

Faculté de Médecine
École de Sages-Femmes

Diplôme d'État de Sage-femme

2020-2021

**Etat des lieux des manifestations fœtales et néonatales
retrouvées chez les nouveau-nés exposés au labétalol *in utero*
à l'HME de Limoges**

Présenté et soutenu publiquement le 4 mai 2021

par

Edith Martin

Expert scientifique : Anne COUBRET

Expert méthodologique : Marie-Noëlle VOIRON



Remerciements

À ma directrice de mémoire, Mme Anne Coubret, pour sa disponibilité, ses conseils et l'intérêt porté à mon travail.

À ma guidante de mémoire, Mme Voiron pour sa disponibilité, ses conseils et ses relectures attentives. Merci pour ces quatre années d'écoute et de bienveillance.

À Mme Claire Villeneuve pour son aide précieuse, son temps et sa patience. Merci de m'avoir aidé à réaliser les statistiques de ce mémoire.

À toutes les patientes qui ont accepté que leur dossier soit utilisé pour ce mémoire.

À ma mère pour son soutien indéfectible et ses mots rassurants pendant ces six années d'étude.

À mon père, Gautier et Clarisse pour leur soutien et leurs encouragements.

À Marie-Alice sans qui ces quatre années auraient été très différentes. Merci pour ton amitié sans faille.

À Antoine pour ses nombreuses heures de relecture et ses conseils avisés. Merci d'être là pour moi.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché
ARCF : anomalies du rythme cardiaque fœtal
CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV : centre régional de la pharmacovigilance
HME : Hôpital de la Mère et de l'Enfant
HTA : hypertension artérielle
IMC : indice de masse corporelle
MFIU : mort fœtale *in utero*
PAD : pression artérielle diastolique
PAG : petit pour l'âge gestationnel
PAS : pression artérielle systolique
PE : pré-éclampsie
RCIU : retard de croissance *in utero*
RCP : résumé des caractéristiques du produit
SA : semaine d'aménorrhée
SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

Table des matières

| | |
|---|----|
| Droits d'auteurs | 2 |
| Liste des abréviations | 4 |
| Table des matières | 5 |
| Table des illustrations | 7 |
| Table des tableaux | 8 |
| Première partie : Introduction | 9 |
| 1. La pression artérielle | 9 |
| 2. La pression artérielle chez la femme enceinte | 9 |
| 2.1. Modifications physiologiques | 9 |
| 2.2. Hypertension gravidique | 9 |
| 3. Traitement de l'HTA gravidique par β -bloquant | 11 |
| 3.1. Mécanisme d'action des β -bloquants | 11 |
| 3.2. Labétalol | 12 |
| Deuxième partie : Matériel et Méthode | 14 |
| 1. Présentation de l'étude | 14 |
| 2. Population | 14 |
| 2.1. Critère d'éligibilité de la population | 14 |
| 2.2. Faisabilité et modalités d'identification des participants | 14 |
| 3. Variables étudiées | 14 |
| 4. Données | 15 |
| Troisième partie : Résultats | 16 |
| 1. Description de la population | 16 |
| 1.1. Âge | 16 |
| 1.2. Indice de masse corporelle | 16 |
| 1.3. Consommation de tabac et autres substances | 16 |
| 2. Caractéristiques des données obstétricales | 16 |
| 2.1. Parité | 16 |
| 2.2. Types de pathologies | 17 |
| 2.3. Caractéristiques du traitement | 17 |
| 2.4. Mise en travail | 19 |
| 2.5. Terme de l'accouchement | 19 |
| 3. Conséquences fœtales | 20 |
| 3.1. Caractéristiques de l'accouchement | 20 |
| 3.2. Poids en percentile | 21 |
| 4. Conséquences néonatales | 22 |
| 4.1. APGAR | 22 |
| 4.2. pH/Lactates | 23 |
| 4.3. Glycémies | 25 |
| 4.4. Transfert en néonatalogie | 26 |
| 5. Synthèse des pathologies fœtales et néonatales | 28 |
| Quatrième partie : Analyse et discussion | 29 |
| 1. Points forts et limites de l'étude | 29 |

| | |
|---|----|
| 1.1. Points forts | 29 |
| 1.2. Limites et problèmes rencontrés..... | 29 |
| 2. Analyse et discussion | 29 |
| 2.1. Caractéristiques de la population..... | 29 |
| 2.2. Caractéristiques des données obstétricales | 30 |
| 2.3. Conséquences fœtales..... | 31 |
| 2.4. Conséquences néonatales | 31 |
| Conclusion | 33 |
| Références bibliographiques | 34 |
| Annexe | 36 |
| Annexe 1. Extrait du protocole de dépistage et de prise en charge de l'hypoglycémie à l'HME de Limoges..... | 37 |

Table des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Répartition de la population en fonction de la date d'instauration du traitement | 17 |
| Figure 2 : Répartition de la population en fonction de la durée du traitement..... | 18 |
| Figure 3 : Répartition de la population en fonction de la posologie du labétalol à l'accouchement | 18 |
| Figure 4 : Répartition de la population en fonction du déroulement de l'accouchement et des anomalies du RCF..... | 20 |
| Figure 5 : Répartition de la population en fonction de la trophicité..... | 21 |
| Figure 6 : Répartition de la population en fonction des glycémies | 25 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Comparaison des moyennes des ARCF | 20 |
| Tableau 2 : Comparaison des moyennes des percentiles..... | 22 |
| Tableau 3 : Comparaison des moyennes des APGAR | 23 |
| Tableau 4 : Comparaison des moyennes des lactates..... | 24 |
| Tableau 5 : Comparaison des moyennes des glycémies | 26 |
| Tableau 6 : Comparaison des moyennes des transferts | 27 |
| Tableau 7 : Synthèse des pathologies fœtales et néonatales | 28 |

Première partie : Introduction

1. La pression artérielle

La pression artérielle permet d'évaluer la force et la quantité de sang pompée par le cœur, ainsi que la souplesse et l'état général des artères. Elle dépend du débit cardiaque et des résistances périphériques. La pression artérielle systolique (PAS) est mesurée lorsque la pression artérielle est à son maximum au cours de la contraction du ventricule gauche. La pression artérielle diastolique (PAD), est, quant à elle mesurée lorsque la pression sanguine est à son minimum, lorsque le cœur est au repos entre deux battements. La pression artérielle est le rapport de ces deux mesures.

2. La pression artérielle chez la femme enceinte

2.1. Modifications physiologiques

La grossesse s'accompagne d'importantes modifications hormonales et hémodynamiques. D'un point de vue cardiovasculaire, une vasodilatation artérielle s'installe dès le premier trimestre, elle permet d'expliquer l'augmentation du débit cardiaque. Elle précéderait l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). La grossesse induit un remaniement des réponses physiologiques normales au SRAA. Les taux circulants de minéralocorticoïdes, aldostérone et désoxycorticostérone, sont fortement augmentés pour subvenir au besoin croissant de rétention d'eau et de sel. L'hypervolémie est l'expression de la rétention hydrosodée. Le volume plasmatique est en moyenne de 30 à 40 % supérieur, soit plus 1 000 millilitres, au 3^e trimestre par rapport au début de grossesse. Paradoxalement on observe une diminution des résistances périphériques. (1)

La conséquence de ce remaniement hémodynamique est une diminution de la pression artérielle de 20 à 30 % entre 7 semaines d'aménorrhée (SA) et 24 SA, proportionnelle à la baisse de résistances périphériques.

Puis, le shunt artério-veineux créé par l'unité fœto-placentaire et les effets vasomoteurs des hormones telles que l'angiotensine II entraînent une augmentation des résistances périphériques et donc une remontée de la pression artérielle qui revient en fin de grossesse à un niveau égal à celui d'avant la grossesse. (2)

2.2. Hypertension gravidique

Les valeurs pathologiques retenues pendant la grossesse sont une PAS \geq 140 mm Hg et une PAD \geq 90 mm Hg. Une hypertension artérielle qui survient après 20 SA et disparaît dans les 6 semaines après l'accouchement répond à la définition de l'hypertension artérielle

gravidique (HTAg). Elle s'oppose à l'hypertension artérielle chronique qui est connue avant la grossesse ou découverte avant 20 SA, ou persistante au-delà de 42 jours en post-partum et ne disparaissant pas dans les 6 semaines après l'accouchement. (3)

L'hypertension gravidique peut se compliquer. Associée à une protéinurie positive (plus d'une croix à la bandelette urinaire, plus de 300 mg/24 h ou si le rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon est supérieur à 30 mg/mmol), on parle alors de pré-éclampsie.

2.2.1 Epidémiologie

Une HTA est diagnostiquée pendant la grossesse chez 4,3 % des femmes (HTA avec protéinurie pour 2,0 % des femmes). L'enquête nationale périnatale de 2016 révèle que ce taux est resté stable entre 2010 et 2016. Le diagnostic d'HTA, est principalement posé au 3^e trimestre de la grossesse. 41,5 % des femmes sont diagnostiquées entre 32 et 36 SA et 38,6 % à 37 SA ou après. (4)

Le tabac (20 % des femmes enceintes fument), l'obésité (+3,38 % de femmes obèses entre 1981 et 2016), la nulliparité, les antécédents d'HTA au 1^{er} degré et l'âge maternel avancé à l'accouchement du 1^{er} enfant (28,8 ans en 1994, 30,8 en 2020) sont les principaux facteurs de risque pour développer une HTA pendant la grossesse. (5) (6) (7)

Le nombre de femmes exposées à un ou plusieurs de ces facteurs de risque est en constante augmentation, de ce fait il y a plus de femmes concernées par l'HTA pendant la grossesse.

2.2.2 Physiopathologie de l'hypertension gravidique

L'hypertension artérielle gravidique est liée à un trouble précoce de la placentation qui entraîne une insuffisance placentaire. Au 1^e trimestre, il existe un défaut d'invasion trophoblastique. Les cellules trophoblastiques n'envahissent pas les artères spiralées, branches des artères utérines, ce qui ne leur permet pas de s'adapter progressivement aux besoins de la grossesse. Ce défaut d'invasion trophoblastique entraîne au 2^e ou au 3^e trimestre un défaut de vascularisation placentaire et une diminution du débit sanguin utéroplacentaire avec ischémie placentaire. Ce dysfonctionnement placentaire induit la sécrétion de substances vasoactives à l'origine de la pathologie hypertensive. (3)

2.2.3 Conséquences de l'hypertension artérielle gravidique

L'hypertension artérielle reste, par ses complications, la première cause de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale. L'HTA conduit à une hospitalisation dans 58,8 % des cas pendant la grossesse. (4)

La mortalité maternelle est environ 4 fois plus élevée pour les femmes présentant une hypertension par rapport aux femmes normotendues (12,0/100 000 versus 2,8/100 000). (8)

❖ Conséquences maternelles de l'HTA gravidique

En l'absence de traitement, de nombreux facteurs concourent à la dégradation des vaisseaux sanguins et peuvent mettre en jeu le pronostic vital maternel par défaillance multiviscérale avec risque de pré-éclampsie, pouvant évoluer vers une éclampsie, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou un HELLP syndrome (association d'une hémolyse, d'une thrombopénie et d'une cytolysé hépatique). (9)

❖ Conséquences fœtales de l'HTA gravidique

Le fœtus mal perfusé peut accuser un retard de croissance intra-utérin (RCIU). La mort fœtale *in utero* (MFIU) peut faire suite à un RCIU sévère ou survenir lors de complications maternelles aiguës. (10)

❖ Conséquences néonatales de l'HTA gravidique

La prématurité est le plus souvent induite pour sauvetage maternel et/ou fœtal à la suite d'une complication de l'HTAg : crise hypertensive sévère, éclampsie, HELLP syndrome, hypotrophie fœtale sévère associée ou non à des anomalies du rythme cardiaque fœtal. (10) Un tiers des naissances de grands prématurés en France est causé par la pré-éclampsie. (11)

2.2.4 Objectifs du traitement

Son objectif est d'éviter les à-coups hypertensifs et de limiter les complications maternelles de l'HTA sévère.

La posologie doit être adaptée pour éviter un surdosage et donc une hypoperfusion placentaire qui pourrait aggraver une hypoxie fœtale. (3)

Afin de réduire le risque d'hypoperfusion placentaire, les objectifs tensionnels sont une PAS comprise entre 140 et 155 mmHg et une PAD comprise entre 90 et 105 mmHg. (3)

3. Traitement de l'HTA gravidique par β -bloquant

3.1. Mécanisme d'action des β -bloquants

La classe thérapeutique des β -bloquants est couramment employée pour traiter les troubles hypertensifs de la grossesse. Les β -bloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques. Le blocage de ces récepteurs permet de réduire la fréquence cardiaque et donc la pression artérielle. (12)

Les β -bloquants franchissent la barrière placentaire. (13)

3.2. Labétalol

3.2.1 Labétalol et grossesse

Le labétalol (Trandate®) est le β -bloquant le plus utilisé pendant la grossesse. (14) La société française d'hypertension artérielle considère le labétalol comme l'un des traitements de choix dans le cas de l'hypertension gravidique. (8) De plus, nous savons que malgré le passage dans le lait maternel, c'est un traitement que nous pourrions continuer dans le post-partum car aucun effet secondaire n'a été retrouvé chez les enfants. (15)

C'est un anti-hypertenseur α et β -bloquant. Il diminue la pression artérielle maternelle sans modifier le débit sanguin utéroplacentaire. Ainsi, il n'aurait pas d'effet sur la croissance fœtale. (9)

Les concentrations de labétalol retrouvées dans le sang du cordon ombilical dépendent de la dose administrée à la mère du fœtus. Les concentrations de labétalol dans le sang du cordon ombilical sont de 17,2 ng/ml pour une posologie de 150 mg/jour et de 32,8 ng/ml quand la posologie est de 300 mg / jour. (16)

3.2.2 Effets indésirables

❖ Effets indésirables chez l'adulte

La femme enceinte traitée par labétalol peut être confrontée aux effets indésirables des β -bloquants : bradycardie, hypotension, troubles du rythme, bronchospasme, syndrome de Raynaud ou encore hypoglycémie. (17)

Malgré l'intérêt et l'utilisation courante de la prescription de cette classe de médicaments, les données actuelles démontrent que la prescription d'un β -bloquant à une femme enceinte n'est pas sans conséquences pour son enfant dans les périodes fœtales et néonatales. Il sera donc nécessaire de surveiller de près les nouveau-nés concernés.

❖ Effets indésirables chez le fœtus

Un RCIU est parfois décrit avec les β -bloquants par voie orale, ce d'autant que le traitement est débuté tôt dans la grossesse. Cependant, le rôle de la pathologie maternelle (HTA notamment) est difficile à dissocier de celui du médicament.(14) (18) Il représenterait néanmoins 7 à 20 % des grossesses avec HTA et 30 % des éclampsies. (19) Le travail de Duan et al en 2018 montrait que 17,6 % ($p < 0,001$) des nouveau-nés exposés présentaient un petit poids pour l'âge gestationnel ($< 10^{\text{e}}$ percentile). (20)

La diminution du débit cardiaque maternel entraînée par les β -bloquants pourrait être un facteur aggravant du RCIU. (13)

❖ Effets indésirables décrits chez le nouveau-né de mère traitée

- Cardiovasculaires

Les nouveau-nés exposés aux β -bloquants sont plus à risque d'hypotension et de bradycardie. La bradycardie est souvent asymptomatique.(18) De plus, un accouchement difficile ou une hypoxie fœtale¹ peuvent provoquer une défaillance cardiaque chez ces enfants pour qui le β -blocage entraîne une incapacité d'adaptation cardiaque. (13)

- Adaptation à la vie extra-utérine

L'adaptation à la vie extra-utérine est évaluée par le score d'Apgar. Une étude américaine de 2018 a démontré que les scores d'Apgar à 1 minute étaient inférieurs dans le groupe exposé aux β -bloquants par rapport au groupe non exposé (8,3 % versus 7,9 %, $p<0,001$). Les pourcentages de nouveau-nés dont les scores d'Apgar étaient inférieurs à 7 à 1, 5 et 10 minutes de vie étaient plus élevés dans le groupe exposé aux β -bloquants que dans le groupe non exposé, ces différences sont significatives ($p<0,001$ à 1, 5 et 10 minutes de vie). Concernant plus spécifiquement l'exposition au labétalol, 11,3 % avaient un score d'Apgar inférieur à 7 à 1 minute de vie, 2,5 % à 5 minutes et 0,9 % à 10 minutes ($p<0,001$ à 1, 5 et 10 minutes de vie). (20)

- Glycémie

Pour le nouveau-né exposé *in utero*, l'un des effets indésirables des β -bloquants le plus communément retrouvé est l'hypoglycémie. Le mécanisme d'apparition est le même que celui décrit pour l'adulte. Une étude publiée en 2005 par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours a recensé 6 cas d'hypoglycémie néonatale sur une période de 13 ans pour lesquels les β -bloquants ont été mis en cause de façon certaine. (21)

Le risque le plus redouté de l'hypoglycémie est le risque neurologique car le glucose représente le premier substrat du neurone. Les séquelles neurologiques possibles sont en particulier ophtalmologiques (sensibilité des lobes occipitaux). (22)

Par ce travail, nous avons souhaité étudier l'association entre la prise de labétalol pendant la grossesse et la survenue de complications néonatales. L'objectif principal de cette étude a été de décrire l'adaptation à la vie extra-utérine chez les nouveau-nés exposés au labétalol *in utero*. De plus, il nous semblait intéressant d'étudier le lien éventuel entre la posologie/la durée du traitement par labétalol et la survenue de complications néonatales (hypoglycémies, valeurs pathologiques des pH/lactates/fréquence cardiaque/percentile).

¹ Affirmée par la mesure du pH et/ou des lactates si $pH<7$ et/ou $lactates>5$

Deuxième partie : Matériel et Méthode

1. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive observationnelle rétrospective. Elle est monocentrique.

2. Population

2.1. Critère d'éligibilité de la population

Nous avons inclus des patientes ayant reçu une monothérapie pour une HTAg ou une PE par labétalol pendant au minimum 7 jours et ayant accouché à partir de 37 SA. Le traitement devait couvrir le jour de l'accouchement.

Les critères de non-inclusion étaient une HTA chronique, le diabète, les grossesses multiples et la prématurité.

2.2. Faisabilité et modalités d'identification des participants

L'étude a été réalisée à partir du logiciel Filemaker® de l'HME de Limoges. Nous avons sélectionné les 100 dossiers les plus récents de patientes correspondant à nos critères d'inclusion dans la période allant de 2009 à 2019. Les patientes concernées ont eu la possibilité de s'opposer à l'utilisation de leurs données via le formulaire RC-E-204 C fourni par la Direction de la Recherche et de l'Innovation de l'Université de Limoges. 26 dossiers n'ont finalement pas été retenus soit par refus de la patiente soit par consentement qui n'a pas pu être remis.

3. Variables étudiées

Nous avons étudié les caractéristiques générales et obstétricales des sujets ainsi que l'état néonatal des 24 premières heures de leurs enfants.

Concernant le profil des patientes, nous avons étudié l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et la consommation de tabac.

Le profil obstétrical de la grossesse a été étudié selon la parité, le type d'HTA (HTAg ou PE), le terme d'instauration du traitement, la posologie et la voie d'administration du labétalol à l'accouchement.

Le déroulement de l'accouchement a été étudié par le terme de la naissance, le mode de mise en travail, les anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF), le type d'accouchement.

Pour étudier l'état néonatal des nouveau-nés, nous avons relevé le poids de naissance en percentile, le score d'Apgar à 1, 3, 5 et 10 minutes, le nombre de points obtenus à l'item « fréquence cardiaque » et les valeurs du pH et des lactates au cordon à la naissance.

L'étude du nouveau-né en période post-natale s'est basée sur l'analyse des six premières glycémies capillaires selon le protocole en vigueur à l'HME de Limoges (**Annexe 1**) et la nécessité d'un transfert en néonatalogie.

4. Données

Les données extraites du logiciel Filemaker® ont été colligées dans un tableau Excel®.

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme de moyennes. Elles ont été comparées entre elles grâce au test T de Student.

Les résultats des variables qualitatives sont exprimés en pourcentages. Pour analyser ces données nous avons utilisé des tests exacts de Fisher.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de $p < 0,05$, avec un risque α de 5 %.

Troisième partie : Résultats

1. Description de la population

1.1. Âge

L'âge moyen de la population était de 31,77 ans, l'âge minimum était de 18 ans et l'âge maximum de 46 ans.

1.2. Indice de masse corporelle

L'IMC moyen était de 26,19 (donc un surpoids). L'IMC le plus bas était égal à 17,3 et le plus élevé égal à 40,6.

- 4 (5,4 %) étaient en dénutrition ;
- 35 (47,3 %) avaient un IMC normal ;
- 14 (18,92 %) étaient en surpoids ;
- 16 (21,62 %) présentaient une obésité ;
- 5 (6,76 %) présentaient une obésité morbide.

1.3. Consommation de tabac et autres substances

9 (12,16 %) patientes ont déclaré avoir fumé pendant leur grossesse. Aucune n'a déclaré avoir consommé d'autres substances.

2. Caractéristiques des données obstétricales

2.1. Parité

La parité moyenne était de 1,71 dans la population étudiée. 64,73 % étaient primipares lors de cette grossesse.

2.2. Types de pathologies

Les patientes prenant uniquement du labétalol pour leur pathologie hypertensive présentaient :

- pour 51 patientes (68,92 %) une hypertension gravidique ;
- pour 22 patients (29,73 %) une pré-éclampsie modérée ;
- pour 1 patiente (1,35 %) une pré-éclampsie sévère.

2.3. Caractéristiques du traitement

❖ Date d'instauration du traitement

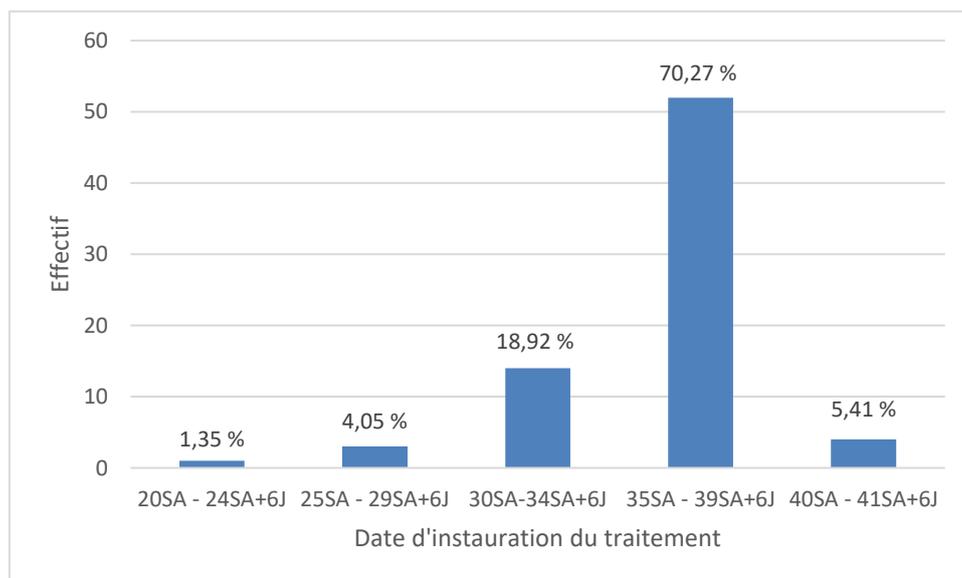


Figure 1 : Répartition de la population en fonction de la date d'instauration du traitement

Dans la population étudiée, le traitement a été instauré en moyenne à 35 SA et 6 jours. Les extrêmes étaient 23 SA et 4 jours et 40 SA et 3 jours.

❖ Durée du traitement

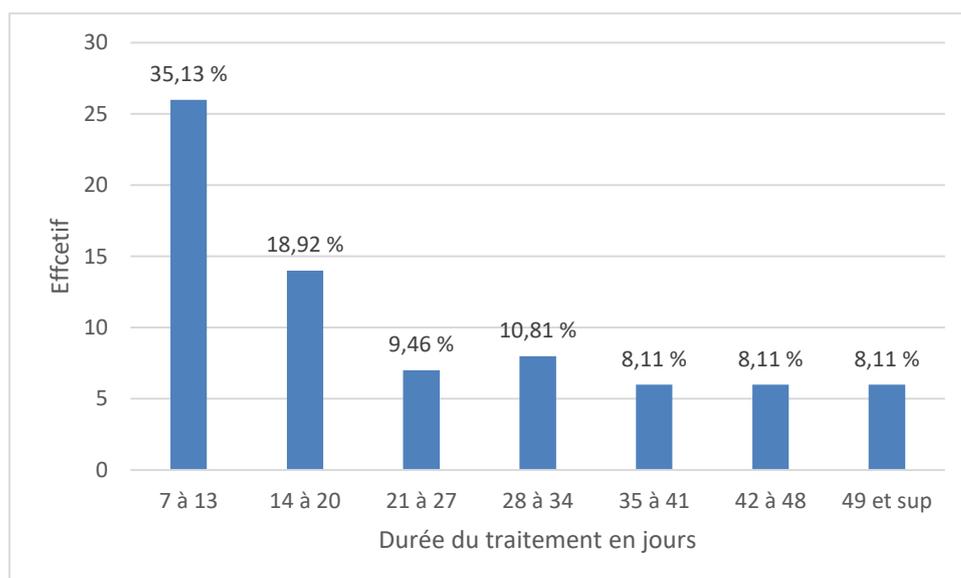


Figure 2 : Répartition de la population en fonction de la durée du traitement

La durée moyenne du traitement était de 24,09 jours. La durée minimale était de 7 jours, la durée maximale de 107 jours.

❖ Posologie du traitement

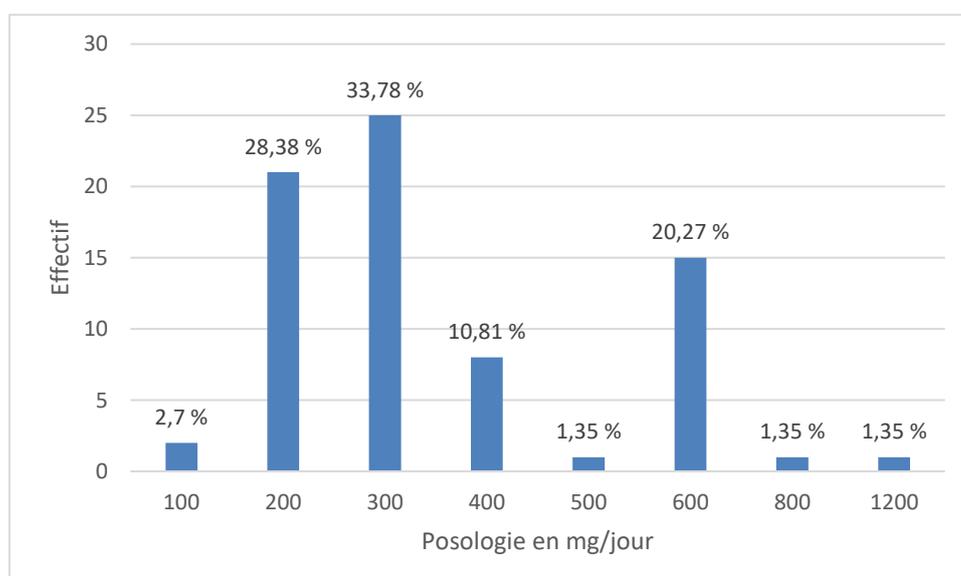


Figure 3 : Répartition de la population en fonction de la posologie du labétalol à l'accouchement

La posologie moyenne de labétalol pris pendant la grossesse est de 360 mg par jour. La posologie minimale était de 100 mg par jour. La posologie maximale était de 1 200 mg par jour.

Pour 73 patientes, la prise de labétalol à l'accouchement était par voie orale. Une seule patiente de la population a accouché avec une administration de labétalol par voie intraveineuse.

2.4. Mise en travail

36 (48,65 %) patientes ont été déclenchées :

- 21 (58,3 %) en raison de leur pathologie hypertensive ;
- 7 (19,4 %) en raison d'un oligoamnios ;
- 3 (8,3 %) en raison d'une rupture prématurée des membranes ;
- 2 (5,6 %) en raison d'un RCIU ;
- 1 (2,8 %) pour terme échu ;
- 1 (2,8 %) pour fenêtre thérapeutique dans un contexte de syndrome des antiphospholipides ;
- 1 (2,8 %) en raison d'ARCF.

2.5. Terme de l'accouchement

Répartition de la population en fonction du terme d'accouchement :

- 19 (25,68 %) entre 37 SA et 37 SA + 6J ;
- 13 (17,57 %) entre 38 SA et 38 SA + 6J ;
- 13 (17,57 %) entre 39 SA et 39 SA + 6J ;
- 15 (20,27 %) entre 40 SA et 40 SA + 6J ;
- 14 (18,92 %) entre 41 SA et 41 SA + 6J.

3. Conséquences fœtales

3.1. Caractéristiques de l'accouchement

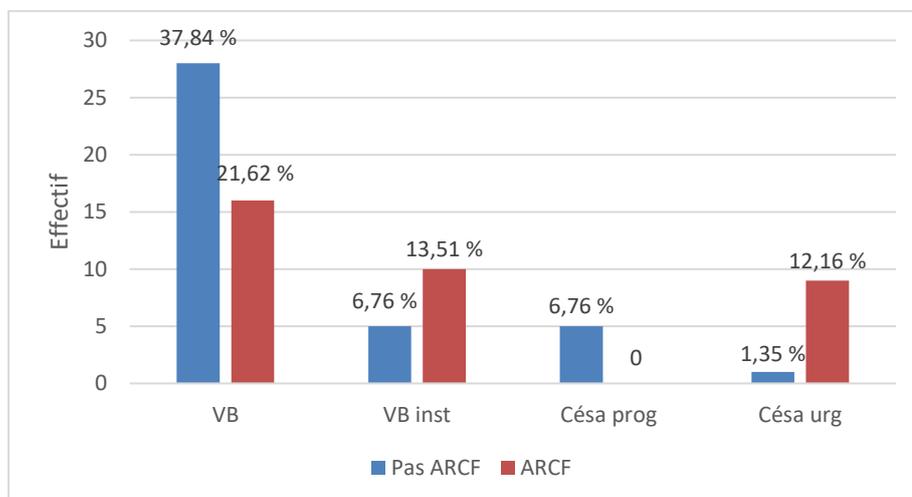


Figure 4 : Répartition de la population en fonction du déroulement de l'accouchement et des anomalies du RCF

Les fœtus de 35 patientes ont présenté des ARCF pendant le travail, soit 47,29 % de la population. Les ARCF ont conduit dans 25,71 % des cas à une extraction d'urgence par césarienne (2 avant le travail et 7 pendant le travail).

Tableau 1 : Comparaison des moyennes des ARCF

| Caractéristiques | Groupe sans ARCF (n = 39) | Groupe avec ARCF (n = 35) | Valeur de p ^a | Valeur de p ^b |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Âge | 32.17949 | 31.31429 | 0,5731 | |
| IMC | 25.21795 | 27.26571 | 0,119 | |
| Parité | 1.641026 | 1.800000 | 0,5902 | |
| Terme instauration | 248.2308 | 253.0571 | 0,3203 | |
| Durée du traitement | 26.69231 | 21.88571 | 0,2842 | |
| Posologie | 328.2051 | 394.2857 | 0,1381 | |
| Type HTA : | | | | |
| HTAg | 29 | 22 | | |
| PE modérée | 10 | 12 | | 0.37331 |
| PE sévère | 0 | 1 | | |

^a Des tests-t de Student ont été utilisés pour comparer les deux groupes ^b Un test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables nominales

Chez près d'un fœtus sur deux, des ARCF ont été diagnostiquées avant ou pendant le travail. Aucun facteur prédictif de survenue d'ARCF n'a été retrouvé de manière significative dans cette étude.

3.2. Poids en percentile

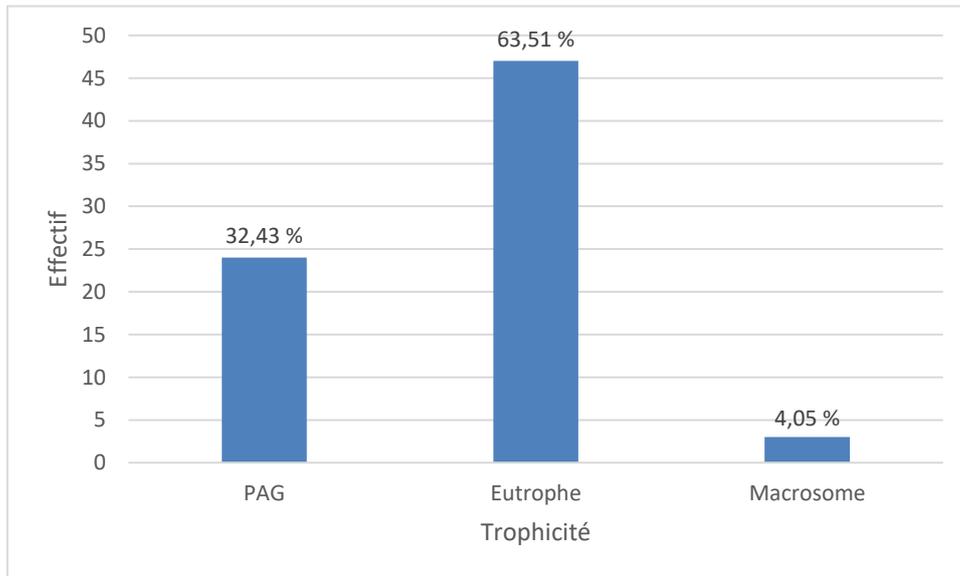


Figure 5 : Répartition de la population en fonction de la trophicité

Le percentile moyen à la naissance était à 32,9 (donc eutrophe). Le percentile minimum retrouvé était à 0,01. Le percentile maximum retrouvé était à 97,08.

Dans la population des hypertensions gravidiques, 32,7 % des nouveau-nés étaient petit pour l'âge gestationnel (PAG) ou présentaient un RCIU.

Dans la population des pré-éclampsiques, 30,4 % des nouveau-nés présentaient un PAG ou un RCIU.

Tableau 2 : Comparaison des moyennes des percentiles

| Caractéristiques | Groupe percentile>10 (n = 50) | Groupe percentile<10 (n = 24) | Valeur de p ^a | Valeur de p ^b |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Âge | 31.86000 | 31.58333 | 0.865 | |
| IMC | 26.21200 | 26.13333 | 0.9527 | |
| Parité | 1.920000 | 1.291667 | 0.008823 | |
| Terme instauration | 252.9600 | 245.4167 | 0.1529 | |
| Durée du traitement | 23.34000 | 26.66667 | 0.5203 | |
| Posologie | 342 | 395.8333 | 0.2498 | |
| Type HTA : | | | | |
| HTAg | 33 | 17 | | |
| PE modérée | 16 | 7 | | 1 |
| PE sévère | 1 | 0 | | |

^a Des tests-t de Student ont été utilisés pour comparer les deux groupes.

^b Un test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables nominales.

La parité influence de façon significative la trophicité. Les patientes ayant donné naissance à un enfant inférieur au 10^{ème} percentile sont majoritairement primipares.

4. Conséquences néonatales

4.1. APGAR

Chez 10 nouveau-nés, l'APGAR était strictement inférieur à 7 à 1 minute de vie (13,5 %) ;

Chez 7 nouveau-nés, l'APGAR était strictement inférieur à 7 à 3 minutes de vie (9,46 %) ;

Chez 2 nouveau-nés, l'APGAR était strictement inférieur à 7 à 5 minutes de vie (2,7 %) ;

Chez 1 nouveau-né, l'APGAR était strictement inférieur à 7 à 10 minutes de vie (1,35 %).

Tableau 3 : Comparaison des moyennes des APGAR

| Caractéristiques | Groupe APGAR normal (n = 64) | Groupe APGAR pathologique (n = 10) | Valeur de p ^a | Valeur de p ^b |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Âge | 31,87931 | 31,37500 | 0,7886 | |
| IMC | 25,9569 | 27,01875 | 0,4744 | |
| Parité | 1,827586 | 1,3125 | 0,02926 | |
| Terme instauration | 250,4655 | 250,6875 | 0,9637 | |
| Durée du traitement | 24,7069 | 23,3750 | 0,7627 | |
| Posologie | 356.8966 | 368.7500 | 0.8183 | |
| Type HTA : | | | | |
| HTAg | 41 | 10 | | |
| PE modérée | 16 | 6 | | 0,6408 |
| PE sévère | 1 | 0 | | |

^a Des tests-t de Student ont été utilisés pour comparer les deux groupes.

^b Un test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables nominales.

Le taux d'Apgar inférieur à 7 sur au moins l'une des 3 mesures apparaît significativement différent en fonction de la parité. Les patientes dont les enfants ont eu un Apgar inférieur à 7 sont majoritairement primipares.

4.2. pH/Lactates

Chez 4 nouveau-nés, ni l'analyse du pH ni celle des lactates n'ont pu être réalisées.

La valeur du pH était renseignée dans 58 dossiers. Ils étaient tous supérieur à 7, ils étaient donc tous normaux.

La valeur des lactates était renseignée dans 49 dossiers, 17 étaient supérieur à 5. Donc dans 34,69 % de ces dossiers, la valeur des lactates était pathologique.

Tableau 4 : Comparaison des moyennes des lactates

| Caractéristiques | Groupe lactates normaux (n = 32) | Groupe lactates pathologiques (n = 17) | Valeur de p ^a | Valeur de p ^b |
|---------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Âge | 33.0333 | 28.4736 | 0,0216 | |
| IMC | 26.2633 | 25.6842 | 0.708 | |
| Parité | 1.052 | 1.9333 | 0.00454 | |
| Terme instauration | 252.6333 | 251.9473 | 0.87808 | |
| Durée du traitement | 21.86666 | 22.684210 | 0.8467 | |
| Posologie | 346.666 | 363.1579 | 0.7727 | |
| Type HTA : | | | | |
| HTAg | 19 | 15 | | |
| PE modérée | 10 | 4 | | 0,6045 |
| PE sévère | 1 | 0 | | |

^a Des tests-t de Student ont été utilisés pour comparer les deux groupes.

^b Un test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables nominales.

Dans quasiment 35 % des cas, des lactates pathologiques ont été retrouvés.

L'âge maternel apparaît significativement différent entre les nouveau-nés qui ont eu un taux de lactates supérieur à 5 et ceux qui ont eu un taux inférieur à 5. (p= 0.0216)

Un âge maternel avancé est associé à des lactates à la naissance plus souvent pathologiques.

La parité apparaît également significativement différente entre les nouveau-nés qui ont eu un taux de lactates supérieur à 5 et ceux qui ont eu un taux inférieur à 5. Un plus grand taux de lactates supérieurs à 5 a été retrouvé chez les multipares.

4.3. Glycémies

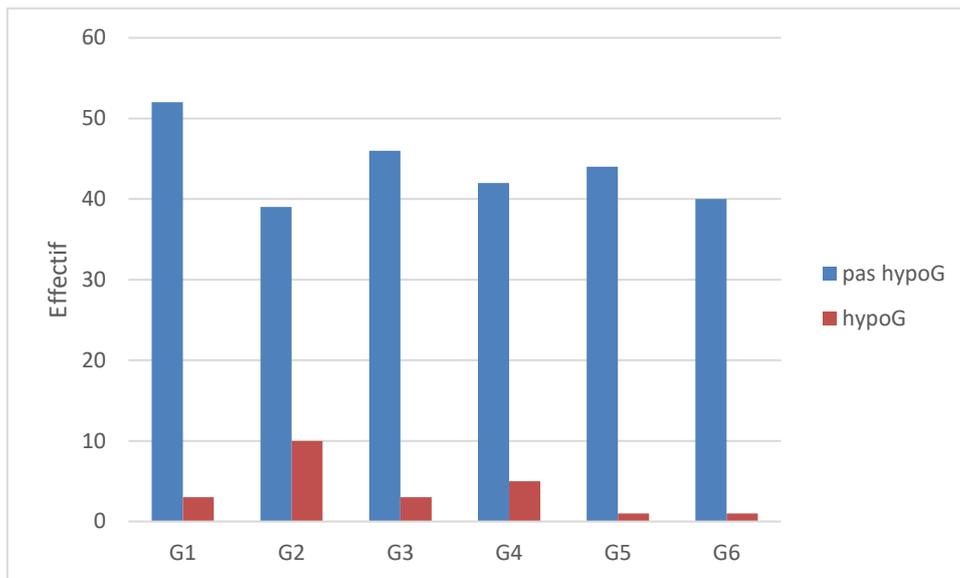


Figure 6 : Répartition de la population en fonction des glycémies

Dans 16 dossiers, aucune mesure de glycémie n'a été retrouvée. Pour 6 d'entre eux, cela s'explique par un transfert en néonatalogie à la naissance. Pour 18 dossiers, nous n'avons pas retrouvé l'ensemble des 6 premières valeurs de glycémie.

Parmi les 58 dossiers où au moins un contrôle de la glycémie a été réalisé, 11 nouveau-nés ont présenté au moins une fois une valeur pathologique de glycémie dans les 24 premières heures de vie soit 19 % des nouveau-nés.

Les hypoglycémies apparaissent plus fréquemment à la deuxième mesure, donc environ à la 4^e ou 5^{ème} heure de vie.

Tableau 5 : Comparaison des moyennes des glycémies

| Caractéristiques | Groupe non-hypoglycémie (n = 40) | Groupe hypoglycémie (n = 18) | Valeur de p ^a | Valeur de p ^b |
|---------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Âge | 32.08929 | 30.77778 | 0.4826 | |
| IMC | 25.92857 | 26.98889 | 0.4348 | |
| Parité | 1.803571 | 1.444444 | 0.1859 | |
| Terme instauration | 249 | 255,2222 | 0,1598 | |
| Durée du traitement | 24.75000 | 23.38889 | 0,74 | |
| Posologie | 362.5 | 350 | 0.8489 | |
| Type HTA : | | | | |
| HTAg | 28 | 11 | | |
| PE modérée | 12 | 6 | | 0.38841 |
| PE sévère | 0 | 1 | | |

^a Des tests-t de Student ont été utilisés pour comparer les deux groupes.

^b Un test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables nominales.

Aucun lien entre le traitement et l'hypoglycémie n'a été retrouvé de manière significative dans cette étude.

4.4. Transfert en néonatalogie

13 nouveau-nés ont été transférés dans les suites de naissance :

- 6 (46,1 %) pour RCIU ;
- 2 (15,4 %) pour hypoglycémies répétées et sévères ;
- 1 (7,7 %) pour détresse respiratoire ;
- 1 (7,7 %) pour tachypnée ;
- 1 (7,7 %) pour stagnation du poids ;
- 1 (7,7 %) pour ictère précoce ;
- 1 (7,7 %) pour lequel la cause n'a pas été retrouvée.

Tableau 6 : Comparaison des moyennes des transferts

| Caractéristiques | Groupe pas transfert (n = 61) | Groupe transfert (n = 13) | Valeur de p ^a | Valeur de p ^b |
|---------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Âge | 31.47541 | 33.15385 | 0,4023 | |
| IMC | 26.17705 | 26.23077 | 0,968 | |
| Parité | 1.786885 | 1.384615 | 0,1467 | |
| Terme instauration | 253.3279 | 237.3077 | 0.01585 | |
| Durée du traitement | 22.91803 | 31.46154 | 0,1412 | |
| Posologie | 350.8197 | 400 | 0,4184 | |
| Type HTA : | | | | |
| HTAg | 42 | 9 | | |
| PE modérée | 18 | 4 | | 0.72541 |
| PE sévère | 1 | 0 | | |

^a Des tests-t de Student ont été utilisés pour comparer les deux groupes.

^b Un test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables nominales.

La durée du traitement semble influencer sur les transferts en néonatalogie. Un terme précoce d'instauration du labétalol entraîne de façon significative plus de transfert en néonatalogie.

5. Synthèse des pathologies fœtales et néonatales

Tableau 7 : Synthèse des pathologies fœtales et néonatales

| | Nombre / Pourcentage | Facteurs influençant significativement |
|-----------------------------------|----------------------|---|
| ARCF | 35 / 47,3 % | Aucun |
| PAG et/ou RCIU | 24 / 32,43 % | Primiparité |
| Apgar < 7 | 10 / 13,5 % | Primiparité |
| Lactate > 5 (sur 49 données) | 17 / 34,7 % | Age maternel élevé Multiparité |
| Hypoglycémie (sur 58 dossiers) | 11 / 19 % | Aucun |
| Transfert en néonatalogie | 13 / 9,62 % | Terme précoce d'instauration du traitement |

Quatrième partie : Analyse et discussion

1. Points forts et limites de l'étude

1.1. Points forts

Il s'agit de la première étude au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, à notre connaissance, qui s'intéresse aux complications néonatales chez les nouveau-nés exposés au labétalol *in utero*. A travers cette étude, nous avons pu faire le point sur les complications auxquelles étaient confrontés ces enfants.

1.2. Limites et problèmes rencontrés

1.2.1 Le manque de puissance

La population comprenait les 100 patientes les plus récentes ayant eu une monothérapie antihypertensive par labétalol et ayant accouché à terme. Après une étude approfondie des dossiers et après exclusion des patientes qui n'ont pas pu recevoir le courrier d'autorisation d'exploitation des données à cause d'un changement d'adresse, notre étude a comporté 74 cas. Ce nombre était trop faible pour permettre des résultats statistiquement significatifs sur toutes nos variables entraînant un manque de puissance de notre étude.

1.2.2 Biais d'information

Nous avons été confrontés à différents biais. Tout d'abord, un biais de sélection car l'étude était monocentrique. Nous avons rencontré également un biais d'information lié aux données pas toujours exhaustives dans chacun des dossiers (pH, lactates).

Certaines variables et notamment la glycémie n'étaient pas toujours bien renseignées. Le protocole de dépistage de l'hypoglycémie incluant les nouveau-nés exposés aux β -bloquants est relativement récent donc pour les dossiers les plus anciens de notre étude, ces données n'étaient pas renseignées.

2. Analyse et discussion

2.1. Caractéristiques de la population

2.1.1 Âge

La moyenne d'âge de notre population est de 31,7 ans. D'après l'INSEE, l'âge moyen des mères à l'accouchement est de 30,8 ans (7). L'âge maternel est donc très légèrement augmenté par rapport à la moyenne nationale.

2.1.2 Indice de masse corporelle

La proportion de patientes ayant un IMC supérieur à 25 est de 47,3 % dans notre étude. Ce pourcentage est plus élevé que celui de la moyenne nationale qui est de 31,8 %. (4) L'obésité étant un facteur favorisant l'HTAg et la PE, il semble donc logique que l'IMC moyen de notre population soit plus élevé que celui de la population générale.

2.1.3 Consommation de tabac et autres substances

12,16 % des patientes de cette étude ont déclaré avoir fumé pendant leur grossesse. La moyenne nationale se situe plutôt entre 20 et 25 % de fumeuses pendant la grossesse. (6) Cette grande différence pourrait s'expliquer par le fait qu'un tabagisme actif diminue le risque de PE d'après les dernières publications.

2.2. Caractéristiques des données obstétricales

2.2.1 Parité

64,73 % de nos patientes étaient primipares lors de cette grossesse. Ce pourcentage élevé peut s'expliquer par le fait que les pathologies hypertensives lors d'une grossesse touchent préférentiellement les femmes primipares.

2.2.2 Types de pathologie

La majorité des patientes de cette étude présentait une hypertension gravidique. Ayant choisi d'étudier uniquement l'état néonatal des nouveau-nés à terme, cela explique le peu de représentativité des prééclampsies et notamment des prééclampsies sévères qui entraînent fréquemment des accouchements prématurés.

2.2.3 Mise en travail

Notre étude montre un taux de déclenchement égal à 48,65 %. Dans plus de la moitié des cas, ce déclenchement était en lien avec la pathologie hypertensive. En France, 22,6 % des accouchements ont été déclenchés en 2016 selon l'Enquête Périnatale de l'INSERM. Le fait que ce pourcentage soit plus que doublé dans notre population trouve une explication dans les protocoles de prise en charge du CNGOF qui préconisent un déclenchement avant terme. (23)

2.2.4 Terme de l'accouchement

Les accouchements prématurés faisant partie des critères de non-inclusion, toutes les naissances de cette étude se sont déroulées entre 37 SA et 41 SA et 6 jours. Le terme moyen

d'accouchement n'est donc pas représentatif de ce type de pathologie ni de la population générale.

2.3. Conséquences fœtales

2.3.1 ARCF

Aucune étude n'évoque l'éventuel lien entre la prise de labétalol et la survenue d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. La nôtre montre pourtant que 47 % des nouveau-nés avaient été confrontés à des ARCF. Pour 2 d'entre eux, ces ARCF étaient présentes avant le travail et ont conduit à une extraction en urgence par césarienne.

Nos analyses n'ont pas démontré que la posologie ou la durée du traitement influençaient la survenue d'ARCF.

2.3.2 PAG et RCIU

Cette étude retrouve 32 % de PAG/RCIU. Or, nous savons qu'il est compliqué de déterminer le rôle du labétalol puisque la pathologie hypertensive en elle-même peut expliquer ce chiffre.

Sentilhes et al (19) affirment que l'HTAg provoque 7 à 20 % de RCIU contre 30 % pour la pré-éclampsie. Concernant cette dernière, nous retrouvons le même pourcentage de nouveau-né catégorisé en tant que PAG dans notre étude. En ce qui concerne l'HTAg, population la mieux représentée dans notre étude, ce pourcentage s'élève à 30 %. Cette différence de plus de 10 % pourrait être expliquée par la prise de labétalol.

Le taux de nouveau-né présentant un PAG ou un RCIU était significativement plus élevé chez les primipares. Nous n'expliquons pas ce résultat.

2.4. Conséquences néonatales

2.4.1 APGAR inférieur à 7

Les pourcentages que nous avons observés d'Apgar inférieur à 7 à 1, 5 et 10 minutes correspondent à ceux retrouvés dans la littérature et notamment dans l'étude de Duan et al (20) :

- A 1 minute, nous avons constaté que 13,5 % des nouveau-nés présentaient un APGAR inférieur à 7. Dans l'étude de Duan et al, il y en avait 11,3 % ;
- A 5 minutes de vie, nous en avons 2,7 % contre 2,5 % dans l'étude précédemment citée ;

- A 10 minutes de vie, 1,35 % des nouveau-nés présentaient dans notre étude un APGAR inférieur à 7. Il y en avait 0,9 % dans l'étude de Duan et al.

Aucune caractéristique de la pathologie ou du traitement ne semble influencer un score d'Apgar inférieur à 7. En revanche la primarité semble influencer de manière significative la survenue d'un Apgar pathologique. Cela peut s'expliquer par le fait qu'une patiente multipare aura un travail plus rapide et donc que l'enfant aura une meilleure adaptation à la vie *extra uterine*. (24)

2.4.2 Lactates supérieurs à 5

34,69 % des nouveau-nés de cette étude montraient des signes d'hypoxie, les lactates pathologiques en étaient le reflet. Les nouveau-nés en état d'hypoxie au moment de l'accouchement sont plus à risque d'être confrontés à des hypoglycémies car ils ont commencé à épuiser leurs réserves. 35 % de notre population présentaient donc un risque fort de complications post-natales.

Parmi les nouveau-nés aux lactates pathologiques, 42,8 % ont fait une hypoglycémie. Cette valeur est réduite de moitié (20 %) chez les nouveau-nés n'ayant pas montré de signes d'hypoxie à la naissance. Une vigilance accrue doit être mise en place chez un nouveau-né exposé au labétalol *in utero* et qui a montré des signes de souffrance pendant le travail et/ou l'accouchement.

De plus, la multiparité et l'âge maternel avancé semblent influencer l'apparition d'une hypoxie sans qu'une explication n'ait été retrouvée.

2.4.3 Hypoglycémie

Sur les 58 dossiers pour lesquels la glycémie avait été contrôlée, 19 % ont présenté une hypoglycémie. 2 nouveau-nés de cette étude ont été transférés en néonatalogie pour ce motif. L'étude menée par le CRPV de Tours avait retrouvé 7 hypoglycémies qui avaient pour origine de façon certaine le labétalol, soit 15,9 % de leurs 44 dossiers. (21) Le contrôle de la glycémie doit être fait systématiquement et de manière rigoureuse chez tous les enfants exposés au labétalol pendant la grossesse.

2.4.4 Transfert en néonatalogie

Un transfert en néonatalogie a été nécessaire chez 13 nouveau-nés, soit 17,56% de la population. La durée du traitement était significativement supérieure dans le groupe des nouveau-nés transférés en néonatalogie. Une longue exposition pourrait donc être de mauvais pronostic pour ces enfants. Néanmoins la majorité des transferts était programmés avant la naissance en raison de RCIU sévères et ne sont donc pas liés directement à des complications post-natales du labétalol.

Conclusion

En France, 4,3 % des femmes enceintes sont confrontées à une pathologie hypertensive. Quand il y a nécessité de traiter ces patientes, l'un des traitements les plus utilisés est le labétalol. Toutes les études que nous avons retrouvées signalent des proportions importantes de fœtus et/ou de nouveau-nés qui sont confrontés à des effets secondaires de cette molécule.

Notre étude avait pour objectif de décrire l'état de santé des fœtus puis des nouveau-nés exposés au labétalol à l'hôpital de Limoges.

Nos résultats sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature bien que notre faible effectif diminue la pertinence de nos chiffres. Certains résultats sont tout de même à relever : 19 % d'hypoglycémie, 47 % d'ARCF, 32 % de RCIU/PAG, 35 % d'hypoxie à la naissance. 49 % ont été confrontés à au moins l'une des trois conséquences du labétalol retrouvée dans la littérature (hypoglycémie, PAG/RCIU, Apgar inférieur à 7).

Aucun lien n'a été retrouvé entre la survenue d'effets indésirables et le temps d'exposition *in-utero* et/ou la posologie. La vigilance ne doit pas être modulée en fonction des caractéristiques du traitement.

La conclusion de cette étude est de continuer à contrôler de façon très stricte les glycémies chez ces nouveau-nés à risque. Il faudrait également peut-être envisager de surveiller pendant les premiers jours de vie de ces enfants la fréquence cardiaque comme le préconise le CRAT, le RCP du médicament et le CRPV de Tours dans son étude puisque la bradycardie fait partie des risques qu'encourent ces enfants. La bradycardie est d'autant plus dangereuse qu'elle est souvent asymptomatique.

Nous nous sommes ici intéressés uniquement aux conséquences du traitement de la pathologie hypertensive par labétalol, il serait intéressant de réaliser une étude similaire à plus grande échelle mais en comparant cette fois les résultats avec ceux du traitement par nicardipine. Cela permettrait également de valider nos résultats avec un plus grand effectif.

Références bibliographiques

1. Provencher M. Implication de l'aldostérone dans les changements hémodynamiques de la grossesse [Internet] [Thèse]. Université de Montréal; 2012 [cité 29 juin 2019]. Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/8750>
2. unf3s. Modifications physiologiques de la grossesse [Internet]. campus.cerimes.fr. 2011 [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/4.html#4>
3. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Hypertension artérielle gravidique. In: Gynécologie Obstétrique [Internet]. 4^e éd. Elsevier Masson; 2018 [cité 14 mai 2019]. p. 319-25. Disponible sur: <https://www-elsevierlibrary-fr.ezproxy.unilim.fr/pdfreader/gynecologie-obsttrique15187236#>
4. INSERM, DREES. Enquête nationale périnatale de 2016 [Internet]. 2016 [cité 19 août 2019] p. 317. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
5. ROCHE, INSERM, KANTAR HEALTH. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [Internet]. 2012 [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.promosante-idf.fr/sinformer/ressources-documentaires/enquete-obepi>
6. Santé Publique France. Consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse [Internet]. 2018 [cité 11 juin 2019] p. 9. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1859.pdf>
7. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Âge moyen de la mère à l'accouchement en 2018 | Insee [Internet]. INSEE. 2019 [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390>
8. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, et al. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. Presse Médicale. 1 juill 2016;45(7, Part 1):682-99.
9. Aroques M. Prise en charge de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte [Internet] [Thèse]. [Marseille]: Faculté de Pharmacie - Aix Marseille Université; 2018 [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01774092/document>
10. Mersch A-H. L'hypertension artérielle gravidique [Internet] [Mémoire]. [École de sages-femmes de Metz]: Université de Lorraine; 2014 [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_MESF_2014_MERSCH_ANNE_HELENE.pdf
11. INSERM. Pré-éclampsie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>
12. Collège National de Pharmacologie Médicale. Béta-bloquants [Internet]. Pharmacomedicale.org. 2018 [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants>

13. Centre de référence sur les agents tératogènes. Effets néonataux des traitements maternels par bêta-bloquants en fin de grossesse [Internet]. CRAT. 2018 [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=717
14. Centre de référence sur les agents tératogènes. Bêta-bloquants et grossesse [Internet]. CRAT. 2018 [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=733
15. Briggs G, Freeman R. Labetalol. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal and Neonatal*. Tenth Edition; 2011. p. 764-5.
16. Uematsu K, Kobayashi E, Katsumoto E, Sugimoto M, Kawakami T, Terajima T, et al. Umbilical cord blood concentrations of labetalol hydrochloride administered to patients with pregnancy induced hypertension, and subsequent neonatal findings. *Hypertens Res Pregnancy*. 2013;1(2):88-92.
17. Evrard M, Kebbabi C, Occhio L, Manel J. Hypoglycémie sévère sous β -bloquants. *Toxicol Anal Clin*. 2014;26(4):220.
18. Schaefer C, Peters P, Miller R. Heart and blood medications. In: *Drugs during pregnancy and lactation*. Academic Press; 2014. p. 196-7.
19. Sentilhes L., Gillard P., Biquart F. Hypertension et grossesse. In: *Obstétrique*. Elsevier Masson. 2008. p. 161-72. (Pour le praticien).
20. Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Lee M-S. Beta-blocker subtypes and risk of low birth weight in newborns. *J Clin Hypertens*. nov 2018;20(11):1603-9.
21. Cissoko H, Jonville-Béra A-P, Swortfiguer D, Giraudeau B, Autret-Leca E. Exposition aux bêtabloquants en fin de grossesse. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2005;12(5):543-7.
22. Mons F. Hypoglycémie du nouveau-né. 2019.
23. CNGOF. Prééclampsie. In: *Protocoles en gynécologie obstétrique*. Elsevier Masson; 2018. p. 181-3.
24. Lizot C. Impact de la durée du travail sur l'adaptation à la vie extra utérine d'un enfant né à terme, issu de grossesse physiologique [Mémoire]. Limoges; 2013.

Annexe

| | |
|---|----|
| Annexe 1. Extrait du protocole de dépistage et de prise en charge de l'hypoglycémie à l'HME de Limoges..... | 37 |
|---|----|

Annexe 1. Extrait du protocole de dépistage et de prise en charge de l'hypoglycémie à l'HME de Limoges

Prévenir et prendre en charge l'hypoglycémie des nouveau-nés à risque

Définition des nouveau-nés à risque d'hypoglycémie

La population concernée comprend des nouveau-nés :

- de mère diabétique (type 1, 2, diabète gestationnel sous régime ou sous insuline)
- dont le terme de naissance est < à 37SA
- hypotrophes (poids <10ème pc)
- macrosomes (poids >90ème pc)
- de mère sous bêtabloquants (ex : TRANDATE™, AVLOCARDYL®)
- présentant une difficulté d'adaptation à la naissance : Apgar <7 à 5 minutes, hypothermie, hypoxie (après information au pédiatre de garde)

Secondairement il faudra instaurer une surveillance des glycémies capillaires chez les nouveau-nés :

- polyglobuliques (hématocrite confirmée > à 65%)
- qui tètent inefficacement dans les 24 premières heures de vie : penser à contrôler une glycémie
- qui présentent une perte de poids > à 10%

Surveillance glycémique

La première glycémie capillaire doit être réalisée une heure après la première tétée ou à une heure de vie si tétée impossible dans cette première heure.

| Normes glycémiques du nouveau-né | | | |
|----------------------------------|------------|------------|---------------|
| Avant 4h de vie | ≥ 0,30 g/l | ≥ 30 mg/dl | ≥ 1,66 mmol/l |
| Après 4h de vie | ≥ 0,45 g/l | ≥ 45 mg/dl | ≥ 2,5 mmol/l |

Schéma de surveillance glycémique d'un nouveau-né asymptomatique :

- Allaitement maternel exclusif : glycémie capillaire avant chaque tétée pendant 12h, puis si les valeurs sont normales : une tétée sur deux jusqu'à 48h.
- Allaitement artificiel : surveillance glycémique avant chaque tétée puis si deux taux ≥ 0,45g/L et si prise de bonnes rations : une tétée sur deux pendant 48h.

Δ : Cas particulier du nouveau-né polyglobulique : glycémie capillaire une tétée sur deux pendant 24 heures, puis arrêt si les glycémies sont normales.

Etat des lieux des manifestations fœtales et néonatales retrouvées chez nouveau-nés exposés au labétalol in utero à l'HME de Limoges

En France, 4,3 % des femmes enceintes sont confrontées à une pathologie hypertensive. Quand il y a nécessité de traiter ces patientes, l'un des traitements les plus utilisés est le labétalol.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive observationnelle rétrospective et monocentrique. Elle nous a permis de confirmer la présence de conséquences néonatales et notamment l'hypoglycémie. Aucun lien ne semble exister entre la posologie et/ou la durée du traitement avec la fréquence d'effets secondaires.

Une surveillance renforcée doit donc être mise en place chez tous les nouveau-nés exposés *in utero* au labétalol à l'accouchement.

Mots-clés : Labétalol, Trandate, Hypoglycémie, Apgar

