficacité sur les chiffres tensionnels de la nifédipine et du methyldopa chez les gestantes hypertendues (impact temps/action)
- Comparer l'efficacité de ces médicaments sur le pronostic maternofoetal chez les gestantes hypertendues.

II- GENERALITES

2.1. Physiologie de la grossesse normale :

2.1.1. Physiologie utérine au cours de la grossesse : [39]

Pour assurer une provision adéquate du fœtus en oxygène, il est essentiel que la mère ait une quantité suffisante d'hémoglobine et un flux sanguin utérin efficace pour apporter l'oxygène au placenta.

Les conditions qui peuvent dangereusement affecter les différentes étapes lesquelles soient aiguës, subaiguës ou chroniques vont avoir un impact sur les réactions adaptatives du fœtus et conduire à un développement anormal de celui-ci. Il est important de comprendre l'activité utérine physiologique parce que le flux sanguin utérin est un des principaux déterminants de l'échange entre les systèmes maternel et fœtal.

L'utérus constitue la base du soutien de l'unité fœto-maternelle parce qu'il est le premier lieu de passage des substances nutritives du placenta vers le fœtus. Les échanges maternels, pour assurer la croissance du fœtus, se font à travers le placenta et constituent une union entre les tissus maternels et fœtaux.

Une élévation du flux sanguin utérin est remarquable aux alentours de la 10^{ème} semaine. Au fur et à mesure que la grossesse approche du terme, 85% du flux sanguin utérin total assurent la circulation placentaire tandis que les 10 à 15% restants perfusent l'utérus chaque minute (700 à 800 ml/mn).

La vitesse du flux sanguin dans l'utérus et le placenta est relativement élevée et régulée par la PA et la résistance vasculaire systémique, parce que le lit vasculaire utérin est dilaté au maximum, le flux sanguin n'est pas autorégulé, c'est-à-dire que la quantité d'oxygène disponible pour le fœtus est régulée par

une élévation de la concentration d'oxygène dans le sang et non par une élévation du flux sanguin utérin.

Par ailleurs, les vaisseaux ne répondent pas aux agents vasopresseurs circulants ou à l'influence du système nerveux autonome. Les artères utérines assurent le flux sanguin utérin. Ces artères passent à travers les trois couches de la paroi utérine avant d'atteindre le placenta. Lorsque l'utérus se contracte les vaisseaux peuvent s'occlure, la pression myométriale va excéder la PA et finalement entraîner une diminution du flux sanguin utérin. La pression myométriale (pression au niveau du muscle utérin) est estimée à 10 mmHg alors que la PA= 85 mmHg. En plus du muscle utérin, toutes les situations qui peuvent diminuer l'output cardiaque peuvent aussi diminuer le flux sanguin utérin.

Certains facteurs qui diminuent le flux sanguin utérin aussi bien que le flux sanguin placentaire ou la capacité de diffusion sont les suivants :

- **La position maternelle :**

- En décubitus dorsal :

- Il y a une compression de la veine cave inférieure, des vaisseaux aorto-iliaques ou des deux.
- Il en résulte une diminution du débit cardiaque et une hypotension artérielle.
- Ceci entraîne une insuffisance utéro-placentaire.
- D'où une incidence élevée de ralentissement tardif au cours du travail.

- **L'exercice physique :**

- Les exercices physiques excessifs peuvent divertir le sang de l'utérus vers les muscles de la mère.

- Il en résulte une tachycardie fœtale secondaire à la réponse sympathique pour diminuer l'oxygène fœtal.

- **Les pathologies médicales :**

- Les troubles hypertensifs de la grossesse peuvent entraîner un infarctus placentaire ou un HRP.
- L'HRP
- La rupture utérine
- Le diabète sucré augmente l'épaisseur du placenta entraînant une augmentation de la distance de diffusion
- Les placentas du dépassement de terme peuvent entraîner la formation de calcification. Il en résulte une diminution de la surface du placenta d'où une diminution de la perfusion utérine.

- **L'anesthésie :**

Diminue le flux sanguin dans l'espace intervilloux du fait de l'hypotension maternelle.

- **Les contractions utérines :**

Les contractions utérines sont produites quand l'activité électrique passe à travers de nombreux centres de communication (GAP jonction) entre les cellules utérines. En ce moment il y a un échange d'ions à l'intérieur et à l'extérieur de chaque cellule. Cet échange va entraîner un raccourcissement des fibres myométriales d'où la contraction de la paroi musculaire utérine.

De la même façon que le cœur a des pacemakers pour réguler la conduction électrique, l'utérus aussi a des GAP jonctions. La majorité de ces GAP jonctions est au niveau du fond (partie supérieure de l'utérus), ceci est appelé la «dominance fundique» et est considérée comme le principal pacemaker dans l'utérus.

La dominance fundique aide à la descente du fœtus. Quand l'utérus est au repos, le fœtus reçoit la grande partie de son oxygène et ses besoins en nutriments sont satisfaits, de même l'excès en CO₂ est éliminé.

Si le fond n'est pas le pacemaker dominant et qu'une autre partie de l'utérus prend le dessus ou si l'utérus ne se relâche pas entre les contractions, l'activité utérine devient dysfonctionnelle et peut empêcher la descente du fœtus ou réaliser une contraction de type abdominale. En conséquence, les contractions utérines diminuent le flux sanguin, diminuent le passage de l'oxygène et du CO₂ de même que les substances nutritives à travers le placenta.

2.2. Aspects cliniques [1 , 6, 39]

2.2.1. Diagnostic positif de l'HTA :

Le diagnostic de l'HTA au cours de la grossesse repose sur un ensemble d'éléments cliniques et paracliniques:

- L'interrogatoire qui recherche les facteurs de risque d'HTA : ATCD familiaux et personnels d'HTA, ATCD d'HTA gravidique, de prééclampsie, d'hématome rétro-placentaire, de MFIU, de RCIU. Elle aide à la classification de l'HTA.

- La prise de la TA retrouve une PAS \geq 140 mmHg et /ou une PAD \geq 90 mm Hg

- L'examen clinique retrouve des signes fonctionnels d'HTA: céphalées persistantes malgré les antalgiques, acouphènes, phosphènes, troubles visuels.

Il faut rechercher une prise de poids récente, une diminution de la diurèse, des œdèmes des membres supérieurs et du visage. Les OMI n'ont pas trop de valeur lorsqu'ils sont isolés, car ils peuvent être observés au cours d'une grossesse normale (sont dus dans la plupart des cas au phénomène de posture et à

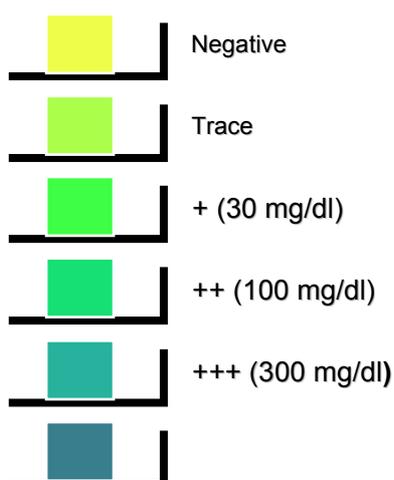
l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par les hormones placentaires, et à la baisse de la pression oncotique du plasmatique consécutive à l'hémodilution) mais il faut cependant les rechercher. La bandelette urinaire dépiste la présence d'une éventuelle protéinurie.

- Un ensemble de bilan biologique et échographique pour apprécier le retentissement de l'HTA sur le fœtus et sur la mère.

2.2.2. Interprétation de la protéinurie :[38]

La protéinurie augmente progressivement au cours de la grossesse, son abondance est variable au cours de la prééclampsie. C'est un indicateur de morbidité et de mortalité fœtale et sa présence augmente à la fois le risque fœtal et maternel. Elle est dépistée par les bandelettes urinaires aux cours des CPN. Sa découverte nécessite une protéinurie de 24h pour la quantifier, typer l'HTA et apprécier également le retentissement rénal. Un ECBU doit éliminer une éventuelle infection urinaire pouvant expliquer la protéinurie.

Cette protéinurie est dite significative lorsqu'elle est supérieure ou égale à 300 mg/dl/24 h ou \geq deux croix sur deux échantillons recueillis à plus de 4 heures d'intervalle, ou une protéinurie > 1 g/l sur un échantillon.



Cependant, il faut faire attention aux faux positifs et aux faux négatifs. Pour cela, il faut tenir compte du PH, de la gravité spécifique, de la numération bactérienne ou leucocytaire, du taux d'hémoglobine, de la contamination par du

sang et par une souillure vaginale et /ou cutanée. Le prélèvement doit être donc fait dans un tube stérile après toilette vaginale.

Une protéinurie positive en dehors de toute HTA est habituellement due à une maladie rénale chronique et l'infection urinaire. Et des valeurs négatives n'éliminent pas la protéinurie surtout si la PAD > 90 mmHg.

2.3. Classification de l'HTA : [1,5,6]

Plusieurs classifications de l'HTA au cours de la grossesse ont été proposées par différentes écoles dont ISSHP et la dernière en date est celle du NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program).

Nous retiendrons celle de l'ACOG qui est la plus rationnelle et la plus utilisée, elle a été publiée pour la première fois en 1972.

Cette classification comporte 4 types: la prééclampsie, l'HTA chronique, la prééclampsie surajoutée et l'HTA gestationnelle.

Pour le reste du document, nous adopterons la classification de l'ACOG.

2.4. Etude nosologique des différents types d'HTA

A- Prééclampsie : [1 ,5,25 ,27 ,37]

1. Diagnostic positif :

C'est un syndrome spécifique de l'état gravidique.

La prééclampsie apparaît le plus souvent après 20 SA (ou plus tôt en cas de maladie trophoblastique). Elle associe une HTA et une protéinurie significative chez une patiente normotendue auparavant. L'œdème est inconstant donc n'est plus retenu dans la définition.

La prééclampsie peut être elle-même divisée en 2 sous types selon sa sévérité:

➤ La Prééclampsie modérée :

On parle de prééclampsie modérée quand la PA est comprise entre 140 /90 mm Hg et 160/90 mm Hg chez une gestante auparavant normotendue associée à une protéinurie comprise entre 300 mg/dl/24h et 500 mg /dl /24h.

Le risque de complication demeure modeste lorsque les chiffres tensionnels restent modérément élevés et facilement contrôlables. Dans ce cas, une surveillance renforcée, tant fœtale que maternelle, est néanmoins nécessaire.

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.

➤ **La Prééclampsie sévère :**

Ici le tableau est très différent. L'hypertension est alors majeure, menaçante et insensible aux traitements antihypertenseurs.

La protéinurie est plus massive avec un éventuel syndrome néphrotique. Il existe habituellement des œdèmes diffus, infiltrants les membres supérieurs et inférieurs, les lombes et la face. La croissance fœtale ralentit puis s'interrompt.

Les gestantes ont généralement des céphalées, sont photophobiques et les complications sont plus fréquentes.

En cas de prééclampsie sévère, la seule issue est l'accouchement, presque toujours par césarienne. Cette décision d'extraction fœtale est relativement aisée si le terme est suffisamment avancé pour permettre une chance raisonnable de survie du nouveau né surtout dans nos contrées. Dans le cas contraire, on peut être tenté de temporiser pour obtenir une maturation pulmonaire, cette temporisation ne se fait qu'au prix d'une majoration de l'hypotrophie et du risque de complications maternelles.

L'extrême gravité de la situation peut parfois justifier une césarienne dite de «sauvetage maternelle» sur un enfant non viable.

Sur le plan clinique un ensemble de signes cliniques et paracliniques permettent de classer la prééclampsie. Elle est dite sévère lorsqu'au moins deux des critères sous cités sont retrouvés à l'examen de la patiente:

1. Une PAS \geq 160 mm Hg et /ou PAD \geq 110 mmHg

2. Une protéinurie ≥ 500 mg/dl/24h ou supérieure à trois croix à la bandelette urinaire
3. Une oligoanurie < 400 ml/24h
4. SNC: perturbations visuelles, céphalées, scotome, modifications de l'état mental
5. Un œdème aigu du poumon
6. Des douleurs épigastriques en barre ou signe de Chaussier
7. Des anomalies des tests hépatiques
8. Une thrombopénie < 100.000 /mm³
9. Un retard de croissance intra utérin avec ou sans anomalies du Doppler
10. Un oligoamnios

Le pronostic fœto-maternel de la prééclampsie est fonction de la précocité du diagnostic et de la qualité de la prise en charge et peut évoluer vers des accidents maternels et/ou fœtaux graves tout comme vers une guérison.

2. Physiopathologie:[33]

La prééclampsie est une complication potentiellement dangereuse de la deuxième moitié de la grossesse, du travail d'accouchement et du post-partum immédiat. Elle est caractérisée par l'HTA, une quantité anormale de protéines dans les urines et d'autres complications systémiques.

La prééclampsie atteint 2,5 à 3% des femmes. Elle a la potentialité de tuer soit la mère, soit le fœtus soit les deux et ceci même dans les pays développés (quoique rarement).

L'éclampsie est un stade terminal de la maladie caractérisée par des convulsions généralisées.

La prééclampsie ne peut pas être prévenue. Aussi est-elle prise en charge par le dépistage des femmes asymptomatiques et l'induction de l'accouchement quand celle-ci est nécessaire. C'est une des principales causes d'accouchement prématuré induit.

Les facteurs de risque de la prééclampsie ont été analysés dans une revue systématique récente. Ces facteurs de risque incluent : un ATCD de prééclampsie ; la primigestité ; l'obésité ; les ATCD familiaux de prééclampsie ; les grossesses multiples et les maladies chroniques à long terme comme l'HTA et le diabète. Paradoxalement le tabagisme réduit le risque de prééclampsie. La thrombophilie, une tendance héréditaire d'hypercoagulabilité peut aussi être prise en considération.

La prééclampsie peut se développer à n'importe quel moment après 20 semaines de grossesse. La survenue précoce de la maladie est plus sévère et caractérisée par un taux plus élevé de RCIU et un taux de récurrence de la maladie plus élevé dans l'avenir que la survenue tardive. Il est généralement accepté que la prééclampsie soit liée à l'existence du placenta et, en particulier, des cellules trophoblastiques qui sont retrouvées uniquement dans ce tissu.

Le syncytiotrophoblaste multinucléé qui forme la couche épithéliale des villosités est une sous entité du trophoblaste qui est en contact direct avec le sang maternel.

Le cytotrophoblaste extravilloux mononucléé, est un tissu d'interférence en contact avec l'utérus à travers la décidua. Le syndrome clinique prend naissance à partir des perturbations circulatoires systémiques secondaires qui peuvent être assignées à une dysfonction endothéliale généralisée maternelle.

Il y a deux grandes catégories de prééclampsie : maternelle et placentaire.

Dans la prééclampsie placentaire, le problème naît d'un placenta qui se trouve dans des conditions d'hypoxie avec un stress dit oxydatif.

La prééclampsie maternelle naît d'une interaction entre le placenta normal et la constitution maternelle qui est susceptible à ou qui souffre de maladies microvasculaires comme on peut le voir dans l'HTA chronique ou le diabète.

Des tableaux cliniques cumulant à la fois la prééclampsie maternelle et celle placentaire sont fréquents.

2. 1. La prééclampsie placentaire :

La prééclampsie placentaire progresse en deux stades : clinique et préclinique.

Cette variante naît d'un mauvais développement du placenta au début et de sa vascularisation maternelle appelée mauvaise placentation.

Cette mauvaise placentation s'associe à des phénomènes thrombotiques tels : infarctus, thrombose intervilleux et des zones de nécrose fibrinoïde comme des signes de nécrose villositaires. L'ensemble de ces manifestations définit le «placenta vasculaire» et celui-ci est dû à une diminution du débit utéro-placentaire ou à des modifications lésionnelles ou thrombotiques.

Dans le second stade, le placenta hypoxique entraîne les signes maternels de la maladie incluant l'HTA, la protéinurie aussi bien que les anomalies de la coagulation et des enzymes hépatiques. Dans les cas sévères, d'installation précoce de la maladie (avant 34 semaines de grossesse) le fœtus peut souffrir d'une insuffisance nutritionnelle et respiratoire croissante, d'asphyxie et même décéder.

Dans les deux derniers trimestres de la grossesse, le placenta exige un accès croissant à la réserve sanguine maternelle. Ceci est créé par un remodelage extensif des artères spiralées maternelles qui sont les artères terminales de la circulation utéro-placentaire délivrant le sang directement dans l'espace intervilleux placentaire. Le remodelage dépend d'un des sous types de remodelage qui se différencie en cellules tumeur like (cytotrophoblaste extravilleux). Ces cellules envahissent la muqueuse de l'utérus gravide de la 6^{ème} à la 18^{ème} semaine de grossesse. Le trophoblaste pénètre les artères spiralées maternelles de la decidua lesquelles sont obstruées avant la 9^{ème} semaine de la grossesse par des plages trophoblastiques invasives quand la perfusion placentaire est minimale.

Avant ce moment, le fœtus est en organogenèse et est particulièrement vulnérable aux effets tératogènes des radicaux libres.

Après la 9^{ème} semaine de grossesse, les artères utéro-placentaires se récanalisent à partir de la périphérie du placenta, un processus qui est compliqué dès la 12^{ème} semaine de grossesse. L'augmentation de l'oxygène placentaire qui est associée à cela est extrêmement importante pour la croissance et la différenciation trophoblastique et est marquée par l'apparition soudaine de marqueurs du stress oxydatif dans le placenta.

Dès lors, le cytotrophoblaste invasif dans le tissu décidual remodèle de façon extensive les artères spiralées incluant leur segment myométrial distal de telle sorte qu'elles perdent leur muscle lisse et deviennent grandement dilatées. La présence de trophoblastes dans la lumière (cytotrophoblaste endovasculaire), les parois et les tissus interstitiels environnants (cytotrophoblaste interstitiel) des terminaisons des artères spiralées semblent indispensables pour ce processus. Les cellules trophoblastiques endovasculaires expriment des marqueurs des cellules endothéliales comprenant les facteurs endogéniques et leurs récepteurs, et remplacent la couche endothéliale des artères par un pseudo-endothélium formant des complexes intriqués vasculaires, en partie fœtale et en partie maternelle.

A partir de 20 semaines de grossesse, ce processus se complète de telle sorte que la circulation maternelle peut assurer la réserve pour l'espace intervillitaire placentaire en expansion ; à terme, une surface importante fœtale formée de microvillosités peut venir en contact direct avec le sang maternel.

Ainsi le cytotrophoblaste extravilleux joue un rôle important dans l'expansion de la capacité vasculaire de la circulation utéro-placentaire.

Dans beaucoup de cas de prééclampsie placentaire, l'invasion trophoblastique est inhibée, les artères sont mal remodelées et les capacités de la circulation utéro-placentaire faibles. Ceci est appelé mauvaise placentation, et est établie avant 20 semaines de grossesse avant que les signes cliniques n'apparaissent. Il

est important d'étudier ce processus de façon prospective, mais il a été déduit de l'étude des biopsies placentaires à l'accouchement.

Par ailleurs, la mauvaise placentation n'entraîne pas toujours une prééclampsie ouverte mais peut être associée à la survenue de RCIU.

a) Considérations immunologiques :

Dans la prééclampsie, les cellules trophoblastiques invasives n'ont pas pleinement accès à la réserve sanguine maternelle.

Des travaux récents suggèrent que le signal trophoblastique aux cellules immunitaires déciduales est faible et n'arrive pas à stimuler la collaboration essentielle à la placentation.

Il a été longtemps considéré que la prééclampsie serait une forme de rejet immunitaire maternel du corps étranger qu'est le fœtus.

Beaucoup avait pensé que la reconnaissance par les cellules T maternelles des antigènes foëto-paternels immuns sur les lymphocytes (HLA) sans succès, parce que n'exprimant pas la transplantation d'antigènes forts nécessaires HLA-A, HLA-B ou, HLA-D.

Le cytotrophoblaste invasif qui infiltre le territoire maternel au cours de la placentation exprime une seule combinaison de HLA, nominalement HLA-C, HLA-e et HLA-G. De celle-ci, seulement HLA-C signale de façon polymorphique les allo-antigènes paternels.

Dans la decidua, le trophoblaste invasif rencontre beaucoup de lymphocytes maternels. Ceux-ci ne sont pas classés cellules T mais principalement cellules NK (Natural Killer) avec un phénotype inhabituel lorsqu'on les compare aux cellules NK circulantes qui sont associées avec une activité protectrice de cytokines élevée plutôt que d'une activité cytolytique.

D'une importance remarquable est le fait qu'elles expriment des récepteurs qui reconnaissent la combinaison exacte d'HLA présentée par le cytotrophoblaste invasif. Le cytotrophoblaste invasif et les cellules NK de la

decidua sont juxtaposés les uns contre les autres dans la decidua du premier trimestre mais disparaissent au moment du terme. Parce que les cellules NK expriment un faisceau inhabituel de récepteurs qui se lie à la combinaison unique de HLA exprimé par le cytotrophoblaste et les cellules NK. Il est probable qu'elles s'engagent dans une certaine forme de reconnaissance immunologique.

Les récepteurs des cellules NK KIRs (Killer Immunoglobulin Like Receptors) reconnaissent le HLA-C polymorphique. Le multigène KIRs génère de nombreux haplotypes qui diffèrent aussi bien du contenu en gène que la combinaison d'allèles.

Certains haplotypes inhibent la fonction des cellules NK (production de cytokine de ces cellules) tandis que d'autres sont stimulatrices dépendant aussi bien du phénotype des KIRs des cellules NK et du phénotype HLA-C des cellules stimulantes.

Il y a un nombre important de combinaisons possibles ; cependant, il y a deux grandes classes d'haplotypes HLA-C (C1 et C2). Les KIRs se lient plus fortement à C2 qu'à C1. Les haplotypes KIRs aussi forment deux groupes. Le groupe, le plus simple code principalement pour les KIRs inhibiteurs. Le groupe B le plus complexe a des gènes additionnels pour stimuler les cellules NK. La prééclampsie est significativement plus prédominante parmi les femmes qui sont homozygotes pour les haplotypes inhibiteurs A (A-A) que parmi celles qui sont homozygotes pour les haplotypes inhibiteurs B (B-B). L'effet est le plus fort si le fœtus est homozygote pour l'haplotype HLA-C2. Bref, la placentation est meilleure et la prééclampsie moins fréquente si les cellules trophoblastiques stimulent fortement les cellules NK utérines (maternelles). Cependant, cette activation n'a pas encore été confirmée in vitro.

Le fait de savoir si cette interaction entre les cellules trophoblastiques et les cellules NK peut aider à expliquer pourquoi les prééclampsies sont plus

fréquentes lors des premières grossesses, avait été suggéré pendant longtemps comme un phénomène physiologique, reste à être démontré.

Plusieurs études ont démontré que la durée de la cohabitation avait un rapport dans la survenue de la prééclampsie

ROBILLARD et al [34] ont récemment montré que la durée de la cohabitation avant la conception était inversement corrélée à la fréquence de la prééclampsie ainsi :

- pour une cohabitation de 0 à 4 mois le risque est de 40 % ;
- pour une cohabitation de 5 à 8 mois, il est de 23 % ;
- pour une cohabitation de 9 à 12 mois, il est de 15 % ;
- et pour une cohabitation de plus de 12 mois, le risque est de 5 %.

Ainsi, la durée d'exposition aux antigènes du sperme diminuerait la fréquence des prééclampsies.

b) Les facteurs placentaires pouvant entraîner les syndromes placentaires :

Dans le modèle à deux stades : le placenta hypoxique dysfonctionnel est considéré comme libérant des facteurs dans la circulation maternelle qui entraînent les manifestations cliniques de cette maladie. Ces manifestations semblent prévenir d'une réponse inflammatoire systémique généralisée dont le dysfonctionnement endothélial est une composante essentielle.

Plusieurs facteurs ont été suggérés comme étant en cause, cependant aucun d'entre eux n'a pu être encore retenu comme l'agent causal *in vivo*. Le facteur le plus important est le récepteur soluble du Vascular endothelial growth factor (VEGF-1) connu sous le nom de sFLT1 (soluble fms-like tyrosine-kinase 1). Il se lie au VEGF et au facteur de croissance placentaire et prive ainsi l'endothélium de facteurs essentiels pour sa survie. Il est donc anti-angiogénique et a été confirmé dans les études animales et humaines.

La perfusion d'anticorps monoclonaux obtenus à partir du VEGF mime l'action anti-angiogénique du sFLT1, ce qui a été exploité pour traiter le cancer métastatique colorectal ou rénal. Il peut aussi entraîner l'HTA et la protéinurie, tableau caractéristique de la prééclampsie. Il a été récemment rapporté que les femmes prééclamptiques ont des concentrations circulantes de sFLT1 plus élevée que les femmes enceintes normales et ont aussi une activité anti-angiogénique plus élevée dans leur sérum. Par ailleurs, la perfusion de sFLT1 aux rats entraîne des lésions des glomérules rénaux (endothélioses glomérulaires) qui sont pathognomoniques de la prééclampsie.

sFLT1 n'est pas spécifique à la grossesse mais le facteur est secrété dans le sang maternel par les cellules trophoblastiques qui sont stimulées par l'hypoxie. Là, dès lors, les attributs nécessaires au facteur dérivé des trophoblastes qui est une cible première de la prééclampsie. Cependant, il peut ne pas être la seule cause et n'est pas élevé pour toutes les femmes prééclamptiques. Le terme prééclampsie décrit un syndrome (un tableau clinique complexe) et non une maladie et peut englober des situations qui peuvent paraître semblables au clinicien. La maladie est très variée dans sa présentation, son aspect et dans son pronostic. Il est difficile de concevoir comment un facteur peut expliquer tout le spectre de la maladie. Un autre facteur suggéré est la neurokine B. Il y a aussi beaucoup de facteurs trophoblastiques circulants qui sont élevés pendant la prééclampsie, leur rôle pendant la maladie n'est pas défini.

La prééclampsie est aussi associée à un syndrome de réponse inflammatoire systémique, mais cela peut se voir aussi dans la grossesse normale quoique à un degré moindre. Beaucoup de partie du réseau inflammatoire sont impliquées (les leucocytes inflammatoires, les cascades de coagulation, les plaquettes et les facteurs modulant les réactions aigues de l'organisme) entraînant des modifications mineures qui avaient été considérées auparavant comme une partie de la physiologie normale. Ces tableaux sont intensifiés au troisième

trimestre et souvent beaucoup plus en cas de prééclampsie et peuvent contribuer pour certains aux troubles maternels.

La cause de la réaction inflammatoire systémique n'est pas connue. Un fait étonnant est que le placenta libère ce qui a été décrit comme des débris trophoblastiques dans la circulation maternelle. Ces débris comprennent des microparticules membranaires du syncytiotrophoblaste, des fragments de cytokératines, de l'ADN et ARN solubles d'origine fœtale et même de cellules trophoblastiques. Ces débris sont pro-inflammatoires et leur quantité augmente en cas de prééclampsie.

Le placenta hypoxique de la prééclampsie souffre d'un stress oxydatif, un déséquilibre entre les moyens de défense anti-oxydants et la production de radicaux libres par ces derniers. Leurs marqueurs sont rapidement détectés dans le placenta de prééclampsie. Un tel stress est probablement la cause de la libération accrue de débris trophoblastiques par un processus apoptotique exacerbé ultérieurement par la nécrose. Bien que ceci n'est pas été prouvé, la mise en évidence d'un stress oxydatif systémique chez la femme prééclamptique a permis des essais encourageants sur l'utilisation des vitamines antioxydantes C et E pour la prophylaxie. Cette prophylaxie a abouti à une amélioration substantielle des signes maternels mais n'a pas amélioré le pronostic périnatal. De grands essais pour confirmer ces tendances sont en cours dans plusieurs pays. Si le bénéfice est confirmé, cela pourra constituer une avancée importante dans la prise en charge préventive de la prééclampsie.

2. 2.La Prééclampsie maternelle:

Une réponse inflammatoire systémique similaire de bas grade caractérise les sujets adultes avec une artériopathie, une HTA, une obésité ou un diabète qui sont aussi des maladies qui prédisposent des jeunes femmes à la prééclampsie.

Ces constitutions conduisent à la prééclampsie maternelle où le problème est plus une réponse maternelle anormale qu'une grossesse anormale. De ce point

de vue, la grossesse peut constituer un test métabolique et un test de stress vasculaire qui révèle la santé de la vie future de la femme et est en rapport avec une incidence plus élevée de maladies systémiques cardiaques, d'infarctus, d'HTA qui deviennent évidentes plusieurs années après l'épisode de la prééclampsie.

Bien que la prééclampsie soit familiale, elle ne dépend pas d'un seul gène maternel ou fœtal. Il y a beaucoup d'autres gènes notamment l'évidence d'un nouveau gène qui exprime le facteur de transport dans le placenta et qui serait impliqué dans le contrôle de l'invasion trophoblastique.

2.3. La survie du plus juste ?

Sur le plan évolution, la prééclampsie est perçue comme une lutte entre les différents besoins de survie des gènes maternels et paternels (fœtaux) ou conflit materno-fœtal. Il a été suggéré que l'HTA prééclamptique est dictée par le fœtus pour gagner une plus grande partie de la circulation maternelle. Le prix en terme de risque de décès maternel semble acceptable sur le plan de l'évolution.

3. Facteurs de risques :[10,37]

Plusieurs facteurs de risque ont été décrits et parmi lesquels on peut citer:

- La primigestité
- La grossesse dans l'adolescence
- La grossesse chez les femmes d'âge élevé
- Le changement de partenaire
- L'intervalle inter- génésique long
- Le bas niveau socio-économique
- Les ATCD personnels ou familiaux de prééclampsie
- L'HTA essentielle ou chronique
- L'existence de néphropathies chroniques
- Le diabète préexistant

- Le lupus érythémateux systémique
- La grossesse multiple
- La grossesse molaire
- L'obésité préexistante et l'insulinorésistance
- L'iso- immunisation rhésus
- L'insuffisance d'exposition au sperme paternel
- La grossesse après insémination artificielle de sperme, d'ovule ou d'embryon
- Les maladies rhumatismales
- Les infections maternelles

4. Circonstances de découverte :

La gestante vient le plus souvent consulter pour :

- ❖ des perturbations visuelles à type de scintillations et de scotomes (qui sont des amputations partielles du champ visuel) symptômes typiques de la prééclampsie et qui seraient dues à un vasospasme rétinien ou un œdème de la rétine.
- ❖ des céphalées, récentes, frontales, pulsatiles ou à type de migraine, mais il n'existe pas de céphalées spécifiques à la prééclampsie.
- ❖ des douleurs épigastriques en barre (Signe de Chaussier), pouvant être soudaines ou permanentes, d'intensité variable. Elles sont dues à une inflammation du foie avec distension de la capsule de Glisson.
- ❖ de découverte fortuite au cours d'une CPN par la constatation de l'élévation des chiffres tensionnels.
- ❖ Au cours d'une complication maternelle ou fœtale.

5. Bilans: [21]

5.1. Bilan maternel : Il comporte les examens suivants :

- **Une NFS plaquettes** à la recherche :
 - D'une thrombopénie qui, si elle est inférieure à $100000/\text{mm}^3$ est un signe de mauvais pronostic, ainsi que des produits de dégradation de la fibrine supérieurs à 10mg/ml traduit une CIVD
 - D'une hémococoncentration qui est en faveur de l'HTA gravidique avec ou sans protéinurie, c'est un signe de sévérité.
 - D'une élévation des plaquettes, traduisant l'aggravation de la prééclampsie.
 - L'hématocrite évalue la volémie maternelle : un chiffre égal ou supérieur à la normale (40%) traduit une hypovolémie. Cette hypovolémie précède de 4 semaines en moyenne la survenue d'un RCIU.
- **Les transaminases hépatiques** dont des niveaux élevés indiquent une atteinte hépatique ; leur augmentation au cours du suivi indique une aggravation de la situation.
- **Les lactates déshydrogénases sériques**, éléments en faveur de la sévérité, des niveaux élevés sont associés à une hémolyse et à une participation hépatique.
- **Une protéinurie de 24 h** pour classer l'HTA et apprécier sa sévérité
- **L'ECBU** pour éliminer une éventuelle infection urinaire sous-jacente pouvant expliquer la protéinurie
- **La créatininémie** pour apprécier le retentissement rénal. Ainsi un taux supérieur à $65\mu\text{mol/l}$ traduit une insuffisance rénale.
- **La Bilirubine directe et indirecte** à la recherche d'une éventuelle hémolyse
- **La Glycémie à jeun et la glycosurie** pour apprécier l'association d'un diabète

➤ **L'antithrombine III**, des bas niveaux traduisent une HTA gestationnelle mais les taux sont normaux en cas d'HTA chronique. Les niveaux sont inversement corrélés à la sévérité des complications maternelles mais sont sans intérêt dans la prise en charge clinique.

➤ **L'ECG**, l'échographie cardiaque à la recherche d'une répercussion cardiaque (hypertrophie, et ou troubles du rythme cardiaque).

➤ **La Radiographie du thorax de face** à la recherche d'une cardiomégalie

➤ **Le fond d'œil** qui permet d'apprécier l'ancienneté et la sévérité de l'HTA. On décrit classiquement 4 stades en fonction de la sévérité :

- **Stade I**: Vasoconstriction artériolaire avec des artères grêles et cuivrées
- **Stade II**: Signe de croisement de Gunt avec une vasoconstriction plus intense avec tortuosité des artères et écrasement des veines aux points de croisement.
- **Stade III**: Hémorragies papillaires et exsudats.
- **Stade IV**: œdème et stase papillaire

NB: Il est à rappeler que la prééclampsie n'entraîne pas de lésions oculaires dépassant le stade **II**.

➤ Des examens plus spécifiques telles une recherche d'anticorps circulant et une évaluation du risque de thrombose (avec le dosage de la protéine C, de la protéine S, de l'antithrombine III, mutation du facteur II ou du facteur V) sont possibles. Leurs interprétations doivent également tenir compte de la grossesse normale.

Les examens complémentaires ayant une valeur pronostique sont : l'uricémie, le taux de plaquettes, la protéinurie des 24h, l'évaluation du volume plasmatique qui est un excellent facteur prédictif. En effet, l'hypovolémie est en corrélation avec l'hypotrophie fœtale et précède toujours la constatation clinique ou échographique d'un RCIU.

5.2. Bilan fœtal : Il évalue, d'une part, sa croissance et d'autre part, sa vitalité

❖ **L'échographie obstétricale** permet d'apprécier la biométrie fœtale, la quantité du liquide amniotique et le profil biophysique (Score de Manning).

L'échographie couplée à la vélocimétrie Doppler des artères utérines peut révéler la présence d'une incisure (*notch*) du profil de vélocité témoignant d'une vasoconstriction d'aval et précédant l'apparition de l'hypertension artérielle et de l'hypotrophie fœtale. La circulation artérielle fœtale (ombilicale et cérébrale) peut également être étudiée en cours d'examen.

Cette biométrie avec mensurations des différents diamètres doit être faite tous les 15j pour surveiller la croissance avec précision.

❖ **L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF)** de fréquence variable selon la gravité de l'HTA de 2 fois par semaine à plusieurs fois par jour.

6. Diagnostics différentiels : [28,6]

La prééclampsie pose un problème de diagnostic différentiel avec les pathologies suivantes

- L'hépatite virale
- La stéatose aigue gravidique
- Les cholécystopathies
- L'appendicite
- Les calculs rénaux
- Les glomérulonéphrites
- Le syndrome urémique hémolytique
- L'exacerbation de lupus érythémateux systémique
- Le purpura thrombopénique idiopathique
- Les thromboses cérébrales veineuses
- L'encéphalite de causes variées
- L'hémorragie cérébrale
- La thyrotoxicose

- Les phéochromocytomes
- Les micro-angiopathies

7. Prise en charge : [2,6,18,25 ,28,32]

7.1. Buts :

- Eviter l'apparition de complications materno-fœtales
- Prendre en charge les complications

7.2. Objectifs :

- Prévenir les thromboses (principalement artérielles) et la vasoconstriction.
- Contrôler et stabiliser la PA sans aggraver l'hypovolémie
- Abaisser la TA à 135/85 mm Hg sans dépasser ce plancher
- Assurer le suivi post-partum

7.3. Moyens :

7.3.1. Mesures générales :

- **Repos physique** : (18h/j) avec arrêt de travail et psychique, au lit et en décubitus latéral gauche. Il entraîne un abaissement de la PA et améliore la croissance fœtale.

- **Diététique** : un régime normosodé, suffisamment calorique et enrichi en calcium est conseillé. Le régime désodé a été largement utilisé pendant plusieurs dizaines d'années. La preuve de son inutilité et même de sa nocivité a été apportée en 1958 par une étude de *Robinson*. En effet, il limite l'expansion volémique et risque donc de majorer la souffrance fœtale; il n'a, par ailleurs, aucun effet préventif de la prééclampsie comme on l'avait escompté en un temps.

7.3.2. Moyens médicamenteux :

Le seul traitement curatif efficace de la prééclampsie est l'évacuation utérine, mais le traitement antihypertenseur permet de gagner du temps pour améliorer le pronostic fœto-maternel.

Ce traitement est indiqué d'emblée si l'HTA est sévère.

Le traitement de la prééclampsie comporte 2 volets: un volet préventif et un volet curatif

7.3.2.1. Traitement préventif :

❖ **Aspirine** : avec une dose de 50 à 75 mg par jour [4]

Cette prophylaxie doit débuter très tôt avant la placentation (avant 16SA). Selon la revue Cochrane, une étude comportant 39 essais randomisés avec 30000 femmes incluses a rapporté que cette salicyloprophylaxie entraîne :

- une réduction de 8 % (P<0,05) de l'accouchement prématuré
- une réduction de 14% des décès néonataux
- une réduction de 15% de survenue de la prééclampsie

Il n'y a pas d'augmentation du risque de saignement maternel et néonatal, cependant, la surveillance du temps de saignement avant le début du traitement et 15 jours après est nécessaire.

Effets secondaires de l'aspirine : il s'agit de :

- ✓ la fermeture prématurée du canal artériel
- ✓ l'HTA pulmonaire
- ✓ dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale
- ✓ l'oligoamnios

7.3.2.2. Traitement curatif :

Il est initié dans l'idéal seulement après concertation entre le cardiologue et l'obstétricien.

Il n'y a pas de preuves suffisantes pour faire le choix des antihypertenseurs pendant la grossesse.

7.3.2.2.1. Anti-hypertenseurs centraux :

❖ **Alpha Méthyl dopa** : cp de 250-500mg et amp de 250mg

C'est le médicament le plus utilisé à cause de l'expérience suffisamment documentée.

Il agit par stimulation des récepteurs centraux alpha adrénergiques avec baisse de la rénine plasmatique et des résistances périphériques.

Il n'a pas d'effets nocifs sérieux sur le fœtus bien qu'il traverse la barrière placentaire, et il n'entraîne pas d'altération de la fonction cardiaque, de la perfusion rénale ou du débit utéro-placentaire.

La posologie est de 500 à 1500 mg par jour en 2 à 3 prises avec une dose initiale de 250mg 2 fois par jour pendant 48h.

Effets secondaires :

- ✓ Troubles digestifs (constipation),
- ✓ céphalées,
- ✓ hypotension orthostatique,
- ✓ anémie hémolytique,
- ✓ bradycardie,
- ✓ réactions allergiques,
- ✓ Hyperprolactinémie etc.

7.3.2.2.2. Inhibiteurs calciques

❖ **Nicardipine (Loxen®)**

Le traitement se fait par voie IV.

Bolus de 0,5-1mg toutes les minutes en surveillant la PA jusqu'à l'obtention d'une diminution de 20% de la PA. Puis en dose d'entretien, la quantité de Loxen® donnée en bolus pour abaisser la TA à faire passer en 1 heure en perfusion.

La nicardipine existe en gélules LP de 50 mg et la dose est de 2 gélules par jour soit 100 mg/j

❖ **Nifédipine** : Le plus utilisé des inhibiteurs calciques [27]

Plusieurs formes existent mais c'est celle à libération prolongée qui est actuellement préférée à la forme standard parce que ce dernier entraîne une chute brutale de la TA.

Depuis 1984, une première étude rapporta l'absence d'effet indésirable fœtale détecté pendant l'utilisation des anticalciques chez la femme en ceinte [42]

Une étude récente a conclu que même les inhibiteurs calciques durant le premier trimestre de la grossesse ne représentent pas un risque tératogène majeur [13]

Effet secondaire des IC : [29]

- ✓ Céphalées
- ✓ Bouffées vasomotrices
- ✓ Œdème
- ✓ Tachycardies, palpitations

7.3.3. Principe de la prise en charge [15]

Le seul véritable traitement est la terminaison de la grossesse, mais il ne se justifie que dans les formes graves ou proches du terme. Le traitement médical antihypertenseur n'est qu'un traitement adjuvant d'intérêt limité. Il fera partie d'une prise en charge établie au mieux de manière collégiale et multidisciplinaire. Il comporte :

- ✓ Hospitalisation en maternité de niveau adéquat à l'âge gestationnel
- ✓ Prévoir la nécessité d'une extraction fœtale urgente avec un bilan préopératoire à jour, une consultation préanesthésique. Si la grossesse a moins de 34 SA, prévoir une corticothérapie pour la prévention de la maladie des membranes hyalines.
- ✓ Traitement médical antihypertenseur, nécessitant souvent une association de plusieurs drogues et/ou leur administration par voie parentérale à la seringue électrique.
- ✓ Surveillance étroite portant

- chaque jour sur les signes fonctionnels : TA, poids, examen clinique, enregistrement cardiotocographique.
- Sur un bilan biologique plusieurs fois par semaine
- Régulièrement une échographie avec Doppler utérin, ombilical et cérébral fœtal.

Le problème essentiel concerne la date et les modalités de l'accouchement.

Schématiquement on a :

❖ Après 34-36 SA, l'existence d'une prééclampsie, ou d'un signe de gravité, même isolé n'est pas acceptable. Il faut provoquer la naissance, par déclenchement du travail ou faire une césarienne en fonction des conditions obstétricales.

Avant 34 SA l'accouchement se fait souvent par césarienne. Sa date dépend du rapport de risque entre le degré de prématurité et la sévérité de l'HTA. Certains éléments imposent l'extraction immédiate tels un syndrome prééclamptique, une altération du rythme cardiaque.

III- PATIENTES ET METHODE

3.1. CADRE ET LIEU DE L'ETUDE :

Notre étude a eu lieu dans les services de gynécologie obstétrique du CHU Gabriel Touré , des centres de santé de référence des communes IV et V du district de Bamako

Le **CHU GT**, le service de gynécologie obstétrique se trouve au pavillon Bénitiéni Fofana (ex pavillon INPS). Les pathologies les plus souvent associées à la grossesse au **CHU GT** sont : l'HTA, les métrorragies, les infections urinaires, le paludisme.

L'HTA chez la femme enceinte est définie au **CHU GT** et aux centres de santé de référence des communes IV et V comme une augmentation de la pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg.

Le protocole standard de surveillance de l'HTA modérée associée à la grossesse comprend dans notre contexte :

- Surveillance en ambulatoire,
- Repos (arrêt de travail)
- Traitement médical antihypertenseur en monothérapie,
 - Surveillance renforcée : consultation tous les 10 jours environ, bilan biologique régulier
- Au 9^e mois, discuter un déclenchement artificiel du travail en fonction des conditions obstétricales.

Protocole standard de surveillance de l'HTA sévère associée à la grossesse :

- Repos au lit 18h/j en décubitus latéral gauche
- Prise de la tension artérielle matin et soir,
- Prise du poids corporel matin et soir,
- Contrôle de la diurèse journalière,
- Biologie : NFS, plaquette, uricémie, transaminase hépatique, protéinurie des 24heures, tous les 15 jours

- Fond d'œil ; échographie doppler ombilical tous les 15 jours,
- Mouvements actifs fœtaux, enregistrement du rythme cardiaque matin et soir,
- Traitement médical antihypertenseur, nécessitant souvent une association de plusieurs médicament et /ou leur administration par voie parentérale.
- Consultation cardiologique

3.2. TYPE D'ETUDE :

Essai randomisé ouvert à propos de 200 cas visant à comparer l'efficacité de la nifédipine (associée au protocole standard de surveillance de l' HTA gravidique : **traitement A**) à l'efficacité du methyldopa (associé au protocole standard de surveillance de l'HTA gravidique: **traitement B**).

3.3. PERIODE D'ETUDE :

Notre étude s'est déroulée du 1^{er} Avril 2009 au 31 Mars 2010 soit une période d'un an.

3.4. POPULATION D'ETUDE :

L'ensemble des femmes enceintes non en travail admises dans les services de gynécologie et obstétrique du **CHU GT** et aux centres de santé de référence des communes IV et V.

3.5. ECHANTILLONNAGE :

Critères d'inclusion :

- Toutes les gestantes hypertendues qui ne sont pas sous antihypertenseur

Critères de non inclusion :

- Les femmes hypertendues admises en travail d'accouchement ou dans le post partum.
- Les femmes hypertendues déjà sous traitement antihypertenseur.

3.6. DEROULEMENT DE L'ETUDE :

La liste de randomisation a été produite à l'aide d'un ordinateur. Chaque numéro aléatoire d'allocation de traitement est mis dans une enveloppe qui était scellée par la suite. L'enveloppe était numérotée en fonction du numéro d'ordre aléatoire généré par l'ordinateur.

Les sujets ont été assignés à l'un des bras de l'étude de façon aléatoire selon leur ordre d'inclusion et la liste de randomisation. L'enveloppe de randomisation n'était ouverte que seulement si la volontaire est prête à prendre part à l'étude.

Tous les traitements ont été réalisés selon le protocole en vigueur.

3.7 CRITERES DE JUGEMENT :

Les critères de jugement que nous avons étudiés dans cette étude sont :

Maternels : - Délais de stabilisation de la tension artérielle

- Céphalée
- Vertiges
- Eclampsie
- Hématome retroplacentaire
- Terme de la grossesse a l'accouchement
- Césarienne

Fœtaux :

- MFIU
- Hypotrophie
- Apgar à 1 minute ≥ 7
- Poids de naissance

3.8. COLLECTE ET SUPPORT DES DONNEES :

Les données sont recueillies à partir d'un interrogatoire après un consentement éclairé de la femme et sont consignées sur les fiches d'enquête individuelles préétablies dans les trois centres d'étude.

Pour cela une rencontre avec l'équipe de garde à lieu tous les jours après le staff du service, dans le but d'identifier les cas d'hypertension artérielle et de procéder à la sélection après interrogatoire de la patiente. L'interrogatoire est complété par la lecture des données obstétricales pour le remplissage de la fiche d'enquête.

3.9. VARIABLES ETUDIEES :

- L'âge
- La profession
- Le statut matrimonial
- Le mode d'admission
- Les antécédents familiaux, personnels médicaux et obstétricaux
- La gestité
- La parité
- Les chiffres tensionnels à l'admission
- Nifédipine retard
- Methyldopa
- Age de la grossesse en SA
- Effets secondaires
- La voie d'accouchement
- Les complications materno-fœtales
- Le score d'Apgar

3.10. PLAN D'ANALYSE ET DE TRAITEMENT DES DONNEES :

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel **Epi info.6.04fr**. Le test de chi² sera utilisé avec un seuil de signification $p= 0,05$. Pour le pronostic materno-fœtal le risque relatif et l'intervalle de confiance du risque relatif ont été estimés dans une analyse univariée. Les facteurs les plus déterminants ont été identifiés par une analyse multivariée selon le modèle régression logistique.

3.11. ASPECTS ETHIQUES :

Ce travail vise à améliorer le traitement anti-hypertenseur chez la femme enceinte à Bamako; par ce fait il contribue à la lutte contre la mortalité maternelle et néonatale qui est un fléau dans les pays en voie de développement. Les fiches d'enquête ont été établies après avoir obtenu un consentement éclairé de chaque femme. Aucun nom de patiente n'a été dans les documents relatif aux résultats de cette étude, témoignant le secret médical.

3.12. DEFINITIONS OPERATOIRES:

- **Pression artérielle** : elle est la force motrice qui fait circuler le sang à travers tous les organes. Elle est calculée à partir du débit cardiaque et de la résistance périphérique.

- **Hypertension artérielle modérée** : TA $\geq 140/90$ mmHg et $< 160/110$ mmHg

- **Hypertension artérielle sévère** : TA $\geq 160/110$ mmHg

- **Gestité** : nombre de grossesses

- **Parité** : nombre d'accouchement

- **Antépartum** : avant le début du travail d'accouchement

- **Perpartum** : pendant le travail d'accouchement

- **Postpartum** : période allant de l'accouchement au retour des couches

- **Pronostic materno-fœtal** : issue de la grossesse pour la mère et le fœtus en terme de mortalité et de morbidité

- **Monothérapie** : traitement par un seul antihypertenseur quelle que soit la classe

- **Bithérapie** : traitement par 2 antihypertenseurs de classes différentes

- **Trithérapie** : traitement par 3 antihypertenseurs de classes différentes

- **Morbidité maternelle** : elle se définit comme toute pathologie, chez une femme enceinte (quelles que soient la localisation et la durée de la grossesse) ou

accouchée depuis moins de 42 jours, due à une cause liée à la grossesse ou aggravée par elle ou sa prise en charge, mais sans lien avec une cause accidentelle ou fortuite [30].

- **Mortalité maternelle** : selon l'OMS elle se définit par le décès d'une femme survenu au cours de la grossesse ou dans un délai de 42 jours après sa terminaison, quelle qu'en soit la durée ou la localisation, pour une cause quelconque déterminée ou aggravée par la grossesse ou les soins qu'elle a motivé, mais ni accidentelle, ni fortuite [10].

- **Mortalité périnatale** : elle regroupe la MFIU et la mort néonatale précoce.

- **Mortalité néonatale précoce** : elle se définit par le décès du nouveau né de sa naissance au 6^e jour de vie.

- **Mortalité néonatale** : elle se définit par le décès du nouveau né de sa naissance au 28^e jour de vie.

- **Facteurs de risque** : « toute caractéristique ou toute circonstance déterminante, attachée à une personne ou à un groupe de personnes, et dont on sait, qu'elle est associée à un risque anormal d'existence ou d'évolution d'un processus ou d'une exposition spéciale à un tel processus »

- **Protéinurie significative** : supérieure ou égale à 300 mg/24h/l, ou supérieure ou égale à 2 + à la bandelette urinaire.

- **Référence** : orientation d'une patiente vers un service plus spécialisé en l'absence de toute situation d'urgence.

- **Evacuation** : orientation d'une patiente vers un service plus spécialisé dans un contexte d'urgence

- **Délais de stabilisation de la TA** : temps mis pour avoir les chiffres tensionnels au niveau souhaité

IV- RESULTATS

Pendant la période d'étude, 10451 gestantes ont été admises dans les 3 centres qui ont participé à l'essai. Parmi ces gestantes, 1045 présentaient une hypertension artérielle (9,9%). Parmi les patientes hypertendues, 230 répondant aux critères d'inclusion ont accepté de participer à l'essai après consentement éclairé. La fréquence des patientes perdues de vue au cours de l'essai était de 13% (30/230). Le taux de patientes perdues de vues était de 14,5% dans le groupe nifédipine vs 11,5% dans le groupe methyldopa. Au total 200 patientes dont 100 dans chaque bras ont complété l'essai (figure 1). Parmi les 200 patientes 87 ont été recrutées au CHU Gabriel Touré, 69 au CSRef de la commune IV et 74 au CSRef de la commune V.

Les gestantes incluses dans l'essai avaient un âge compris entre 15 et 44 ans. Les adolescentes représentaient 23,5% de l'échantillon, et les femmes de 35 ans et plus, 19,5%. Le taux de gestantes référées des structures de premier niveau était de 71,5% et celui des gestantes évacuées 1%. Il s'agissait de gestantes non scolarisées dans 43,5% des cas, celles qui avaient un niveau d'éducation primaire constituaient 20%. Les femmes dont l'occupation principale était le ménage représentaient 57,5% et les célibataires 17,5%. La fréquence de l'antécédent d'HTA s'élevait à 42,5%. Les grandes multigestes et les grandes multipares représentaient respectivement 17% et 3,5%. (tableau N°1).

A l'inclusion, le seul facteur pour lequel il y a une distribution statistiquement différente dans les deux groupes était l'âge maternel ($p < 0,001$).

Les distributions des autres variables sociodémographiques dans les deux groupes étaient comparables ($p>0,05$).

A l'examen d'admission (tableau N°2), les deux groupes étaient comparables selon l'existence des signes fonctionnels, le degré de sévérité de l'HTA tant systolique que diastolique, de même que le terme de la grossesse à l'inclusion ($p>0,05$). Par contre, en ce qui concerne les pathologies associées à l'HTA, la menace d'accouchement prématuré (MAP) prédominait dans le groupe nifédipine ($P<0,05$) tandis que l'anémie était plus fréquente dans le groupe méthylodopa ($p<0,01$).

L'efficacité des deux protocoles était évaluée par l'étude du délai de stabilisation de la TA, la nécessité d'association d'anti-hypertenseur pour stabiliser la TA, le pronostic materno-fœtal (tableaux N°III et IV).

La nifédipine seule a permis d'obtenir la stabilisation de la TA dans 92% des cas. Ce taux était 77% pour le méthylodopa ($p<0,001$). 52,2% des patientes dont la TA a été stabilisée par la nifédipine l'ont été après 72 heures. Par contre, dans le groupe méthylodopa, cette fréquence était de 20,8% ($P<0,001$).

Les effets secondaires à type de céphalées et palpitations, prédominaient dans le groupe de nifédipine.

Les éléments du pronostic maternel étudiés pendant la grossesse étaient la survenue d'une crise d'éclampsie, HRP, HELLP syndrome, ascite. Les fréquences de survenue de ces événements dans les deux groupes étaient comparables ($P>0,05$).

A l'accouchement, 90% des gestantes du groupe nifédipine avaient un âge gestationnel d'au moins 37 SA vs 73% pour le groupe méthylodopa ($p<0,001$). Les taux d'accouchement par césarienne étaient respectivement de 11% et 31% ($p<0,001$). Lorsque la voie basse était acceptée, le recours à l'induction du travail a concerné 13% des gestantes sous nifédipine vs 17% des gestantes sous méthylodopa ($p>0,05$).

En ce qui concerne le fœtus et le nouveau-né, les taux de mort in utero étaient respectivement de 5% et 15% pour le groupe nifédipine et le groupe methyldopa ($p < 0,05$) et les taux d'hypotrophie étaient de 13% et 53% ($p < 0,001$).

Figure1: *Diagramme de l'essai*

EFFICACITE COMPAREE DE LA NIFEDIPINE ET DE L'ALPHA METHYLDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET GROSSESSE
A propos d'un essai randomisé ouvert dans la ville de Bamako

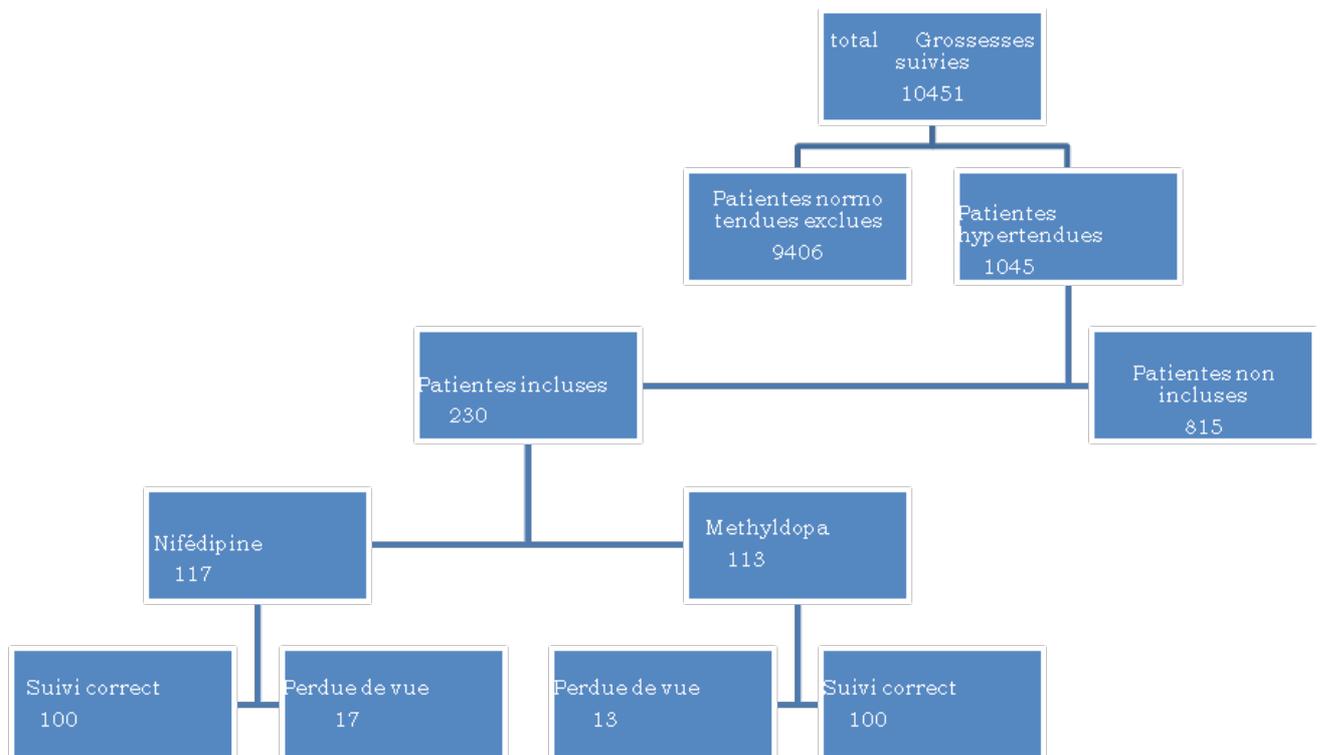


Tableau I : Caractéristiques de base des patientes dans les 2 groupes

**EFFICACITE COMPAREE DE LA NIFEDIPINE ET DE L'ALPHA METHYLDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET GROSSESSE
A propos d'un essai randomisé ouvert dans la ville de Bamako**

| <i>Caractéristiques des patientes</i> | Nifédipine N=100 | Methyldopa N=100 | Khi2 | p |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|------|-------|
| <i>Age</i> | | | | |
| 15-19 ans | 33,0% | 14,0% | 10,5 | <0,01 |
| 20-34 ans | 48,0% | 66,0% | | |
| 35-44 ans | 19,0% | 20,0% | | |
| <i>Mode d'admission</i> | | | | |
| Venue elle-même | 31,0% | 25,0% | 2,85 | >0,05 |
| Référées | 68,0% | 75,0% | | |
| Evacuées | 2,0% | 0,0% | | |
| <i>Niveau d'instruction :</i> | | | | |
| Non scolarisée | 36,0% | 51,0% | 5,94 | >0,05 |
| Primaire | 23,0% | 17,0% | | |
| Secondaire | 20,0% | 20,0% | | |
| Supérieur | 21,0% | 12,0% | | |
| <i>Statut matrimonial</i> | | | | |
| Mariée | 78,0% | 87,0% | 4,43 | >0,05 |
| Célibataire | 22,0% | 13,0% | | |
| <i>Profession</i> | | | | |
| Ménagère | 50,0% | 65,0% | 6,39 | >0,05 |
| Fonctionnaire | 19,0% | 13,0% | | |
| Commerçante | 1,0% | 2,0% | | |
| Elève | 24,0% | 14,0% | | |
| Etudiante | 4,0% | 3,0% | | |
| Autre | 2,0% | 3,0% | | |
| <i>Antécédents Personnel</i> | | | | |
| HTA | 46,0% | 39,0% | 1,00 | >0,05 |
| Obésité | 2,0% | 2,0% | 0,00 | >0,05 |
| <i>Antécédents Obstétricaux</i> | | | | |
| <i>Gestité :</i> | | | | |
| 1 | 37,0% | 28,0% | 4,20 | >0,05 |
| 2-6 | 51,0% | 50,0% | | |
| 7-14 | 12,0% | 22,0% | | |
| <i>Parité :</i> | | | | |
| 0 | 38,0% | 28,0% | 2,30 | >0,05 |
| 1-6 | 59,0% | 68,0% | | |
| 7-13 | 3,0% | 4,0% | | |
| Avortement | 23,0 % | 33,0 % | 2,48 | >0,05 |
| Rétention d'œuf mort | 5,0% | 11,0% | 2,45 | >0,05 |
| Prééclampsie | 3,0% | 1,0% | 1,02 | >0,05 |
| HRP | 10,0% | 7,0 % | 0,58 | >0,05 |
| Césarienne | 1,0% | 0,0% | 1,06 | >0,05 |

Tableau II : Répartition des patientes selon l'examen d'entrée

**EFFICACITE COMPAREE DE LA NIFEDIPINE ET DE L'ALPHA METHYLDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET GROSSESSE
A propos d'un essai randomisé ouvert dans la ville de Bamako**

| Examen d'admission | Nifédipine N=100 | Methyldopa N=100 | Khi2 | p |
|--|---------------------|---------------------|------|-------|
| Signes fonctionnels : | | | | |
| Céphalées | 73,0% | 65,0% | 1,50 | >0,05 |
| Vertiges | 49,0% | 37,0% | 2,94 | >0,05 |
| Bourdonnement d'oreille | 8,0% | 5,0% | 0,74 | >0,05 |
| Dyspnée | 1,0% | 2,1% | 0,43 | >0,05 |
| Signe de CHAUSSIER | 1,9% | 2,1% | 0,01 | >0,05 |
| Tension artérielle systolique | | | | |
| TAS<140 | 0,0% | 1,0% | 1,68 | >0,05 |
| 140≤TAS≤159 | 24,0% | 19,0% | 1,68 | >0,05 |
| TAS≥ | 76,0% | 80,0% | 1,68 | >0,05 |
| Tension artérielle diastolique | | | | |
| 90≤TAD≤109 | 46,0% | 37,0% | 1,67 | >0,05 |
| 110≤TAD≤200 | 54,0% | 63,0% | 1,67 | >0,05 |
| Age de la grossesse | | | | |
| 10-27SA | 8,0% | 7,0% | 3,53 | >0,05 |
| 28-32SA | 29,0% | 41,0% | 3,53 | >0,05 |
| 33-36SA | 59,0% | 50,0% | 3,53 | >0,05 |
| 37-42SA | 4,0% | 2,0% | 3,53 | >0,05 |
| Pathologie associées à l'HTA | | | | |
| MAP | 4,0% | 1,0% | 7,14 | <0,05 |
| Anémie | 14,0% | 30,0% | 7,46 | <0,01 |
| Paludisme | 1,0% | 2,0% | 0,34 | >0,05 |
| Infection urinaire | 4,0% | 2,0% | 0,68 | >0,05 |
| Association d'anti-hypertenseur : | 8,0% | 23,0% | 8,59 | >0,01 |

Tableau III : Etude du pronostic maternel

EFFICACITE COMPAREE DE LA NIFEDIPINE ET DE L'ALPHA METHYLDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET GROSSESSE
A propos d'un essai randomisé ouvert dans la ville de Bamako

| Pronostic maternel | Nifédipine N=100 | Methyldopa N=100 | RR | IC-RR | Khi2 | p |
|--|---------------------|---------------------|------|-----------|-------|--------|
| <i>Délais de stabilisation :</i> | | | | | 17,82 | <0,001 |
| 2jours | 1,1% | 0,0% | - | - | | |
| 3jours | 51,1% | 20,8% | - | - | | |
| 4jours | 47,8% | 79,2% | - | - | | |
| Association d'anti-hypertenseur | 8% | 23% | | | 8,59 | <0,01 |
| <i>Effets secondaires du traitement :</i> | | | | | | |
| Céphalées | 12,0% | 2,0% | 1,81 | 1,39-2,35 | 7,68 | <0,01 |
| Vertiges | 2,0% | 0,0% | 2,02 | 1,76-2,33 | 2,02 | >0,05 |
| Palpitations | 4,0% | 0,0% | 2,04 | 1,77-2,36 | 4,08 | <0,05 |
| <i>Complications maternelles :</i> | | | | | | |
| Eclampsie | 2,0% | 5,0% | 0,56 | 0,17-1,83 | 1,33 | >0,05 |
| HRP | 1,0% | 5,0% | 0,33 | 0,05-1,97 | 2,75 | >0,05 |
| HELLP syndrome | 0,0% | 3,0% | 0,00 | - | 3,05 | >0,05 |
| Ascite | 1,0% | 5,0% | 0,33 | 0,05-1,97 | 2,75 | >0,05 |
| <i>Terme de la grossesse :</i> | | | | | | |
| ≥37 SA | 90,0% | 73,0% | 2,04 | 1,18-3,53 | 9,58 | <0,01 |
| <i>Mode de début du travail :</i> | | | | | | |
| Spontané | 79,0% | 62,0% | 1,57 | 1,08-2,29 | 6,95 | <0,01 |
| Déclenchement | 13,0% | 17,0% | 0,85 | 0,55-1,31 | 0,63 | >0,05 |
| <i>Voie d'accouchement :</i> | | | | | | |
| Naturelle | 86,5% | 69,8% | 8,30 | - | 1,89 | <0,01 |
| Césarienne | 11,0% | 31,0% | 0,46 | 0,27-79 | 12,06 | <0,001 |
| <i>Indication de césarienne :</i> | | | | | | |
| HRP | 1,0% | 7,0% | - | - | 11,91 | <0,05 |
| Eclampsie | 3,0% | 4,0% | - | - | | |
| HELLP syndrome | 0,0% | 4,0% | - | - | | |
| SFA | 4,0% | 5,0% | - | - | | |

Tableau IV : Etude du pronostic fœtal dans les deux groupes

EFFICACITE COMPAREE DE LA NIFEDIPINE ET DE L'ALPHA METHYLDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET GROSSESSE
A propos d'un essai randomisé ouvert dans la ville de Bamako

| <i>Pronostic foetal</i> | Nifédipine N=100 | Methyldopa N=100 | RR | IC-RR | Khi2 | p |
|---|---------------------|---------------------|------|-----------|-------|-------|
| Mort in utéro | 5,0% | 15,0% | 0,33 | 0,13-0,88 | 5,56 | <0,05 |
| Hypotrophie | 13,0% | 53,0% | 0,25 | 0,14-0,42 | 36,18 | <0,00 |
| Prématurité | 10,0% | 26,0% | 0,38 | 0,20-0,76 | 8,67 | <0,01 |
| <i>Couleur du liquide amniotique</i> | | | | | | |
| Clair | 92,0% | 82,0% | 1,12 | 1,01-1,25 | 4,42 | >0,05 |
| Teinté méconial | 5,0% | 6,0% | 0,83 | 0,26-2,64 | 0,10 | >0,05 |
| Purée de pois | 1,0% | 2,0% | 0,50 | 0,05-5,43 | 0,34 | >0,05 |
| Hématique | 2,0% | 10,0% | 0,20 | 0,04-0,89 | 5,67 | <0,05 |
| <i>Pronostic néonatal</i> | | | | | | |
| Apgar à 1' | | | | | | |
| 0 | 4,0% | 17,0% | - | - | 21,63 | <0,00 |
| 1-3 | 1,0% | 1,0% | - | - | | <0,00 |
| 4-7 | 22,0% | 40,0% | - | - | | <0,00 |
| 8-10 | 73,0% | 42,0% | - | - | | <0,00 |
| Apgar à 5' | | | | | | |
| 0 | 5,0% | 18,0% | - | - | 10,63 | <0,01 |
| 4-7 | 0,0% | 2,0% | - | - | | <0,01 |
| 8-10 | 95,0% | 80,0% | - | - | | <0,01 |
| <i>Poids du nouveau né en gramme</i> | | | | | | |
| <2500 | 13,0% | 53,0% | 0,25 | 0,14-0,42 | 36,18 | <0,00 |
| <i>Poids moyen de naissance</i> | 2744,4 | 2408,8 | - | - | - | - |

Du fait de l'association de l'âge < 20 ans et de la MAP au groupe nifédipine et de l'association de l'anémie au groupe methyldopa, nous avons initié une analyse multivariée type regression logistique avec ajustement sur les facteurs de confusion ci-dessus. La mort fœtale in utero, l'hypotrophie fœtale et la prématurité étaient les variables dépendantes dans cette analyse. Les trois tableaux suivants présentent les résultats des différentes analyses multivariées.

Tableau V: Etude de la mort fœtale in utero après ajustement sur l'âge et l'anémie selon la méthode de régression logistique

**EFFICACITE COMPAREE DE LA NIFEDIPINE ET DE L'ALPHA METHYLDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET GROSSESSE
A propos d'un essai randomisé ouvert dans la ville de Bamako**

| Facteurs | β | ES | Wald | P | OR | Intervalle de conf. |
|-------------------|-----------|--------|-------|--------|-----|---------------------|
| Anti-hypertenseur | | | | | | |
| Methyldopa | Référence | | | | | |
| Nifédipine | -0,995 | 0,567 | 3,082 | > 0,05 | 0,4 | 0,12 – 1,12 |
| Anémie | | | | | | |
| Pas d'anémie | Référence | | | | | |
| Anémie présente | 0,421 | 0,534 | 0,621 | >0,05 | 1,5 | 0,53 – 4,34 |
| Age | | | 4,953 | >0,05 | | |
| 20 – 34 ans | Référence | | | | | |
| 35 – 44 ans | 1,134 | 0,510 | 4,953 | <0,05 | 3,1 | 1,1 – 8,44 |
| 15 – 19 ans | - 18,619 | 5769,8 | 0,00 | >0,05 | - | - |

Pseudo-R² de Nagelkerke = 20% Test de Lomeshow, P > 0,05

Tableau VI: Etude de l'hypotrophie fœtale après ajustement sur l'âge et l'anémie selon la méthode de régression logistique

| Facteurs | β | ES | Wald | P | OR | Intervalle de conf. |
|-------------------|---------|----|------|---|----|---------------------|
| Anti-hypertenseur | | | | | | |

EFFICACITE COMPAREE DE LA NIFEDIPINE ET DE L'ALPHA METHYLDOPA DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET GROSSESSE
A propos d'un essai randomisé ouvert dans la ville de Bamako

| | | | | | | |
|-----------------|-----------|-------|--------|--------|------|-----------|
| Methyldopa | Référence | | | | | |
| Nifédipine | -1,946 | 0,371 | 27,526 | <0,001 | 0,14 | 0,06-0,29 |
| Anémie | | | | | | |
| Pas d'anémie | Référence | | | | | |
| Anémie présente | 0,469 | 0,387 | 1,468 | >0,05 | 1,59 | 0,74-3,40 |
| Age | | | | | | |
| 20 – 34 ans | Référence | | | | | |
| 35 – 44 ans | 0,451 | 0,427 | 1,114 | >0,05 | 1,56 | 0,68-3,62 |
| 15 – 19 ans | -0,153 | 0,454 | 0,113 | >0,05 | 0,85 | 0,35-2,09 |

Tableau VII: Etude de la prématurité après ajustement sur l'âge et l'anémie selon la méthode de régression logistique

| Facteurs | β | ES | Wald | P | OR | Intervalle de conf. |
|-------------------|-----------|-------|-------|-------|------|---------------------|
| Anti-hypertenseur | | | | | | |
| Methyldopa | Référence | | | | | |
| Nifédipine | -1,034 | 0,420 | 6,063 | <0,05 | 0,35 | 0,15-0,81 |
| Anémie | | | | | | |
| Pas d'anémie | Référence | | | | | |
| Anémie présente | 0,503 | 0,420 | 1,435 | >0,05 | 1,65 | 0,72-3,76 |
| Age | | | | | | |
| 20 – 34 ans | Référence | | | | | |

| | | | | | | |
|-------------|--------|-------|-------|-------|------|-----------|
| 35 – 44 ans | -0,086 | 0,490 | 0,031 | >0,05 | 0,91 | 0,35-2,40 |
| 15 – 19 ans | -0,203 | 0,519 | 0,153 | >0,05 | 0,81 | 0,29-2,25 |

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

5.1 Aspects méthodologiques

La non représentativité des 3 centres n'est pas un objectif du pourcentage du bilan d'hypertension artérielle réalisé.

Nous avons réalisé un essai randomisé ouvert durant la période du 1^{er} Avril 2009 au 31 Mars 2010. Trois sites ont participé à l'essai : le département de gynécologie et d'obstétrique du CHU Gabriel TOURE, les centres de santé de référence des communes IV et CV du district de Bamako. Au total, 230 patientes ont été incluses à l'essai dont 87 au CHU Gabriel Touré, 74 au CSRef de la commune V et 69 au CSRef de la commune IV. Une difficulté importante au cours de l'essai a été l'abandon et la perte de vue de 13% des patientes qui avaient accepté après consentement éclairé de participer à l'étude. Les principales raisons de cet écueil étaient relatives aux voyages inopinés, aux contraintes financières, ou aussi à la perception des consultations régulières au cours de l'essai comme une contrainte. Les taux de patientes perdues de vue

étaient comparables entre les centres et entre les deux bras de l'essai. L'hypertension artérielle a été définie par une TAS \geq 140 mmHg et / ou une TAD \geq 90 mmHg. La TA a été prise à l'aide d'un tensiomètre manométrique. Ceci constitue certes une insuffisance par rapport aux standards internationaux qui préconisent l'utilisation du tensiomètre à mercure [39]. Cependant, nous pensons qu'il n'affecte pas la qualité de notre travail. La prise tensionnelle a été effectuée plusieurs fois chez toutes les femmes (après une mise au repos et en décubitus latéral gauche).

La réalisation du bilan paraclinique a été une des difficultés rencontrées dans les différents services respectifs. Ces aspects sont de nature à ne pas permettre d'apprécier avec exactitude l'influence du traitement sur les éléments de surveillance de l'HTA, ses complications comme le HELLP syndrome, l'insuffisance rénale, la souffrance fœtale chronique. Les petits poids de naissance, HRP, éclampsie, SFA ont fort heureusement pu être appréciées avec exactitude.

Les deux bras de l'essai étaient comparables pour toutes les caractéristiques socio-démographiques étudiées excepté l'âge. En effet, la fréquence des adolescentes était significativement plus élevée dans le groupe nifédipine que le groupe methyldopa (33% vs 14%, $p < 0,01$). Nous n'avons aucune explication à cette situation. Pareillement, à l'examen d'admission, il y avait significativement plus de menace d'accouchement prématuré dans le groupe nifédipine tandis que l'anémie était plus représentée dans le groupe methyldopa. Pour annihiler l'effet de ces événements inattendus, nous avons réalisé une analyse multivariée type régression logistique en ajustant notre variable indépendante sur les facteurs de confusion retrouvés.

5-2 Pronostic materno-fœtal :

En ce qui concerne la maîtrise de la TA, nous avons observé que celle-ci était stabilisée au 3^{ème} jour beaucoup plus dans le groupe nifédipine que dans le

groupe méthylodopa (52,0% vs 16,0%, $p < 0,001$).. Cette plus grande efficacité de la nifédipine est confirmée par la nécessité d'ajouter un autre antihypertenseur au méthylodopa pour pouvoir maîtriser la TA dans 23% des cas. Ce taux était de 8% pour la nifédipine.

D'autres auteurs n'ont pas abouti aux mêmes conclusions que nous. Serra – serra V et coll. ont observé une diminution importante aussi bien de la tension diastolique que systolique dans les 48 heures avec les deux produits, cependant, les changements induits par la nifédipine étaient plus prononcés et plus stables que ceux induits par le méthylodopa [36]. Dans un essai comparant la nifédipine au méthylodopa à l'hôpital général de Peradeniya, Sri Lanka, Jayawardana J et Lekamge N n'ont pas observé de différence entre les tensions artérielles systoliques moyennes dans les deux groupes [22]. De même, dans une étude au Bangalaore au Kempegowda Institute of Medical Sciences Hospital, Bharathi KN et al ont rapporté que la nifédipine et le méthylodopa avaient une efficacité comparable dans le contrôle de la TA au bout de 72h. L'avantage de la nifédipine dans leur étude se situe dans les 6 premières heures pendant lesquelles l'abaissement de la TA aux seuils thérapeutiques observés n'était observé que pour ce du groupe nifédipine [8].

Une récente étude prospective les effets du méthylodopa et de la nifédipine sur les paramètres hémodynamiques maternels et fœtaux a conclu que les deux produits avaient une action favorable sur la tension artérielle maternelle [11]. Cependant, seule la nifédipine a entraîné une amélioration de perfusion utéro-placentaire mais est restée sans effets sur la circulation ombilicale et cérébrale fœtales. La faible taille des échantillons dans les deux études précédentes appelle à d'autres études pour confirmer ces résultats.

Un objectif prioritaire du traitement de l'HTA pendant la grossesse est sans nul doute l'efficacité des antihypertenseurs dans la stabilisation des chiffres tensionnels. Cet aspect peut cependant être influencé lors de la prescription par

les effets secondaires qui peuvent accompagner l'utilisation du médicament. Dans notre étude, nous avons observé plus d'effets secondaires avec la nifédipine qu'avec le methyldopa. L'effet indésirable le plus rapporté était la céphalée (12% dans le groupe nifédipine vs 2% dans le groupe methyldopa). Ces fréquences dans l'étude de Bharathi KN en Inde étaient respectivement de 44% et 16% pour la nifédipine et le methyldopa [8]. Cependant, un écueil important demeure la distinction entre la céphalée manifestation de l'HTA et la céphalée effet secondaire de l'anti-hypertenseur. Dans le premier cas de figure, Janeway écrivait il y a près d'un siècle qu'elles étaient volontiers pulsatiles, apparaissent à la marche [23].

En ce qui concerne le pronostic fœtal et néonatal, dans notre travail, l'analyse univariée a mis l'accent sur la prédominance de la prématurité, de l'hypotrophie fœtale et de la mort fœtale in utero dans le groupe methyldopa comparé au groupe nifédipine. Cependant, après ajustement sur l'âge maternel et l'anémie, l'association n'était significative que pour l'hypotrophie et la prématurité. Au Srilanka, Jayawardana J et Lekamge N n'ont pas abouti aux mêmes conclusions. En effet, ces auteurs n'ont observé aucune différence entre les groupes nifédipine et methyldopa en ce qui concerne l'âge gestationnel à l'accouchement, les taux de mort fœtale in utero le poids de naissance [22].

Les actions myorelaxantes et vasodilatatrices de la nifédipine en font un médicament indiqué dans la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré. Cependant, ces hypothèses qui sous tendent un meilleur statut fœtal par l'amélioration de l'oxygénation fœtale sont discutées voire non confirmées par les travaux récents [9,19].

VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

A- CONCLUSION

En conclusion, ce travail rapporte une meilleure efficacité de la nifédipine dans la stabilisation de la tension artérielle lorsque comparée au méthylodopa dans la prise en charge de l'hypertension artérielle de la grossesse. Le pronostic fœtal / néonatal immédiat semble également meilleur en faveur de la nifédipine. Il s'agit d'une contribution à prendre en compte dans la prise en charge de l'hypertension artérielle au cours de la grossesse dont l'antihypertenseur de

référence demeure pour de nombreuses sociétés savantes le methyldopa compte tenue du cumul d'expérience capitalisée avec ce produit et de la plus longue durée de suivi des nouveau-nés issus de grossesses traitées par ce médicament [26]. Cependant ce travail demeure limitée par son caractère d'essai randomisé ouvert et l'absence de suivi post-partum conséquent d'où l'intérêt d'études ultérieures pour tester les hypothèses qu'elle a générées.

B- RECOMMANDATIONS

1-AUX AUTORITES :

- Augmenter les capacités d'accueil des services de réanimation.
- Mettre en place une unité de réanimation dans les services d'obstétrique afin d'assurer la prise en charge des complications de l'HTA au cours de la grossesse.
- Introduire dans les normes et procédures l'utilisation de la nifédipine en plus de celle de l'alpha methyldopa.

2-AUX PERSONNELS DE SANTE :

- Sensibiliser les gestantes sur les risques de l'HTA associée à la grossesse.
- Prendre correctement la TA au cours des CPN afin de dépister précocement toute élévation anormale des chiffres tensionnels.
- Respecter le système de référence/évacuation
- Promouvoir l'utilisation de la nifédipine dans le traitement de 1^{er} choix de l'HTA associée à la grossesse.

3-AUX FEMMES ENCEINTES :

- Respecter rigoureusement le calendrier des CPN.
- Respecter les consignes et les prescriptions médicales.

RÉFÉRENCES

1. American College of Obstetricians and Gynecologists

Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia

ACOG Practice, 2002, Bulletin 99 (vol 33), Obstet Gynecol ,159-167

2.Atallah AN ; Hofmeyr GJ and Duley L

Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems.

Cochrane Review. The Cochrane Library, Oxford, 2002,54 p

3.Bah AO; Diallo MH; Diallo AAS; Keita N; Diallo MS

Hypertension artérielle et grossesse : Aspects épidémiologiques et facteurs de risques. *Médecine d'Afrique Noire* 2000, 47 (10) ,422-425

4. Beaufils M

Aspirine et prévention de la prééclampsie

Rev Méd Interne 2000, Vol 21 (1) ,68-74

5. Beaufils M

Hypertensions gravidiques

Rev Méd Interne 2002, Vol 23, 927-938

6. Beaufils M

Prise en charge de l'HTA au cours de la grossesse

*La Revue du praticien Gynécologie et Obstétrique 2003, Vol 71 (1280-1437) ,
23-25*

7. Beevers G; Lip GYH and O'Brien

ABC of hypertension 4th edn.

BMJ Books. E., London, 2001, 322 pages.

8. Bharathi K N, Prasad K VSRG .

A comparison of Nifédipine with Methyldopa for control of blood pressure in mild to moderate pregnancy induced hypertension.

*Journal of Clinical and Diagnostic Research [serial online] 2010 June [cited:
2010 June 7]; 4:2406-2409.*

9. Borghi C, Immordino V, Degli Esposti D, Boschi S, Cassani A, Bentivenga C, al. e

Comparison between nifedipine-gits and methyldopa on blood pressure control, utero-placental hemodynamic and fetal outcome in patients with pre-eclampsia.

Hypertension in Pregnancy 2000, P8.

10. Bouvier-Colle MH

Mortalité maternelle

*Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris,),
Obstétrique, 5-082-D-10, 2001, 9 p.*

11. Cissé CT ; Ba SA ; Ndiaye MF ; Diouf B ; Diadhiou F ; Diouf SM ; Bao O

Hypertension artérielle de la femme en Afrique noire

Séminaire Hôpitaux de paris 1995 Vol 71 (5-6) ,167-177

12. Coulibaly ML

Comparaison de l'efficacité de la clonidine et de la nifédipine dans la prise en charge de l'HTA gravidique au cours du travail.

au service de gyneco-obstétrique du centre de santé de référence CV.

Thèse de Med 2002,20

**13. CorinnaWeber-Schoendorfera, Doreen Hannemanna, Reinhard Meister
b et coll**

The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study

Reproductive Toxicology Volume 26, Issue 1 , Septembre 2008, Pages 24-30

36e Conférence annuelle de la Société européenne de tératologie

14. Dao SZ

Hypertension artérielle et grossesse dans le service de gynécologie obstétrique de l'Hôpital Gabriel Touré à propos de 120 cas

Thèse Med 2005 ,99

15. Deis S ; Haddad B

Principales complications de la grossesse

Revue du praticien 2006, Vol 56 ,1033-1038

16. Diallo F D

Hypertension artérielle et grossesse au CHU Gabriel Touré de 2003 à 2006

Thèse Med, Bamako, 2008

17.Édouard D

Prééclampsie-Éclampsie *Encycl Méd Chir, Anesthésie-Réanimation, 36-980-A-10, Obstétrique, 5-071-B-30, 2003, 15p e*

18. Ferrer RL ; Sibai BM ; Mulrow CD ; et al.

Management of mild chronic hypertension during pregnancy

A review Obstetrics & Gynecology 2000, Vol 96, 849-860

19. Folic MM, Jankovic SM, Varjadic MR, Folic MD.

[Effects of Methyldopa and Nifedipine on Uteroplacental and Fetal Hemodynamics in Gestational Hypertension.](#) *Hypertens Pregnancy. 2011 Jan 10. [Epub ahead of print] PMID: 21219124*

20. Fomba DN

Hypertension artérielle et grossesse dans le service de gynécologie obstétrique du CSRef C II du District de Bamako *Thèse Med Bamako, 2005 ; 23*

21. Forest JC ; Massé J ; Moutquin JM ; Radouco-Thomas M

La Prééclampsie: Physiopathologie et perspectives de dépistage précoce

Clinical Biochemestery December 1989, Vol 22, 483-489

22. Jayawardana J, Lekamge N

A comparison of nifedipine with methyldopa in pregnancy

Induced hypertension. *Ceylon Med J 1994 Jun; 39(2) :87-90*

23. Janeway TC.

A clinical study of hypertensive cardiovascular disease.

Arch Intern Med. 1913;12:755–798.

24. Klemmensen KA ; Sjurdur FO; Wengel CM ; Tabor A

Diagnostic criteria and reporting procedures for preeclampsia: A national survey among obstetrical departments in Denmark

European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology
2005, Vol 123, 41-45

25. Knight M ; Duley L ; Henderson-Smart DJ ; and King JF

Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia

The Cochrane Review 2002, Vol 4, 1-3

26. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG; American Society of Hypertension. ASH position paper:

hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009
Apr;11(4):214-25.

27. Lipstein H ; Lee CC ; and Crupi SR

A current concept of Eclampsia

American Journal of Emergency Medicine May 2003, Vol 21 (3), 223-226

28. Magee LA

Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy

Drug Safety 2001b, Vol 24(6), 457-474

27. National Teratology Information Service

Use of nifedipine during pregnancy

NHS Northern and Yorkshire: Regional Drug and Therapeutics (2002)

Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2006 n° 50 ; Numéro thématique :
Mortalité maternelle en France : Bilan et perspectives, 391-402

29. Perlemuter L ; Perlemuter G

Guide de thérapeutique 3^{ème} édition

Masson, Paris, 2003, 1968 p

30. Prual A ; Bouvier-Colle MH ; deBernis L ; Bréart G et le groupe MOMA

Morbidité maternelle grave par causes obstétricales directes en Afrique de l'Ouest : incidence et létalité

Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, Recueil d'articles, 2000 (N°3), 129-137

31. Rachdi R ; Kaabi M ; Zayene H ; Basly M ; Messaoudi F ; Chibani M

Pronostic maternel et foetal au cours de la toxémie gravidique sévère

Tunisie médicale 2005, Vol 83 (02), 67-72

32. Ramsay L; Williams B; Johnston G et al.

Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of British Hypertension Society

The Journal of Human Hypertension 1999, Vol 13(9), 569-592

33. Redman WC and Sargent IL

Latest advances in understanding preeclampsia

Science 2005, Vol 308(5728), 1592-1594

34. Robillard PY; Hulsey TC ; Perianin J ; Janky E; Elmiri H; Papiernik, E.

Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception

Lancet 1994, Vol 344,973-975

35. Sangaré AG

Hypertension artérielle gravidique et éclampsie à Bamako

Thèse Med, Bamako, 1985 ; 15

36. Serra-Serra V, Kyle PM, Chandran R, Redman CW.

The effect of nifedipine and methyldopa on maternal cerebral circulation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 May;104(5):532-7.

37. Sibai B ; Dekker G ; Kupferminc M

Preeclampsia *Seminar Lancet 2005, Vol 365), 785-799*

38. Soydemir F ; Kenny L

Hypertension in pregnancy

Current Obstetrics and Gynecology 2006, Vol 16,315-320

39. Torgersen KCL; Curran CA

A Systematic Approach to the Physiologic Adaptations of Pregnancy

Crit Care Nurs Q 2006 Vol 29, (1), 2-19

40. Touré IA ; Brah F ; Prual A

Hypertension artérielle (HTA) et grossesse au Niger : Etudes Cas/Témoins à propos de 70 cas. *Médecine d'Afrique Noire 1997,44 (4), 205-208*

41. Vangeenderhuysen C; Banos JP; Amadou IA

Hypertension artérielle au cours du troisième trimestre de la grossesse. Études des facteurs de risque aisément identifiables à la première consultation prénatale au Niger. *Rev.Fr.Gynécol.Obstét 1999, Vol 94 (5), 369-373*

42. Walters BN, Redman CW

Treatment of severe pregnancy-associated hypertension with the calcium antagonist nifedipine.

Br J Obstet Gynaecol. 1984 Apr; 91 (4) :330-6

ANNEXES

Fiche signalétique

Nom : Dembélé

Prénom : Sinaly

Titre de la thèse : Efficacité comparée de la nifédipine et l'alpha methyldopa dans la prise en charge de l'hypertension artérielle et grossesse. A propos d'un essai randomisé ouvert dans la ville de Bamako

Année universitaire : 2010-2011

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)

Secteur d'intérêt : Gynécologie obstétrique, Pédiatrie, Cardiologie, Anesthésie réanimation

Résumé :

Objectif : Comparer l'efficacité de la nifédipine et du methyldopa dans la prise en charge de l'HTA au cours de la grossesse.

Patientes et Méthodes : il s'agit d'un essai randomisé ouvert à propos de 200 cas allant du 1^{er} Avril 2009 au 31 Mars 2010. L'étude a porté sur l'ensemble des femmes enceintes non en travail admis dans les services de gynécologie et d'obstétrique du **CHU GT** et aux centres de santé de référence de la commune IV et V dans la ville de Bamako

Résultats :

Les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne les antécédents ($p > 0,05$).

Les taux de stabilisation de la tension artérielle au bout de 3 jours étaient 52,0% vs 16,0%, $p > 0,005$ respectivement pour la nifédipine et le methyldopa.

Les effets secondaires ont été : céphalées (12,0% vs 2,0%, $p < 0,005$), palpitations (4,0% vs 0,0% , $p < 0,005$), vertiges (2,0 vs 0,0%, $p < 0,005$).

Les complications maternelles ont été : éclampsie (2,0 vs 5,0%, $p > 0,05$), HRP (1,0% vs 5,0%, $p > 0,05$) et le HELLP syndrome 0,0% vs 3,0% , $p > 0,05$).

Le terme de la grossesse ≥ 37 SA a été (90,0% vs 73,0%, $p < 0,005$).

Le pronostic fœtal a été : hypotrophie (13,0% vs 53,0%, $p < 0,000$), prématurité (10,0% vs 26,0% , $p < 0,005$).

Le pronostic néonatal a été : score d'Apgar 8-10 à 1' (73,0% vs 42,0%, $p < 0,005$), poids de naissance moyen 2744,4 vs 2408.

Mots clés : Grossesse, HTA, Nifédipine, Methyldopa .

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de partie politique ou de classe sociale viennent s'imposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

JE LE JURE !!!