UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Incidence et facteurs associés à l'hypotension artérielle maternelle en césarienne sous rachianesthésie et noradrénaline très diluée prophylactique : étude observationnelle rétrospective de 2017 à 2020 à la maternité Jeanne de Flandre

Présentée et soutenue publiquement le mardi 18 octobre 2022 à 16h
au Pôle Recherche

par Mathias BESSE

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER
Assesseurs :
Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN
Madame le Docteur Anne-Sophie BAPTISTE
Monsieur le Docteur Benjamin CONSTANS
Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Max GONZALEZ-ESTEVEZ

Plan

Introduction

Matériels et méthodes

1. Notre étude
2. Population
    a. Critères d'inclusion
    b. Critères d'exclusion
    c. Définition de l'hypotension artérielle
3. Statistiques

Résultats

1. Diagramme de flux
2. Caractéristiques de notre population
3. Résultats de l'étude

Discussion

Conclusion

Appendice

Références bibliographiques

Abréviations

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

RA : Rachianesthésie

VES : Volume d'Éjection Systolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

NAD : Noradrénaline

FC : Fréquence Cardiaque

IMC : Indice de Masse Corporelle, en kg/m^2

SAP : Seringue Auto-Pulsée

PRC : Péri-Rachianesthésie Combinée

Score ASA : American Society of Anesthesiologists, score identifiant le risque anesthésique.

mg : milligramme

mL : millilitre

µg : microgramme

bpm : battement par minute

BE : Base Excess, représentant la quantité d'acide ou de base fort(e) (en mEq) à ajouter à du sang in-vitro pour normaliser son pH, à température et à pCO2 physiologiques. Sa norme est située entre -3 et +3mEq/L, et signe une acidose métabolique s'il est inférieur à -3mEq.

NIRS : Near-Infrared Spectroscopy, ou spectroscopie dans le proche infrarouge. Système non-invasif permettant de mesurer la saturation en oxygène de l'hémoglobine dans un organe, notamment le cerveau (ScO2).

ANI : Analgesia Nociception Index

Introduction

Durant l'année 2021 en France, 741 000 bébés sont nés selon l'INSEE[1]. La maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille est la plus importante de France métropolitaine en nombre de naissances (5318 en 2021)[2].

La césarienne est une intervention chirurgicale permettant d'extraire un fœtus se réalisant majoritairement sous rachianesthésie (*RA*), car cette technique anesthésique est fiable, rapide de réalisation et d'installation, avec un faible transfert de produits au fœtus et permettant d'éviter l'anesthésie générale[3]. Elle consiste en une ponction de l'espace sous arachnoïdien lombaire pour injecter une solution anesthésique dans le liquide céphalorachidien. Cette injection entraine un blocage transitoire et réversible des nerfs sympathiques dont l'effet sur l'organisme va dépendre de l'extension métamérique céphalique de ce blocage qui dépend lui-même de plusieurs paramètres (*tableau 1 et schéma 1 en annexe*), tout en sachant qu'un niveau minimal T5 est recommandé avant de débuter une césarienne[4].

Lorsque les fibres nerveuses sympathiques sont bloquées sous T5, il en résulte une diminution de la libération endogène de catécholamines qui représente la réponse naturelle de l'organisme à une hypotension artérielle ou à une bradycardie. Au-dessus, ce blocage va entrainer une disparition d'une partie du tonus vasoconstricteur artériel périphérique (et donc une vasoplégie) ainsi qu'une perte de la tachycardie réflexe et une diminution de la contraction myocardique[5]. La vasoplégie veineuse associée va entraîner une baisse du retour veineux (60 à 70% du volume sanguin total est contenu dans le réservoir veineux[6]), d'où une diminution de la précharge et donc du débit cardiaque. En cas de bloc sympathique cardiaque, une bradycardie est possible[5,6].

On considère que le débit utéroplacentaire représente le débit cardiaque fœtal, et donc l'apport fœtal en oxygène. Or ce débit est dénué d'autorégulation, et dépend

entièrement du débit cardiaque maternel qui se modifie sous l'influence des modifications induites par la RA.

Au fil de la grossesse, pour assurer les besoins fœtaux, le débit cardiaque maternel augmente (principalement par hausse du volume d'éjection systolique (*VES*) lié à une hypervolémie). Parallèlement, les résistances vasculaires systémiques diminuent par sécrétion maternelle de prostacyclines et de progestérone.

La grossesse est marquée par une forte dépendance au système nerveux autonome[7,8]. Or c'est ce même système qui est bloqué lors de la réalisation d'une RA, ce qui explique que son principal effet indésirable soit une hypotension artérielle[9] dont l'incidence est d'environ 70%[10] en l'absence de prophylaxie.

Concernant la mère, cette hypotension peut se traduire par des nausées et des vomissements (source d'inconfort majeur en vue du premier contact avec le nouveau-né), une dyspnée, des troubles de la conscience (pouvant entrainer une inhalation du contenu bronchique), voire un collapsus cardiovasculaire[9].

Concernant le fœtus, les conséquences peuvent être une acidose néonatale[11], un rythme cardiaque non rassurant, un score d'Apgar bas traduisant une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, une nécessité de soins intensifs néonataux, des séquelles voire des décès.

Devant l'incidence spontanée élevée et ses conséquences potentiellement délétères, l'hypotension artérielle en césarienne sous RA doit être prévenue. Pour cela, il est recommandé d'utiliser un vasopresseur de manière continue et prophylactique, c'est-à-dire débuté dès l'induction anesthésique de la RA[9]. Actuellement, le vasopresseur recommandé en 1ère intention est la phényléphrine qui, à cause de son effet α pur, peut entrainer une bradycardie responsable d'une baisse du débit cardiaque

maternel[12,13].

La noradrénaline (*NAD*) est un vasopresseur ayant majoritairement une action α1 directe, d'action rapide et de durée d'action courte. A faible dose, elle possède aussi une action β mineure. En 2015, une première étude prospective randomisée[14] comparait la capacité de NAD et de la phényléphrine à prévenir l'hypotension, et concluait à une absence de différence sur la Pression Artérielle Systolique (*PAS*), le VES et la tolérance néonatale. Par contre, un meilleur débit cardiaque et une moindre incidence de bradycardie était retrouvée avec la NAD.

Par la suite, d'autres études les comparant de manière continue et prophylactique ne retrouvaient pas de différence significative sur l'incidence d'hypotension artérielle[15,16] ni sur la tolérance clinico-biologique néonatale[15–17]. Par contre, un meilleur débit cardiaque[14,18] et une moindre incidence de bradycardie[16,19] étaient de nouveau retrouvés avec la NAD.

Les études s'intéressant à la NAD administrée de manière prophylactique et continue en césarienne retrouvent une incidence d'hypotension artérielle maternelle comprise entre 8[10,14] et 49%[20].

Aucune étude n'a à ce jour étudié les facteurs de risque d'hypotension artérielle maternelle en césarienne sous RA et NAD prophylactique.

Celles les ayant étudié avec d'autres vasopresseurs retrouvaient principalement une PAS basale basse[21–23], une fréquence cardiaque (*FC*) pré-induction élevée[21,23–26], un poids de naissance élevé[22,27,28], une césarienne en dehors du travail[29,30], un Indice de Masse Corporel (*IMC*) maternel élevé[23,27,28], une dose de bupivacaïne injectée $\geq$10mg[28,31] et un haut niveau sensitif thoracique[22,23,27,32]. Par contre, parmi ces études, peu étudiaient à la fois des paramètres maternels, obstétricaux, anesthésiques et

fœtaux.

L’objectif de cette étude était de déterminer, dans notre population et avec des effectifs importants, l’incidence de l’hypotension artérielle maternelle en césarienne sous RA et NAD prophylactique très diluée, et d’en identifier des facteurs de risque dans un but final d’amélioration de nos pratiques, de qualité des soins et de personnalisation de la prise en charge.

Matériels et méthodes

1. Notre centre

A la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille, la prévention de l'hypotension artérielle maternelle en césarienne sous RA par vasopresseurs se fait soit par un mélange d'éphédrine et de phényléphrine, soit par de la NAD très diluée à la concentration de 16µg/mL (obtenue après dilution d'une ampoule de 8mg de tartrate NAD dans 500mL de sérum glucosé 5%).

Le choix du vasopresseur utilisé est fait par l'anesthésiste responsable de la césarienne, et nous nous concentrerons dans cette étude aux césariennes réalisées sous NAD très diluée.

Avant chaque induction anesthésique, les patientes portent des bas de contention et deux voies veineuses périphériques 18G sont posées (une sur chaque membre supérieur généralement). La pression artérielle est mesurée de manière non-invasive au bras toutes les minutes, de l'entrée en salle de césarienne jusqu'au clampage du cordon ombilical (puis espacée par la suite), en plus d'un monitorage continu de la FC et de la saturation digitale pulsée en oxygène.

La RA est réalisée par un anesthésiste sénior ou par un interne d'anesthésie, en position assise, avec une ponction en L3-L4 ou L4-L5 généralement. Les produits utilisés sont de la bupivacaïne hyperbare (à une dose variable), associée à du sufentanil à la dose de 2.5µg et à de la morphine à la dose de 100µg.

Dès l'induction anesthésique, une perfusion continue de vasopresseurs par Seringue Auto-Pulsée (*SAP*) est systématiquement débutée, souvent associée à un co-remplissage vasculaire par du Ringer Lactate sur poche de contre-pression.

Après réinstallation de la patiente en décubitus dorsal, un léger TILT-gauche et/ou une

latéro-déviation utérine gauche peut être réalisé jusqu'au badigeonnage cutané. Le niveau métamérique sensitif est évalué par un test au froid.

2. Notre étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique, analysant toutes les femmes ayant bénéficié d'une césarienne sous RA seule ou sous Péri-Rachianesthésie Combinée (*PRC*) sans utilisation de l'anesthésie péridurale, avec comme moyen pharmacologique de prévention de l'hypotension artérielle maternelle de la NAD très diluée.

Cette analyse concernait la période allant du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2020 dans notre maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille.

L'objectif de cette étude était de déterminer l'incidence de l'hypotension artérielle maternelle durant les césariennes sous RA et NAD très diluée prophylactique, et d'en identifier les facteurs associés à sa survenue, dans un but final d'amélioration de nos pratiques, de qualité des soins et de personnalisation de prise en charge.

Nous avons donc effectué un recueil de données concernant la patiente (score ASA, âge, poids, taille, IMC, gestité, parité), la césarienne (terme, indication, pendant ou hors travail), l'hémodynamique maternelle jusqu'à la naissance du bébé (différentes données concernant la PAS et la FC, la présence ou non d'une hypotension artérielle, son nadir en pourcentage et sa durée cumulée en cas de présence), l'anesthésie réalisée (niveau métamérique de la RA, dose de bupivacaïne injectée, l'injection ou non d'antagonistes sérotoninergiques avant l'induction), la NAD (vitesse et dose initiales injectées, dose totale reçue, présence de « rescue-bolus » et nombre) et le nouveau-né (gaz du sang artériel et veineux néonataux, score d'Apgar à 1 et 5

minutes, poids de naissance).

Le recueil des données peropératoires était effectué à partir du logiciel DIANE Anesthésie® (BowMedical, 80090 – Amiens), de l'entrée en salle de césarienne jusqu'au clampage du cordon ombilical. Les autres données étaient recueillies sur le logiciel SILLAGE® (groupement d'intérêt public SIB, 35065 – Rennes).

Hormis les paramètres hémodynamiques peropératoires, qui étaient automatiquement recueillis par le logiciel, les autres données étaient rentrées manuellement sur DIANE® par l'équipe anesthésique présente.

3. Population

a. Critères d'inclusion

- Césarienne sous RA
- Entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2020, à la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille

b. Critères d'exclusion

- Utilisation d'un autre vasopresseur prophylactique que la NAD très diluée
- Utilisation de l'anesthésie péridurale avant la naissance en cas de PRC
- Conversion en anesthésie générale avant la naissance
- Prééclampsie identifiée
- Grossesse multiple
- Administration maternelle intraveineuse d'hypnotiques avant la naissance
- Administration de vasopresseurs avant induction anesthésique
- Absence d'indication et/ou de moment de réalisation de la césarienne
- Absence complète de données tensionnelles peropératoires disponibles

c. Définition de l'hypotension artérielle

Celle-ci était définie par une baisse d'au moins 20% de la PAS par rapport à la PAS d'entrée en salle de césarienne (PAS de référence).

4. Méthodes statistiques

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. 25ième et 75ième 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 dans la population a été estimée avec son intervalle de confiance à 95% au global.

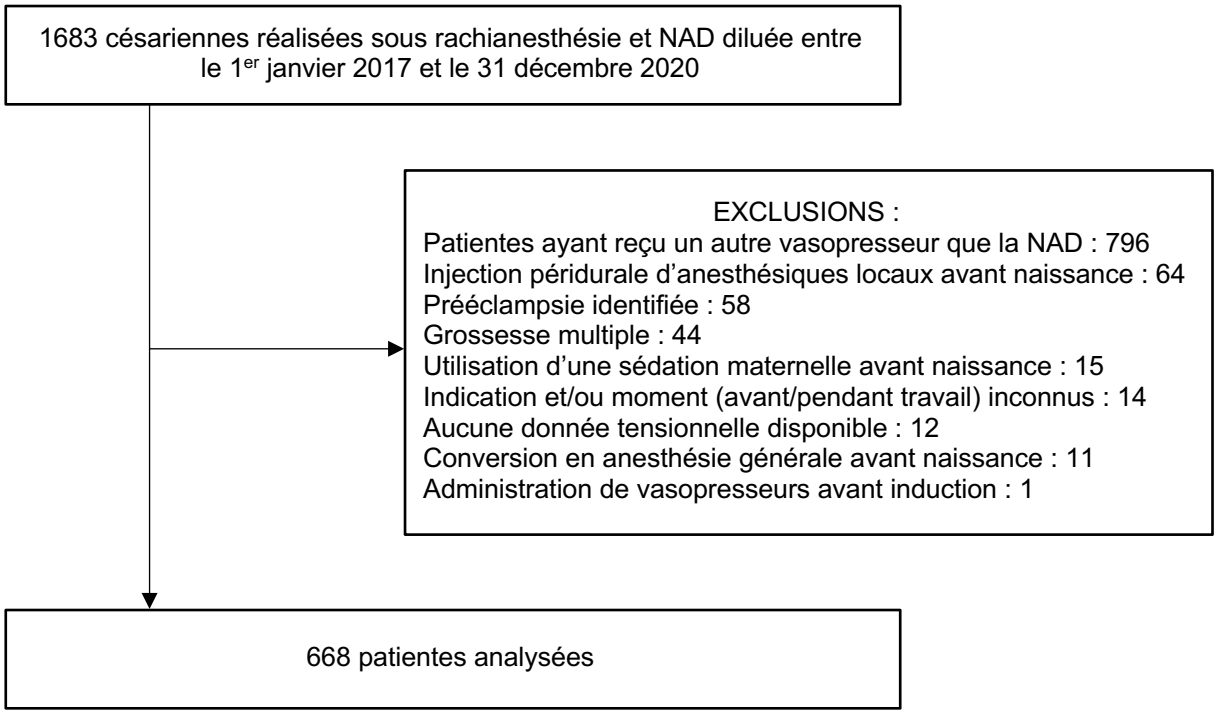
La recherche de facteurs de risque liés à l'hypotension a été mise en place par des modèles de régression logistique. Les variables significativement associées au seuil de 0.05 en analyses univariées ont été introduites dans un modèle de régression logistique multivarié. Les odds-ratio (*ORs*) et leur intervalle de confiance à 95% ont été reportés comme taille d'effet avec le fait de ne pas être en hypotension comme référence.

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%.

Concernant la variable « Dose initiale de NAD », la description était faite en µg/kg/min. Devant les faibles valeurs et par soucis de calculs, les tests ont été effectués en µg/kg/h.

Résultats

1. Diagramme de flux



2. Caractéristiques de notre population (tables 1 et 2)

L'âge moyen des patientes était de 32 ans et l'IMC de 26 kg/m^2.

En grande majorité, les patientes étaient classées ASA 1 ou 2 au terme de la consultation d'anesthésie (respectivement 68% et 30%)

Les césariennes étaient principalement réalisées en dehors du travail (82%) et à un terme médian de 39 [38 ; 39] semaines d'aménorrhée. La durée médiane entre l'induction anesthésique et la naissance de l'enfant était de 21 [17 ; 26] minutes, et la quantité médiane de liquide amniotique était de 300 [150 ; 500] mL.

La PAS moyenne d'entrée en salle était de 130 +/- 15 mmHg, tandis que la FC moyenne était de 96 +/- 16 bpm lors de l'induction anesthésique. 29 % des patientes présentaient une hypotension artérielle et 39 % présentaient une bradycardie, définie

par une FC inférieure à 60bpm. En cas d'hypotension artérielle, la PAS diminuait en moyenne de 29 +/- 8%, la durée médiane cumulée d'hypotension artérielle était de 1 [1 ; 3] minute et le délai médian d'apparition du nadir d'hypotension artérielle était de 10 [5 ; 16] minutes après l'induction anesthésique.

Concernant l'anesthésie réalisée, la dose médiane de bupivacaïne était de 10 [10 ; 10] mg, et le niveau métamérique céphalique médian était en T4 [4.0 ; 5.0]. Seules 8% des femmes recevaient de l'ondansétron avant l'induction anesthésique.

La NAD était administrée à une vitesse initiale médiane de 30 [30 ; 30] mL/h, pour une dose initiale médiane de 0.12 [0.10 ; 0.14] µg/kg/min et une dose totale reçue médiane de 192 [141.7 ; 258.0] µg. La grande majorité des patientes (88%) ne recevait pas de bolus de NAD en réponse à un épisode hypotensif.

Cliniquement, peu de nouveau-nés présentaient une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (6% avaient un score d'Apgar inférieur à 7 à 1min de vie, et 2% à 5min de vie). Biologiquement, le pH artériel médian néonatal était de 7.23 [7.19 ; 7.27] et 13% des nouveau-nés présentaient une acidose néonatale définie par un pH artériel inférieur à 7.15. Le Base Excess (*BE*) artériel médian était de -2.6 [-4.4 ; -1.1] mEq/L. Le poids médian de naissance était de 3290 [2917 ; 3660] g.

Table 1. Caractéristiques maternelles, des césariennes et anesthésiques

Caractéristiques	Résultats
PATIENTE	
Score ASA	
1 (n)	456 (68)
2 (n)	197 (29)
3 (n)	15 (2)
Age (années)	32 +/- 6
Poids (kg)	69 [59 ; 82]
Taille (cm)	164 +/- 7
Indice de Masse Corporelle (kg/m^2)	26 [22 ; 30]
Nulliparité (n)	181 (36)
CÉSARIENNE	
Terme (semaine d'aménorrhée)	39 [38 ; 39]
En dehors du travail	549 (82)
Indication	
Utérus cicatriciel	304 (46)
Souhait ou terme dépassé	194 (29)
Présentation défavorable	175 (26)
Rythme cardiaque fœtal non rassurant	107 (16)
Pathologie fœtale (RCIU, malformation)	84 (13)
Macrosomie fœtale	54 (8)
Pathologie maternelle	41 (6)
Anomalie placentaire ou utérine	38 (6)
Durée entre induction et naissance (min)	21.0 [7.0 ; 26.0]
Quantité de liquide amniotique (mL)	300 [150 ; 500]
ANESTHÉSIE	
Dose de bupivacaïne injectée (mg)	10 [10 ; 10]
Niveau métamérique	4.0 [4.0 ; 5.0]
Antagoniste sérotoninergique avant induction	50 (8)
HÉMODYNAMIQUE	
PAS de référence (mmHg)	130 +/- 15
Moyenne de PAS avant induction (mmHg)	131 +/- 15
Moyenne de PAS entre induction et naissance (mmHg)	123 +/- 16
Hypotension artérielle	195 (29)
Durée cumulée d'hypotension artérielle (min)	1 (1 ; 3)
Nadir d'hypotension artérielle (%)	29 +/- 8
Durée entre induction et nadir d'hypotension artérielle (min)	10 [5 ; 16]
Fréquence cardiaque à l'induction (battement par minute)	96 +/- 16
Bradycardie entre induction et naissance	257 (39)
Nadir de fréquence cardiaque (battement par minute)	62 [55 ; 70]
Diminution maximale de fréquence cardiaque (%)	33 +/- 11
NORADRÉNALINE	
Dose initiale (µg/kg/min)	0.12 [0.10 ; 0.14]
Débit initial (mL/h)	30 [30 ; 30]
Dose totale entre induction et naissance (µg)	192 [142 ; 258]
« Rescue bolus » injecté	81 (12)

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type ou en médiane [Q1 ; Q3], tandis que les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage).
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin, ASA : American Society of Anesthesiologists, PAS : Pression Artérielle Systolique

Table 2. Caractéristiques fœtales

Caractéristiques	Résultats
CLINIQUES	
Poids (g)	3290 [2917 ; 3660]
Score d'Apgar < 7 à 1min	39 (6)
Score d'Apgar < 7 à 5min	14 (2)
BIOLOGIQUES (données artérielles au cordon ombilical)	
pH	7.23 [7.19 ; 7.27]
pH < 7.15	84 (13)
PaCO2 (mmHg)	63.0 +/- 9.5
PaO2 (mmHg)	13.4 +/- 6.6
BE (mEq/L)	-2.6 [-4.4 ; -1.1]
Bicarbonates (mmol/L)	26.2 [24.7 ; 27.3]
Lactate (mmol/L)	3.4 [2.7 ; 4.3]
BIOLOGIQUES (données veineuses au cordon ombilical)	
pH	7.34 [7.30 ; 7.37]
PaCO2 (mmHg)	46.9 +/- 8.3
PaO2 (mmHg)	21.6 +/- 6.4
BE (mEq/L)	-1.4 [-2.7 ; -0.3]
Bicarbonates (mmol/L)	24.4 [23.4 ; 25.6]
Lactate (mmol/L)	2.1 [1.7 ; 2.8]

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type ou en médiane [Q1 ; Q3], tandis que les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage).
BE : Base Excess

3. Résultats de l'étude (tables 3 et 4)

Au total, 668 patientes ont été inclues et 195 ont présenté une hypotension artérielle, soit une incidence de 29%.

Concernant les facteurs associés à sa survenue, on retrouvait en analyse multivariée un risque significativement plus élevé d'hypotension artérielle maternelle lorsque la patiente présentait une augmentation de sa PAS de référence ou de sa FC à l'induction anesthésique (respectivement OR = 1.05 IC95% [1.03 - 1.07], p < 0.001 et OR = 1.01 [1.01 à 1.03], p = 0.033).

Une augmentation de la durée entre l'induction anesthésique et la naissance du nouveau-né était aussi significativement associée à un risque plus élevé d'hypotension artérielle maternelle (OR = 1.03 [1.01 - 1.06], p = 0.023), tout comme l'augmentation de la quantité de liquide amniotique (OR = 1.41 [1.16 à 1.73], p < 0.001).

Certaines variables, comme une augmentation de la taille de la patiente ou une faible

dose initiale de NAD étaient significativement associées à l'hypotension en analyse univariée (respectivement OR = 1.03 [1.01 - 1.06], p = 0.016 et OR = 0.87 [0.80 - 0.95], p = 0.002) sans que ces résultats ne se confirment en analyse multivariée (respectivement OR = 1.02 [0.98 - 1.05], p = 0.29 et OR = 0.96 [0.86 - 1.07], p = 0.42).

Table 3. Facteurs associés à l'hypotension artérielle maternelle en analyse univariée

Variables	OR [IC 95%]	p value
PATIENTE		
Score ASA		0.78
1	1.00 (référence)	-
2	0.88 [0.60 - 1.28]	0.50
3	0.85 [0.26 - 2.71]	0.78
Age (années)	1.03 [0.99 - 1.06]	0.11
Taille (cm)	**1.03 [1.01 - 1.06]**	**0.016**
Indice de masse corporelle (kg/m^2)	1.02 [0.99 - 1.05]	0.16
CESARIENNE		
Moment		
En dehors du travail	1.00 (référence)	-
Pendant le travail	0.74 [0.47 - 1.18]	0.20
Indication		
Macrosomie	1.48 [0.82 à 2.64]	0.19
Pathologie fœtale (RCIU, malformation)	0.80 [0.57 à 1.12]	0.19
Durée entre l'induction et la naissance (minute)	**1.03 [1.01 - 1.06]**	**0.002**
Quantité de liquide amniotique (mL)	**1.37 [1.14 - 1.64]***	**< 0.001**
ANESTHESIE		
Dose de bupivacaïne (mg)	1.16 [0.96 - 1.40]	0.12
Extension métamérique céphalique	0.93 [0.77 - 1.13]	0.47
HEMODYNAMIQUE		
PAS de référence (mmHg)	**1.05 [1.03 - 1.06]**	**< 0.001**
Fréquence cardiaque à l'induction (bpm)	**1.02 [1.01 - 1.03]**	**< 0.001**
NORADRENALINE		
Dose initiale injectée (µg/kg/h)	**0.87 [0.80 - 0.95]****	**0.002**
NOUVEAU-NE		
Poids (g)	1.03 [0.86 - 1.23]*	0.76

OR : Odd Ratio, IC : Intervalle de Confiance, ASA : American Society of Anesthesiologists, RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin, PAS : Pression Artérielle Systolique
** les valeurs sont exprimées avec une augmentation d'un écart type, ** les valeurs sont exprimées avec une augmentation d'une unité*

Table 4. Facteurs associés à l'hypotension artérielle maternelle en analyse multivariée

Variables	OR [IC 95%]	p value
Taille (cm)	1.02 [0.98 – 1.05]	0.29
PAS de référence (mmHg)	**1.05 [1.03 – 1.07]**	**< 0.001**
Fréquence cardiaque à l'induction (bpm)	**1.01 [1.01 – 1.03]**	**0.033**
Durée entre l'induction et la naissance (minute)	**1.03 [1.01 – 1.06]**	**0.023**
Dose initiale de NAD injectée (µg/kg/h)	0.96 [0.86 – 1.07]**	0.42
Quantité de liquide amniotique (mL)	**1.41 [1.16 – 1.73]***	**< 0.001**

OR : Odd Ratio, IC : intervalle de Confiance, PAS : Pression Artérielle Systolique, NAD : noradrénaline
** les valeurs sont exprimées avec une augmentation d'un écart type, ** les valeurs sont exprimées avec une augmentation d'une unité*

Discussion

Dans cette étude, l'incidence d'hypotension artérielle maternelle était de 29% et ses facteurs de risque de survenue étaient : une PAS de référence ou une FC à l'induction anesthésique élevées, une durée élevée entre l'induction anesthésique et la naissance, ainsi qu'une quantité importante de liquide amniotique.

Douze études se sont intéressées à la NAD administrée de manière continue et prophylactique en césarienne. Parmi elles, six retrouvaient une incidence d'hypotension artérielle maternelle moindre que la nôtre[10,14,33–36], trois en retrouvaient une similaire[37–39] et trois en retrouvaient une plus importante[20,40,41]. Avant de les comparer avec notre étude, il est important de préciser que toutes ces études utilisaient de la NAD base qui est deux fois plus concentrée que la NAD tartrate que nous utilisions dans notre centre[42]. Dans la littérature, la dose initiale basale recommandée de NAD base se situerait entre 0.05 et 0.1µg/kg/min[43–45] et nous étions donc en adéquation avec ces doses (dose médiane à 0,12µg/kg/min de NAD tartrate). En 2015, Ngan Kee et al.[14] retrouvait une incidence d'hypotension artérielle maternelle moins importante que dans notre étude (8%) avec une dose médiane initiale utilisée moindre que nous (150µg/h de NAD puis adaptée à la PAS selon un algorithme), dans une population où les valeurs de PAS de référence et de FC à l'induction étaient moindres (pour rappel, des valeurs élevées ont été identifiées comme facteur de risque dans ce travail). Parmi les autres études qui retrouvaient une incidence moindre d'hypotension que dans notre population, seules deux[33,36] (incidence de 9 et 17% respectivement) renseignaient la durée médiane écoulée entre l'induction et la naissance (qui apparaissait comme un facteur de risque d'hypotension artérielle maternelle dans ce travail). Dans ces études, il est intéressant de remarquer que les

durées médianes écoulées entre l'induction et la naissance étaient bien plus courtes que la nôtre (15 et 11min respectivement), et que les doses médianes initiales utilisées étaient là aussi légèrement moins importantes que les nôtres (0.05µg/kg/min et 2.5µg/min de NAD base respectivement).

Dans deux autres études[34,35] qui retrouvaient chacune également une incidence moindre d'hypotension (12%), la rachianesthésie était réalisée en décubitus latéral gauche ce qui pourrait limiter la compression cave par le fœtus lors de l'induction. Dans l'étude de Theodoraki et al.[34], une dose initiale de NAD similaire à la nôtre était utilisée, tandis que l'étude de Sundararajan et al.[35] utilisait une dose initiale de NAD légèrement inférieure (0.05µg/kg/min de NAD base). Dans ces deux études, ainsi que dans celle de Feng et al.[10] qui retrouvait une incidence d'hypotension artérielle de 8%, une plus faible PAS de référence était retrouvée. Cette dernière étude[10] utilisait une dose initiale de 0.05µg/kg/min de NAD, encore une fois légèrement inférieure à nous.

Trois études retrouvaient une incidence plus élevée[20,40,41] que la nôtre (respectivement 47, 49 et 44%). Dans l'étude de Qian et al[40], la solution anesthésique était injectée sur une durée totale de 30 secondes, la dose initiale médiane était similaire à la nôtre mais la perfusion de NAD était débutée seulement à la fin de cette injection, ce qui pourrait entrainer un retard d'action. Dans l'étude de Vallejo et al[20], la dose initiale de NAD reçue était légèrement inférieure à la nôtre (0.05µg/kg/min de NAD base) et des doses élevées d'anesthésiques locaux étaient utilisés ce qui pourrait expliquer une plus importante extension métamérique céphalique de la RA, donnée qui n'était malheureusement pas renseignée dans leur travail. Dans l'étude de Xu et al.[41], la dose initiale de NAD était similaire à la nôtre mais la pression artérielle était mesurée toutes les deux minutes, ce qui peut favoriser la survenue d'une hypotension du fait d'une surveillance tensionnelle moins rapprochée que dans notre population.

On remarque donc que les doses initiales utilisées sont soit similaires à la nôtre, soit légèrement inférieures. Dans aucune étude n'était mentionné le port ou non de bas de contention avant l'induction anesthésique, qui est une méthode limitant la séquestration veineuse dans les membres inférieurs[46].

Concernant les facteurs de risque d'hypotension retrouvés dans notre travail, la FC pré-induction a beaucoup été étudiée dans la littérature, mais les résultats restaient contradictoires. Certaines études n'avaient pas retrouvé de corrélation avec la survenue d'une hypotension artérielle[47–49], alors que d'autres si[21,23–26].

Cependant, toutes ces études prospectives étaient de faibles puissance, et dans le consensus international sur l'hypotension en césarienne, les experts suggéraient de considérer une forte probabilité d'hypotension artérielle si la FC pré-induction était élevée[9]. Une explication physiopathologique pourrait être qu'une FC élevée traduirait un important tonus sympathique, et donc une plus grande sensibilité à la sympatholyse induite par la RA.

Concernant notre identification d'une PAS de référence élevée comme facteur de risque, celle-ci est en contradiction avec la littérature qui identifiait plutôt une PAS basale basse comme à risque majoré d'hypotension artérielle[21–23]. L'explication avancée était qu'une faible PAS basale traduirait de plus faibles résistances vasculaires systémiques et donc une plus grande sensibilité à la sympatholyse induite par la RA. Nos résultats pourraient être expliqués par le fait que, comme pour la FC pré-induction, ce soit plutôt une PAS de référence élevée qui traduise un important tonus sympathique, et donc une plus grande sensibilité au bloc sympathique anesthésique.

Concernant l'allongement de la durée entre l'induction et la naissance, ce facteur n'a

jamais été identifié à proprement parler comme à risque d'hypotension artérielle maternelle, même s'il a déjà été étudié plusieurs fois[23,30,32]. Une durée allongée majorerait la durée en décubitus dorsal (et donc la compression cave par l'utérus gravide), ainsi que l'exposition au bloc sympathique induit par la RA. Néanmoins, Knigin et al.[50] dans une étude rétrospective sur 3150 patientes bénéficiant d'une césarienne sous RA, suggéraient que le délai induction-incision et le délai incision-naissance étaient significativement associés à la survenue d'une hypotension artérielle maternelle (respectivement OR = 1,05 IC95% [1,01-1,10] (p = 0,03) et OR = 1,08 IC95% [1,02-1,15] (p = 0,01)).

Dans la littérature disponible, nous n'avons pas retrouvé d'études étudiant la quantité de liquide amniotique comme facteur de risque d'hypotension artérielle. Une explication pourrait être une augmentation du compartiment abdominal responsable d'une compression du fourreau dural favorisant l'extension métamérique céphalique de la RA (*tableau 1 en annexe*), ou encore une compression cave majorée par une plus grande distension utérine gênant le retour veineux et diminuant de ce fait la précharge cardiaque. En ce sens, She et al.[51] avaient étudié en 2021 les facteurs associés à l'extension céphalique de la RA en analyse multivariée, et suggéraient que la quantité de liquide amniotique en faisait partie (p = 0,022).

Dans la littérature, l'IMC maternel élevé a parfois été identifié comme facteur de risque[23,27,28] et parfois il ne semblait pas influencer sa fréquence[52,53], tout comme dans notre population. De manière indirecte (par augmentation du compartiment abdominal), un IMC élevé favoriserait l'extension métamérique céphalique d'une RA et donc la survenue d'une hypotension artérielle (*tableau 1 en annexe*). En effet, Wei et al.[54] retrouvaient que la circonférence abdominale était significativement associée à

l'extension métamérique de la RA en analyse multivariée (p<0,0001). Cependant, il était intéressant de remarquer que dans les études l'identifiant comme tel, un fort pourcentage de la population étudiée avait un IMC plus élevé que dans notre travail (51% avait un IMC ≥ 30 kg/m^2 dans l'étude de Fakherpour et al.[23] qui ne renseignait pas son IMC médian, 46% avait un IMC supérieur ou égal à 29 kg/m^2 dans l'étude de Brenck et al.[27] qui ne renseignait pas son IMC médian, et l'IMC médian était de 28kg/m^2 dans l'étude de Liu et al.[28]). De plus, parmi les études l'ayant identifié comme facteur de risque, deux[27,28] n'étudiaient aucun des facteurs de risque identifiés dans notre population, ce qui pourrait laisser penser que l'effet de l'IMC sur l'hypotension est moindre lorsque d'autres paramètres sont étudiés en même temps (comme dans notre étude). Enfin, la dernière[23] étudiait la PAS basale et la durée écoulée entre l'induction anesthésique et la naissance.

D'autres facteurs ont fréquemment été décrits comme augmentant le risque d'hypotension artérielle maternelle, sans pour autant être identifiés dans notre population. C'est le cas de la réalisation de la césarienne en dehors du travail[29,30] (pendant le travail, la présence de contractions favoriserait notamment le retour veineux et diminuerait le besoin en vasopresseurs pour assurer une stabilité tensionnelle maternelle), d'une dose de bupivacaïne utilisée supérieure à 10mg[28,31] (plus la dose d'anesthésique local utilisée est importante, plus l'extension métamérique céphalique est importante), d'un poids de naissance élevé[28,34] (dont la définition varie selon études, respectivement ≥ 2500 et 3500g) ou encore d'un haut niveau sensitif thoracique[22,23,27,32] (traduisant un blocage des fibres nerveuses sympathiques cardiovasculaires).

Concernant les études qui concluaient à une césarienne en dehors du travail comme facteur de risque, une[30] n'étudiait que la durée entre l'induction anesthésique et la

naissance parmi les facteurs que nous avons identifié, et une[29] n'en étudiait aucun (cette dernière en étudiait d'ailleurs très peu et sur de petits effectifs).

Parmi les études qui concluaient à une dose de bupivacaïne supérieure à 10mg comme facteur de risque, une ne renseignait pas la dose médiane utilisée[28] et une[31] en avait une identique à la nôtre (qui était de 10 mg). Aucune de ces deux études n'étudiaient les facteurs de risque que nous avons identifiés.

Concernant le poids de naissance élevé comme facteur de risque, aucune des deux études l'ayant identifié ne renseignait le poids médian de naissance, une[22] n'étudiait que la PAS basale comme facteur de risque identifié dans notre étude et l'autre[28] n'en étudiait aucun. L'hypothèse physiopathologique pouvant expliquer que le poids de naissance élevé favoriserait l'apparition d'une hypotension artérielle maternelle était que le fœtus provoquait une compression cave diminuant le retour veineux et donc la précharge cardiaque. Ces deux études avaient des taux d'incidence d'hypotension artérielle maternelle élevés par rapport à nous (respectivement 64[22] et 44%[28]). Dans notre étude, le poids médian de naissance était de 3290g, et 13% des césariennes étaient réalisées pour une pathologie fœtale comme le retard de croissance utérin, ce qui peut expliquer que le poids de naissance médian de notre population pouvait être moindre que dans d'autres études.

Parmi les études identifiant un haut niveau sensitif thoracique comme facteur de risque, une seule[32] renseignait le niveau médian sensitif qui était inférieur au nôtre (T3 contre T4 respectivement) et cette étude étudiait aussi la PAS basale et la durée écoulée entre l'induction anesthésique et la naissance comme facteur de risque. Une[22] avait étudié la PAS basale comme facteur de risque, une autre[23] avait étudié la PAS basale et la durée entre l'induction anesthésique et la naissance comme facteur de risque identifié dans notre population, tandis que la dernière[27] n'en étudiait aucun.

La plupart de ces études qui identifiaient d'autres paramètres comme facteur de risque d'hypotension artérielle n'étudiaient aucun des facteurs de risque identifiés dans notre population, ou seulement un ou deux, ce qui pourrait expliquer pourquoi ces paramètres n'étaient pas statistiquement significatifs dans notre étude.

Par ailleurs, dans notre étude, seules 12% des patientes hypotendues avait reçu un bolus de vasopresseur. Les recommandations internationales rédigées en 2018[9] préconisent pourtant de traiter un épisode hypotensif par un bolus de vasopresseurs associé à une augmentation du débit de la SAP, mais il est à noter que notre recueil débutait en 2017 et qu'il n'existait pas à ce moment-là de recommandations précises sur la conduite à tenir face à un tel épisode.

Concernant la variable « PAS de référence » et le fait qu'elle était associée à la survenue d'une hypotension artérielle lorsqu'elle augmentait (alors que dans la littérature c'était l'inverse), nous pouvons suggérer qu'une PAS de référence élevée traduirait un important tonus sympathique, et donc une moindre marge de mise en jeu des mécanismes végétatifs de compensation de la sympatholyse liée à la RA.

Les répercussions néonatales de la NAD constituaient un élément de recherche important depuis son apparition en obstétrique, et les résultats étaient là aussi contradictoires. L'éphédrine, après avoir très longtemps été considérée comme le gold standard, avait presque disparu des pratiques à cause du risque d'acidose néonatale imputé à son effet β-agoniste. Or la NAD possède aussi un effet β-agoniste, même s'il est moindre.

Ces répercussions étaient évaluées par des données cliniques tel que le score d'Apgar, et par des données biologiques issues des gaz du sang réalisés à la

naissance sur les vaisseaux ombilicaux (principalement le pH, avec comme définition de l'acidose un pH < 7.20 la plupart du temps et par le BE).

Lors de la première utilisation de la NAD en 2015 dans cette indication, Ngan Kee et al.[14] retrouvait un pH artériel médian de 7.30, un BE artériel médian de -2 et une incidence nulle de Score d'Apgar < 7 à 1 et 5min de vie. Ceci pouvait être expliqué par une incidence moindre d'hypotension artérielle maternelle que dans notre étude. Récemment, une étude[17] retrouvait un pH moyen de 7.29 et un score d'Apgar médian à 9 à 1 et 5min de vie. Là encore, une plus faible incidence d'hypotension artérielle (17%), ainsi qu'une durée moyenne plus courte entre l'induction et la naissance (11 +/- 4min) étaient retrouvées.

Concernant les forces de cette étude, nous étions les premiers à nous intéresser aux facteurs de risque d'hypotension artérielle maternelle en césarienne sous RA et NAD très diluée, ainsi que les premiers à étudier le liquide amniotique comme facteur de risque. Notre population était importante, sans distinction sur les comorbidités materno-fœtales hormis la prééclampsie. De plus, notre travail étudiait des facteurs de risque potentiels à la fois maternels, obstétricaux, anesthésiques et fœtaux. Mis à part la différence de protocole de vasopresseurs utilisé, nos pratiques étaient standardisées (bas de contention et pose de deux voies veineuses périphériques de bon calibre avant l'induction, pression artérielle mesurée de manière non-invasive au bras toutes les minutes jusqu'à la naissance, perfusion continue de vasopresseurs par SAP débutée dès le début de l'injection associée à un co-remplissage vasculaire par du Ringer Lactate sur poche de contre-pression, TILT-gauche de la table de césarienne et/ou une latéro-déviation utérine gauche après réinstallation jusqu'au badigeonnage cutané et évaluation du niveau métamérique sensitif par un test au

froid). Ces pratiques garantissaient une bonne homogénéité de notre population, et le recueil informatisé des données apparaissait comme fiable. D'un point de vue économique, le prix d'une seringue de NAD très diluée s'élevait à 0.384€.

Les principales limites de cette étude, hormis le caractère rétrospectif et monocentrique, étaient nôtre définition de l'hypotension artérielle, l'absence d'identification des hypertensions artérielles gravidiques ou des épisodes hypertensifs peropératoires, ou encore le fait que la quantité de liquide amniotique (tout comme le poids de naissance) était une donnée disponible qu'une fois la naissance effectuée. La pression artérielle moyenne reste le principal reflet de la perfusion des organes, mais nous avions décidé de choisir cette définition car c'était celle la plus représentée dans la littérature et recommandée par un consensus international d'experts[9]. L'absence d'identification des patientes qui étaient atteintes d'hypertension artérielle gravidique étaient une faiblesse, car la définition de l'hypotension artérielle n'est pas la même dans cette population[9]. Avant la naissance, nous ne pouvions identifier les patientes qui allaient avoir une quantité importante de liquide amniotique mais par extrapolation, nous pouvions penser qu'une patiente présentant un excès de liquide amniotique (voire un hydramnios) évalué lors des échographies de suivi de la grossesse pourrait être plus à risque d'hypotension artérielle lors de la césarienne.

Comme frein à l'utilisation de la NAD dans cette indication, nous pouvions citer le refus par certains d'administration sur voie veineuse périphérique par crainte de la nécrose cutanée secondaire à une extravasation[55]. A noter que dans notre étude, nous n'avions pas relevé les potentiels effets indésirables d'une telle administration.
L'utilisation d'une telle catécholamine ailleurs que dans une unité de réanimation ou

de soins intensifs et sur une voie périphérique suscitait des inquiétudes quant à sa sécurité d'utilisation[56]. Il n'existait de plus pas de NAD prédiluée, il était donc indispensable de bien étiqueter la poche. Même si elle était utilisée très diluée, aucune étude n'avait montré son innocuité locale à ces concentrations (aucune étude n'avait non plus rapporté d'effets indésirables cutanés).

De plus, dans notre centre, elle était souvent utilisée sur une voie non dédiée, en association avec des solutés de remplissage ou des antalgiques par exemple, d'où des possibles bolus passés inaperçus.

En parallèle des situations à risque d'hypotension que nous avons pu retrouver dans cette étude, il est intéressant de noter qu'il existe certains systèmes qui permettraient d'anticiper la survenue d'une hypotension artérielle.

Dans le consensus international sur l'hypotension artérielle au cours des césariennes, les experts suggéraient de considérer qu'il existait une forte probabilité d'hypotension artérielle si la FC augmentait après l'induction anesthésique par RA[9]. Selon Hanss et al.[57], sa variabilité entre pré- et post-induction pourrait être plus intéressante pour prédire la survenue d'une hypotension artérielle que sa valeur de base (elle serait le reflet de la diminution de l'activité sympathique au profit de l'augmentation relative de l'activité parasympathique).

L'étude de la relation entre la saturation tissulaire cérébrale en oxygène (ScO2) mesurée par le système NIRS et la survenue d'une hypotension artérielle maternelle est aussi intéressante. En 2005[58], celle-ci apparaissait 81 secondes après une chute de 5% de la ScO2 et en 2016[59] 38 secondes après. Cependant, même si cette baisse apparaissait avant l'épisode hypotensif et permettait d'anticiper la réponse thérapeutique, l'utilisation du NIRS ne fait pas partie de la pratique courante de nos

jours, du moins dans notre centre.

La mesure de l'intégrale temps-vitesse aortique, de manière non invasive par échocardiographie, est une méthode validée chez la femme enceinte pour mesurer son VES et ainsi estimer son débit cardiaque[60]. Dans une étude française récente[61], la variation de cette intégrale lors d'une épreuve de lever de jambes passif permettait de prédire avec une très bonne sensibilité (94%) et une bonne spécificité (73%) la survenue d'une hypotension artérielle maternelle avant la réalisation d'une RA. Cependant, cette technique nécessite une bonne expérience en échographie cardiaque et une bonne échogénicité des patientes.

Récemment, l'index de prédiction d'hypotension (HPI®) a été décrit chez les patientes bénéficiant d'une césarienne sous RA[62]. Cet algorithme permettait, via un capteur digital analysant les variations de l'onde de pouls de manière non-invasive et relié à un système spécifique (Clearsight™, Edwards Lifesciences, Irvine, California, US), d'estimer le VES et de prédire la survenue d'une hypotension artérielle 3min avant sa survenue (sensibilité 83% et spécificité 83%), 2min avant sa survenue (sensibilité 97% et spécificité 97%) et 1min avant sa survenue (sensibilité 100% et spécificité 100%). Même si ces résultats sont intéressants, ce matériel n'est pas encore disponible dans notre centre en pratique courante, mais pourrait l'être prochainement.

Riffard et al.[63] ont étudié le réflexe pupillaire à la lumière grâce à un pupillomètre, et ont suggéré que l'augmentation de la latence de la réactivité pupillaire pouvait prédire la survenue d'une hypotension artérielle en césarienne sous RA. Là encore, ce matériel n'est pas disponible dans notre centre.

L'Analgesia Nociception Index (*ANI*) est un monitorage non invasif et continu de la composante analgésie/nociception se basant sur les variations de la fréquence cardiaque[64]. Initialement développé pour guider la prise en charge analgésique des

patients au bloc opératoire, il permet d'évaluer en temps réel la balance entre l'activité sympathique (activée par un stimulus nociceptif) et parasympathique, avec des valeurs allant de 0 à 100 et un seuil fixé à 70 (une valeur supérieure à 70 traduit un tonus parasympathique prédominant et un patient correctement analgésié).

Récemment, Jendoubi et al.[65] ont montré qu'une chute de 4.5 points sur l'ANI trois minutes après l'induction de la RA en césarienne permettait de prédire la survenue d'une hypotension artérielle avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 36%.

L'index de perfusion renseigné par le capteur mesurant la saturation pulsée en oxygène (et donc disponible en permanence) a été décrit comme étant un reflet du tonus vasculaire périphérique. En 2012, Toyama et al[47] retrouvaient une association statistique entre un index de perfusion basal élevé et une hypotension artérielle en césarienne sous RA. Enfin, dans un travail récent publié en 2022, Liu et al.[28] suggèrent qu'un indice de perfusion supérieur ou égal à 4 est associé à la survenue d'hypotension.

Comme perspectives envisagées par ce travail, nous pourrions être amenés à modifier notre prise en charge anesthésique chez les patientes présentant des facteurs de risque d'hypotension artérielle.

En plus des bas de contention, d'une surveillance rapprochée de la pression artérielle toutes les minutes, d'une perfusion prophylactique de vasopresseurs associée à un co-remplissage vasculaire lors de l'induction anesthésique et d'une latéro-déviation utérine gauche post-induction, nous pourrions proposer, chez les patientes les plus à risque, une prévention renforcée de l'hypotension : injection d'ondansétron avant l'induction[66,67], hausse de la dose prophylactique de vasopresseur utilisée, baisse de la quantité d'anesthésique local injecté (avec un recours éventuel à une péri-rachi

combinée d'indication « hémodynamique »), utilisation d'un système de prédiction de l'hypotension décrit ci-dessus, ou encore une surveillance continue de la pression artérielle (non invasive en 1ère intention).

Conclusion

Dans cette étude rétrospective sur 4 ans à la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille, nous avons pu constater que notre utilisation prophylactique de la NAD très diluée en césarienne sous rachianesthésie s'accompagnait d'une incidence d'hypotension artérielle maternelle de 29%.

Ce travail, réalisé sur un grand effectif de patientes, nous a aussi permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque significativement associés à cette hypotension, pour certains non décrits dans la littérature existante. Ceux-ci pourraient permettre d'identifier les patientes ou les situations les plus à risque afin de mieux prévenir et dépister l'hypotension et ses conséquences maternelles ou fœtales potentiellement délétères.

Annexes

Tableau 2
Principaux facteurs déterminant les caractéristiques du bloc en rachianesthésie

Facteur	Extension	Durée
Dose	++++	++++
Volume et concentration	±	–
Densité	++	+
Niveau de ponction (sol. hyperbare)	+	–
Vitesse d'injection	+	–
Pression abdominale (grossesse–obésité)	+	–
Position du patient (sol. hyperbare)	++	
Volume du LCR	+++	+
Âge	++	
Orientation de l'orifice de l'aiguille	+	+

Tableau 1, extrait des Recommandations pour la Pratique Clinique de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Les blocs périmédullaires chez l'adulte, 2007

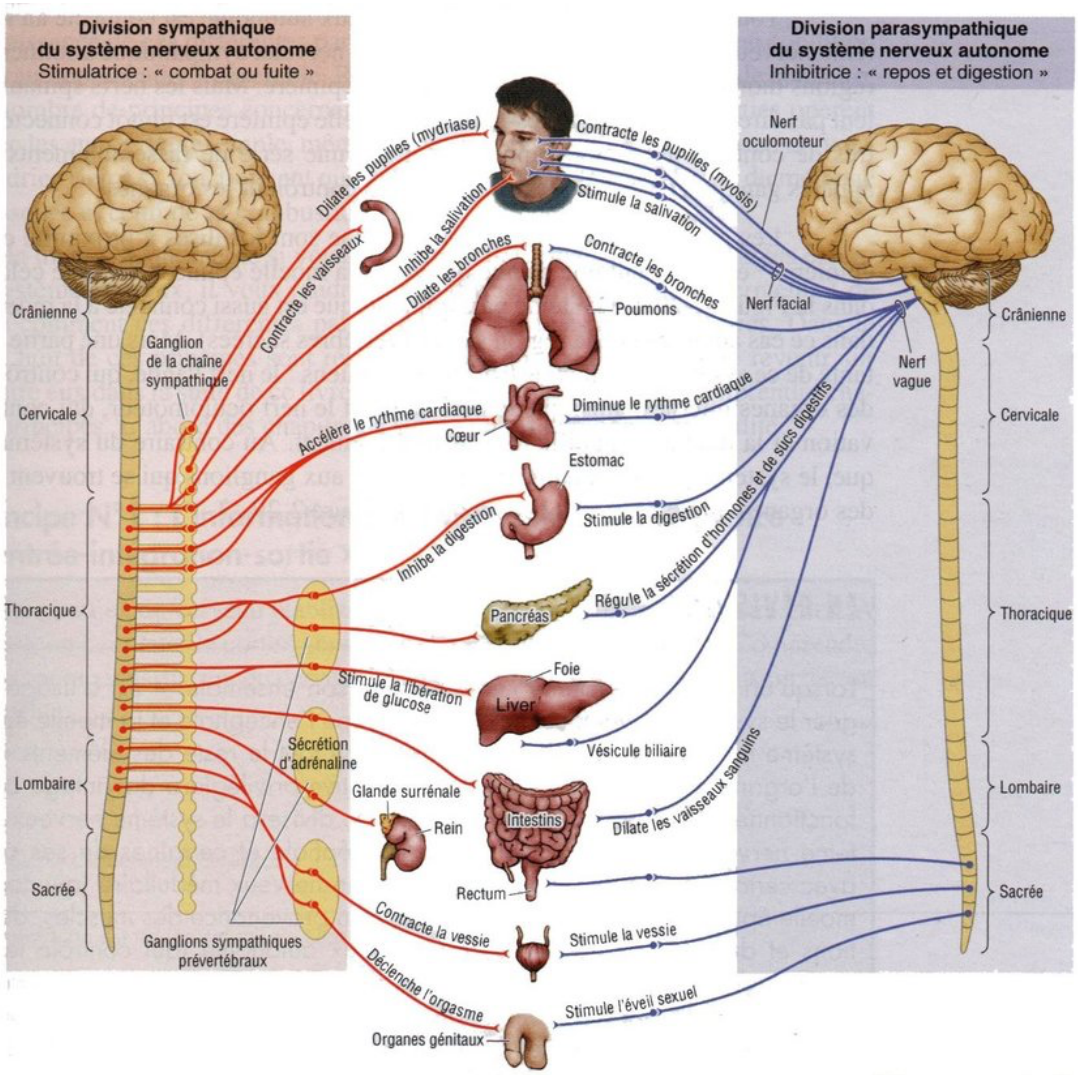


Schéma 1, représentant le système nerveux autonome d'après Kold, Cerveau et comportement, 2ème édition, 2006, page 105

Bibliographie

1. Naissances par mois en 2021 − Les naissances par mois en 2021 et 2022 | Insee. Accessed October 5, 2022. https://www.insee.fr/fr/statistiques/6041515?sommaire=5348638
2. Nos activités en obstétrique. Maternité Jeanne de Flandre. Accessed October 5, 2022. http://maternite.chru-lille.fr/decouvrir-la-maternite/decouvrir-la-materniteactivites-obstetriques/
3. Bower JR, Kinsella SM. Preventing and treating hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *BJA Educ*. 2020;20(11):360-361. doi:10.1016/j.bjae.2020.08.001
4. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2007;26(7-8):720-752. doi:10.1016/j.annfar.2007.05.010
5. Neal JM. Hypotension and bradycardia during spinal anesthesia: Significance, prevention, and treatment. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2000;4(4):148-154. doi:10.1053/trap.2000.20600
6. Salinas FV, Sueda LA, Liu SS. Physiology of spinal anaesthesia and practical suggestions for successful spinal anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17(3):289-303. doi:10.1016/S1521-6896(02)00114-3
7. Assali NS, Prystowsky H. STUDIES ON AUTONOMIC BLOCKADE. I. COMPARISON BETWEEN THE EFFECTS OF TETRAETHYLAMMONIUM CHLORIDE (TEAC) AND HIGH SELECTIVE SPINAL ANESTHESIA ON BLOOD PRESSURE OF NORMAL AND TOXEMIC PREGNANCY 1. *J Clin Invest*. 1950;29(10):1354-1366. doi:10.1172/JCI102373
8. Assali NS, Prystowsky H. STUDIES ON AUTONOMIC BLOCKADE. II. OBSERVATIONS ON THE NATURE OF BLOOD PRESSURE FALL WITH HIGH SELECTIVE SPINAL ANESTHESIA IN PREGNANT WOMEN 1. *J Clin Invest*. 1950;29(10):1367-1375. doi:10.1172/JCI102374
9. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018;73(1):71-92. doi:10.1111/anae.14080
10. Feng K, Wang X, Feng X, et al. Effects of continuous infusion of phenylephrine vs. norepinephrine on parturients and fetuses under LiDCOrapid monitoring: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):229. doi:10.1186/s12871-020-01145-0
11. Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia*. 1982;37(6):658-662. doi:10.1111/j.1365-2044.1982.tb01278.x
12. Dyer RA, Arcache MJ, James MF. Hemodynamic Effects of Ephedrine, Phenylephrine, and the Coadministration of Phenylephrine with Oxytocin during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery. 2009;111(4):13.
13. Langes E. Continuous Invasive Blood Pressure and Cardiac Output Monitoring during Cesarean Delivery. 2008;109(5):8.
14. Kee WDN, Lee SWY, Tan PE, Phil M, Khaw KS. Randomized Double-blinded Comparison of Norepinephrine and Phenylephrine for Maintenance of Blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Perioper Med*.:10.
15. Heesen M, Hilber N, Rijs K, et al. A systematic review of phenylephrine vs. noradrenaline for the management of hypotension associated with neuraxial anaesthesia in women undergoing caesarean section. *Anaesthesia*. 2020;75(6):800-808. doi:10.1111/anae.14976
16. 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)*. 2019;98(5):e14331. doi:10.1097/MD.0000000000014331
17. Singh A, Jain K, Goel N, Arora A, Kumar P. Neonatal outcomes following prophylactic administration of phenylephrine or noradrenaline in women undergoing scheduled caesarean delivery: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39(3):269-276. doi:10.1097/EJA.0000000000001634
18. Wang X, Mao M, Zhang SS, Wang ZH, Xu SQ, Shen XF. Bolus norepinephrine and phenylephrine for maternal hypotension during elective cesarean section with spinal anesthesia: a randomized, double-blinded study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(5):509-516. doi:10.1097/CM9.0000000000000621
19. 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(3):e95-e107. doi:10.1016/j.bja.2019.09.045
20. Vallejo MC, Attaallah AF, Elzamzamy OM, 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. doi:10.1016/j.ijoa.2016.08.005
21. Bishop DG, Cairns C, Grobbelaar M, Rodseth RN. Obstetric spinal hypotension: Preoperative risk factors and the development of a preliminary risk score – the PRAM score. *S Afr Med J*. 2017;107(12):1127. doi:10.7196/SAMJ.2017.v107i12.12390
22. Shitemaw T, Jemal B, Mamo T, Akalu L. Incidence and associated factors for hypotension after spinal

anesthesia during cesarean section at Gandhi Memorial Hospital Addis Ababa, Ethiopia. Gurgel RQ, ed. *PLOS ONE*. 2020;15(8):e0236755. doi:10.1371/journal.pone.0236755
23. Fakherpour A, Ghaem H, Fattahi Z, Zaree S. Maternal and anaesthesia-related risk factors and incidence of spinal anaesthesia-induced hypotension in elective caesarean section: A multinomial logistic regression. *Indian J Anaesth*. 2018;62(1):36. doi:10.4103/ija.IJA_416_17
24. Deaa MAF, Caton D. Baseline heart rate may predict hypotension after spinal anesthesia in prehydrated obstetrical patients. *Can J Anesth*.:5.
25. Chamchad D, Arkoosh VA, Horrow JC, et al. Using Heart Rate Variability to Stratify Risk of Obstetric Patients Undergoing Spinal Anesthesia. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1818-1821. doi:10.1213/01.ANE.0000140953.40059.E6
26. 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(5):555-562. doi:10.1111/anae.12992
27. Brenck F, Hartmann B, Katzer C, et al. Hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: identification of risk factors using an anesthesia information management system. *J Clin Monit Comput*. 2009;23(2):85-92. doi:10.1007/s10877-009-9168-x
28. Liu Y, Qian Y. Analysis of Risk Factors for Intraoperative Hypotension in Cesarean Section and Poor Prognosis of Neonates. Algalil FA, ed. *Appl Bionics Biomech*. 2022;2022:1-11. doi:10.1155/2022/2468114
29. CLARK RB, THOMPSON DS, THOMPSON CH. Prevention of Spinal Hypotension Associated with Cesarean Section. *Anesthesiology*. 1976;45(6):670-673. doi:10.1097/00000542-197612000-00018
30. Kee WDN, 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(12):1319-1326. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05635.x
31. Weiniger CF, Heesen M, Knigin D, Deutsch F, Hilber N, Avidan A. Association Between Hyperbaric Bupivacaine Dose and Maternal Hypotension: Retrospective Database Study of 8226 Women Undergoing Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. *Anesth Analg*. 2021;133(4):967-975. doi:10.1213/ANE.0000000000005518
32. Zhang N, He L, Ni JX. Level of sensory block after spinal anesthesia as a predictor of hypotension in parturient. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7184. doi:10.1097/MD.0000000000007184
33. Sheng Z min, Shen Y ping, Pan Z bin, et al. Comparative study on the manually-controlled variable-rate versus fixed-rate infusion of norepinephrine for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *J Clin Anesth*. 2022;82:110944. doi:10.1016/j.jclinane.2022.110944
34. Theodoraki K, Hadzilia S, Valsamidis D, Stamatakis E. Prevention of hypotension during elective cesarean section with a fixed-rate norepinephrine infusion versus a fixed-rate phenylephrine infusion. A double-blinded randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2020;84:41-49. doi:10.1016/j.ijsu.2020.10.006
35. Sundararajan M, Ravindran C, Ponnusamy R, Murugesan R. Prophylactic norepinephrine infusion or leg wrapping for postspinal hypotension in elective caesarean delivery: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(9):803-809. doi:10.1097/EJA.0000000000001231
36. Singh J, Singh J, Mitra S, Anand L, Goel B, Kaur M. Comparison of prophylactic phenylephrine and norepinephrine infusion on umbilical arterial pH and maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Indian J Anaesth*. 2022;66(14):115. doi:10.4103/ija.ija_345_21
37. Jin W dong, Mao J qin, Liu J, Liang G, Jiang C, Sheng Z min. Comparative Dose–Response Study on the Infusion of Norepinephrine Combined with Crystalloid Coload versus Colloid Coload for Preventing Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Drug Des Devel Ther*. 2022;Volume 16:2617-2626. doi:10.2147/DDDT.S378453
38. Fan QQ, Wang YH, Fu JW, et al. Comparison of two vasopressor protocols for preventing hypotension post-spinal anesthesia during cesarean section: a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(7):792-799. doi:10.1097/CM9.0000000000001404
39. Hasanin A, Amin S, Refaat S, 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(6):601-607. doi:10.1016/j.accpm.2019.03.005
40. Qian J, Zhao YP, Deng JL, et al. Determination of the Relative Potency of Norepinephrine and Phenylephrine Given as Infusions for Preventing Hypotension During Combined Spinal-Epidural Anesthesia for Cesarean Delivery: A Randomized Up-And-Down Sequential Allocation Study. *Front Pharmacol*. 2022;13:942005. doi:10.3389/fphar.2022.942005
41. Xu S, Mao M, Zhang S, 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(51):e18311. doi:10.1097/MD.0000000000018311
42. Résumé des caractéristiques du produit - NORADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT 2 mg/ml

(SANS SULFITES), solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments. Accessed October 2, 2022. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64234749&typedoc=R
43. Hasanin AM, Amin SM, Agiza NA, et al. Norepinephrine Infusion for Preventing Postspinal Anesthesia Hypotension during Cesarean Delivery: A Randomized Dose-finding Trial. *Anesthesiology*. 2019;130(1):55-62. doi:10.1097/ALN.0000000000002483
44. Fu F, Xiao F, Chen W, 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(3):e108-e114. doi:10.1016/j.bja.2019.12.019
45. Xu W, Drzymalski DM, Ai L, Yao H, Liu L, Xiao F. The ED50 and ED95 of Prophylactic Norepinephrine for Preventing Post-Spinal Hypotension During Cesarean Delivery Under Combined Spinal-Epidural Anesthesia: A Prospective Dose-Finding Study. *Front Pharmacol*. 2021;12:691809. doi:10.3389/fphar.2021.691809
46. Chooi C, Cox JJ, Lumb RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(8). doi:10.1002/14651858.cd002251.pub3
47. Toyama S, Kakumoto M, Morioka M, et al. Perfusion index derived from a pulse oximeter can predict the incidence of hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2013;111(2):235-241. doi:10.1093/bja/aet058
48. 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(5):603-608. doi:10.1111/anae.13813
49. Kinsella SM, Norris MC. Advance prediction of hypotension at cesarean delivery under spinal anesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 1996;5(1):3-7. doi:10.1016/S0959-289X(96)80067-7
50. Knigin D, Avidan A, Weiniger CF. The effect of spinal hypotension and anesthesia-to-delivery time interval on neonatal outcomes in planned cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(5):747.e1-747.e13. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.005
51. She YJ, Liu WX, Wang LY, Ou XX, Liang HH, Lei DX. The impact of height on the spread of spinal anesthesia and stress response in parturients undergoing caesarean section: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2021;21:298. doi:10.1186/s12871-021-01523-2
52. 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. *Braz J Anesthesiol*. 2011;61(1):21-30. doi:10.1016/S0034-7094(11)70003-4
53. 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):1527-1534. doi:10.1213/ANE.0000000000001568
54. Wei C na, Zhang Y fa, Xia F, Wang L zhong, Zhou Q he. Abdominal girth, vertebral column length and spread of intrathecal hyperbaric bupivacaine in the term parturient. *Int J Obstet Anesth*. 2017;31:63-67. doi:10.1016/j.ijoa.2017.02.002
55. Smiley RM. More perfect? *Int J Obstet Anesth*. 2017;29:1-4. doi:10.1016/j.ijoa.2017.01.002
56. Carvalho B, Ch MBB. Norepinephrine for Spinal Hypotension during Cesarean Delivery. :3.
57. Hanss R, Ohnesorge H, Kaufmann M, et al. Changes in heart rate variability may reflect sympatholysis during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(10):1297-1304. doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01455.x
58. 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*. 2005;14(1):26-31. doi:10.1016/j.ijoa.2004.06.003
59. Sun S, Liu N he, Huang S qiang. Role of cerebral oxygenation for prediction of hypotension after spinal anesthesia for caesarean section. *J Clin Monit Comput*. 2016;30(4):417-421. doi:10.1007/s10877-015-9733-4
60. Cornette J, Laker S, Jeffery B, et al. Validation of maternal cardiac output assessed by transthoracic echocardiography against pulmonary artery catheterization in severely ill pregnant women: prospective comparative study and systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):25-31. doi:10.1002/uog.16015
61. Zieleskiewicz L, Noel A, Duclos G, et al. Can point-of-care ultrasound predict spinal hypotension during caesarean section? A prospective observational study. *Anaesthesia*. 2018;73(1):15-22. doi:10.1111/anae.14063
62. Frassanito L, Sonnino C, Piersanti A, et al. Performance of the Hypotension Prediction Index With Noninvasive Arterial Pressure Waveforms in Awake Cesarean Delivery Patients Under Spinal Anesthesia. *Anesth Analg*. 2022;134(3):633-643. doi:10.1213/ANE.0000000000005754
63. Riffard C, Viêt TQ, Desgranges FP, et al. The pupillary light reflex for predicting the risk of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Anaesth Crit Care Pain Med*.

2018;37(3):233-238. doi:10.1016/j.accpm.2016.10.004
64. Boyer G, Godet G. 2. L'Analgesia Nociception Index (ANI). *Oxymag*. 2018;31(159):29-30. doi:10.1016/j.oxy.2018.02.009
65. Jendoubi A, Khalloufi A, Nasri O, Abbes A, Ghedira S, Houissa M. Analgesia nociception index as a tool to predict hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(2):193-199. doi:10.1080/01443615.2020.1718624
66. 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*. 2015;24(4):335-343. doi:10.1016/j.ijoa.2015.08.012
67. 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):977-988. doi:10.1213/ANE.0000000000001511

AUTEUR : Nom : BESSE **Prénom : Mathias**

Date de soutenance : mardi 18 octobre 2022 à 16h

Titre de la thèse : Incidence et facteurs associés à l'hypotension artérielle maternelle en césarienne sous rachianesthésie et noradrénaline très diluée prophylactique : étude observationnelle rétrospective de 2017 à 2020 à la maternité Jeanne de Flandre

Thèse - Médecine - Lille « Année » 2022

Cadre de classement : anesthésie obstétricale

DES : Anesthésie réanimation et médecine péri-opératoire

Mots-clés : césarienne, hypotension artérielle, noradrénaline, facteurs de risque

Résumé : La rachianesthésie est la technique anesthésique de choix en césarienne. Son principal effet indésirable est une hypotension artérielle aux conséquences materno-fœtales potentiellement délétères, et dont l'incidence est élevée en l'absence de prophylaxie.
Il est donc recommandé d'utiliser un vasopresseur prophylactique dès l'induction anesthésique pour empêcher sa survenue. La noradrénaline (NAD) est décrite depuis 2015 dans cette indication, mais aucune étude n'a à ce jour étudié les facteurs de risque d'hypotension artérielle maternelle en césarienne sous ce vasopresseur.
L'objectif de cette étude était de déterminer l'incidence de l'hypotension dans notre centre en césarienne sous rachianesthésie et NAD prophylactique très diluée, et les facteurs associés à cette hypotension, dans un but final d'amélioration de nos pratiques, de la qualité des soins et de personnalisation de la prise en charge.
Matériels et Méthodes : Étude observationnelle rétrospective monocentrique entre janvier 2017 et décembre 2020 à la maternité Jeanne de Flandre de Lille. La recherche de facteurs de risque liés à l'hypotension a été réalisée par des modèles de régression logistique. Les variables significativement associées au seuil de 0.05 en analyse univariée ont été introduites dans un modèle de régression logistique multivarié.
Résultats : L'incidence de l'hypotension artérielle était de 29%. Les facteurs de risque significativement associés à la survenue de l'hypotension étaient : une PAS de référence à l'entrée au bloc opératoire élevée (OR = 1.05 IC95% [1.03 - 1.07], p < 0.001), une fréquence cardiaque élevée à l'induction (OR = 1.01 [1.01 à 1.03], p = 0.033), une durée élevée entre l'induction anesthésique et la naissance (OR = 1.03 [1.01 - 1.06], p = 0.023), ainsi qu'une quantité importante de liquide amniotique (OR = 1.41 [1.16 à 1.76], p < 0.001).
Conclusion : L'identification de ces facteurs de risque pourrait, dès à présent, nous permettre de prendre en charge de manière plus rapprochée et/ou intensive les patientes les présentant, pour tenter d'empêcher la survenue d'une hypotension artérielle et ses conséquences.

<u>Composition du Jury</u> :

Président : Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN
Madame le Docteur Anne-Sophie BAPTISTE
Monsieur le Docteur Benjamin CONSTANS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Max GONZALEZ-ESTEVEZ