Traiter l'hypertension artérielle chronique légère pendant la grossesse ?

Référence

Tita A, Szychowski S, Boggess K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781-92. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295

Analyse de

Isabelle Dehaene, Vrouwenkliniek UZ Gent
Aucun conflit d'intérêts avec le sujet.

Question clinique

Le traitement de l'hypertension chronique légère apparue lors de la première moitié de la grossesse entraîne-t-il moins de complications maternelles et périnatales par rapport à une politique attentiste ?

Contexte

L'hypertension artérielle chronique en cours de grossesse est l'un des principaux facteurs de risque de pré-éclampsie (1,2). Le consensus est suffisant pour traiter une tension artérielle $\geq 160/100$ mmHg (3). Le traitement des pressions artérielles comprises entre 140/90 et 160/100 mmHg (hypertension légère) est plus controversé. Une étude randomisée contrôlée (4,5) de 2015, qui a fait l'objet d'une discussion dans Minerva, a montré que, chez les femmes enceintes de 14 à 34 semaines chez qui la tension est en moyenne de 140/92 mmHg, un traitement strict permet d'éviter l'hypertension artérielle sévère (160/110 mmHg), mais n'entraîne pas moins de complications fœtales et maternelles. Notre commentaire notait que cette étude avait peut-être trop peu de puissance pour montrer une différence dans les complications maternelles et périnatales (4). D'autre part, d'autres études ont montré que la prise d'antihypertenseurs pendant la grossesse pouvait provoquer un ralentissement de la croissance fœtale (6).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion :
 - femmes enceintes avec diagnostic nouveau ou connu d'hypertension artérielle chronique légère ; nouveau diagnostic = pression systolique ≥ 140 mmHg et < 160 mmHg et/ou pression diastolique ≥ 90 mmHg et < 105 mmHg, mesurée deux fois à 4 heures d'intervalle, avant la grossesse ou avant la 20^e semaine de grossesse, chez une patiente qui n'avait jamais auparavant été traitée pour de l'hypertension ; diagnostic connu = diagnostic antérieur d'hypertension et traitement antihypertenseur antérieur ou existant (modifications du mode de vie et médicaments antihypertenseurs)
 - grossesse unique
 - grossesse vitale < 23 semaines
- critères d'exclusion : pression systolique ≥ 160 mmHg ou diastolique ≥ 105 mmHg, antécédents d'hypertension artérielle sévère (sauf lors d'une grossesse précédente), grossesse multiple, cause secondaire d'hypertension chronique, comorbidités à haut risque telles que le diabète sucré depuis ≥ 20 ans, néphropathie chronique, cardiopathie chronique, anomalie fœtale grave connue ou mort in utero pendant la grossesse en cours, suspicion de retard de croissance fœtale, rupture des membranes ou accouchement planifié, planification d'un accouchement ailleurs qu'au centre, contre-indication au labétalol ou à la nifédipine, toxicomanie actuelle, participation à une autre étude sans approbation, participation non désirée par le médecin ou la patiente

- finalement, inclusion de 2 408 femmes enceintes, âgées en moyenne de 32 ans (écart-type (ET) : 6 ans), recrutées dans 61 centres aux États-Unis (7) ; 48% étaient des Noires ; le BMI moyen était de $37,7 \pm 10,0$ kg/m² dans le groupe intervention et de $37,5 \pm 9,6$ kg/m² dans le groupe témoin ; 41% étaient à < 14 semaines de grossesse ; 56% avaient une hypertension chronique connue et étaient sous traitement antihypertenseur (principalement labétalol et nifédipine) ; 22% avaient une hypertension chronique connue et ne prenaient pas d'antihypertenseurs ; 45% prenaient de l'aspirine (ce pourcentage a augmenté pour atteindre > 75% lors de l'accouchement).

Protocole de l'étude

Étude randomisée contrôlée (RCT) multicentrique, pragmatique, menée en ouvert

- groupe intervention (n = 1208) : instauration ou poursuite d'un traitement antihypertenseur (labétalol ou nifédipine à libération prolongée comme premier choix) avec une tension artérielle cible < 140/90 mmHg
- groupe témoin (n = 1200) : pas d'instauration ou bien arrêt du traitement antihypertenseur jusqu'à constatation d'une hypertension sévère (> 160/105 mmHg) (lors de l'instauration ou de la reprise du traitement, la pression artérielle cible était également < 140/90 mmHg).

Mesure des résultats

- principal critère de jugement composite : pré-éclampsie sévère jusqu'à 2 semaines post-partum (TA > 160/100 mmHg avec symptômes et signes de prééclampsie, protéinurie et anomalies biochimiques), naissance prématurée iatrogène avant 35 semaines, décollement du placenta, mort fœtale ou décès néonatal
- principal critère de jugement de la sécurité : retard de croissance fœtale (poids à la naissance < **percentile** 10 pour l'âge gestationnel et le sexe), poids à la naissance < percentile 5 pour l'âge gestationnel
- critères de jugement secondaires :
 - critère de jugement maternel composite (décès maternel ou complications graves (insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, infarctus du myocarde ou angor, œdème pulmonaire, admission en unité de soins intensifs ou intubation, insuffisance rénale) ; prééclampsie, hypertension artérielle sévère sans prééclampsie, pression artérielle moyenne, césarienne, transfusion sanguine
 - critère de jugement néonatal composite (dysplasie broncho-pulmonaire, rétinopathie, entérocolite nécrosante, hémorragie intraventriculaire de grade 3 ou 4), admission en unité de soins intensifs néonataux, durée d'hospitalisation, poids de naissance < 2 500 grammes, hypoglycémie, bradycardie, hypotension, index pondéral (poids de naissance x 100/taille³) (grammes/cm³), périmètre crânien, poids du placenta
- analyse en intention de traiter avec imputation des données manquantes.

Résultats

- le principal critère de jugement composite s'est produit moins fréquemment, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (**risque relatif** : 0,82 (avec IC à 95% de 0,74 à 0,92)) ; dans les sous-groupes avec nouveau diagnostic d'hypertension, diagnostic connu d'hypertension sans prise de médicament, femmes noires, femmes hispaniques, femmes avec un BMI ≥ 40, la différence entre le groupe intervention et le groupe témoin n'était plus statistiquement significative (*voir tableau 1*)
- il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant au poids à la naissance inférieur au centile 10 et inférieur au centile 5 pour l'âge gestationnel (risque relatif : respectivement 1,04 (avec IC à 95% de 0,82 à 1,31) et 0,89 (avec IC à 95% de 0,62 à 1,26))
- la prééclampsie, l'hypertension sévère sans prééclampsie, le poids à la naissance < 2 500 g étaient moins fréquents, et ce de manière statistiquement significative, et le périmètre crânien

moyen était plus élevé, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (voir tableau 2).

Conclusion des auteurs

Chez les femmes enceintes atteintes d'hypertension artérielle chronique légère, une stratégie ciblant une tension artérielle cible < 140/90 mmHg était associée à de meilleurs résultats de grossesse qu'une stratégie qui ne traitait que l'hypertension sévère, et cela sans augmenter le risque de faible poids à la naissance pour l'âge gestationnel.

Financement de l'étude

Le *National Heart, Lung, and Blood Institute*.

Conflits d'intérêts des auteurs

Dix auteurs déclarent avoir travaillé pour des compagnies pharmaceutiques ; les autres ne déclarent aucun conflit d'intérêt ; liste consultable à l'adresse suivante : https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2201295/suppl_file/nejmoa2201295_disclosures.pdf

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette étude randomisée contrôlée multicentrique part d'une question clinique formulée avec clarté. Un protocole d'étude approfondi est disponible avec des critères d'inclusion et d'exclusion clairs pour la population étudiée. Les chercheurs ont, au préalable, effectué un calcul d'échantillon en tenant compte d'une incidence de 16% pour le principal critère de jugement dans le groupe témoin, de 10% de croisement ou de non-conformité au protocole d'étude et de 5% d'abandons. Au cours d'une analyse intermédiaire, l'incidence du principal critère de jugement s'est avérée être d'au moins 30%. Le taux d'abandons se limitait à 3,1% dans le groupe intervention et à 3,8% dans le groupe témoin. L'étude avait donc certainement une **puissance** suffisante (> 80%) pour démontrer une différence relative de $\geq 25\%$ dans le principal critère de jugement et de $> 35\%$ dans le principal critère de jugement de sécurité. Un programme informatique a été utilisé pour la randomisation ; la stratification a été effectuée en fonction du centre d'étude. Les caractéristiques des patients sont donc bien équilibrées entre les deux groupes. La nature de l'intervention, décrite en détail, ne permettait pas de mener l'étude en double aveugle. Les critères de jugement choisis sont toutefois des paramètres objectifs, et leur attribution a été effectuée par des chercheurs en aveugle. Les chercheurs ont effectué une analyse en intention de traiter avec imputation multiple. Les données manquantes ont été estimées au sein de chaque groupe d'étude en fonction des caractéristiques permettant de prédire le critère de jugement composite (diabète, statut du traitement, âge, BMI, tension artérielle systolique ≥ 150 mmHg ou diastolique ≥ 100 mmHg). De plus, une analyse de cas complète (uniquement les participants disposant de données pour les principaux critères de jugement) et une **analyse per protocole** ont été effectuées, et elles ont donné des résultats similaires à ceux de l'analyse en intention de traiter. Les critères de jugement secondaires n'ont pas été corrigés pour tenir compte des tests multiples et sont donc simplement source d'hypothèses.

Évaluation des résultats de l'étude

Les résultats indiquent que 14 à 15 femmes enceintes souffrant d'hypertension artérielle chronique légère doivent être traitées pour éviter 1 cas de critère de jugement composite de pré-éclampsie sévère, d'accouchement prématuré iatrogène avant 35 semaines, de décollement du placenta, de mort fœtale ou de décès néonatal (nombre de sujets à traiter (NNT) de 14,7 (avec IC à 95% de 9,4 à 33,7)). Il faut souligner qu'en raison des critères stricts d'inclusion et d'exclusion, il s'agit d'une population sélectionnée (sur 12 femmes passant la sélection, une seule était randomisée). Il existe également de nettes différences entre cette population d'étude américaine et la population belge. Il est à remarquer plus particulièrement que 47,5% des patientes étaient des Noires et que le BMI moyen était de 38 kg/m² (!), 34,7% des patientes ayant un BMI ≥ 40 kg/m². La prudence est de rigueur pour tirer des conclusions de l'analyse des sous-groupes, mais il est frappant de constater que l'effet de l'intervention semble plus important chez les femmes blanches. Dans le groupe traitement, la majorité des patientes

recevaient du labétalol (61,7%) ou de la nifédipine (35,6%), ce qui correspond à la pratique en Belgique. Il convient de noter que la pression artérielle moyenne à l'inclusion était inférieure à 140/90 mmHg tant dans le groupe intervention que dans le groupe témoin. Cela s'explique en partie par le fait que 56% des patientes des deux groupes prenaient déjà des médicaments au moment de l'inclusion. Cependant, chez la grande majorité des patientes, et donc également dans le groupe témoin, la pression systolique est restée entre 125 et 140 mmHg, et la pression diastolique entre 75 et 90 mmHg jusqu'à 34 semaines après la randomisation. La différence moyenne entre les deux groupes n'était pas non plus importante (3,1 mmHg pour la pression systolique et 2,3 mmHg pour la diastolique). Néanmoins, il y a eu plus d'évolution vers l'HTA sévère et vers la pré-éclampsie dans le groupe témoin. Dans l'étude CHIPS (*Control of Hypertension in Pregnancy Study*), une hypertension artérielle sévère a également été davantage observée dans le groupe moins strictement contrôlé (pression diastolique cible inférieure à 100 mmHg) que dans le groupe strictement contrôlé (cible 85 mmHg) (5,6).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide de pratique clinique Duodecim (3) recommande de débiter les antihypertenseurs chez la femme enceinte lorsque la tension artérielle systolique est supérieure à 160 mmHg ou la diastolique supérieure à 105 mmHg, voire à des tensions plus basses (> 140/90 mmHg) lorsque la patiente présente des symptômes (par exemple maux de tête, troubles visuels) et/ou une protéinurie et/ou des œdèmes, et même à des tensions encore plus basses si la femme est atteinte de diabète ou d'une néphropathie chronique. La tension cible est sous 140/90 mmHg. Pour le traitement médicamenteux, on peut utiliser les bêtabloquants, le bêta-bloquant avec des propriétés alpha-bloquantes tel que le labétalol et les inhibiteurs calciques vasodilatateurs à longue durée d'action. La nifédipine, la clonidine, le vérapamil ou la prazosine peuvent également être utilisés. On évitera les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les sartans et les diurétiques. Le guide de pratique clinique de la Société européenne de cardiologie (*European Society of Cardiology, ESC*) (8), bien mieux étayé, recommande de traiter toutes les femmes enceintes présentant une pression artérielle élevée persistante $\geq 150/95$ mmHg (classe de recommandation : I ; niveau de preuve : C). Les femmes enceintes atteintes d'hypertension gestationnelle ou d'hypertension préexistante avec hypertension gestationnelle surajoutée ou d'hypertension avec symptômes ou atteinte infraclinique d'un organe nécessitent un traitement à partir d'une pression artérielle > 140/90 mmHg (classe de recommandation : I ; niveau de preuve : C). Les médicaments à privilégier sont la méthylidopa (classe de recommandation : I ; niveau de preuve : B), le labétalol (classe de recommandation : I ; niveau de preuve : C) et les inhibiteurs calciques (classe de recommandation : I ; niveau de preuve : C). Une récente méta-analyse en réseau marque sa préférence pour le labétalol parce qu'il peut réduire le risque de pré-éclampsie et de décès du fœtus ou du nouveau-né (9).

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée contrôlée menée en ouvert et correctement menée d'un point de vue méthodologique, dans un groupe sélectionné de femmes américaines enceintes au premier trimestre de la grossesse avec un diagnostic nouveau ou préexistant d'hypertension artérielle (traitée ou non par antihypertenseur) montre que le traitement de l'hypertension artérielle chronique légère avec une valeur cible < 140/90 mmHg, par comparaison avec un traitement uniquement lorsque la tension artérielle dépasse 160/105 mmHg, entraîne de meilleurs résultats de grossesse, sans affecter négativement la croissance fœtale.

Références voir site web

Tableau 1. Différence quant à la survenue du critère de jugement principal entre le groupe intervention et le groupe témoin dans les différents sous-groupes pour le diagnostic d'hypertension, la race/l'origine ethnique, la présence de diabète, l'âge gestationnel, le BMI ; exprimée en risque relatif (avec IC à 95%).

○ Sous-groupe hypertension chronique	
▪ Nouveau diagnostic (22% de la population)	1,00 (0,76 – 1,31)
▪ Diagnostic avec médicament (56%)	0,73 (0,63 – 0,86)
▪ Diagnostic sans médicament (22%)	0,88 (0,71 – 1,10)
○ Sous-groupe sur la base de la race/l'origine ethnique	
▪ Blanches non hispaniques (28%)	0,76 (0,58 – 0,99)
▪ Noires non hispaniques (48%)	0,88 (0,75 – 1,03)
▪ Hispaniques (20%)	0,81 (0,64 – 1,02)
▪ Autres (4%)	0,60 (0,34 – 1,03)
○ Sous-groupe diabète	
▪ Oui (16%)	0,75 (0,59 – 0,94)
▪ Non (84%)	0,84 (0,72 – 0,95)
○ Sous-groupe âge gestationnel à l'inclusion	
▪ < 14 semaines (40%)	0,79 (0,66 – 0,94)
▪ ≥ 14 semaines (60%)	0,84 (0,72 – 0,98)
○ BMI (kg/m ²) à l'inclusion	
▪ < 30 (23%)	0,69 (0,53 – 0,90)
▪ 30 – 40 (42%)	0,78 (0,65 – 0,93)
▪ ≥ 40 (35%)	0,98 (0,81 – 1,19)

Tableau 2. Différence quant à la survenue des critères de jugement secondaires entre le groupe intervention et le groupe témoin ; exprimée en risque relatif ou en différence moyenne.

- Exprimée en risque relatif	
○ Critère de jugement composite maternel	0,75 (0,45 – 1,26)
○ Prééclampsie	0,79 (0,69 – 0,89)
○ Hypertension sévère sans prééclampsie	0,82 (0,74 – 0,90)
○ Césarienne	1,01 (0,93 – 1,10)
○ Transfusion de sang	0,86 (0,59 – 1,27)
○ Critère de jugement composite néonatal	0,77 (0,45 – 1,30)
○ Admission en unité de soins intensifs néonataux	0,91 (0,81 – 1,02)
○ Poids à la naissance < 2500 g	0,83 (0,71 – 0,97)
○ Hypoglycémie	0,97 (0,81 – 1,17)
○ Bradycardie	0,88 (0,55 – 1,42)
○ Hypotension	0,43 (0,18 – 1,05)
- Exprimée en différence moyenne	
○ Tension artérielle clinique moyenne	
▪ Systolique	-3,11 (-3,95 à
2,28) mmHg	
▪ Diastolique	-2,33 (-2,97 à
0,04) mmHg	
○ Âge gestationnel	0,24 (-0,15 à 0,62) jours
○ Séjour en unité de soins intensifs néonataux :	-0,05 (-0,18 à 0,09) jours
○ Indice pondéral	0,16 (-0,11 à 0,43) g/cm ³
○ Périmètre crânien	0,31 (0,06 à 0,56) cm
○ Poids du placenta	1,67 (-17,57 à 20,91) g