



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prévention et traitement de l'hypotension artérielle après rachianesthésie en
césarienne programmée : une étude de pratique rétrospective comparant
phényléphrine-éphédrine et noradrénaline.**

Présentée et soutenue publiquement le 26 Novembre 2019 à 18 heures
Au Pôle Recherche

Par Marine LONS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Benjamin CONSTANS

Avertissement

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

Liste des abréviations

RVS	Résistances vasculaires systémiques
VES	Volume d'éjection systolique
PAS	Pression artérielle systolique
SAP	Seringue auto-pulsée
FC	Fréquence cardiaque
PAM	Pression artérielle moyenne
DC	Débit cardiaque
VCI	Veine cave inférieure
BMI	Body mass index (index de masse corporelle)
AG	Anesthésie générale
APD	Anesthésie péridurale

SOMMAIRE

1 – RESUMÉ	14
2 - INTRODUCTION.....	16
3 – MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	20
ANALYSES STATISTIQUES.....	26
4 - RÉSULTATS.....	27
4.1 DIAGRAMME DE FLUX (FIGURE 1).....	27
4.2 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION (TABLEAU 1).....	29
4.3 FACTEURS DE CONFUSION (TABLEAU 2).....	32
4.4 CRITERES DE JUGEMENT (TABLEAU 3 ET FIGURE 2).....	34
FIGURE 2 : RESULTATS DE L'ETUDE.....	36
5 – DISCUSSION	37
5.1 RESULTAT PRINCIPAL DE L'ETUDE	37
5.2 RACHIANESTHESIE	37
5.3 CHOIX DES AMINES	39
5.3.1 L'éphédrine.....	39
5.3.2 La phényléphrine.....	41
5.3.3 Recommandations et pratiques courantes.....	42
5.3.4 La noradrénaline.....	43

5.4	PROTOCOLES D'ADMINISTRATION ET DROGUES DE RATTRAPAGE	44
5.5	POSOLOGIES DES AMINES	47
5.6	DEFINITIONS DE L'HYPOTENSION ARTERIELLE ET MESURE DE LA PAS	49
5.7	CONSEQUENCES DE L'HYPOTENSION ARTERIELLE	51
5.7.1	<i>Conséquences maternelles</i>	51
5.7.2	<i>Conséquences néonatales</i>	53
5.8	DUREE DE L'HYPOTENSION ARTERIELLE	55
5.9	FACTEURS PREDICTIFS D'HYPOTENSION ARTERIELLE	56
5.10	AUTRES MESURES PREVENTIVES	57
5.10.1	<i>Bas de contention</i>	58
5.10.2	<i>Position de la patiente</i>	58
5.10.3	<i>Remplissage vasculaire</i>	59
5.11	NON INCLUSIONS ET EXCLUSIONS	60
5.12	SECURITE DE LA NORADRENALINE	64
5.13	TYPE D'ETUDE	65
5.14	LE PROTOCOLE PHENYLEPHRINE-EPHEDRINE	66
5.15	LA PRESSION ARTERIELLE : MAUVAIS MARQUEUR DU DEBIT CARDIAQUE	67
6	- CONCLUSION	68
7	- ANNEXES	69
8	- BIBLIOGRAPHIE	70

1 – RESUMÉ

Contexte : La majorité des césariennes programmées se déroulent sous rachianesthésie. Cette technique anesthésique induit une sympatholyse rapide ayant pour conséquence une baisse de la pression artérielle qui peut s'accompagner d'une souffrance fœtale.

Objectif : Comparer l'utilisation de la noradrénaline au protocole phényléphrine-éphédrine, sur la prévention et le traitement de l'hypotension après rachianesthésie en césarienne programmée.

Matériels et méthodes : Étude de pratique rétrospective, observationnelle et monocentrique, menée sur l'année 2017 à l'hôpital Jeanne de Flandre, chez les patientes ayant bénéficié d'une césarienne programmée sous rachianesthésie. Celles-ci ont reçu à visée préventive soit le protocole local phényléphrine-éphédrine (groupe 1), soit le nouveau protocole noradrénaline (groupe 2). La survenue d'une hypotension artérielle était définie comme une baisse de 20% de la pression artérielle systolique (PAS) de référence. Elle était sévère si la baisse représentait 40% de la PAS de référence. Une acidose néonatale était définie comme un pH < 7,20.

Résultats : Sur les 222 patientes incluses, 25 ont été exclues, les groupe 1 et 2 se composaient alors respectivement de 124 et 73 patientes. Dans le groupe 2, la survenue d'hypotension artérielle était plus rare (35 (48,6 %) vs 72 (62,6 %), avec une tendance avant ajustement (OR 0,57 [0,31-1,03], p 0,06) et une différence significative après ajustement (OR 0,42 [0,21-0,83], p 0,013). On retrouvait également

statistiquement moins d'hypotension artérielle sévère : 4 (5,6 %) vs 21 (18,3 %), (OR 0,26 [0,09-0,80], p 0,019). Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant le pH néonatal.

Conclusion : L'utilisation de noradrénaline selon le protocole de Jeanne de Flandre en 2017 a donc démontré sa supériorité sur le protocole local pour prévenir l'hypotension artérielle après rachianesthésie en césarienne programmée. Elle permettait de réduire la survenue d'hypotensions artérielles et d'hypotensions artérielles sévères, sans effet délétère sur le pH néonatal.

2 - INTRODUCTION

La majorité des césariennes programmées se déroulent sous rachianesthésie (1). Cette technique anesthésique induit une sympatholyse rapide ayant pour conséquence d'une part une baisse de la précharge cardiaque par vasodilatation veineuse, et d'autre part une baisse des résistances vasculaires systémiques (RVS) par vasodilatation artérielle (2,3). Il en résulte, dans 55 à 90 % des cas, une hypotension artérielle, généralement corrélée à une baisse du débit cardiaque (4).

Avant le clampage du cordon fœtal, ces modifications hémodynamiques maternelles induisent une baisse du débit utéroplacentaire qui peut dans certains cas, s'accompagner d'une souffrance fœtale, objectivée par acidose néonatale et score d'APGAR bas (5,6).

De plus, le bas débit cardiaque qui en résulte peut-être responsable chez la mère de troubles de conscience, nausées et vomissements, voire d'inhalation si ces derniers symptômes sont marqués.

Toutes ces conséquences sont corrélées à la sévérité et à la durée de l'hypotension, qu'il convient donc de prendre en charge rapidement.

La prévention et le traitement de l'hypotension artérielle après rachianesthésie en césarienne programmée ont faits l'objet de nombreuses publications (7-9).

Sous différents protocoles, deux agents sympathomimétiques ont été largement étudiés : l'éphédrine qui a historiquement été le premier vasopresseur utilisé (10), puis

la phényléphrine qui est désormais recommandée en première ligne à visée préventive (11-13)(Annexe 1).

L'éphédrine est une molécule de synthèse ayant un effet majoritairement indirect par la libération de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) endogènes. Néanmoins, son efficacité est retardée, aléatoire et épuisable. De plus, son important passage transplacentaire induit un effet direct sur le métabolisme sympathique fœtal, et provoque une acidose néonatale (14).

La phényléphrine est également une molécule de synthèse. Elle n'a qu'une activité directe alpha1, c'est à dire vasoconstrictrice pure. De son utilisation à fortes doses résulte, une bradycardie réflexe et un débit cardiaque maternel diminué (15,16).

Il existe en pratique courante différentes autres molécules agissant sur le débit cardiaque et la pression artérielle. Leur chef de file est la noradrénaline, jusqu'alors utilisée seulement à fortes concentrations, dans les situations de défaillance hémodynamique sévère, en milieu réanimatoire.

La noradrénaline est une catécholamine naturelle, ayant une activité agoniste alpha1 prédominante (veinoconstrictice et artériocconstrictice) mais aussi une activité cardiaque bêta agoniste responsable d'une augmentation du volume d'éjection systolique (VES) et donc du débit cardiaque.

Elle semble en théorie, via ses propriétés pharmacologiques, antagoniser parfaitement les effets de la sympatholyse induits par la rachianesthésie.

Son utilisation, à concentration moindre (6 à 16 µg/ml), en anesthésie obstétricale est très récente.

Plusieurs études ont recherché son efficacité sur d'hémodynamique maternelle mais également sa sécurité en termes de critères néonataux (17-20).

En 2015, Ngan Kee démontrait en utilisant la noradrénaline à visée préventive (versus phényléphrine) : un meilleur débit cardiaque maternel malgré des mesures de pressions artérielles systoliques (PAS) similaires, un meilleur pH néonatal, un taux de catécholamines inférieur dans les vaisseaux ombilicaux et un score d'APGAR similaire (21). Ces résultats sont appuyés par d'autres publications du même auteur depuis (22-24).

Cette étude a donc ouvert la possibilité d'utiliser, de façon sécurisée, la noradrénaline comme prévention et traitement précoce de la sympatholyse induite par la rachianesthésie lors des césariennes programmées.

Cette dernière notion est appuyée par un consensus international de 2018 (25) suggérant que les propriétés pharmacologiques de la noradrénaline pourraient en faire une catécholamine de choix dans ces situations.

Depuis janvier 2017, la maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille, utilise indifféremment deux protocoles :

- Le protocole standard local : une association phényléphrine-éphédrine en seringue auto pulsée (SAP).
- La noradrénaline diluée en SAP.

Nous avons réalisé une étude de pratique rétrospective, observationnelle et monocentrique, sur l'année 2017, comparant la noradrénaline au protocole phényléphrine-éphédrine, sur la prévention et le traitement de l'hypotension après rachianesthésie en césarienne programmée.

3 – MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'étude s'est déroulée au bloc obstétrical de la maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, France.

Toutes les patientes ayant bénéficié d'une césarienne programmée sous rachianesthésie du 1 janvier au 31 décembre 2017 ont été étudiées rétrospectivement. Cette sélection s'est faite en analysant les comptes rendus d'anesthésie (logiciel Diane©), les comptes rendus opératoires (logiciel Sillage©) ainsi que les codes de cotation d'acte (logiciel CORA) en cas de doute sur le caractère programmé ou non de la rachianesthésie.

Les patientes ayant bénéficié d'une césarienne programmée sous rachianesthésie en 2017, à Jeanne de Flandre, ont été incluses.

Les critères de non inclusions sont :

- Césarienne sous anesthésie générale (AG) d'emblée
- Césarienne sous anesthésie péridurale (APD) seule
- Césarienne en urgence (quel que soit le code)
- Hypertension artérielle (pré existante ou gravidique)
- Pré-éclampsie (quelle que soit sa sévérité)
- Pathologie cardiaque
- Patiente sous traitement anti hypertenseur

Les critères d'exclusion sont (de l'induction au clampage du cordon) :

- Conversion secondaire en anesthésie générale
- Utilisation de propofol
- Aucune amine utilisée
- Deux amines utilisées
- Amine utilisée indéterminée

A leur arrivée au bloc opératoire, les patientes sont monitorées, afin de déterminer leurs paramètres hémodynamiques de référence par un scope multiparamétrique : la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle systolique.

La PAS de référence est alors définie comme la moyenne des PAS mesurées entre l'installation et l'induction anesthésique.

Une ou deux voies veineuses périphériques de bon calibre (18G minimum) sont mises en place, mais aucun pré-remplissage n'est effectué.

La rachianesthésie est réalisée en position assise, par un anesthésiste ou un interne d'anesthésie.

Certaines patientes peuvent bénéficier de la mise en place simultanée d'un cathéter péridural. Celui-ci permet, par des réinjections de lidocaïne, de pallier à la lever du bloc sensitif en cas de chirurgie longue. Lorsque cette technique est requise, le cathéter est mis en place avant réalisation de la rachianesthésie.

Lors de cette dernière, l'injection intra-thécale se compose de bupivacaïne hyperbare, dont la posologie est laissée à l'appréciation de l'anesthésiste (entre 7 et 12 mg, adapté selon la taille de la patiente), de sufentanil 2,5 µg et de morphine 100 µg.

Immédiatement après l'injection, la patiente est allongée, la table positionnée en tilt latéral gauche, le protocole d'amine en seringue auto pulsé est démarré, ainsi qu'un co-remplissage par cristalloïdes laissé également à l'appréciation de l'anesthésiste.

La PAS par mesure non invasive, au brassard, est alors mesurée toutes les 1 à 2 minutes (et ce jusqu'au clampage du cordon foetal).

Les traitement vasopresseurs sont donc initiés à visé prophylactique, avant même la première mesure de pression artérielle.

Le choix de l'amine utilisée est laissé à l'anesthésiste qui utilise l'un ou l'autre des protocoles selon ses préférences et ses habitudes.

Le protocole standard (groupe 1) se compose d'un mélange de phényléphrine à 33 µg/ml et d'éphédrine à 2 mg/ml

Le protocole noradrénaline (groupe 2) se compose de noradrénaline diluée à 16 µg/ml.

Ces seringues sont préparées par un infirmier anesthésiste (Annexe 2).

La perfusion continue par SAP est initiée à 30 ml/h dans les deux protocoles. La titration est ensuite manuelle, laissée à l'appréciation de l'anesthésiste, et a pour objectif le maintien de > 90% de la PAS de référence.

Le report des doses administrées sur le logiciel d'anesthésie Diane© est manuel.

La réalisation de boli manuels supplémentaires est possible si nécessaire. En cas de bradycardie mal tolérée sur le plan hémodynamique, l'utilisation d'un anticholinergique en bolus, l'atropine, est également possible.

Le niveau sensitif obtenu grâce à la rachianesthésie est testé avant incision par un test thermique au froid. L'objectif est une extension du bloc sensitif au niveau T6 T4.

La patiente est repositionnée en décubitus dorsal strict dès le début de la chirurgie.

Le critère de jugement principal, évalué de l'induction au clampage du cordon, est la survenue d'une hypotension artérielle définie par une PAS < 80% de la PAS de référence.

La PAS de référence étant calculée par la moyenne des PAS mesurées avant l'induction anesthésique.

Les critères de jugements secondaires sont :

- La durée de l'hypotension (prolongée si > 4min)
- La sévérité de l'hypotension (modérée si PAS < 70 % de la PAS de référence, sévère si PAS < 60 % de la PAS de référence)
- Le nombre de boli supplémentaires nécessaires
- La fréquence cardiaque maternelle (bradycardie FC < 60 b/min)
- Le recours à l'atropine
- L'acidose foétale (pH < 7,20)
- L'acidose foétale modérée (pH < 7,10).

Les données recueillies via les différents logiciels sont les suivant :

- Maternelles :
 - Age, poids, taille et IMC
 - Gestité et parité
 - Traitements en cours
- Obstétricales :
 - Nombre de fœtus
 - Terme de l'accouchement
 - Pathologie obstétricale
 - Indication de la césarienne
- Anesthésiques :
 - Type d'anesthésie : Rachianesthésie ou péri-rachianesthésie combinées
 - Dose bupivacaïne, sufentanil et morphine dans la rachianesthésie
 - Dose de lidocaïne dans la péridurale
 - Injection propofol ou atropine IVD
 - Dose totale de phényléphrine, éphédrine ou noradrénaline reçue
 - Boli supplémentaires d'amines
- Chirurgicales :
 - PAS et FC maternelles
 - Durée induction-naissance
 - Détails chirurgicaux et saignement total
- Néonatales :
 - Poids
 - Score APGAR à 1 et 5 minutes
 - PH artériel et veineux

Toutes les données anesthésiques et hémodynamiques sont recueillies entre l'induction anesthésique et le clampage du cordon.

Ce recueil s'est effectué informatiquement sur les consultations d'anesthésie (Diane©), les comptes rendus opératoires (Sillage©), les comptes rendus d'accouchements (Sillage©), les comptes rendu anesthésiques (Diane©) ainsi que les courriers de sortie des patientes (Sillage©).

Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne et de déviation standard ou de médiane et d'intervalle interquartile. La distribution de ces paramètres a été analysée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

La comparaison des 2 groupes sur les variables de baseline a été réalisée par un test du Chi-2 ou par un test exact de Fisher pour les variables qualitatives ; par un test t de Student ou un test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les facteurs dont la p-value était < 0.20 et étant connus comme influençant les critères de jugement ont été utilisés comme facteurs d'ajustement pour la comparaison des 2 groupes sur l'existence d'une hypotension artérielle, d'une hypotension artérielle prolongée, d'une hypotension modérée ou sévère, l'existence d'une bradycardie, la délivrance de bolus de vasopresseurs, et la survenue d'une acidose fœtale.

Le recours à l'atropine, l'existence d'une hypotension artérielle sévère et l'existence d'une acidose fœtale modérée ont été comparés entre les 2 groupes sans ajustement par manque d'évènement. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour analyser l'ensemble de ces critères de jugement avec et sans ajustement. Les odds-ratios et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été estimés.

Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

4 - RÉSULTATS

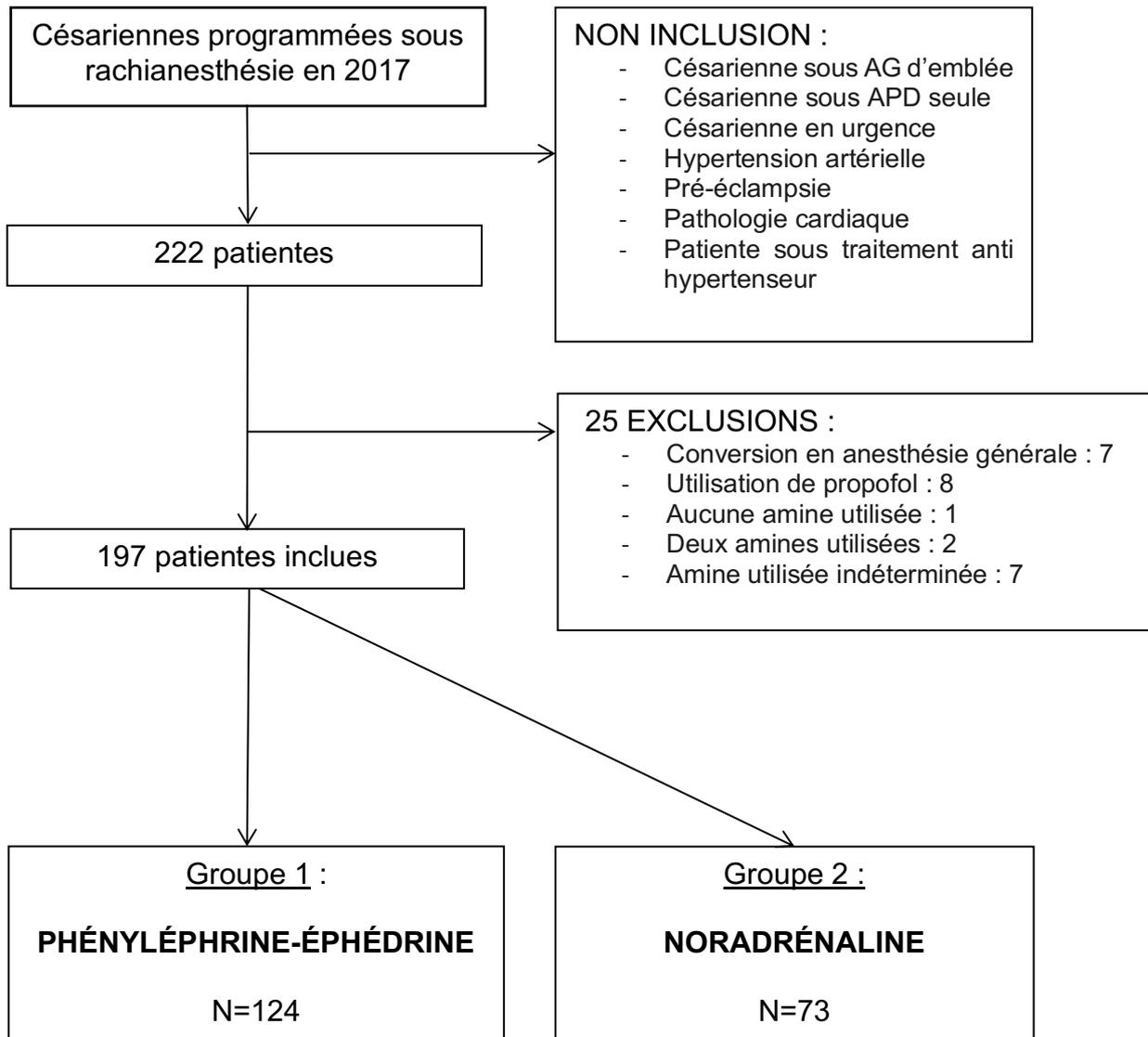
4.1 Diagramme de flux (Figure 1)

Deux cent vingt-deux patientes ont bénéficié d'une césarienne programmée en 2017 à Jeanne de Flandre.

Parmi elles, 7 ont bénéficié d'une anesthésie générale secondaire, 8 ont reçu du propofol, et 10 ont reçu un protocole d'amine non étudiable (une a reçu 0 amine, deux ont reçu 2 amines différentes et 7 ont reçu une amine que nous n'avons pas pu déterminer à posteriori). Au total, 25 patientes ont été exclues et 197 incluses.

Le groupe étudiant le protocole standard phényléphrine-éphédrine (groupe 1) se composait de 124 patientes et le groupe étudiant le protocole noradrénaline (groupe 2) se composait de 73 patientes.

Figure 1 : Diagramme de flux



4.2 Caractéristiques de la population (Tableau 1)

L'âge moyen des patientes incluses était de 32,8 ans, et leur poids médian de 70,8 +/- 16,7 kg.

La grande majorité d'entre elles présentaient une grossesse unique (89,8%), on comptait 19 grossesses gémellaires et 1 grossesse triple. Le terme médian de naissance était de 39 [38,9-39,3] semaines d'aménorrhée. La césarienne était réalisée sous rachianesthésie seule dans 68% des cas. Quatorze patientes présentaient un tabagisme actif pendant la grossesse (n=12 dans le groupe 1 et n=2 dans le groupe 2). Plus de la moitié des patientes avaient déjà subi une césarienne (59,7%). Un diabète gestationnel était présent dans 20,8% des cas. Peu d'entre elles présentaient un fibrome utérin (n=11), un hydramnios (n=5), une dysthyroïdie (n=7), un RCIU foetal (n=10), une anomalie d'insertion placentaire (n=11).

L'indication de césarienne était séparée en trois catégories :

- Maternelle (utérus cicatriciel (n=134), antécédent de chirurgies pelviennes multiples (n=1), préservation périnéale (n=11), primo-infection virale (n=3), refus d'accouchement voie basse (n=4))
- Foetale (macrosomie (n=32), RCIU (n=13), cause génétique (n=1), neurologique (n=2), cardiaque (n=2), viscérale (n=2))
- Obstétricale (grossesse multiple (n=12), syndrome transfuseur-transfusé (n=3), présentation en siège ou transverse (n=20), confrontation foeto-pelvienne défavorable (n=27), anomalie d'insertion placentaire (n=14), procubitus du cordon (n=2), hydramnios (n=2)).

Au total, l'indication était principalement maternelle (85 dans le groupe 1 et 49 patientes dans le groupe 2), obstétricale (42 et 34 patientes respectivement) puis fœtale (24 et 27 patientes).

Concernant la chirurgie, 13,7% des patientes présentaient des adhérences rendant l'acte plus délicat. L'extraction fœtale était difficile dans 5,1% des cas. Un fœtus dans chaque groupe présentait un cordon circulaire.

Le poids fœtal médian était comparable : 3375 g [3000 ; 3770]. Le score d'APGAR fœtal était < 7 à 1 minute pour 2 fœtus dans chaque groupe et < 7 à 5 minutes pour un fœtus du groupe noradrénaline.

Les doses de sufentanil et de morphine injectée dans la rachianesthésie étaient toujours les mêmes (2,5 et 100 µg respectivement). Les doses médianes reçues de phényléphrine et d'éphédrine étaient respectivement de 409,4 µg [310,5-552] et 28,6 mg [21-37,5]. La dose médiane de noradrénaline reçue dans le groupe 2 était de 227,5 µg [156,9-324,6].

En appliquant des tests statistiques sur ces différentes caractéristiques, on peut observer que nos deux populations d'étude sont comparables. Seuls quatre critères sont statistiquement différents : l'indication fœtale de césarienne, la dose de bupivacaïne, la macrosomie et la durée induction-naissance, mais ceux-ci sont décrits comme facteurs de confusion et utilisés par la suite pour ajustement des résultats.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patientes

Caractéristiques	Modalité	Groupe 1 (N=124)	Groupe 2 (N=73)	Groupes 1+2 (N=197)	P value
PATIENTE					
Age (années)	Moyenne ± Ecart-type	32,8 +/-5,5	32,8 +/-5,1		0,9
Poids (kg)	Médiane (IQR)	68 (57 ; 76)	71,0 (61 ; 80)	69 (59 ; 79)	0,064
Taille (cm)	Médiane (IQR)	163 (159 ; 167)	165 (160 ; 169)	164 (159 ; 168)	0,2
IMC (kg/m ²)	Médiane (IQR)	24,7 (21,8 ; 28,1)	26,3 (22,7 ; 29,7)	25,6 (22 ; 28,8)	0,23
Tabac avant la grossesse	N (%)	19 (15,3)	8 (11)	27 (13,7)	0,39
Tabac pendant la grossesse	N (%)	12 (9,7)	2 (2,7)	14 (7,1)	0,067
Diabète préexistant	N (%)	4 (3,2)	6 (8,2)	10 (5,1)	0,18
Diabète gestationnel	N (%)	22 (17,7)	19 (26)	41 (20,8)	0,17
Dysthyroïdie	N (%)	7 (5,6)	0	7 (3,6)	NA*
Fibrome utérin	N (%)	8 (6,5)	3 (4,1)	11 (5,6)	0,75
Gestité	Médiane (IQR)	2,5 (2 ; 4)	3 (2 ; 4)	3 (2 ; 4)	0,85
Parité	Médiane (IQR)	1 (0 ; 2)	1 (0 ; 2)	1 (0 ; 2)	0,53
Antécédent de césarienne	N (%)	74 (59,7)	40 (54,8)	114 (57,9)	0,5
Nombre de césariennes antérieures	Médiane (IQR)	1 (1 ; 2)	2 (1 ; 2)	1 (1 ; 2)	
GROSSESSE					
Terme de l'accouchement (SA)	Médiane (IQR)	39 (38,9 ; 39,3)	39 (38,6 ; 39,3)	39 (38,9 ; 39,3)	0,16
Nombre de bébés	N (%)	114 (91,9)	63 (86,3)	177 (89,8)	NA
	N (%)	9 (7,3)	10 (13,7)	19 (9,6)	NA
	N (%)	1 (0,8)	0	1 (0,5)	NA
Macrosomie	N (%)	15 (12,1)	19 (26)	34 (17,3)	0,012
Hydramnios	N (%)	3 (2,4)	2 (2,7)	5 (2,5)	NA
RCIU	N (%)	4 (3,2)	6 (8,3)	10 (5,1)	0,18
ANESTHESIE					
Type d'anesthésie	N (%)	89 (71,8)	45 (61,6)	134 (68)	0,14
	N (%)	35 (28,2)	28 (38,4)	63 (32)	
Dose bupivacaïne rachi (mg)	Médiane (IQR)	10 (10 ; 10)	10 (9 ; 10)	10 (10 ; 10)	0,012
Utilisation lidocaïne péridurale	N (%)	13 (10,5)	3 (4,1)	16 (8,1)	0,11
Dose lidocaïne péridurale (mg)	N (%)	50 (30 ; 190)	130 (100 ; 160)	80 (30 ; 175)	NA
Dose phényléphrine IV (µg)	Médiane (IQR)	409,4 (310,5 ;552,0)	0	409,4 (310,5 ;552,0)	
Dose éphédrine IV (mg)	Médiane (IQR)	28,6 (21,0 ; 37,5)	0	28,6 (21,0 ; 37,5)	
Dose noradrénaline IV (µg)	Médiane (IQR)	0	227,5 (156,9 ; 324,6)	227,5 (156,9 ; 324,6)	
CESARIENNE					
Indication maternelle	N (%)	85 (68,5)	49 (67,1)	134 (68)	0,84
Indication fœtale	N (%)	24 (19,4)	27 (37,0)	51 (25,9)	0,006
Indication obstétricale	N (%)	42 (33,9)	34 (46,6)	76 (38,6)	0,077
Type hystérotomie	N (%)	1 (0,8)	4 (5,5)	5 (2,5)	NA
	N (%)	14 (11,3)	10 (13,7)	24 (12,2)	NA
	N (%)	99 (79,8)	53 (72,6)	152 (77,2)	NA
	N (%)	10 (8,1)	6 (8,2)	16 (8,1)	NA
Anomalie d'insertion placentaire	N (%)	6 (8,4)	5 (6,8)	11 (5,6)	0,54
Adhérences	N (%)	18 (14,5)	9 (12,3)	27 (13,7)	0,67
Circulaire du cordon	N (%)	1 (0,8)	1 (1,4)	2 (1)	NA
Extraction difficile	N (%)	6 (8,4)	4 (5,5)	10 (5,1)	1
Manœuvres obstétricales	N (%)	8 (6,5)	9 (12,3)	17 (8,7)	0,16
Extraction instrumentale	N (%)	3 (2,4)	4 (5,5)	7 (3,6)	NA
Durée induction naissance (min)	Médiane (IQR)	23 (19 ; 29)	25 (21 ; 34)	23 (19 ; 30)	0,016
Saignement total (mL)	Médiane (IQR)	425 (250 ; 765)	450 (300 ; 785)	450 (300 ; 775)	0,81
ENFANT					
Poids du bébé (g)	Médiane (IQR)	3375 (3020 ; 3750)	3370 (2950 ; 3988)	3375 (3000 ; 3770)	
APGAR < 7 à 1 minute	N (%)	2 (1,6)	2 (2,8)	4 (2)	
APGAR < 7 à 5 minutes	N (%)	0	1 (1,4)	1 (0,5)	

*NA = non applicable

4.3 Facteurs de confusion (Tableau 2)

Quatre facteurs parmi ceux décrits comme facteurs de confusion sont statistiquement différents entre nos deux groupes et 6 au total ont permis un ajustement des résultats en raison d'un $p < 0,2$: le type d'anesthésie, la macrosomie, l'indication fœtale de césarienne, la taille de la patiente, la dose de bupivacaïne et la durée induction-naissance.

Dans le groupe 1, il y avait moins de bébés macrosomes (15 (12,1 %) vs 19 (26 %), p 0,012), moins de césariennes d'indication fœtale (24 (19,4 %) vs 27 (37 %) p 0,006), la dose de moyenne de bupivacaïne injectée dans la rachianesthésie était supérieure (9,9+/-0,9 vs 9,7+/-1,0, p 0,012), et la durée moyenne entre l'induction et la naissance était inférieure (24,9 +/- 9,3 vs 27,5 +/- 9,1, p 0,016).

Le type d'anesthésie (rachianesthésie pour 89 (71,8 %) vs 45 (61,6 %), p 0,14), la taille (163 cm [159-167] vs 165 [160-169], p 0,2), l'IMC des patientes (24,7 [21,8-28,1] vs 26,3 [22,7-29,7], p 0,23) ainsi que le saignement total (425 ml [250-765] vs 450 [300-785], p 0,81) n'étaient pas statistiquement différents entre les groupes.

Tableau 2 : Facteurs de confusion

Variables	Modalité	Groupe 1 (N=124)	Groupe 2 (N=73)	p value
Taille (cm)	Médiane (IQR)	163 (159 ; 167)	165 (160 ; 169)	0,2
IMC (kg/m²)	Médiane (IQR)	24,7 (21,8 ; 28,1)	26,3 (22,7 ; 29,7)	0,23
Indication fœtale de césarienne	N (%)	24 (19,4)	27 (37,0)	0,006
Type d'anesthésie	Rachianesthésie N (%)	89 (71,8)	45 (61,6)	0,14
	Peri-rachianesthésie N (%)	35 (28,2)	28 (38,4)	
Dose bupivacaïne rachi (mg)	Médiane (IQR)	10 (10 ; 10)	10 (9 ; 10)	0,012
Saignement total (ml)	Médiane (IQR)	425 (250 ; 765)	450 (300 ; 785)	0,81
Délai induction- naissance (min)	Médiane (IQR)	23 (19 ; 29)	25 (21 ; 34)	0,016
Macrosomie	N (%)	15 (12,1)	19 (26)	0,012

4.4 Critères de jugement (Tableau 3 et Figure 2)

Dans le groupe noradrénaline, la survenue d'hypotensions artérielles était plus rare (35 (48,6 %) vs 72 (62,6 %), avec une tendance avant ajustement (OR 0,57 [0,31-1,03], p 0,06) et une différence significative après ajustement (OR 0,42 [0,21-0,83], p 0,013).

On retrouvait également statistiquement moins d'hypotensions artérielles sévères : 4 (5,6 %) vs 21 (18,3 %), OR 0,26 [0,09-0,80], p 0,019).

Dans ce groupe, il y a eu une tendance à moins d'hypotensions artérielles modérées (14 (19,4 %) vs 34 (29,6 %), p 0,15), moins de boli d'amines en sus (15 (20,5 %) vs 32 (25,8 %), p 0,21), moins de recours à l'atropine (4 (5,5 %) vs 13 (10,5 %), p 0,23), mais sans différence significative.

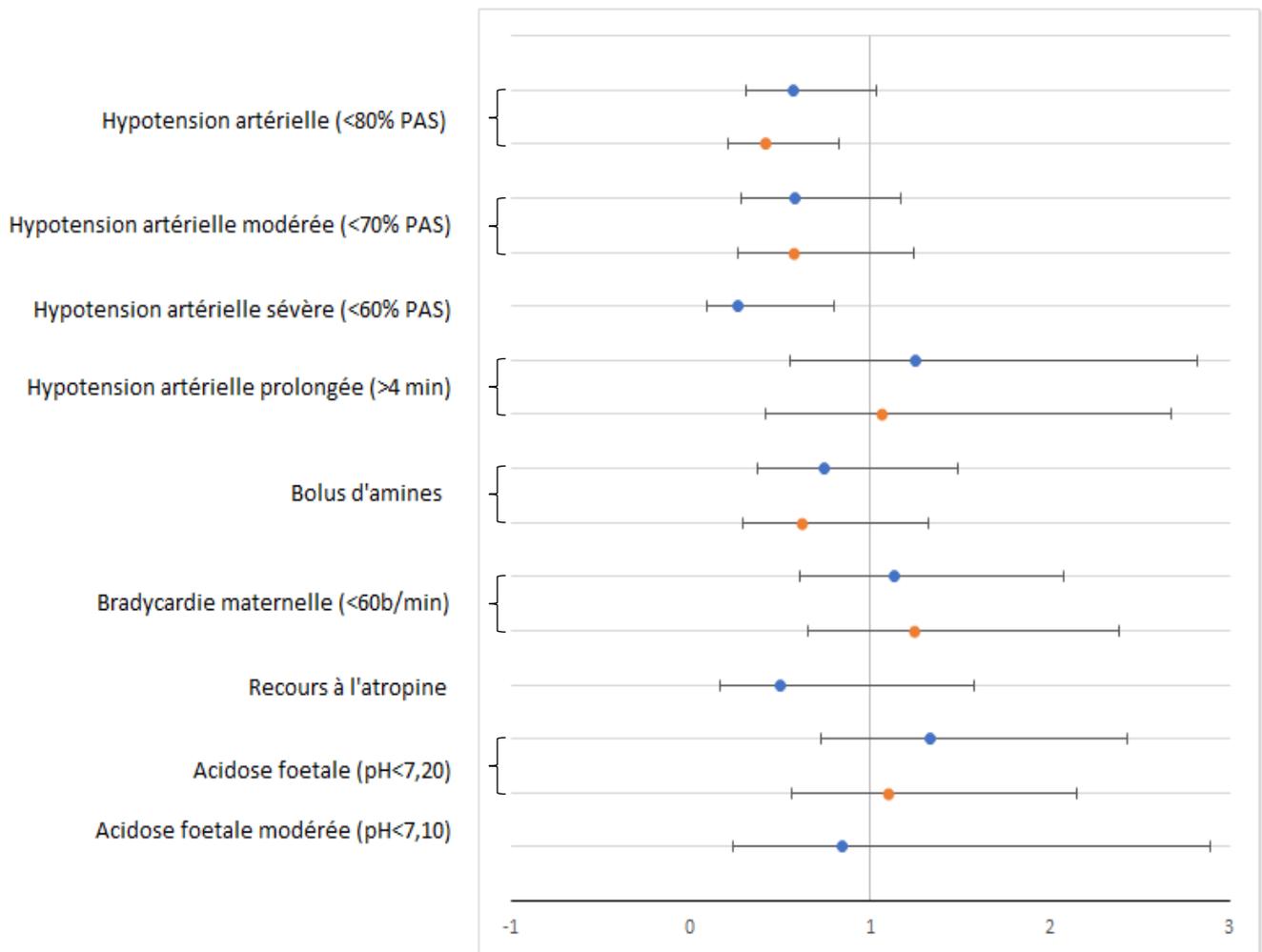
Les autres critères maternels, hypotension artérielle prolongée (16 (45,7 %) vs 29 (40,3 %), p 0,91) et bradycardie (46 (41,1 %) vs 29 (43,9 %), p 0,52), n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes.

Il n'a pas non plus été retrouvé de différence entre les deux groupes concernant les critères néonataux acidose foétale (41 (33,6 %) vs 20 (40,3 %), p 0,79), et acidose foétale modérée (8 (6,6 %) vs 4 (5,6 %), p 1,00), même après ajustement.

Tableau 3 : Résultats de l'étude

Critères de jugement	Groupe inclusion		SANS ajustement		AVEC ajustement	
	1 (N=124)	2 (N=73)	OR [IC95%]	p value	OR [IC95%]	p value
Hypotension artérielle (<80%PAS)	72 (62,6)	35 (48,6)	0,57 [0,31-1,03]	0,06	0,42 [0,21-0,83]	0,013
Hypotension artérielle modérée (<70%PAS)	34 (29,6)	14 (19,4)	0,58 [0,28-1,17]	0,12	0,57 [0,26-1,24]	0,15
Hypotension artérielle sévère (<60%PAS)	21 (18,3)	4 (5,6)	0,26 [0,09-0,80]	0,019	NA	NA
Hypotension artérielle prolongée (>4min)	29 (40,3)	16 (45,7)	1,25 [0,55-2,82]	0,59	1,06 [0,42-2,67]	0,91
Bolus d'amines	32 (25,8)	15 (20,5)	0,74 [0,37-1,49]	0,4	0,62 [0,29-1,32]	0,21
Bradycardie maternelle (<60b/min)	46 (41,1)	29 (43,9)	1,13 [0,61-2,08]	0,71	1,24 [0,65-2,38]	0,52
Recours à l'atropine	13 (10,5)	4 (5,5)	0,50 [0,16-1,58]	0,23	NA	NA
Acidose fœtale (pH<7,20)	41 (33,6)	29 (40,3)	1,33 [0,73-2,43]	0,35	1,10 [0,56-2,15]	0,79
Acidose fœtale modérée (pH<7,10)	8 (6,6)	4 (5,6)	0,84 [0,24-2,89]	1	NA	NA

Figure 2 : Résultats de l'étude



Les OR non ajustés sont en bleu et les OR ajustés sont en orange

5 – DISCUSSION

5.1 Résultat principal de l'étude

A Jeanne de Flandre en 2017, l'utilisation de noradrénaline était donc plus efficace que le mélange phényléphrine-éphédrine pour la prévention de l'hypotension artérielle après rachianesthésie en césarienne programmée (OR 0,42 [0,21-0,83], p 0,013). Elle permettait de prévenir les épisodes d'hypotension et les épisodes d'hypotension sévère, sans effet délétère sur le pH néonatal. Ces résultats appuient ceux des nombreuses études de Ngan Kee sur cette molécule et apportent un argument supplémentaire pour la généralisation de ce protocole au niveau local. Ils soulignent non seulement l'efficacité de la noradrénaline en termes d'hémodynamique maternelle mais démontrent également par une non infériorité quant au pH néonatal, sa sécurité d'utilisation.

5.2 Rachianesthésie

Les anesthésiques locaux utilisés lors de la rachianesthésie sont responsables d'une sympatholyse : une baisse du tonus vasculaire (vasodilatation artérielle et veineuse) qui a pour conséquence une baisse de la pression artérielle (4).

Il en résulte une tachycardie, via l'activation de barorécepteurs, ainsi qu'une augmentation reflexe du VES consécutive à la baisse de la post charge, le tout ayant pour but de restaurer le débit cardiaque (2,3).

Cet effet des anesthésiques locaux utilisés lors de la rachianesthésie est dose-dépendant. En effet, l'utilisation de fortes doses de bupivacaïne hyperbare (9,5 mg versus 6,5mg) est responsable d'un bloc anesthésique plus long, de plus d'épisodes hypotensifs, mais surtout d'épisodes hypotensifs plus longs et plus sévères, et donc de plus de recours aux amines vasopressives (26).

Dans notre étude, la dose de bupivacaïne injectée était supérieure dans le groupe 1 [9,9 +/-0,9 vs 9,7 +/-1], p 0,012 et pouvait donc être responsable de plus d'épisodes d'hypotension artérielle dans le groupe phényléphrine-éphédrine. Ainsi, pour une meilleure comparabilité des groupes, nous avons réalisé un appariement des groupes selon le critère « dose de bupivacaïne reçue ».

Pour prévenir les épisodes d'hypotension artérielle, la dose idéale de bupivacaïne hyperbare est de 6,5 mg combinée à 2,5 µg de sufentanil (26). Or dans notre étude la majorité des patientes ont reçu de plus fortes doses (entre 8 et 10 mg), ce qui a pu aggraver la sympatholyse et nécessiter de plus importantes doses d'amines.

Néanmoins, cette dose idéale pour prévenir la chute de PAS, ne correspond pas à la dose idéale pour obtenir un bloc sensitif avec niveau métamérique satisfaisant pour une césarienne, qui est d'environ 11mg. Il semble donc logique de prioriser l'efficacité de la rachianesthésie afin d'éviter la conversion secondaire en anesthésie générale, qui augmenterait la morbi-mortalité foeto-maternelle (1). A ces posologies « efficaces », une hypotension artérielle est donc prévisible, raison pour laquelle celle-ci est prévenue et traitée rapidement.

Dans notre étude, la dose de bupivacaïne reçue était laissée à l'appréciation de l'anesthésiste, et ajustée à la taille de la patiente, pour contrôler l'extension

métamérique du bloc sensitif tout en minimisant les doses injectées. Nous avons donc également appareillé nos résultats sur le critère « taille » de la patiente.

Certaines de nos patientes, 35 (28,2 %) dans le groupe 1 et 28 (38,4 %) dans le groupe 2, ont bénéficié d'une pose de cathéter péridural avant réalisation de la rachianesthésie. Parmi elles, 13 (10,5 %) dans le groupe 1 et 3 (4,1%), p 0,11 dans le groupe 2, ont reçu par cette voie de la lidocaïne (soit en dose test soit en dose complémentaire). La lidocaïne par voie péridurale pouvant avoir un effet hypotenseur, il pouvait être retrouvé plus d'épisodes d'hypotension artérielle dans ce groupe. Pour rendre nos groupes plus comparables, nous avons décidé de les appareiller sur le critère « type d'anesthésie », c'est-à-dire rachianesthésie seule ou péri rachianesthésie (27).

5.3 Choix des amines

L'utilisation de vasopresseurs a pour objectif de restaurer la pression systémique moyenne et nécessite donc, pour lutter contre la vasoplégie induite, le choix d'agonistes des récepteurs alpha (28) (Annexe 1)

5.3.1 L'éphédrine

L'éphédrine est une molécule de synthèse ayant un effet direct minime sur les récepteurs alpha et bêta et majoritairement indirect par la libération de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) endogènes. Son délai d'action est de 90 secondes (15).

Elle induit une vasoconstriction artérielle et veineuse par son effet alpha, permettant une augmentation de la pré charge ; mais aussi une augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaque par son effet bêta. Le tout ayant pour résultat un débit cardiaque (DC) augmenté. Néanmoins, son efficacité est retardée, aléatoire et épuisable. De plus, son important passage transplacentaire induit un effet direct sur le métabolisme sympathique fœtal, et provoque une acidose néonatale (14).

L'éphédrine a longtemps été le vasopresseur de choix suites aux travaux de Ralston en 1974 sur les brebis. Il montrait qu'elle était l'amine la plus efficace pour préserver le débit utéro placentaire (10). L'utilisation de l'éphédrine à faibles doses s'avérait peu efficace. Cependant les fortes doses efficaces pour prévenir et traiter les épisodes d'hypotension artérielle, ont été corrélées à un pH fœtal plus bas, des lactates plus élevés, un dosage de catécholamines élevé dans le sang fœtal, voire à des épisodes d'hypertension artérielle (29,30).

Ces effets sont donc doses-dépendants mais également précoces. En effet, ils apparaissent dès 15mg d'éphédrine reçus, ce qui correspond dans notre étude, à 7,5 ml du mélange du groupe 2, débuté à 30 ml/h (13).

On sait maintenant que ces modifications de pH sont dues au passage transplacentaire de l'éphédrine qui a un effet direct sur le métabolisme fœtal en activant son propre système sympathique, et non pas à une réduction du débit utéro placentaire (14).

5.3.2 La phényléphrine

La phényléphrine est également une molécule de synthèse. Son délai d'action est plus rapide, de 20 à 40 secondes (11). Elle n'a qu'une activité directe α_1 , c'est à dire vasoconstrictrice pure, avec un effet artériel prédominant. De son utilisation résulte une amélioration de la pression artérielle par augmentation des résistances vasculaires systémiques (RVS), mais également une diminution de la pré-charge par baisse du retour veineux ainsi qu'une importante augmentation de la post-charge par vasoconstriction artérielle. Elle a donc pour conséquence, lorsqu'elle est utilisée à fortes doses, une bradycardie réflexe et un débit cardiaque diminué (15,16). Cette bradycardie, si elle est marquée, peut conduire à l'utilisation d'atropine (31), qui passe la barrière placentaire et peut provoquer une tachycardie fœtale.

Dans des travaux plus récents, la phényléphrine en perfusion continue a fait preuve de son efficacité sur la prévention et le traitement des épisodes hypotensifs avec une meilleure balance acide base néonatale (12,13,31-33). Elle passait moins la barrière placentaire. Sur des prélèvements aux vaisseaux ombilicaux, on retrouvait un ratio de 0,17 contre 1,13 pour l'éphédrine, suggérant un effet moindre sur le métabolisme fœtal (30).

La phényléphrine n'induit pas plus de vasoconstriction artérielle utérine (délétère à la perfusion placentaire) que l'éphédrine, contrairement à ce qui a longtemps été considéré (34).

L'influence négative de la phényléphrine sur le débit cardiaque est largement connu et décrit en anesthésie. Son effet vasoconstricteur artériel prédominant permet donc une normalisation de la PAS qui peut être « faussement » rassurante quant à l'hémodynamique réelle. Néanmoins, en anesthésie obstétricale, il n'existe actuellement dans les recommandations, aucune donnée concernant l'effet monitoré des catécholamines sur débit cardiaque (17).

5.3.3 Recommandations et pratiques courantes

Suite à de nombreux travaux sur ces molécules, plusieurs recommandations se sont succédées : celles anglaises de 2011 (35) suggéraient indifféremment l'éphédrine ou la phényléphrine jusqu'à celles américaines de 2016 (36) qui recommandent dorénavant la phényléphrine seule, en première intention, en l'absence de bradycardie.

Néanmoins, le risque de bradycardie réflexe (définie comme $FC < 60$ b/min (37)) et de baisse du débit cardiaque qui est associé à la phényléphrine a fait émerger l'idée d'un mélange de phényléphrine et d'éphédrine (38,39). Ce protocole hors recommandations, a pour objectif de réduire les doses de chaque amine et donc de réduire le risque de leurs effets secondaires : respectivement la baisse du débit cardiaque et l'acidose néonatale. Or, il semble que cette association soit responsable de plus d'acidose néonatale (40).

5.3.4 La noradrénaline

Ces préoccupations hémodynamiques ont conduit vers des recherches sur de nouvelles amines, notamment la noradrénaline.

La noradrénaline est une catécholamine naturelle, ayant une activité agoniste alpha1 prédominante (veinoconstrictive et artériocconstrictive) ainsi qu'une activité bêta agoniste cardiaque.

De son utilisation résulte un effet direct sur la pression artérielle par vasoconstriction. Mais aussi un effet indirect via une augmentation du débit cardiaque par triple effet : inotrope positif, chronotrope positif ainsi qu'une augmentation du volume d'éjection systolique (VES) par majoration du retour veineux.

La noradrénaline présente donc comme avantage majeur d'avoir également un effet sur les récepteurs bêta. Elle permet notamment d'obtenir des fréquences cardiaques plus élevées que la phényléphrine (17).

Les premières études en ont rapidement fait une alternative raisonnable à la phényléphrine (18-21,41).

Les recommandations internationales de 2018 (25) mentionnaient, en citant la noradrénaline, que les catécholamines « avec un effet bêta, pourraient avoir le meilleur profil », tout en recommandant en première ligne la phényléphrine « en raison de la quantité de données à l'appui ».

En 2019, Ngan Kee a montré que l'équivalent de dose de 100 µg de phényléphrine pour traiter un épisode d'hypotension artérielle est de 8 µg de noradrénaline (IC 95 % 6-10 µg), les deux amines utilisées seules étant équipuissantes à ces posologies (42).

Nos protocoles de préparation d'amines sont résumés dans l'Annexe 2. Notons que l'utilisation du mélange à base de noradrénaline est 34 fois moins onéreuse que celui contenant la phényléphrine et l'éphédrine (0,384 versus 12,96 euros).

D'autres catécholamines que nous n'avons pas étudiées sont utilisées en prévention de l'hypotension artérielle après rachianesthésie. Parmi elles, le métaraminol ayant des effets alpha et bêta, directs et indirects, se substituant à la noradrénaline sur ses récepteurs (43). Mais aussi la méphentermine ayant des effets alpha et bêta agonistes, directs et indirects, populaires dans beaucoup de pays en voie de développement et plus récemment l'AKRINOR (cafédrine/théodrénaline) (44).

5.4 Protocoles d'administration et drogues de rattrapage

L'administration prophylactique de catécholamines (c'est-à-dire avant toute mesure de pression artérielle) a été comparée à l'administration curative (dès la mise en évidence d'un épisode d'hypotension artérielle) (45). La phényléphrine administrée en prophylactique a démontré une baisse de l'incidence des nausées et vomissements, une baisse de l'incidence et de la sévérité des épisodes d'hypotensions artérielles et est associée à un meilleur pH néonatal (46-49). En revanche, elle conduisait à l'administration de doses totales plus élevées (50,51).

D'autres études ont alors comparé deux méthodes d'administration prophylactique : continue versus bolus (52). L'injection continue (ou continue avec bolus de rattrapage), est plus efficace que les boli seuls concernant l'incidence des hypotensions et des nausées vomissements, sans différences sur les critères néonataux (53).

Dans notre étude, quelle que soit l'amine utilisée, la perfusion continue du mélange était débutée dès l'induction anesthésique à visée prophylactique. Des boli de rattrapage étaient possibles si nécessaire.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant la réalisation ou non de bolus dans les deux groupes, même s'il existe une tendance à la nécessité de plus de boli dans le groupe 1 suggérant la moindre efficacité du protocole phényléphrine-éphédrine à ces posologies (32 (25,8%) vs 15 (20,5%), p 0,21).

La titration de la perfusion continue et des boli n'était pas protocolée mais laissée à l'appréciation de l'anesthésiste, donc subjective. Il n'est pas possible de déterminer si la PAS cible avait été déterminée et si chaque hypotension a conduit à une intervention. Cela rend l'efficacité du protocole dépendante de l'anesthésiste présent et donc moins comparable.

Dans le groupe 1, lorsqu'une baisse de pression artérielle sévère était objectivée, des boli d'éphédrine ont été administrés malgré sa présence dans le mélange initial. Or, l'effet de l'éphédrine étant épuisable, il paraît peu efficace sur le plan physiopathologique d'ajouter des boli à une perfusion continue déjà en place. Il aurait

fallu, en cas de rattrapage nécessaire, administrer des boli de phényléphrine de 100 µg, or ceux-ci n'ont pas été retrouvés.

Dans le groupe 2, les patientes recevaient des boli de noradrénaline en plus de la perfusion continue en cas de nécessité d'action rapide (entre 8 et 24 µg). Ce qui est donc au-delà de la posologie retrouvée permettant de prévenir une hypotension artérielle qui est de 5,8 µg (54).

L'atropine est un anticholinergique indiqué dans le traitement des bradycardies mal tolérées associées à une hypotension artérielle sévère. Elle est utilisée en pratique courante, que la bradycardie soit d'origine vagale ou liée à l'utilisation de la phényléphrine. Elle a un effet tachycardisant rapide et permet de prévenir l'aggravation de l'épisode hypotensif.

Dans notre étude, on observe moins de boli d'atropine dans le groupe 2 (4 (5,5 %) vs 13 (10,5 %), p 0,23), sans différence significative, suggérant une moindre survenue d'épisodes de bradycardies lors de l'utilisation de la noradrénaline.

Or, la survenue du critère « bradycardie » est plus importante dans le groupe 2 (29 (43,9 %) vs 46 (41,1 %), p 0,52), sans différence significative. Notre étude ne permet donc pas de conclure sur les variations de fréquence cardiaque maternelle après utilisation de la noradrénaline.

L'ondansétron, est un antagoniste 5HT₃ principalement utilisé comme antiémétique. Or, son utilisation est également associée à une faible réduction de l'incidence des hypotensions et bradycardies après rachianesthésie en césarienne (55,56). Ces effets hémodynamiques ne sont pas retrouvés dans d'autres contextes chirurgicaux.

Dans notre étude l'ondansétron n'était utilisé qu'à visée antiémétique curative, en cas de nausée ou de vomissement malgré les thérapeutiques préventives (droleptan et dexaméthasone), et toujours après clampage du cordon. Nos critères étant recueillis avant ce dernier, l'effet d'une éventuelle injection d'ondansétron n'a donc pas pu influencer nos résultats.

De récentes études ont utilisé des systèmes de délivrance de catécholamine automatisés permettant de faire varier la dose de vasopresseurs en réponse à la PAS mesurée, sans intervention humaine directe (57,58). Cela permettrait un contrôle plus précis de la PAS, tout en réduisant le nombre d'interventions médicales et les doses d'amines reçues (24,59-61). On peut également imaginer une intervention plus rapide face à une hypotension artérielle, comparativement à un anesthésiste ayant une multitude de facteurs à contrôler en per opératoire. L'étude de Ngan Kee sur laquelle s'appuie notre utilisation de la noradrénaline utilisait ce type de système automatisé (21). Ces nouveautés n'ont pas été utilisées dans notre étude car non disponibles à Jeanne de Flandre. De plus, davantage de preuves concernant leur sécurité d'utilisation semblent nécessaires. En effet, seule une intervention humaine permet de détecter une mesure artéfactée de PAS et de ne pas délivrer de catécholamine en conséquence.

5.5 Posologies des amines

Concernant les posologies des vasopresseurs, il est recommandé de commencer la perfusion continue de phényléphrine à une vitesse de 25 à 50 µg/min

puis de titrer en fonction de la réponse hémodynamique de la patiente (46). En cas d'hypotension artérielle, augmenter progressivement les doses continues, avec ou sans bolus initial de 100 à 150 µg selon la sévérité de la situation (62,63). Cette titration permet de limiter la dose totale administrée et ainsi d'éviter une potentielle baisse du débit cardiaque (64). L'objectif fixé est une PAS supérieure à 90 % de la valeur de référence.

Dans le groupe 1 de notre étude, la perfusion continue était débutée à moindre dose : 16,5 µg/min (probablement du fait de la dilution du produit par l'adjonction d'éphédrine dans le mélange). On peut alors imaginer une efficacité moindre du protocole, en deçà des doses recommandées, sous estimant l'effet de la phényléphrine sur la prévention de l'hypotension artérielle. Dans le groupe 2 de notre étude, la perfusion continue était débutée à 8 µg/min.

Néanmoins, et comme cela est déjà admis pour la majorité des drogues en anesthésie, il paraît plus justifiable d'ajuster les posologies au poids de la patiente. En effet, dans notre étude les patientes recevaient une dose initiale similaire de catécholamine, quel que soit leur poids, et même aux valeurs extrêmes de poids. Il serait probablement plus adapté de pondérer nos posologies et de débiter la SAP en « µg/kg/min » pour contrôler au mieux l'effet des vasopresseurs : éviter les sous et surdosages liés à des volumes sanguins circulants différents selon les patientes. En 2019, une étude suggérait une posologie initiale de noradrénaline de 0,05 µg/kg/min (65).

Les doses médianes reçues de phényléphrine et d'éphédrine dans le groupe 1 était respectivement de 409,4 µg [310,5-552] et 28,6 mg [21-37,5]. La dose médiane de

noradrénaline reçue dans le groupe 2 était de 227,5 µg [156,9-324,6]. Nous retrouvons donc un rapport noradrénaline/phényléphrine de 1 : 1,8. Or Ngan Kee retrouvait une équivalence de dose pour prévenir l'hypotension artérielle de 1 : 17 (65). Cette différence peut être due à l'adjonction d'éphédrine dans notre protocole, réduisant les doses nécessaires de phényléphrine, mais aussi à notre mode d'administration non automatisé, rendant nos doses injectées de noradrénaline probablement supérieures.

Les boli de noradrénaline réalisés manuellement si nécessaire étaient de 8 à 16 µg, soit au-delà de la dose de 6 µg optimale retrouvée par Onwochei et Al.(54).

5.6 Définitions de l'hypotension artérielle et mesure de la PAS

Il existe beaucoup de définitions de l'hypotension artérielle. Sur 63 études concernant l'hémodynamique après rachianesthésie en césarienne programmées de 1999 à 2009, 15 définitions différentes de l'hypotension artérielle étaient retrouvées (66).

Dans nos pratiques anesthésiques actuelles, la pression artérielle moyenne (PAM) est la valeur la plus souvent utilisée. Or son utilisation en pratique courante est récente, de par son apparition récente sur les scopes. Il existe donc peu d'études qui la mentionnent en obstétrique. A défaut d'études de grande ampleur l'utilisant en anesthésie obstétricale, la valeur de référence dans les recommandations internationales de 2018 reste donc la PAS.

Selon les recommandations internationales de 2018, l'objectif est de maintenir une PAS supérieure ou égale à 90 % de la PAS de référence et de prévenir au maximum les épisodes d'hypotensions artérielles définis comme PAS inférieure à 80 % de la valeur de référence. Chaque épisode devant être traité rapidement par un vasopresseur en bolus.

Il existe une augmentation des nausées et vomissements en dessous de 80 % de la PAS de référence (67). Cela suggère qu'il existe, en dessous de 80 % de la PAS de référence, une baisse de la perfusion cérébrale et donc une baisse du débit cardiaque. Il est alors raisonnable de considérer ce seuil de 80 % comme définition de l'hypotension artérielle.

C'est cette définition que nous avons utilisée dans notre étude. A partir de celle-ci, nous avons défini graduellement une hypotension artérielle « modérée » (< 70 % de la PAS de référence) et « sévère » (< 60 % de la PAS de référence).

Ngan Kee dans son essai de 2015, définissait la PAS de référence comme la moyenne de 3 mesures avant induction, puis la PAS était mesurée toutes les 1 à 2 minutes. Dans notre étude, nous avons donc considéré la PAS de référence comme la moyenne des PAS mesurées entre l'installation et l'induction anesthésique. Or pour certaines patientes (6 dans le groupe 1 et 0 dans le groupe 2), il n'existait que peu voire pas de PAS enregistrées avant induction, d'où une perte de données sur nos critères principaux par impossibilité de définir une PAS de référence.

Selon les recommandations, la mesure de PAS doit se faire toutes les minutes sur un bras au repos. Pour nos patientes, les mesures de PAS se faisaient toutes les 1 à 2,5

minutes, ce qui pouvait conduire à un retard diagnostique des épisodes d'hypotensions artérielles.

Il a été suggéré récemment qu'une analyse continue de la PAS permettrait un diagnostic et un traitement plus précoce des épisodes hypotensifs (68). De nombreux systèmes de mesure non invasive et continue de la PAS ont été développés, mais aucun n'a prouvé d'efficacité concernant les critères néonataux.

Parmi ces systèmes, le Nexfin® (Edwards) est disponible à l'hôpital Jeanne de Flandre, mais n'est pas utilisé en pratique courante et donc non utilisé dans notre étude rétrospective (69).

5.7 Conséquences de l'hypotension artérielle

5.7.1 Conséquences maternelles

Lors de l'étude de Hirose et Al. utilisant le NIRS (Near InfraRed Spectroscopy), les épisodes d'hypotensions artérielles étaient accompagnés d'une baisse du volume sanguin cérébral, de la saturation cérébrale en oxygène et de l'oxygénation. Ces effets étant corrélés à la sévérité de l'hypotension (70).

L'hypotension artérielle aiguë s'accompagne donc d'une baisse de la perfusion cérébrale qui a pour conséquence une ischémie transitoire qui active elle-même le centre du vomissement.

Or, en dehors de la gêne occasionnée, les vomissements peuvent être responsable d'inhalation chez ces patientes positionnées en décubitus dorsal, qui de par cette hypoperfusion, peuvent présenter des troubles de conscience.

La prévention des nausées et vomissements consiste donc en partie en une lutte contre l'hypoxie cérébrale (66). Ainsi, il est historiquement recommandé de supplémenter la patiente en oxygène mais surtout de minimiser la baisse du débit sanguin cérébral en utilisant des vasopresseurs à visée préventive (71).

Mais ces nausées et vomissements ne semblent pas être la conséquence que d'une hypoperfusion cérébrale. En effet les épisodes d'hypotension artérielle sont associés à une baisse débit splanchnique d'environ 20% (72). Cette hypoperfusion splanchnique provoque le relargage d'agents émétisants de type sérotonine, venant du tractus gastro intestinal. De plus, le bloc sympathique induit par la rachianesthésie est responsable d'une hyperréactivité vagale et gastro intestinale (73).

Dans notre étude, les patientes n'étaient pas supplémentées en oxygène à visée préventive mais recevaient systématiquement dès le clampage du cordon de la dexaméthasone et du droleptan à visée antiémétique. Nous n'avons pas pu recueillir le critère « survenue de nausées vomissements » car ceux-ci ne sont pas systématiquement reportés dans le logiciel d'anesthésie.

5.7.2 Conséquences néonatales

L'hypotension artérielle a principalement des conséquences importantes pour l'enfant à naître. En effet, elle est responsable de bradycardie fœtale et d'acidose métabolique néonatale (5,6). Cette acidose est définie comme un pH < 7,20 (75) et l'acidose néonatale modérée comme un pH < 7,10 (76).

Dans une méta-analyse totalisant 51 études, l'acidose néonatale a été associée à une augmentation significative de la mortalité néonatale (OR 16,9) (77).

Une autre étude retrouvait une tendance à l'acidose néonatale dès le premier épisode d'hypotension artérielle (78). En effet, dès 2 minutes, il existe une augmentation des radicaux libres de l'oxygène fœtal au cordon suggérant des phénomènes d'ischémie-reperfusion (79).

Ces notions sont fondamentales et justifient à elles seules notre démarche de prévention active de l'hypotension artérielle en césarienne programmée.

Afin de mieux interpréter les variations de pH fœtal dans notre étude, nous avons décidé de réaliser un appariement sur quatre critères connus pour favoriser l'acidose fœtale : le type d'anesthésie (rachianesthésie versus péri-rachianesthésie) (5,27), la durée induction-naissance (80,81), l'indication fœtale de césarienne et l'existence d'une macrosomie (82).

Dans notre étude, et comme nous l'attendions, l'utilisation de noradrénaline était responsable de moins d'acidose fœtale modérée (4 (5,6%) vs 8 (6,6%)) mais sans différence significative, probablement par manque de puissance. En revanche, elle

était également responsable de plus d'acidoses fœtales (29 (40,3%) vs 41 (33,6%), p 0,79), également sans significativité.

Ce résultat contraire à nos attentes peut être dû à la plus grande proportion de césariennes d'indications fœtales dans le groupe 2 (27 (37%) vs 24 (19,4%), p 0,006), et à la durée induction-naissance plus longue (27,5 +/-9,1 vs 24,9 +/-9,3, p 0,016). Nous ne pouvons donc pas conclure concernant l'effet de la noradrénaline sur le pH fœtal dans notre étude.

La mesure du lactate réalisé au sang du cordon n'a pas été recueilli car non reporté sur le compte rendu d'accouchement, mais aurait pu être utile pour une interprétation plus fine du métabolisme néonatal.

Un critère régulièrement étudié comme critère néonatal est le score d'APGAR, reflet du bien être fœtal, notamment à 5 minutes de vie. Dans notre étude, seulement une patiente dans le groupe noradrénaline avait un APGAR < 7 à 5 minutes, synonyme de détresse fœtale, probablement car nous n'avons pas inclus les césariennes réalisées en urgence (83). Cette patiente bénéficiait d'une césarienne pour cardiopathie fœtale pouvant expliquer ce score. Nous avons donc décidé de ne pas étudier ce critère en raison du trop faible nombre d'événements. Les patientes dont l'enfant présentait un APGAR < 7 à 1 minute (4 patientes dont 2 dans chaque groupe), avaient subi une césarienne d'indication fœtale pouvant également justifier ce résultat.

5.8 Durée de l'hypotension artérielle

La durée de l'hypotension artérielle est un facteur de mauvais pronostic néonatal. Une baisse de 30 % de la PAS de référence, si elle n'est que transitoire, n'a pas d'influence sur les critères cliniques néonataux : le score d'APGAR, le caractère méconial ou non du liquide amniotique ou l'oxygénoréquérance à la naissance (84).

Une étude s'est alors intéressée aux conséquences à plus long terme : une hypotension artérielle inférieure à 2 minutes n'a pas de conséquence sur le développement neurocomportemental de l'enfant (78). En revanche au-delà de 4 minutes, des conséquences neurocomportementales apparaissent vers 4 à 7 jours de vie, telles qu'une baisse des réflexes de succion ou une baisse du tonus musculaire (85).

Sur ces arguments, nous avons donc défini une hypotension artérielle « prolongée » comme une hypotension supérieure à 4 minutes.

Dans notre étude, la noradrénaline semble réduire l'incidence de ces épisodes d'hypotension artérielle prolongée (OR 1,06 [0,42 ; 2,67], p 0,91) mais sans significativité. Ce résultat peut être la conséquence d'un manque de puissance de notre étude.

5.9 Facteurs prédictifs d'hypotension artérielle

Il existe des facteurs prédictifs d'hypotension artérielle après rachianesthésie en césarienne programmée (86). Parmi ceux-ci : les membranes non rompues, la césarienne en dehors du travail et la césarienne programmée sont présents chez toutes nos patientes incluses. L'anxiété préopératoire est également un facteur prédictif important (87). Nous n'avons pas pu définir a posteriori si nos patientes présentaient une anxiété, ce facteur n'a pas pu être recueilli. Nous n'avons donc pas réalisé d'appariement selon tous ces facteurs.

Selon les études, l'IMC des patientes influence (81) ou n'influence pas l'apparition d'hypotension artérielle (88). Devant le manque de données claires, nous avons donc décidé de réaliser un appariement selon ce critère.

Les études recherchant une méthode de prédiction précoce se contredisent concernant la fréquence cardiaque de base comme facteur prédictif. Il semblerait qu'une fréquence cardiaque de base élevée soit le reflet d'un important tonus sympathique et donc un risque plus important de développer une hypotension artérielle en cas de sympatholyse (89). Mais devant le manque de données solides sur le sujet, nous n'avons pas réalisé d'appariement sur ce critère.

La détermination de facteurs prédictifs peropératoires a pour objectif de traiter une hypotension artérielle avant même qu'elle ne soit objectivée. Le seul facteur ayant fait ses preuves actuellement est la tachycardie après rachianesthésie. Son apparition pouvant être multifactorielle dans ce contexte, il est difficile de l'utiliser seule, comme critère décisionnel lors de l'administration de catécholamines.

L'utilisation récente du NIRS à visée prédictive est prometteuse. Berlac et Al. étudient la relation entre l'oxygénation cérébrale mesurée et la survenue d'une hypotension artérielle. Celle-ci apparaît 81 secondes après la baisse de 5% de la ScO₂ (90). Cette baisse de 5% est donc un facteur précoce pouvant être utilisé pour traiter précocement les épisodes hypotensifs. Mais peu de centres utilisent le NIRS en pratique courante, nous n'avons donc pas pu l'utiliser dans cette étude rétrospective.

Le critère « saignement total » n'est pas prédictif d'hypotension artérielle dans ce contexte mais peut en être responsable s'il est important. Devant une relation directe et bien connue entre hémorragie per-opératoire et hypotension artérielle, nous avons également réalisé un appariement des patientes sur le critère « saignement total ». Néanmoins, il est rare que le saignement soit important avant le clampage du cordon qui intervient dans notre étude environ 23 minutes après l'induction, celui-ci ne doit donc avoir en réalité qu'un effet négligeable sur l'évaluation de nos critères avant clampage du cordon.

5.10 Autres mesures préventives

Un autre moyen de prévenir les épisodes d'hypotension artérielle est d'améliorer le retour veineux. Il faut pour cela, soit réduire la compression de la veine cave inférieure (VCI) par latérodéviations de l'utérus et remplissage vasculaire, soit réduire la stase veineuse dans les membres inférieurs par le port de bas de contention.

5.10.1 Bas de contention

Le port de bas de contention est moins efficace sur la prévention de l'hypotension artérielle que l'utilisation de phényléphrine, mais est plus efficace que la non intervention (91). Cela est expliqué par son effet contrant la veinodilatation. En revanche, son efficacité est inconstante et dépend du type et de l'intensité de la compression. Il n'existe pas de différence entre les bas de contention et la compression veineuse intermittente (92). En 2017 à Jeanne de Flandre, les patientes ne portaient pas systématiquement de système de compression veineuse, et celui-ci n'est pas mentionné dans les dossiers. Ce critère n'a donc été ni recueilli, ni appareillé.

5.10.2 Position de la patiente

La latérodéviatation utérine manuelle, ou à défaut le tilt latéral gauche, semblent tendre vers une réduction de l'incidence des épisodes d'hypotensions, sans différence sur la fréquence cardiaque et les critères néonataux (93,94). Elle permet de réduire la compression de la VCI. Le tilt minimum recommandée actuellement pour réduire la compression aorto-cave est de 15 degrés (95,96), même si il a été suggéré plus récemment que l'efficacité du tilt ne serait réelle qu'en cas de césarienne non programmée, et à partir de 30 degrés (97). Cette position permet d'obtenir de meilleures PAS, un meilleur débit cardiaque donc une baisse des doses nécessaires de phényléphrine, sans effet direct sur les critères néonataux. Elle doit être maintenue de l'anesthésie à l'incision, ce qui correspond au temps de stabilisation hémodynamique.

La latérodéviatation et le tilt étaient réalisés à Jeanne de Flandre lors de notre étude mais n'ont pas été consignés dans les comptes rendus d'anesthésie donc impossible à tracer. Nous ne savons donc pas, au même titre que le port de bas, si les patientes en ont bénéficié. Néanmoins lorsqu'une position latérale gauche était réalisée, celle-ci n'atteignait pas les 15 voire 30 degrés recommandés.

5.10.3 Remplissage vasculaire

Le pré-remplissage vasculaire utilisé initialement pour augmenter le volume sanguin total et donc le VES, n'est plus recommandé (25,98). En co-remplissage, les colloïdes n'ont pas démontré leur supériorité sur les cristalloïdes (11). Il faudrait maintenant préférer le co-remplissage rapide (en débit libre ou sous pression) de cristalloïdes (99), en titrant le volume suffisant, pendant 5 à 10 min après l'induction anesthésique (100). Nos patientes ont bénéficié de ce co-remplissage rapide par ringer lactate mais la quantité reçue ne peut pas être déterminée. En effet chaque poche de 500 ml de ringer lactate est reportée comme un événement ponctuel dans le logiciel d'anesthésie. La quantité perçue entre l'induction et le clampage du cordon est impossible à définir a posteriori et n'a donc pas fait partie du recueil de données, ce qui peut biaiser l'interprétation des résultats concernant l'hémodynamique.

5.11 Non inclusions et exclusions

Nous n'avons inclus dans notre étude que les césariennes programmées pour deux raisons :

- Diminuer les biais liés à l'hémodynamique maternelle pendant le travail. En effet pendant le travail, il existe une augmentation de la pression artérielle d'origine multifactorielle : la douleur, le facteur émotionnel important ainsi que l'auto-transfusion sanguine de 150 ml provoquée par chaque contraction utérine.
- Réduire les biais liés au pH fœtal. En effet, dans le cas de l'urgence, l'indication de la césarienne est souvent liée à une souffrance fœtale, impliquant alors une potentielle acidose préexistante.

Ainsi, nous n'avons pas inclus toutes les césariennes non programmées même si elles étaient réalisées sous rachianesthésie mais également les césariennes initialement programmées et réalisées en urgence sous rachianesthésie pour début de travail spontané (23 patientes non incluses).

Peu d'études étudiant l'hémodynamique maternelle et le pH néonatal après rachianesthésie, incluent donc les césariennes en urgence. D'ailleurs celles-ci sont le plus souvent réalisées sous anesthésie générale ou anesthésie péridurale.

De plus, ces situations semblent ne pas pouvoir être comparées aux césariennes programmées car dans le cas particulier de l'urgence, l'incidence de l'acidose fœtale est retrouvée similaire quel que soit le choix du vasopresseur : phényléphrine ou éphédrine (101,102).

Certaines des patientes ayant bénéficié d'une césarienne sous rachianesthésie, n'ont pas été incluses à l'étude car considérées comme « urgentes », pour anomalie du rythme cardiaque fœtal au monitoring (13 patientes), échec de version par manœuvre externe à terme (3 patientes), ou rupture spontanée des membranes sans modification du col ni contraction utérine (4 patientes).

Dans toutes ces situations, la césarienne étant réalisée en dehors du travail, l'hémodynamique maternelle aurait probablement pu être étudiée au même titre que dans une situation de césarienne programmée. Pour plus de rigueur et de comparabilité, nous avons décidé de nous en tenir aux césariennes strictement programmées.

Nous avons également décidé de ne pas inclure les césariennes programmées sous rachianesthésie chez les patientes pré-éclamptiques (10 patientes) ou hypertendues (préexistante ou gravidique) (18 patientes), définies comme ayant une PAS supérieure à 140mmHg (103). Peu d'études comparent les vasopresseurs chez les patientes pré-éclamptiques, et très peu abordent la noradrénaline (104). Dans ces situations, la PAS de base est souvent labile, et la PAS ciblée est mal définie. De plus, cette pathologie semble modifier la réponse aux catécholamines (105).

Chez les patientes présentant une pré-éclampsie sévère, il existe moins d'épisodes d'hypotensions artérielles et un moindre recours aux vasopresseurs (106). Ce phénomène est expliqué par un taux de catécholamines endogènes plus élevé et par plus grande sensibilité aux amines exogènes. Nous avons étendu cet argument aux pré-éclampsies non sévères.

Une étude a montré que chez ces patientes, une faible dose de phényléphrine (50 µg) en bolus suffisait, mieux qu'un bolus plus important d'éphédrine (15mg), à réverser les

effets de la rachianesthésie sur les RVS, la FC et le DC. Il faudrait donc préférer la phényléphrine, en bolus prophylactique uniquement et en réduisant la posologie (107). Pour ces patientes à Jeanne de Flandre en 2017, la césarienne était souvent réalisée en urgence. Lorsqu'elle était programmée, le protocole utilisé ne consistait pas toujours en une perfusion continue et la PAS de base était mal définie.

Les patientes non hypertendues mais sous antihypertenseurs (5 patientes sous bêtabloquants pour troubles du rythme cardiaque) ont été exclues car présentaient un risque de réponse hémodynamique modifiée à la sympatholyse.

Les patientes cardiopathes ont également été exclues pour plusieurs raisons. L'anesthésie loco régionale est le protocole de choix dans ces situations (108) mais il n'existe pas d'étude solide comparant les vasopresseurs chez ces patientes. Les recommandations sont basées sur des cases report. Il semble que le choix de l'amine tout comme le niveau de PAS cible dépendent de la cardiopathie sous-jacente. Par exemple, il faudrait privilégier la phényléphrine pour les cardiomyopathies obstructives (car pas d'effet bêta), dans les cas de rétrécissement aortique ou mitral (maintien des RVS) ou de cardiopathie ischémique (où une tachycardie serait délétère) ; à l'inverse l'éphédrine est préférable dans les cas d'insuffisance valvulaire où une bradycardie serait délétère. Or, le protocole de Jeanne de Flandre contient un mélange des deux amines.

De plus, l'intégralité des patientes cardiopathes qui ont bénéficié d'une césarienne programmée en 2017 à Jeanne de Flandre, ont bénéficié d'une péridurale seule d'induction lente et titrée. Elles n'ont donc d'emblée pas été incluses.

Pour des raisons évidentes, nous avons exclu secondairement les patientes n'ayant pas pu être attribuées à un groupe de l'étude car n'ayant pas reçu l'une ou l'autre des amines étudiées. Ont donc été exclues les patientes n'ayant pas reçu de catécholamines (1 patiente), les patientes ayant reçu un protocole puis des boli de l'autre (2 patientes) et celles ayant reçu un protocole que nous n'avons pas pu déterminer (7 patientes), le logiciel d'anesthésie indiquant seulement « PSE ».

Certaines patientes ont bénéficié d'une anesthésie générale secondaire, pour inefficacité partielle ou totale de la rachianesthésie. Celles pour qui cette anesthésie générale a eu lieu avant clampage du cordon ont été exclues car elles ont reçu des drogues ayant des effets directs sur l'hémodynamique maternelle (7 patientes). C'est également le cas des patientes ayant reçu des boli de propofol en dehors de toute anesthésie générale (8 patientes). Cet hypnotique ayant des propriétés vasodilatatrices, cela pouvait modifier l'interprétation des variations de PAS.

5.12 Sécurité de la noradrénaline

L'utilisation d'une catécholamine aussi puissante que la noradrénaline en dehors d'une unité de réanimation ou de soins intensifs suscite des inquiétudes quant à sa sécurité d'utilisation (109).

Il n'existe actuellement pas de noradrénaline pré diluée. Il faut pour chaque utilisation, procéder manuellement à la dilution d'une ampoule de 8 mg de noradrénaline (fortement concentrée) dans une poche de 500 ml de glucose 5 %. Cela entraîne d'un côté, un risque important de dilution approximative de la noradrénaline, et d'un autre, l'existence dans le bloc opératoire d'une poche de soluté contenant 8 mg de noradrénaline, qui si elle n'est pas immédiatement étiquetée, expose au risque de perfusion de cette poche comme soluté de remplissage en cas d'urgence. Dans notre étude, la poche de noradrénaline diluée était étiquetée par l'infirmier anesthésiste et laissée dans le bloc opératoire, ou dans la pièce jouxtant le bloc.

Afin de sécuriser la préparation et la conservation de la noradrénaline il faudrait utiliser des ampoules ou des poches pré-diluées, mais celles-ci ne sont pas encore commercialisées. A défaut, il faudrait préparer le mélange dans une poche non « percutable », type EMOLUER (Baxter), c'est-à-dire non utilisable sur voie veineuse comme soluté de remplissage, puis laisser celui-ci hors du bloc (en salle de réveil idéalement).

En milieu intensif, l'administration de la noradrénaline se fait sur voie veineuse centrale en partie pour sa veinotoxicité. En anesthésie obstétricale elle est utilisée diluée, sur voie veineuse périphérique, mais aucune étude n'a prouvé son innocuité locale à ces

concentrations. De potentiels effets secondaires n'ont pas été reportés chez nos patientes.

De plus, il faudrait l'utiliser sur voie veineuse dédié afin d'éviter les boli en cas d'injection sur la voie. Or, elle est souvent administrée sur la même voie que le remplissage vasculaire et autres boli de drogues ou d'antalgiques. Dans notre étude, des boli de catécholamines ont donc pu être réalisés via l'utilisation de la voie veineuse à d'autres effets. Nous n'avons pas la possibilité, a posteriori, de déterminer si une deuxième voie veineuse était utilisée.

Les questionnements sur la sécurité de la noradrénaline en anesthésie obstétricale concernent également ses effets sur le fœtus. Ngan Kee retrouvait un taux de catécholamines au cordon inférieur dans le groupe noradrénaline comparativement au groupe phényléphrine. Si son passage transplacentaire semble moindre, aucune étude n'a étudié son effet direct et ses conséquences sur le métabolisme fœtal. Notre étude étant rétrospective, nous n'avons pas étudié les taux de catécholamines au cordon.

5.13 Type d'étude

L'utilisation de la noradrénaline en anesthésie obstétricale n'a fait que très récemment preuve de son efficacité, et la question se pose donc quant à sa sécurité d'utilisation. De plus le protocole standard de la maternité Jeanne de Flandre, étant lui-même efficace, certains anesthésistes étaient réticents à l'utilisation de la

noradrénaline comme catécholamine de première intention. Une étude prospective randomisée n'a donc pas été réalisable.

L'étude recherchait l'efficacité de la noradrénaline en termes de survenue d'hypotension artérielle ainsi que son innocuité sur le pH fœtal, afin d'extrapoler les résultats de Ngan Kee à notre population et dans nos conditions de travail, pour à terme pouvoir réaliser une étude prospective randomisée avec consentement de l'intégralité de l'équipe anesthésique.

Nous avons décidé de réaliser cette étude sur l'intégralité de l'année 2017, dès la mise en place du nouveau protocole noradrénaline. Il semble néanmoins que notre étude, avec « seulement » 222 patientes, manque de puissance pour obtenir une significativité quant à certains critères secondaires. Il serait donc intéressant d'en poursuivre les inclusions sur les années suivantes.

5.14 Le protocole phényléphrine-éphédrine

Notre étude est une étude de pratique, nous l'avons donc réalisé en comparant la noradrénaline au protocole « standard » de Jeanne de Flandre contenant un mélange de phényléphrine et d'éphédrine. Or, c'est la phényléphrine qui est actuellement recommandée seule et en première intention (109). Afin d'étudier la supériorité réelle de la noradrénaline, il faut donc la comparer au gold standard: la phényléphrine utilisée seule.

Une modification du protocole local actuel, permettrait donc non seulement d'adapter nos pratiques aux recommandations, mais également d'avoir un groupe « contrôle » plus fiable lors d'études scientifiques.

5.15 La pression artérielle : mauvais marqueur du débit cardiaque

Notre étude étant rétrospective, nous avons utilisé la PAS mesurée en routine comme reflet de l'hémodynamique maternelle. Or, le débit utéroplacentaire et donc le débit cardiaque maternel est l'enjeu principal de notre problématique.

Lorsque le débit cardiaque est mesuré, ses variations sont plus corrélées aux variations de fréquence cardiaque qu'aux variations de PAS. La PAS ne serait donc pas le meilleur reflet du débit cardiaque maternel. Elle peut même être faussement rassurante quand elle est normale, notamment dans le cas des amines vasoconstrictrices pures comme la phényléphrine (110).

Afin d'appuyer nos propos sur la supériorité de la noradrénaline dans les situations de césariennes sous rachianesthésie, il faudrait donc réaliser une étude prospective randomisée utilisant le débit cardiaque maternel comme critère de jugement principal.

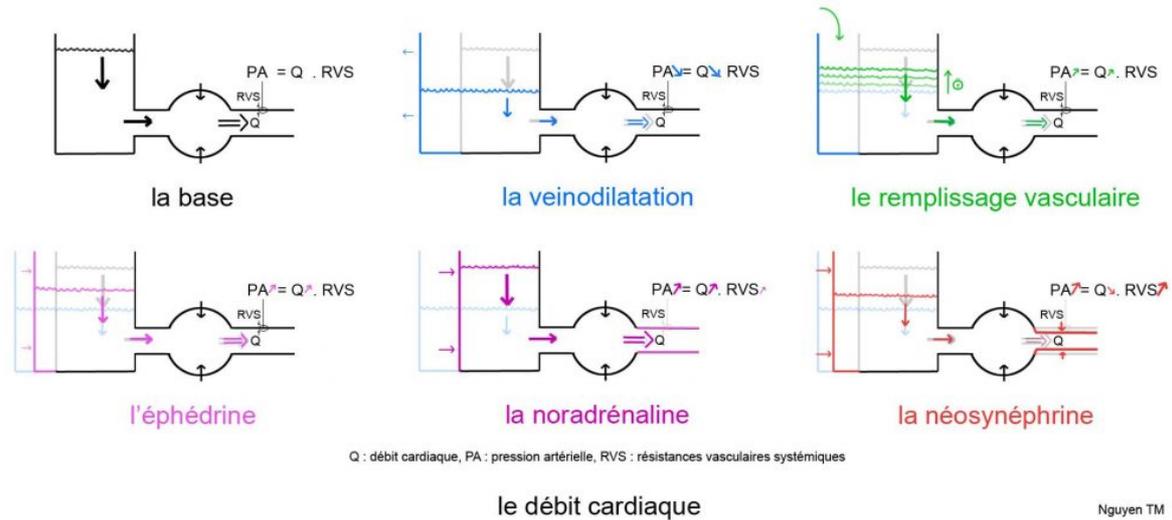
Nos résultats seront donc probablement confortés prochainement en France par l'essai randomisé PHENAD actuellement en cours de recrutement à Orléans, comparant l'efficacité de la noradrénaline versus phényléphrine sur le débit cardiaque maternel.

6 - CONCLUSION

Dans notre étude rétrospective sur l'année 2017 à Jeanne de Flandre, et malgré un manque de puissance, la noradrénaline était donc plus efficace que le protocole local phényléphrine-éphédrine pour réduire la survenue d'épisodes d'hypotensions artérielles après rachianesthésie en césarienne programmée. Ceux-ci étant délétères au nouveau-né, leur prévention est un des enjeux majeurs de l'anesthésie obstétricale. Ces résultats nécessitent d'être appuyés par des études prospectives randomisées comparant la noradrénaline à la phényléphrine seule, avec comme critère principal, le débit cardiaque maternel.

7 – ANNEXES

Annexe 1 : PHARMACOLOGIE DES AMINES



Annexe 2 : PROTOCOLES DE DILUTION DES AMINES

Groupe 1 :

Seringue de 30mL = 10 ml (2 ampoules) de phényléphrine 100 µg /ml + 20ml (2 ampoules) d'éphédrine 3 mg/ml.

Coût total du mélange : 12,96 €

Groupe 2 :

Une ampoule de 8 mg de noradrénaline dans une poche de glucose 5 % de 500 ml.

Seringue de 30 ml ensuite prélevée.

La poche « mère » est alors marquée comme contenant de la noradrénaline.

Coût total du mélange : 0,384 €.

8 - BIBLIOGRAPHIE

1. Chassard D, Bouvet L. Anesthésie pour césarienne. *Anesth Réanimation*. févr 2015;1(1):10-8.
2. Langesæter E, Dyer RA. Maternal haemodynamic changes during spinal anaesthesia for caesarean section: *Curr Opin Anaesthesiol*. juin 2011;24(3):242-8.
3. Dyer RA, Biccard BM. Ephedrine for spinal hypotension during elective caesarean section: the final nail in the coffin? *Acta Anaesthesiol Scand*. août 2012;56(7):807-9.
4. Mercier FJ, Bonnet M-P, De la Dorie A, Moufouki M, Banu F, Hanaf A, et al. [Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension]. *Ann Fr Anesth Reanim*. août 2007;26(7-8):688-93.
5. Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia*. juill 2005;60(7):636-53.
6. Roberts SW, Leveno KJ, Sidawi JE, Lucas MJ, Kelly MA. Fetal acidemia associated with regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. janv 1995;85(1):79-83.
7. Fitzgerald JP, Fedoruk KA, Jadin SM, Carvalho B, Halpern SH. Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia*. 18 sept 2019;anae.14841.
8. Butwick AJ, Columb MO, Carvalho B. Preventing spinal hypotension during Caesarean delivery: what is the latest? *Br J Anaesth*. févr 2015;114(2):183-6.
9. Ngan Kee WD, Khaw KS. Vasopressors in obstetrics: what should we be using? *Curr Opin Anaesthesiol*. juin 2006;19(3):238-43.

10. Ralston DH, Shnider SM, DeLorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*. avr 1974;40(4):354-70.
11. Mercier FJ, Augè M, Hoffmann C, Fischer C, Le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anesthesiol*. janv 2013;79(1):62-73.
12. Heesen M, Stewart A, Fernando R. Vasopressors for the treatment of maternal hypotension following spinal anaesthesia for elective caesarean section: past, present and future. *Anaesthesia*. mars 2015;70(3):252-7.
13. Veaser 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*. août 2012;56(7):810-6.
14. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental Transfer and Fetal Metabolic Effects of Phenylephrine and Ephedrine during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: *Anesthesiology*. sept 2009;111(3):506-12.
15. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, 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. *Anesthesiology*. oct 2009;111(4):753-65.
16. 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):1230-7.

17. Mets B. Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice?: *Anesth Analg.* mai 2016;122(5):1707-14.
18. Mohta M, Dubey M, Malhotra RK, Tyagi A. Comparison of the potency of phenylephrine and norepinephrine bolus doses used to treat post-spinal hypotension during elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* mai 2019;38:25-31.
19. Vallejo MC, Attaallah AF, Elzamzamy OM, Cifarelli DT, Phelps AL, Hobbs GR, et al. An open-label randomized controlled clinical trial for comparison of continuous phenylephrine versus norepinephrine infusion in prevention of spinal hypotension during cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth.* févr 2017;29:18-25.
20. Xu S, Shen X, Liu S, Yang J, Wang X. Efficacy and safety of norepinephrine versus phenylephrine for the management of maternal hypotension during cesarean delivery with spinal anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* févr 2019;98(5):e14331.
21. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized Double-blinded Comparison of Norepinephrine and Phenylephrine for Maintenance of Blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: *Anesthesiology.* avr 2015;122(4):736-45.
22. Ngan Kee WD. The use of vasopressors during spinal anaesthesia for caesarean section: *Curr Opin Anaesthesiol.* juin 2017;30(3):319-25.
23. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Khaw KS. Prophylactic Norepinephrine Infusion for Preventing Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: *Anesth Analg.* juin 2018;126(6):1989-94.
24. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tam Y-H, Ng FF, Lee SW. Performance of a closed-loop feedback computer-controlled infusion system for maintaining blood pressure

- during spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized controlled comparison of norepinephrine versus phenylephrine. *J Clin Monit Comput.* juin 2017;31(3):617-23.
25. 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.* janv 2018;73(1):71-92.
26. Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Jani J, Teunkens A, Missant C, Deprest J. Combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery: dose-dependent effects of hyperbaric bupivacaine on maternal hemodynamics. *Anesth Analg.* juill 2006;103(1):187-90, table of contents.
27. Simmons SW, Dennis AT, Cyna AM, Richardson MG, Bright MR. Combined spinal-epidural versus spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 oct 2019;10:CD008100.
28. Cooper DW. Caesarean delivery vasopressor management: *Curr Opin Anaesthesiol.* juin 2012;25(3):300-8.
29. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg.* févr 2004;98(2):483-90, table of contents.
30. 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. *Anesthesiology.* déc 2002;97(6):1582-90.
31. Thomas DG, Robson SC, Redfern N, Hughes D, Boys RJ. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth.* janv 1996;76(1):61-5.

32. Lin F-Q, Qiu M-T, Ding X-X, Fu S-K, Li Q. Ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean section: an updated meta-analysis. *CNS Neurosci Ther.* juill 2012;18(7):591-7.
33. 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.
34. Guo R, Xue Q, Qian Y, Hu Y, Tan J. The Effects of Ephedrine and Phenylephrine on Placental Vascular Resistance During Cesarean Section Under Epidural Anesthesia. *Cell Biochem Biophys.* déc 2015;73(3):687-93.
35. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Caesarean Section* [Internet]. London: RCOG Press; 2011 [cité 23 sept 2019]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115309/>
36. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology*. *Anesthesiology.* févr 2016;124(2):270-300.
37. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* avr 2015;122(4):736-45.
38. Atashkhoie S, Pourfathi H, Naghipour B, Meshgi S. The Effect of Prophylactic Infusion of Combined Ephedrin and Phenylephrine on Maternal Hemodynamic after

Spinal Anesthesia for Cesarean Section: A Randomized Clinical Trial. Iran J Med Sci. janv 2018;43(1):70-4.

39. Mercier FJ, Bonnet M-P, De la Dorie A, Moufouki M, Banu F, Hanaf A, et al. [Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension]. Ann Fr Anesth Reanim. août 2007;26(7-8):688-93.

40. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. Anesth Analg. oct 2008;107(4):1295-302.

41. Wang X, Shen X, Liu S, Yang J, Xu S. The Efficacy and Safety of Norepinephrine and Its Feasibility as a Replacement for Phenylephrine to Manage Maternal Hypotension during Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. BioMed Res Int. 2018;2018:1869189.

42. Ngan Kee WD. A Random-allocation Graded Dose-Response Study of Norepinephrine and Phenylephrine for Treating Hypotension during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. Anesthesiology. 2017;127(6):934-41.

43. McDonnell NJ, Paech MJ, Muchatuta NA, Hillyard S, Nathan EA. A randomised double-blind trial of phenylephrine and metaraminol infusions for prevention of hypotension during spinal and combined spinal-epidural anaesthesia for elective caesarean section. Anaesthesia. mai 2017;72(5):609-17.

44. Chappell D, Helf A, Gayer J, Eberhart L, Kranke P. Antihypotensiva bei Kaiserschnittentbindungen: Behandlung der arteriellen Hypotension mit Ephedrin, Phenylephrin und Akrinor® (Cafedrin/Theodrenalin) im Rahmen von Kaiserschnittentbindungen in Spinalanästhesie. Anaesthesist. avr 2019;68(4):228-38.

45. Cooper DW. Bolus Norepinephrine Administration and Fetal Acidosis at Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. *Anesth Analg.* 2018;126(3):1087.
46. Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* nov 2010;111(5):1221-9.
47. 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.
48. Lee AJ, Smiley RM. Phenylephrine Infusions during Cesarean Section Under Spinal Anesthesia: *Int Anesthesiol Clin.* 2014;52(2):29-47.
49. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, Lee BB. Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* mars 2004;98(3):815-21, table of contents.
50. Doherty A, Ohashi Y, Downey K, Carvalho JCA. Phenylephrine infusion versus bolus regimens during cesarean delivery under spinal anesthesia: a double-blind randomized clinical trial to assess hemodynamic changes. *Anesth Analg.* déc 2012;115(6):1343-50.
51. Heesen M, Kölhr S, Rossaint R, Straube S. Prophylactic phenylephrine for caesarean section under spinal anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* févr 2014;69(2):143-65.
52. das Neves JFNP, Monteiro GA, de Almeida JR, Sant'Anna RS, Bonin HB, Macedo CF. Phenylephrine for blood pressure control in elective cesarean section: therapeutic versus prophylactic doses. *Rev Bras Anesthesiol.* août 2010;60(4):391-8.

53. Siddik-Sayyid SM, Taha SK, Kanazi GE, Aouad MT. A randomized controlled trial of variable rate phenylephrine infusion with rescue phenylephrine boluses versus rescue boluses alone on physician interventions during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg.* mars 2014;118(3):611-8.
54. Onwochei DN, Ngan Kee WD, Fung L, Downey K, Ye XY, Carvalho JCA. Norepinephrine Intermittent Intravenous Boluses to Prevent Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Sequential Allocation Dose-Finding Study. *Anesth Analg.* 2017;125(1):212-8.
55. Gao L, Zheng G, Han J, Wang Y, Zheng J. Effects of prophylactic ondansetron on spinal anesthesia-induced hypotension: a meta-analysis. *Int J Obstet Anesth.* nov 2015;24(4):335-43.
56. Heesen M, Klimek M, Hoeks SE, Rossaint R. Prevention of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension During Cesarean Delivery by 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis and Meta-regression. *Anesth Analg.* 2016;123(4):977-88.
57. Sia ATH, Tan HS, Sng BL. Closed-loop double-vasopressor automated system to treat hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: a preliminary study. *Anaesthesia.* déc 2012;67(12):1348-55.
58. Ngan Kee WD. The use of vasopressors during spinal anaesthesia for caesarean section: *Curr Opin Anaesthesiol.* juin 2017;30(3):319-25.
59. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, Tam YH. Randomized comparison of closed-loop feedback computer-controlled with manual-controlled infusion of phenylephrine for maintaining arterial pressure during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Br J Anaesth.* janv 2013;110(1):59-65.

60. Sng BL, Tan HS, Sia ATH. Closed-loop double-vasopressor automated system vs manual bolus vasopressor to treat hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. janv 2014;69(1):37-45.
61. Sng BL, Du W, Lee MX, Ithnin F, Mathur D, Leong WL, et al. Comparison of double intravenous vasopressor automated system using nexfin versus manual vasopressor bolus administration for maintenance of haemodynamic stability during spinal anaesthesia for caesarean delivery: A randomised double-blind controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. janv 2018;1.
62. Mohta M, Harisinghani P, Sethi AK, Agarwal D. Effect of different phenylephrine bolus doses for treatment of hypotension during spinal anaesthesia in patients undergoing elective caesarean section. *Anaesth Intensive Care*. janv 2015;43(1):74-80.
63. George RB, McKeen D, Columb MO, Habib AS. Up-down determination of the 90% effective dose of phenylephrine for the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg*. 1 janv 2010;110(1):154-8.
64. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*. avr 2004;92(4):469-74.
65. Hasanin A, Amin S, Refaat S, Habib S, Zayed M, Abdelwahab Y, et al. Norepinephrine versus phenylephrine infusion for prophylaxis against post-spinal anaesthesia hypotension during elective caesarean delivery: A randomised controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 30 mars 2019;

66. 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.* sept 2010;54(8):909-21.
67. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth.* avr 2004;92(4):469-74.
68. Sng BL, Wang H, Assam PN, Sia AT. Assessment of an updated double-vasopressor automated system using Nexfin for the maintenance of haemodynamic stability to improve peri-operative outcome during spinal anaesthesia for caesarean section. *Anaesthesia.* juin 2015;70(6):691-8.
69. Martina JR, Westerhof BE, van Goudoever J, de Beaumont EMFH, Truijen J, Kim Y-S, et al. Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with Nexfin®. *Anesthesiology.* mai 2012;116(5):1092-103.
70. Hirose N, Kondo Y, Maeda T, Suzuki T, Yoshino A. Relationship between regional cerebral blood volume and oxygenation and blood pressure during spinal anesthesia in women undergoing cesarean section. *J Anesth.* 2016;30(4):603-9.
71. Hirose N, Kondo Y, Maeda T, Suzuki T, Yoshino A, Katayama Y. Oxygen Supplementation is Effective in Attenuating Maternal Cerebral Blood Deoxygenation After Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Adv Exp Med Biol.* 2016;876:471-7.
72. Cooperman LH. Effects of anaesthetics on the splanchnic circulation. *Br J Anaesth.* sept 1972;44(9):967-70.
73. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology.* févr 2003;98(2):530-47.
75. 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.* août 2012;56(7):810-6.

76. Roberts SW, Leveno KJ, Sidawi JE, Lucas MJ, Kelly MA. Fetal acidemia associated with regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* janv 1995;85(1):79-83.

77. 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.

78. 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.

79. Okudaira S, Suzuki S. Influence of spinal hypotension on fetal oxidative status during elective cesarean section in uncomplicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* avr 2005;271(4):292-5.

80. 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.

81. Hendriks M. Quels sont les facteurs de risque de la survenue d'une acidose néonatale sévère en cas de césarienne programmée sous rachianesthésie ? Une étude cas-témoins, 2019.

82. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Miodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *J Pediatr.* janv 1993;122(1):115-9.

83. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. *Lancet Lond Engl.* 15 nov 2014;384(9956):1749-55.

84. Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Todris L, Etchin A, Kuint J. Maternal hypotension during elective cesarean section and short-term neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2010;202(1):56.e1-5.
85. Hollmen AI, Jouppila R, Koivisto M, Maatta L, Pihlajaniemi R, Puukka M, et al. Neurologic activity of infants following anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology.* mai 1978;48(5):350-6.
86. Martínez Navas A, Echevarría Moreno M, Gómez Reja P, Merino Grande S, Caba Barrientos F, Rodríguez Rodríguez R. [Multivariate study of risk factors for arterial hypotension in pregnant patients at term undergoing Caesarean section under subarachnoid anesthesia]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* mai 2000;47(5):189-93.
87. Orbach-Zinger S, Ginosar Y, Elliston J, Fadon C, Abu-Lil M, Raz A, et al. Influence of preoperative anxiety on hypotension after spinal anaesthesia in women undergoing Caesarean delivery. *Br J Anaesth.* déc 2012;109(6):943-9.
88. Ngaka TC, Coetzee JF, Dyer RA. The Influence of Body Mass Index on Sensorimotor Block and Vasopressor Requirement During Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery. *Anesth Analg.* 2016;123(6):1527-34.
89. Frölich MA, Caton D. Baseline heart rate may predict hypotension after spinal anesthesia in prehydrated obstetrical patients. *Can J Anaesth J Can Anesth.* févr 2002;49(2):185-9.
90. Berlac PA, Rasmussen YH. Per-operative cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) predicts maternal hypotension during elective caesarean delivery in spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth.* janv 2005;14(1):26-31.
91. Kuhn JC, Hauge TH, Rosseland LA, Dahl V, Langesæter E. Hemodynamics of Phenylephrine Infusion Versus Lower Extremity Compression During Spinal

Anesthesia for Cesarean Delivery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg.* avr 2016;122(4):1120-9.

92. Carvalho B, Zheng LL, Butwick A. Comparative Effectiveness of Lower Leg Compression Devices Versus Sequential Compression Devices to Prevent Postspinal Hypotension During Cesarean Delivery. *Anesth Analg.* 2017;124(2):696-7.

93. Cluver C, Novikova N, Hofmeyr GJ, Hall DR. Maternal position during caesarean section for preventing maternal and neonatal complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 mars 2013;(3):CD007623.

94. Yamamoto N. [A study on spinal anesthesia for cesarean section--with special reference to left uterus displacement device (LUDD)]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* déc 1985;37(12):2837-46.

95. Lee AJ, Landau R, Mattingly JL, Meenan MM, Corradini B, Wang S, et al. Left Lateral Table Tilt for Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia Has No Effect on Neonatal Acid-Base Status: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2017;127(2):241-9.

96. Lee SWY, Khaw KS, Ngan Kee WD, Leung TY, Critchley L a. H. Haemodynamic effects from aortocaval compression at different angles of lateral tilt in non-labouring term pregnant women. *Br J Anaesth.* déc 2012;109(6):950-6.

97. Lee AJ, Landau R. Aortocaval Compression Syndrome: Time to Revisit Certain Dogmas. *Anesth Analg.* 2017;125(6):1975-85.

98. Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* juin 2010;23(3):304-9.

99. Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, Du Toit P, Meyer M, Torr G, et al. Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section. *Anaesth Intensive Care.* juin 2004;32(3):351-7.

100. 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.
101. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lau TK, Ng FF, Chui K, Ng KL. Randomised double-blinded comparison of phenylephrine vs ephedrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for non-elective Caesarean section*. *Anaesthesia*. déc 2008;63(12):1319-26.
102. Xu C, Liu S, Huang Y, Guo X, Xiao H, Qi D. Phenylephrine vs ephedrine in cesarean delivery under spinal anesthesia: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Surg*. déc 2018;60:48-59.
103. National Guideline Alliance (UK). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 [cité 26 sept 2019]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546004/>
104. Wang X, Mao M, Liu S, Xu S, Yang J. A Comparative Study of Bolus Norepinephrine, Phenylephrine, and Ephedrine for the Treatment of Maternal Hypotension in Parturients with Preeclampsia During Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. *Med Sci Monit*. 9 févr 2019;25:1093-101.
105. Mohta M, Duggal S, Chilkoti GT. Randomised double-blind comparison of bolus phenylephrine or ephedrine for treatment of hypotension in women with pre-eclampsia undergoing caesarean section. *Anaesthesia*. juill 2018;73(7):839-46.
106. Aya AGM, Mangin R, Vialles N, Ferrer J-M, Robert C, Ripart J, et al. Patients with severe preeclampsia experience less hypotension during spinal anesthesia for

elective cesarean delivery than healthy parturients: a prospective cohort comparison. *Anesth Analg.* sept 2003;97(3):867-72.

107. Dyer RA, Daniels A, Vorster A, Emmanuel A, Arcache MJ, Schulein S, et al. Maternal cardiac output response to colloid preload and vasopressor therapy during spinal anaesthesia for caesarean section in patients with severe pre-eclampsia: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia.* janv 2018;73(1):23-31.

108. Langesaeter E, Dragsund M, Rosseland LA. Regional anaesthesia for a Caesarean section in women with cardiac disease: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand.* janv 2010;54(1):46-54.

109. Carvalho B, Dyer RA. Norepinephrine for Spinal Hypotension during Cesarean Delivery: Another Paradigm Shift? *Anesthesiology.* avr 2015;122(4):728-30.

110. 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.* févr 2017;37:43-8.

AUTEUR : LONS

Prénom : Marine

Date de Soutenance : 26 Novembre 2019

Titre de la Thèse :

Prévention et traitement de l'hypotension artérielle après rachianesthésie en césarienne programmée : une étude de pratique rétrospective comparant phényléphrine-éphédrine et noradrénaline.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Anesthésie - Réanimation

Mots-clés : hypotension artérielle, rachianesthésie, césarienne programmée, phényléphrine, éphédrine, noradrénaline, pH fœtal.

Contexte : La majorité des césariennes programmées se déroulent sous rachianesthésie. Cette technique anesthésique induit une sympatholyse rapide ayant pour conséquence une baisse de la pression artérielle qui peut s'accompagner d'une souffrance fœtale.

Objectif : Comparer l'utilisation de la noradrénaline au protocole local phényléphrine-éphédrine, sur la prévention et le traitement de l'hypotension après rachianesthésie en césarienne programmée.

Matériels et méthodes : Étude de pratique rétrospective, observationnelle et mono centrique menée sur l'année 2017 à l'hôpital Jeanne de Flandre, chez les patientes ayant bénéficié d'une césarienne programmée sous rachianesthésie. Celles-ci ont reçu à visée préventive soit le protocole local phényléphrine-éphédrine (groupe 1), soit le nouveau protocole noradrénaline (groupe 2). La survenue d'une hypotension artérielle était définie comme une baisse de 20 % de la pression artérielle systolique (PAS) de référence. Elle était sévère si la baisse représentait 40 % de la PAS de référence. Une acidose néonatale était définie comme un pH < 7,20.

Résultats : Sur les 222 patientes incluses, 25 ont été exclues, les groupe 1 et 2 se composaient alors respectivement de 124 et 73 patientes. Dans le groupe 2, la survenue d'hypotension artérielle était plus rare (35 (48,6 %) vs 72 (62,6 %), avec une tendance avant ajustement (OR 0,57 [0,31-1,03], p 0,06) et une différence significative après ajustement (OR 0,42 [0,21-0,83], p 0,013). On retrouvait également statistiquement moins d'hypotension artérielle sévère : 4 (5,6 %) vs 21 (18,3 %), (OR 0,26 [0,09-0,80], p 0,019). Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant le pH néonatal.

Conclusion : L'utilisation de noradrénaline selon le protocole de Jeanne de Flandre en 2017 a donc démontré sa supériorité sur le protocole local pour prévenir l'hypotension artérielle après rachianesthésie en césarienne programmée. Elle permettait de réduire la survenue d'hypotensions artérielles et d'hypotensions artérielles sévères, sans effet délétère sur le pH néonatal.

Composition du Jury :

Président : Pr Benoît TAVERNIER

Assesseurs : Pr Gilles LEBUFFE, Pr Damien SUBTIL, Dr Benjamin CONSTANS