

Médicaments à visée cardiovasculaire et grossesse

Dr Capucine Coulon
Praticien hospitalier

Maternité Jeanne de Flandre CHRU Lille



PRE TEST

- Quels sont les classes de médicaments contre-indiqués pendant la grossesse ?
 - les inhibiteurs calciques
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 - les diurétiques
 - les beta-bloquants
 - les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Particularité de la grossesse

- Evaluation balance bénéfique/risque en fonction de l'âge gestationnel au moment du traitement
- Contexte actuel → Prudence
- Tentation de « sous traiter » les femmes enceintes peut constituer une grave erreur
- Conséquences (humaines et médico-légales) mal évaluées

Cas clinique

- Mme H. Laetitia
- 31 ans
- Rétrécissement aortique congénital traité à l'âge de 6 semaines par commissurotomie
- Mise en place d'une valve mécanique de type Saint Jude à l'âge de 14 ans
- Antivitamines K au long cours (Previscan®)

1^{ère} grossesse

- Relais par calciparine à dose curative (2 injections par jour) au premier trimestre de la grossesse
- Reprise des AVK au 2^{ème} trimestre
- Allergie à la calciparine (prurit et rougeur au point d'injection)
- Relais AVK-HBPM (Lovenox® à dose curative) à 30 SA
- Accouchement par voie basse d'un garçon en bonne santé, à terme

2ème grossesse

- Grossesse gémellaire
- 5 SA relais AVK-Lovenox® à dose curative 2 injections par jour
- Echographie à 14 SA (patiente asymptomatique): Thrombose de la moitié de sa valve aortique mécanique
- Adressée en urgence en CCV

- Décision de remplacement valvulaire sous CEC
- Discussion du devenir de la grossesse
 - Risque élevé de mort in utero/séquelles neurologiques suite à la chirurgie cardiovasculaire sous CEC (bas débit, hypoperfusion utérine, hémorragie)
 - Risque élevé d'hémorragie génitale lors de la CEC (Anticoagulation +++)
 - Risque maternel élevé de re-thrombose, ou de complications obstétricales (hématome, hémorragie...)

- IMG d'indication maternelle recevable pour l'équipe d'obstétrique/CCV
- Patiente demandeuse
- Priorité: remplacement valvulaire
- IMG décalée pour le post opératoire (anticoagulation plus faible, expulsion par voie basse, limitation du risque hémorragique et du risque de greffe septique)

- Au cours de la chirurgie de remplacement valvulaire sous CEC, métrorragies abondantes
- Curetage aspiratif en urgence
- Chirurgie compliquée d'un OAP massif avec désaturation oxygène résistante
- Mise en place d'une ECMO (oxygénation par membrane extra corporelle)
- Séquelles: dysfonction FE VG 40%, HTAP, IM de grade II

Problèmes

- Etat d'hypercoagulabilité de la grossesse
- Adaptation des doses difficiles (besoins augmentés)
- Thérapeutique autorisée pendant la grossesse?
- Switch AVK-HBPM ou HNF extrêmement risqué...
- Risque fœtal / risque thrombotique

2ème cas clinique

- Mme C, 38 ans
- ATCD
 - uvéite bilatérale d'origine inflammatoire, corticothérapie
 - HTA chronique traitée par Losartan (Cozaar®) et Celiprolol (Celectol®)
 - Grossesse sans particularité en 2008
 - Contraception Diane 35®

- Grossesse survenue sous contraception, de découverte tardive
- Grossesse exposée au ttt antiHTA Cozaar® et Celectol®
- Première échographie estime la grossesse à 25 SA

- Oligoamnios sévère, étude cardiaque difficile
- Avis au CPDPN: anamnios total, vessie non vue, 2 reins d'aspect écho normal, coeur semble normal
- Contrôle écho cardiopédiatre normal

- Arrêt du traitement par Cozaar®
- Avis néphropédiatre: risque élevé d'évolution défavorable avec insuffisance rénale terminale et dialyse précoce chez l'enfant
- Demande d'interruption médicale de la grossesse jugée recevable à 31 SA

- Examen foetopathologique: séquence de Potter (dysmorphie, pieds bots, secondaires à l'anamnios)
- Examen microscopique: dysgénésie tubulaire rénale bilatérale, avec distension tubulaire microkystique diffuse
- Dysgénésie tubulaire rénale induite par la prise d'un inhibiteur du système rénine angiotensine

Pharmacocinétique au cours de la grossesse

- Le placenta n'est pas une barrière
- Connaissance du calendrier de développement embryonnaire
- Pharmacologie de chaque produit
- Modifications physiologiques de l'état de grossesse

Situations

- TTT au long cours et grossesse envisagée
 - Programmer la grossesse
 - Modifications thérapeutiques avant la grossesse
 - Choisir les médicaments les mieux connus (les + anciens)
 - Bon contrôle thérapeutique de la maladie avant la grossesse

Situations

- TTT et découverte de grossesse
 - RASSURER !!! : peu de traitements sont tératogènes et justifient d'une interruption médicale de la grossesse dans ce contexte
 - Avis pharmacovigilance
 - lecrat.org

Situations

- Femme enceinte et traitement nécessaire
 - Médicaments les mieux connus (les + anciens)
 - Monothérapie à préférer
 - Ne pas sous traiter les femmes enceintes

Modalités de surveillance de la mère et du nouveau né

Médicaments à visée cardiovasculaire

- Antihypertenseurs
- Anticoagulants
- Antiagrégants plaquettaires
- Antiarythmiques

ANTIHYPERTENSEURS

- Traiter l'HTA pendant la grossesse: pourquoi?
- Prolonger la grossesse
 - Risque de MIU (HTA sévère aiguë)
 - Risque de RCIU (HTA chronique)
- Eviter les complications maternelles
- Etudes contrôlées
 - Effet bénéfique limité à la sécurité maternelle

Traitement de l'HTA chronique modérée

- Baisse physiologique de la PA T1-T2,
- ▼ voire arrêter le TTT
- Reprendre le TTT au T3 si PAS \geq 160 et/ou PAD \geq 100

- Bénéfice: ▼ risque HTA sévère et prééclampsie

*Abalos E, Cochrane Database Syst Rev 2007
Sibai BM, N Engl J Med 1996*

Traitement de l'HTA gravidique modérée

- Effet du traitement (méta analyse 30 études*)
- Mère: moins d'HTA $\geq 160/100$
- Aucun effet sur le pronostic de la grossesse et fœtal
- Mort fœtale ou HRP 2%**
- Manque d'études contrôlées
- Une règle: jamais trop vite, jamais trop fort!

*Abalos E, Cochrane Database Syst Rev 2007

**Sibai BM, N Engl J Med 1996

Traitement de l'HTA sévère

- PAS \geq 160-180 et/ou PAD \geq 110
- Baisser progressivement la PA: 140/90
- Bénéfices maternels (risque OAP/ AVC)
- Pronostic foetal sévère
- Pas d'études contrôlées

Antihypertenseurs

3 classes thérapeutiques de choix pendant la grossesse

- Inhibiteurs calciques Nicardipine Loxen®
- Béta-bloquant Labetalol Trandate®
- Centrale Clonidine Catapressan®

Bétabloquants

- Sélectivité cardiaque ou vasculaire
- Per os
- Aucune toxicité fœtale
- Effets indésirables néonataux
 - Bradycardie, hypoglycémie
 - Hypotrophie fœtale?

Labétalol (Trandate®)

- Le mieux connu en cours de grossesse
- Alpha Béta bloquant sélectif
- ▼ résistances périphériques (blocage α)
- ▼ la fréquence cardiaque (blocage β)
- Sans modification du débit cardiaque
- Peu bradycardisant

- N'affecte pas le débit utéroplacentaire

Autres bêtabloquants

- Aortes fragiles, dilatées ou non (élastopathies, Marfan, Ehler Danlos vasculaire, Loeys-Ditz Turner)
- Bisoprolol Cardensiel® traitement de choix
Celiprolol Celectol® pour Ehler Danlos type IV (haut risque de dissection aortique)

Inhibiteur calcique

Nicardipine (Loxen®)

- Vasodilatateur puissant
- Action rapide efficacité
- ▼ résistances vasculaires périphériques
- Tachycardie et ▲ débit cardiaque maternel
- Effet tocolytique
- Mère: Effets indésirables :
 - Céphalées, bouffées vasomotrices, nausées
 - Risque d'OAP par voie IV (▲ perméabilité capillaire)
- Fœtus: Non tératogène, non toxique

Clonidine (Catapressan®)

- Antihypertenseur d'action centrale
- Pas d'augmentation du risque malformatif

IEC et ARA2 (sartans) contre indiqués

- 1^{er} trimestre : déconseillés (▲ risque de cardiopathie)
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres : contre indiqués
 - Toxicité foétale: altération de la fonction rénale, oligo amnios, hypoplasie des os de la voûte crânienne
 - Toxicité néonatale: insuffisance rénale, hyperkaliémie, hypotension

IEC

- Cohorte américaine de 29507 enfants
 - 207 exposés in utero aux IEC
 - 202 exposés in utero à un autre antiHTA
- Résultats
 - 18 malfo majeures enfants exposés aux IEC (7.1%)
soit RR 2.71 par rapport aux non exposés
 - Cardiopathies (RR 3.7)
 - SNC (RR 4.4)
 - Reins (RR 9.3)
 - Pas de ≠ entre enfants non exposés et enfants exposés à un autre anti HTA

Diurétiques

Diurétiques abandonnés comme antiHTA,
▼ volume plasmatique, risque ▼ débit
utéroplacentaire

- Indications: OAP, décompensation cardiaque congestive, prééclampsie (Furosémide Lasilix®)

Anticoagulants pendant la grossesse

- Les AVK

- Traversent la barrière placentaire
- ▲ risque de FCS
- Avant 6 SA pas d'effet malformatif
- Tératogènes (5%) entre 6 et 9 SA: « warfarin embryopathy »
 - Sd malfomatif
 - Hypotrophie foétale
 - Effondrement de l'ensellure nasale avec hypoplasie des OPN ± atrésie des choanes
 - Hypertélorisme
 - Ponctuations épiphysaires des os longs et du squelette axial
 - Hypoplasie des dernières phalanges main et pied
 - Anomalie de courbure du rachis (cyphose, scoliose)
- Après 9 SA
 - Anomalies du SNC 1-2%
 - Sd Dandy Walker, agénésie du corps calleux, hydrocéphalies, atrophies corticales...
- Risque néonatal (tableau hémorragique)



Anticoagulants pendant la grossesse

- L'héparine non fractionnée
 - Ne passe pas la barrière placentaire
 - Pas d'effet tératogène
 - Maniement compliqué
 - Risque hémorragique pour la mère, TIH
- HBPM
 - Facilité de prescription
 - Ne passent pas la barrière placentaire
 - Seule AMM: prévention T2, T3 (enoxaparine Lovenox® et daltéparine Fragmine®)
- Danaparoïde (Orgaran®)
 - Ne passe pas la barrière placentaire
 - Indiqué en cas d'ATCD de TIH

Prothèses valvulaires



- Grossesse à haut risque
- Anticoagulation indispensable
- AVK ou héparines?

Quelle anticoagulation?

- Gestion problématique
- AVK risque embryopathie 5% mais + faible à petites doses (5mg) et hémorragie du perpartum
- Risque majoré d'épisode thrombotique sous HNF ou HBPM (probablement par sous dosage)
- Certains auteurs proposent relais HBPM 6-12 SA puis après 36 SA autour de l'accouchement

Anticoagulation...

- Thrombose de valve
 - Evènements thrombo emboliques TE:



- 79 patientes, 149 grossesses
- FCS 59% valves mécaniques, 7% bioprothèses
- Complications ♥ 20% prothèses mécaniques, 13% bioprothèses
- Thromboembolies (4) toutes survenues sur prothèse mécanique, sous Héparine

Sadler.L all, BJOG, 2000. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical bioprosthetic and homograft valves

1234 grossesses chez 976 patientes (2/3 de prothèses mitrales)

Anticoagulation	Embryopathies (%)	Avortements Spontanés (%)	Complications thromboemboliques (%)	Décès maternels (%)
AVK pdt toute la grossesse	6.4	25	3.9	1.8
Héparine pdt la grossesse	0	24	33	15
Héparine T1 puis AVK	3.4	25	9.2	4.2

Chan. Arch Intern Med. 2000.



Recommendations

	T1	T2	T3 jusque 36 SA
SFC <i>Arch Mal Cœur 1998</i>	HNF AVK	AVK	AVK
ACC/AHA <i>J Am Coll Cardiol 1998</i>	HNF AVK	HNF AVK	HNF AVK
ESC <i>Eur Heart J 2003</i>	HNF AVK	AVK	AVK

Antiagrégants plaquettaires

- Acide acétyl salicylique
 - Pas de contre indication à dose antiagrégante (75-300mg)
 - Contre indiqué à une dose ≥ 500 mg/j à partir de 24 SA
 - Toxicité rénale
 - Toxicité cardiaque (fermeture du canal artériel, insuffisance cardiaque, mort in utero)
- Clopidogrel (Plavix®)
 - Indication maternelle prime

Antiarythmiques

- Digoxine
 - Posologie...
 - Risque maternel trb de conduction et d'excitabilité
 - Signes de surdosage (trb digestifs), signes d'imprégnation (sous décalage ST)
 - Surveillance rapprochée
 - Pas d'effet tératogène
 - Pas d'effet indésirable foetal
 - Traitement de première intention pour les tachycardies foetales supraventriculaires sous surveillance stricte (prise maternelle de 2 à 3 cp par jour) de la digoxinémie
- Flécaïnide Flécaïne®
 - Traitement des troubles du rythme supraventriculaires
 - Traversent la barrière placentaire
 - Pas d'effet tératogène
 - Traitement associé à la digoxine pour les tachycardies foetales supraventriculaires, flécaïnémie
 - Surveillance étroite QRS (ECG)

Antiarythmiques

- Amiodarone
 - Traverse le placenta
 - Contre indiquée pendant la grossesse, sauf indication vitale pour la mère ou pour le fœtus (formes réfractaires de tachycardie supraventriculaire)
 - Le fœtus commence à fixer l'iode sur sa thyroïde après 14 SA
 - Hypothyroïdie fœtale biologique ou même clinique (goître)



Antiarythmiques

- Sotalol bêtabloquant non sélectif
 - Risque de torsade de pointe, allongement du QT
 - Non tératogène, mais expérience limitée chez la femme enceinte



Take home message

- Ne pas sous traiter les femmes enceintes
- Peu de médicaments tératogènes
 - AVK 1er trimestre
 - IEC
 - ARA II
- Balance bénéfique/risque mère/foetus
- Centres de pharmacovigilance, lecrat.org

POST TEST

- Quels sont les classes de médicaments contre-indiqués pendant la grossesse ?
 - les inhibiteurs calciques
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 - les diurétiques
 - les beta-bloquants
 - les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

POST TEST

- Quels sont les classes de médicaments contre-indiqués pendant la grossesse ?
 - les inhibiteurs calciques
 -  - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 - les diurétiques
 - les beta-bloquants
 -  - les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II