Compte-rendu

Direction : Surveillance
Pôle : Cellule Reproduction Grossesse Allaitement
Personnes en charge : Dominique MASSET

Comité Scientifique Permanent Reproduction Grossesse Allaitement

Séance du 21 01 2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêt	Pour information
2	Utilisation des bétabloquants chez la femme enceinte	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut *(modérateur, membre, évaluateur, …)*	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BOUQUET Sylvain	Expert Médecin généraliste	☐	☐	☒
COTTIN Judith	Représentante CRPV	☐	☒	☐
COULM Bénédicte	Expert Représentant CRAT	☐	☐	☒
DUGAST Pascale	Expert Pharmacienne hospitalière	☐	☒	☐
GAUTIER Sophie	Représentant CRPV	☐	☒	☐
GRAS-CHAMPEL Valérie	Représentant CRPV	☐	☒	☐
HUNDA-MUTABESHA Chantal	Expert Sage-femme	☐	☐	☒
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Représentant CRPV	☐	☒	☐
LABBE Séphora	Expert Sage-femme	☐	☐	☒
LACROIX Isabelle	Représentant CRPV	☐	☒	☐
MASSARDIER Jérôme	Expert Gynécologue Obstétricien hospitalier	☐	☒	☐
NGUYEN Kim An	Expert pédiatre	☐	☒	☐
TELLEZ Stéphane	Expert Pharmacien Officinal	☐	☒	☐
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Représentante CRPV	☐	☒	☐
BAUDRU Patrick	Représentante d'association des usagers du système de santé	☐	☒	☐
QUIGNETTE Nathalie	Représentante d'association des usagers du système de santé	☐	☒	☐

MARTIN Marine	Représentante d'association des usagers du système de santé	☒	☒	☐
PICOT Cyndie	Invité MetaPreg	☐	☒	☐
ANSM - Direction de la Surveillance				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	☒	☐	☐
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	☒	☐	☐
ANSM - Cellule RGA				
QUINCHARD Bianca	Evaluatrice	☒	☐	☐
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	☒	☐	☐
KARAM Fatiha	Evaluatrice	☒	☐	☐
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	☒	☐	☐
MASSET Dominique	Coordinateur	☒	☐	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur	☒	☐	☐
BENSAAD Badis Lakhdar	Evaluateur	☒	☐	☐
TANCREDI Mathilide	Stagiaire RGA	☒	☐	☐

Introduction

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour,
Signale les situations de conflits d'intérêts suivantes concernant le dossier utilisation des bétabloquants chez la femme enceinte : Monsieur Stéphane Tellez, avantage en nature hospitalité pour des montants inferieures à 60 euros de 2020 à 2024,
Madame Nathalie Quignette représentant l'association RENALOO qui dispose de contrats conventionnés avec plusieurs laboratoires pour des montants inférieurs à 15 000 euros entre 2018 et 2024

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
Utilisation des bétabloquants chez la femme enceinte	Stéphane Tellez	Avantage en nature hospitalité	1	2020-2024	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒
Utilisation des bétabloquants chez la femme enceinte	Nathalie Quingnette (Renaloo)	Convention partenariats < à 15000 euros	1	2018-2024	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒

Dossiers

	Nom du dossier
Numéro/type/nom du dossier	**Utilisation des bêtabloquants chez la femme enceinte**
Laboratoire(s)	Multiple (plus de cinq laboratoires)
Direction produit concernée	DMM2
Expert(s)	Isabelle LACROIX, Sophie GAUTHIER, Annie Pierre JONVILLE BERA

Présentation du dossier

Aux membres du CSP, ont été présentés et discutés, les données pharmacologiques sur les bêtabloquants, les résultats de l'étude REGARDS (base de données EFEMERIS) qui avait pour objectif d'évaluer les risques sur certaines issues de grossesse associées à l'exposition *in utero* à ces médicaments et les données provenant des méta-analyses de metaPreg portant sur le même sujet.

1) Données pharmacologiques (S Gautier/ AP Bera Jonville)

L'utilisation des bêta-bloquants pendant la grossesse soulève des questions importantes concernant leur impact sur le développement fœtal, notamment en ce qui concerne le retard de croissance intra-utérin (RCIU), le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), la prématurité et les malformations congénitales.

Les bêta-bloquants sont une famille hétérogène d'antagonistes des récepteurs β-adrénergiques, avec des propriétés variables qui peuvent influencer leur impact sur la grossesse. Ils peuvent avoir plusieurs indications (p.ex. pour l'aténolol : Hyper Tension Arterielle (HTA), prophylaxie angor, post Infarctus du myocarde (IDM), tachyarythmie ; pour le pindolol : HTA, prophylaxie angor, tachyarythmie, manifestation cardiovasculaire de l'hyperthyroidie, cardiomyopathie obstructive).

Les bêta-bloquants peuvent réduire la perfusion placentaire, ce qui peut entraîner un RCIU et un PAG. Cet effet est lié à leur action sur les récepteurs β1 et β2-adrénergiques.

Les récepteurs β1 sont principalement situés dans le cœur et leur blocage peut réduire le débit cardiaque maternel, affectant indirectement la perfusion placentaire.

Les récepteurs β2 sont présents dans les muscles lisses des vaisseaux sanguins et de l'utérus. Leur blocage peut provoquer une vasoconstriction et une réduction du flux sanguin utéro-placentaire, ce qui peut être préjudiciable au fœtus.

Par ailleurs, certains bêtabloquants ont une activité alpha 1 bloquante, qui amène à une vasodilatation.

.

Variabilité entre les bêta-bloquants

Il est important de noter que tous les bêta-bloquants ne présentent pas le même profil pharmacologique, avec en conséquence des effets variables sur le poids de naissance.

Plusieurs études suggèrent que l'aténolol est associé à un risque plus élevé de RCIU et de PAG que d'autres bêta-bloquants. Cela pourrait être lié à sa cardiosélectivité et à son absence d'activité vasodilatatrice.

Le métoprolol, aux propriétés pharmacodynamiques (PD) similaires à l'aténolol, n'apparait pas impliqué de façon aussi systématique que l'aténolol dans la survenue de PAG / RCIU, et soulève la question du rôle de la pathologie sous-jacente.

Le labétalol, en raison de ses propriétés alpha-bloquantes et vasodilatatrices, pourrait être moins associé au risque de PAG. Cependant, certaines études montrent des effets péjoratifs sur le poids de naissance avec cette molécule.

Cardiosélectivité : les bêta-bloquants non sélectifs pourraient impacter davantage la perfusion placentaire en bloquant les récepteurs β2, augmentant potentiellement le risque de complications fœtales. En pratique, en dehors de l'aténolol qui apparaît systématiquement associé à un impact sur le poids de naissance, les données de la bibliographie ne permettent pas de quantifier ce risque pour les autres bêtabloquants, en prenant en compte les propriétés pharmacologiques et l'indication maternelle. Ainsi, il est difficile de séparer l'effet des bêta-bloquants de celui de la pathologie maternelle sous-jacente traitée.

2) Résultats de l'étude REGARDS

L'étude réalisée à partir de la base de données EFEMERIS rapporte une augmentation du risque :

- **d'interruption de grossesse** associé à l'exposition *in utero* aux bêtabloquants comparativement à la population non exposée aux antihypertenseurs (anti-HTA) (HR = 2,07 ; IC à 95% [1,61 ; 2,66]) mais pas comparativement à celle exposée aux inhibiteurs des canaux calciques (ICC) au moins au 1er trimestre de grossesse (OR = 0,65 ; IC à 95% [0,34 - 1,27]).
- de **malformations congénitales majeures** associé à l'exposition *in utero* aux bêtabloquants comparativement à la population non exposée aux anti-HTA (OR = 1,54 ; IC à 95 % [1,08 – 2,13]). Il en est de même avec le labétalol après exclusion des anomalies génétiques (OR = 2,05 ; IC à 95 % [1,08 - 3,49]). De ce fait, une analyse comparant les enfants/fœtus exposés aux bétabloquants à ceux exposés aux inhibiteurs calciques a été demandé par les membres du CSP.

- de **PAG** associé à l'exposition *in utero* à la classe des bêtabloquants (OR = 2.17 ; IC à 95% [1.80 ; 2.62]), au propranolol (OR = 1.56 [1.10 ; 2.14]), au labétalol (2.26 [1.65 ; 3,04]) et à l'aténolol (OR = 3.14 [1.70 ; 5.54]) en comparaison avec les non exposés aux anti-HTA. Ce sur risque est aussi retrouvé comparativement aux sujets exposés aux ICC pour la classe, le labétalol et l'aténolol mais pas pour le propranolol.

En revanche, l'étude ne retrouve pas de sur-risque de **prématurité** chez les enfants exposés *in utero* aux bêtabloquants comparativement aux non exposés aux anti-HTA

(OR = 1.34 ; IC à 95% [0.99 ; 1,82], ou aux ICC (OR = 1.08 ; IC à 95% [0.49 ; 2.66]. Cependant, ce dernier résultat est à interpréter avec précaution dans la mesure où les ICC ont aussi été associées à une augmentation du risque de prématurité dans certaines études.

3) **Résultats metaPreg** *(mesures de risque rapportées sous forme d'OR [IC à 95%])*

Comparativement à des sujets non exposés à un autre traitement antihypertenseur, les méta-analyses de metaPreg retrouvent une association statistiquement significative pour :

- **Atrésie / Sténose de l'intestin grêle** avec la classe des bêtabloquants (OR = 2.45 [1.17; 5.13] ; 2 études ; I^2 = 0%) et de **communication inter-auriculaire** associé au labétalol (OR = 2.01 [1.20; 3.37] ; 2 études ; 83 exposés ; I^2 = 0%). Cependant, ces résultats sont basés sur des données limitées de par leur qualité ainsi que leur nombre et des interrogations autour des mécanismes d'action des médicaments ou de la maladie sous-jacente demeurent.

- **PAG avec**

- classe des béta bloquants (OR = 2.02 [1.68 ; 2.43]; 26 études; 12 867 exposés; I^2 = 79 %)

aténolol (OR = 2.78 [2.23 ; 3.46]; 8 études ; I^2 = 3%; 1 038 exposés), labétalol (OR = 1.86 [1.29 ; 2.68]; 7 études; 5 904 exposés; I2 = 92%)

-lepropranolol (OR = 2.63 [1.25 ; 5.52] ; 4 études ; 801 exposés ; I2 = 81%).

Ces associations sont aussi retrouvées lorsque l'indication est une maladie chronique hypertensive ou cardiaque (autre que l'hypertension) et aussi en comparaison avec les sujets exposés à d'autres traitements ou malades non traités sauf dans le cas du labétalol (OR = 1.28 [0.61; 2.66] ; 4 études ; 857 exposés ; I2 = 77%).

- **Prématurité** avec

- la classe des bêtabloquants (OR = 1.78 [1.49 ; 2.13]; 17 études ; 7 588 exposés ; I2 = 80%) ; ce sur-risque demeure retrouvé lorsque l'indication est une maladie chronique mais pas si seuls les essais cliniques randomisés sont considérés ou que le groupe de comparaison est celui exposé à d'autres anti-HTA.

- L'aténolol et le bisoprolol (OR = 2.70 [1.75 ; 4.17]; 2 études ; 185 exposés ; I2 = 0% / OR = 2.00 [1.57 ; 2.54]; 2 études ; 344 exposés ; I2 = 0%, respectivement). Le sur-risque de prématurité n'est pas retrouvé lorsque le groupe de comparaison est celui exposé avec d'autres traitements ou pour le labétatol, ce qui est toutefois à interpréter avec précaution vu que certains antihypertenseurs ont aussi été associés à un tel sur-risque.

A noter que pour l'ensemble des MA sur le PAG et la prématurité, certaines limites ont été identifiées comme le manque d'information dans plusieurs études sur la période/durée d'exposition, l'indication de traitement ou la sévérité de la maladie sous-jacente ; l'hypertension chronique ayant aussi été associée à ces issues défavorables de grossesse.

Discussion

D'un point de vue méthodologique, la sélection d'un comparateur méthodologiquement robuste pour analyser les effets des bêta-bloquants en période gestationnelle constitue un défi scientifique majeur. Les experts estiment que cette difficulté repose principalement sur l'hétérogénéité des cohortes étudiées, où la diversité des pathologies maternelles influence directement les paramètres cliniques et les issues fœtales. L'absence d'un groupe de référence homogène complique l'interprétation des résultats, rendant difficile l'établissement d'une relation causale entre l'exposition aux bêta-bloquants et les résultats observés. Certaines études, telles que celles menées sur les cohortes observationnelles en pharmacovigilance, ont tenté de contourner ce problème en utilisant des méthodes de pondération des scores de propension et des ajustements multivariés pour équilibrer les caractéristiques des patients. Cependant, ces approches restent limitées par la disponibilité des données et l'hétérogénéité des critères d'inclusion. De plus, les traitements co-administrés et les comorbidités maternelles introduisent des variables confondantes qui complexifient davantage l'analyse. Afin de minimiser ces biais, une approche fondée sur l'ajustement aux taux d'hospitalisation pour pathologies cardiovasculaires maternelles a été mise en œuvre. Cette stratégie vise à homogénéiser les groupes comparatifs et à renforcer la validité des analyses statistiques, bien qu'elle ne puisse pas totalement compenser l'ensemble des variations interindividuelles et les facteurs environnementaux non contrôlés.

Sur le plan clinique et au regard des évènements rapportés, des communications inter-auriculaires (CIA) inhabituelles ont été relevées dans plusieurs études épidémiologiques, notamment celles portant sur les issues périnatales chez les patientes sous bêta-bloquants. Ces observations ont soulevé des interrogations sur leur origine. Par ailleurs, une confusion avec le foramen ovale perméable (FOP) est possible, car ces deux anomalies cardiaques peuvent présenter des similitudes à l'échographie fœtale. Cette distinction est essentielle au regard de la sévérité des atteintes, car le foramen ovale perméable est une variation physiologique courante chez le nouveau-né, tandis que les CIA peuvent être associées à des implications cliniques plus significatives nécessitant un suivi médical adapté. Une consultation auprès de cardiopédiatres est nécessaire pour clarifier ces observations, en particulier pour examiner la nature exacte des anomalies observées, distinguer les CIA des autres malformations cardiaques, et évaluer l'éventuelle implication des bêta-bloquants dans leur développement.

Un effet de classe sur le poids de naissance et la croissance in utero est avéré. L'aténolol semble présenter un risque plus élevé. Néanmoins, certaines spécialités d'aténolol ne mentionnent pas le risque de RCIU dans leur RCP, et ce malgré une décision européenne de 2020 demandant son inclusion. Une mise à jour des RCP est recommandée afin d'inclure des précautions relatives à la croissance fœtale et d'encourager un suivi adapté. De nouvelles analyses sur les données EFEMERIS seront menées pour établir une comparaison avec les inhibiteurs calciques.

Aucune association claire entre l'utilisation des bêta-bloquants et une augmentation du risque de prématurité n'a été mise en évidence. Les données disponibles à ce jour sont jugées insuffisantes.

Les données actuelles ne permettent pas de confirmer un lien entre l'administration de bêta-bloquants et l'apparition d'atrésies ou de sténoses intestinales. Certaines études épidémiologiques, notamment celles basées sur des registres de naissance et des bases de données hospitalières, ont examiné cette question en comparant les issues périnatales des patientes sous bêta-bloquants et celles non exposées. Toutefois, les échantillons étudiés restent limités, et les méthodologies varient, avec des biais potentiels liés à la gravité de la pathologie maternelle et à l'usage concomitant d'autres traitements antihypertenseurs. Des études prospectives et mieux contrôlées sont nécessaires pour approfondir cette association et des analyses complémentaires sont requises pour comparer ces risques spécifiques de malformations congénitales avec les inhibiteurs calciques et/ou de l'alpha-méthyldopa. Ces résultats seront déterminants pour orienter les futures recommandations.

Aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur le risque global de malformations congénitales associé aux bêta-bloquants.

Conclusion

Les données actuelles plaident pour une vigilance quant à l'utilisation des bêta-bloquants pendant la grossesse. Dans le cadre d'une HTA sans cardiopathie associée, si une indication de bétabloquants est envisagée, il est recommandé aux cliniciens de privilégier le labétalol en première intention. Les membres soulignent la nécessité de surveiller attentivement le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance fœtale chez les patientes sous bêta-bloquants pendant la grossesse. Il serait intéressant d'échanger avec les sociétés savantes, pour discuter des pratiques et des recommandations de prescription afin d'encadrer le suivi des femmes sous beta bloquants pendant la grossesse. Dans le cas où l'aténolol est prescrit, des membres rapportent que, dans la pratique, les cardiologues savent qu'il est préférable de prescrire un autre bêta-bloquant jugé plus sûr, si cela est possible pour la pathologie traitée, lorsqu'une femme est sous aténolol.[1] La mise à jour des RCP et la conduite d'études complémentaires sont nécessaires.

[1] Recommendations de L' European Society of Cardiology 2011 (IIIC). https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340