



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs de risque d'acidose néonatale en césarienne programmée
sous rachianesthésie.**

Etude rétrospective sur 559 patientes.

Présentée et soutenue publiquement le 13 Juin 2018 à 16h00
au Pôle Formation

Par Marine DECOENE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Monsieur le Docteur Charles GARABEDIAN

Monsieur le Docteur Benjamin CONSTANS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Max GONZALEZ ESTEVEZ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ATCD	Antécédent
BPM	Battement par minute
FC	Fréquence cardiaque
HTA	Hypertension artérielle
IC95	Intervalle de confiance à 95%
IV	Intraveineux
IMC	Indice de masse corporelle
OR	Odd Ratio
PAM	Pression artérielle moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
pHAO	pH artériel au cordon ombilical
SA	Semaine d'aménorrhée
VES	Volume d'éjection systolique

Table des matières

Liste des figures et tableaux	6
Résumé	7
Introduction	8
Matériels et méthodes	11
- Type d'étude :	11
- Mode de recrutement :	11
- Critères d'inclusion :	11
- Critères d'exclusions :	11
- Critère de jugement principal :	12
- Description de la prise en charge anesthésique	12
- Les données recueillies :	13
- Analyse statistique :	15
Résultats	16
- Population	16
- Résultats principaux :	19
Discussion	23
- Résultats principaux :	23
- L'incidence de l'acidose néonatale :	23
- L'hypotension artérielle maternelle :	23
- La phényléphrine :	24
- Les autres facteurs de risques décrits dans la littérature :	26
- Le protocole de notre étude :	27
- Forces et Limites :	29
- Perspectives :	31
Conclusion	33
Références bibliographiques	34
Annexes	38

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Diagramme de flux.....	p16
Tableau 1 : Caractéristiques de la population.....	p17
Tableau 2 : Caractéristiques de la césarienne et du nouveau-né :.....	p18
Tableau 3 : Analyse bivariée	p20
Tableau 4 : Analyse multivariée	p21
Figure 2 : pHAO en fonction de la durée d'hypotension artérielle maternelle (analyse de corrélation de Pearson)	p22
Figure 3 : Répartition du score ASA.....	p38
Figure 4 : Densité de population en fonction de la durée d'hypotension.....	p40
Tableau 5 : Complications de grossesse.....	p40
Figure 5 : Débit cardiaque en fonction du temps et du vasopresseur.....	p41

RESUME

Contexte : L'acidose néonatale semble liée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité néonatale. Peu de travaux étudiant les facteurs de risque d'acidose néonatale existent dans le cadre des césariennes sous rachianesthésie, et leurs effectifs sont le plus souvent très limités. De plus, aucune étude n'a étudié en même temps des paramètres anesthésiques, maternels, obstétricaux et fœtaux. L'objectif de notre travail était d'identifier les facteurs de risque d'acidose néonatale pour tenter d'améliorer la prévention de cet événement.

Méthode : Du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2016, lors d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique, nous avons cherché à identifier les facteurs de risque d'acidose néonatale (définie par un pH artériel au cordon ombilical (pHAO) inférieur ou égal à 7,2), chez des parturientes ayant une césarienne non urgente sous rachianesthésie exclusive (hors périodes de garde). Après analyse bivariée, une régression logistique ajustée sur les facteurs dont la valeur de p était inférieure à 0,2 était réalisée pour effectuer une analyse multivariée. Le seuil de significativité statistique choisi était une valeur de $p < 0,05$.

Résultats : 753 patientes ont été incluses et 559 ont été analysées, ce qui représente la plus grande population de la littérature sur le sujet. 74 nouveau-nés ont présenté un pHAO $\leq 7,20$ soit 13,3%. L'hypotension artérielle maternelle (définie par une pression artérielle systolique (PAS) maternelle inférieure à 80% de la PAS de base mesurée avant rachianesthésie), ainsi que la dose totale de phényléphrine reçue en intraveineux par la mère entre l'induction et la naissance, sont retrouvés comme facteurs de risque indépendants d'acidose néonatale (respectivement odd ratio (OR) 2,3 IC95 [1,3 ; 4,25] et OR 4,87 [1,22 ; 19,07]). La durée d'hypotension était également significativement corrélée au pH néonatal (coefficient de Pearson $r = -0,135$; $p = 0,001$). La présence d'une bradycardie ou sa durée n'étaient pas retrouvées comme un facteur de risque. Contrairement aux données de la littérature, l'âge, le diabète, l'obésité, la parité, l'antécédent de césarienne, la durée induction-naissance, la dose d'éphédrine n'augmentaient pas le risque d'acidose néonatale en analyse multivariée dans notre population.

Conclusion : Cette étude suggère que seuls des paramètres anesthésiques semblent influencer sur la survenue d'une acidose néonatale, à savoir l'hypotension, la dose de phényléphrine et la durée de l'hypotension. Renforcer la prévention, la détection et le traitement de l'hypotension, ainsi que raccourcir au maximum la durée de la césarienne pour limiter les doses de phényléphrine seraient des perspectives pertinentes pour prévenir l'acidose néonatale.

INTRODUCTION

En France, le taux de naissance par césarienne est estimé à 20,2% lors de la dernière enquête prénatale en 2016 (1), et reste stable depuis plusieurs années. Cette technique d'accouchement peut être réalisée en dehors du travail de façon programmée, au cours du travail ou en urgence. Elle représente 7% des naissances en 2016, l'indication pouvant être maternelle ou fœtale (2).

La césarienne programmée est la plupart du temps et en l'absence de contre-indication, pratiquée sous anesthésie locorégionale : rachianesthésie, péri-rachianesthésie combinée ou péridurale. La technique la plus fréquemment utilisée est la rachianesthésie qui est une technique efficace permettant une prise en charge en toute sécurité pour la mère (3).

La première rachianesthésie était réalisée en 1898 par le chirurgien August Bier. Depuis la technique ainsi que les produits utilisés ont évolué.

Les effets de la rachianesthésie sont bien connus. Elle provoque un bloc sympathique pré-ganglionnaire, dont l'importance de l'effet, dépend de la puissance du mélange anesthésique et de son extension.

Il en résulte une diminution des résistances vasculaires périphériques artériolaires, du retour veineux, du volume d'éjection systolique, et potentiellement une baisse de la fréquence cardiaque (et donc du débit cardiaque) et de la pression artérielle. Lors de la grossesse, il existe en plus une compression de la veine cave par l'utérus gravide, majorant l'altération du retour veineux et la baisse du débit cardiaque maternel, limitant les mécanismes d'adaptation cardiovasculaire (4) (5). Si aucune prise en charge préventive n'est débutée, une hypotension artérielle est retrouvée dans 55 à 90% des cas lors de rachianesthésie pour césarienne (5).

Durant la grossesse, le placenta est un organe à part entière qui permet les échanges entre la mère et le fœtus. La circulation placentaire ne semble posséder aucun système d'auto-régulation vasculaire et est composée de plusieurs lacis veineux à faible résistance vasculaire (6) (image en annexe 1).

Le débit utéroplacentaire semble donc directement corrélé à l'état hémodynamique maternel. En conséquence, toute variation de pression artérielle et ou de débit cardiaque maternel peut avoir un retentissement direct sur l'apport en oxygène au fœtus, avec potentiellement une souffrance fœtale aiguë, et par la suite une difficulté d'adaptation néonatale à la vie extra-utérine (7,8).

Cette adaptation néonatale, est évaluée par différents moyens cliniques et paracliniques dont le score d'Apgar et la mesure du pH artériel et veineux au cordon ombilical (9). La mesure du pH permet l'identification d'une acidose néonatale reflétant une souffrance fœtale aiguë (10) (11).

L'acidose néonatale est définie par un pHAO inférieur strictement à 7,20, et on parle d'acidose sévère lorsque le pHAO est inférieur strictement à 7 (12) (13). Plusieurs études ont évalué l'impact d'une acidose néonatale et il a été retenu qu'une acidose sévère peut entraîner une encéphalopathie post anoxique néonatale, pourvoyeuse de décès et de polyhandicap sévère (14) (15). Dans le cadre d'une césarienne programmée, il n'y a pas de souffrance fœtale aiguë documentée, et la présence d'une acidose néonatale est souvent inattendue. La connaissance de facteurs de risque potentiels, notamment anesthésiques, pourrait permettre de déterminer les axes sur lesquels développer des mesures préventives.

Même s'il est largement admis que les variations hémodynamiques maternelles peuvent être associées à une acidose néonatale, il existe peu de données dans la littérature confirmant cette hypothèse.

Une conférence de consensus internationale a récemment standardisé la définition de l'hypotension artérielle maternelle comme une pression artérielle systolique inférieure à 80% de la valeur de base et souligne également l'impact délétère sur le fœtus de la bradycardie maternelle, corrélée au débit cardiaque (16).

L'équipe de Ngan Kee *et al.* en 2003, retrouvait que l'hypotension artérielle maternelle était un facteur de risque indépendant d'acidose néonatale (17). Cette étude, qui portait sur 337 patientes, se limitait néanmoins à l'étude des facteurs de risque anesthésiques, et n'avait notamment pas intégré la bradycardie maternelle ou des paramètres obstétricaux ou fœtaux. D'autres études ont retrouvé d'autres facteurs de risque d'acidose néonatale tels que le délai entre l'incision et la naissance, les

antécédents de césarienne, l'obésité, la parité, le diabète gestationnel, mais ces études n'ont pas étudié de paramètres anesthésiques (18).

Il semble donc pertinent de rechercher, sur une large population et parmi des paramètres à la fois maternels, anesthésiques, obstétricaux et fœtaux, les facteurs de risque d'acidose néonatale, notamment pour confirmer ou non l'impact délétère potentiel de l'hypotension artérielle maternelle.

Nous avons donc décidé de réaliser une étude rétrospective, à partir de données informatisées, pour identifier les facteurs de risque d'acidose néonatale, en recherchant un impact éventuel de l'hémodynamique maternelle.

MATERIELS ET METHODES

- Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, observationnelle, mono-centrique.

- Mode de recrutement :

Du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2016, les patientes de la maternité Jeanne de Flandre (niveau III) ayant eu une césarienne ont été recrutées. L'identification des patientes a été réalisée via le système de codage du département d'information médicale en utilisant les termes suivants : césarienne, rachianesthésie.

- Critères d'inclusion :

Etaient incluses les patientes ayant bénéficié d'une césarienne non urgente sous rachianesthésie, en dehors des périodes de garde du lundi au vendredi de 8H à 17H. Certaines patientes avaient présenté plusieurs césariennes lors des 6 années de suivi, elles n'ont pas été exclues de l'analyse statistique car chaque césarienne était considérée comme un évènement unique.

- Critères d'exclusions :

Les critères d'exclusion étaient la césarienne urgente pour raison fœtale ou maternelle, codifiée par la classification de Lucas orange ou rouge (2). Le recours à une autre technique d'anesthésie en plus de la rachianesthésie avant la naissance de l'enfant :

- l'anesthésie générale,

- l'utilisation d'un cathéter situé dans l'espace péridural, via une injection :

- d'anesthésiques locaux (bupivacaïne, lidocaïne, ropivacaïne) ;

- d'adjuvants (catapressan, sufentanil)

- l'injection en intraveineux de produit hypnotique (étomidate, propofol, penthotal) ou analgésique (alfentanil, remifentanil, sufentanil).

- Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal était le pH artériel au cordon ombilical (pHAO) mesuré par un automate (pHOx Basic®). Une acidose néonatale était définie par une valeur strictement inférieure à 7,20. Le seuil de 7,20 était retenu après une revue de littérature (10).

- Description de la prise en charge anesthésique

La rachianesthésie était réalisée par un médecin anesthésiste-réanimateur appartenant au service d'obstétrique ou par un interne sous la supervision directe du médecin sénior, en position assise ou en décubitus latéral gauche au niveau d'un espace intervertébral lombaire (L3-L4 ou L4-L5) après la réalisation d'un badigeon stérile à la Bétadine® alcoolique au bloc opératoire en présence de l'ensemble de l'équipe obstétricale.

Le mélange lentement injecté, en intrathécale contenait de la bupivacaïne (entre 7mg et 12mg), du sufentanil (2,5 µg) et de la morphine (100 µg).

Puis la patiente était allongée en décubitus dorsal avec une inclinaison de la table opératoire vers la gauche. Le degré d'inclinaison et le recours à une latéro-déviatiion manuelle de l'utérus vers la gauche n'étaient pas protocolés.

La patiente bénéficie dès son arrivée au bloc obstétrical de la mise en place d'une surveillance continue du rythme cardiaque (via la pose d'électrodes trois branches), de la saturation en oxygène (via un oxymètre de pouls, par analyse spectrophotométrique), et de la pression artérielle de manière non invasive et discontinue (via une pression oscillante) avec un intervalle de 60 secondes entre chaque mesure. Une perfusion est mise en place avant le début de la rachianesthésie. Une injection intraveineuse continue d'un mélange de vasopresseurs était administrée et débutée dès l'injection intrathécale, la vitesse étant par la suite adaptée selon la tolérance hémodynamique maternelle.

Les produits utilisés étaient un mélange de phényléphrine et d'éphédrine, deux mélanges ont été utilisés dans le service de manière protocolée durant la période d'inclusion (respectivement 10 µg/mL + 2 mg/mL puis 33 µg/mL + 2 mg/mL). Des bolus d'éphédrine, de phényléphrine ou du mélange de phényléphrine-éphédrine, pouvaient

être également réalisés (le plus souvent d'éphédrine). L'administration d'un pré-remplissage ou co-remplissage était laissée à la discrétion de l'anesthésiste-réanimateur.

Le rythme cardiaque fœtal était surveillé via une électrode externe (AVALON FM30 Philips®) dès l'installation de la patiente au bloc obstétrical, lors de la réalisation de la rachianesthésie jusqu'au badigeon chirurgical.

Dès que le niveau anesthésique était suffisant (niveau sensitif supérieur au dermatome T4) et après vérification chirurgicale, le geste débutait.

- Les données recueillies :

Ces données étaient présentées en quatre catégories : maternelles, obstétricales, fœtales et anesthésiques.

Certaines données ont été recueillies manuellement, en double saisie par deux intervenants différents, à partir du dossier informatisé via le logiciel Sillage® (GIP SIB, Rennes, France). Certaines données anesthésiques (la dose de bupivacaïne, d'éphédrine et de phényléphrine exemple en annexe 2) ont été reprises manuellement, en saisie unique, à partir du logiciel Diane® (Bow Medical SAS, Boves, France). Le reste des données anesthésiques ont été extraites de façon informatisée via un entrepôt de données associé au logiciel Diane®.

Les informations maternelles comprenaient :

- les données anthropométriques (âge, indice de masse corporel),
- le tabagisme, la prise de toxique et la consommation d'alcool.

Les informations obstétricales comprenaient :

- les antécédents obstétricaux de la patiente (césarienne, fausse couche, mort in utero, parité),
- le nombre de fœtus

- la présence d'une complication de grossesse (diabète (gestationnel ou antérieur), hypertension artérielle (pré-éclampsie, hypertension artérielle essentielle), rupture utérine, cardiopathie maternelle),

- le terme en semaine d'aménorrhée (SA),

- les difficultés opératoires référencées sur le compte rendu obstétrical Sillage®,

- les manœuvres obstétricales (la difficulté d'extraction fœtale, la nécessité de manœuvre obstétricale (version manuelle interne, extraction de siège), l'utilisation d'instruments obstétricaux). L'expérience de l'obstétricien n'était pas précisée.

Les informations fœtales relevaient :

- le pH fœtal artériel au cordon ombilical à la naissance,

- la présentation fœtale,

- le score d'APGAR,

- le poids du nouveau-né,

- la prématurité,

- le transfert éventuel en soins intensifs néonataux ou en réanimation.

Les informations anesthésiques comprenaient :

- le score ASA,

- le délai induction-naissance,

- la dose de bupivacaïne intrathécale en mg,

- la dose totale jusqu'à la naissance d'éphédrine et de phényléphrine en mg (en annexe un exemple des modalités de recueil),

- la pression artérielle systolique (PAS) maternelle de référence avant rachianesthésie, (moyenne des PAS entre le début de prise en charge et l'induction),

- l'hypotension maternelle définie par une PAS < 80% de la pression artérielle systolique de référence, selon les nouvelles recommandations (16),
- la durée de l'hypotension,
- la bradycardie (fréquence cardiaque (FC) inférieure à 60 battements par minute (bpm)).
- la durée de bradycardie.

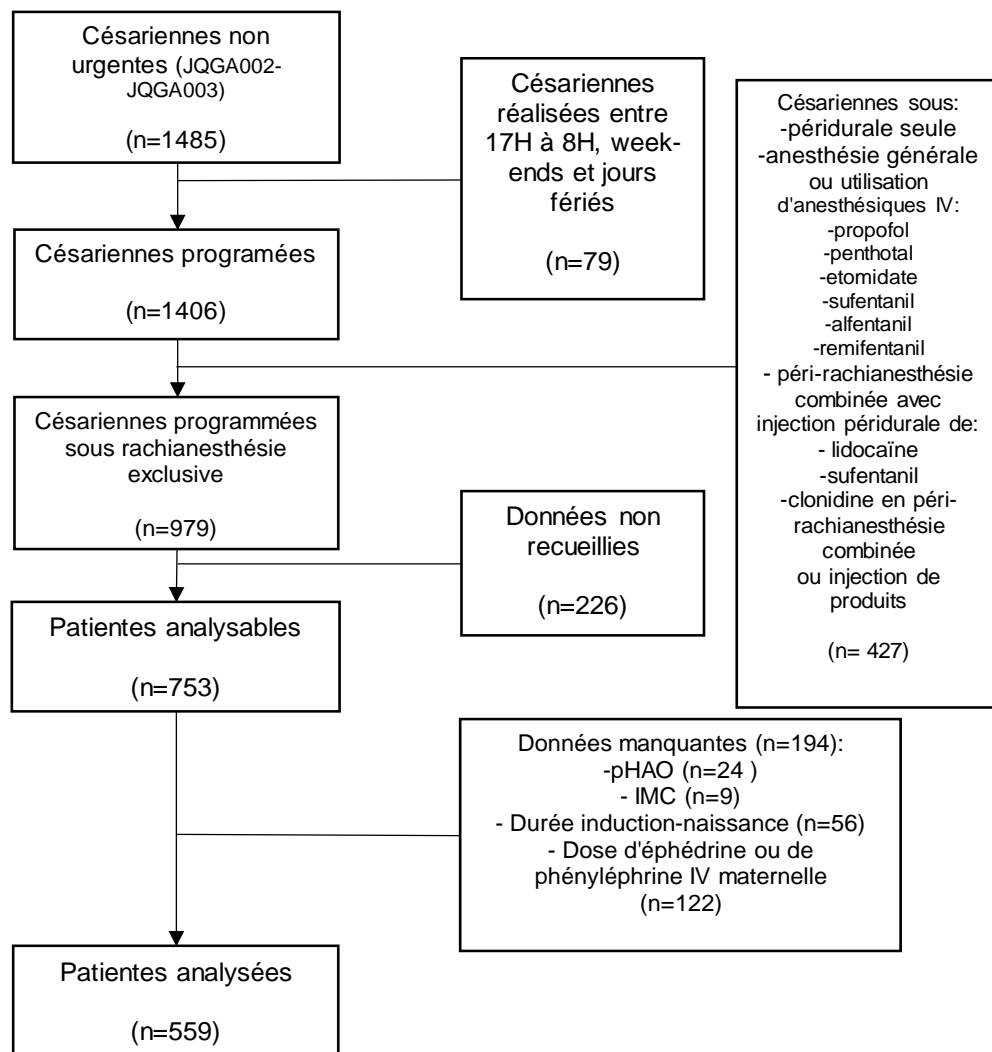
- Analyse statistique :

L'analyse statistique était réalisée par le service méthodologique, biostatistique, gestion de données, archives du Centre Hospitalier Universitaire de Lille ; à l'aide du logiciel R version 3.5.0. Les variables qualitatives sont présentées avec leurs effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont présentées avec leur moyenne et leur écart-type, ou avec les médianes et leur intervalle interquartile selon leur distribution. Les caractéristiques des patientes ont été comparées entre les deux groupes par le test de Student concernant les variables quantitatives et par le test du Chi² concernant les variables qualitatives. La relation entre l'acidose néonatale et les autres facteurs de risque a été étudiée à l'aide d'une régression logistique ajustée sur les facteurs potentiels choisis, après une analyse bi-variée, dont la valeur de p était inférieure à 0,2.

RESULTATS

- Population

Du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2016, 1485 patientes ont bénéficié d'une césarienne non urgente, 753 patientes répondaient aux critères d'inclusion, et 559 patientes, dont l'ensemble des données ont pu être récupérées, ont pu être finalement analysées.



IMC : Indice de masse corporelle, **IV** : Intraveineux, **pHAO** : pH artériel au cordon ombilical

Figure 1. Diagramme de Flux

Caractéristiques de la population :

L'âge moyen (en année) était de 32,1 (4,94), l'IMC (kg/m²) moyen de 26,4 (16,87) (Tableau 1). Les patientes avaient majoritairement un score ASA à 1 ou 2 (proportion en annexe 3), et présentaient une césarienne antérieure pour 55,5% des parturientes (Tableau 2).

Caractéristiques		
Age (années)	32,1	(4,9)
Poids (kg)	70,6	(16,9)
Taille (cm)	163,3	(7,1)
IMC (kg /m ²)	26,4	(6)
Gestité	2	[2-3]
Parité	1	[0-2]
Antécédents		
	n	%
ASA 1 - 2	545	97,5
ASA 3	14	2,5
Tabagisme avant grossesse	87	15,6
Tabagisme pendant grossesse	69	12,3
Consommation d'alcool	12	2,2
Prise de toxique	6	1,1
ATCD de césarienne	310	55,5
ATCD de fausse couche spontanée	119	21,3
ATCD d'interruption volontaire de grossesse	57	10,2
ATCD de mort fœtale in utéro	2	0,4
ATCD d'interruption médicale de grossesse	9	1,61
ATCD de pathologie de grossesse*	143	25,6

ATCD : Antécédents, **IMC** : indice de masse corporelle.

*pathologie de grossesse regroupé : l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie, le diabète gestationnel, la cholestase gravidique.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs (pourcentage) et les variables quantitatives en moyenne (écart type) ou en médiane [interquartile] selon la distribution des variables

Tableau 1. Caractéristiques de la population

Variables			
Terme (SA)		39	[38- 39]
Nombre de fœtus	1	521	(93,3%)
	2	35	(6,3%)
	3	3	(0,5%)
Présentation enfant			
	Céphalique	408	(73%)
Constatations per opératoires			
	Rupture utérine	2	(0,4%)
	Adhérences	45	(8,1%)
	Circulaire du cordon	19	(3,4%)
Manœuvres obstétricales			
	Extraction difficile	12	(2,2%)
	Manœuvre obstétricale	81	(14,5%)
	Extraction instrumentale	9	(1,6%)
Délai induction-naissance (min)		21	[17- 26]
Dose de bupivacaïne intrathécale (mg)		9,65	(2,02)
Dose d'éphédrine (mg)		23,8	[17-32]
Dose de phényléphrine (mg)		0,15	[0,1-0,26]
Hypotension maternelle*		334	(59,8%)
Durée d'hypotension (min)		1,32	[0- 4,15]
Bradycardie**		177	(31,7%)
Durée Bradycardie (min)		1,09	(2,6)
Sexe de l'enfant			
	Masculin	287	(51,3%)
	Féminin	272	(48,7%)
pHAO		7,29	[7,24- 7,33]
APGAR			
	1 min	9,84	(0,9)
	5 min	9,92	(0,8)
Prématurité		60	(10,7%)
Poids du nouveau-né (g)		3234,03	(778)

pHAO : pH artériel au cordon ombilical, **SA** : Semaine d'aménorrhée

* diminution de 20% de la pression artérielle maternelle de base ; ** fréquence cardiaque <60 bpm

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs (pourcentage) et les variables quantitatives en moyenne (écart type) ou en médiane [interquartile] selon la distribution des variables.

Tableau 2. Caractéristiques de la césarienne et du nouveau-né

Concernant la grossesse, les parturientes étudiées avaient une grossesse, pour la plus grande majorité, mono-fœtale. Le taux de grossesse multiple était de 6,8%. Le terme moyen de césarienne était de 38 SA + 6 jours, le pHAO médian était de 7,29 [7,24- 7,33]. Le poids moyen des nouveaux nés était de 3234g (778) (Tableau 3).

Les complications de la grossesse retenues dans notre étude sont représentées en annexe 5, la plus fréquente était la survenue d'un diabète gestationnel.

- Résultats principaux :

Un pHAO inférieur à 7,20 était retrouvé chez 74 patientes, soit une incidence de 13,23%.

Lors de l'analyse bi-variée, on retrouvait associées à la survenue d'un pHAO inférieur à 7,20 les valeurs suivantes (tableau 3):

- l'indice de masse corporelle ($p=0,006$)
- un score ASA supérieur ou égal à 3 ($p=0,19$)
- la présence d'une césarienne antérieure ($p=0,11$)
- la durée entre l'induction et la naissance ($p=0,002$)
- les manœuvres obstétricales ($p=0,18$)
- l'hypotension artérielle maternelle ($p=0,002$)
- la durée d'hypotension artérielle maternelle ($p=0,001$)
- la dose intraveineuse totale d'éphédrine ($p<0,001$)
- la dose intraveineuse totale de phényléphrine ($p<0,001$)

Variables	pHAO> 7,20 (n=485)	pHAO< 7,20 (n=74)	p
Age (années)	32,09 (5)	32,19 (5)	0,87
15-20	5 (1%)	0	
20-25	38 (7,8%)	8 (10,8%)	
25-30	133 (27,4%)	16 (21,6%)	
30-35	187 (38,6%)	32 (43,2%)	
35-40	103 (21,2%)	16 (21,6%)	
40-45	19 (3,9%)	2 (2,7%)	
IMC (kg/m²)	26,1 (5,8)	28,16 (7,4)	0,006
Catégorie ASA \geq3	10 (2,1%)	4 (5,4%)	0,19
ATCD Césarienne	262 (54%)	48 (64,9%)	0,11
Diabète	94 (19,4%)	17 (23%)	0,57
HTA *	41 (8,5%)	6 (8,1%)	1
Nombre de bébé	1,07 (0,3)	1,08 (0,3)	0,8
Poids du bébé	3229 (768)	3266 (850)	0,7
Tabagisme durant la grossesse	60 (12,4%)	9 (12,2%)	1
Prise de toxiques	6 (1,2%)	0	0,72
Multiparité	165 (34%)	22 (29,7%)	0,55
Prématurité	54 (11,1%)	6 (8,1%)	0,56
Durée induction-naissance (min)	22,22 (7,52)	25,12 (8,1)	0,002
Mancœuvres obstétricales**	77 (15,9%)	17 (23%)	0,18
Hypotension artérielle maternelle[§]	277 (57,1%)	57 (77%)	0,002
Durée de l'hypotension artérielle maternelle (min)	2,6 (3,9)	4,27 (4,6)	0,001
Bradycardie [#]	149 (30,7%)	28 (37,8%)	0,28
Durée de la bradycardie (min)	1,13 (2,8)	0,85 (1,7)	0,4
Dose totale de bupivacaine intrathécale (mg)	9,62 (2,1)	9,84 (1,3)	0,38
Dose IV totale d'éphédrine (mg)	24,11 (12,3)	29,6 (13,4)	<0,001
Dose IV totale de phényléphrine (mg)	0,2 (0,2)	0,29 (0,2)	<0,001

ATCD : Antécédent, HTA : Hypertension artérielle, IMC : Indice de masse corporelle, IV : intraveineux, pHAO : pH artériel au cordon ombilical.

* regroupe HTA préexistante, HTA gravidique et pré-éclampsie ; ** regroupe version manuelle interne et extraction de siège ; § diminution de 20% de pression artérielle systolique de base ; # fréquence cardiaque < 60 bpm.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs (pourcentage) et les variables quantitatives en moyenne (écart type)

Tableau 3. Analyse bi-variée

L'analyse multivariée était réalisée avec les variables dont la valeur de p était inférieure à 0,2 en bi-varié, excepté la durée d'hypotension artérielle maternelle qui n'a statistiquement pas pu être intégrée dans la régression logistique.

Les facteurs de risques indépendants d'acidose néonatale en analyse multivariée étaient l'hypotension artérielle maternelle, avec un odd ratio (OR) à 2,3 IC95% [1,3 ; 4,25] p = 0,005, ainsi que la dose totale intraveineuse de phényléphrine (en mg) avec un OR à 4,87 IC95% [1,22 ; 19,07] p = 0,023 (Tableau 4).

Variables	Odds Ratio	IC 95	p
Age	1	[0,95; 1,06]	0,93
IMC	1,03	[0,99; 1,07]	0,17
Catégorie ASA \geq 3	2,45	[0,6; 8,59]	0,18
ATCD de césarienne	1,25	[0,71; 2,24]	0,45
Manœuvres Obstétricales*	1,78	[0,92; 3,31]	0,08
Durée induction-naissance	1,02	[0,98; 1,05]	0,29
Hypotension artérielle maternelle**	2,3	[1,3; 4,25]	0,005
Dose totale d'éphédrine (mg)	1,01	[0,99; 1,03]	0,3
Dose totale de phényléphrine (mg)	4,87	[1,22; 19,07]	0,02

ATCD : Antécédent, IMC : Indice de masse corporelle

* regroupe version manuelle interne et extraction de siège ; ** diminution de 20% de pression artérielle systolique de base

Tableau 4. Analyse multivariée

Dans un second temps, une recherche de corrélation entre le pHAO et la durée d'hypotension artérielle maternelle était réalisée. On retrouvait une corrélation négative significative selon l'analyse de Pearson ($r = - 0,135$, $p = 0,0013$) (Figure 2).

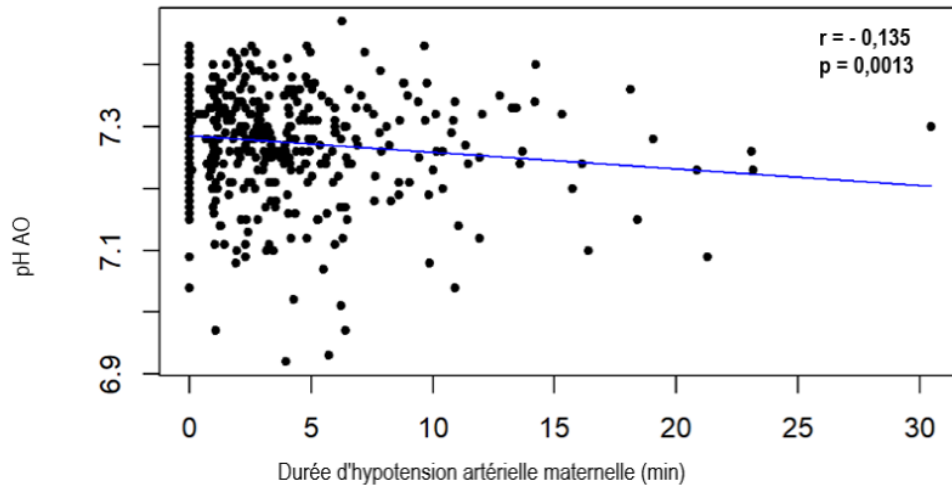


Figure 2 : pHAO en fonction de la durée d'hypotension artérielle maternelle
(Analyse de corrélation de Pearson)

DISCUSSION

- Résultats principaux :

Dans notre centre, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2016, l'incidence de l'acidose néonatale (pHAO < 7,20) en césarienne programmée sous rachianesthésie était de 13,23%.

Notre étude retrouve également que la présence d'une hypotension artérielle maternelle (définie par une diminution de 20% de la PAS de base avant rachianesthésie) et la dose totale de phényléphrine semblent être des facteurs de risques indépendants d'acidose néonatale dans cette situation clinique.

- L'incidence de l'acidose néonatale :

L'incidence d'acidose néonatale, dans notre étude, est concordante avec d'autres études (entre 9,1% et 27,2%) (17) (19) .

- L'hypotension artérielle maternelle :

L'incidence de l'hypotension artérielle maternelle dans notre population était de 59,8%. Elle semble représenter un facteur de risque indépendant de survenue d'une acidose néonatale (pH AO < 7,20) dans notre étude avec un odd ratio à 2,3 IC95% [1,3 ; 4,25], p = 0,005.

L'incidence de l'hypotension artérielle maternelle dans la littérature varie entre 7,4% et 74% (20), mais il existe de nombreuses définitions de l'hypotension artérielle maternelle après rachianesthésie selon les auteurs, soit en fonction de la valeur absolue de pression artérielle systolique, soit de sa variation (20). La comparaison à la littérature est donc difficile.

Seule l'équipe de Ngan Kee *et al* en 2003 retrouvait qu'en analyse multivariée la profondeur d'hypotension (avec un coefficient de régression à -0,001 IC95% [-0,002 ; -0,0003] p=0,006), et la durée d'hypotension combinée à l'usage d'éphédrine

(coefficient de régression -0,014 IC95% [-0,021 ; -0,008] étaient associées à la présence d'acidose néonatale en césarienne sous rachianesthésie (17). Cette étude concernait 337 patientes, étudiant de nombreux facteurs anesthésiques tels que, la pré-remplissage, le niveau métamérique de l'anesthésie rachidienne, l'utilisation de vasopresseurs (phényléphrine, éphédrine, métaramirol), le temps entre l'induction et la naissance, le temps entre l'incision utérine et la naissance, la profondeur d'hypotension, la durée d'hypotension, ainsi que certaines caractéristiques de la population : l'âge, le poids, la taille, le poids fœtal (17).

Néanmoins, elle ne prenait pas en compte d'autres variables obstétricales ni fœtales et un seul anesthésiste-réanimateur réalisait l'ensemble des césariennes, ce qui limite l'extrapolabilité des résultats. D'autres études de plus petits effectifs retrouvaient, uniquement en analyse bivariée, une association entre l'acidose néonatale et l'hypotension artérielle maternelle (21) (22).

Sur le plan physiopathologique, l'hypotension artérielle induite par la rachianesthésie liée à la sympatholyse, peut entraîner une acidose néonatale par la diminution de la perfusion et du débit sanguin placentaires, car il n'existe pas d'autorégulation de cette circulation (7,8). Cela concourt à la diminution du transport en oxygène au fœtus induisant donc une hypoxie tissulaire fœtale qui, si le phénomène est prolongé, aboutit à une acidose métabolique diminuant le pH artériel au cordon ombilical.

- La phényléphrine :

La dose totale de phényléphrine administrée en intraveineux semble être un facteur de risque indépendant de survenue d'acidose néonatale dans notre population avec un odd ratio à 4,87 IC95% [1,22 ; 19,07], $p = 0,023$.

Dans la littérature, on ne retrouve pas de résultat similaire. Néanmoins, il existe de nombreuses études comparant l'impact de l'utilisation de phényléphrine ou d'éphédrine sur la survenue d'acidose néonatale en césarienne. Celles-ci concluent que l'utilisation de phényléphrine est associée à un meilleur pHAO par rapport à l'utilisation d'éphédrine (23) (24).

La dose médiane de phényléphrine relevée au cours de notre étude était de 0,15 mg [0,1-0,26], ce qui est moindre comparativement aux études de Ngan Kee *et al*

(1,3mg et 1,6mg), de Stewart *et al* (830µg, 1,4mg, 2,3mg) et de Cooper *et al* (800µg) (24) (25) (26) (27). En outre les recommandations internationales proposent une utilisation de phényléphrine à 100µg/min sans autres vasopresseurs (16). Cette faible dose totale de phényléphrine est, dans notre étude, probablement liée à l'utilisation conjointe de l'éphédrine.

Ainsi deux hypothèses pourraient expliquer la survenue d'acidose néonatale iatrogène, soit par un mécanisme direct, soit par un mécanisme indirect.

La phényléphrine est un vasopresseur possédant un effet alpha-agoniste pur sur les récepteurs adrénergiques, qui a pour conséquence une augmentation des résistances vasculaires périphériques et une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche, avec potentiellement une diminution de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque (28). De plus, Rebet *et al*, ont confirmé cet effet délétère de la phényléphrine sur le volume d'éjection systolique en chirurgie générale. En effet la phényléphrine diminuerait le volume d'éjection systolique chez les patients pré-charge indépendants contrairement aux patients pré-charge dépendants pour lesquels le volume d'éjection systolique (VES) reste inchangé (29). En obstétrique, durant la césarienne, cette diminution du débit cardiaque maternel lors d'utilisation de phényléphrine a également été objectivée par Dyer *et al* et d'autres (Figure en annexe 6) (30) (31) (32). Cette atteinte du débit cardiaque pourrait être une cause indirecte d'acidose néonatale liée à l'utilisation de phényléphrine.

A l'inverse un passage transplacentaire direct de la phényléphrine pourrait agir au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques fœtaux qui serait responsable d'une stimulation métabolique fœtal et finalement d'acidose néonatale (27). Néanmoins la phényléphrine ne possède qu'une action alpha-adrénergique et ne pourrait théoriquement pas entraîner une activation de ces récepteurs bêta-adrénergiques. Par conséquent le mécanisme indirect, via la diminution du débit cardiaque maternel, semblerait le plus probable lien entre la phényléphrine et l'acidose néonatale (24) (27) (33).

- Les autres facteurs de risques décrits dans la littérature :

La dose d'éphédrine :

La dose totale d'éphédrine ne semblait pas être un facteur de risque indépendant d'acidose néonatale (OR 1,01 IC95 [0,99 ; 1,03] $p=0,3$), même si lors de l'analyse bivariée elle semblait associée à la présence d'un pHAO inférieur à 7,20 ($p < 0,001$). Ce résultat est en contradiction avec la littérature, qui retrouve à la fois une diminution du pHAO et une augmentation de l'acidose néonatale lors de l'utilisation d'éphédrine comparativement à la phényléphrine (23) (27).

L'explication serait liée aux propriétés bêta-adrénergiques de l'éphédrine qui en traversant la barrière placentaire activerait les récepteurs bêta-adrénergiques fœtaux, produisant une libération de catécholamines, de lactate, et de glucose traduisant une stimulation métabolique fœtale (24) (27) (34). Ceci entraînerait une diminution iatrogène du pH néonatal. Néanmoins, les doses utilisées, dans notre étude sont plus faibles que ces études (dose médiane de 23,8mg par rapports à 61,6mg et 40mg), ce qui peut expliquer son faible impact sur le pH néonatal dans notre travail (24).

La durée induction-naissance :

Après ajustement, la durée induction-naissance ne semblait pas augmenter le risque d'acidose néonatale sous rachianesthésie comme retrouvé parmi d'autres études (35). De plus, Ngan Kee *et al* qui avaient des moyennes de 29,3 minutes de délai, comparable aux nôtres (22,22 minutes dans le groupe pHAO > 7,20 et 25,12 minutes pour des pHAO < 7,20) ne le mettaient pas, non plus en évidence (17). Toutefois, ils ont montré que le délai incision utérine-délivrance est un facteur de risque indépendant d'acidose néonatale (17). Nous n'avons pu mettre en évidence une telle relation.

L'antécédent de césarienne antérieure :

Maisonneuve *et al*, retrouvaient une association statistique entre la survenue d'acidose sévère définie par un pHAO < à 7 et la présence d'une césarienne antérieure (18). De plus, Westerhuis *et al*, en tentant de prédire la présence d'une acidose

métabolique retrouvaient aussi ce résultat (36). L'ensemble de ces études ne concernait qu'un faible effectif de patientes, ne s'intéressait qu'à l'acidose néonatale sévère et n'intégrait pas de variables anesthésiques.

L'indice de masse corporelle :

L'indice de masse corporelle élevé n'était associé qu'en analyse bi variée à l'acidose néonatale, ce qui est concordant avec d'autres travaux qui retrouvaient une association entre l'augmentation de l'IMC et la diminution du PHAO (37). Néanmoins après ajustement ce n'était plus le cas. Ces études ne prenaient pas en compte les données anesthésiques dans leurs analyses.

La fréquence cardiaque :

La littérature ne retrouve pas la bradycardie comme un facteur de risque d'acidose néonatale. Pourtant la fréquence cardiaque est en lien avec le débit cardiaque par le produit suivant : $FC \times VES = \text{Débit cardiaque}$ (où le VES est le volume d'éjection systolique, FC la fréquence cardiaque), en obstétrique comme l'ont montré Dyer *et al* la fréquence cardiaque permettrait une estimation du débit cardiaque maternel (30). Ainsi les recommandations internationales sur la prise en charge hémodynamique en césarienne propose une prévention et une gestion de la bradycardie (16). Malgré une incidence de 31,7 % dans notre population, la bradycardie n'était pas associée à la survenue d'une acidose néonatale. Néanmoins, en l'absence de monitoring du VES, elle reste un signal d'alerte pour signaler une diminution potentielle du débit cardiaque lors de l'utilisation de phényléphrine.

- Le protocole de notre étude :

Le choix du pH comme marqueur de souffrance fœtale :

Nous avons choisi de recueillir comme critère de jugement principal le pH artériel au cordon ombilical car c'est une valeur numérique, reproductible, facilement interprétable et analysée systématiquement. Avec le score d'Apgar, il fait partie des critères d'évaluation de l'adaptation extra-utérine du nouveau-né.

La valeur de pHAO < 7,20 a été sélectionnée pour définir l'acidose néonatale dans notre étude, car c'est la définition la plus utilisée dans la littérature. De plus, Malin *et al*, retrouvaient une association entre l'acidose néonatale et la morbidité néonatale, avec, à partir d'un pHAO à 7,20, une augmentation par 2 de la morbidité néonatale et par 4 de la mortalité néonatale (13).

La définition de l'hypotension artérielle maternelle :

Dans la littérature d'anesthésie obstétricale pour césarienne, il existe de nombreuses définitions de l'hypotension artérielle maternelle, mais la pression artérielle systolique est le paramètre le plus fréquemment étudié, tout comme le seuil de 80% de PAS de base (20). Nous avons défini la PAS de base comme la PAS moyenne avant l'injection intrathécale, c'est la valeur la plus actualisée de PAS de la patiente, et elle est mesurée par la même machine (limitant le biais de mesure) (38). Cette définition est également la plus fréquemment reprise dans la littérature (20). Enfin, la conférence de consensus de Kinsella *et al* sur la gestion de l'hypotension artérielle en césarienne sous rachianesthésie a également défini l'hypotension maternelle artérielle par une PAS < à 80 % de la PAS mesurée avant rachianesthésie (16).

Les critères d'inclusion :

Nous avons sélectionné les césariennes programmées non urgentes sous rachianesthésie car c'est une situation clinique fréquente, réalisée en routine et dans toutes les maternités. De plus, c'est un acte pratiqué le plus souvent en l'absence de contexte de souffrance fœtale. L'acidose néonatale est donc souvent le reflet d'une souffrance fœtale d'origine péri-opératoire.

Les césariennes urgentes (code orange ou rouge de la classification de Lucas (2)), étaient exclues car dans ces cas, l'indication est souvent posée face un rythme cardiaque fœtal pathologique signant la présence d'une souffrance fœtale aiguë nécessitant une extraction fœtale rapide. L'acidose est donc plus fréquente dans ce contexte (9). D'ailleurs une césarienne en cours de travail peut être indiquée lors d'un pH fœtal au scalp déjà anormal. De même, lors de césariennes urgentes d'origine maternelle, l'indication est liée à une pré-éclampsie, ou une cardiopathie de grossesse,

où les modifications hémodynamiques peuvent être à l'origine d'une souffrance fœtale aiguë et d'une acidose via une modification du débit placentaire.

Le choix des facteurs de risques potentiels :

Les variables ont été choisies selon leur rationnel physiopathologique, leur description dans les études antérieures et selon leur disponibilité de recueil dans les logiciels Diane® et Sillage®. De plus, nous avons souhaité intégrer des variables à la fois anesthésiques, maternelles, obstétricales et fœtales (sans se limiter aux données anesthésiques) pour être le plus fidèle possible à la situation telle qu'elle se présente en pratique.

- Forces et Limites :

Forces :

Cette étude a été réalisée à partir de données informatisées après une double saisie, ce qui a permis de diminuer les pertes de données, les erreurs de recueil et les oublis.

C'est également la seule étude, avec d'aussi grands effectifs (559 patientes), qui analyse de manière multivariée les facteurs de risque d'acidose néonatale en césarienne programmée sous rachianesthésie en y intégrant des données anesthésiques, obstétricales, maternelles et fœtales.

De plus, en dehors des 226 patientes non recueillies (cf. infra), notre taux de données manquantes est relativement modéré (de l'ordre de 19%).

Par ailleurs, contrairement à l'étude de Ngan Kee *et al.* (17) où toutes les patientes incluses étaient prises en charge par le même anesthésiste-réanimateur, notre étude a pris en compte l'ensemble des praticiens du service, ce qui limite le biais de volontariat.

Enfin, nos résultats permettent d'envisager des mesures concrètes en pratique quotidienne dans notre centre, afin de mieux prévenir et traiter les facteurs de risque retrouvés.

Limites et biais :

Comme l'étude est rétrospective, il existe une perte de données très importantes, nous n'avons pu analyser 559 patientes parmi les 979 éligibles.

Malgré une homogénéisation des pratiques anesthésiques (l'existence de protocoles de service quant à la prévention et le traitement de l'hypertension artérielle maternelle), le caractère monocentrique crée un effet centre, avec un biais de recrutement, du fait des patientes, des situations obstétricales, des pratiques anesthésiques et obstétricales particulières.

Lors de notre inclusion, 226 patientes n'ont pas été recueillies du fait d'une erreur dans le listing. Cela représente 23% de l'effectif global, ce qui pourrait avoir un impact sur le plan statistique.

Le choix du critère de jugement principal comme le pH artériel au cordon ombilical présente quelques limites, car il surestime probablement le taux d'acidose néonatale métabolique. En effet, le pHAO ne permet pas de différencier l'origine respiratoire ou métabolique de l'acidose, sachant que l'origine respiratoire est responsable d'une morbi-mortalité pédiatrique moins défavorable que l'origine métabolique (13). Pour différencier les deux étiologies, nous aurions pu analyser la valeur de la PaCO₂, de l'excès de base, et du taux de lactate qui sont analysés mais non recueillis informatiquement. Ces paramètres n'ont donc pas été pris en compte dans notre étude.

De plus, deux types d'acidose métabolique existent spécifiquement dans le contexte de la césarienne sous rachianesthésie : l'acidose « anaérobie », liée à l'hypoxie fœtale, et l'acidose « aérobie » liée à la stimulation bêta-adrénergique fœtale liée au passage trans-placentaire des vasopresseurs. D'ailleurs, l'impact sur le devenir pédiatrique est probablement différent. Dans notre étude, il nous est impossible de différencier ces 2 types d'acidoses. L'étude de la PaO₂ sur le sang veineux ombilical, aurait pu être intéressante dans ce cadre, pour nous informer sur une éventuelle hypoxie fœtale.

Enfin, durant les 6 années, deux automates de mesure du pH ont été utilisés au bloc obstétrical. Ceci est un biais de mesure pouvant avoir une influence sur l'incidence

de l'acidose néonatale et la distribution des patientes entre les groupes « acidose » et « pH normal ».

Même si l'étude contient de nombreuses variables, certaines qui peuvent avoir un effet sur la survenue d'acidose néonatale, n'ont pu être recueillies et évaluées :

- L'hydramnios n'était pas systématiquement signalé lors du compte rendu obstétrical sur Sillage®. Ce paramètre pourrait avoir un effet sur le pHAO via un risque théorique augmenté de compression aorto-cave.
- La hauteur du bloc sensitif, l'étendu de la sympathectomie n'était souvent pas renseignée avec exactitude dans le dossier d'anesthésie.
- La pression artérielle moyenne (PAM) (mesurée en pratique et non calculée comme la PAS), indicateur de perfusion des organes, est largement utilisée en anesthésie-réanimation. Par exemple, en chirurgie non cardiaque, une diminution de la PAM inférieure à 65mmHg est associée à l'apparition de complications. Plus la durée est longue, plus il existe également une augmentation du risque de survenue de ces complications (39) (40). Il avait été décidé de ne pas recueillir ce paramètre pour privilégier la PAS, étant donné que celle-ci était le critère de définition de l'hypotension dans la littérature.
- Perspectives :

Recherche clinique :

Dans notre travail, certaines variables qui pourraient avoir un effet sur notre critère de jugement principal, notamment la PAM, n'ont pu être prise en compte. Ainsi il faudrait dédier un travail de recherche concernant les paramètres hémodynamiques PAS, PAM, pression artérielle diastolique, PAS minimale et la présence d'acidose néonatale.

Concernant les vasopresseurs, notre travail montre que la dose totale de phényléphrine est un facteur de risque indépendant d'acidose néonatale, il semble difficile au vu des connaissances actuelles d'augmenter les doses d'éphédrine pour maintenir une PAS suffisante pour la perfusion placentaire sachant qu'il est recommandé une dose maximale de 15 mg d'éphédrine que nous dépassons (16).

Dans ce contexte l'évaluation d'autres molécule possédant un effet alpha et bêta adrénergique semble justifiée, notamment la noradrénaline. Effectivement la noradrénaline semble être une molécule prometteuse car elle posséderait un effet bêta-adrénergique moindre comparée à l'éphédrine, une comparaison de l'utilisation de noradrénaline à la phényléphrine en terme d'acidose néonatale pourrait être réalisée.

En outre, une étude conjointe avec les pédiatres s'intéressant au suivi des nouveau-nés ayant présenté une acidose néonatale serait intéressante pour rechercher des facteurs de risque de morbi-mortalité néonataux.

Pratique clinique :

Pour prévenir l'acidose néonatale nous proposons de :

- d'identifier plus précisément les populations à risque d'hypotension artérielle, (âge >35 ans, IMC \geq 25 kg /m², prise de poids entre 11 et 20kg, antécédent d'hypotension, PAS de base < 120mmHg, tachycardie, pré-remplissage > 1000mL, ajout de sufentanil à la bupivacaïne, bloc sensitif > T4) (41,42).

- renforcer l'ensemble des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques visant à prévenir l'hypotension, notamment le co-remplissage, la mise en place de bas de contention (43) (5).

- de détecter l'hypotension plus précocement. Etant donné, que le rythme de surveillance tensionnelle discontinue est déjà maximal, un suivi continu de la pression artérielle pourrait être intéressant. Il existe des données prometteuses concernant des moniteurs de photopléthysmographie digitale non invasive en ce sens (44), (16).

- d'autonomiser par l'informatisation, la délivrance des vasopresseurs via des boucles fermées basées sur des algorithmes pour réduire la durée d'hypotension (16).

- de diminuer la durée de la césarienne diminuerait la dose de vasopresseur nécessaire pour lutter contre l'hypotension artérielle maternelle.

CONCLUSION

Au sein de notre population, l'hypotension artérielle maternelle ainsi que la dose de phényléphrine semblent être des facteurs de risque indépendants d'acidose néonatale.

L'hypotension et la phényléphrine pourraient diminuer la perfusion placentaire et/ou le débit cardiaque maternel, ce qui pourrait provoquer une diminution de l'apport en oxygène au niveau fœtal, induisant une hypoxie fœtale. Si l'hypoxie fœtale perdure, des phénomènes adaptatifs engendraient une acidose métabolique, cas de figure potentiellement délétère pour le nouveau-né.

Ainsi, pour lutter contre l'acidose néonatale, nous pouvons proposer de renforcer la détection, la prévention et le traitement précoce de toute hypotension artérielle maternelle. De plus, une diminution de la durée de césarienne, réduisant l'exposition fœtale à l'hypotension et aux vasopresseurs potentiellement pourvoyeurs d'acidose néonatale iatrogène, est également une perspective d'amélioration.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ENP2016_rapport_complet.pdf [Internet]. [consulté le 9 avril 2018]. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wpcontent/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
2. Cesariennes_programmees_a_terme_rapport_court_2016-10-13_10-54-47_923.pdf [Internet]. [consulté le 9 avril 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/cesariennes_programmees_a_terme_rapport_court_2016-10-13_10-54-47_923.pdf
3. Chassard D, Bouvet L. Anesthésie pour césarienne. *Anesth Réanimation*. 1 févr 2015;1(1):10-8.
4. Kennedy RL, Friedman DL, Katchka DM, Selmants S, Smith RN. Hypotension during obstetrical anesthesia. *Anesthesiology*. avr 1959;20(2):153-5.
5. Mercier FJ, Bonnet M-P, De la Dorie A, Moufouki M, Banu F, Hanaf A, et al. Rachianesthésie pour césarienne: remplissage, vasopresseurs et hypotension. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 juill 2007;26(7):688-93.
6. Regulation of maternal placental blood flow: A review - ScienceDirect [Internet]. [consulté le 9 avril 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400499800216>
7. Skillman CA, Plessinger MA, Woods JR, Clark KE. Effect of graded reductions in uteroplacental blood flow on the fetal lamb. *Am J Physiol*. déc 1985;249(6 Pt 2):H1098-1105.
8. Robson SC, Boys RJ, Rodeck C, Morgan B. Maternal and fetal haemodynamic effects of spinal and extradural anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth*. janv 1992;68(1):54-9.
9. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 2005;34(5):513.
10. Helwig JT, Parer JT, Kilpatrick SJ, Laros RK. Umbilical cord blood acid-base state: what is normal? *Am J Obstet Gynecol*. juin 1996;174(6):1807-12; discussion 1812-1814.
11. Goodlin RC, Freedman WL, McFee JG, Winter SD. The neonate with unexpected acidemia. *J Reprod Med*. févr 1994;39(2):97-100.
12. Bretscher J, Saling E. pH values in the human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1 avr 1967;97(7):906-11.

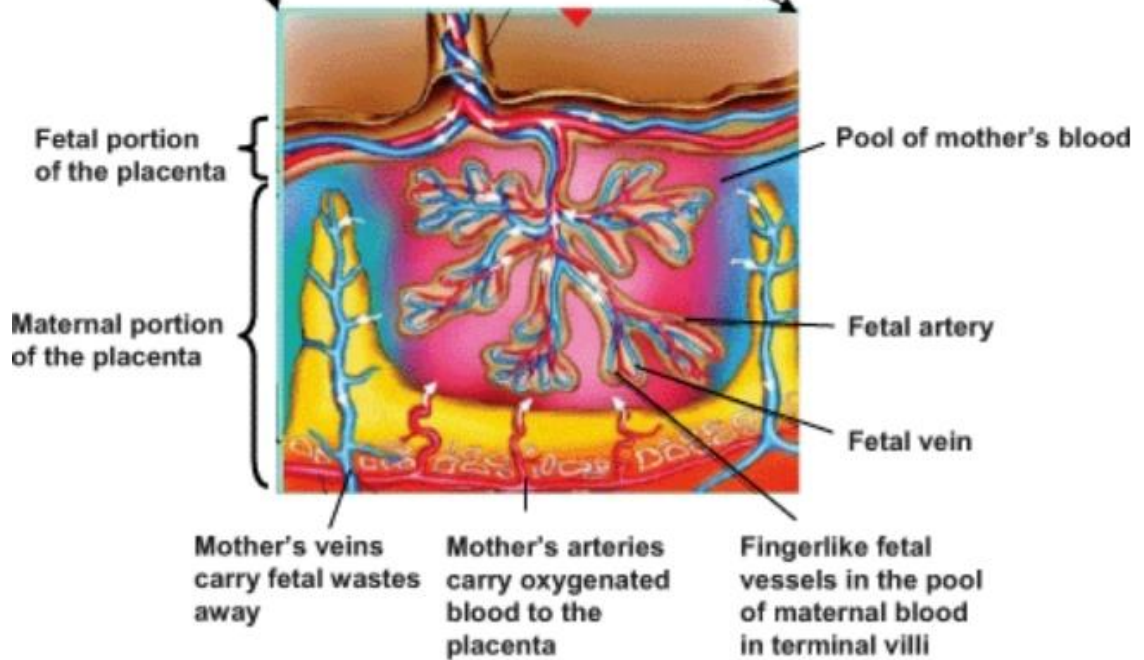
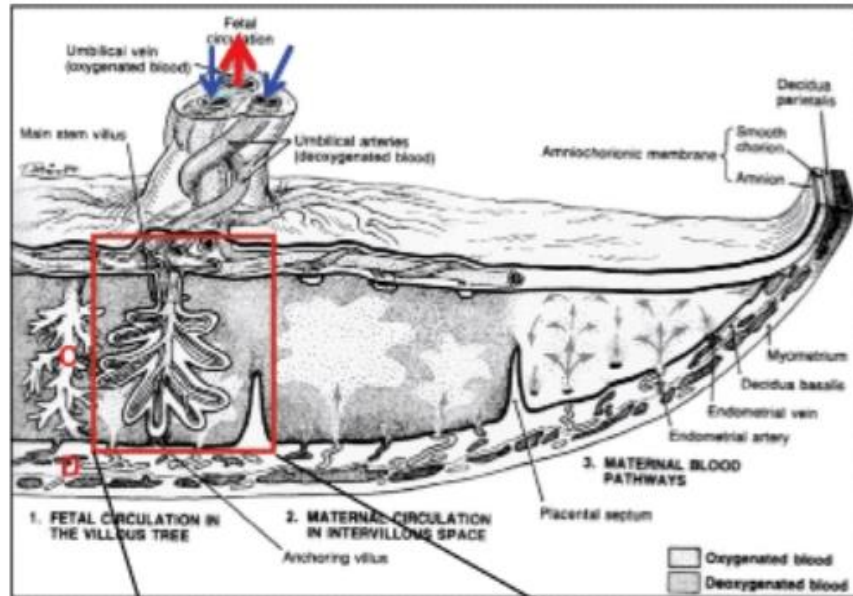
13. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 13 mai 2010;340:c1471.
14. Zupan Simunek V. Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. févr 2008;37(1):S7-15.
15. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ*. 16 oct 1999;319(7216):1054-9.
16. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 1 janv 2018;73(1):71-92.
17. Ngan Kee WD, Lee A. Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after Caesarean section under spinal anaesthesia*. *Anaesthesia*. 1 févr 2003;58(2):125-30.
18. Maisonneuve E, Audibert F, Guilbaud L, Lathelize J, Jousse M, Pierre F, et al. Risk Factors for Severe Neonatal Acidosis: *Obstet Gynecol*. oct 2011;118(4):818-23.
19. Olang PR, Wamalwa DC, Omondi-Ogutuu null. Maternal hypotension and neonatal acidemia during caesarean delivery under spinal anaesthesia. *East Afr Med J*. oct 2012;89(10):317-21.
20. Klöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1 sept 2010;54(8):909-21.
21. Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for Caesarean section. The influence of hypotension on neonatal outcome. *Anaesthesia*. juin 1982;37(6):658-62.
22. Datta S, Alper MH, Ostheimer GW, Weiss JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*. janv 1982;56(1):68-70.
23. Veesser M, Hofmann T, Roth R, Klöhr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1 août 2012;56(7):810-6.
24. Kee WDN, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental Transfer and Fetal Metabolic Effects of Phenylephrine and Ephedrine during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 sept 2009;111(3):506-12.
25. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesthesiology*. oct 2005;103(4):744-50.

26. Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The Dose-Dependent Effects of Phenylephrine for Elective Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. *Anesth Analg.* nov 2010;111(5):1230.
27. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and Maternal Effects of Phenylephrine and Ephedrine during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 déc 2002;97(6):1582-90.
28. Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C. The Clinical Implications of Isolated Alpha1 Adrenergic Stimulation: *Anesth Analg.* août 2011;113(2):297-304.
29. Rebet O, Andremont O, Gérard J-L, Fellahi J-L, Hanouz J-L, Fischer M-O. Preload dependency determines the effects of phenylephrine on cardiac output in anaesthetised patients: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol EJA.* sept 2016;33(9):638.
30. Dyer RA, Reed AR, Dyk D van, Arcache MJ, Hodges O, Lombard CJ, et al. Hemodynamic Effects of Ephedrine, Phenylephrine, and the Coadministration of Phenylephrine with Oxytocin during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 oct 2009;111(4):753-65.
31. Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg.* févr 2012;114(2):377-90.
32. Mon W, Stewart A, Fernando R, Ashpole K, El-Wahab N, MacDonald S, et al. Cardiac output changes with phenylephrine and ephedrine infusions during spinal anesthesia for cesarean section: A randomized, double-blind trial. *J Clin Anesth.* 1 févr 2017;37:43-8.
33. LaPortaDr RF, Arthur GR, Datta S. Phenylephrine in treating maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean delivery: effects on neonatal catecholamine concentrations, acid base status and Apgar scores. *Acta Anaesthesiol Scand.* 39(7):901-5.
34. Gournay VA, Roman C, Rudolph AM. Effect of β -Adrenergic Stimulation on Oxygen Metabolism in the Fetal Lamb. *Pediatr Res.* mars 1999;45(3):432-6.
35. Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Brown WU, Alper MH. Neonatal effect of prolonged anesthetic induction for cesarean section. *Obstet Gynecol.* sept 1981;58(3):331-5.
36. Westerhuis MEMH, Schuit E, Kwee A, Zuithoff NPA, Groenwold RHH, Van Den Akker ESA, et al. Prediction of neonatal metabolic acidosis in women with a singleton term pregnancy in cephalic presentation. *Am J Perinatol.* mars 2012;29(3):167-74.
37. Edwards RK, Cantu J, Cliver S, Biggio JR, Owen J, Tita ATN. The association of maternal obesity with fetal pH and base deficit at cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* août 2013;122(2 Pt 1):262-7.
38. Kinsella SM, Black AM. Reporting of « hypotension » after epidural analgesia during labour. Effect of choice of arm and timing of baseline readings. *Anaesthesia.* févr 1998;53(2):131-5.

39. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery Toward an Empirical Definition of Hypotension. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 sept 2013;119(3):507-15.
40. Bijker JB, Klei WA van, Vergouwe Y, Eleveld DJ, Wolfswinkel L van, Moons KGM, et al. Intraoperative Hypotension and 1-Year Mortality after Noncardiac Surgery. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 déc 2009;111(6):1217-26.
41. Bishop DG, Cairns C, Grobbelaar M, Rodseth RN. Obstetric spinal hypotension: Preoperative risk factors and the development of a preliminary risk score - the PRAM score. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. 27 nov 2017;107(12):1127-31.
42. Fakherpour A, Ghaem H, Fattahi Z, Zaree S. Maternal and anaesthesia-related risk factors and incidence of spinal anaesthesia-induced hypotension in elective caesarean section: A multinomial logistic regression. *Indian J Anaesth*. janv 2018;62(1):36-46.
43. Bobet M, Dereu D, Essafi N, Mercier FJ, Le Guen M. Modalités d'administration des vasopresseurs pour césarienne programmée sous rachianesthésie : état des connaissances et perspectives. *Anesth Réanimation* août 2017
44. Ilies C, Kiskalt H, Siedenhans D, Meybohm P, Steinfath M, Bein B, et al. Detection of hypotension during Caesarean section with continuous non-invasive arterial pressure device or intermittent oscillometric arterial pressure measurement. *Br J Anaesth*. sept 2012;109(3):413-9.
45. Wang Y, Zhao S. Placental Blood Circulation [Internet]. *Morgan & Claypool Life Sciences*; 2010 [consulté le 15 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53254/>

ANNEXES

Annexe 1 : Image 1 La vascularisation placentaire (45)



The arrows indicate the direction of blood flow

Annexe 2 : Exemple de recueil de la dose de phényléphrine et d'éphédrine

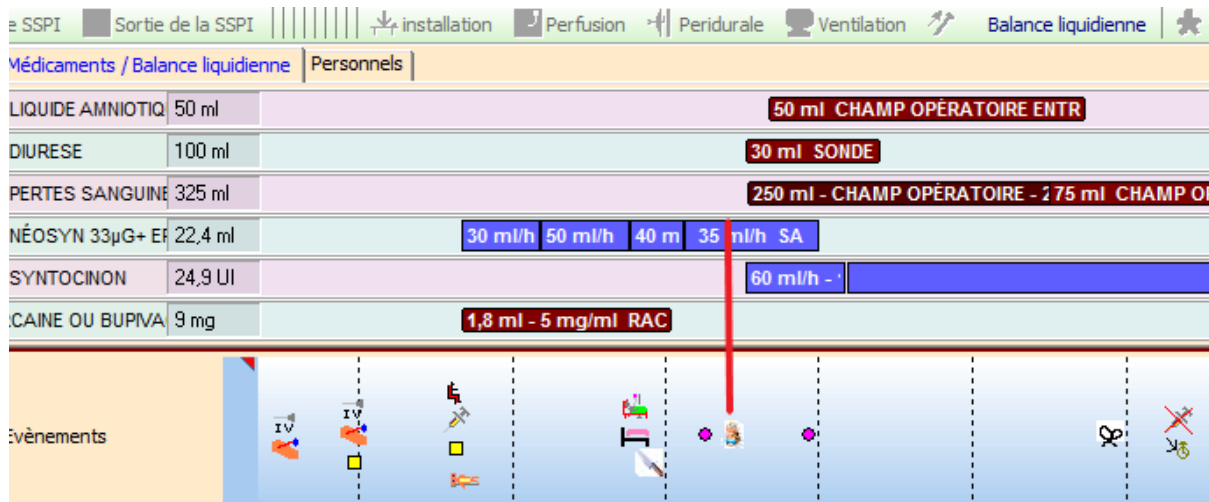


Image 2 : Recueil du nombre de mL du mélange de vasopresseur jusqu'à la naissance de l'enfant, puis conversion de la dose en mg.

Annexe 3 : Répartition du score ASA

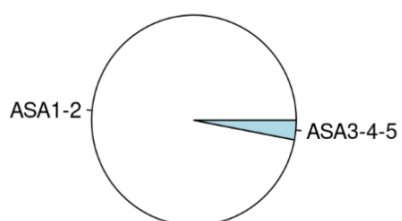


Figure 3. Répartition du score ASA

Annexe 4 : Densité de population en fonction de la durée de l'hypotension artérielle maternelle

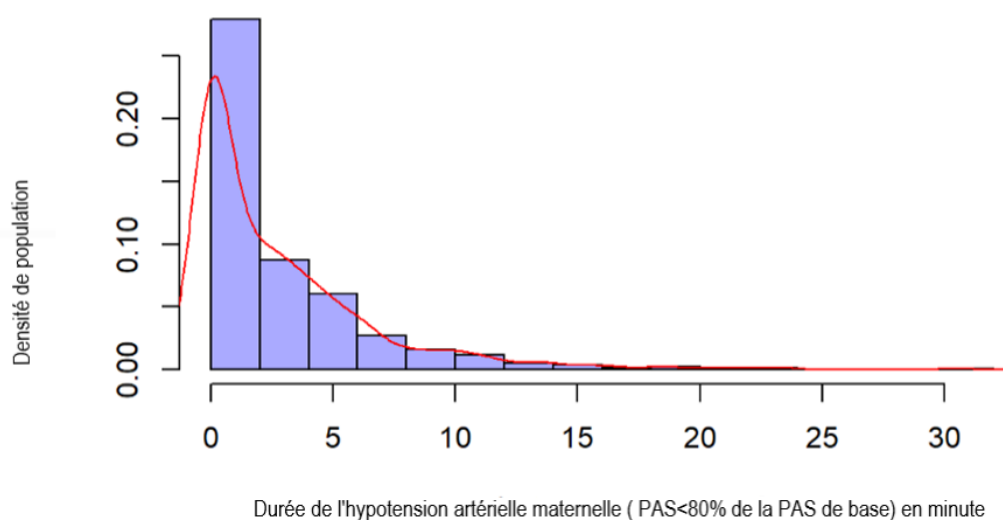


Figure 4. Densité de population en fonction de la durée de l'hypotension artérielle maternelle

Annexe 5: Complications de la grossesse

Complications de grossesse	n	%
Diabète antérieur	16	2,86
Diabète gestationnel	95	16,99
HTA pré-existante	22	3,94
HTA gravidique	8	1,43
Pré-éclampsie	11	1,97
Pré-éclampsie sévère	14	2,65
Cholestase gravidique	4	0,72
Rupture prématurée des membranes	16	2,86
Fièvre maternelle	5	0,89
Chorioamniotite	3	0,54

Tableau 5. Complications de la grossesse

Annexe 6 : Débits cardiaques en fonction du temps et du vasopresseur

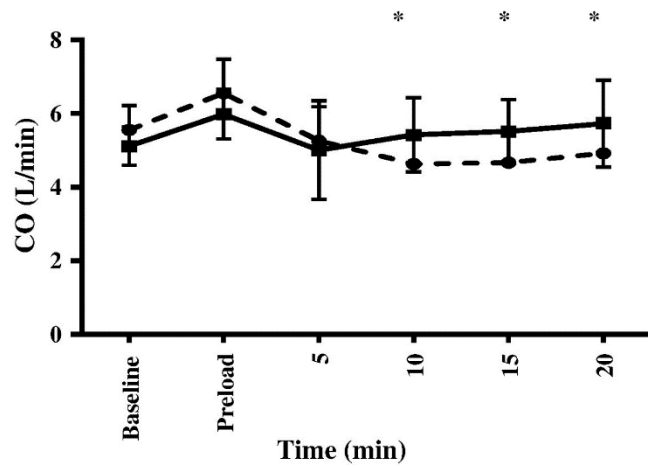


Figure 5 : Débit cardiaque (CO) de base, après remplissage, temps après rachianesthésie.

Moyennes (écart-type); CO avec phényléphrine (---) et éphédrine (-) groups (p < .01);

* = statistiquement significatif entre les deux vasopresseurs (p < 0.05) (32)

AUTEUR : Nom : DECOENE

Prénom : Marine

Date de Soutenance : Mercredi 13 Juin 2018

Titre de la Thèse : Facteurs de risque d'acidose néonatale en césarienne programmée sous rachianesthésie. Etude rétrospective sur 559 patientes.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Anesthésie

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation Chirurgicale

Mots-clés : Acidose néonatale, césarienne, phényléphrine, pression artérielle maternelle, rachianesthésie.

Résumé :

Contexte : L'acidose néonatale semble liée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité néonatale. Peu de travaux étudiant les facteurs de risque d'acidose néonatale existent dans le cadre des césariennes sous rachianesthésie, et leurs effectifs sont le plus souvent très limités. De plus, aucune étude n'a étudié en même temps des paramètres anesthésiques, maternels, obstétricaux et fœtaux. L'objectif de notre travail était d'identifier les facteurs de risque d'acidose néonatale pour tenter d'améliorer la prévention de cet événement.

Méthode : Du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2016, lors d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique, nous avons cherché à identifier les facteurs de risque d'acidose néonatale (définie par un pH artériel au cordon ombilical (pHAO) inférieur ou égal à 7,2), chez des parturientes ayant une césarienne non urgente sous rachianesthésie exclusive (hors périodes de garde). Après analyse bivariée, une régression logistique ajustée sur les facteurs dont la valeur de p était inférieure à 0,2 était réalisée pour effectuer une analyse multivariée. Le seuil de significativité statistique choisi était une valeur de $p < 0,05$.

Résultats : 753 patientes ont été incluses et 559 ont été analysées, ce qui représente la plus grande population de la littérature sur le sujet. 74 nouveau-nés ont présenté un pHAO $\leq 7,20$ soit 13,3%. L'hypotension artérielle maternelle (définie par une pression artérielle systolique (PAS) maternelle inférieure à 80% de la PAS de base mesurée avant rachianesthésie), ainsi que la dose totale de phényléphrine reçue en intraveineux par la mère entre l'induction et la naissance, sont retrouvés comme facteurs de risque indépendants d'acidose néonatale (respectivement odd ratio (OR) 2,3 IC95 [1,3 ; 4,25] et OR 4,87 [1,22 ; 19,07]). La durée d'hypotension était également significativement corrélée au pH néonatal (coefficient de Pearson $r = -0,135$; $p = 0,001$). La présence d'une bradycardie ou sa durée n'étaient pas retrouvées comme un facteur de risque. Contrairement aux données de la littérature, l'âge, le diabète, l'obésité, la parité, l'antécédent de césarienne, la durée induction-naissance, la dose d'éphédrine n'augmentaient pas le risque d'acidose néonatale en analyse multivariée dans notre population.

Conclusion : Cette étude suggère que seuls des paramètres anesthésiques semblent influencer sur la survenue d'une acidose néonatale, à savoir l'hypotension, la dose de phényléphrine et la durée de l'hypotension. Renforcer la prévention, la détection et le traitement de l'hypotension, ainsi que raccourcir au maximum la durée de la césarienne pour limiter les doses de phényléphrine seraient des perspectives pertinentes pour prévenir l'acidose néonatale.

Composition du Jury :

Président : Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs : Professeur Stéphane LETEURTRE, Docteur Charles GARABEDIAN, Docteur Benjamin CONSTANS, Docteur Max GONZALEZ ESTEVEZ