

Mémoire de Maîtrise en médecine N° 349

## **Effets néonataux du labétalol (Trandate ®) administré en prénatal lors d'hypertension artérielle maternelle**



**par**  
**Etudiante**  
Marianne Rey

### **Tuteur**

Prof. Christian Kern  
Service d'anesthésiologie, CHUV

### **Co-tuteurs**

Prof. Jean-François Tolsa  
Service de néonatalogie, CHUV

Dr. Laurent Thierrin  
Unité d'anesthésiologie,  
Clinique La Source, Lausanne

### **Expert**

Dr Eric Giannoni  
Service de néonatalogie, CHUV

Lausanne, janvier 2012

## Résumé

L'hypertension artérielle touche 5 à 10 % des femmes enceintes. Afin de prévenir les complications d'une pression sanguine trop élevée, des médicaments antihypertenseurs tel que le labétalol (bétabloquant) peuvent être administrés en cours de grossesse. Ces médicaments traversent tous, sans exception, la barrière foëto-placentaire. En ce qui concerne le labétalol, 30 à 50% de la concentration dans le sang maternel se retrouve dans le sang du cordon ombilical.

Le principal objectif de cette étude rétrospective consiste à déterminer s'il existe une corrélation entre une éventuelle imprégnation du nouveau-né par du labétalol administré en prénatal et son adaptation à la naissance et durant les 96 premières heures de vie.

Pour ce faire, une liste de 268 patientes, suivies par le service de gynécologie-obstétrique du CHUV sur une période allant du 01.01.2008 au 31.12.2009, a été établie à partir des mots-clés hypertension artérielle et/ou pré-éclampsie comme diagnostic.

Parmi ces 268 patientes, ont été retenues pour l'étude uniquement celles ayant reçu du labétalol durant les 4 derniers jours de leur grossesse. Cela concerne 38 patientes (14.2%) dont 3 d'entre elles ont eu une grossesse gémellaire. Par conséquent, cela représente un collectif de 41 nouveau-nés. Afin d'évaluer l'adaptation du nouveau-né à la naissance et durant les 96 premières heures de vie, différents paramètres ont été retenus parmi lesquels le besoin d'une hospitalisation dans le service de néonatalogie, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la tension artérielle ainsi que la glycémie. Pour écarter toute influence de la prématurité ou d'un poids de naissance trop bas sur l'adaptation néonatale, quatre groupes ont été constitués.

Finalement, une analyse relative à la dose de labétalol a été abordée dans le but de déterminer une dose seuil à partir de laquelle l'adaptation du nouveau-né, imprégné par le labétalol serait plus difficile.

Mots-clés : hypertension artérielle, pré-éclampsie, labétalol, imprégnation foëtale médicamenteuse, adaptation néonatale.

## Abréviations

AG	: âge gestationnel
DMCP	: département médico-chirurgical de pédiatrie
FC	: fréquence cardiaque
FR	: fréquence respiratoire
HTA	: hypertension artérielle
iv.	: intraveineux
NN	: nouveau-né(s)
p.os	: per os
SG [s, j]	: semaine(s) de gestation [semaine(s), jour(s)]
TAD	: tension artérielle diastolique
TAM	: tension artérielle moyenne
TAS	: tension artérielle systolique

# Table des matières

## **1. Introduction**

- 1.1. Hypertension artérielle chez la femme enceinte
  - 1.1.1. *Les bêtabloquants : le labétalol*
  - 1.1.2. *Pré-éclampsie, prématurité et petit poids de naissance*
- 1.2. Population
- 1.3. Hypothèse de recherche
- 1.4. Objectif

## **2. Méthode**

- 2.1. Anesthésiologie (1<sup>ère</sup> partie) : relevé des prescriptions médicales aux femmes enceintes
- 2.2. Néonatalogie (2<sup>ème</sup> partie) : évaluation de l'adaptation néonatale

## **3. Résultats et analyse**

- 3.1. Prématurité et petit poids de naissance
- 3.2. Dose de labétalol

## **4. Discussion**

## **5. Conclusion et perspectives**

## **Bibliographie**

## **Annexes**

- I. Durée d'hospitalisation
- II. Feuille de surveillance
- III. Sicasi-métavision

## 1. Introduction

### 1.1. Hypertension artérielle chez la femme enceinte

L'hypertension artérielle (HTA) pendant la grossesse est une des causes principales de mortalité maternelle et périnatale à travers le monde. Elle touche 5 à 10% des femmes enceintes. Si l'HTA se manifeste avant 20 semaines d'aménorrhée, on parle généralement d'hypertension chronique. Si par contre, elle apparaît après 20 semaines d'aménorrhée, il s'agit alors d'une hypertension gestationnelle ou d'une pré-éclampsie si elle est de plus associée à une protéinurie > 0.3 g/24 h<sup>(1)</sup>.

Une thérapie anti-hypertensive doit être considérée pour la santé de la mère mais aussi pour celle du fœtus. Le but du traitement antihypertenseur pendant une grossesse est de maintenir une pression sanguine suffisamment basse (< 140 mm Hg de pression systolique) sans que la perfusion du fœtus en soit altérée. Il existe de nombreux traitements basés plus sur des opinions que sur l'évidence<sup>(2,3)</sup>. Les bêtabloquants sont fréquemment utilisés chez la femme enceinte et ne semblent pas avoir d'effet tératogène. En revanche, le nouveau-né (NN) exposé in utero en fin de grossesse est à risque de manifestations dues à l'effet bêtabloquant pendant les premiers jours de vie incluant bradycardie, hypotension et hypoglycémie néonatale. La bradycardie est définie par une fréquence cardiaque < à 100 battements/min, l'hypotension artérielle par une pression artérielle moyenne < au nombre de semaines de gestation (SG) du NN et l'hypoglycémie néonatale est définie par une glycémie < à 2.5 mmol/l pour les NN à terme et < à 2.0 mmol/l pour les NN prématurés.

Ces effets peuvent avoir des conséquences graves sur l'adaptation des NN à la naissance et nécessiter la mise en route d'une surveillance rapprochée et/ou de soins intensifs néonataux. Il n'existe actuellement pas en Suisse de recommandation précise pour la détection et la prise en charge de NN exposés à une imprégnation maternelle d'agents antihypertenseurs tels que les bêtabloquants.

#### 1.1.1. *Les bêtabloquants : le labétalol*

Le labétalol est un médicament antihypertenseur de la classe des bêta- et alpha-bloquants fréquemment proposé à la femme enceinte afin de prévenir non seulement les complications cérébrovasculaires et cardiaques d'une pression sanguine trop élevée mais aussi le risque de pré-éclampsie. Le labétalol est un antagoniste non sélectif des récepteurs  $\beta$  et sélectif des récepteurs  $\alpha_1$  (avec un effet  $\beta$  prédominant). Le blocage des adrénorécepteurs  $\alpha_1$  entraîne une vasodilatation périphérique et celui des récepteurs  $\beta$  prévient une tachycardie réflexe et participe au maintien du débit cardiaque. Il est important de relever que le labétalol, à l'instar des autres médicaments antihypertenseurs utilisés chez la femme enceinte, traverse la barrière fœtoplacentaire<sup>(4)</sup>. En ce qui concerne le labétalol, 50 à 80% de la concentration dans le sang maternel se retrouve dans le sang du cordon ombilical<sup>(5)</sup>. Ce médicament peut être administré soit par voie orale (p.os), soit en intraveineux (iv.). La posologie initiale de labétalol p.os est généralement de 200 mg 2x/jour, la dose maximale étant de 2400 mg/j. En iv., la vitesse de perfusion initiale est de 20 mg/h, la vitesse maximale étant de 160 mg/h. Lorsque que le labétalol est administré p.os, sa biodisponibilité dans le sang maternel n'est plus que de 25% après le premier passage hépatique. Par conséquent, afin de comparer les doses administrées p.os et/ou en iv., la conversion suivante a été

effectuée tout au long de ce travail: dose équivalente en intraveineux (éq. iv.) = 25% de la dose par voie orale. Chez la femme enceinte, la ½ vie d'élimination du labétalol est d'un peu moins de 4 heures.

### 1.1.2. *Pré-éclampsie, prématurité et petit poids de naissance*

La complication la plus redoutée quant au déroulement d'une grossesse harmonieuse lors d'une HTA apparaissant chez la femme enceinte est la pré-éclampsie. Cette pathologie peut engendrer diverses conséquences graves pour la mère mais aussi pour le fœtus parmi lesquelles une naissance prématurée ainsi qu'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) lequel est défini par la présence d'au moins un de ces trois critères : un poids, une taille et/ou un périmètre crânien à la naissance < au 10<sup>ème</sup> du percentile en fonction de l'âge gestationnel (AG).

Dans ce projet, les facteurs que sont la prématurité et le petit poids de naissance ont été retenus pour l'analyse des résultats car ils sont à l'origine de nombreuses complications observées en néonatalogie. De ce fait, la part imputable à ces deux facteurs d'une évolution néonatale difficile est différenciée de celle imputable à une imprégnation médicamenteuse du NN par le labétalol administré en prénatal.

## 1.2. Population

Dans un premier temps, nous avons considéré toutes les patientes suivies dans le service d'obstétrique du CHUV ayant présenté une HTA et/ou une pré-éclampsie sur la période allant du 01.01.2008 au 31.12.2009. Ont été retenues toutes les patientes qui présentaient une HTA nécessitant un traitement par du labétalol en fin de grossesse, incluant l'accouchement. Durant la période d'étude, nous avons recensé 268 patientes ayant nécessité un traitement antihypertenseur dont 38 (14.2%) ayant reçu du labétalol pendant les 4 derniers jours avant l'accouchement. De ces 38 grossesses, 3 sont des grossesses gémellaires. Par conséquent, cela représente un collectif de 41 fœtus dont 4 (9.8%) sont des fœtus mort-nés, 10 (24.4%) des NN qui sont restés auprès de leur mère à la maternité et, 27 (65.8%) des NN qui ont nécessité une hospitalisation en néonatalogie pour une surveillance et/ou un traitement intensif.

Parmi les 37 NN vivants, 8 (21.7%) sont nés à terme, 18 (48.6%) sont des prématurés ( $\geq 32$  SG), 8 (21.7%) de grands prématurés ( $< 32$  SG et  $\geq 28$  SG) et 3 (8.1%) de très grands prématurés ( $< 28$  SG). Le terme moyen de naissance est de 33.6 SG  $\pm$  1.4 (24.4 – 39.4). Un seul NN (2.75%) parmi les 37 NN vivants à la naissance présentait une malformation congénitale, il s'agissait d'une dysplasie de la valve tricuspide. Le poids de naissance moyen est de 2016.2 grammes  $\pm$  156.8 (560 – 4470). 9 NN (24.3%) présentaient un RCIU pour le poids. Le score d'Apgar\* moyen est de 6.8 - 8.7 - 9.3. Le tableau 1 illustre les deux populations de NN (n=37) vivants à la naissance. On observe dans ce tableau, que parmi la population des 10 NN n'ayant pas nécessité d'hospitalisation, on compte uniquement des individus de  $\geq 34$  SG et dont la moyenne de l'AG de 37 semaines<sup>1/7</sup> est à terme ainsi que des

\*Le score d'Apgar consiste en une note globale attribuée à un NN suite à l'évaluation de cinq éléments spécifiques que sont le rythme cardiaque, la respiration, le tonus, la couleur de la peau et la réactivité. Chacun des éléments est noté à 0, 1 ou 2 points, selon les conditions observées. Le résultat total permet l'appréciation

globale de l'état de santé du NN. Le résultat maximal est de 10, suggérant la meilleure condition de santé possible, alors qu'un score en-dessous de 7 réfère à une détresse.

individus de  $\geq 2300$  grammes de poids de naissance. Cela montre que ces NN ne sont pas de grands prématurés, ils sont soit nés à terme, soit des prématurés de  $\geq 32$  SG et qu'ils n'ont pas de petit poids de naissance. Ces deux facteurs qui sont la prématurité et le petit poids de naissance et qui sont à l'origine de la majorité des complications observées en néonatalogie ne sont pas présents dans cette population de 10 NN n'ayant pas nécessité d'hospitalisation. Par contre, on observe, parmi les individus de cette même population, des signes pouvant être engendrés par une imprégnation médicamenteuse par le labétalol : 3/8 NN, dont on a obtenu les valeurs, ont une hypotension à la naissance. Parmi la population des 27 NN ayant été hospitalisés durant au moins une période de leurs 4 premiers jours de vie, la moyenne de l'AG à 32.2 est presque inférieure de 5 semaines au terme, 25 NN (92.6%) de cette population sont des prématurés (32 SG – 36<sup>6/7</sup> SG), de grands prématurés (28 SG – 31<sup>6/7</sup> SG), voire même de très grands prématurés (< 28 SG). La moyenne de leur poids à la naissance est basse, près de la moitié des individus de cette population est en-dessous de 1500 grammes à la naissance. Malgré la forte prévalence de la prématurité et du petit poids de naissance dans cette population, les signes d'hypotension ne sont pas plus présents en comparaison avec la population des 10 NN non hospitalisés. Par contre, on retrouve dans cette population près d'1/5 des NN présentant une bradycardie à la naissance et près d'1/4 avec une hypoglycémie néonatale.

	NN non hospitalisés	NN hospitalisés
<b>n (= nombre d'individus)</b>	10	27
<b>Ratio garçons/filles</b>	7/3	13/14
<b>Taux de césarienne</b>	70%	92.6%
<b>Age gestationnel [s, j]</b>	37.1 +/- 1.2 (34,0 – 39,4)	32.2 +/- 1.4 (24,4 – 38,1)
<b><math>\geq 32</math></b>	100% (10/10)	59.3% (16/27)
<b>&lt; 32</b>	0% (0/10)	40.7% (11/27)
<b>Poids à la naissance [grammes]</b>	2875 +/- 366 (2300 - 4160)	1698 +/- 335 (560 - 4470)
<b><math>\geq 1500</math></b>	100% (10/10)	51.2% (14/27)
<b>&lt; 1500</b>	0% (0/10)	48.1% (13/27)
<b>Score d'Apgar</b>	6.9 - 9 - 9.5	6.8 - 8.5 - 9.2
<b>pH artériel du cordon ombilical</b>	7.26 +/- 0.03 (7.2 - 7.33)	7.27 +/- 0.03 (7.11 - 7.44)
<b>pH veineux du cordon ombilical</b>	7.32 +/- 0.04 (7.19 - 7.39)	7.32 +/- 0.02 (7.22 - 7.39)
<b>Bradycardie à la naissance</b>	0% (0/8)	18.5% (5/27)
<b>Hypotension à la naissance</b>	37.5% (3/8)	30% (8/27)
<b>Tachypnée à la naissance</b>	87.5% (7/8)	81.5% (22/27)
<b>Hypoglycémie néonatale</b>	0% (0/3)	25.9% (7/27)
<b>Dose labétalol éq. iv. [mg]</b>	95 +/- 69.4 (25 - 400)	505 +/- 425 (25 - 5380)

Tableau 1

Rappel : afin de comparer les doses reçues par les femmes enceintes soit p.os soit en intraveineux, la conversion suivante a été effectuée : dose éq. iv. = 25% de la dose p.os.

Le tableau 2 décrit la population des 4 fœtus mort-nés. On observe dans ce tableau que 3 diagnostics sur 4 sont liés à une HTA pendant la grossesse et qu'un seul des 4 fœtus mort-nés avait une pathologie fœtale diagnostiquée. L'âge moyen des patientes est de 33 ans. Pour la moitié d'entre elles, il s'agissait de leur première grossesse. Ce dernier point relève de son importance quand on sait que la pré-éclampsie se déclare plus souvent chez les femmes primigestes<sup>(6)</sup>.

	<b>Diagnostic</b>	<b>SG [s, j]</b>	<b>Age patiente</b>	<b>Gestité</b>
<b>Fœtus 1</b>	Pré-éclampsie	22,3	45	2
<b>Fœtus 2</b>	Pathologie fœtale	25	27	2
<b>Fœtus 3</b>	Hypertension artérielle	26,1	29	1
<b>Fœtus 4</b>	Eclampsie	29	31	1

Tableau 2

Concernant la population des 27 NN hospitalisés, la durée d'hospitalisation, dans le service de néonatalogie du CHUV (secteur intensif, intermédiaire et spécialisé), puis la durée d'hospitalisation après leur transfert, soit dans un autre secteur du département médico-chirurgical de pédiatrie (DMCP) du CHUV, soit dans un service de pédiatrie d'un hôpital périphérique, est répertoriée dans l'annexe I.

### 1.3. Hypothèse de recherche

Nous postulons qu'il existe une relation entre l'administration de labétalol en prénatal et l'état de santé du NN à la naissance et durant les 96 premières heures de vie.

Autrement dit, nous pensons qu'un NN dont la mère a reçu du labétalol pendant les 4 derniers jours avant l'accouchement pourrait présenter à la naissance et durant les premières heures de vie un ralentissement de sa fréquence cardiaque (FC), des hypotensions et une hypoglycémie réfractaires aux traitements usuels de par l'action alpha-bêta-bloquante du médicament dont il est imprégné.

### 1.4 Objectif

L'objectif de cette étude consiste, tout d'abord, à observer s'il existe un lien entre l'évolution des NN durant leurs premiers jours de vie et l'imprégnation médicamenteuse par le labétalol administré en prénatal. Ceci est effectué en ayant comme perspective d'aborder le sujet d'une dose seuil de labétalol à partir de laquelle les NN, indépendamment de leur AG ou de leur poids de naissance, présenteraient un tableau clinique à la naissance et durant leurs premiers jours de vie compatible avec une imprégnation médicamenteuse affectant leur adaptation néonatale.

## 2. Méthode

Ce projet est une étude rétrospective qui se déroule en deux étapes. La 1<sup>ère</sup> partie du projet consiste à déterminer le collectif de patientes suivies par le service d'obstétrique du CHUV durant la période allant du 01.01.2008 au 31.12.2009 pour un diagnostic d'HTA et/ou de pré-éclampsie ayant reçu du labétalol comme traitement antihypertenseur. La 2<sup>ème</sup> étape de cette étude rétrospective réside dans l'évaluation de l'adaptation à la naissance et durant les 96 premières heures de vie des NN qui seraient imprégnés par le labétalol administré en prénatal.

### 2.1. Anesthésiologie (1<sup>ère</sup> partie) : relevé des prescriptions médicales aux femmes enceintes

La 1<sup>ère</sup> partie du travail consiste à déterminer le nombre de patientes concernées par cette étude. Dans un premier temps, afin d'obtenir le nombre de patientes enceintes ayant été hospitalisées pour une HTA et/ou une pré-éclampsie dans le service de gynécologie-obstétrique du CHUV entre le 01.01.2008 et le 31.12.2009, une extraction, avec les mots-clés HTA et/ou pré-éclampsie comme diagnostic, à partir du programme informatique Predimed du CHUV, outil permettant la prescription et la validation de l'administration des médicaments à usage infirmier et médical, a été demandée. Il en est ressorti une liste de 268 patientes. Par la suite, pour chacune de ces 268 patientes, il a fallu relever les prescriptions médicales transcrites dans le programme Archimed du CHUV, application destinée à l'archivage et à la consultation des dossiers, afin de retenir les patientes pour lesquelles figure une prescription de labétalol. Etant donné que la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination du labétalol est d'un peu moins de 4 heures chez la femme enceinte, il a été décidé de prendre en considération pour cette étude uniquement les patientes ayant reçu du labétalol durant la période des 4 derniers jours avant l'accouchement. Cela concerne au final 38 patientes sur les 268 (14.2%) dont 3 (7.9%) ont eu une grossesse gémellaire. Cela représente un collectif de 41 fœtus. L'âge moyen des 38 patientes est de 32.1 ans  $\pm$  1 an (23 – 45 ans). 4 patientes (10.5%) ont accouché chacune d'un fœtus mort-né.

Le tableau 3 illustre les prescriptions de labétalol en indiquant leur dosage par voie d'administration ainsi que leur biodisponibilité dans le sang maternel. On observe dans le tableau ci-dessous que la majorité des patientes ont reçu du labétalol p.os. L'administration sous cette forme représente au final une quantité bien moins élevée dans le sang maternel et par conséquent, la quantité de médicament qui traverse la barrière fœtoplacentaire est moindre en comparaison avec une administration iv. Cela s'explique du fait que lorsque l'HTA est sévère, il est recommandé d'administrer du labétalol iv. car, administré sous cette forme, sa durée d'action s'installe beaucoup plus rapidement ; c'est ce que l'on attend d'un médicament lorsque la situation est critique. On comptabilise dans ce tableau que parmi les 34 patientes ayant accouché de NN vivants, 26 patientes (76.5%) ont reçu du labétalol p.os, 5 patientes (14.7%) ont reçu du labétalol iv. et 1 patiente (2.9%) a reçu le médicament à la fois p.os et iv. Pour 2 patientes (5.9%), ni la dose ni la voie d'administration de labétalol n'a pu être obtenue. Rappelons que pour tenir compte du fait que lors d'une administration de ce médicament p.os la biodisponibilité du labétalol après le premier passage hépatique n'est plus que de 25%, l'équivalence des doses administrées p.os a été calculée comme suit :

dose éq. iv. = 25% de la dose p.os, afin d'obtenir des concentrations de médicaments dans le sang maternel comparables entre les 34 patientes ayant accouché de NN vivants.

<b>Dose de labétalol [mg] c/o 34 patientes</b>							
<b>p.os</b>	<b>éq. iv.</b>	<b>iv.</b>	<b>éq. iv.</b>	<b>p.os + iv.</b>	<b>éq. iv.</b>	<b>inconnue</b>	
n=26		n=5		n=1		n=2	
100	25	250	250	200 + 850	900	X	
100	25	400	400			X	
100	25	770	770				
200	50	900	900				
200	50	5380	5380				
200	50						
200	50						
300	75						
400	100						
400	100						
400	100						
400	100						
400	100						
400	100						
500	125						
600	150						
600	150						
600	150						
700	175						
700	175						
900	225						
1000	250						
1400	350						
1600	400						
1800	450						
4800	1200						
<b>Moyenne</b>	<b>730.8</b>	<b>182.7</b>	<b>1540</b>	<b>1540</b>	<b>200 + 850</b>	<b>900</b>	<b>X</b>

Tableau 3

Le tableau 3 illustre la dose administrée aux patientes indépendamment du fait que leur(s) NN ait (aient) nécessité une hospitalisation tandis que le tableau 4 illustre la dose de labétalol administrée en prénatal en différenciant le groupe des NN qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation du groupe de NN ayant été hospitalisés. La population des 2 groupes est la suivante : parmi les 34 patientes ayant donné naissance à des NN vivants (n=37), 9 patientes (26.5%) ont eu des NN qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation (8 grossesses uniques et une grossesse gémellaire pour un total de 10 NN) et 25 patientes (73.5%) ont eu des NN ayant été hospitalisés dans le secteur des soins intensifs de néonatalogie du CHUV (23 grossesses uniques et 2 grossesses gémellaire pour un total de 27 NN).

Dose de labétalol [mg] c/o 34 patientes							
	p.os	éq. iv.	iv.	éq. iv.	p.os + iv.	éq. iv.	inconnue
Patientes dont les NN n'ont pas été hospitalisés (n=9)	100	25					
	100	25					
	200	50					
	200	50					
	200	50					
	400	100					
	400	100					
	400	100					
	1600	400					
<b>Moyenne</b>	<b>400</b>	<b>100</b>					
Patientes dont les NN ont été hospitalisés (n=25)	100	25	250	250	200 + 850	900	X
	200	50	400	400			X
	300	75	770	770			
	400	100	900	900			
	400	100	5380	5380			
	400	100					
	500	125					
	600	150					
	600	150					
	600	150					
	700	175					
	700	175					
	900	225					
	1000	250					
	1400	350					
	1800	450					
4800	1200						
<b>Moyenne</b>	<b>905.9</b>	<b>226.5</b>	<b>1540</b>	<b>1540</b>	<b>200 + 850</b>	<b>900</b>	<b>X</b>

Tableau 4

On relève grâce à ce tableau que les patientes, dont les NN n'ont pas dû être hospitalisés, ont toutes reçu du labétalol p.os et que la moyenne en éq. iv. est très inférieure aux doses administrées p.os et/ou iv. aux patientes dont les NN ont été hospitalisés.

## 2.2. Néonatalogie (2<sup>ème</sup> partie) : évaluation de l'adaptation néonatale

La 2ème partie du projet consiste à évaluer l'adaptation néonatale des NN des 38 patientes ayant reçu du labétalol durant les quatre derniers jours avant l'accouchement. Rappelons que parmi ces 38 patientes, 35 (92.1%) ont eu une grossesse unique et 3 (7.9%) une grossesse gémellaire ce qui donne un total de 41 fœtus. Parmi ces 41 fœtus, 4 (9.8%) sont

des fœtus mort-nés, 10 (24.4%) des NN qui sont restés auprès de leur mère à la maternité et 27 (65.8%) des NN ayant été hospitalisés en néonatalogie tout du moins durant une partie de l'intervalle de temps allant de leur naissance à 96 heures de vie. Par conséquent, il en ressort 3 groupes d'individus auxquels il a fallu appliquer différentes méthodes de recherche.

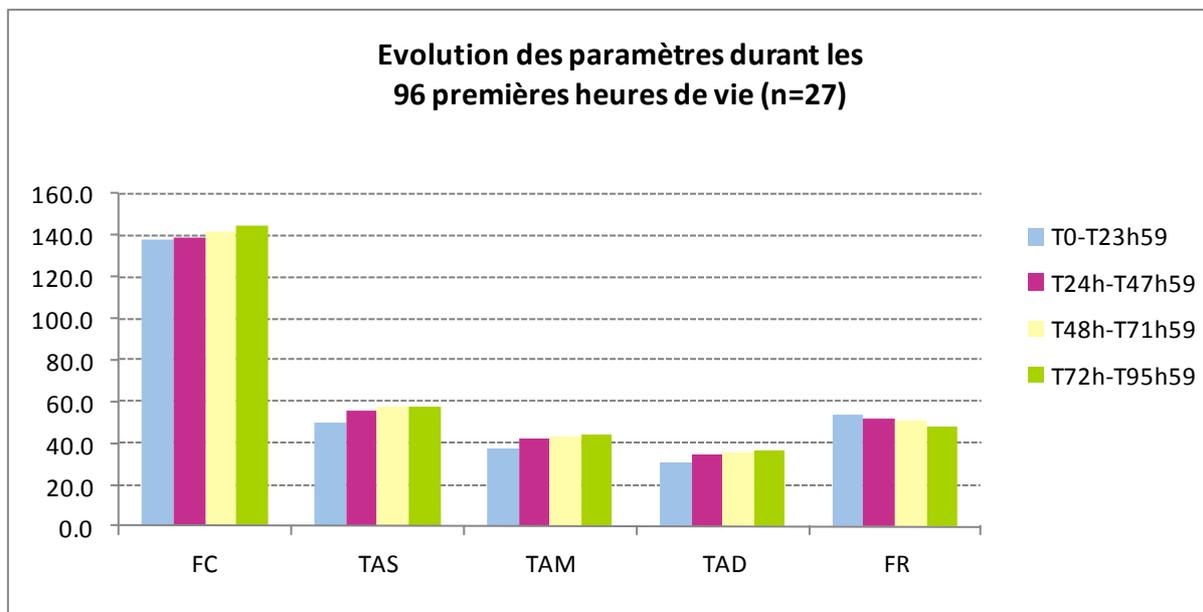
En ce qui concerne le groupe des 4 fœtus mort-nés, les lettres de transmission de l'hospitalisation des femmes enceintes ont été lues afin de connaître et définir la population de ces 4 fœtus illustrée précédemment par le tableau 2. Concernant les deux groupes de NN vivants, la recherche a différé d'un groupe à l'autre du point de vue de la méthodologie tout en conservant le même objectif à savoir, d'une part la récolte des données pour définir la population (modalité d'accouchement, âge gestationnel, score d'Apgar, pH artériel et veineux du cordon ombilical, poids de naissance, et pour le groupe de NN hospitalisés, leur durée d'hospitalisation) illustrée précédemment par le tableau 1 et l'annexe I, et d'autre part, la récolte des données des paramètres retenus pour évaluer l'adaptation à la naissance et durant les 96 premières heures de vie. Ces paramètres sont les suivants : la fréquence cardiaque (FC), la tension artérielle systolique (TAS), moyenne (TAM) et diastolique (TAD), la fréquence respiratoire (FR) et la glycémie.

La méthodologie appliquée pour le groupe des 10 NN qui sont restés auprès de leur mère à la maternité réside dans la lecture des feuilles de surveillance (annexe II) du NN dans lesquelles figurent les informations liées à l'accouchement et au suivi durant les premiers jours de vie. La méthode utilisée pour le groupe des 27 NN qui ont nécessité une hospitalisation dans le service de néonatalogie du CHUV, tout du moins durant une partie de l'intervalle de temps allant de leur naissance à 96 heures de vie, est basée sur le programme informatique Sicasi-métavision (annexe III). Les valeurs de la FC, de la TAS, TAM, TAD et de la FR de chaque NN hospitalisé dans le secteur des soins intensifs du service de néonatalogie du CHUV sont enregistrées dans ce programme. Ces valeurs ont été récoltées pour chacun des 27 NN depuis le début de leur hospitalisation jusqu'à leur 95<sup>ème</sup> heure et 59<sup>ème</sup> minute de vie ou, pour les NN dont l'hospitalisation ne couvrait pas toute la période des 96 premières heures de vie, jusqu'à la fin de leur hospitalisation. Ceci a été réalisé dans le but de d'analyser ces valeurs et d'observer si un lien entre le labétalol administré en prénatal et l'évolution de l'adaptation des NN durant les 96 premières heures de vie peut être établi.

### **3. Résultats et analyse**

Les valeurs des cinq paramètres retenus sont récoltées puis analysées pour les 27 NN hospitalisés. Des moyennes sur 24 heures des valeurs continues répertoriées dans le programme Sicasi-métavision durant les 96 premières heures de vie sont effectuées afin d'observer l'évolution des paramètres. Tout d'abord, nous verrons l'évolution globale pour les 27 NN de chaque paramètre. Par la suite, afin de déterminer si la prématurité et/ou le petit poids de naissance ont un impact sur l'évolution des paramètres, différents groupes de NN seront constitués en fonction de leur AG et de leur poids de naissance. Enfin, dans le but de définir une dose seuil de labétalol en-dessus de laquelle l'évolution du NN durant les 96 premières heures de vie serait difficile en raison de l'imprégnation médicamenteuse, les NN seront réparti en différents groupes selon la dose administrée durant les 4 derniers jours avant l'accouchement.

Le graphique 1 est obtenu à partir de la moyenne des valeurs sur 24 heures des cinq paramètres pour chacun des 27 NN (65.8%) hospitalisés. On y voit que l'évolution des paramètres sur les 96 premières heures de vie, toutes catégories d'AG et de poids de naissance confondus, bien que peu marquée, confirme l'hypothèse de départ : la FC augmente, les TAS, TAM et TAD augmentent aussi. Notons que l'évolution de la TAM reflète bien l'évolution des TAS et TAD. De son côté, bien que n'ayant pas de lien direct avec les effets du labétalol, la FR diminue.



Graphique 1

### 3.1. Prématurité et petit poids de naissance

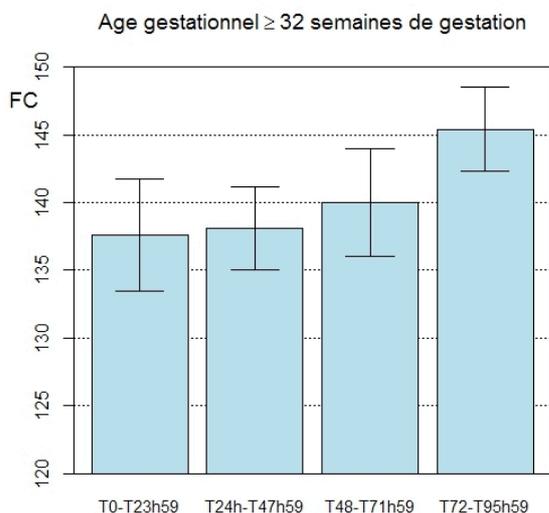
Dans ce projet, les facteurs que sont la prématurité et le petit poids de naissance ont été retenus pour l'analyse des résultats car, comme mentionné précédemment, ils sont à l'origine de nombreuses complications observées en néonatalogie. Par conséquent, la question se pose de savoir si la prématurité ou un petit poids de naissance influe sur la tendance de la courbe de l'évolution sur 96 heures des paramètres examinés afin de différencier la part imputable à la prématurité et/ou à un petit poids de naissance d'une imprégnation médicamenteuse du NN par du labétalol administré en prénatal.

Les 27 NN (65.8%) hospitalisés ont été répartis en 4 groupes comme suit :

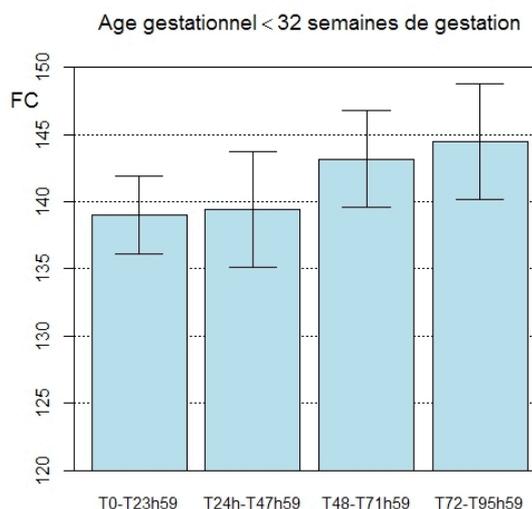
- 16/27 (59%) NN  $\geq$  32 SG (ratio M/F: 9/7)
- 11/27 (41%) NN < 32 SG (ratio M/F : 4/7)
- 14/27 (52%) NN  $\geq$  1500 grammes (ratio M/F : 9/5)
- 13/27 (48%) NN < 1500 grammes (ratio M/F : 4/9)

Deux raisons nous ont amenés à répartir les NN (n=27) avec les valeurs de  $\geq$  ou < 32 SG et de  $\geq$  ou < 1500 grammes. D'une part, il a été observé qu'à partir de ces valeurs, les NN ont tous une survie de  $>95\%$ <sup>(7)</sup>. D'autre part, le choix de ces valeurs permet d'obtenir, dans le cadre cette étude, des groupes d'individus de taille relativement homogène.

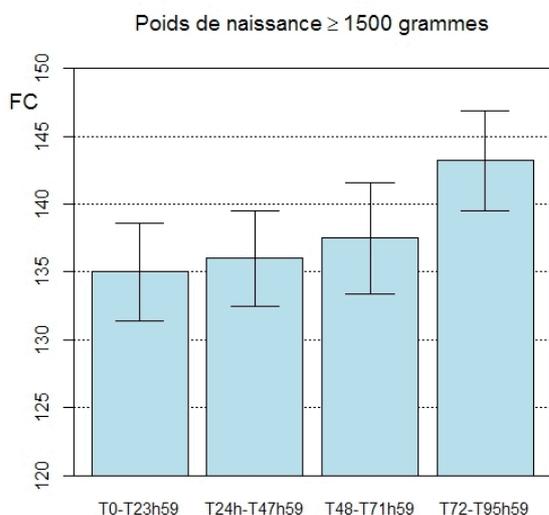
Les graphiques 2 à 5 représentent la moyenne de la FC sur 24 heures des NN de chaque groupe. La valeur représentée par la barre T 0 – T 23h59 correspond à la moyenne des valeurs mesurées durant les premières 24 heures de vie de chacun des 27 NN, la valeur représentée par la barre T 24h – T 47h59 correspond à la moyenne des valeurs mesurées durant les 24 à 48 heures de vie, et ainsi de suite.



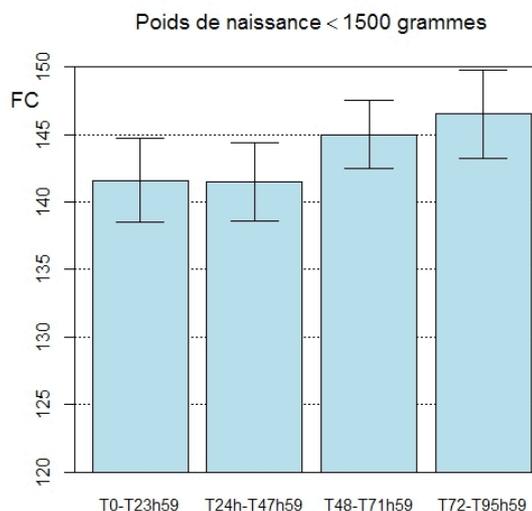
Graphique 2



Graphique 3



Graphique 4

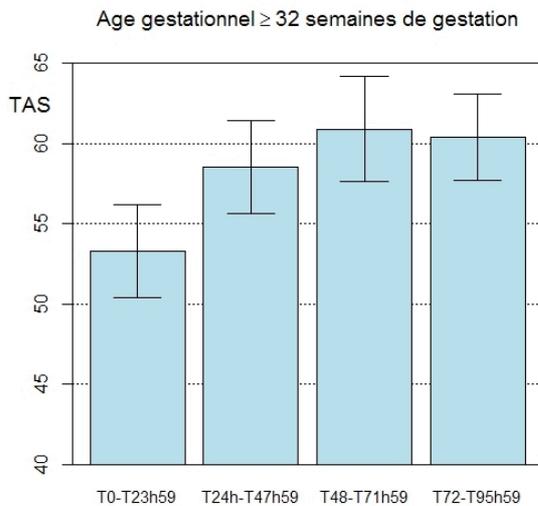


Graphique 5

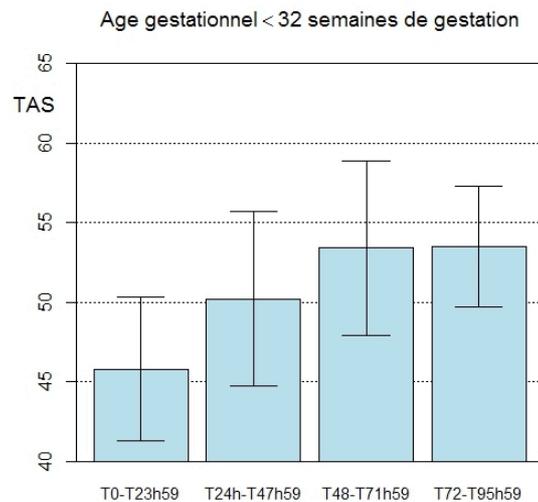
L'évolution de la FC est sensiblement identique pour chaque groupe de NN en fonction de l'AG et du poids de naissance. On constate que l'évolution de la FC est plus marquée à partir du 3<sup>ème</sup> jour pour les groupes de NN (n=11) de  $<$  32 SG et pour ceux (n=13) de  $<$  1500 grammes de poids de naissance, tandis que l'évolution est plus marquée à partir du 4<sup>ème</sup> jour pour les NN (n=16) de  $\geq$  32 SG et pour ceux (n=14) de  $\geq$  1500 grammes. La FC est en général un petit peu plus élevée chez les NN de petit poids de naissance ( $<$  1500 grammes) et chez les grands prématurés (NN  $<$  32 SG). On observe que pour les deux groupes en fonction de l'AG, la FC est presque identique évoluant de 137.6 à 145.4 battements/min.

pour le groupe des NN (n=16) de  $\geq 32$  SG et de 139 à 144.5 battements/min. pour le groupe des NN (n=11) de  $< 32$  SG chez qui l'évolution est un peu moins marquée. La différence est un peu plus marquée entre les deux groupes en fonction du poids de naissance. En effet, le groupe de NN (n=14)  $\geq 1500$  grammes de poids de naissance est le groupe qui montre la plus grande évolution de la FC des quatre groupes allant de 135 à 143.2 battements/min. tandis que le groupe de NN (n=13)  $< 1500$  grammes de poids de naissance est quant à lui le groupe avec la plus faible évolution de la FC avec des valeurs moyennées comprises entre 141.6 et 146.5 battements/min.

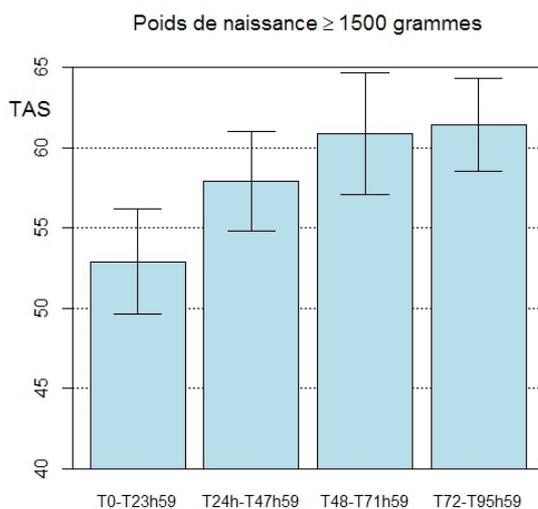
Les graphiques 6 à 9 représentent la moyenne de la tension artérielle systolique (TAS) sur 24 heures des NN de chaque groupe.



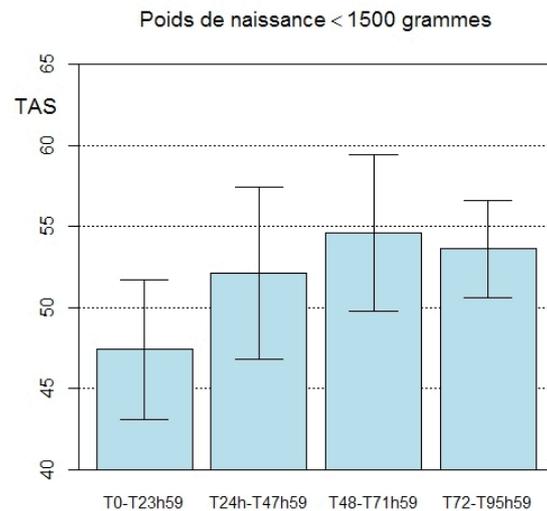
Graphique 6



Graphique 7



Graphique 8

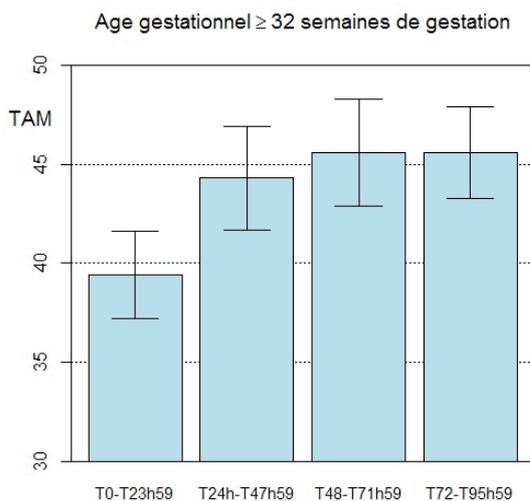


Graphique 9

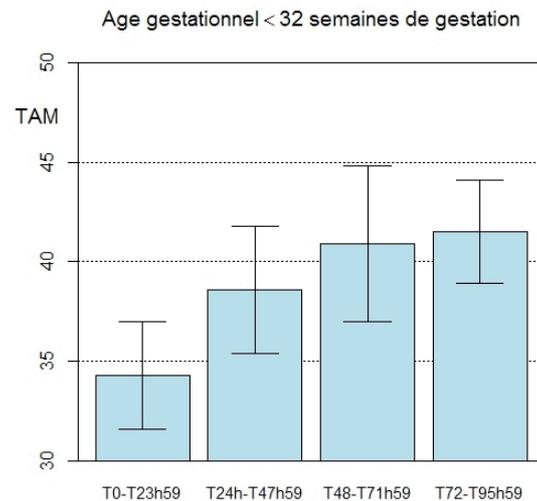
L'évolution de la TAS présente un profil similaire pour chacun des quatre groupes en fonction de l'AG et du poids de naissance. On constate que l'évolution, tous groupes

confondus, est la plus marquée entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> jour, puis se stabilise entre le 3<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour. On note à nouveau que les valeurs de la TAS sont, en général, plus basses chez les NN (n=13) de petit poids de naissance (< 1500 grammes) et chez les grands prématurés (n=11) de < 32 SG. On observe que pour les deux groupes en fonction de l'AG, la TAS présente une évolution de 53.3 à 60.4 mm Hg dans le groupe des NN (n=16) de ≥ 32 SG, tandis que pour le groupe des NN (n=11) de < 32 SG, les valeurs de la TAS présentent l'évolution la plus marquée des quatre groupes avec des valeurs allant de 45.8 à 53.5 mm Hg. On constate une plus grande augmentation de la TAS chez les grands prématurés (n=11) de < 32 SG. En ce qui concerne les deux groupes en fonction du poids de naissance, l'évolution de la TAS des NN (n=14) de ≥ 1500 grammes passe de 52.9 à 61.4 mm Hg, tandis que l'évolution la moins marquée des quatre groupes correspond, tout comme pour la FC, à celle des NN (n=13) de < 1500 grammes : la TAS passe de 47.4 à 53.6 mm Hg. Cela nous permet de dire que le petit poids de naissance n'influence pas à la hausse l'évolution de la TAS, le contraire étant observé dans ces tableaux.

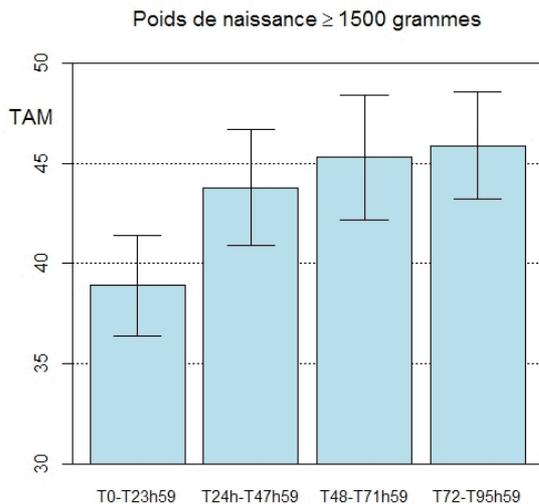
Les graphiques 10 à 13 représentent la moyenne de la tension artérielle moyenne (TAM) sur 24 heures des NN de chaque groupe.



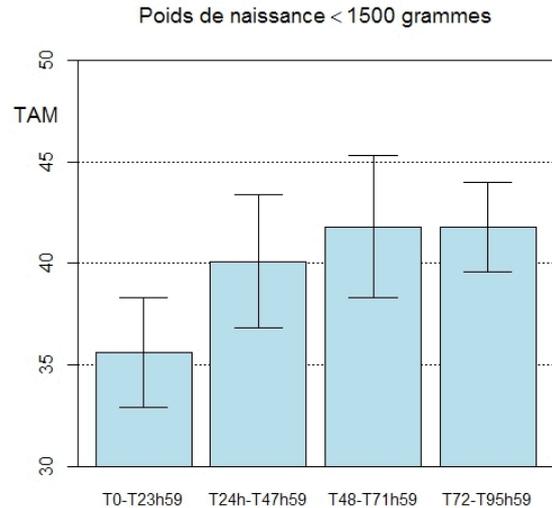
Graphique 10



Graphique 11



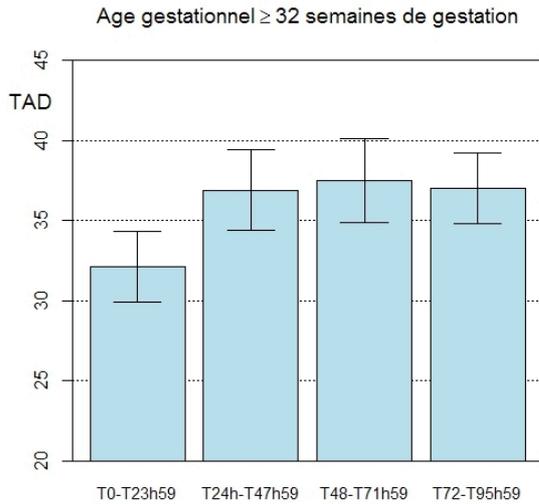
Graphique 12



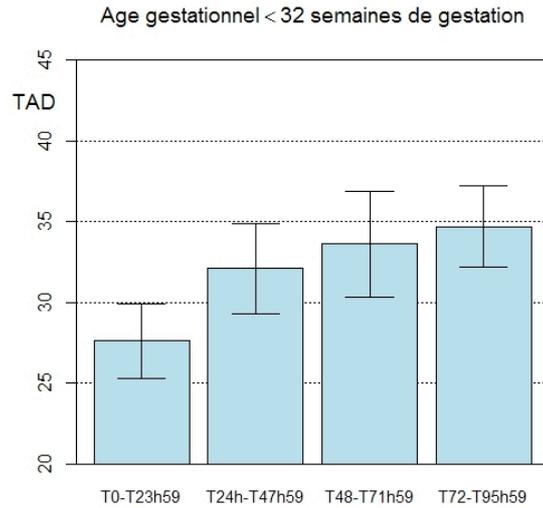
Graphique 13

L'évolution de la TAM est sensiblement identique pour chaque groupe de NN en fonction de l'AG et du poids de naissance. On constate à nouveau, tout comme pour l'évolution de la TAS, que l'évolution la plus marquée de la TAM se produit entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> dans chacun des groupes avec une stabilisation entre le 3<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour. Les valeurs de la TAM sont également plus basses chez les NN (n=13) de petit poids de naissance (<1500 grammes) et chez les grands prématurés (n=11) de < 32 SG. On observe que pour les deux groupes en fonction de l'AG, l'évolution de la TAM est la moins marquée des quatre groupes dans le groupe des NN (n=16) de  $\geq 32$  SG avec des valeurs allant de 39.4 à 45.6 mm Hg. Tout comme pour la TAS, l'évolution de la TAM la plus marquée des quatre groupes s'observe chez les NN (n=11) de < de 32 SG avec des valeurs allant de 34.3 à 41.5 mm Hg et une certaine majoration de l'évolution de la TAM est observée chez les grands prématurés (n=11) de < 32 SG. En ce qui concerne les groupes en fonction du poids de naissance, l'évolution de la TAM est un peu plus marquée dans le groupe des NN (n=14) de  $\geq 1500$  grammes avec des valeurs allant de 38.9 à 45.9 mm Hg que dans le groupe de NN (n=13) de < 1500 grammes dans lequel elle évolue de 35.6 à 41.8 mm Hg.

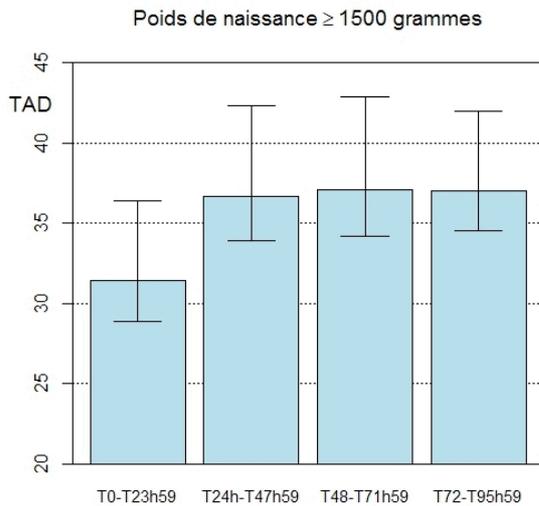
Les graphiques 14 à 17 représentent la moyenne de la tension artérielle diastolique (TAD) sur 24 heures des NN de chaque groupe.



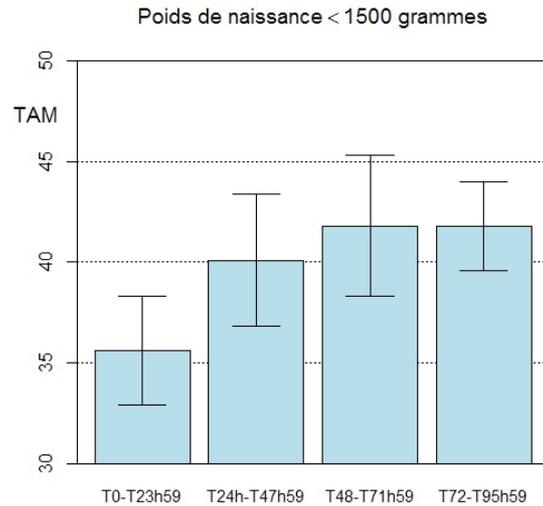
Graphique 14



Graphique 15



Graphique 16

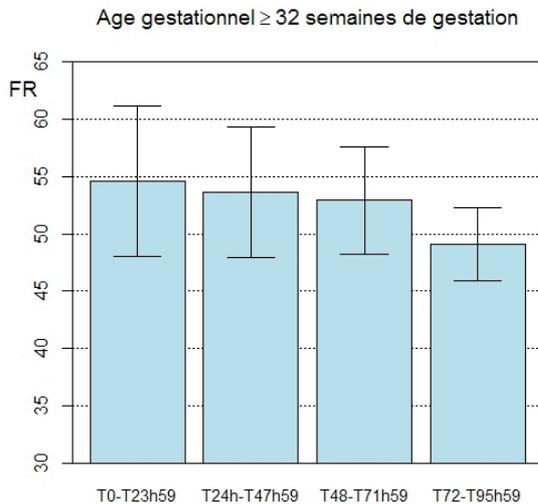


Graphique 17

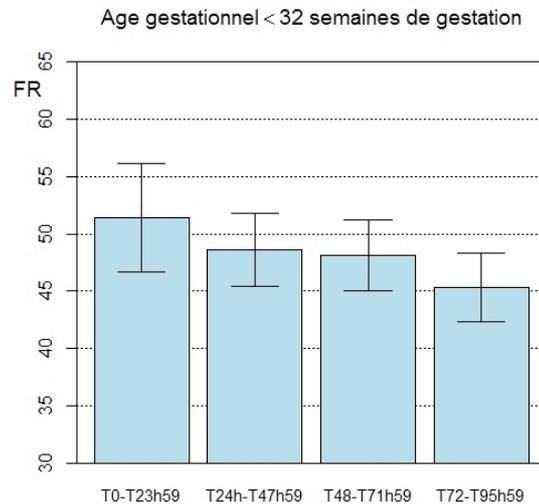
L'évolution de la TAD augmente de manière similaire dans chaque groupe. On constate à nouveau, tout comme pour l'évolution de la TAS et de la TAM, que l'évolution la plus marquée de la TAD se produit entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> jour dans chacun des groupes avec une stabilisation entre le 3<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour. Les valeurs sont une nouvelle fois plus basses dans les groupes des grands prématurés (n=11) de <32 SG et des NN (n=13) de petit poids de naissance (<1500 grammes). On observe que pour les deux groupes en fonction de l'AG, la TAD présente l'évolution la moins marquée des quatre groupes chez les NN (n=16) de ≥ 32 SG avec des valeurs passant de 32.1 à 37 mm Hg tandis que l'évolution la plus marquée de la TAD s'observe dans le groupe des NN (n=11) de < de 32 SG avec des valeurs allant de 27.6 à 34.7mm Hg. On constate, une nouvelle fois, une certaine majoration de l'évolution de la TAD pour les grands prématurés (n=11) de < 32 SG tout comme pour la TAS et la TAM. Dans le groupe de NN (n=14) de ≥ 1500 grammes de poids de naissance, la TAD présente des valeurs évoluant de 31.4 à 37 mm Hg tandis que le groupe de NN (n=13) de < 1500

grammes de poids de naissance présente des valeurs de TAD, avec une évolution un peu plus marquée, allant de 29 et 35.1 mm Hg.

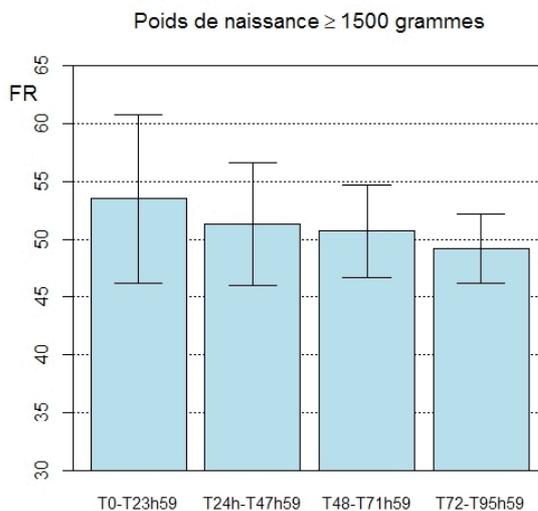
Les graphiques 18 à 21 représentent la moyenne de la fréquence respiratoire (FR) sur 24 heures des NN de chaque groupe.



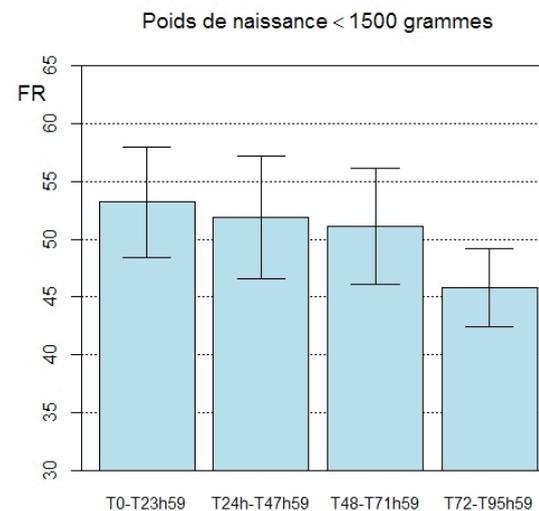
Graphique 18



Graphique 19



Graphique 20



Graphique 21

L'évolution de la FR diminue de manière quasi identique dans chacun des quatre groupes avec une relative stabilisation des valeurs entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour. Le groupe des NN (n=11) de  $<$  32 SG est celui qui a les valeurs les plus basses. On observe que pour les deux groupes en fonction de l'AG, la FR évolue de manière quasi identique, hormis le fait que les valeurs sont plus élevées pour les NN (n=16) de  $\geq$  32 SG. La FR diminue de 54.6 à 49.1 respirations/min. chez les NN (n=16) de  $\geq$  32 SG et elle diminue de manière un peu plus marquée de 51.4 à 45.3 respirations/min. dans le groupe des NN (n=11) de  $<$  32 SG. La différence est plus importante entre les deux groupes en fonction du poids de naissance. En

effet, le groupe de NN (n=14) de  $\geq 1500$  grammes est le groupe qui montre la plus petite évolution de la FR allant de 53.5 à 49.2 respirations/min. tandis que le groupe de NN (n=13)  $< 1500$  grammes est le groupe qui présente la plus forte diminution de la FR avec des valeurs allant de 53.2 et 45.8 respirations/min.

Le tableau 5 reprend l'évolution de chaque paramètre pour chaque groupe en fonction de l'AG et du poids de naissance afin d'observer dans quel(s) groupe(s) se produisent la plus grande et la plus faible évolution. L'évolution du paramètre est calculée en faisant le rapport en pourcentage de la manière suivante.

#### Exemple

L'évolution de la FC entre le 1<sup>er</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour passe de 137.6 à 145.4 battements/min. pour le groupe des NN (n=16) de  $\geq 32$  SG.

Le rapport en pourcentage entre la valeur moyennée du 4<sup>ème</sup> jour et celle du 1<sup>er</sup> jour se calcule comme suit :  $(145.4 / 137.6) * 100 = 105.66 \approx$  une augmentation de 5.7% est observée entre le 1<sup>er</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour.

	<b>FC</b>	<b>TAS</b>	<b>TAM</b>	<b>TAD</b>	<b>FR</b>
<b><math>\geq 32</math> SG</b>	5.7%	13.3%	15.7%	15.3%	10.1%
<b><math>&lt; 32</math> SG</b>	4%	16.8%	21%	25.7%	11.9%
<b><math>\geq 1500</math> g</b>	6.1%	16.1%	18%	17.8%	8%
<b><math>&lt; 1500</math> g</b>	3.5%	13.1%	17.8%	21%	13.9%

Légende:

En bleu: la plus grande différence d'évolution sur 24 heures

En mauve: la plus petite différence d'évolution sur 24 heures

Tableau 5

Par ce tableau, on relève tout d'abord, qu'il n'y a pas de schéma qui se répète pour les cinq paramètres étudiés. Les évolutions les plus marquées ne sont observées de manière systématique ni chez les grands prématurés (n=11) de  $< 32$  SG, ni chez les NN de petit poids de naissance (n=13) de  $< 1500$  grammes. Si l'on approfondit l'analyse, on constate que l'augmentation la plus marquée de la FC s'observe chez les NN (n=14) de  $\geq 1500$  grammes de poids de naissance. La FC augmente également plus dans le groupe des NN (n=16) de  $\geq 32$  SG. Étant donné que l'augmentation de la FC s'observe dans chacun des quatre groupes, on peut supposer que l'imprégnation des NN par du labétalol administré en prénatal, toutes catégories en fonction de l'AG et du poids de naissance confondues, explique cette augmentation tout en gardant à l'esprit que la grande prématurité et le petit poids de naissance exercent aussi une influence sur cette augmentation de la FC observée durant les 96 premières heures de vie. D'autre part, on s'aperçoit que la tension artérielle présente l'évolution la plus marquée sur les 96 premières heures de vie, qu'il s'agisse de la TAS, de la TAM ou de la TAD, chez les grands prématurés (n=11) de  $< 32$  SG. Toutefois, les NN (n=16) de  $\geq 32$  SG ont également une augmentation de leur tension artérielle durant les 96 premières heures de vie. On peut par conséquent penser que l'imprégnation des NN par le labétalol administré en prénatal, indépendamment de l'AG, explique l'augmentation de la tension artérielle durant les 96 premières heures de vie et que la grande prématurité ( $< 32$  SG) joue également un rôle sur la tension artérielle. Pour ce qui est du poids de naissance,

l'augmentation est plus marquée chez les NN (n=14) de  $\geq 1500$  grammes pour les paramètres de la TAS et de la TAM, mais elle est moins marquée pour la TAD. Par conséquent, il est difficile de commenter cette observation. Enfin, on observe que la FR présente une diminution plus marquée chez les grands prématurés (n=11) de  $< 32$  SG et chez les NN de  $< 1500$  grammes de poids de naissance (n=13). La FR présente également une diminution dans les groupe de NN (n=16) de  $\geq 32$  SG et de  $\geq 1500$  grammes (n=14), serait-ce dû à un effet indirect du labétalol sur la FR ?

Afin de procéder à une comparaison entre l'évolution des paramètres (FC, TAS, TAM, TAD, FR) de chacun des quatre groupes formés en fonction de l'AG et du poids de naissance, le rapport des valeurs moyennées sur 24 heures des cinq paramètres étudiés a été calculé en pourcentage entre le 2<sup>ème</sup> et le 1<sup>er</sup> jour, entre le 3<sup>ème</sup> et le 1<sup>er</sup> jour et entre le 4<sup>ème</sup> et le 1<sup>er</sup> jour comme dans l'exemple ci-dessous.

### Exemple

Le paramètre de la FC présente l'évolution suivante sur les 96 premières heures dans le groupe des NN (n=16) de  $\geq 32$  SG :

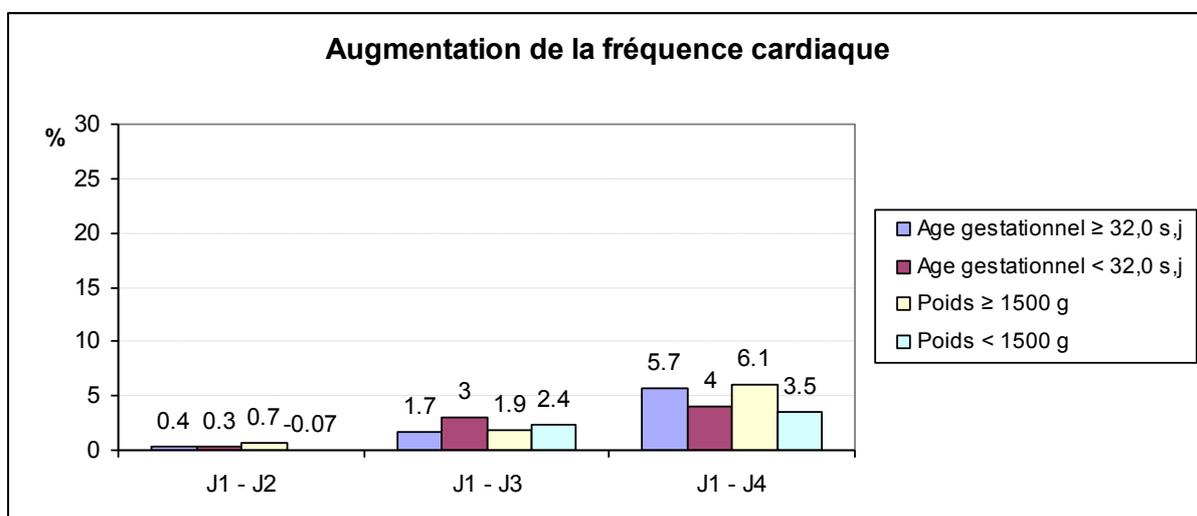
- 137.6 de moyenne entre T 0h et T 23h59
- 138.1 de moyenne entre T 24h et T 47h59
- 140.0 de moyenne entre T 48h et T 71h59
- 145.4 de moyenne entre T 72h et T 95h59

Le rapport en pourcentage entre la valeur moyennée du 2<sup>ème</sup> jour et celle du 1<sup>er</sup> jour se calcule comme suit selon la règle de trois :  $(138.1 / 137.6) * 100 = 100.4 \approx$  une augmentation de 0.4% est observée entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> jour.

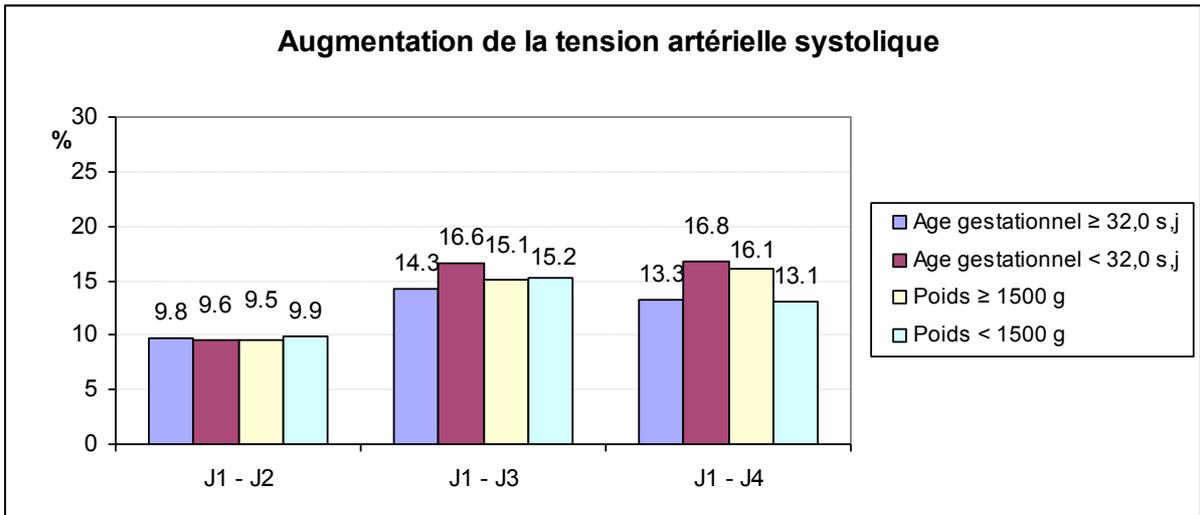
Le rapport en pourcentage entre la valeur moyennée du 3<sup>ème</sup> jour et celle du 1<sup>er</sup> jour se calcule comme suit :  $(140 / 137.6) * 100 = 101.7 \approx$  une augmentation de 1.7% est observée entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour.

Le rapport en pourcentage entre la valeur moyennée du 4<sup>ème</sup> jour et celle du 1<sup>er</sup> jour se calcule comme suit :  $(145.4 / 137.6) * 100 = 105.7 \approx$  une augmentation de 5.4% est observée entre le 1<sup>er</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour.

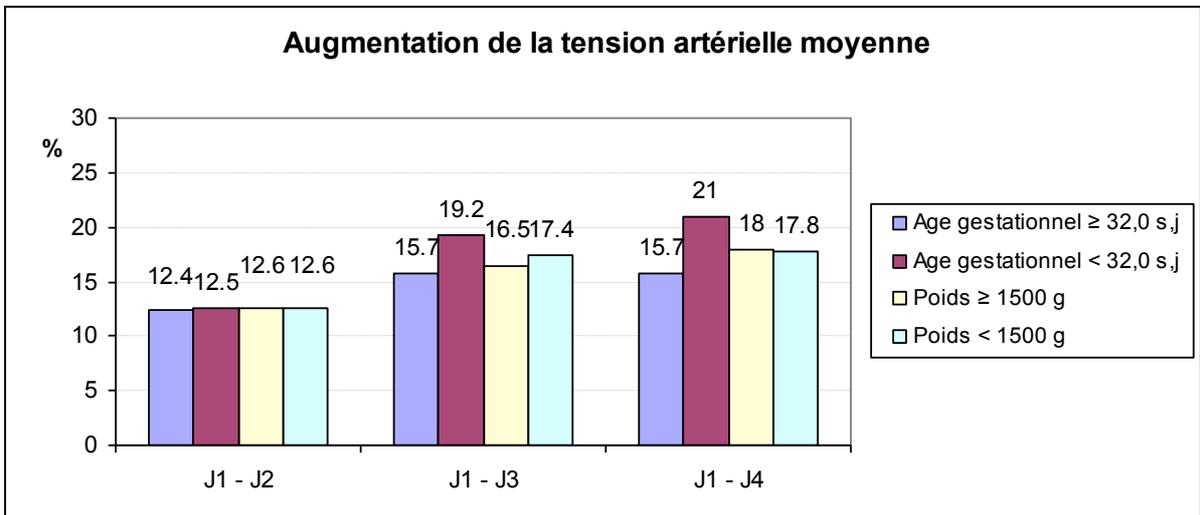
Les graphiques 22 à 26 illustrent cette évolution comparative.



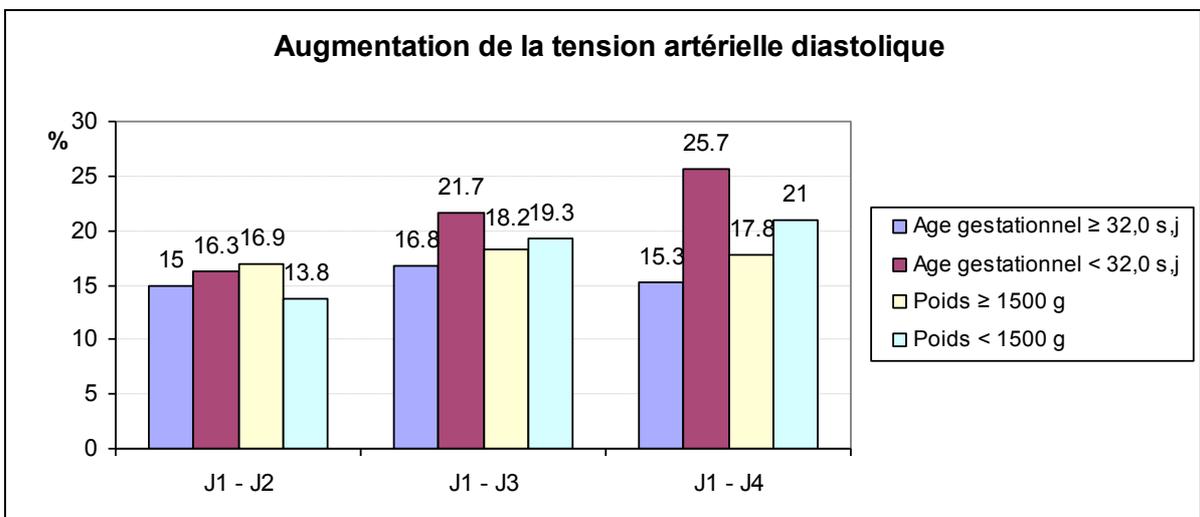
Graphique 22



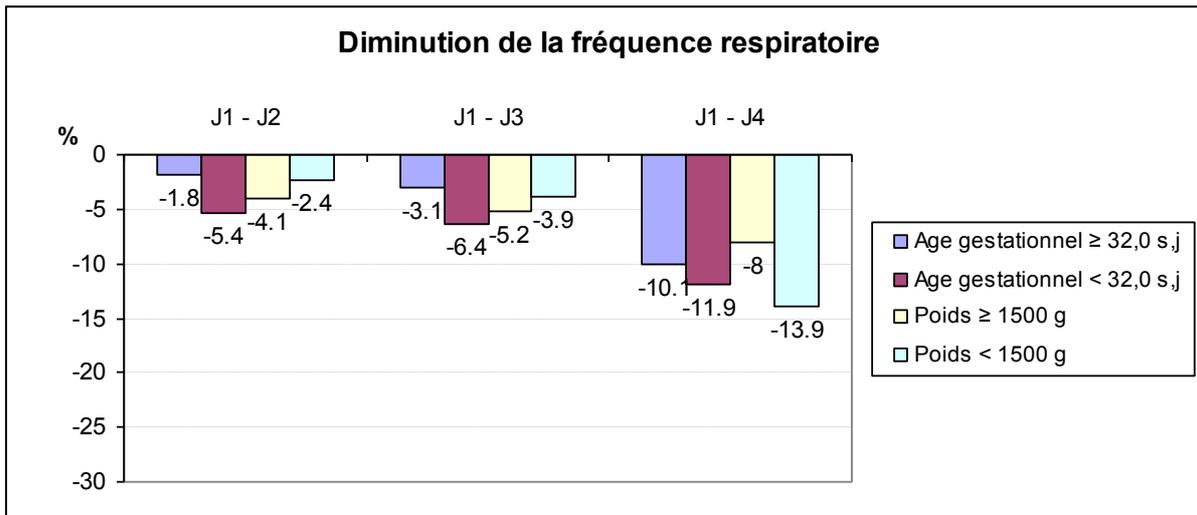
Graphique 23



Graphique 24



Graphique 25



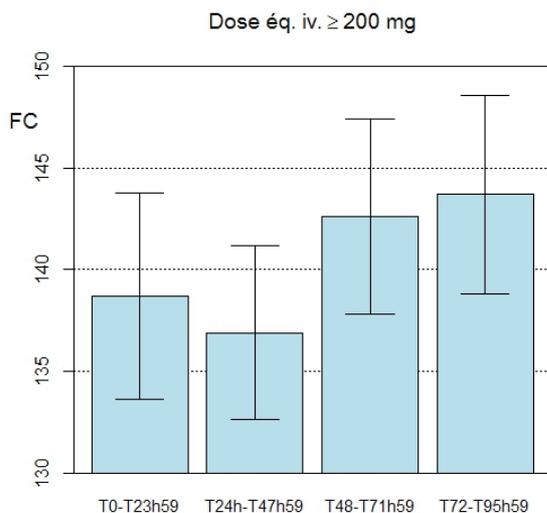
Graphique 26

### 3.2. Dose de labétalol

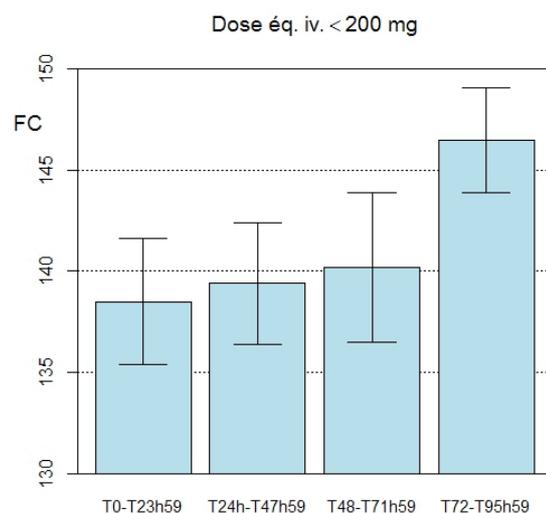
La voie d'administration et la dose de labétalol prescrite en prénatal est connue pour 25 NN parmi le collectif de 27 NN hospitalisés, ceci a été précédemment illustré dans le tableau 5. Dans le but de déterminer une dose seuil de labétalol à partir de laquelle l'adaptation durant les 96 premières heures de vie est critique pour le NN imprégné par ce médicament, le nouveau collectif de 25 NN dont on connaît la dose prescrite a été réparti de la manière suivante :

- 11/25 (44%) NN ≥ 200 mg éq. iv. (ratio M/F : 5/6)
- 14/25 (56%) NN < 200 mg éq. iv. (ratio M/F : 7/7)
- 18/25 (72%) NN > 100 mg éq. iv. (ratio M/F : 6/12)
- 7/25 (28%) NN ≤ 100 mg éq. iv. (ratio M/F : 6/1)

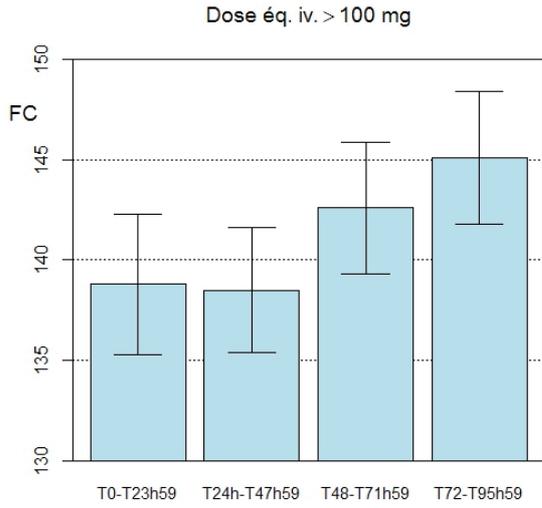
Les graphiques 27 à 46 illustrent les résultats ainsi obtenus.



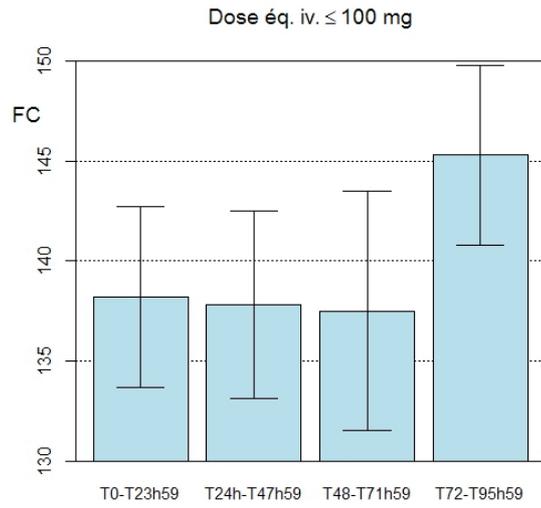
Graphique 27



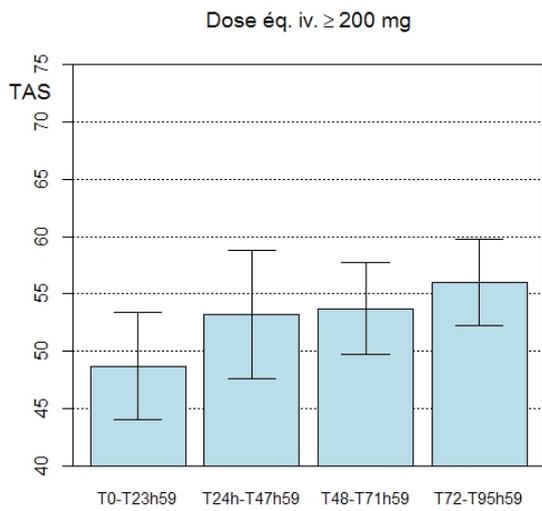
Graphique 28



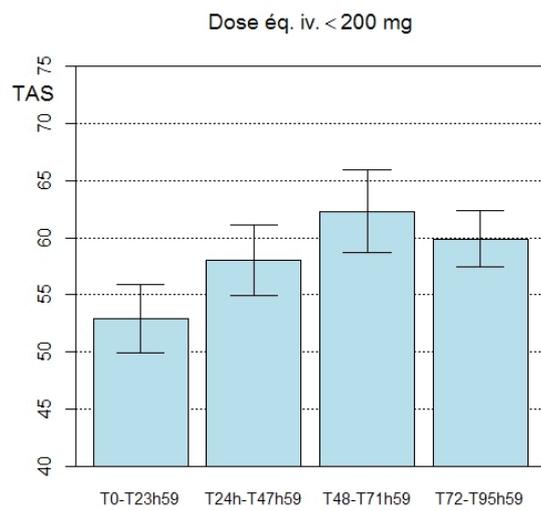
Graphique 29



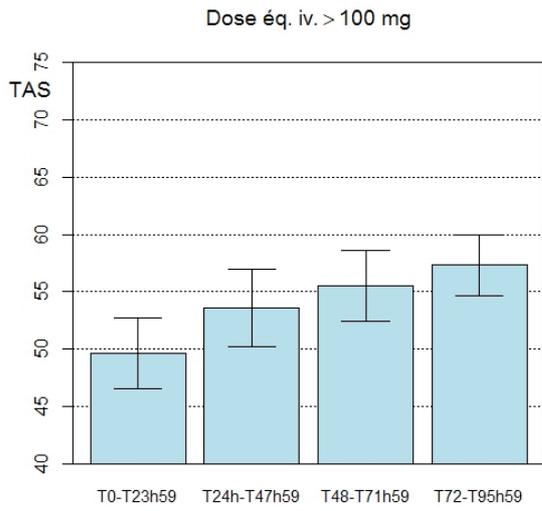
Graphique 30



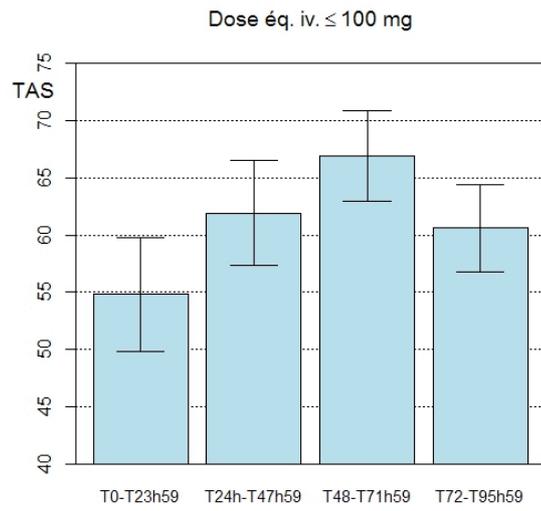
Graphique 31



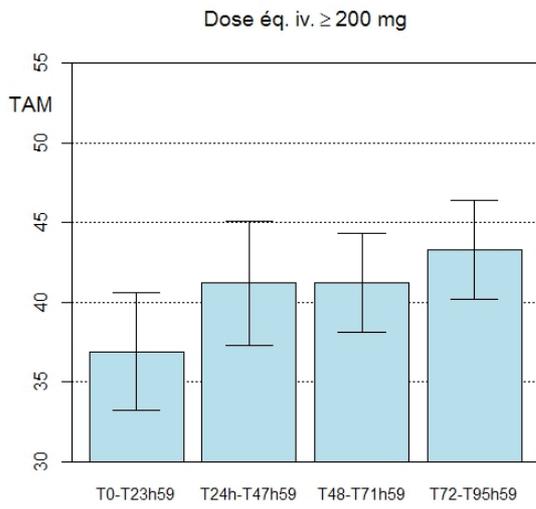
Graphique 32



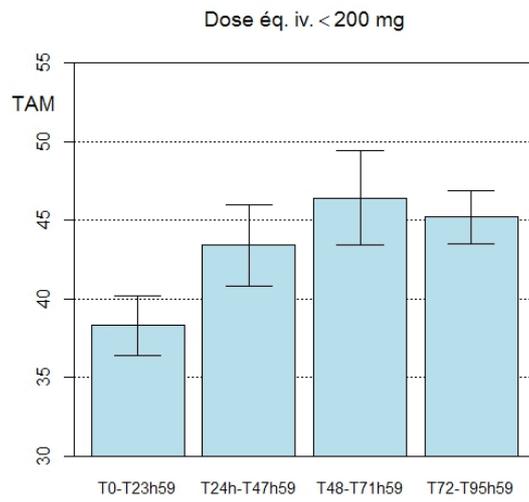
Graphique 33



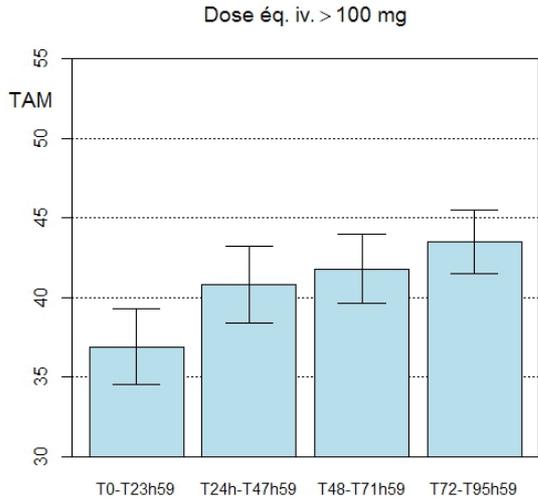
Graphique 34



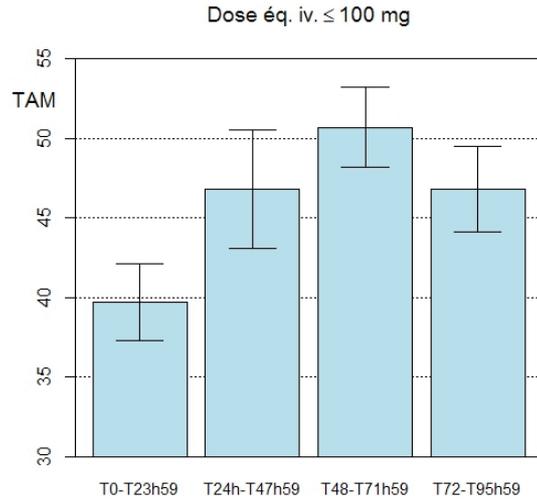
Graphique 35



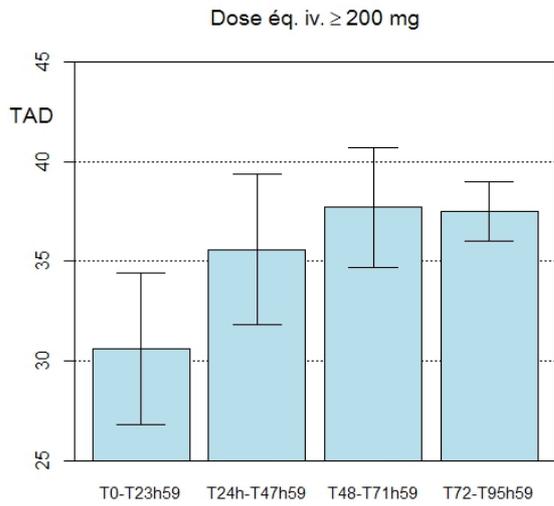
Graphique 36



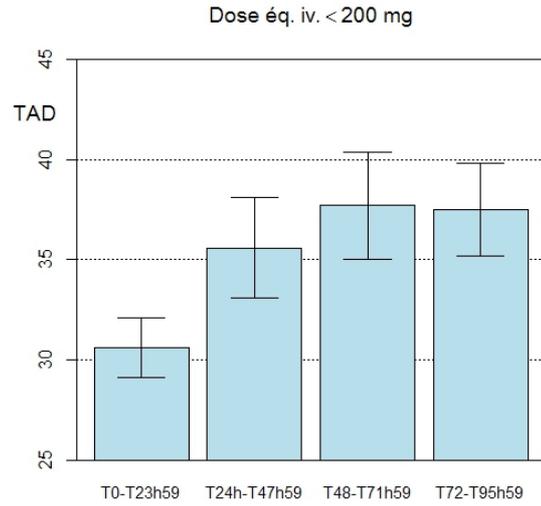
Graphique 37



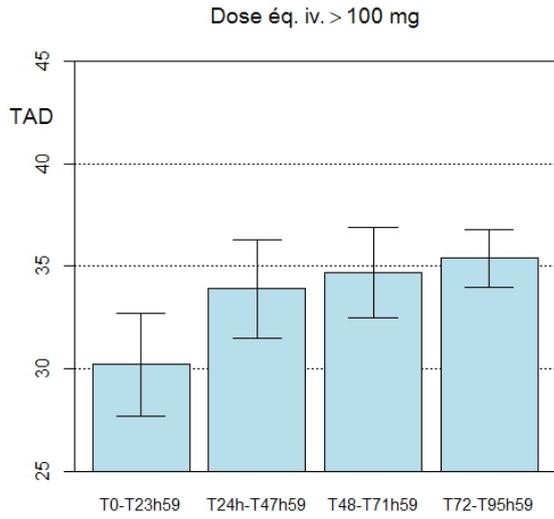
Graphique 38



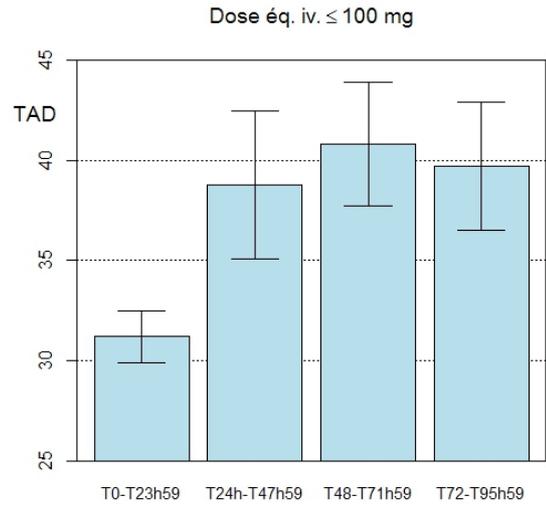
Graphique 39



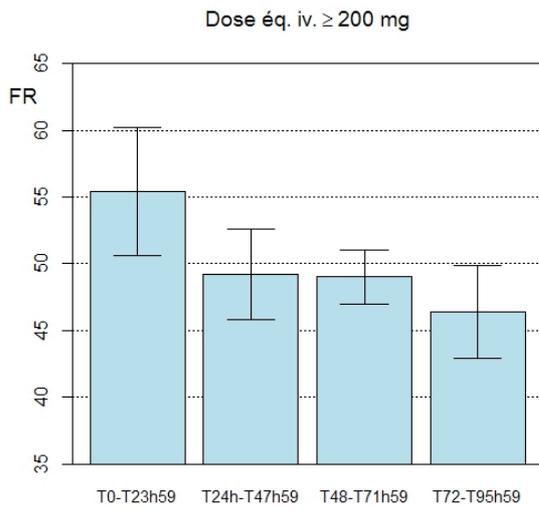
Graphique 40



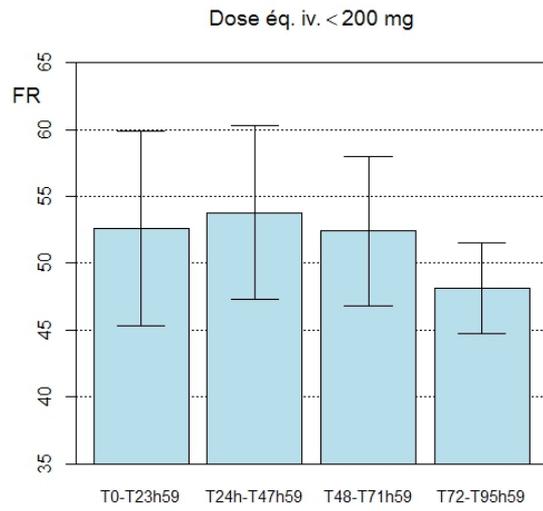
Graphique 41



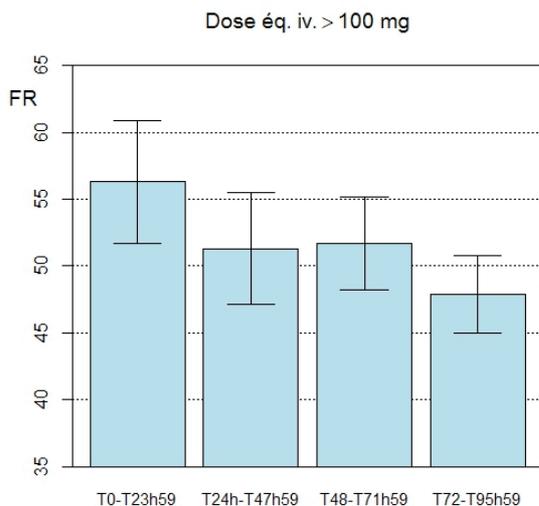
Graphique 42



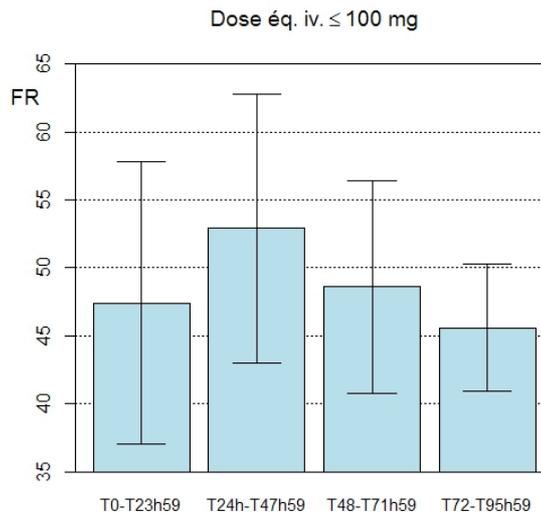
Graphique 43



Graphique 44



Graphique 45



Graphique 46

On observe dans les graphiques 27 à 46 qu'il n'y a aucune différence notable de l'évolution des cinq paramètres entre les différentes doses administrées en prénatal. Peut-être est-ce dû à un collectif de patients trop petit avec un large éventail de doses allant de 25 à 5380 mg éq. iv.? Une autre explication peut être formulée du fait que les doses utilisées lors de ce travail correspondent à une moyenne de la quantité de labétalol administrée durant les 4 derniers jours avant l'accouchement. Par conséquent, une dose seuil de labétalol n'a pu être déterminée dans le cadre de ce projet.

#### 4. Discussion

Durant ce travail, plusieurs points mènent à nuancer les résultats obtenus. Tout d'abord, le collectif de NN analysés dans cette étude est petit (n=41). Cela a eu pour conséquences de présenter une population par trop diverse avec comme difficulté d'en faire ressortir des données significatives en lien avec le labétalol. En effet, les données observées sont-elles liées à l'imprégnation médicamenteuse ou bien aux caractéristiques éparpillées de la population de NN étudiée ? À cela s'ajoute le fait que la partie résultats et analyses s'est effectuée à partir de la population des 27 NN hospitalisés dans le service de néonatalogie du CHUV ce qui réduit encore le collectif de départ de 41 individus à 27. Lors de la répartition des 27 NN par groupe en fonction de l'AG et du poids de naissance, afin de déterminer l'éventuel impact de ces caractéristiques sur l'évolution des paramètres, le nombre d'individus dans chaque groupe était encore plus faible ce qui empêchait formellement de transposer les résultats obtenus dans cette étude rétrospective à la population générale. Le même commentaire s'applique lors de la répartition des 27 NN en fonction de la dose de labétalol administrée en prénatal dans le but de définir une dose seuil.

De plus, il est surprenant de n'obtenir que 38 patientes sur les 268 (14.2%) femmes enceintes hospitalisées dans le service d'obstétrique du CHUV du 01.01.2008 au 31.12.2009 ayant reçu du labétalol pour traiter leur HTA durant au minimum la période des 4 derniers jours avant l'accouchement. Ceci nous interpelle sur plusieurs points, notamment la prescription du labétalol chez les patientes hypertendues ou pré éclamptiques et/ou l'archivage de ces prescriptions. Pourquoi n'avons-nous recensé que 38 patientes ? Serait-

ce parce que la prescription de ce médicament qu'est le labétalol n'était pas aussi souvent envisagée comme traitement antihypertenseur dans le service d'obstétrique du CHUV durant la période du 01.01.2008 au 31.12.2009 analysée dans le cadre de cette étude rétrospective de 2 ans? Ou bien est-ce dû à des difficultés rencontrées lors de l'archivage des dossiers médicaux du CHUV dans le programme Archimed ?

Enfin, le dernier point qu'il faut soulever concerne la dose du médicament. On peut aisément imaginer que le fait d'avoir moyenné la dose de labétalol prescrite aux femmes enceintes sur la période des 4 derniers jours avant l'accouchement afin d'obtenir une estimation de la dose dont le NN est imprégné à la naissance n'est qu'une façon très inexacte de procéder pour estimer la dose présente dans le sang du cordon ombilical à la naissance. En effet, les approximations lors de cette procédure sont nombreuses (la pharmacocinétique et la pharmacodynamique sont différentes d'un individu à l'autre, la médication varie d'une patiente à l'autre, l'état de santé joue également un rôle, la voie d'administration p.os ou iv. influe aussi sur la concentration présente dans le sang maternel, la quantité de labétalol à traverser la barrière fœtoplacentaire n'est qu'une approximation variant de 50 à 80% de la dose maternelle qui se retrouve dans le sang du fœtus, ...). D'autre part, les patientes ayant reçu les plus fortes doses de labétalol devaient être celles avec une HTA très élevée voir même avec une pré-éclampsie d'où une possible répercussion non négligeable sur l'apport vasculaire au fœtus et par conséquent sur l'adaptation du NN durant les premiers jours de vie indépendamment de la dose de labétalol administrée en prénatal.

## **5. Conclusion et perspectives**

Cette étude rétrospective couvrant la période du 01.01.2008 au 31.12.2009 dans les services d'obstétrique et de néonatalogie du CHUV a permis d'observer le devenir de 37 NN vivants à la naissance et dont les mères ont reçu du labétalol durant les 4 derniers jours avant l'accouchement. La mise en évidence de tachycardies, d'hypotensions artérielles et d'hypoglycémies néonatales auprès de nombreux NN concernés par cette étude se normalisant durant les 96 premières heures de vie stimule à en savoir un peu plus sur cette évolution. Quel est le réel impact de l'imprégnation par du labétalol de ces NN ou de la pathologie maternelle justifiant un traitement au labétalol sur l'évolution des différents paramètres reflétant l'adaptation durant les 96 premières heures de vie ?

Quand bien même les éléments mentionnés dans la discussion n'aient empêché un meilleur aboutissement de ce projet, les résultats obtenus soulèvent bien des interrogations auxquelles d'autres projets pourraient apporter des réponses. D'autres études ayant comme même objectif d'évaluer l'impact du labétalol administré en prénatal sur l'adaptation du NN durant les premiers jours de vie peuvent de ce fait être envisagées. Par exemple, dans le cadre d'une étude prospective cas-témoin, la mesure de la quantité de labétalol présente dans le sang du cordon ombilical à la naissance permettrait d'éviter l'écueil de l'estimation à partir de la dose prescrite à la femme enceinte et de posséder ainsi des valeurs plus précises de l'imprégnation médicamenteuse du NN par le labétalol administré en prénatal.

## Bibliographie

- (1) Lana K., Wagner M.D. *Diagnosis and Management of Preeclampsia* First Choice Community Healthcare, Albuquerque, New Mexico 15.12.2004;70 [www.aafp.org/afp/American Family PhysicianP 2317-2324](http://www.aafp.org/afp/American%20Family%20PhysicianP%202317-2324)
- (2) Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. *Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy*. CMAJ 1997; 157:1245-1254
- (3) Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BN. *The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement*. Australasian Society of the Study of Hypertension in Pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2000; 40:139-155
- (4) Munshi U.K., Deorari A.K., Paul V.K., Singh M. *Effects of maternal labetalol on the newborn infant*. Indian Pediatrics 1992; 29:1507-12
- (5) [www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)
- (6) Larousse medical, 2009
- (7) Vollenweider N., Nicastro N., Sabeh N., Lambiel J., Pala CH. Rapport d'immersion en communauté 2004. *La prématurité. Je suis né trop tôt : angoisse pour mes parents* [www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2003\\_2004/travaux/04\\_r\\_prematurite.pdf](http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2003_2004/travaux/04_r_prematurite.pdf)
- (8) Timothy P. Stevens, Ronnie Guillet. Clinical and labotary observations: *Use of glucagon to treat neonatal low-output congestive heart failure after maternal labetalol therapy*. The Journal of Pediatrics, 127:151-3
- (9) Hjertberg R, Faxelius G, Lagercrantz H. *Neonatal adaptation in hypertensive pregnancy – A study of labetalol vs hydralazine treatment*. J. Perinat. Med 1993; 69-75
- (10) MacPherson M, Broughton Pipkin F, Rutter N., *The effect of maternal labetalol on the newborn infant*. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1986; 93:539-42
- (11) Woods D.L, Malan A.F. *Correspondence Side effects of labetalol in newborn infants*. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1983; 90:876
- (12) Sibai B., Dekker G., Kupfermanc M. *Pre-eclampsia*. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 26.02.2005; 365
- (13) Berger T. M., Bernet V., Bühner Ch., Fauchère J.-C., Laubscher B., Malzacher A., Nelle M., Pfister R.E., Roth-Kleiner M., ZeilingerG., Fauchère J.-C. *Prise en charge et réanimation du nouveau-né*. Recommandations révisées de la Société Suisse de Néonatalogie 2007 ; 18 (3) : 36–45
- (14) Haraldsson A., Geven W. *Therapeutic note Severe Adverse Effects of Maternal Labetalol in a Premature Infant*. Acta Paediatr Scand 1989; 78: 956-958
- (15) Cissoko H.et al. *Exposition aux bêtabloquants en fin de grossesse. Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy*. Archives de pédiatrie 2005;12: 543–547
- (16) Crooks N.A., Deshpande S.A., Hall C., et al. *Adverse neonatal effects of maternal labetalol treatment*. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1998; 79: 150-151B
- (17) Duley L., Henderson-Smart D. J., Meher S. *Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy* (Review) The Cochrane Library 2009, Issue 4
- (18) Haraldsson A., Geven W. *Half-life of maternal labetalol in a premature infant*. Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition 1989; 11: 229-231
- (19) Rozenberg P. *Intérêt du sulfate de magnésium dans la prise en charge de la prééclampsie. Magnesium sulphate prophylaxis in preeclampsia*. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006 ; 34 : 54–59
- (20) Beucher G., Dreyfus M. *Pour l'utilisation du sulfate de magnésium dans la prévention de la crise d'éclampsie en cas de prééclampsie. Efficiency of magnesium sulfate for the prevention of eclampsia in women with preeclampsia*. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2010; 38: 155–158

- (21) Berkane N. *Contre l'utilisation du sulfate de magnésium dans la prévention de la crise d'éclampsie en cas de prééclampsie. Questioning the efficiency of magnesium sulfate for the prevention of eclampsia in women with preeclampsia.* Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2010; 38: 159–161
- (22) Belfort M. A., Anthony J., Saade G. R, Allen J. C. *A Comparison of Magnesium Sulfate and Nimodipine for the Prevention of Eclampsia.* n engl j med 01.2003; 348 (4): 311-304
- (23) Micheli J-L., Gerber S., Roth-Kleiner M. *Périnatalogie pour le pédiatre praticien.* Revue Médicale Suisse (3083)
- (24) Briggs G. G, Freeman R. K., Yaffe S. J., *Drugs in pregnancy and lactation.* Wolters Kluwer Health, 8<sup>th</sup> edition; 1010-1012
- (25) Ferreira E. *Grossesse et allaitement Guide thérapeutique.* CHU Sainte-Justine ; 193-198
- (26) [www.uptodate.ch](http://www.uptodate.ch)

## Annexes

### I. Durée d'hospitalisation

Séjour CHUV					Séjour extérieur		Total
IA	IB	II	III	Durée	Localisation	Durée	
	1	2		3	MAT	3	6
		5		5	MAT	1	6
	1	3		4	MAT	3	7
2	6			8	<i>Décédé</i>	0	8
	1	5	2	8	<i>Domicile</i>	0	8
	1	8		9	<i>Domicile</i>	0	9
	1	2	5	8	MAT	2	10
	1	7		8	HEL	5	13
	1	6		7	HEL	11	18
	1	10		11	HEL	13	24
	1	18		19	HEL	7	26
	1	5		6	Sion	25	31
	1	5		6	Sion	25	31
	1	15		16	Chablais	17	33
25	11			35	<i>Décédé</i>	0	35
	1	17		18	HEL	18	36
	1	9	11	21	HEL	16	37
	1	15		16	Fribourg	22	38
	1	15		16	Chablais	24	40
	1	29		30	Nyon	12	42
	1	7		8	Fribourg	44	52
	3	42		45	HEL	11	56
	1	9		10	Sion	49	59
	1	43		44	HEL	16	60
1	8	60		69	Sion	6	75
1	12	51		64	Sion	34	98
1	21	48	10	80	Sion	23	103
<b>Total</b>	30	81	436	28		387	961

#### Légende

IA, IB : Secteur des soins intensifs de néonatalogie, CHUV

II, III : Secteur des soins intermédiaires ou spécialisés de néonatalogie, CHUV

HEL : Autre secteur de pédiatrie du DMCP, Lausanne

MAT : Service de la maternité du CHUV

## II. Feuille de surveillance

FEUILLE DE SURVEILLANCE DU NOUVEAU-NÉ				Adresse des parents						
Hôpital: <b>CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS</b> <b>SERVICE D'OBSTÉTRIQUE</b> Salle d'accouchements - Tél. 021/3143505 1011 LAUSANNE				_____ _____ _____						
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<b>NOM</b> _____		<b>PRÉNOM</b> _____						
Année		Date de naissance		Heure						
Poids		<b>MÈRE</b> Groupe sanguin _____		gesté _____						
Particularités		père _____		Age _____						
Allergies (asthme, eczéma, rhinite)		Père:		Mère: Frères ou sœurs:						
<b>GROSSESSE ACTUELLE</b>		Date des dernières règles		Terme prévu						
		1 <sup>er</sup> trim.		2 <sup>e</sup> trim.						
		3 <sup>e</sup> trim.								
Maladies infectieuses										
Hémorragies										
Protéinurie										
Œdème										
Hypertension										
Investigations spéciales										
Sérologies										
Toxicologie										
Corticostéroïdes										
Médicaments (autres que Fe et vitamines)										
Problèmes psycho-sociaux:										
<b>ACCOUCHEMENT</b>										
Présentation										
Risques infectieux		Signes d'alarme sub partu		Intervention obstétricale (type, indication)						
Rupture des membranes (date, heure)		Cardiotocogramme								
Liquide amniotique		Bruit du cœur fœtal								
Placenta et cordon		Liquide méconial								
Fœtus		Hypotension		Anesthésie						
Leucocytose		pH (cordon)		Sédation						
Antibiotiques		pH (scalp)		Premier cri						
Commentaires										
<b>ADAPTATION IMMÉDIATE ET RÉANIMATION</b>										
Appar	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	40'	50'	60'
Couleur										
Respiration										
Fréq. cardiaque										
Réactivité										
Tonus										
Score										
O <sub>2</sub>										
Ventilation masque										
Intubation										
Médicaments I-V										

### III. Sicasi-métavision

NAT									
Soins Spécialisés									
Patient Infirmière Médecin									
G+E+M Soins/Surv_SI Graph Médicaments Equipement VNI Ventilation Gazo *Labo Non MOLIS F									
24 Heures									
1645									
<b>LCC Sang</b>									
Sodium	145	144	138	138	135		137	135	
Potassium	5,2	4,6	5,4	5,8	5,4		5,4	5,1	
Ca2+(7.4)c_cap	1,09	1,17	1,25	1,31	1,36	1,4	1,49		
Ca2+(7.4)c_vnx			1,05						
Phosphate		1,8	1,4				1		
Magnesium total	2								
Osmolalité calculée		283	273				270		
Glucose		2,8	3				3,1		
Glucose_Metre	3,2	4,2	2,8	4,3	5,8	-6'666'66Z	3,3	3,4	
Glucose_Metre (tous)	3,2	4,2	2,8	4,3	5,8	-6'666'66Z	3,3	3,4	
Créatinine	58	67	39	39	35		47	32	
Urée	3,3	3	3,9	4,2	3,9		3,4		
CRP	<2								
Bilirubine totale	140	143	134	181	161	117	160	165	
Bilirubine directe	<10	<10	<10	-0-		<10	<10	<10	
<b>LCH Hémogramme</b>									
Leucocytes	7,2		8,7		6,1			7,4	
Hémoglobine	196		231		204			208	
Hématocrite	59		67		57			59	
MCV	130		124		117			116	
MCH	43		43		42			41	
MCHC	331		344		359			356	
Plaquettes	89		95		166			177	
Neutrophiles	37							38	
N-Segmentés	37							36	
N-Bâtonnets	0							2	
Lymphocytes	59							47	
Monocytes	3							14	
Eosinophiles	0							1	
Basophiles	1							0	
Erythroblastes	33							1	

## Remerciements

*J'aimerais par ces quelques lignes remercier les personnes qui m'ont accompagnée au cours de ce projet.*

*J'aimerais remercier le Prof. Kern, chef du service d'anesthésiologie du CHUV et tuteur de ce travail de maîtrise, pour le suivi et le soutien qu'il m'a prodigués tout au long de ce projet.*

*Je tiens aussi à remercier le Prof. Tolsa, chef du service de néonatalogie du CHUV et co-tuteur de ce travail, pour sa disponibilité ainsi que pour ses directives et précieux conseils durant la deuxième partie de cette étude.*

*J'adresse également un grand merci à Mme Corinne Stadelmann Diaw, infirmière clinicienne dans le service de néonatalogie du CHUV, pour son apport dans la récolte des données ainsi qu'à Mme Jocelyne Urfer, infirmière référente Sicasi-métavision, pour ses explications au sujet de ce programme.*

*Je souhaite aussi remercier le Dr Laurent Thierrin, médecin anesthésiste à la Clinique « La Source », pour sa disponibilité et la coordination dont il a fait preuve comme que co-tuteur durant la première partie de ce projet. Je remercie par la même occasion Monsieur Konstantin Nakov, médecin-chef de projet Predimed, pour la réalisation de la base de données des patientes concernées par cette étude.*

*Merci également à M. David Palmero, pharmacien hospitalier du Service de néonatalogie, grâce à qui de nombreux éclaircissements au sujet de la pharmacocinétique et pharmacodynamique du labétalol ont été apportés.*

*Pour sa contribution et son aide dans la réalisation de graphiques, je souhaite remercier M. Hugo Mabillard dont les acquis en statistique et en informatique m'ont été d'une précieuse aide.*