

# Hypertension artérielle pulmonaire et grossesse

Drs ELENI DIAMANTI<sup>a</sup>, Prs DAVID BAUD<sup>b</sup>, JOHN-DAVID AUBERT<sup>a</sup> et LAURENT P. NICOD<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2017; 13: 1974-9

**La grossesse dans un contexte d'hypertension pulmonaire est caractérisée par une mortalité élevée pour la mère et le fœtus et fortement découragée; une contraception doit être prescrite aux patientes dès l'âge de procréer. Les femmes qui décident de poursuivre leur grossesse doivent être suivies par des équipes multidisciplinaires dans des centres spécialisés. Le traitement spécifique doit être adapté sans tarder. En cas de dégradation clinique, l'introduction précoce de prostacycline intraveineuse est envisagée. Le timing et le mode idéaux d'accouchement restent sujets à débat.**

## Pulmonary hypertension and pregnancy

*Pregnancy in the context of pulmonary hypertension is characterised by high mortality for the mother and the foetus and is therefore strongly discouraged; contraception has to be prescribed to patients in reproductive age. Women who decide to continue their pregnancy should be followed by multidisciplinary teams in specialised centres. A specific treatment should be defined with no delay. In case of clinical deterioration, the early, intravenous administration of prostacyclin should be considered. The ideal time and method of delivery are still disputed.*

## INTRODUCTION

L'hypertension pulmonaire est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg et est caractérisée par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, une vasoconstriction et un remodelage vasculaire. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) correspond au groupe 1 de la classification mise à jour en 2013.<sup>1</sup> C'est une entité rare à prédominance féminine, une grossesse dans ce contexte est caractérisée par une mortalité élevée et est vivement déconseillée.

## ADAPTATIONS PHYSIOLOGIQUES PENDANT LA GROSSESSE

Afin de répondre aux exigences du fœtus et de la mère, d'importantes adaptations physiologiques surviennent lors de la grossesse. La consommation d'oxygène augmente de 30%. L'anémie s'explique par une hémodilution induite par la grossesse. Une vasodilatation hormono-induite aboutit à une augmentation du volume sanguin de 40 à 60% vers la

32-36<sup>e</sup> semaine de gestation. Le débit cardiaque augmente de manière constante jusqu'à 8,7 l/min à la 36-38<sup>e</sup> semaine. Le cœur augmente en taille et une hypertrophie excentrique est observée, le rythme cardiaque augmente de 15-20 battements/minute par rapport au rythme de base, la tension artérielle diminue et les résistances vasculaires systémiques baissent. Sur le plan hormonal, les taux de progestérone et d'œstrogènes augmentent, provoquant une vasodilatation qui favorise la baisse des résistances vasculaires systémiques et de la tension artérielle. Lors d'une grossesse, l'hypercoagulabilité est due à une augmentation des facteurs de coagulation et du fibrinogène, à une diminution de la protéine S et à une résistance relative à la protéine C et peut ainsi entraîner des complications thromboemboliques. L'agrandissement de l'utérus provoque une compression mécanique des veines iliaques et de la veine cave, le retour veineux est donc diminué notamment en position assise.<sup>2</sup> La **figure 1** illustre ces modifications physiologiques.

## PRÉVALENCE DE MORTALITÉ EN CAS DE GROSSESSE ET D'HTAP

Le système cardiovasculaire des personnes souffrant d'HTAP présente des difficultés d'adaptation aux modifications physiologiques de la grossesse. En particulier, l'augmentation de la volémie et du débit cardiaque va se heurter aux limites de capacité du ventricule droit. Il existe ainsi un risque de défaillance cardiaque droite, surtout en cas d'HTAP sévère.

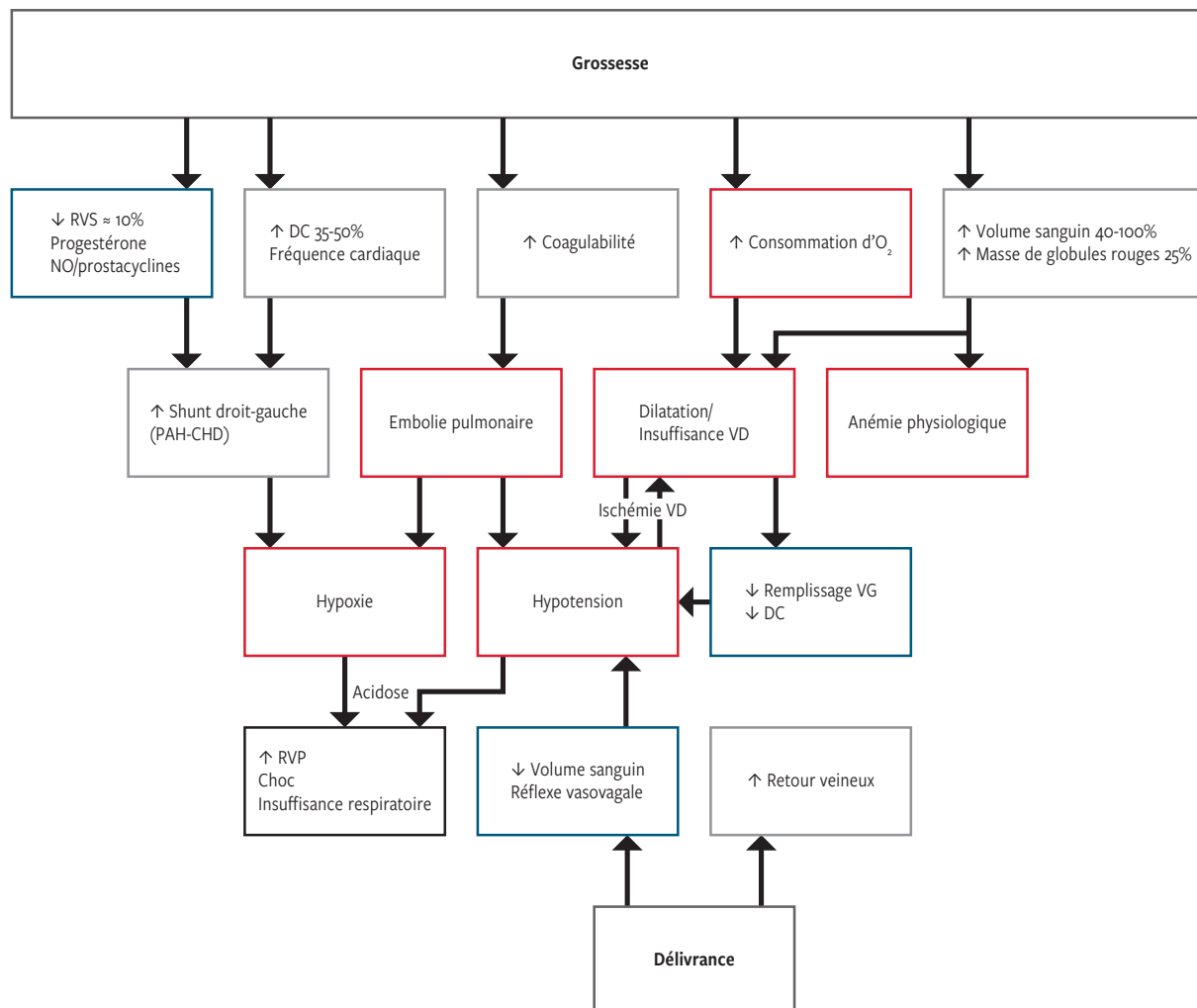
La mortalité maternelle était très élevée, touchant 52% des femmes en 1979. Elle a récemment reculé jusqu'à 33%, voire 17% grâce à une prise en charge multidisciplinaire en plus de l'avènement de traitements spécifiques.<sup>3</sup> Selon la récente publication de cas de grossesses associées à une hypertension pulmonaire de la Société européenne de cardiologie (ESC), 7 femmes sur 151 (4,6%) sont décédées en post-partum (cinq pendant la première semaine et deux dans les 6 mois de suivi). La mortalité la plus élevée a été observée dans le groupe d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (43%).<sup>4</sup>

Une étude française rapporte 28 grossesses chez des femmes avec une HTAP associée à une cardiopathie congénitale: 4 patientes ont présenté une insuffisance cardiaque sévère nécessitant des traitements inotropes (3/4) ou une oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) (1/4). Une patiente est finalement décédée 10 jours après l'accouchement, la mortalité est donc de 5%, en nette amélioration par rapport aux études précédentes.<sup>5</sup>

<sup>a</sup>Service de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Département de gynécologie-obstétrique, CHUV, 1011 Lausanne  
eleni.diamanti@chuv.ch

**FIG 1** Modifications physiologiques pendant la grossesse

RVS: résistances vasculaires systémiques; DC: débit cardiaque; PAH-CHD: hypertension artérielle pulmonaire-maladie cardiaque congénitale; VD: ventricule droit; VG: ventricule gauche; RVP: résistances vasculaires pulmonaires.



(D'après réf.6).

### PÉRIODES CRITIQUES POUR LA MÈRE ET LE NOUVEAU-NÉ

Trois périodes sont critiques pour la future mère: les deux premiers trimestres, les phases de travail/accouchement/délivrance et le post-partum.

Durant les deux premiers trimestres, si les nouvelles exigences cardiovasculaires ne peuvent être satisfaites et si les symptômes deviennent plus importants, la future mère présente alors un risque élevé pour la suite de la grossesse. Plus les symptômes s'aggravent tôt, plus la dysfonction cardiaque est importante.

Lors de l'accouchement, une hypervolémie de redistribution et une augmentation de la fréquence cardiaque et du travail respiratoire (hyperventilation) sont observées. Pendant la phase de travail, chaque contraction augmente le débit car-

diac ainsi que le volume sanguin d'environ 300-500 ml. Après la délivrance, en raison de la contraction utérine, le volume sanguin maternel peut encore augmenter de 500 ml.

La phase la plus critique est le post-partum, notamment les 15 premiers jours. L'hypervolémie, causée par l'autotransfusion sanguine et la résorption des œdèmes périphériques, augmente le débit cardiaque jusqu'à 80%. C'est pendant cette période que la femme est la plus à risque de défaillance cardiaque droite.

Dans la littérature, sont décrits les facteurs associés à un moindre risque de complications lors de la grossesse: un bon contrôle de l'hypertension pulmonaire sous traitement approprié précédant la grossesse, des résistances pulmonaires basses et une bonne réponse aux inhibiteurs calciques. Naturellement, les facteurs contraires sont associés à un risque de complications plus élevé.<sup>6</sup>

Concernant le fœtus, sont également décrits les risques élevés d'accouchement prématuré (85-100%), de retard de la croissance fœtale (3-33%) et de mort in utero ou néonatale (7-13%). En plus, les effets à long terme de l'hypoxie maternelle chronique ne sont pas encore connus.

## CONTRACEPTION

Pour ces raisons, il est indispensable d'informer toutes les femmes en âge de procréer, au moment du diagnostic de l'hypertension pulmonaire, qu'une grossesse n'est pas recommandée (classe I).<sup>1</sup> Dans la classification OMS/WHO de risque cardiovasculaire maternel, la grossesse est assignée à la catégorie WHO IV, représentant un risque majeur de morbi-mortalité.<sup>7</sup> Une contraception doit donc être discutée avec un gynécologue. Pour les cas les plus sévères et selon l'âge de la patiente, une contraception définitive peut être envisagée. Les méthodes de contraception à base de progestérone seule sont plus sûres. Cependant, les formes injectables augmentent potentiellement le risque de complications thromboemboliques selon une méta-analyse récente.<sup>8</sup> L'efficacité des implants de progestatifs est diminuée en cas de traitement par bosentan et une double contraception doit alors être envisagée. Les contraceptifs à base d'œstrogènes sont relativement contre-indiqués parce qu'ils augmentent le risque thromboembolique. Concernant les stérilets, leur mise en place peut devenir compliquée à cause du risque de réactions vasovagales difficiles à traiter. Cependant, les stérilets progestatifs offrent la meilleure efficacité contraceptive tout en évitant la prise systémique d'hormones. Leur mise en place doit cependant se faire en milieu hospitalier et non en cabinet pour les raisons susmentionnées.

## CONSEILS GÉNÉTIQUES

Vu le risque de mortalité et des complications possibles, il est important d'offrir des conseils génétiques aux femmes suspectes d'une forme héréditaire (HPAH) ou idiopathique (IPAH) d'hypertension artérielle pulmonaire et qui sont désireuses de concevoir. Les tests génétiques ne sont effectués que chez les patientes avec ces deux catégories d'hypertension pulmonaire. Les mutations BMP2 sont retrouvées dans 80% de familles connues pour l'HPAH et dans 10 à 40% chez celles connues pour l'IPAH.<sup>9</sup> Des mutations plus rares peuvent également être recherchées (ALK, ACVRL1, KCNK3, CAV1, etc.).<sup>1</sup>

## GROSSESSE – ÉLÉMENT DÉCLENCHÉUR DE L'IPAH?

La question se pose parfois du rôle de la grossesse comme élément déclencheur (*trigger*) de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il n'est pas exceptionnel que l'IPAH soit diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse ou le post-partum. On peut suspecter que les modifications hémodynamiques induites par une grossesse révèlent une maladie jusqu'alors cliniquement silencieuse. D'autre part, les années de fertilité coïncident avec les années où le risque de développer une IPAH est le plus grand. Dans la littérature, la grossesse n'est pas reconnue comme un facteur déclenchant de l'IPAH. Chez les femmes à risque, c'est-à-dire avec les muta-

tions décrites ci-dessus, la grossesse représente cependant un stress supplémentaire pour le système cardiopulmonaire.<sup>10</sup> L'hypertension thromboembolique chronique peut se manifester après une grossesse puisque le risque d'embolie pulmonaire est accru pendant cette période.

## PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE

Si une grossesse non planifiée est découverte chez une patiente souffrant d'une HTAP, des explications et une information objective des risques encourus tant pour la mère que pour l'enfant doivent être discutées, et ce par une équipe pluridisciplinaire. Si la patiente décide de poursuivre sa grossesse, une prise en charge dans un centre spécialisé, par une équipe multidisciplinaire, est nécessaire; cette équipe doit être composée d'un spécialiste de l'hypertension pulmonaire, d'un cardiologue, d'un spécialiste en médecine materno-fœtale, d'un anesthésiste spécialisé dans les grossesses à risque et d'un néonatalogue.<sup>5</sup> Un suivi toutes les deux semaines pendant les deux premiers trimestres (alternance des visites entre obstétricien et pneumologue) puis hebdomadaire pendant le troisième trimestre est conseillé.

Le traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire doit être instauré ou poursuivi s'il est déjà en cours. Cependant, les antagonistes de récepteurs d'endothéline (ambrisentan, bosentan, macitentan) et le stimulateur de la guanylate cyclase soluble (riociguat) sont contre-indiqués à cause de leur tératogénicité bien documentée.

Si possible après le premier trimestre, les prostaglandines administrées par voie parentérale (époprosténol, iloprost, tréprostinil) peuvent être utilisées, car elles entraînent une vasodilatation, inhibent l'agrégation plaquettaire, présentent une activité antiproliférative et sont associées avec une amélioration de survie. Elles sont donc recommandées chez les patientes avec des symptômes de classe fonctionnelle WHO III-IV ou avec une aggravation de la symptomatologie et/ou de la fonction cardiaque.<sup>11</sup> La forme inhalée peut également être administrée, mais son efficacité est probablement moindre que lors d'administration parentérale. Un agoniste des récepteurs de la prostacycline disponible par voie orale, le selexipag, mais qui n'est pas lui-même un prostanoloïde, a été mis sur le marché en 2016. Nous n'avons pas trouvé de rapports de cas mentionnant son utilisation chez les femmes enceintes; le Compendium suisse déconseille sa prescription chez ces patientes.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (sildénafil, tadalafil) sont utilisés, en principe, en combinaison avec les prostaglandines. Plusieurs grossesses ont été gérées avec succès sous bithérapie sildénafil-prostaglandine. Les inhibiteurs calciques sont employés dans les rares cas de réponse aux vasodilatateurs inhalés, définie comme une baisse de la mPAP d'au moins 10 mmHg et avec une valeur finale inférieure à 40 mmHg lors du test de vasoréactivité en aigu.

Finalement, une anticoagulation prophylactique par héparine de bas poids moléculaire est prescrite durant la période périnatale.<sup>2,6</sup> Le **tableau 1** résume les principaux points de suivi d'une femme enceinte atteinte d'une HTAP.<sup>12</sup>

TABLEAU 1

## Prise en charge et suivi d'une femme enceinte avec hypertension pulmonaire

Mesures	Remarques
Référer à un centre spécialisé	
Constituer une équipe multidisciplinaire comprenant un obstétricien spécialisé dans les grossesses à risque, un anesthésiste et (avant le début du troisième trimestre) un néonatalogue	
Interrompre immédiatement les antagonistes des récepteurs d'endothéline (ambrisentan, bosentan, macitentan)	Risque de tératogénicité
Interrompre les antagonistes de la vitamine K et les remplacer par une héparine de bas poids moléculaire	Anticoagulation nécessaire pendant le troisième trimestre, voire plus tôt si la patiente est alitée ou hospitalisée Pas d'anticoagulation directe orale pendant la grossesse!
Introduire ou maintenir des mesures de soutien générales, p.ex. O <sub>2</sub> et diurétiques	
Chez les patientes avec HTAP, introduire ou poursuivre les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (sildénafil, tadalafil) et/ou les prostaglandines (époprosténol, iloprost, tréprosténil)	
Assurer un suivi mensuel avec contrôle clinique et échocardiographie	Instaurer des visites hebdomadaires pendant le troisième trimestre, voire plus tôt si la fonction du ventricule droit se détériore
Planifier un accouchement instrumenté ou une césarienne électorale avec une anesthésie rachidienne/péridurale pendant la 34 <sup>e</sup> semaine de gestation	Éviter une anesthésie générale ou une dose unique de rachianesthésie
Surveiller étroitement la patiente aux soins intensifs en postopératoire	
Assurer un suivi régulier en post-partum (contrôle clinique et échocardiographie)	Visites hebdomadaires, spécialement chez les patientes avec risque élevé. Le suivi doit être assez long; l'inversion de l'expansion de volume liée à la grossesse peut durer jusqu'à 6 mois!

(D'après réf.<sup>11</sup>).

## ACCOUCHEMENT

Le temps idéal de l'accouchement n'est pas déterminé. Il faut trouver le juste milieu entre le risque d'aggravation de la santé de la mère et le risque d'un accouchement prématuré.<sup>2</sup> La plupart des centres spécialisés programment l'accouchement autour de la 34<sup>e</sup> semaine de grossesse.

Le mode idéal d'accouchement reste controversé. Un accouchement par voie basse présente moins de risque de saignements, d'infections et de complications thromboemboliques par rapport à une césarienne. Par contre, lors d'un accouchement vaginal, le débit cardiaque augmente, mais le retour veineux diminue à cause des manœuvres Valsalva et des réponses vasovagales. La douleur stimule le système nerveux sympathique provoquant une augmentation de la fréquence cardiaque et du tonus vasculaire systémique et

pulmonaire. L'acidose, l'hypercapnie ou l'hypoxie induite par l'accouchement peut augmenter les pressions pulmonaires. Afin d'éviter ces risques, la patiente peut bénéficier d'une péridurale précoce et d'un accouchement par forceps pour éviter les efforts expulsifs maternels. Cependant, plusieurs centres spécialisés préfèrent une césarienne électorale.<sup>13</sup> Un management très actif de l'hémorragie de la délivrance doit être anticipé.

Lors de l'accouchement, il est préférable d'éviter une anesthésie générale (AG).<sup>14</sup> En effet, la ventilation mécanique en pression positive diminue le retour veineux, provoque une distension alvéolaire engendrant une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, une diminution de la précharge du ventricule gauche et donc, une diminution du débit cardiaque. Selon la littérature actuelle, le premier choix chez les patientes avec HTAP est une anesthésie rachidienne/péridurale. Cependant, des rapports de cas récents font état d'accouchement sous AG avec succès. Pour assurer un bon déroulement, une ventilation protectrice, un traitement rapide de toute hypotension artérielle, une limitation de l'activation sympathique et une bonne antalgie sont quelques points essentiels.<sup>2,12,15</sup>

## POST-PARTUM

Suite à l'accouchement, les patientes doivent être gardées quelques jours en service de soins continus (scope) et restent ensuite hospitalisées environ 2 semaines pour surveillance. Si elles sont utilisées, l'administration des prostaglandines se poursuit en intraveineuses au moins pendant les premiers jours de post-partum. Ensuite elles sont progressivement arrêtées si la situation hémodynamique le permet. En cas de déjoration de l'HTAP durant le post-partum, il est essentiel de diminuer la postcharge du ventricule droit et de s'assurer d'un traitement spécifique maximal. L'oxyde nitrique inhalé, l'iloprost inhalé et l'époprosténol intraveineux sont utilisés en première ligne en milieu de soins aigus en profitant de leur très courte demi-vie, ce qui permet ainsi une titration optimale. Des médicaments inotropes sont également souvent nécessaires, avec une préférence pour la dobutamine, car elle augmente la contractilité mais pas les résistances vasculaires pulmonaires.<sup>15</sup>

Il est conseillé d'éviter l'allaitement car quelques vasodilatateurs (ambrisentan, bosentan) sont excrétés dans le lait maternel.<sup>16</sup> Le sildénafil y est excrété ainsi que son principal métabolite, le N-desméthylsildénafil.<sup>17</sup> Il n'existe en revanche pas de données pour les prostanoides.

Malgré des données historiques très pessimistes, nous retrouvons dans la littérature récente de plus en plus de cas des grossesses bien conduites chez des patientes qui présentent une hypertension pulmonaire, idiopathique ou non. Il est probable cependant que nous sommes face à un biais de sélection de cas avec issues favorables.<sup>18</sup> Un rapport de cas d'une patiente qui présentait une IPAH et qui a accouché par césarienne en urgence en raison d'une décompensation cardiaque droite a été publié en 2013.<sup>16</sup> Elle bénéficiait d'un traitement d'iloprost intraveineux et de sildénafil oral. Par la suite, elle a nécessité un séjour hospitalier de 2 mois avant de

pouvoir regagner son domicile sous iloprost inhalé et sildénafil. Son bébé a également eu besoin d'une oxygénothérapie jusqu'à la 36<sup>e</sup> semaine de vie.

## CONCLUSIONS

La mortalité des femmes enceintes souffrant d'HTAP reste élevée. Les avancées thérapeutiques et le suivi rapproché et spécialisé ne peuvent pas garantir un résultat favorable mais visent à diminuer le risque d'une décompensation cardiaque droite, potentiellement mortelle.<sup>11</sup>

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une patiente souffrant d'une HTAP avec désir de grossesse ou enceinte doit être informée par une équipe pluridisciplinaire de l'enjeu vital de sa situation. Cela lui permettra de faire un choix éclairé au sujet de la poursuite de la grossesse ou non
- Les 15 premiers jours post-partum représentent la période la plus à risque de mortalité maternelle
- Une prise en charge multidisciplinaire et une surveillance étroite de la grossesse dans un centre de références sont recommandées
- En cas d'aggravation de la symptomatologie, une adaptation du traitement avec introduction d'une prostaglandine intraveineuse est justifiée

1 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67-119.  
 2 \*Hemnes A, Kiely D, Cockrill B, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015;5:435-65.  
 3 Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: A retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330-6.  
 4 Sliwa K, M. van Hagen I, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Data from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure* 2016;18:1119-28.  
 5 Ladouceur M, Benoit L, Radojevic J.

Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2017;103:287-92.  
 6 \*Olsson K, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp Rev* 2016;25:431-7.  
 7 Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.  
 8 Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progesterone-only contraception: A meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.  
 9 Ma L, Chung W. The genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *Hum Genet* 2014;133:471-9.  
 10 Limoges M, Langleben D, Fox B, et al.

Pregnancy as a possible trigger for heritable pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2016;6:381-3.  
 11 Sitbon O, Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *Eur Resp Rev* 2017;26:160055.  
 12 Konstantinides. Trends in pregnancy outcomes in patients with pulmonary hypertension: Still a long way to go. *Eur J Heart Failure* 2016;18:1129-31.  
 13 Kiely D, Condliffe R, Wilson V, et al. Pregnancy and pulmonary hypertension: A practical approach to management. *Obstet Gynecol* 2013;6:144-54.  
 14 Jais X, Olsson K, Barbera J, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *ERJ* 2012;40:881-5.  
 15 Olsson K, Jais X. Birth control and Pregnancy management in pulmonary

hypertension. *Semin Resp Crit Care Med* 2013;34:681-8.  
 16 Terek D, Kayikcioglu M, Kulursay H, et al. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. *J Res Med* 2013;18:73-6.  
 17 Wollein U, Schech B, Hardt J, et al. Determination and quantification of sildenafil and its major metabolite in the breast milk of lactating woman. *JPBA* 2016;100-105.  
 18 Meng ML, Landau R, Viktorsdottir O, et al. Pulmonary hypertension in pregnancy: A Report of 49 cases at four tertiary north american sites. *Obstet Gynecol* 2017;129:511-20

\* à lire

\*\* à lire absolument