

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Hémodynamique maternelle en césarienne sous rachianesthésie :  
étude rétrospective comparative en score de propension de  
l'incidence de l'hypotension artérielle entre deux  
stratégies de vasopresseurs prophylactiques**

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2022 à 16 heures  
au Pôle Recherche

**par Guillaume PRÉVOT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Louise GHESQUIERE**

**Madame le Docteur Anne-Frédérique DALMAS**

**Monsieur le Docteur Benjamin CONSTANS**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Max GONZALEZ ESTEVEZ**

---

# Avertissement

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

# Sigles

<b>ASA</b>	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
<b>BPM</b>	Battements par minute
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>ED</b>	Dose efficace
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IPTW</b>	<i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>
<b>PAS</b>	Pression Artérielle Systolique
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhée
<b>SAP</b>	Seringue Auto-Pulsée

# Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	3
Sommaire .....	4
Introduction.....	7
Matériel et méthodes .....	10
1 Design de l'étude.....	10
2 Extraction de données.....	13
3 Analyse statistique .....	14
Résultats.....	17
1 Description des patientes à l'inclusion .....	17
2 Score de propension .....	21
3 Comparaison des critères de jugement.....	22
Discussion .....	24
1 Principaux résultats .....	24
2 Discussion des résultats.....	24
2.1 Descriptif de notre population.....	24
2.2 Incidence et profondeur de l'hypotension artérielle.....	25
2.2.1 Comparaison des deux groupes.....	25

2.2.2	Incidence de l'hypotension artérielle dans le groupe « éphédrine-phényléphrine » .....	27
2.2.3	Incidence de l'hypotension artérielle dans le groupe « noradrénaline » .....	28
2.3	Impact du vasopresseur sur la fréquence cardiaque .....	29
2.4	Adaptation néonatale à la vie extra-utérine .....	30
3	Discussion de la méthode .....	31
3.1	Protocole d'induction de la rachianesthésie .....	31
3.2	Administration prophylactique du vasopresseur.....	32
3.3	Posologies des vasopresseurs.....	32
3.3.1	Mélange éphédrine-phényléphrine .....	32
3.3.2	Noradrénaline .....	33
3.4	Définition de l'hypotension artérielle.....	33
3.5	Choix de la pression artérielle systolique de base .....	33
3.6	Choix d'analyser les modifications de la fréquence cardiaque.....	35
3.7	Durée de l'hypotension artérielle .....	36
3.8	Exclusion des patientes présentant une pré-éclampsie .....	36
3.9	Choix de l'utilisation du score de propension .....	37
4	Forces et limites .....	37
5	Perspectives cliniques.....	40
	Conclusion.....	42
	Liste des tables.....	43

Liste des figures .....	44
Références .....	45

# Introduction

En France, le taux d'accouchements par césarienne était de 20,4 % en 2016 [1]. Celles-ci sont réalisées sous rachianesthésie dans 60 % des cas [2]. Cette technique d'anesthésie aboutit à une sympatholyse étendue, qui entraîne une vasodilatation et une chute des résistances vasculaires artérielles systémiques, et une vasoplégie veineuse à l'origine d'une diminution du retour veineux, majorée par la compression cave de l'utérus gravide. Ces mécanismes aboutissent à une augmentation du risque d'hypotension artérielle après induction anesthésique [3]. En effet, sans prophylaxie adéquate, 80 % des patientes développent une hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne [4]. Celle-ci peut avoir des conséquences d'une part maternelles telles que l'apparition d'une bradycardie réflexe (Bezold-Jarisch) de nausées-vomissements, de dyspnée ou de troubles de conscience, et d'autre part fœtales telles que l'acidose néonatale et la diminution du score d'Apgar (la perfusion utéro-placentaire étant peu autorégulée) [5]. Dans ce contexte, plusieurs vasopresseurs ont été proposés pour contrer les effets hémodynamiques de la rachianesthésie en milieu obstétrical.

L'éphédrine était le vasopresseur de choix à partir des années 1970 [6]. Celui-ci a des effets directs (stimulation des récepteurs  $\beta$ -2) et surtout indirects (stimulation des fibres nerveuses post-ganglionnaires entraînant un relargage de noradrénaline endogène) sur le système nerveux sympathique. Devant la mise en évidence de conséquences métaboliques fœtales défavorables (acidose liée à une stimulation aérobie du cycle de Krebs et augmentation de la lactatémie) liées à son passage placentaire très

important [7], la phényléphrine a progressivement été proposée comme alternative dans la littérature et s'est progressivement imposée en pratique clinique.

La phényléphrine n'a qu'une action directe sur les récepteurs  $\alpha$ -1, elle est donc vasoconstrictrice pure. Ses effets indirects sont minimes. En raison de son absence d'effets  $\beta$  à doses cliniques, celle-ci n'entraîne pas de tachycardie, mais au contraire plutôt une bradycardie en réaction à l'augmentation de la postcharge du ventricule gauche, que l'on qualifie de bradycardie réflexe [5,6]. De ce fait, il a été proposé au début des années 2000 d'associer éphédrine et phényléphrine prophylactiques pour tenter de maintenir la pression artérielle maternelle tout en assurant une stabilité de la fréquence cardiaque. *Mercier et al.* ont confirmé l'intérêt de cette association en 2001 [8]. De nombreuses équipes (dont celle de la Maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille) ont alors adopté ce protocole de vasopresseurs. La méta-analyse de *Heesen et al.* parue en 2014 a ensuite confirmé l'intérêt de cette association en comparaison à l'éphédrine seule [9].

Toutefois, à partir de l'année 2010, la phényléphrine seule commence à être considérée comme vasopresseur de premier choix [10] en raison de ses effets métaboliques fœtaux moins importants que l'éphédrine, notamment du fait de son passage placentaire très faible [7]. Ceci est confirmé en 2018 dans le consensus international sur la prise en charge de l'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne [5].

À partir de 2015, d'autres équipes proposent d'utiliser la noradrénaline comme alternative à la phényléphrine, notamment du fait de sa tendance théorique à une

moindre diminution de la fréquence cardiaque maternelle en raison de son effet  $\beta$  chronotrope positif. Le rationnel était de limiter la bradycardie réflexe maternelle, avec moins de diminution du débit cardiaque, tout en préservant un effet  $\alpha$ -agoniste similaire à celui de la phényléphrine [3,11,12]. Cette hypothèse semble se confirmer dans la littérature : l'utilisation de la noradrénaline, en comparaison à la phényléphrine, aboutit à des pressions artérielles systoliques conservées avec un meilleur débit cardiaque maternel [13]. D'autres travaux appuient ces résultats entre 2017 et 2021 [14–21]. En ce sens, le consensus international de 2018 suggère que la noradrénaline pourrait avoir un avantage sur la phényléphrine, mais que d'autres travaux étudiant son efficacité et ses potentiels effets indésirables maternels et fœtaux sont attendus [5]. Certaines équipes utilisent la noradrénaline très diluée (4 à 20  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) à visée prophylactique, notamment à Jeanne de Flandre depuis 2013-2014.

La Maternité du CHU de Lille utilise donc actuellement au choix deux protocoles de vasopresseurs administrés par seringue auto-pulsée : soit l'association éphédrine-phényléphrine, soit la noradrénaline très diluée. À notre connaissance, aucune étude n'a comparé ces 2 stratégies de vasopresseurs prophylactiques, et il existe un rationnel pharmacologique permettant de penser que l'association éphédrine-phényléphrine (aux concentrations utilisées dans notre centre) pourrait être moins efficace que la noradrénaline en termes de prévention de l'hypotension maternelle. Au vu de l'importance de prévenir l'hypotension artérielle et ses conséquences maternelles et néonatales potentiellement défavorables, notre objectif était donc de comparer l'impact de ces 2 stratégies de vasopresseurs prophylactiques sur l'incidence de l'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne.

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

Cette étude s'est déroulée au bloc obstétrical de la maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre du CHU de Lille.

Le critère d'inclusion était la réalisation d'une césarienne sous rachianesthésie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2020. Le recueil a été effectué de façon rétrospective après requête informatique (cf. infra).

Les critères d'exclusion étaient :

- Pré-éclampsie identifiée
- Grossesse multiple
- En cas de péri-rachianesthésie combinée : injection péridurale d'anesthésiques locaux ou de clonidine avant la naissance
- Conversion en anesthésie générale avant la naissance
- Utilisation d'une sédation intraveineuse maternelle pouvant modifier l'hémodynamique maternelle avant la naissance (injection de propofol)
- Administration de vasopresseurs avant l'induction anesthésique
- Données manquantes (aucune donnée tensionnelle disponible entre l'arrivée et la naissance)
- Indication et/ou moment de césarienne (en cours/en dehors du travail) non connus

A leur arrivée au bloc opératoire, les patientes étaient monitorées par un contrôle continu du rythme cardiaque et du tracé électrocardioscopique, une mesure non-invasive discontinue de la pression artérielle au brassard oscillométrique, et par une mesure continue de la saturation pulsée en oxygène par oxymètre de pouls. Ces données recueillies par le scope multiparamétrique étaient reportées automatiquement dans le logiciel d'anesthésie Diane® (BowMedical, 80090 – Amiens).

Deux voies veineuses périphériques de bon calibre, au minimum 18G, étaient mises en place. La patiente était ensuite placée en position assise. Après aseptie chirurgicale stricte, la rachianesthésie était effectuée par l'anesthésiste ou par l'interne en anesthésie. Après ponction de l'espace intrathécal, il était injecté un mélange de bupivacaïne hyperbare (dont la posologie était laissée au choix de l'anesthésiste), de 2,5 µg de sufentanil et de 100 µg de morphine.

Dans le même temps était débutée l'administration prophylactique du vasopresseur via seringue auto-pulsée (SAP), choisi selon les habitudes de l'anesthésiste en charge de la patiente. La tartrate de noradrénaline était administrée à une concentration de 16 µg.mL<sup>-1</sup> et le mélange éphédrine-phényléphrine était administré à une concentration respectivement de 2 mg.mL<sup>-1</sup> et de 33 µg.mL<sup>-1</sup>. La vitesse initiale de la SAP était laissée au choix de l'anesthésiste, et celle-ci pouvait ensuite être librement modifiée, arrêtée ou reprise par l'anesthésiste. La réalisation de bolus supplémentaires de vasopresseurs (éphédrine à 3 mg.mL<sup>-1</sup> ou tartrate de noradrénaline à 16 µg.mL<sup>-1</sup>) était possible si nécessaire. Aucun praticien n'utilisait de bolus curatif de phényléphrine pure. Les posologies de chaque traitement administré étaient reportées manuellement dans le logiciel d'anesthésie Diane®.

La patiente était ensuite placée en décubitus dorsal. La pression artérielle était mesurée de façon rapprochée (la plupart du temps toutes les minutes). Les autres modalités de prévention de l'hypotension maternelle étaient également laissées à la discrétion de l'équipe d'anesthésie (tilt de la table opératoire, latéro-déviations manuelles de l'utérus, remplissage vasculaire, administration d'antagonistes sérotoninergiques), sachant qu'un protocole de service assurait que toutes les patientes portaient des bas de contention élastique dès le bloc opératoire. Un test de sensibilité au froid évaluait le niveau céphalique du bloc sensitif, avec un objectif de niveau T6 à T4, et l'incision chirurgicale pouvait ensuite débuter.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une hypotension artérielle maternelle (définie comme une pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 80% de la PAS de référence) entre l'induction et la naissance. La PAS de référence était définie comme la première mesure de PAS à l'entrée en salle d'intervention.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La profondeur de l'hypotension artérielle
- La diminution maximale de la fréquence cardiaque
- La nécessité de recourir à des bolus de vasopresseurs « de rattrapage »

## 2 Extraction de données

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Maternelles :
  - Âge, poids, taille, IMC
  - Score ASA
  - Parité
- Obstétricales :
  - Âge gestationnel à l'accouchement
  - Indication de césarienne
  - Césarienne en cours ou en dehors du travail
  - Quantité de liquide amniotique
- Anesthésiques :
  - Doses de bupivacaïne, sufentanil et morphine dans la rachianesthésie
  - Débit initial de noradrénaline, éphédrine ou phényléphrine
  - Doses totales de noradrénaline, éphédrine ou phényléphrine reçues
  - Administration de bolus de vasopresseurs de rattrapage
  - Niveau métamérique sensitif céphalique
- Chirurgicales :
  - PAS à l'entrée en salle d'intervention
  - PAS la plus basse entre induction et naissance
  - Fréquence cardiaque à l'induction
  - Fréquence cardiaque la plus basse entre induction et naissance
  - Durée entre induction et PAS la plus basse
  - Durée entre induction et naissance

- Néonatales :
  - Poids du nouveau-né
  - pH artériel et veineux au cordon
  - PaO<sub>2</sub> et PaCO<sub>2</sub> artériels et veineux au cordon
  - Bicarbonates, Base Excess et lactate artériels et veineux au cordon

Les données anthropométriques des patientes ainsi que leur classification ASA étaient récupérées dans la consultation d'anesthésie du logiciel Diane<sup>®</sup> ou à défaut dans le logiciel Sillage<sup>®</sup> (groupement d'intérêt public SIB, 35065 – Rennes).

Les données obstétricales tels que la parité, le terme de grossesse et l'indication de césarienne étaient récupérées dans les dossiers Sillage<sup>®</sup> obstétricaux des patientes.

Les données néonatales tels que le poids du nouveau-né et la gazométrie au cordon étaient récupérées dans les dossiers Sillage<sup>®</sup> correspondants.

Les constantes physiologiques de monitoring des patientes, les drogues administrées et la quantité de liquide amniotique étaient récupérées dans l'onglet « per-opératoire » du logiciel Diane<sup>®</sup>.

### **3 Analyse statistique**

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (*i.e.* 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

L'incidence de l'hypotension artérielle maternelle a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et a été comparée entre les deux groupes de traitement par un modèle de Cox bivariés. Le Hazard Ratio et son intervalle de confiance à 95% obtenus à partir du modèle a été reporté dans les tableaux comme taille d'effet avec le groupe « éphédrine-phényléphrine » comme référence. Les hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité ont été vérifiées à l'aide de l'analyse des résidus de Schoenfeld et de Martingale.

La différence des moyennes entre les deux groupes de traitement pour le pourcentage de diminution maximale de la fréquence cardiaque par rapport à l'induction et pour le pourcentage de diminution maximale de pression artérielle systolique par rapport à la mesure de référence a été mesurée à l'aide d'un modèle linéaire généralisé. Les résidus studentisés des variables quantitatives ont été vérifiés.

L'association entre le besoin en bolus et le groupe de traitement a été évaluée par un modèle de régression logistique. L'Odd-Ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95% a été reporté dans les tableaux comme taille d'effet avec le groupe « éphédrine-phényléphrine » comme référence.

Afin de tenir compte des facteurs de confusion définis *a priori*, nous avons comparé les résultats sans ajustement et en utilisant l'ajustement par pondération inverse sur le score de propension. Pour estimer ce score de propension, nous avons utilisé un modèle de régression logistique multivarié avec le groupe de traitement comme variable à expliquer, incluant les facteurs de confusion suivants, définis *a priori* : âge, IMC, score ASA, âge gestationnel, moment de réalisation de la césarienne (avant ou

pendant le travail), pression artérielle systolique de référence, fréquence cardiaque à l'induction anesthésique, dose de bupivacaïne, durée induction-naissance, quantité de liquide amniotique, et poids du nouveau-né. Ces facteurs correspondent à des facteurs de risque connus [22–35] ou suspectés de survenue d'une hypotension artérielle maternelle. Les résultats n'ont pas été ajustés sur le niveau métamérique sensitif céphalique en raison de nombreuses données manquantes. En effet, bien qu'il soit systématiquement recherché cliniquement, celui-ci est en pratique très inconstamment renseigné dans les dossiers d'anesthésie Diane®.

Les données manquantes sur les variables à expliquer et les facteurs d'ajustement ont été imputées par des imputations multiples ( $m=10$ ). Les variables quantitatives ont été imputées par la méthode *predictive mean matching method* et les variables qualitatives par des modèles de régression logistiques binaire ou multinomiale, selon le nombre des modalités. Les règles de Rubin ont été utilisées pour combiner les estimations obtenues dans chaque tableau de données imputées.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

# Résultats

## 1 Description des patientes à l'inclusion

Du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2020, 1683 patientes ont bénéficié d'une césarienne réalisée sous rachianesthésie à la maternité Jeanne de Flandre du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille. 1264 d'entre elles ont été analysées : 596 patientes (47 %) ont reçu l'association éphédrine-phényléphrine, et 668 patientes (53 %) ont reçu de la noradrénaline (cf. Figure 1. Flow chart).

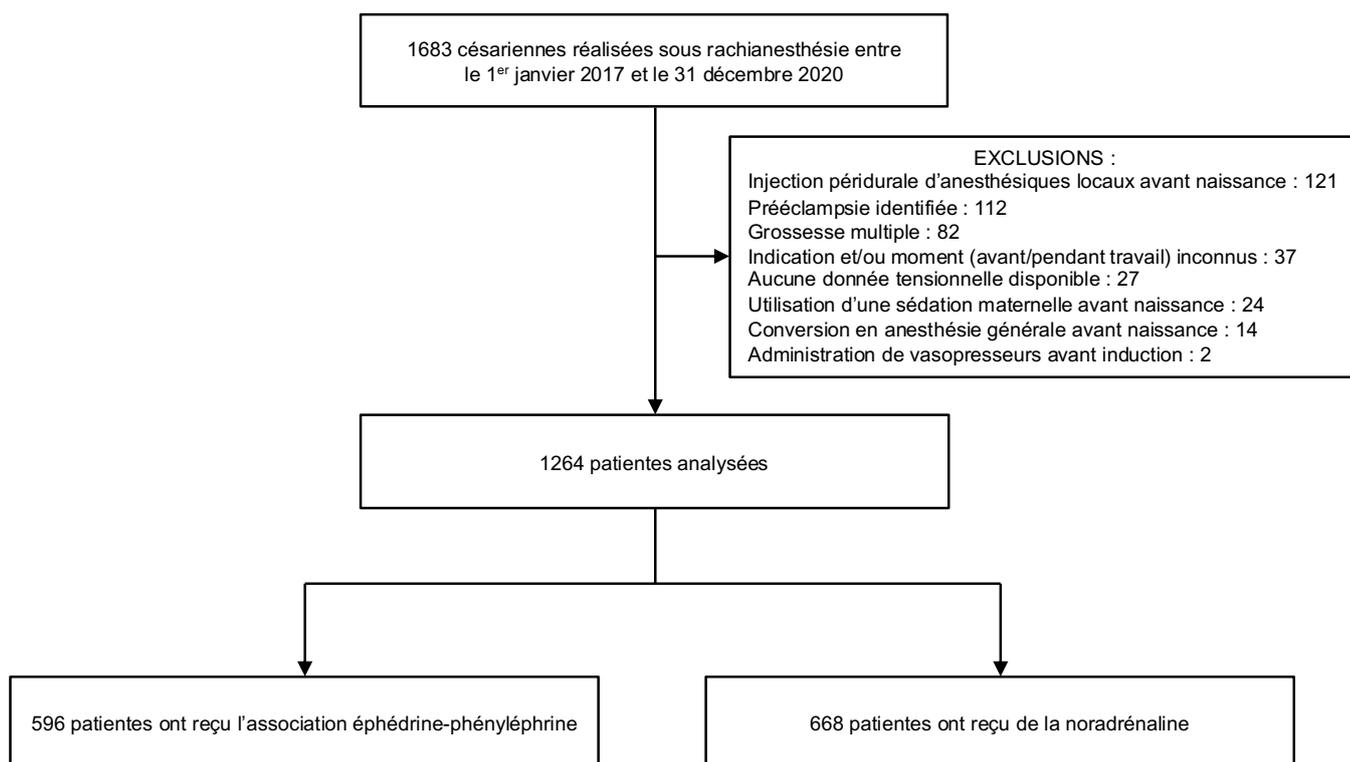


Figure 1. Flow chart

L'âge moyen des patientes était de  $32 \pm 6$  ans et l'IMC médian de 26 (22 ; 30)  $\text{kg.m}^{-2}$ . 69 % des patientes étaient classées ASA 1. L'âge gestationnel médian était de 39 (38 ; 39) semaines d'aménorrhée. La césarienne était réalisée en dehors du travail obstétrical dans 83 % des cas. La pression artérielle systolique de référence moyenne était de 130 mmHg. La fréquence cardiaque moyenne à l'induction était de 96 battements par minute. La dose de bupivacaïne médiane était de 10 (10 ; 10) mg. La vitesse initiale médiane de la seringue auto-pulsée était de 30 (30 ; 30)  $\text{mL.h}^{-1}$ .

Il survenait au moins un épisode d'hypotension artérielle dans 37 % des cas. Le pourcentage moyen de diminution maximale de la pression artérielle systolique était de 31 %, le pourcentage moyen de diminution maximale de la fréquence cardiaque était également de 31 %. Il y avait un recours aux bolus de vasopresseurs de rattrapage dans 14 % des cas.

L'ensemble des caractéristiques de la population, ainsi que leur répartition au sein des groupes « éphédrine-phényléphrine » et « noradrénaline », sont visibles dans les Table 1 et Table 2.

**Table 1. Caractéristiques materno-fœtales de la population**

Caractéristiques materno-fœtales	Population Globale (N=1264)	Groupe E+P (N=596)	Groupe N (N=668)
Âge (années)	32,3 ± 6	32,2 ± 5	32,4 ± 6
Poids (kg)	69 (59 ; 81)	69 (59 ; 80)	69 (59 ; 82)
Taille (cm)	163,9 ± 7	163,7 ± 7	164 ± 7
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26 (22 ; 30)	26 (22 ; 30)	26 (22 ; 30)
Score ASA			
ASA 1	873 (69)	417 (70)	456 (68)
ASA 2	362 (29)	165 (28)	197 (30)
ASA 3	29 (2)	14 (2)	15 (2)
Nulliparité	377 (39)	196 (42)	181 (36)
Âge gestationnel (SA)	39 (38 ; 39)	39 (37 ; 39)	39 (38 ; 39)
Quantité de liquide amniotique (mL)	300 (150 ; 500)	300 (150 ; 550)	300 (150 ; 500)
Apgar < 7 à 1 minute	60 (4,8)	21 (3,6)	39 (5,9)
Apgar < 7 à 5 minutes	24 (1,9)	10 (1,7)	14 (2,1)
Paramètres gazométriques au cordon :			
pH artériel	7,23 (7,18 ; 7,27)	7,23 (7,18 ; 7,27)	7,23 (7,19 ; 7,27)
pH artériel < 7,15	166 (13)	96 (14)	84 (13)
PaCO <sub>2</sub> artériel (mmHg)	63 ± 10	62,9 ± 10	63 ± 10
PaO <sub>2</sub> artériel (mmHg)	13,7 ± 7	14,1 ± 7	13,4 ± 7
BE artériel (mEq.L <sup>-1</sup> )	-2,7 (-4,6 ; -1,1)	-2,9 (-4,9 ; -1,1)	-2,6 (-4,4 ; -1,1)
Bicarbonates artériels (mmol.L <sup>-1</sup> )	26 (24,4 ; 27,2)	25,9 (24 ; 27,1)	26,2 (24,7 ; 27,3)
Lactate artériel (mmol.L <sup>-1</sup> )	3,6 (2,8 ; 4,6)	3,8 (3,1 ; 5,0)	3,4 (2,7 ; 4,3)
pH veineux	7,34 (7,30 ; 7,37)	7,35 (7,31 ; 7,38)	7,34 (7,30 ; 7,37)
PaCO <sub>2</sub> veineux (mmHg)	46,3 ± 8	45,6 ± 8	46,9 ± 8
PaO <sub>2</sub> veineux (mmHg)	22,2 ± 7	23,1 ± 6	21,6 ± 6
BE veineux (mEq.L <sup>-1</sup> )	-1,4 (-2,8 ; -0,3)	-1,4 (-2,9 ; -0,2)	-1,4 (-2,7 ; -0,3)
Bicarbonates veineux (mmol.L <sup>-1</sup> )	24,5 (23,3 ; 25,6)	24,4 (23,0 ; 25,5)	24,4 (23,4 ; 25,6)
Lactate veineux (mmol.L <sup>-1</sup> )	2,2 (1,7 ; 2,8)	2,2 (1,8 ; 2,9)	2,1 (1,7 ; 2,8)

Groupe E+P = Groupe Éphédrine-Phényléphrine, Groupe N = Groupe Noradrénaline  
 Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage) et les variables quantitatives en moyenne (écart type) ou médiane (Q1 ; Q3). ASA : American Society of Anesthesiologists, BE : Base Excess, IMC : Indice de Masse Corporelle

**Table 2. Caractéristiques des césariennes et prise en charge anesthésique**

Caractéristiques des césariennes	Population globale (N=1264)	Groupe E+P (N=596)	Groupe N (N=668)
Césarienne réalisée en dehors du travail	1054 (83)	505 (85)	549 (82)
Indication de la césarienne :			
Utérus cicatriciel	585 (46)	281 (47)	304 (45)
Souhait de la patiente ou terme dépassé	339 (27)	145 (24)	194 (29)
Présentation défavorable	316 (25)	141 (23)	175 (26)
ARCF	207 (16)	100 (16)	107 (16)
Anomalie fœtale	164 (13)	80 (13)	84 (13)
Macrosomie fœtale	112 (9)	58 (10)	54 (8)
Anomalie placentaire ou utérine	74 (6)	36 (6)	38 (6)
Pathologie maternelle	72 (6)	31 (5)	41 (6)
Prise en charge anesthésique	Population Globale (N=1264)	Groupe E+P (N=596)	Groupe N (N=668)
PAS de référence (mmHg)	130 ± 17	131 ± 18	130 ± 15
Fréquence cardiaque à l'induction (min <sup>-1</sup> )	96 ± 17	96 ± 17	96 ± 16
Dose de bupivacaïne (mg)	10 (10 ; 10)	10 (10 ; 10)	10 (10 ; 10)
Période induction – naissance :			
Durée (min)	21 (17 ; 26)	21 (17 ; 26)	21 (17 ; 26)
Moyenne de PAS (mmHg)	124 ± 15	124 ± 14	123 ± 16
Survenue d'une hypotension artérielle	465 (37)	270 (46)	195 (29)
Pourcentage de diminution maximale de PAS (%)	31 ± 9	33 ± 9	29 ± 8
Durée induction – nadir de PAS (min)	9 (5 ; 15)	8 (5 ; 14)	10 (5 ; 16)
Durée cumulée d'hypotension (min)	2 (1 ; 4)	3 (2 ; 6)	1 (1 ; 3)
Survenue d'une FC < 60 bpm	448 (36)	191 (32)	257 (39)
Nadir de FC (min <sup>-1</sup> )	64 (56 ; 72)	65 (57 ; 73)	62 (55 ; 70)
Pourcentage de diminution maximale de la FC (%)	31 ± 12	29 ± 13	33 ± 11
Gestion des vasopresseurs :			
Vitesse initiale de la seringue auto-pulsée (mL.h <sup>-1</sup> )	30 (30 ; 30)	30 (30 ; 30)	30 (30 ; 30)
Débit initial d'éphédrine (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )		15,5 (12,8 ; 18,5)	0 (0 ; 0)
Débit initial de phényléphrine (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )		0,26 (0,21 ; 0,31)	0 (0 ; 0)
Débit initial de tartrate de noradrénaline (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )		0 (0 ; 0)	0,12 (0,10 ; 0,14)
Administration de bolus de vasopresseurs de rattrapage	181 (14)	100 (17)	81 (12)

Groupe E+P = Groupe Éphédrine-Phényléphrine, Groupe N = Groupe Noradrénaline

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage) et les variables quantitatives en moyenne (écart type) ou médiane (Q1 ; Q3). ARCF : Anomalies du rythme cardiaque fœtal, PAS : Pression artérielle systolique, FC : fréquence cardiaque

## 2 Score de propension

Un score de propension a pu être calculé et appliqué aux 11 variables d'ajustement préalablement sélectionnées. Après pondération inverse sur le score de propension, les différences standardisées entre les deux groupes pour chaque facteur de confusion deviennent quasi-nulles, comme visible sur le Love plot (Figure 2).

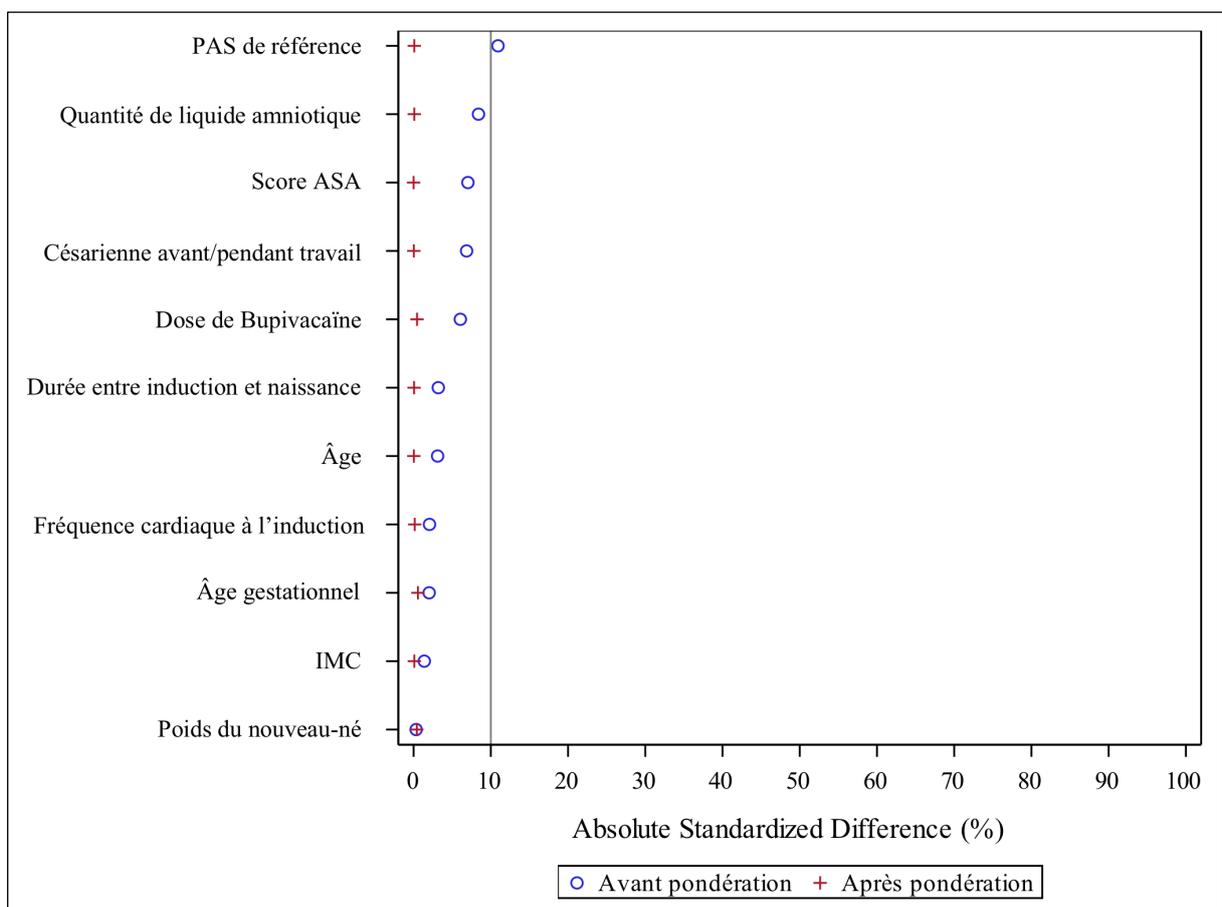


Figure 2. Love plot

### 3 Comparaison des critères de jugement

L'incidence d'hypotension artérielle était significativement moins importante dans le groupe « noradrénaline » que dans le groupe « éphédrine-phényléphrine » avant et après pondération sur le score de propension (tailles d'effet respectives de 0,57 [0,47 ; 0,69] ( $p < 0,001$ ) et de 0,61 [0,50 ; 0,74] ( $p < 0,001$ )).

La diminution maximale de pression artérielle systolique était significativement moins importante dans le groupe « noradrénaline » que dans le groupe « éphédrine-phényléphrine » avant et après pondération sur le score de propension (tailles d'effet respectives de -3,7 [-5,2 ; -2,1]% ( $p < 0,001$ ) et de -3,5 [-5,1 ; -0,8]% ( $p < 0,001$ )).

La diminution maximale de fréquence cardiaque était significativement plus importante dans le groupe « noradrénaline » que dans le groupe « éphédrine-phényléphrine » avant et après pondération sur le score de propension (tailles d'effet de 3,3 [1,9 ; 4,7]% ( $p < 0,001$ ) dans les deux cas).

Le recours aux bolus de vasopresseurs de rattrapage était significativement moins important dans le groupe « noradrénaline » que dans le groupe « éphédrine-phényléphrine » avant et après pondération sur le score de propension (tailles d'effet respectives de 0,83 [0,70 ; 0,98] ( $p = 0,021$ ) et de 0,83 [0,70 ; 0,98] ( $p = 0,020$ )).

Ces résultats sont visibles dans les Table 3 et Table 4.

**Table 3. Comparaison des critères de jugement avant pondération**

Critères de jugement	Population globale (n = 1264)	Groupe E+P (n = 596)	Groupe N (n = 668)	Non ajusté	
				Taille d'effet [IC 95%]	P
Hypotension artérielle	467 (33,7)	272 (18,2)	195 (57,9)	0,57 [0,47 ; 0,69] <sup>1</sup>	< 0,001
Diminution maximale de la PAS (%)	31 ± 8,9	32,5 ± 9	28,9 ± 8,4	-3,7 [-5,2 ; -2,1]	< 0,001
Diminution maximale de la fréquence cardiaque (%)	31,1 ± 12,3	29,3 ± 13,1	32,6 ± 11,3	3,3 [1,9 ; 4,7]	< 0,001
Administration de bolus de vasopresseur de rattrapage					
Oui	181 (14,3)	100 (16,8)	81 (12,1)	0,83 [0,70 ; 0,98] <sup>2</sup>	<b>0,021</b>
Non	1083 (85,7)	496 (83,2)	587 (87,9)	1,00 (réf.)	-

Les valeurs ont été présentées par leur effectif (pourcentage) ou par la moyenne ± l'écart-type.

Les valeurs, les tailles d'effet et les p-valeurs ont été calculées après la mise en place d'une imputation multiple (m=10).

<sup>1</sup>Les HRs ont été calculés en utilisant le modèle de Cox.

<sup>2</sup>Les ORs ont été calculés en utilisant un modèle de régression logistique binaire.

Les autres tailles d'effet correspondent à la différence des moyennes et ont été calculées sur les variables gaussiennes.

IC : Intervalle de confiance, P : p-valeur, OR : Odd Ratio, HR : Hazard Ratio.

**Table 4. Comparaison des critères de jugement après pondération**

Critères de jugement	Population globale (n = 1264)	Groupe E+P (n = 596)	Groupe N (n = 668)	Pondéré*	
				Taille d'effet [IC 95%]	P
Hypotension artérielle	467 (33,7)	272 (18,2)	195 (57,9)	0,61 [0,50 ; 0,74] <sup>1</sup>	< 0,001
Diminution maximale de la PAS (%)	31 ± 8,9	32,5 ± 9	28,9 ± 8,4	-3,5 [-5,1 ; -0,8]	< 0,001
Diminution maximale de la fréquence cardiaque (%)	31,1 ± 12,3	29,3 ± 13,1	32,6 ± 11,3	3,3 [1,9 ; 4,7]	< 0,001
Administration de bolus de vasopresseurs de rattrapage					
Oui	181 (14,3)	100 (16,8)	81 (12,1)	0,83 [0,70 ; 0,98] <sup>2</sup>	<b>0,020</b>
Non	1083 (85,7)	496 (83,2)	587 (87,9)	1,00 (réf.)	-

Les valeurs ont été présentées par leur effectif (pourcentage) ou par la moyenne ± l'écart-type.

Les valeurs, les tailles d'effet et les p-valeurs ont été calculées après la mise en place d'une imputation multiple (m=10).

\*Les tailles d'effet et les p-valeurs ont été calculées en utilisant la pondération inverse sur le score de propension avec les patientes traitées par éphédrine-phényléphrine en référence.

<sup>1</sup>Les HRs ont été calculés en utilisant le modèle de Cox.

<sup>2</sup>Les ORs ont été calculés en utilisant un modèle de régression logistique binaire.

Les autres tailles d'effet correspondent à la différence des moyennes et ont été calculées sur les variables gaussiennes.

IC : Intervalle de confiance, P : p-valeur, OR : Odd Ratio, HR : Hazard Ratio.

# Discussion

## 1 Principaux résultats

Notre étude avait pour objectif de comparer deux stratégies de vasopresseurs prophylactiques en termes de prévention de l'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne à la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille : noradrénaline très diluée *versus* association éphédrine-phényléphrine. Notre étude suggère que, chez les patientes ayant une grossesse monofoetale sans pré-éclampsie, l'hypotension artérielle est moins fréquente et moins profonde quand la noradrénaline est utilisée, mais s'accompagne d'une diminution de la fréquence cardiaque maternelle plus importante.

## 2 Discussion des résultats

### 2.1 Descriptif de notre population

Nous avons analysé 1264 patientes, ce qui représente un échantillon 5 à 10 fois supérieur à ceux retrouvés dans la littérature [13,15–17,21], mais notons que ces études étaient toutes prospectives. De plus, notre population est représentative de notre pratique quotidienne devant l'absence de critères d'exclusion sur l'âge, le poids, la taille ou l'IMC, l'inclusion de patientes ayant un score ASA de 1 à 3, l'inclusion de césariennes réalisées avant ou pendant le travail, et l'inclusion de césariennes d'indications très diverses. Cela a été rendu possible par l'utilisation du score de propension qui a permis d'ajuster les résultats sur une partie de ces paramètres, ce

qui augmente la validité externe de notre étude. Enfin, la prise en charge de l'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne dans notre centre semble satisfaisante puisque la diminution maximale de pression artérielle systolique (31 %) ne dépasse pas de façon importante le seuil de PAS sévère (PAS inférieure à 70 % de la PAS de référence) [5].

## **2.2 Incidence et profondeur de l'hypotension artérielle**

### **2.2.1 Comparaison des deux groupes**

A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'étude comparant la noradrénaline à l'association éphédrine-phényléphrine sous rachianesthésie. En effet, depuis la proposition d'introduire la noradrénaline en milieu obstétrical à partir de 2015, le traitement contrôle utilisait soit la phényléphrine seule [13–21,36,37], soit l'éphédrine seule [37,38].

Notre étude montre que l'hypotension artérielle est moins fréquente et moins profonde chez les patientes ayant reçu de la noradrénaline comparativement à celles ayant reçu l'association éphédrine-phényléphrine. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse que les deux vasopresseurs ne sont pas équipotents (pouvoir vasoconstricteur trop important des doses initiales de noradrénaline et/ou pouvoir vasoconstricteur pas assez important des doses initiales du mélange éphédrine-phényléphrine).

Afin d'étayer cette hypothèse, notons que le rapport d'équipotence entre phényléphrine et éphédrine pour la prévention de l'hypotension artérielle proposé par *Saravanan et al.* était de 80:1 (100 µg de phényléphrine équivalent à 8 mg

d'éphédrine) [39]. Dans notre groupe contrôle, les concentrations respectives d'éphédrine et de phényléphrine étaient de 2 mg.mL<sup>-1</sup> et de 33 µg.mL<sup>-1</sup>, et la vitesse médiane d'initiation de la SAP du mélange était de 30 mL.h<sup>-1</sup>, ce qui correspondait à une dose de perfusion initiale estimée en équivalent-phényléphrine de 1750 µg.h<sup>-1</sup>.

Par ailleurs, *Ngan Kee et al.* et *Mohta et al.* mettaient en évidence un ratio d'équipotence noradrénaline base:phényléphrine de 10:1 à 14:1 [14,36]. Notre vitesse médiane d'initiation de la SAP de tartrate de noradrénaline étant de 30 mL.h<sup>-1</sup>, la dose initiale utilisée dans notre étude était donc de 480 µg.h<sup>-1</sup>, ce qui correspond en revanche à 3000 µg.h<sup>-1</sup> d'équivalent-phényléphrine. Par conséquent, aux doses initiales utilisées dans nos groupes « noradrénaline » et « éphédrine-phényléphrine », l'effet vasoconstricteur semble être près de 2 fois supérieur dans le groupe « noradrénaline ».

Les différences d'incidence et de profondeur d'hypotension artérielle observées dans notre étude pourraient donc être liées principalement à la non-équipotence des deux stratégies de vasopresseurs prophylactiques. Cependant, bien que nos résultats aient été ajustés sur 11 variables reconnues ou suspectes d'être associées à l'hypotension artérielle maternelle, la différence significative observée pourrait être aussi liée à l'absence de recueil de certains paramètres connus pour avoir une action préventive sur la survenue de l'hypotension, en particulier la réalisation d'un tilt gauche de la table opératoire [40], la latéro-déviaton de l'utérus [41], la réalisation d'un co-remplissage [42] et l'utilisation d'antagonistes sérotoninergiques [43].

### **2.2.2 Incidence de l'hypotension artérielle dans le groupe « éphédrine-phényléphrine »**

*Mercier et al.* comparaient en 2001 l'efficacité d'un mélange éphédrine-phényléphrine à l'éphédrine seule. Dans ce travail, l'incidence d'hypotension artérielle du groupe « éphédrine-phényléphrine » était un peu plus faible que dans notre étude (respectivement 37% et 45%). Ceci pourrait s'expliquer en partie par le fait que la définition de l'hypotension artérielle était plus stricte dans leur étude (PAS < 80% de la PAS de référence ET PAS < 100 mmHg) [8].

*Cooper et al.*, en 2002, comparaient l'incidence de l'hypotension entre différents vasopresseurs prophylactiques : « phényléphrine seule », « éphédrine seule » et « éphédrine-phényléphrine ». L'incidence d'hypotension dans leur groupe « éphédrine-phényléphrine » était cette fois-ci plus importante que dans notre étude (respectivement 57% et 45%), alors que la définition de l'hypotension était identique à la nôtre [44].

Enfin, les doses initiales du mélange « éphédrine-phényléphrine » de notre étude sont équipotentes à une administration de phényléphrine de 1750  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ . Or, dans la plupart des travaux plus récents utilisant la phényléphrine seule, les doses initiales étaient quasiment 2 fois plus importantes (de l'ordre de 3000  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ ) [13,15,17,21]. La dose initiale choisie dans le groupe « éphédrine-phényléphrine » semble donc avoir un pouvoir vasoconstricteur plutôt limité en comparaison avec la littérature.

### 2.2.3 Incidence de l'hypotension artérielle dans le groupe

#### « noradrénaline »

Parmi les différents travaux étudiant la noradrénaline après rachianesthésie pour césarienne, l'étude se rapprochant le plus de notre méthodologie est celle de *Hasanin et al.* en 2019 [17] : définition d'hypotension artérielle identique, dose de bupivacaïne de 10 mg, administration continue prophylactique de tartrate de noradrénaline par seringue auto-pulsée, durée induction-naissance très proches (23 vs. 21 min), et doses totales reçues comparables (208 µg chez *Hasanin et al.* vs. 192 µg dans notre étude). Cette étude retrouve une incidence d'hypotension artérielle de 30 % dans le groupe « noradrénaline », ce qui concorde avec nos résultats qui retrouvent une incidence à 29 %. En revanche, les doses de perfusion initiales de tartrate de noradrénaline étaient 20 % plus importantes dans notre étude ( $0,10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  chez *Hasanin et al.* vs.  $0,12 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  dans notre étude).

Nos résultats concordent également avec les études de *Wei et al.* [45] et de *Fu et al.* [46] parues en 2020 dont les objectifs étaient de définir le débit de perfusion de noradrénaline optimal pour prévenir l'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne. Leurs résultats retrouvaient respectivement une ED<sub>80</sub> et une ED<sub>90</sub> de noradrénaline base de  $0,07 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  et de  $0,08 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Notre étude semble aller dans ce sens car l'hypotension artérielle est prévenue chez 71 % des patientes dans un contexte de débit de perfusion initial un peu inférieur à celui conseillé par ces auteurs ( $0,12 \mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$  de tartrate de noradrénaline, soit  $0,06 \mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$  en équivalent noradrénaline base).

Enfin, nos doses initiales de tartrate de noradrénaline ( $480 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ ) sont 20 à 60 % supérieures à celles utilisées dans la littérature [13,15,17,21], mais semblent équipotentes aux doses utilisées de phényléphrine dans ces mêmes études (de l'ordre

de 3000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  ; *cf. supra*). En effet, celles-ci ne semblaient pas utiliser des doses équipotentes de noradrénaline et de phényléphrine, à la faveur d'un pouvoir vasoconstricteur 20 à 60 % supérieur dans le groupe « phényléphrine ».

### **2.3 Impact du vasopresseur sur la fréquence cardiaque**

Notre étude montre que la diminution de la fréquence cardiaque maternelle accompagnant les 2 stratégies de vasopresseurs prophylactiques est plus importante chez les patientes ayant reçu de la noradrénaline. Ceci n'est pas expliqué par des fréquences cardiaques de base différentes entre nos deux groupes (96 bpm en moyenne dans les deux groupes). Or, la stabilité de la fréquence cardiaque maternelle est importante puisque certains auteurs estiment que la diminution de celle-ci est un bon marqueur de diminution du débit cardiaque après rachianesthésie [11,35,47], pouvant alors être à l'origine d'une diminution du débit de perfusion utéro-placentaire [48]. Ces observations restent néanmoins à nuancer car d'une part ces études ne mettent pas forcément en évidence de relation entre un bas débit cardiaque et des effets indésirables néonataux, et d'autre part il existe des données suggérant que la perfusion utéro-placentaire serait plutôt pression-dépendante [35].

La littérature récente retrouve toutefois, chez les patientes recevant de la noradrénaline, une absence de différence [16,17], voire moins de bradycardie et une fréquence cardiaque plus stable [13,15,21] en comparaison à la phényléphrine seule. Ces résultats sont probablement liés aux propriétés  $\alpha$ -1-agonistes pures de la phényléphrine, exposant aux risques de bradycardie réflexe. Néanmoins, nous ne pouvons pas comparer nos résultats avec ces études car nous utilisons un mélange éphédrine-phényléphrine (et non de la phényléphrine seule) dans notre centre. De

plus, il n'existe pas d'autre étude comparant les modifications de fréquence cardiaque maternelle entre la noradrénaline et un mélange éphédrine-phényléphrine.

Nos résultats pourraient donc s'expliquer par les propriétés  $\alpha$ -agonistes puissantes de la noradrénaline, exposant également à un risque de diminution réflexe de la fréquence cardiaque [49], notamment en raison de la prédominance de l'effet  $\alpha$  sur l'effet  $\beta$  pour des posologies inférieures à  $1 \mu\text{g.kg.min}^{-1}$ , comme dans notre étude. En effet, *Richards et al.* [50] mettaient en effet en évidence chez des volontaires sains une décroissance significative de la fréquence cardiaque pour des doses croissantes d'administration de noradrénaline inférieures à  $1 \mu\text{g.kg.min}^{-1}$ .

En l'absence de données comparatives dans la littérature entre noradrénaline et mélange éphédrine-phényléphrine, nos résultats pourraient donc s'expliquer par des doses de noradrénaline possiblement excessives, favorisant alors des mécanismes de diminution réflexe de la fréquence cardiaque dans ce groupe. Ceci est confirmé par nos doses de perfusion initiales de noradrénaline, qui sont 20 à 60 % supérieures à celles retrouvées dans les différents groupes « noradrénaline » de plusieurs essais randomisés « noradrénaline » vs. « phényléphrine » publiés entre 2015 et 2021 [13,15–17,21].

## **2.4 Adaptation néonatale à la vie extra-utérine**

Les méta-analyses de *Veaser et al.* et de *Xu et al.* montraient que l'acidose néonatale survenait plus fréquemment avec l'éphédrine qu'avec la phényléphrine [51,52]. De plus, le classement établi par la méta-analyse de *Singh et al.* suggérait que l'éphédrine était le moins bon vasopresseur sur le plan du Base Excess néonatal au cordon [53].

Enfin, il a été montré que ces risques d'acidose néonatale apparaissaient généralement à partir de doses totales reçues d'éphédrine supérieures à 15 mg [54,55]. Dans notre étude, la médiane de la dose totale reçue en éphédrine dans le groupe « éphédrine-phényléphrine » était de 25 mg. Cependant, il ne semble pas y avoir de différences importantes entre nos deux groupes en termes de pH néonatal ou de Base Excess au cordon. De plus, les scores d'Apgar à 1 et 5 minutes semblent également comparables.

### **3 Discussion de la méthode**

#### **3.1 Protocole d'induction de la rachianesthésie**

La rachianesthésie est le mode d'anesthésie à privilégier en cas de césarienne, grâce à la réduction des risques de complications maternelles et fœtales liées à une anesthésie générale [56–58].

Dans notre étude, tout comme dans la très grande majorité de la littérature, l'anesthésique local utilisé est la bupivacaïne hyperbare, anesthésique local le plus communément utilisé en raison de son niveau sensitif prédictible, de son court délai d'action, et du risque moindre de conversion en anesthésie générale comparativement à la bupivacaïne isobare [59,60].

Dans notre étude, la posologie de celle-ci était laissée à l'appréciation de l'anesthésiste. Or, *Tubog et al.* suggèrent que la ED<sub>95</sub> de bupivacaïne est comprise entre 8,8 mg et 15 mg [58]. La dose utilisée dans notre étude est donc cohérente avec ces préconisations puisque la médiane des doses de bupivacaïne hyperbare utilisée était de 10 mg.

## **3.2 Administration prophylactique du vasopresseur**

Il ressort de la méta-analyse de *Heesen et al.* de 2014 que l'administration prophylactique de phényléphrine a un bénéfice en termes d'incidence de l'hypotension artérielle, de nausées et de vomissements, par rapport à une administration curative (en réaction à une hypotension) [9]. Ceci est également valable concernant l'administration prophylactique de noradrénaline par rapport à une administration curative [61].

Sur la base de ces données, le consensus international de 2018 préconise de démarrer la perfusion de vasopresseur de façon prophylactique dès l'insertion de l'aiguille dans l'espace intrathécal lors de la réalisation de la rachianesthésie [5]. Notre étude respecte donc ces recommandations.

## **3.3 Posologies des vasopresseurs**

### **3.3.1 Mélange éphédrine-phényléphrine**

Il n'existe pas de recommandations concernant les débits de perfusion à utiliser pour le mélange éphédrine-phényléphrine après rachianesthésie pour césarienne. Les concentrations et les débits de perfusion d'éphédrine-phényléphrine utilisés dans notre centre s'appuient donc sur de rares études ayant évalué l'efficacité de ce mélange, mais qui ont utilisé des doses très variées : 30 à 120 mg.h<sup>-1</sup> d'éphédrine et 600 à 4500 µg.h<sup>-1</sup> de phényléphrine [8,44,62]. Notre centre utilise des doses initiales de 60 mg.h<sup>-1</sup> d'éphédrine et de 1000 µg.h<sup>-1</sup> de phényléphrine. En s'appuyant sur le rapport d'équipotence phényléphrine:éphédrine proposé par *Saravanan et al.* [39], cela correspond à une dose de 1750 µg.h<sup>-1</sup> d'équivalent phényléphrine. Ceci concorde

par contre avec le consensus international qui recommande de débiter à une dose de phényléphrine de 1500 à 3000  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$  [5].

### **3.3.2 Noradrénaline**

Il n'existe pas de recommandations concernant les doses à utiliser pour la noradrénaline après rachianesthésie pour césarienne. Dans les essais randomisés « noradrénaline » vs. « phényléphrine » étudiant l'incidence d'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne, les doses initiales de noradrénaline base utilisées étaient de 150  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$  [13,15,21] ou de 0,05  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$  [16,17]. La dose initiale de tartrate de noradrénaline utilisée dans notre centre (480  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$  ; 0,12  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ ) est donc 20 à 60 % supérieure à ce que l'on retrouve dans la littérature.

## **3.4 Définition de l'hypotension artérielle**

Les recommandations internationales définissent l'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne comme étant une pression artérielle systolique inférieure à 80 % de la pression artérielle systolique de référence [5]. Ceci s'appuie sur une revue de la littérature de *Klöhr et al.* ayant analysé 15 définitions d'hypotension artérielle différentes après rachianesthésie pour césarienne à travers 63 études parues entre 1999 et 2009 [63]. La littérature récente [13–15,17,19,37,38,64,65], tout comme notre étude, respecte ces recommandations.

## **3.5 Choix de la pression artérielle systolique de base**

Les recommandations de bonne pratique de mesure de pression artérielle en médecine générale sont la mesure de celle-ci après une période de 3 à 5 minutes sans

mouvements ni paroles [66]. Cette méthode est difficilement réalisable au bloc opératoire en pratique quotidienne.

En pratique clinique quotidienne, la grande majorité des anesthésistes en obstétrique n'utilise qu'une seule mesure de PAS comme valeur de référence [5]. Le consensus international conseille néanmoins de répéter cette mesure si le résultat obtenu est supérieur à celui attendu chez une patiente non connue comme hypertendue, ou chez une patiente en cours de travail. Dans le cas où les mesures effectuées restent non cohérentes, il est conseillé d'utiliser la valeur de PAS indiquée dans le dossier médical ou la consultation d'anesthésie comme valeur de référence [5].

Il existe de nombreuses méthodes différentes utilisées dans la littérature pour définir la PAS de référence dans les différentes études analysant l'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne. La méthode la plus fréquente est la moyenne de 3 mesures consécutives de PAS à l'entrée en salle d'intervention prises au repos toutes les 1 à 2 minutes, avec une différence inférieure à 10 % entre chaque mesure [63]. Cette méthode de détermination de la PAS de référence n'était pas envisageable dans notre étude en raison du design rétrospectif : nous ne pouvions en effet attester de la réalisation au repos et en dehors de gestes douloureux (telles que la pose d'une voie veineuse périphérique ou la tentative de ponction de l'espace intrathécal) des 3 premières mesures de la pression artérielle. La deuxième méthode la plus fréquemment utilisée est l'utilisation de la première mesure de la pression artérielle à l'admission au bloc opératoire comme PAS de référence [63] : c'est le choix que nous avons fait pour notre étude.

Néanmoins, la question se pose d'utiliser comme valeur de référence la moyenne de toutes les mesures de pression artérielle entre l'admission et l'induction anesthésique.

Nous avons pour cela calculé ce paramètre *a posteriori* dans les 2 groupes, et la différence moyenne entre la PAS d'entrée et ces PAS moyennées était de 1,2 mmHg. Ce choix aurait donc probablement peu modifié nos résultats.

### **3.6 Choix d'analyser les modifications de la fréquence cardiaque**

Le consensus international indique que la fréquence cardiaque maternelle peut être un bon marqueur du débit cardiaque si ce dernier n'est pas monitoré. Il ajoute que toute bradycardie ou tachycardie doit être évitée. Cependant, aucun seuil de bradycardie ou de tachycardie n'est définie. De plus, dans la littérature étudiant l'incidence d'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne par administration continue et prophylactique de vasopresseurs, le seuil de bradycardie est très variable : inférieur à 50 [21], 55 [17] ou 60 bpm [13,15,16]. Enfin, ces études communiquent rarement la fréquence cardiaque de référence de leur population d'étude, rendant difficile l'interprétation des résultats et la comparabilité des études.

Nous avons fait le choix d'analyser un critère nous semblant plus pertinent, à savoir la diminution relative de la fréquence cardiaque par rapport à la fréquence cardiaque de référence définie à l'induction. Ce critère n'a été retrouvé que dans une seule autre étude [38] évaluant l'efficacité de la noradrénaline. Mais comparer nos résultats à cette étude n'était pas pertinent devant le traitement contrôle différent (éphédrine seule), les débits de noradrénaline utilisés moitié moindres, et une fréquence cardiaque à l'induction différente (85 vs. 96 bpm dans notre étude).

### **3.7 Durée de l'hypotension artérielle**

Nous n'avons pas retenu la durée de l'hypotension artérielle comme critère de jugement puisque celle-ci dépendait davantage du protocole de gestion curative de l'anesthésiste (notamment la réactivité de ce dernier à traiter l'hypotension), plutôt que de la capacité de l'un ou de l'autre vasopresseur d'assurer la prophylaxie de l'hypotension artérielle.

### **3.8 Exclusion des patientes présentant une pré-éclampsie**

Les patientes ayant une pré-éclampsie sévère présentent moins d'épisodes d'hypotension artérielle et ont des besoins en vasopresseur moindres que les patientes sans pré-éclampsie, après rachianesthésie pour césarienne [67–69]. Le consensus international explique que la cible idéale de pression artérielle chez les patientes avec pré-éclampsie reste inconnue. Il est néanmoins conseillé de maintenir une pression artérielle inférieure à 140 mmHg, tout en évitant les diminutions importantes de pression artérielle qui pourraient être à l'origine d'une diminution du débit de perfusion utéro-placentaire [5].

En raison des caractéristiques physiopathologiques propres à cette pathologie, et des cibles tensionnelles spécifiques des patientes pré-éclamptiques (avec une définition différente de l'hypotension artérielle), celles-ci n'ont pas été incluses dans notre étude.

### 3.9 Choix de l'utilisation du score de propension

Le score de propension est une technique statistique de plus en plus utilisée en épidémiologie et pharmacoépidémiologie depuis les années 2000 [70]. Il permet d'aboutir à des situations de « quasi-randomisation » dans des études observationnelles, en visant à obtenir des groupes comparables en termes de facteurs de confusion. Les études utilisant des scores de propension sont donc considérées comme ayant un haut niveau de preuve par les sociétés savantes [71]. Pour ce faire, le score de propension peut être utilisé selon 4 modalités différentes, et il a été montré que l'appariement sur le score de propension et la pondération de chaque individu par l'inverse de son propre score de propension (*inverse probability of treatment weighting ; IPTW*) donnent les estimations les plus robustes [72,73]. L'IPTW est la méthode utilisée dans notre étude.

## 4 Forces et limites

Notre étude présente plusieurs forces. Tout d'abord, celle-ci est novatrice car il n'existe pas dans la littérature, à notre connaissance, d'étude comparant l'utilisation de la noradrénaline à l'association éphédrine-phényléphrine après rachianesthésie pour césarienne.

De plus, l'effectif de notre population est 5 à 10 fois plus important que dans la littérature [13,15–17,21].

Ensuite, nous avons ajusté les résultats sur 11 facteurs de risques connus ou suspectés de survenue d'une hypotension maternelle [22–35].

Enfin, à notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'autre étude rétrospective ayant comparé l'incidence d'hypotension artérielle après rachianesthésie

pour césarienne entre deux stratégies de vasopresseurs en utilisant un score de propension.

Notre étude présente néanmoins quelques limites. Premièrement, notre étude se déroule exclusivement à la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille, avec un recrutement particulier (maternité de niveau 3, et centre de recours pour de nombreuses pathologies maternelles et fœtales), et peut donc présenter un effet centre.

Deuxièmement, nous n'avons pas pu recueillir certains paramètres pouvant avoir une action préventive sur la survenue de l'hypotension, en particulier la réalisation d'un tilt gauche de la table opératoire [40], la latéro-déviaton de l'utérus [41], la réalisation d'un co-remplissage [42] et l'utilisation d'antagonistes sérotoninergiques [43].

Troisièmement, le niveau métamérique sensitif céphalique n'a pas été choisi *a priori* comme facteur d'ajustement en raison des nombreuses données manquantes (49 % des patientes) liées au renseignement très inconstant de celui-ci dans les dossiers d'anesthésie Diane<sup>®</sup>. De plus, nous avons remarqué *a posteriori* que leur répartition était inégale entre le groupe « éphédrine-phényléphrine » (58 %) et le groupe « noradrénaline » (41 %). Le niveau métamérique médian dans les deux groupes était néanmoins similaire : T4 (T4 ; T4) dans le groupe « éphédrine-phényléphrine » et T4 (T4 ; T5) dans le groupe « noradrénaline », nous laissant penser que celui-ci a peu influencé nos résultats sur le critère de jugement principal.

Quatrièmement, notre étude s'est concentrée sur la prévention de l'hypotension artérielle après rachianesthésie, mais n'étudie pas les conséquences maternelles de celle-ci (nausées-vomissements, vertiges, troubles de conscience), en raison de l'absence de recueil de ces événements en per-opératoire. Ces événements pouvant

être associés à un bas débit cérébral et donc à une diminution du débit cardiaque, une répartition différente de ces événements en défaveur du groupe « noradrénaline » aurait pu faire émettre l'hypothèse d'une baisse du débit cardiaque plus importante dans ce groupe.

Cinquièmement, la significativité de nos résultats en faveur de la noradrénaline pourrait l'être au prix d'une hypertension artérielle maternelle réactionnelle dans le groupe « noradrénaline », qui n'a pas été explorée dans notre étude.

Enfin, notre étude ne propose pas de critères de jugement néonataux. Il serait en effet pertinent de réaliser un travail similaire afin de comparer l'adaptation néonatale à la vie extra-utérine (acidose néonatale, score d'Apgar) après ajustement sur des facteurs de risque de mauvaise adaptation propres au nouveau-né.

## 5 Perspectives cliniques

En réponse directe à notre étude, nous pourrions proposer de privilégier l'utilisation de la noradrénaline en prévention de l'hypotension artérielle, même si la puissance vasopressive théorique de la noradrénaline de notre centre semble être près de deux fois supérieure à celle du mélange éphédrine-phényléphrine [14,36,39], et que les doses initiales de noradrénaline utilisées sont 20 à 60 % plus importantes que dans la littérature [13,15–17,21]. Pour cela, il pourrait être pertinent de garder une utilisation de tartrate de noradrénaline à la concentration de  $16 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , mais en débutant à une vitesse d'administration un peu moindre (par exemple 20 à  $25 \text{ mL.h}^{-1}$ ). Privilégier la noradrénaline aurait également un intérêt économique puisque le coût de revient par patiente d'une seringue de vasopresseur est de 0,82 euros pour la noradrénaline très diluée, contre 3,36 euros pour le mélange éphédrine-phényléphrine (1 ampoule de 8 mg de tartrate de noradrénaline à 0,36 euros + 1 poche de 50 mL de Glucosé 5 % à 0,46 euros ; 2 ampoules d'éphédrine 30 mg pures à 0,36 euros l'unité + 2 ampoules de phényléphrine de 500  $\mu\text{g}$  pures à 1,32 euros l'unité).

Cependant, l'utilisation de noradrénaline très diluée pose des problèmes de sécurité d'utilisation. En effet, la noradrénaline très diluée n'est actuellement pas encore commercialisée en France sous forme prête à l'emploi pour son usage prophylactique durant l'anesthésie. Celle-ci doit donc être préparée à partir de tartrate de noradrénaline  $2 \text{ mg.mL}^{-1}$ , ce qui expose à des erreurs de dilution potentiellement préjudiciables. De plus, l'un des freins à l'utilisation de la noradrénaline sur voie veineuse périphérique est également la crainte d'une extravasation avec des complications locales ischémiques, même si cet effet n'est que très rarement retrouvé

en obstétrique à la concentration habituellement utilisée de  $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$  de tartrate de noradrénaline [74].

Par conséquent, en cas de réticence à l'utilisation de la noradrénaline très diluée, il pourrait être envisageable de poursuivre l'utilisation d'un mélange éphédrine-phényléphrine ayant un pouvoir vasoconstricteur théorique plus important :

- en augmentant la concentration de la phényléphrine comparativement à l'éphédrine, par exemple éphédrine  $1,5 \text{ mg.mL}^{-1}$  et phényléphrine  $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$  en maintenant une vitesse initiale de perfusion à  $30 \text{ mL.h}^{-1}$ , afin de diminuer le rapport de concentration éphédrine:phényléphrine [62],
- ou en conservant les mêmes concentrations du mélange tout en augmentant la vitesse initiale de perfusion, mais ceci exposerait à davantage d'effets secondaires liés à des doses totales d'éphédrine plus élevées, comme l'acidose néonatale [7], mais également à un risque plus important d'inefficacité de prévention de l'hypotension artérielle en raison de l'action épuisable (tachyphylaxie) de l'éphédrine qui serait responsable d'un effet plafond [75].

Nous pourrions également abandonner l'utilisation du mélange au profit d'un autre vasopresseur. Celui-ci devrait alors être la phényléphrine (seule) afin de s'accorder avec les recommandations internationales [5] et une littérature abondante confirmant son efficacité.

# Conclusion

À la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille, chez les patientes ayant une grossesse monofoetale sans pré-éclampsie bénéficiant d'une rachianesthésie pour césarienne, l'hypotension artérielle semble moins fréquente et moins profonde quand celle-ci est prévenue par de la noradrénaline très diluée en comparaison au mélange éphédrine-phényléphrine, aux doses initiales utilisées dans le service. Ce résultat pourrait être lié à une non-équiportance entre les deux stratégies en faveur de la noradrénaline. Cette hypotension s'accompagne cependant d'une diminution de la fréquence cardiaque maternelle plus importante, possiblement liée à des doses de noradrénaline un peu excessives. Au vu de l'impact potentiel de l'hypotension artérielle sur la morbidité maternelle et néonatale, ce travail pourrait inciter à des modifications de pratiques de gestion prophylactique des vasopresseurs dans notre centre.

# Liste des tables

Table 1. Caractéristiques materno-fœtales de la population .....	19
Table 2. Caractéristiques des césariennes et prise en charge anesthésique .....	20
Table 3. Comparaison des critères de jugement avant pondération .....	23
Table 4. Comparaison des critères de jugement après pondération .....	23

# Liste des figures

Figure 1. Flow chart.....	17
Figure 2. Love plot.....	21

# Références

- [1] INSERM, DREES. Enquête nationale périnatale - Rapport 2016. 2017.
- [2] Chassard D, Bouvet L. Anesthésie pour césarienne. *Anesth Réanimation* 2015;1:10–8. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2015.01.001>.
- [3] 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* 2009;111:753–65. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b437e0>.
- [4] Cooper DW. Caesarean delivery vasopressor management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:300–8. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283530d62>.
- [5] 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* 2018;73:71–92. <https://doi.org/10.1111/anae.14080>.
- [6] Macarthur A, Riley ET. Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin* 2007;45:115–32. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e31802b8d53>.
- [7] 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* 2009;111:506–12. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b160a3>.
- [8] Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001;95:668–74. <https://doi.org/10.1097/00000542-200109000-00020>.
- [9] Heesen M, Köllhr S, Rossaint R, Straube S. Prophylactic phenylephrine for caesarean section under spinal anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2014;69:143–65. <https://doi.org/10.1111/anae.12445>.
- [10] Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:304–9. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328337ffc6>.
- [11] Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology* 2008;109:856–63. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818a401f>.
- [12] 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* 2010;111:1230–7. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181f2eae1>.
- [13] 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* 2015;122:736–45. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000601>.

- [14] 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;127:934–41. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001880>.
- [15] 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* 2017;31:617–23. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9883-z>.
- [16] 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* 2017;29:18–25. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2016.08.005>.
- [17] 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* 2019;38:601–7. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.03.005>.
- [18] Mohta M, Garg A, Chilkoti GT, Malhotra RK. A randomised controlled trial of phenylephrine and noradrenaline boluses for treatment of postspinal hypotension during elective caesarean section. *Anaesthesia* 2019;74:850–5. <https://doi.org/10.1111/anae.14675>.
- [19] Sharkey AM, Siddiqui N, Downey K, Ye XY, Guevara J, Carvalho JCA. Comparison of Intermittent Intravenous Boluses of Phenylephrine and Norepinephrine to Prevent and Treat Spinal-Induced Hypotension in Cesarean Deliveries: Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2019;129:1312–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003704>.
- [20] Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Lee A. Norepinephrine or phenylephrine during spinal anaesthesia for Caesarean delivery: a randomised double-blind pragmatic non-inferiority study of neonatal outcome. *Br J Anaesth* 2020;125:588–95. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.057>.
- [21] Goel K, Luthra N, Goyal N, Grewal A, Taneja A. Comparison of norepinephrine and phenylephrine infusions for maintenance of haemodynamics following subarachnoid block in lower segment caesarean section. *Indian J Anaesth* 2021;65:600–5. [https://doi.org/10.4103/ija.IJA\\_185\\_21](https://doi.org/10.4103/ija.IJA_185_21).
- [22] Clark RB, Thompson DS, Thompson CH. Prevention of spinal hypotension associated with Cesarean section. *Anesthesiology* 1976;45:670–4. <https://doi.org/10.1097/00000542-197612000-00018>.
- [23] Kinsella SM, Norris MC. Advance prediction of hypotension at cesarean delivery under spinal anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 1996;5:3–7. [https://doi.org/10.1016/s0959-289x\(96\)80067-7](https://doi.org/10.1016/s0959-289x(96)80067-7).
- [24] 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 Anestesiol Reanim* 2000;47:189–93.
- [25] Frölich MA, Caton D. Baseline heart rate may predict hypotension after spinal anesthesia in prehydrated obstetrical patients. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2002;49:185–9. <https://doi.org/10.1007/BF03020493>.
- [26] Chamchad D, Arkoosh VA, Horrow JC, Buxbaum JL, Izrailtayan I, Nakhamchik L, et al. Using heart rate variability to stratify risk of obstetric patients undergoing spinal

- anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99:1818–21. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000140953.40059.E6>.
- [27] Hanss R, Ohnesorge H, Kaufmann M, Gaupp R, Ledowski T, Steinfath M, et al. Changes in heart rate variability may reflect sympatholysis during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:1297–304. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01455.x>.
- [28] 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* 2008;63:1319–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05635.x>.
- [29] Nani FS, Torres MLA. Correlation between the body mass index (BMI) of pregnant women and the development of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section. *Rev Bras Anesthesiol* 2011;61:21–30. [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(11\)70003-4](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(11)70003-4).
- [30] Bishop DG. Predicting spinal hypotension during Caesarean section : review. *South Afr J Anaesth Analg* 2014;20:14–7. <https://doi.org/10.10520/EJC163938>.
- [31] Yokose M, Mihara T, Sugawara Y, Goto T. The predictive ability of non-invasive haemodynamic parameters for hypotension during caesarean section: a prospective observational study. *Anaesthesia* 2015;70:555–62. <https://doi.org/10.1111/anae.12992>.
- [32] 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;123:1527–34. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001568>.
- [33] Bishop DG, Cairns C, Grobbelaar M, Rodseth RN. Heart rate variability as a predictor of hypotension following spinal for elective caesarean section: a prospective observational study. *Anaesthesia* 2017;72:603–8. <https://doi.org/10.1111/anae.13813>.
- [34] Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002251. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002251.pub2>.
- [35] Mercier FJ. Cesarean delivery fluid management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:286–91. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283530dab>.
- [36] 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* 2019;38:25–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.12.002>.
- [37] 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 Int Med J Exp Clin Res* 2019;25:1093–101. <https://doi.org/10.12659/MSM.914143>.
- [38] Xu S, Mao M, Zhang S, Qian R, Shen X, Shen J, et al. A randomized double-blind study comparing prophylactic norepinephrine and ephedrine infusion for preventing maternal spinal hypotension during elective cesarean section under spinal anesthesia: A CONSORT-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18311. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018311>.
- [39] Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. *Br J Anaesth* 2006;96:95–9. <https://doi.org/10.1093/bja/aei265>.
- [40] 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;127:241–9. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001737>.
- [41] Kundra P, Khanna S, Habeebullah S, Ravishankar M. Manual displacement of the uterus during Caesarean section. *Anaesthesia* 2007;62:460–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05025.x>.
- [42] 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* 2005;103:744–50. <https://doi.org/10.1097/00000542-200510000-00012>.
- [43] D Tubog T, S Bramble R. Ondansetron reduces the incidence of hypotension after spinal anaesthesia in non-caesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. *J Perioper Pract* 2022;32:29–40. <https://doi.org/10.1177/1750458920964157>.
- [44] 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* 2002;97:1582–90. <https://doi.org/10.1097/00000542-200212000-00034>.
- [45] Wei C, Qian J, Zhang Y, Chang X, Hu H, Xiao F. Norepinephrine for the prevention of spinal-induced hypotension during cesarean delivery under combined spinal-epidural anaesthesia: Randomised, double-blind, dose-finding study. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37:309–15. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001152>.
- [46] Fu F, Xiao F, Chen W, Yang M, Zhou Y, Ngan Kee WD, et al. A randomised double-blind dose-response study of weight-adjusted infusions of norepinephrine for preventing hypotension during combined spinal-epidural anaesthesia for Caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2020;124:e108–14. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.12.019>.
- [47] 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* 2009;111:753–65. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b437e0>.
- [48] Dyer RA, James MF. Maternal hemodynamic monitoring in obstetric anesthesia. *Anesthesiology* 2008;109:765–7. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818a3825>.
- [49] Szakács ComdrJenőE, Mehlman B. Pathologic changes induced by 1-norepinephrine: Quantitative aspects\*. *Am J Cardiol* 1960;5:619–27. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(60\)90127-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(60)90127-2).
- [50] Richards DA, Prichard BN, Hernández R. Circulatory effects of noradrenaline and adrenaline before and after labetalol. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:371–8.
- [51] 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* 2012;56:810–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02646.x>.
- [52] 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 Lond Engl* 2018;60:48–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.10.039>.
- [53] Singh PM, Singh NP, Reschke M, Ngan Kee WD, Palanisamy A, Monks DT. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for Caesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *Br J Anaesth* 2020;124:e95–107. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.09.045>.
- [54] Mercier FJ, Augè M, Hoffmann C, Fischer C, Le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anesthesiol* 2013;79:62–73.

- [55] 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* 2004;98:483–90. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000096183.49619.FC>.
- [56] Bloom SL, Spong CY, Weiner SJ, Landon MB, Rouse DJ, Varner MW, et al. Complications of anesthesia for cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005;106:281–7. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000171105.39219.55>.
- [57] Gordon A, McKechnie EJ, Jeffery H. Pediatric presence at cesarean section: justified or not? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:599–605. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.013>.
- [58] Tubog TD, Ramsey VL, Filler L, Bramble RS. Minimum Effective Dose (ED50 and ED95) of Intrathecal Hyperbaric Bupivacaine for Cesarean Delivery: A Systematic Review. *AANA J* 2018;86:348–60.
- [59] Use of hyperbaric versus isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section - PubMed n.d. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/23728652/> (accessed April 21, 2022).
- [60] Atashkhoei S, Abedini N, Pourfathi H, Znoz AB, Marandi PH. Baricity of Bupivacaine on Maternal Hemodynamics after Spinal Anesthesia for Cesarean Section: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Med Sci* 2017;42:136–43.
- [61] Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Khaw KS. Prophylactic Norepinephrine Infusion for Preventing Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesth Analg* 2018;126:1989–94. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002243>.
- [62] 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* 2008;107:1295–302. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818065bc>.
- [63] 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* 2010;54:909–21. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02239.x>.
- [64] Hasanin AM, Amin SM, Agiza NA, Elsayed MK, Refaat S, Hussein HA, et al. Norepinephrine Infusion for Preventing Postspinal Anesthesia Hypotension during Cesarean Delivery: A Randomized Dose-finding Trial. *Anesthesiology* 2019;130:55–62. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002483>.
- [65] 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;125:212–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001846>.
- [66] Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l’hypertension artérielle de l’adulte. Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-artérielle-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-artérielle-de-l-adulte) (accessed April 29, 2022).
- [67] 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* 2003;97:867–72. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000073610.23885.F2>.
- [68] Aya AGM, Vialles N, Tanoubi I, Mangin R, Ferrer J-M, Robert C, et al. Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005;101:869–75. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000175229.98493.2B>.

- [69] Clark VA, Sharwood-Smith GH, Stewart AVG. Ephedrine requirements are reduced during spinal anaesthesia for caesarean section in preeclampsia. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:9–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2004.08.002>.
- [70] Moulis G, Lapeyre-Mestre M. Score de propension : intérêts, utilisation et limites. Un guide pratique pour le clinicien. *Rev Médecine Interne* 2018;39:805–12. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.02.012>.
- [71] Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, Chung M, Varvarigou V, Jafri H, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2012;33:1893–901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs114>.
- [72] Austin PC. The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios. *Stat Med* 2013;32:2837–49. <https://doi.org/10.1002/sim.5705>.
- [73] Deb S, Austin PC, Tu JV, Ko DT, Mazer CD, Kiss A, et al. A Review of Propensity-Score Methods and Their Use in Cardiovascular Research. *Can J Cardiol* 2016;32:259–65. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.015>.
- [74] 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. <https://doi.org/10.1155/2018/1869189>.
- [75] Kanaya N, Satoh H, Seki S, Nakayama M, Namiki A. Propofol anesthesia enhances the pressor response to intravenous ephedrine. *Anesth Analg* 2002;94:1207–11, table of contents. <https://doi.org/10.1097/00000539-200205000-00029>.

**AUTEUR : Nom :** PREVOT      **Prénom :** Guillaume

**Date de Soutenance :** 06/10/2022

**Titre de la Thèse :** Hémodynamique maternelle en césarienne sous rachianesthésie : étude rétrospective comparative en score de propension de l'incidence de l'hypotension artérielle entre deux stratégies de vasopresseurs prophylactiques.

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement :** Anesthésie-Réanimation

**DES :** Anesthésie-Réanimation

**Mots-clés :** *césarienne, rachianesthésie, hypotension, noradrénaline, éphédrine, phényléphrine*

**Contexte :** Les césariennes sont réalisées sous rachianesthésie dans 60 % des cas. Sans prophylaxie adéquate, cette technique d'anesthésie aboutit à une hypotension artérielle dans 80 % des cas. À la maternité du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille, deux types de vasopresseurs sont utilisés pour la prévenir. Nous avons voulu comparer la noradrénaline très diluée à l'association éphédrine-phényléphrine en termes de prévention de l'hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne.

**Matériel et Méthodes :** Le recrutement s'étendait rétrospectivement du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2020. L'incidence d'hypotension artérielle a été comparée selon un modèle de Cox bivarié. Les résultats ont été ajustés selon un score de propension estimé à partir de onze variables d'ajustement.

**Résultats :** 1264 patientes ont été analysées. La noradrénaline entraînait moins d'hypotension artérielle (0,61 [0,50 ; 0,74] ;  $p < 0,001$ ) et diminuait le recours aux bolus de vasopresseurs de rattrapage (0,83 [0,70 ; 0,98] ;  $p = 0,020$ ) par rapport à l'association éphédrine-phényléphrine. La profondeur d'hypotension artérielle était moindre quand la noradrénaline était utilisée (-3,5 [-5,1 ; -0,8]% ;  $p < 0,001$ ). La diminution de la fréquence cardiaque était plus importante quand la noradrénaline était utilisée (3,3 [1,9 ; 4,7]% ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusion :** À la maternité du CHU de Lille, après rachianesthésie pour césarienne, les patientes recevant de la noradrénaline très diluée semblent présenter moins d'hypotension artérielle que celles recevant l'association éphédrine-phényléphrine.

#### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

**Asseseurs :** Madame le Docteur Louise GHESQUIERE  
Madame le Docteur Anne-Frédérique DALMAS  
Monsieur le Docteur Benjamin CONSTANS

**Directeur :** Monsieur le Docteur Max GONZALEZ ESTEVEZ