

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de différentes définitions de l'hypotension maternelle sur le pH
néonatal en césarienne sous rachianesthésie avec noradrénaline
prophylactique : étude rétrospective au CHU de Lille sur 4 ans**

Présentée et soutenue publiquement le 25 avril 2023 à 14h
au Pôle Recherche

par Olivier Galleron

JURY

Président :

Monsieur le Professeur TAVERNIER Benoît

Assesseurs :

Monsieur le Professeur SUBTIL Damien

Monsieur le Docteur MOUSSA Mouhamed

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur GONZALEZ-ESTEVEZ Max

SIGLES

RA : rachianesthésie

NN : nouveau-né

RBJ : réflexe de Bezold-Jarisch

HD : hémodynamique

PAS : pression artérielle systolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAD : pression artérielle diastolique

PP : pression pulsée

FC : fréquence cardiaque

HTA : hypertension

VES : volume d'éjection systolique

ASA : American Society of Anesthesiologists

SAP : seringue auto pulsée

SE : sensibilité

SP : spécificité

AVERTISSEMENT

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

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
1. <i>Epidémiologie</i>	7
2. <i>Effet de la rachianesthésie sur l'hémodynamique maternelle</i>	7
3. <i>Morbi-mortalité et Acidose du Néonatale</i>	8
4. <i>Définition de l'hypotension maternelle en césarienne</i>	10
5. <i>Rationnel de notre étude.</i>	10
MATERIEL ET METHODE	12
1. <i>Type d'étude :</i>	12
2. <i>Les critères d'inclusions :</i>	12
3. <i>Les critères d'exclusions :</i>	12
4. <i>Le critère de jugement principal qualitatif :</i>	13
5. <i>Le critère de jugement secondaire quantitatif :</i>	13
6. <i>Les variables explicatives qualitatives principales étudiées :</i>	13
7. <i>Les variables explicatives secondaires quantitatives étudiées :</i>	14
8. <i>Choix des variables explicatives principales :</i>	14
9. <i>Choix des variables explicatives secondaires :</i>	16
10. <i>Description du protocole de prise en charge anesthésique de la césarienne sous rachianesthésie :</i>	17
11. <i>Le recueil de données :</i>	18
12. <i>Analyses statistiques :</i>	20
12.1 <i>Analyses univariées :</i>	20
12.2 <i>Analyses bivariés :</i>	21
RESULTATS	22
1. <i>Traitement de la population après inclusion</i>	22
2. <i>Description de la population</i>	22
3. <i>Représentation du critère de jugement principal et des variables explicatives dans la population :</i>	25
4. <i>Représentation des variables explicatives secondaires :</i>	25
5. <i>Résultats des analyses :</i>	27
5.1 <i>Ces différents seuils d'hypotension maternelle sont-ils corrélés à une acidose néonatale ?</i>	27
5.2 <i>La profondeur de l'hypotension pour chaque seuil, la profondeur de la fréquence cardiaque ou leur pourcentage de diminution maximale sont-elles prédictives d'une acidose néonatale ?</i>	27
5.3 <i>La durée cumulée sous chaque seuil d'hypotension est-elle prédictive d'une acidose néonatale ?</i>	35

5.4	Existe-t-il une corrélation entre la durée sous chaque seuil d'hypotension et le pH au cordon à la naissance ?	36
5.5	Existe-t-il un lien de corrélation entre la diminution maximale de pression artérielle, pour chaque seuil, ou de fréquence cardiaque et la diminution du pH artériel au cordon à la naissance ?	37
DISCUSSION		39
1.	Principaux résultats	39
1.1	Descriptif de la population	40
1.2	Effet des paramètres hémodynamiques sur l'acidose néonatale.	41
1.2.1	La pression artérielle systolique :	41
1.2.2	La pression artérielle moyenne :	42
1.2.3	La fréquence cardiaque et débit.	43
1.2.4	La pression pulsée.	44
1.2.5	La durée de l'hypotension.	45
2.	Perspective clinique :	46
3.	Les critères d'exclusions.	47
4.	Critère d'inclusion :	48
5.	Forces et limites de l'étude :	49
5.1	Les forces de notre ETUDE :	49
5.2	Limites de notre étude :	50
6.	Perspective de recherche :	50
CONCLUSION		52
ANNEXES		53
REFERENCES		58

INTRODUCTION

1. EPIDEMIOLOGIE

Selon l'enquête périnatale de l'INSERM en 2021, 738 000 bébés sont nés en France, le taux de césarienne est de 21% dont un tiers de césariennes programmées, des données relativement stables depuis 2003. L'incidence des acidoses foétales, quant à elle, est proche de 10% et les acidoses graves de 0,7%. Le fait d'avoir accouché par césarienne lors d'un précédent accouchement reste le principal facteur de risque de césarienne.

Le taux de rachianesthésies pour cette chirurgie est proche de 60 %. Près de 40% des césariennes sont effectuées par induction péridurale. La moitié des césariennes survenant au cours du travail et le taux de péridurales étant supérieur à 70 % dans ce contexte, ceci explique cette proportion importante. Il ne reste donc moins de 5 % des césariennes qui sont réalisées avec une anesthésie générale [1].

2. EFFET DE LA RACHIANESTHESIE SUR L'HEMODYNAMIQUE MATERNELLE

La rachianesthésie est une technique d'anesthésie efficace qui consiste à injecter un anesthésique local dans le liquide céphalorachidien après franchissement de la dure-mère au niveau lombaire permettant une anesthésie locorégionale en niveau métamérique dont la puissance et l'étendu de l'effet anesthésique dépend du type de drogue utilisée, de sa concentration et de son volume.

Les effets hémodynamiques provoqué par la RA sont bien connus et variés, elle entraîne de manière notable un bloc sympathique préganglionnaire et altère la possibilité d'adaptation du corps par une association de mécanismes complexes. Ce bloc induit une vasodilatation artérielle rapide mais modérée entraînant une augmentation du tonus vasculaire sympathique en réponse par le baroréflexe [2]. Il existerait également une vasoconstriction compensatrice du territoire capacitif splanchnique impliquant le nerf vague [3].

Mais le retentissement hémodynamique de la RA reste principalement la conséquence des effets du bloc sympathique sur le réservoir veineux en majorant la distension du secteur capacitif et la mobilisation du sang vers les territoires

déclives [4]. Il en résulte une diminution marquée du retour veineux d'autant plus importante que chez la parturiente l'utérus gravide obstrue partiellement la veine cave inférieure.

Cette séquestration veineuse est d'autant plus flagrante que le niveau sensitif est haut (>T6), le blocage du retour veineux dans le territoire hépatosplanchnique pouvant réaliser une séquestration volémique majeure (20%) [5].

Sur le plan cardiaque la RA entraîne un déséquilibre sympatho-vagal au profit du tonus parasympathique, qui va se traduire par une tachycardie initiale réflexe puis tendant vers une bradycardie contrastant avec la vasoplégie. Soit pour un effet d'optimisation de la durée de la diastole soit par entrave de mécanismes réflexes compensateurs que l'on peut retrouver généralement pour des blocs sensitifs au-delà de T6 notamment par activation paradoxale du réflexe de Bezold-Jarisch [6]. Dans les faits 13% des patients non obstétricaux font l'expérience d'une bradycardie au décours d'une rachianesthésie [7].

L'ensemble de ces altérations hémodynamiques peuvent entraîner des effets secondaires maternels mais également fœtaux qui vont nous concerner.

3. MORBI-MORTALITE ET ACIDOSE DU NEONATALE

La circulation utéro-placentaire garantit l'apport en oxygène du fœtus, le placenta étant un organe fœtal à part entière dédié aux échanges materno-fœtaux. L'interface placentaire permettant cette circulation est représentée par un ensemble de lacis veineux sans capacité d'autorégulation. Il est donc directement proportionnel à la pression moyenne de perfusion utérine, elle-même directement dépendante du débit cardiaque de la mère. En effet, le débit utéro-placentaire représente à lui seul 15 % du débit cardiaque de la mère au 3^{ème} trimestre [8].

L'atteinte de la perfusion fœtale quel que soit le mécanisme est susceptible d'induire une hypoxie fœtale ou périnatale. Or cette dernière est une cause majeure de mortalité et de morbidité, du nouveau-né (NN) à court et moyen terme pouvant causer des troubles tels qu'une détresse respiratoire, encéphalopathie hypoxique/ischémique, paralysie cérébrale, clonies, hémorragies ventriculaires, leucomalacie périventriculaire et retard de développement.

L'hypoxie périnatale est prédite par l'acidose néonatale que l'on détermine par le dosage du pH au cordon à la naissance. Il existe cependant une multitude de définitions de l'acidose néonatale utilisées dans la littérature, allant de « inférieur à 7,24 de pH à inférieur à 7 de pH » et faisant intervenir ou non un déficit de base [9].

Un pH inférieur à 7, associé à un déficit de base supérieur à 12mmol/L est consensuellement considéré comme une acidose néonatale sévère car très fortement associé à une paralysie cérébrale.

Malin et al ont réalisé une méta analyse en 2010 après revue systématique recensant 51 articles publiés pour 481 753 enfants, elle établit une profonde association entre diminution du pH et l'occurrence des morbidités imputables à l'hypoxie périnatale [9].

Dans cette méta-analyse l'écrasante majorité des articles utilisent le pH artériel au cordon pour 5 études basées sur le pH veineux et seulement 4 articles comprennent l'excès de base dans leurs critères d'acidose définissant alors une acidose métabolique.

Les seuils les plus récurrents retrouvés lors de cette revue systématique sont « inférieur à 7,20 de pH » ; « inférieur à 7,10 de pH » et « inférieur à 7 de pH ». Il en résulte qu'à partir du seuil de 7,20 de pH il existe significativement un surrisque de mortalités néonatales à court et moyen terme d'autant plus graves et fréquentes que le pH diminue.

Une seule des études recensées a comparé ces 3 seuils fréquents et confirme significativement cet effet. [10]

Récemment une étude rétrospective de 2022 *Bligard et al* portant sur 2081 naissances par césarienne programmée sous RA a comparé l'incidence des morbidités néonatales (mort, détresse respiratoire, encéphalopathie, clonies) entre nouveau-né présentant une acidose et ceux sans acidose [11].

Cette étude confirme significativement plus de morbidité néonatale dans la population acide à partir de 7,20 de pH. De plus une analyse secondaire effectuée permet de confirmer que ce surrisque de morbidité néonatale est le même que ce soit chez les patients en acidose métabolique, mixte, ou respiratoire seule.

Un pH artériel au cordon à la naissance inférieur à 7,20 quel que soit l'excès de base, semble donc être un bon critère de jugement pour notre étude.

4. DEFINITION DE L'HYPOTENSION MATERNELLE EN CESARIENNE

Sans prise en charge prophylactique adaptée, 80 % des patientes développent une hypotension artérielle après rachianesthésie pour césarienne associée ou non à une bradycardie entraînant des manifestations cliniques tel que des nausées-vomissements, des troubles de conscience et dyspnée [3].

L'anesthésiste réanimateur se doit donc de contrôler l'hémodynamique maternelle durant la césarienne en fonction seuil objectivable traduisant de possibles effets indésirables pour la mère ou l'enfant. Malheureusement à ce jour il n'existe pas de seuil qui a démontré un intérêt spécifique pour prévenir l'acidose néonatale.

Dans la pratique courante ainsi que dans la littérature il existe de nombreuses définitions de l'hypotension utilisées. En 2010 la revue systématique *Klöhr et al* en récence 15 parmi 63 articles et révèle que le seuil le plus fréquemment utilisé (46%) est « une diminution de la tension inférieure à 80% de la PAS » [12].

Le consensus international de 2018 rédigé par *KINSELLA et al* propose donc ce seuil d'hypotension maternelle lors d'une césarienne sans que ce seuil ne soit objectivement supérieur à un autre. Les auteurs nuancent, à ce titre, qu'un seuil centré sur la PAM semblerait plus judicieux mais qu'il existe à ce jour un manque majeur de données sur le sujet [13].

5. RATIONNEL DE NOTRE ETUDE.

Comme on a pu le voir l'hypoxie foetale est une grande cause pourvoyeuse de morbi-mortalité périnatale et celle-ci, au cours de la RA, est directement corrélée aux variations hémodynamiques maternelles qui peuvent s'y produire.

Malheureusement la définition actuelle de l'hypotension en césarienne issue du consensus international de 2018 n'est pas satisfaisante. De plus de nombreuses études sur les paramètres hémodynamiques utilisables en routine sont contradictoires et d'autres paramètres sont peu explorés.

Nous visons donc à travers cette étude à observer l'impact de différents seuils de variables tensionnelles sur l'acidose néonatale : « inférieur à 80 % de la PAS basale », « inférieur à 65 mmHg de PAM », « inférieur à 80 % de la PAM basale » et « inférieur à 80 % du PP basale » durant la césarienne sous RA et NORADRENALINE prophylactique.

Nous évaluerons également, l'impact de l'évolution de la fréquence cardiaque sur ce même critère de jugement.

Nous nous poserons alors 5 questions :

- Ces différents seuils d'hypotension maternelle sont-ils corrélés à une acidose néonatale ?
- La profondeur de l'hypotension selon son seuil, la profondeur de la fréquence cardiaque ou leur pourcentage de diminution maximale sont-elles prédictives d'une acidose néonatale ?
- La durée cumulée sous chaque seuil d'hypotension est-elle prédictive d'une acidose néonatale ?
- Existe-t-il un lien de corrélation entre la durée sous chaque seuil d'hypotension et la diminution du pH au cordon à la naissance ?
- Existe-t-il un lien de corrélation entre diminution de la fréquence cardiaque ou de tension selon les seuils respectifs et la diminution du pH artériel au cordon à la naissance ?

MATERIEL ET METHODE

1. TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, observationnelle, monocentrique. Elle s'est déroulée au bloc obstétrical de la maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, France.

2. LES CRITERES D'INCLUSIONS :

Toutes patientes ayant bénéficiées d'une césarienne sous rachianesthésie entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2020 ayant bénéficiées d'un support hémodynamique prophylactique par NORADRENALINE et ne présentant pas de comorbidité cardiovasculaire avant grossesse.

3. LES CRITERES D'EXCLUSIONS :

- La présence de prééclampsie identifiée
- La présence d'une hypertension artérielle de grade 1 ou plus (PAS basale > à 140 mmHg) avant mise en place des vasopresseurs et de la rachianesthésie.
- En cas de péri-rachianesthésie combinée : injection péri-durale d'anesthésiques locaux avant RA en dehors de la dose test.
- Utilisation d'une sédation intraveineuse maternelle (PROPOFOL) ou d'adjuvants non morphiniques aux anesthésiques locaux (CLONIDINE) avant clampage du cordon pouvant modifier l'hémodynamique maternelle.
- Conversion en anesthésie générale avant clampage du cordon.
- Administration de vasopresseurs avant l'induction anesthésique.
- Les césariennes en cours de travail.
- Les césariennes en urgence (code orange ou rouge) du fait d'une probabilité élevée de souffrance fœtale préexistante.

- Indication et/ou moment de césarienne (en cours/en dehors du travail) non connus.
- L'utilisation d'autres supports vasopresseurs que la NORADRENALINE avant clampage du cordon tel que l'EPHEDRINE par bolus ou perfusion continue seule ou associée à la PHENYLNEPHRINE.
- Les grossesses multiples
- Les patientes présentant des données essentielles manquantes ou incomplètes
 - pH artériel néonatal.
 - Absence de prise de pression artérielle avant induction.
 - Nombre de prise tensionnelle avant induction inférieur à 3 prises.
 - Absence de pression artérielle peropératoire du fait d'une connexion réseau défailante.
 - Impossibilité de retrouver le dossier de la patiente dans les différents logiciels à partir de son numéro anonyme.

4. LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL QUALITATIF :

Le pH artériel au cordon ombilical à la naissance mesuré par un automate (pHOx Basic®). Une acidose néonatale étant définie dans notre étude par une valeur du pH strictement inférieure à 7,20.

5. LE CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE QUANTITATIF :

La profondeur du pH artériel au cordon ombilical à la naissance.

6. LES VARIABLES EXPLICATIVES QUALITATIVES PRINCIPALES ETUDIEES :

- Hypotension définie comme une pression artérielle systolique inférieure à 80% de la PAS de base

- Hypotension définie comme une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg.
- Hypotension définie comme une pression artérielle moyenne inférieure à 80% de la PAM de base
- Hypotension définie comme une pression pulsée inférieure à 80% de la PP de base

7. LES VARIABLES EXPLICATIVES SECONDAIRES QUANTITATIVES ETUDIEES :

- Minimale de la PAS si hypotension selon « PAS < 80% de la PAS de base » et son pourcentage de diminution maximum par rapport à sa PAS de base
- Minimale de la PAM si hypotension selon « PAM < à 65mmHg » et/ou « PAM < 80% de la PAM de base » et son pourcentage de diminution maximum par rapport à sa PAM de base
- Minimale de la PP si hypotension selon « PP < 80% de la PP de base » et son pourcentage de diminution maximum par rapport à sa PP de base
- Minimale de la Fréquence cardiaque (FC) et son pourcentage de diminution maximum par rapport à sa FC de base
- Temps cumulé passé en hypotension selon « PAS < 80% de la PAS de base » en minute
- Temps cumulé passé en hypotension selon « PAM < à 65mmHg » en minute
- Temps cumulé passé en hypotension selon « PAM < 80% de la PAM de base » en minute
- Temps cumulé passé en hypotension selon « PP < 80% de la PP de base » en minute

8. CHOIX DES VARIABLES EXPLICATIVES PRINCIPALES :

Le seuil de « PAS < 80% de la PAS de base » est celui actuellement utilisé dans le quotidien de l'anesthésiste en maternité et sur lequel l'essentiel des articles dans le domaine se basent conformément au consensus international de 2018 *Kinsella et al* [13].

L'intérêt des seuils relatif à la PAM est dicté par des considérations physiologiques, la PAM étant un reflet plus homogène de la perfusion des organes que ne l'est la PAS, lors du cycle cardiaque. A ce titre de nombreux travaux hors obstétrique ont démontré l'implication de la baisse de PAM dans les complications post opératoire ou réanimatoire, mais il est peu employé dans littérature obstétricale comme nous le prouve la revue systématique *Klöhr et al* [12].

En effet, il est bien établi de nos jours qu'une hypotension en dessous du seuil de 65mmHg, même de courte durée, est significativement associée à une incidence plus importante d'insuffisance rénale aiguë, d'accident cardiovasculaire, de delirium et de la mort à la suite d'une opération ou d'une prise en charge réanimatoire initiale. Effet d'autant plus importante que le patient est âgé ou hypertendu chronique [14],[15],[16],[17].

Concernant l'hypotension selon un seuil PAM < 80% de la PAM de base, il intéresse de plus en plus d'études qui vise une pratique de l'anesthésie adaptée à chaque patient. En 2017, *Salmasi et al* ont comparé les effets d'une hypotension per opératoire en chirurgie extracardiaque entre un seuil « PAM < 80% de la PAM de base » et l'usuel « < 65 mmHg de PAM ». Cette étude confirme non seulement que ces deux seuils sont significativement associés à l'insuffisance rénale aiguë et à des incidents cardiovasculaires mais également que cette association est équivalente quel que soit le seuil utilisé [18]. Cette même association de seuil a été reproduite dans des études plus récentes confirmant ces mêmes résultats [19].

L'exploration de l'impact de la PP dans ce domaine obstétrical nous est dictée par la nécessité d'apprécier par des moyens simples le débit cardiaque au cours de la césarienne, sa prédiction sans moyen dédié étant difficile. De plus les études sur l'évolution du débit cardiaque au cours d'une RA se montrent souvent contradictoires. Nous pouvons néanmoins déterminer une tendance biphasique avec une augmentation initiale du débit par la perte rapide des résistances périphériques et donc de la post charge, puis une chute de débit qui survient dans les 15 minutes due à la baisse prépondérante du retour veineux et donc de la précharge entraînant la baisse du volume d'éjection systolique VES [20]. En effet, le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque par le VES, or la PP dépendant directement de la compliance artérielle et du VES. Les variations du PP reflètent donc celles du VES à compliance artérielle égale et donc par extension celle du débit cardiaque [21].

Dans la pratique courante l'anesthésiste réanimateur est familier de l'usage de la PP, issue des éléments télémétriques basiques. Elle est quotidiennement utilisée chez le sujet sous ventilation mécanique afin de déterminer la précharge dépendance.

Pour ces raisons, il semble alors opportun de caractériser les effets de la variation du PP dans notre étude.

9. CHOIX DES VARIABLES EXPLICATIVES SECONDAIRES :

Malgré l'enjeu, les effets de la RA sur la physiologie fœtale lors de la césarienne chez l'humain sont peu documentés.

Cependant les modèles animaux montrent qu'une diminution de 60 % du débit utérin provoque une bradycardie et une acidose fœtale dans les 10 min.[22] Concernant les études humaines, *KINSELLA et al* rappellent que la durée de l'hypotension pourrait être plus néfaste pour le nouveau-né que la profondeur de la diminution du débit utérin [13]. En effet ils rapportent qu'une étude sur une diminution transitoire de plus de 30 % de la pression artérielle ne démontre pas d'incidence sur le score d'Apgar ou la nécessité d'oxygénothérapie à la naissance [23]. Alors qu'un autre étude démontre que plus de 4 min d'hypotension maternelle est associée avec des troubles neurocomportementaux au court de la première semaine de vie [24].

Il semble donc intéressant d'évaluer l'impact respectif de la durée et de la profondeur de l'hypotension au travers de l'acidose néonatale.

Ces mêmes recommandations internationales soulignent également que les mesures directes du débit cardiaque étant compliqué ou trop coûteuse en routine, il a été suggéré d'utiliser la variation de la fréquence cardiaque de base représentant le meilleur substitut pour le clinicien. Malheureusement, les données sont contradictoires sur plusieurs études et qu'il n'y a pas, à ce jour, de preuve indiquant un seuil absolu de fréquence cardiaque ou de sa variation qui indique un traitement spécifique en dehors de toute hypotension sévère [13].

Comme nous l'avons vu en introduction la RA sur le plan cardiaque implique des mécanismes complexes mettant en jeu des mécanorécepteurs et chémorécepteurs

cardiaques et carotidiens, qui parfois conduise une association bradycardie reflexe - hypotension paradoxale pouvant mener à la syncope voir l'asystolie [6].

Les possible effets de la variation de la fréquence cardiaque semblent donc d'intérêt dans notre étude.

10. DESCRIPTION DU PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE DE LA CESARIENNE SOUS RACHIANESTHESIE :

Conformément au consensus international, le déroulé de la césarienne programmée ou en code vert au CHU de Lille se voit standardisé de la manière suivante.

A son arrivée au bloc opératoire la patiente bénéficiait d'une surveillance télémétrique des fonctions vitales par la mise en place d'un électrocardiogramme continue à 3 branches, d'un oxymètre de pouls digital et d'un appareil de mesure de la pression non invasive discontinue au bras opposé du site d'injection. Au moins 3 mesures de la tension sont effectuées avant la mise en place des gestes invasifs. Puis la patiente était perfusée à l'aide de 2 voies veineuses de bons calibres (inférieur ou égal à 18G).

Après asepsie chirurgicale, la rachianesthésie était pratiquée en position assise par l'anesthésiste par une ponction intrathécale au niveau L3-L4 ou L4-L5 à l'aide d'une aiguille prévue à cet effet de 25G. En prévision de possible prolongement du temps opératoire chez certaines patientes, le praticien pouvait mettre en place un cathéter de péridurale dans le même temps sans induction péridurale initiale. La solution intrathécale injectée est une solution de BUPIVACAINE hyperbare contenant « faible dose » de 8 à 12 mg selon l'appréciation du clinicien en fonction de la taille de la patiente. Cette solution comprend également des adjuvants morphiniques : 2,5 µg de SUFENTANIL et 100 µg de MORPHINE.

La patiente est alors allongée en décubitus dorsale avec un roulis latéral gauche de 10° accompagné d'une latérodéviat ion utérine manuelle. De manière concomitante les vasopresseurs sont initiés en prophylaxie de tout signe d'hypotension par seringue auto pulsée (SAP) continue, à une vitesse librement choisie, associés à une coremplissage par cristalloïde de 15 ml.kg⁻¹ de RINGER LACTATE.

Par la suite la pression artérielle était mesurée toutes les minutes. Un test au froid est alors réalisé afin de déterminer le niveau sensitif atteint par la

rachianesthésie. Un niveau ayant atteint au moins T6 était recherché avant l'incision. Pour des besoins d'extension céphalique du niveau sensitif ou pour répondre à un épisode d'hypotension, le praticien avait la possibilité de donner une position déclive à la table d'opération. Le débit des vasopresseurs était ajusté manuellement par modification de la vitesse de la SAP selon les besoins estimés.

L'anesthésiste choisissait, selon son habitude, l'une des deux solutions vasopressives :

- Une solution de NORADRENALINE dite à faible concentration à $16\mu\text{g.mL}^{-1}$, permettant la réalisation de bolus de cette solution si nécessaire.
- Une solution mélangeant de l'EPHEDRINE concentrée à 2 mg.mL^{-1} et de PHENYLEPHRINE concentrée à $33\ \mu\text{g.mL}^{-1}$, avec réalisation de bolus d'EPHEDRINE seule à concentration 3mg.ml^{-1} si nécessaire.

L'ensemble des paramètres vitaux sont collectés automatiquement en temps réel sur le logiciel d'anesthésie DIANE®. Tous événements ou traitements anesthésiques per procédure sont ajoutés dans ce même logiciel par l'anesthésiste ou l'infirmier(e) anesthésiste.

11. LE RECUEIL DE DONNEES :

A l'entrée de la maternité de Jeanne de Flandres du CHU de Lille la patiente se voit attribuer un numéro d'identification unique la reliant à son dossier médical sur le logiciel SILLAGE® et à ses dossiers relatifs à l'anesthésie sur le logiciel DIANE®. Ce numéro d'identification a été utilisé pour inclure les patientes et retrouver ses informations.

Il existe 5 types de données recueillies pour cette étude : hémodynamiques, néonatales, maternelles, obstétricales et anesthésiques.

Les variables hémodynamiques étant les plus importantes dans notre étude elles ont bénéficié d'une double saisie par deux intervenants différents.

Les variables néonatales, elles aussi cruciales, ont été récupérées sur le dossier médical maternel depuis le logiciel SILLAGE® par une extraction automatique informatisée des données

Les variables hémodynamiques ont été relevé depuis la feuille anesthésique per opératoire issue du logiciel DIANE® pour chaque patiente. Il a été alors permis de relever et calculer :

- La moyenne de la totalité des prises tensionnelles entre l'arrivée de la patiente et l'induction de la rachianesthésie (au moins 3) permettant d'obtenir une PAS, PAD, PAM moyennée avant induction dite « basale »
- La moyenne de la PP avant induction par calcul de la différence de la PAS moyenne – la PAD moyenne avant induction permettant d'obtenir une PP moyennée dite « basale »
- Fréquence cardiaque à l'état stable avant l'induction dite « basale »
- La PAS, la PAM, la PP et la FC la plus basse entre induction et le clampage du cordon définissant leur nadir respectif et permettant de calculer leur diminution maximum par rapport à leur valeur basale respective
- Le temps cumulé passé sous chaque seuil d'hypotension
- La présence de pic hypertensif significatif définit comme une PAS ou supérieur à 120 % de la PAS basale

Les variables néonatales sont issues du dossier médical maternel depuis le logiciel SILLAGE® :

- Poids du NN
- Le pH artériel au cordon
- PaO₂ et PaCO₂ artériels au cordon
- Bicarbonates, Base Excess et lactate artériels au cordon
- Score d'Apgar

Les variables Maternelles ont été récupéré sur le dossier médical depuis le logiciel SILLAGE® et sur la consultation d'anesthésie du logiciel DIANE® :

- Age, poids, taille, IMC
- Antécédents
- Score ASA
- Parité et Gestité

Les variables Obstétricales ont été récupérées sur le dossier médical depuis le logiciel SILLAGE® et les comptes rendus opératoires :

- Age gestationnel en semaine d'aménorrhée lors de l'accouchement
- Grossesses multiples en cours
- Indication de césarienne pour cause maternelle ou fœtale ou placentaire, les mentions n'étant pas excluantes
- Degré d'urgence de la césarienne selon le code couleur (vert-orange-rouge)
- Césarienne en cours ou en dehors du travail

Les variables anesthésiques ont été récupérées depuis la feuille d'anesthésie sur le logiciel DIANE VISUAL® :

- Doses totales de BUPIVACAINE utilisée
- L'emploi d'ONDANSETRON avant clampage du cordon
- Débit initial et dose totale de NORADRENALINE avant clampage du cordon
- Administration de bolus de NORADRENALINE de rattrapage avant clampage du cordon
- Niveau sensitif métamérique thoracique au début de l'incision

12. ANALYSES STATISTIQUES :

12.1 ANALYSES UNIVARIEES :

Les variables qualitatives sont décrites sous forme de fréquence de effectif (pourcentage).

Les variables quantitatives dont la distribution est symétrique sont présentées sous la forme de moyenne (écart type). Les variables quantitatives dont la distribution est asymétrique sont décrites sous la forme médiane [Q1 ; Q2].

12.2 ANALYSES BIVARIES :

L'association entre deux variables qualitatives a été faite à l'aide d'un test Chi2. Lorsque les effectifs prédits étaient inférieurs à 5 un test de Fisher a été réalisé.

Les moyennes ont été comparées à par un test de Student et lorsque les conditions de validité n'étaient pas remplies un test de Mann Whitney a été réalisé.

L'association entre variable qualitative et quantitative a été réalisé à l'aide d'un test de Wilcoxon et représenté à l'aide de Boxplot lorsque celles-ci étaient significatives.

L'association entre deux variables quantitatives a été réalisée grâce à un test de corrélation de Spearman.

L'association entre une variable quantitative et l'identification d'un évènement binaire a été effectué à l'aide d'une courbe ROC et de l'étude de l'aire sous sa courbe ainsi que son intervalle de confiance à 95%. L'indice de Younden a été utilisé pour déterminer le seuil optimal entre sensibilité et spécificité.

Seul sont présenté les courbe ROC dont l'analyse a été significative.

Lorsque les tests statistiques sont bilatéraux, le seuil de significativité a été fixé par un $p = 5\%$.

RESULTATS

1. TRAITEMENT DE LA POPULATION APRES INCLUSION

Au total sur les 1683 césariennes sous rachianesthésie éligibles qui ont été réalisées au bloc obstétrical de la maternité Jeanne de Flandre, CHU de Lille, entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2020. Ce sont 487 patientes qui ont été analysées. 668 patientes ont été exclues (**Figure 1**).

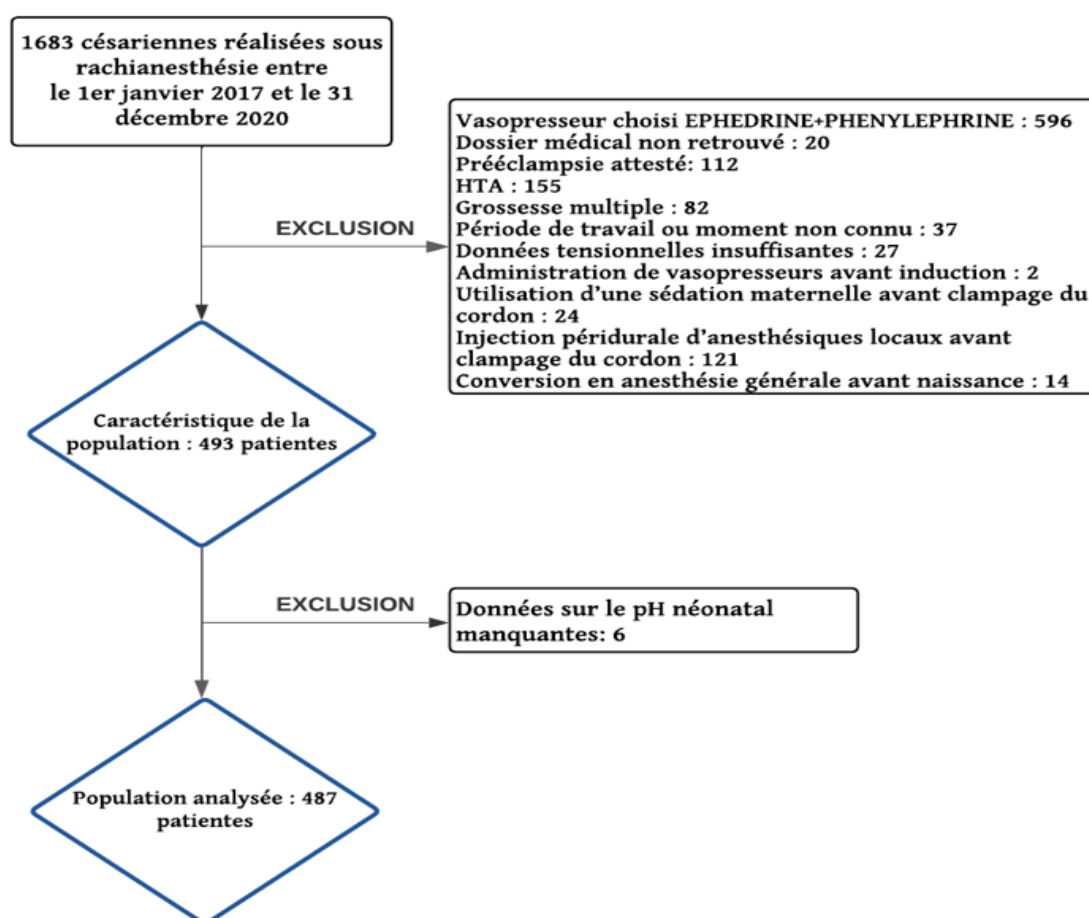


Figure 1 : Flowchart

2. DESCRIPTION DE LA POPULATION

La patiente type se caractérise par un âge moyen de 32,2 ans (5,7) pour un IMC médian de 25 [22 ; 29]. 50 % étaient incluses lors de leur 2^{ème} grossesse entre leur 38^{ème} et 39^{ème} semaine d'aménorrhée, et pour près de 73% d'entre elles

l'indication de la césarienne était un utérus cicatriciel ou une présentation fœtale défavorable. (**Tableau 1**)

Enfin, dans l'immense majorité les parturientes étaient ASA 1 ou 2 mais nous retiendrons que 2% des patientes étaient ASA 3.

La prise en charge anesthésique représentative consistait en une dose totale de BUPIVACAINE proche de 10 mg ($\pm 0,94$) pour un niveau sensitif métamérique médian en T4 [4 ; 5].

Au cours de la césarienne les patientes bénéficiaient d'une dose d'initiation de la NORADRENALINE de 0.12 (0,04) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ pour dose totale moyenne de 224 (118) μg avant le clampage du cordon sur un temps médian à partir de l'induction de 22 min [18 ; 26]. 65 patientes ont nécessité un bolus de NORADRENALINE de rattrapage (13%) et seulement 7% des patientes recevaient de l'ONDANSETRON.

Les nouveau-nés, quant à eux, avaient un poids moyen 3247 (775) g et un pH artériel au cordon moyen à la naissance de 7,22 (0.07).

Sur le plan hémodynamique, les patientes se présentaient avec une fréquence cardiaque de base moyenne à l'induction de 95 (16) mmHg associée à des valeurs de base moyennes de PAS de 125 (9) mmHg, de PAM de 93 (8) mmHg et de PP de 48 (7) mmHg

Près de 12 % des patientes opérées présentaient au moins un épisode d'augmentation de la PAS supérieur ou égal à 120% de la PAS de base, dont 5% ont présenté un pic de PAS supérieur ou égal à 160 mmHg (**Tableau 2**)

Tableau 1

CARACTERISTIQUES MATERNELLES	N	
AGE (ans)	493	32.2 (5.7)
POIDS (kg)	472	68 [58 ; 81]
TAILLE (cm)	470	164 (7)
IMC	469	25 [22 ; 29]
GESTITE	366	2 [1 ; 3]
AGE GESTATIONNEL (SA)	480	39 [38 ;39]
SCORE ASA 1	493	347 (70)
SCORE ASA 2	493	137 (28)
SCORE ASA 3	493	9 (2)
INDICATION DE LA CESARIENNE		
MATERNELLE	493	357 (72)
FOETALE	493	255 (52)
UTERUS CICATRICIEL	493	233 (47)
PRESENTATION DEFAVORABLE	493	126 (26)
PATHOLOGIE MATERNELLE	493	31 (7)
ANOMALIE FCETALE	493	60 (12)
PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE		
DOSE BUPIVACAINE (mg)	492	10 (1)
NIVEAU METAMERIQUE SUPERIEUR	308	4 [4 ;5]
DOSE INITIALE NAD (µg.kg-1.min-1)	493	0.12 [0.10 ; 0.14]
DOSE TOTALE NORADRENALINE (µg)	493	224 (118)
BOLUS DE NAD de RATRAPAGE	493	65 (13)
ONDANSETRON AVANT CLAMPAGE	493	37 (7)
DUREE INDUCTION-CLAMPAGE (min)	493	22 [18 ; 26]
CARACTERISTIQUES NEONATALES		
PH ARTERIEL	487	7.22 (0.07)
PCO2 ARTERIEL (mmhg)	462	62 [57 ; 68]
PO2 ARTERIEL (mmhg)	419	13 [9.2 ; 17]
BASE EXCESS ARTERIEL (mEq/L)	459	-2.6 [-4.4 ; -1]
BICARBONATE ARTERIEL (mmol/L)	462	25.9 (2.1)
LACTATE ARTERIEL (mmol/L)	403	3.30 [2.7 ; 4.2]
SCORE APGAR 1MIN	491	9,5 (2)
SCORE APGAR 5MIN	489	9.8 (0.9)
POIDS (g)	459	3247 (775)

Caractéristiques de la population (1/2)

N= effectif renseigné ; SA= semaine d'aménorrhée ; NAD= NORADRENALINE ; INDUCTION-CLAMPAGE = entre l'induction et le clampage du cordon.

Les variables qualitatives sont représentées en effectif (pourcentage)

Les variables quantitatives sont représentées en moyenne (écart-type) ou médiane [Q1 ; Q3].

3. REPRESENTATION DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL ET DES VARIABLES EXPLICATIVES DANS LA POPULATION :

Parmi les nouveau-nés de notre population, 144 ont présenté une acidose néonatale, soit 30% dont 5 (1%) une acidose sévère. (**Tableau 2**)

Les seuils d'hypotension les plus représentés étaient « PP < 80% de la PP de base » et « PAM < 80% de la PAM de base » avec respectivement 274 (55%) et 258 (52%) patientes.

Non loin arrivaient les seuils d'hypotension « PAS < 80% de la PAS de base » et « PAM < 65 mmHg » étaient aussi bien représentés avec respectivement 35% et 22% des patientes.

Au total, près de 77% ont présenté au moins l'un des critères d'hypotension.

4. REPRESENTATION DES VARIABLES EXPLICATIVES SECONDAIRES :

On remarque que la durée cumulée la plus longue sous un des seuils d'hypotension concerne « PAM < 80% de la PAM de base » avec 3,5 [2 ; 6] min, la plus courte étant « PAM < 65 mmHg » avec une médiane à 2 [1 ;3] min. La représentation des deux autres seuils étaient relativement comparable. (**Tableau 2**)

La distribution des effectifs selon le pourcentage de diminution au sein de chaque paramètre tensionnel est plutôt homogène, mais reste plus marqué pour la PP -31% [-26 ; -41].

La diminution de la fréquence cardiaque est, quant à elle, encore plus remarquable avec -33% [-26 : -41] pour un nadir moyen proche de 63 (12) battements par minute.

Tableau 2

CARACTERISTIQUES HEMODYNAMIQUES	N	
PAS MOYENNEE BASALE (mmHg)	493	125 (9)
PAM MOYENNEE BASALE (mmHg)	493	93 (8)
PAD MOYENNEE BASALE (mmHg)	493	77 (9)
PP MOYENNEE BASALE (mmHg)	493	48 (7)
FC INDUCTION (bat/min)	492	95 (16)
HTA >120% PAS basale)	493	60 (12)
HTA PAS >= 160 mmHg	493	26 (5)
ACME PAS SI HTA (mmHg)	61	155 (16)
AUGMENTATION MAX PAS SI HTA (%)	63	27 [22 ; 32]
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL		
ACIDOSE NEONATALE (pH < 7,20)	487	144 (30)
ACIDOSE NEONATALE SEVERE (pH < 7)	487	5 (1)
VARIABLES EXPLICATIVES PRINCIPALES		
PAM < 80% PAM DE BASE	493	258 (52)
PAM < 65 mmHg	493	109 (22)
PAS < 80% PAS DE BASE	493	171 (35)
PP < 80% PP DE BASE	493	274 (55)
VARIABLES EXPLICATIVES SECONDAIRES		
PRESENCE HYPOTA (tous seuils confondus)	493	380 (77)
TEMPS CUMULE de PAM < 80% PAM de base (min)	259	3.5 [2 ; 6]
TEMPS CUMULE de PAM < 65 mmHg (min)	109	2 [1 ; 3]
TEMPS CUMULE de PAS < 80% PAS BASALE (min)	170	2 [1.5;4]
TEMPS CUMULE de PP < 80% PP BASALE (min)	274	2 [1.25 ; 4.5]
PAM MINIMALE (mmHg)	264	66 (9)
DIMINUTION MAXIMALE de la PAM (%)	264	-28 [-23 ; -35]
PAS MINIMALE (mmHg)	170	91 (11)
DIMINUTION MAXIMALE de la PAS (%)	170	-26 [-23 ; -31]
PP MINIMALE (mmHg)	274	33 [29 ; 37]
DIMINUTION MAXIMALE de la PP (%)	274	-31 [-26 ; -41]
FC MINIMALE (bat/min)	492	63 (12)
DIMINUTION MAXIMALE de la FC (%)	493	-33 [-26 ; -41]

Caractéristiques de la population (2/2)

PAS = pression artérielle systolique ; PAM = pression artérielle moyenne ; PAD = pression artérielle diastolique ; PP = pression pulsée ; FC = fréquence cardiaque ; HTA = hypertension ; HYPOTA = hypotension ; MAX = maximum.

Les variables qualitatives sont représentées en effectif (pourcentage)

Les variables quantitatives sont représentées en moyenne (écart-type) ou médiane [Q1 ; Q3].

5. RESULTATS DES ANALYSES :

5.1 CES DIFFERENTS SEUILS D'HYPOTENSION MATERNELLE SONT-ILS CORRELES A UNE ACIDOSE NEONATALE ?

Parmi l'ensemble des seuils d'hypotension employés, il semble que seule l'hypotension définie par « PAM < 65mmHg » soit significativement associée à une acidose néonatale, avec un Odds ratio (OR) à 1,821 et un intervalle de confiance à 95% de [1,16 ; 2,85] ($p = 0,009$). (**Tableau 3**)

Alors que l'hypotension définie par « PAS < 80% de la PAS de base » n'était pas associée à la survenue d'une acidose néonatale (OR=1.278 IC95% [0,85 ; 1,91] ($p = 0,23$)).

Les seuils définis sur la PP et sur la PAM de base n'étaient pas significatifs également.

Tableau 3

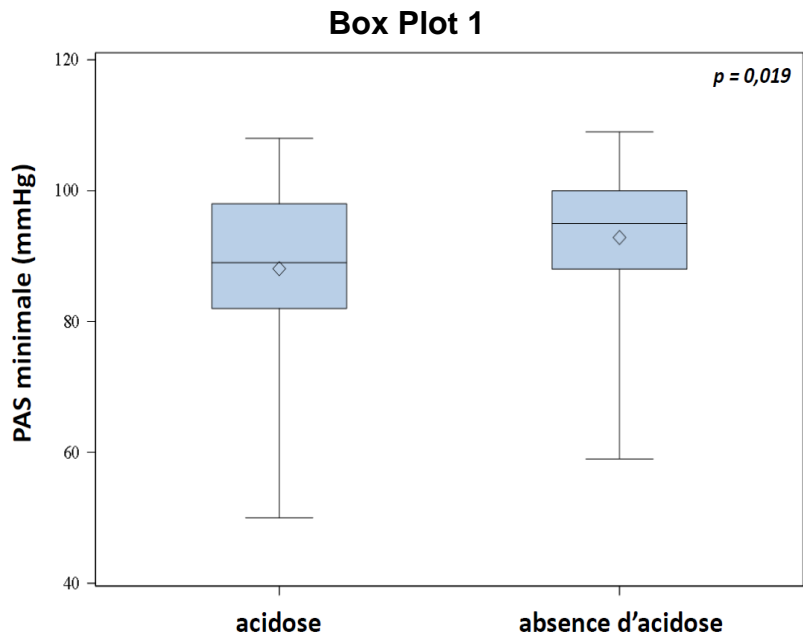
Définition de l'hypotension sélectionnée	OR : Acidose néonatale	IC 95%	P value
PAM < 80% PAM DE BASE	1,201	[0,81 ; 1,77]	0,36
PAM < 65 mmHg	1,821	[1,16 ; 2,85]	0,009
PAS < 80% PAS DE BASE	1.278	[0,85 ; 1,91]	0.23
PP < 80% PP DE BASE	0,933	[0,63 ; 1,38]	0,73

Analyse de l'association des variables explicatives principales à l'acidose néonatale :

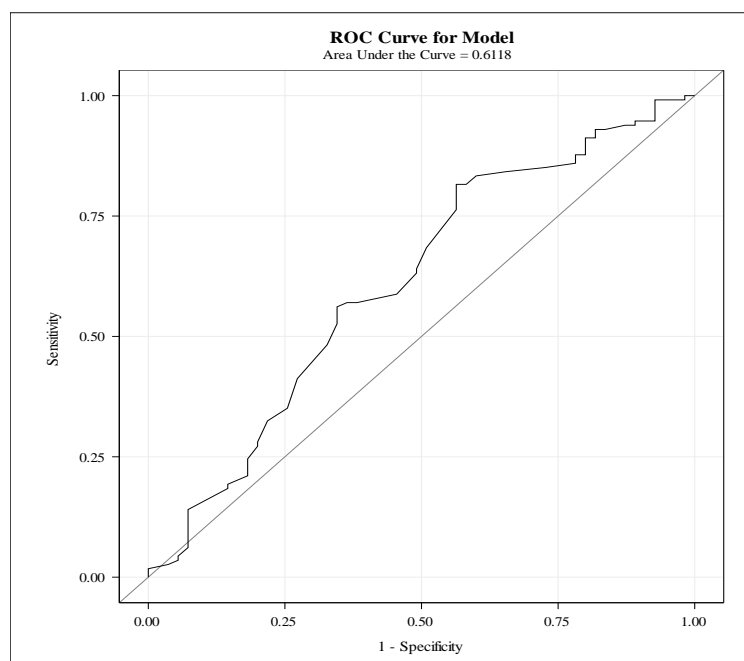
*OR = odds ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.Analyse selon teste du Chi2.
Les variables analysées dont le résultat est significatif sont en gras.*

5.2 LA PROFONDEUR DE L'HYPOTENSION POUR CHAQUE SEUIL, LA PROFONDEUR DE LA FREQUENCE CARDIAQUE OU LEUR POURCENTAGE DE DIMINUTION MAXIMALE SONT-ELLES PREDICTIVES D'UNE ACIDOSE NEONATALE ?

La PAS minimale était significativement plus basse lors de la survenue de l'acidose néonatale à 89 [82 ; 98] mmHg vs. 95 [88 ;100] pour le groupe sans acidose ($p=0,019$). (**Table 4**) (**Box Plot 1**)



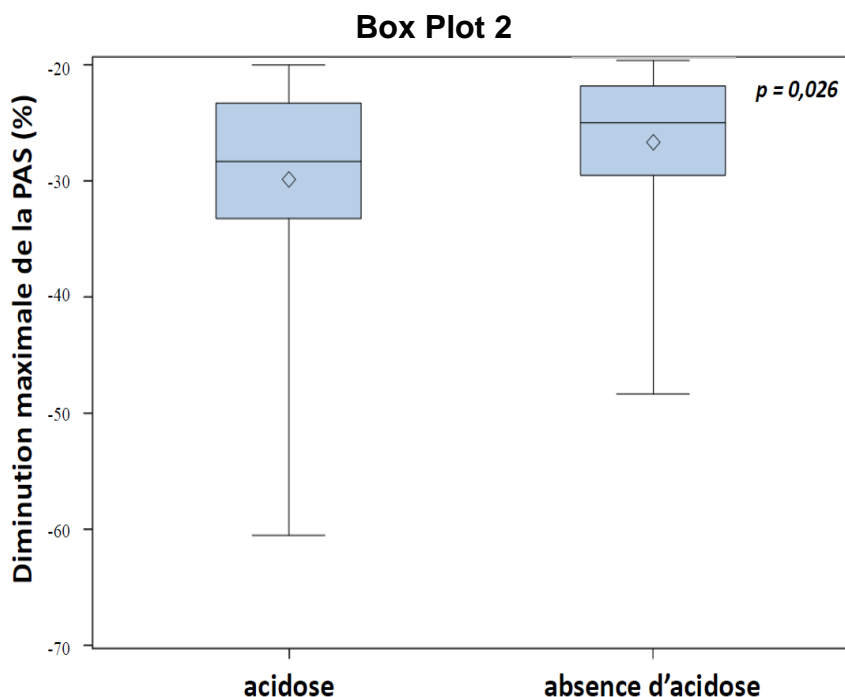
L'aire sous la courbe ROC caractérisant la capacité de la PAS minimale à prédire la survenue d'une acidose néonatale était de 0,612. Une PAS inférieure à 86mmHg prédirait la survenue d'une acidose néonatale avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 44%. (**Courbe ROC 1**)



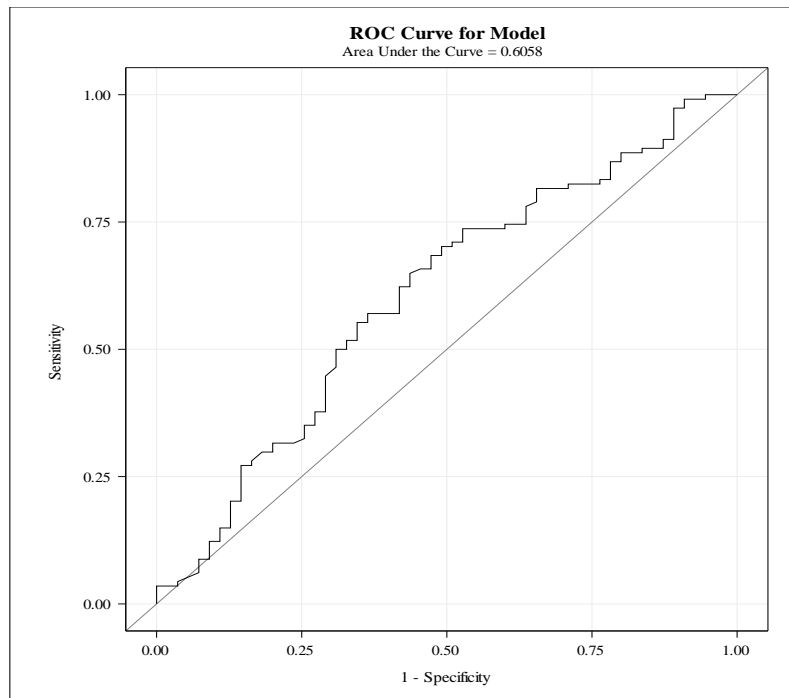
Courbe ROC 1 : caractérisant la capacité de la PAS minimale à prédire la survenue d'une acidose néonatale

PAS MINIMALE (mmHg)	Sensitivité	Spécificité	Youden
86	0.81579	0.43636	0.25215

Le pourcentage de diminution maximale de la PAS était également significativement plus important lors de la survenue d'une acidose néonatale avec une médiane à -28,5 [-23,5 ; -33,4] dans le groupe acidose contre -25,4 [-22,2 ; -29,9] dans le groupe sans acidose ($p= 0,026$). (**Box Plot 2**)



L'aire sous la courbe ROC qui caractérise la capacité de la diminution maximale de la PAS à prédire la survenue d'une acidose néonatale était de 0,606. Une diminution de la PAS de plus de 28% prédirait la survenue d'une acidose néonatale avec une sensibilité et une spécificité respective de 65% de 56%. (**Courbe ROC 2**)

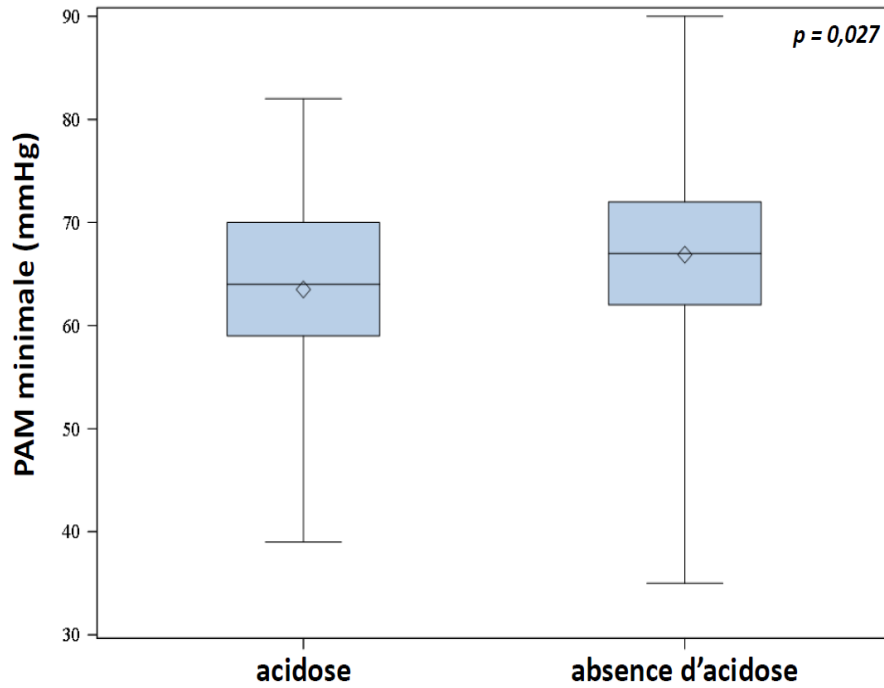


Courbe ROC 2 : caractérisant la capacité de la diminution maximale de la PAS à prédire la survenue d'une acidose néonatale

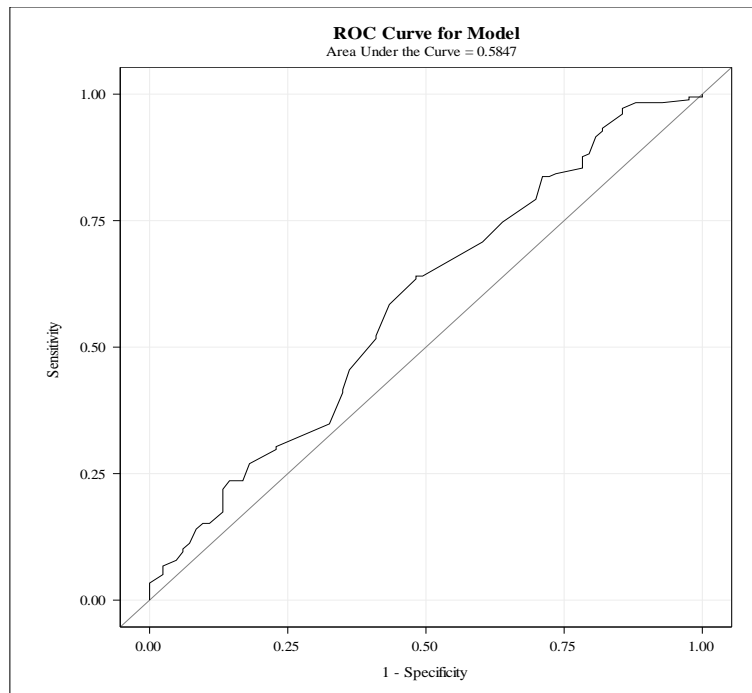
DIMINUTION MAXIMALE de la PAS (%)	Sensitivité	Spécificité	Youden
28	0.64912	0.56364	0.21276

La PAM minimale était significativement plus basse lors de la survenue d'une acidose néonatale : respectivement 64 [59 ; 70] mmHg contre 67 [62 ; 72] dans le groupe sans acidose ($p = 0,027$). (**Boxplot 3**)

Boxplot 3



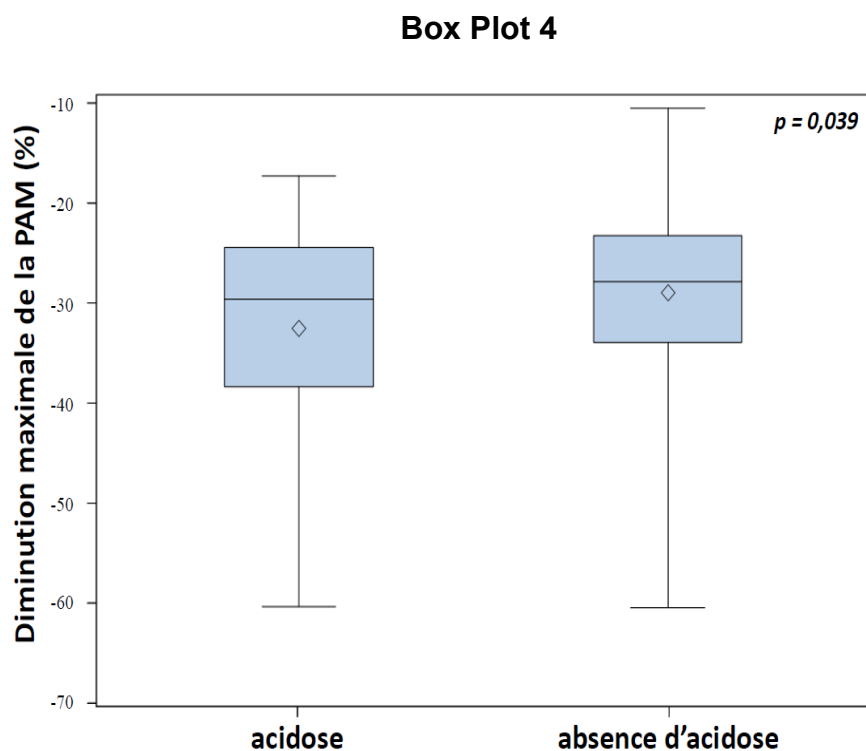
De nouveau l'aire sous la courbe ROC qui caractérise la capacité de la PAM minimale à prédire une acidose néonatale était de 0,585. Une PAM inférieure à 65 mmHg prédirait la survenue d'une acidose néonatale avec une sensibilité de 64% et une spécificité de 52%. (**Courbe ROC 3**)



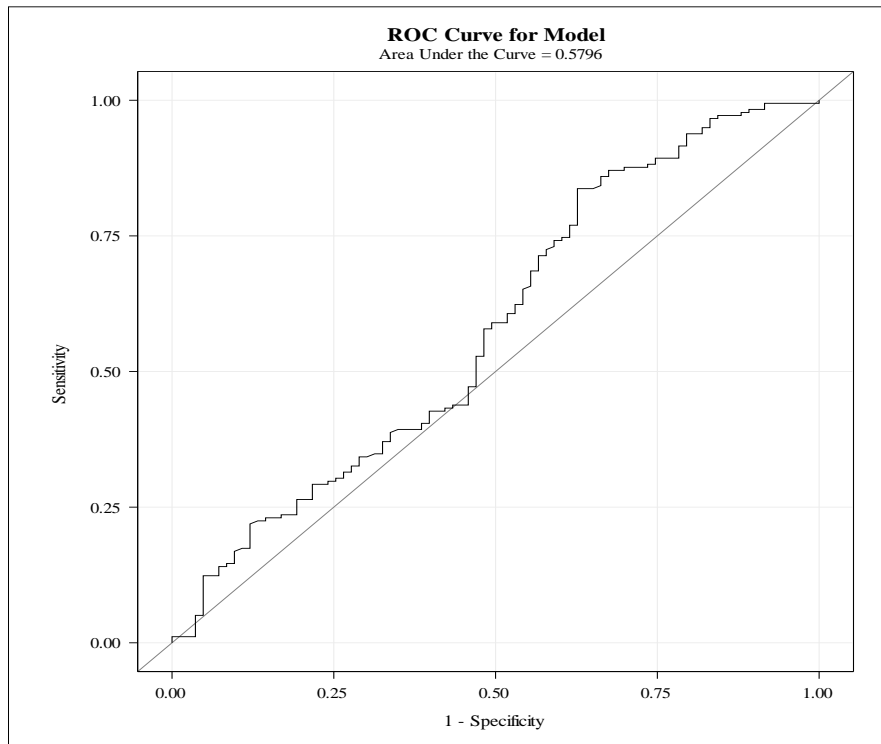
Courbe ROC 3 : caractérisant la capacité de la PAM minimale à prédire une acidose néonatale

PAM MINIMALE (mmHg)	Sensitivité	Spécificité	Youden
65	0.64045	0.51807	0.15852

De manière conjointe, le pourcentage de diminution maximale de la PAM par rapport à sa valeur de référence avant induction était significativement plus important lors de la survenue de l'acidose néonatale : -29,2 [-24 ; -37,9] % dans le groupe acidose vs. -27,8 [-23,2 ; -33,8] % dans le groupe sans acidose ($p = 0,039$).
(Box Plot 4)



L'aire sous la courbe ROC permettant de caractériser la capacité de la diminution de la PAM à prédire une acidose néonatale était de 0,58. Une baisse de plus de 36% serait capable de prédire la survenue de cette dernière avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 37%. **(Courbe ROC 4)**



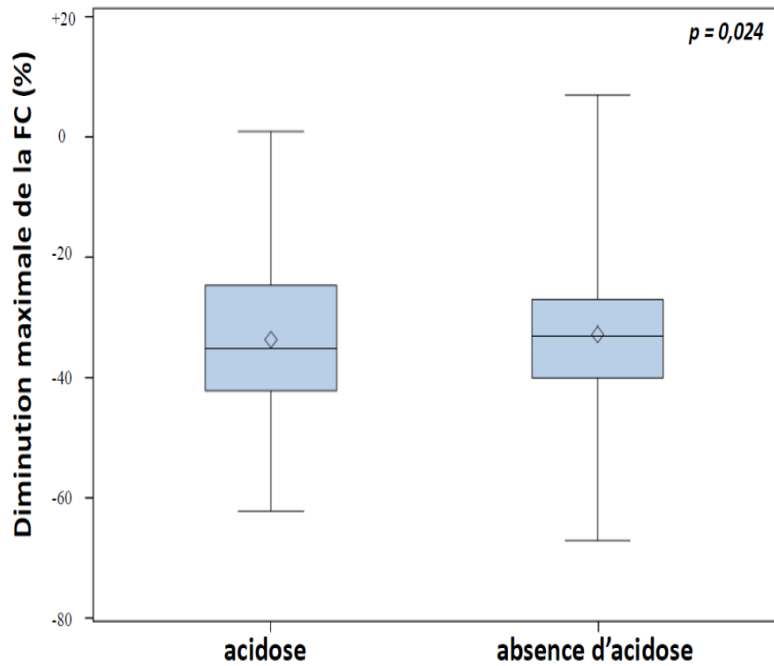
Courbe ROC 4 caractérisant la capacité du pourcentage de diminution maximale de la PAM à prédire une acidose néonatale

DIMINUTION MAXIMALE de la PAM (%)	Sensitivité	Spécificité	Youden
36	0.83708	0.37349	0.2105

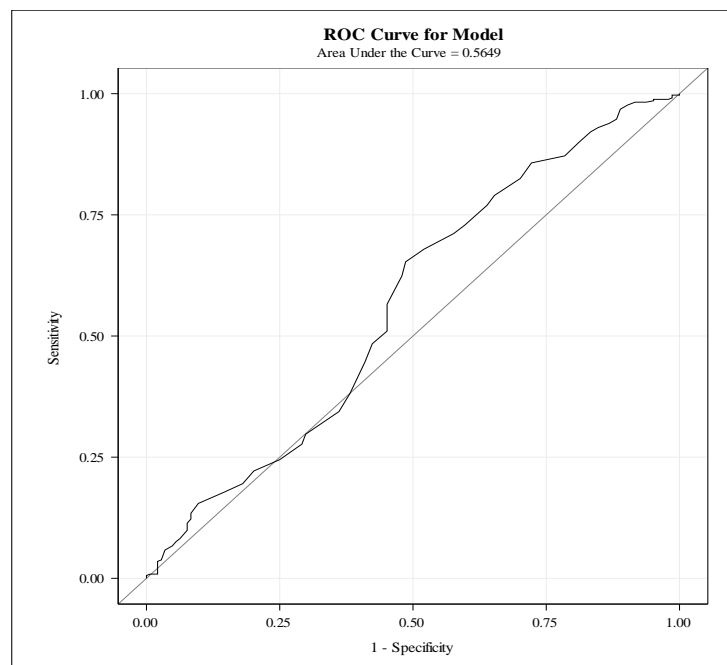
Enfin la fréquence cardiaque minimale n'était pas significativement différente entre les groupes acidose et sans acidose. (**Tableau 4**)

Néanmoins pourcentage de diminution maximale de la fréquence cardiaque était, elle, significativement plus prononcé dans le groupe acidose : -36 [-25 ; -43] % contre -32 [-26 ; -39] % ($p = 0,024$). (**Box Plot 5**)

Box Plot 5



L'aire sous la courbe ROC caractérisant la capacité de la diminution maximale de FC à prédire une acidose néonatale était de 0,565 et permettrait de prédire l'acidose néonatale avec une sensibilité de 65% et une spécificité de 51% lors d'une diminution de plus de 35 %



Courbe ROC 5 caractérisant la capacité du pourcentage de diminution maximale de la FC à prédire une acidose néonatale

DIMINUTION MAXIMALE de la FC (%)	Sensitivité	Spécificité	Youden
35	0.65306	0.51389	0.16695

Pour finir, les variables concernant la PP (PP minimale ou diminution maximale de PP) n'étaient pas significativement différentes entre les groupes avec ou sans acidose. Leur p value respective étant à 0,21 et 0,36.

5.3 LA DUREE CUMULEE SOUS CHAQUE SEUIL D'HYPOTENSION EST-ELLE PREDICTIVE D'UNE ACIDOSE NEONATALE ?

Les analyses révèlent qu'aucun cumul de temps passé sous l'un des 4 seuils choisis n'est associé de manière significative avec l'acidose néonatale. (**Tableau 4**).

En effet, il n'existe pas de différence significative du temps médian passé sous « PAS < 80% de la PAS de base », « PAM < 80% de la PAM de base », « PAM < 65mmHg », « PP < 80% PP de base » entre les groupes avec ou sans acidose. Avec notamment la variable « temps cumulé de PAM < 80% PAM de base », qui totalisait la durée la plus longue des 4 seuils, présentait une médiane de 4 [2 ; 7] min dans le groupe acidose contre 3 [2 ; 6] min dans le groupe sans.

Tableau 4

VARIABLES EXPLICATIVES SECONDAIRES	Groupe AN	Groupe sans AN	P value
PAM MINIMALE (mmHg)	64 [59 ; 70]	67 [62 ; 72]	0,027
DIMINUTION MAXIMALE de PAM (%)	-29 [-24 ; -38]	-28 [-23 ; -34]	0,039
PAS MINIMALE (mmHg)	89 [82 ; 98]	95 [88 ; 100]	0,019
DIMINUTION MAXIMALE de PAS (%)	-29 [-23 ; -33]	-25 [-22 ; -30]	0,026
PP MINIMALE (mmHg)	32 (7)	33 (7)	0,21
DIMINUTION MAXIMALE de PP (%)	-35 [-26 ; -44]	-31 [-25 ; -40]	0,35
FC MINIMALE (bat/min)	62 [55 ; 68]	63 [55 ; 70]	0,29
DIMINUTION MAXIMALE de FC (%)	-36 [-26 ; -43]	-32 [-26 ; -39]	0,024
TEMPS CUMULE de PAM < 80% PAM BASALE (min)	4 [2 ; 7]	3 [2 ; 3]	0,18
TEMPS CUMULE de PAM < 65 mmHg (min)	2 [1 ; 3]	2 [1 ; 3]	0,76
TEMPS CUMULE de PAS < 80% PAS BASALE (min)	2,5 [1,7 ; 4,3]	2 [1,5 ; 4]	0,19
TEMPS CUMULE de PP < 80% PP BASALE (min)	3 [1,5 ; 5]	2 [1,25 ; 4,5]	0,43

Analyse différence de médiane de chaque variable explicative secondaire entre l'acidose néonatale et le groupe sans acidose néonatale.

AN = acidose néonatale = pH artériel au cordon < 7,20

Les variables analysées dont le résultat est significativement différent entre les deux groupes sont écrits en gras. Les résultats d'analyses effectuées selon le test de Mann-Whitney sont représenté en médiane [Q1 ; Q3]. Les résultats d'analyses effectuées selon le test de Student sont représenté en en moyenne (écart-type). Seule la PP minimale a été analysée selon le test de Student car suivant une loi normale.

5.4 EXISTE-T-IL UNE CORRELATION ENTRE LA DUREE SOUS CHAQUE SEUIL D'HYPOTENSION ET LE PH AU CORDON A LA NAISSANCE ?

Quel que soit la durée cumulée observée il n'existe pas corrélation significative entre temps passé sous chacun des seuils d'hypotension et diminution du pH néonatal selon le test de Spearman. (**Tableau 5**)

Tableau 5

Evolution de la variable explicative secondaire	Coefficient ρ relatif à l'évolution du pH	P value
PAM MINIMALE (mmHg)	0,14261	0,021
DIMINUTION MAXIMALE de PAM (%)	-0,13830	0,026
PAS MINIMALE (mmHg)	0,12789	0,098
DIMINUTION MAXIMALE de PAS (%)	-0,12729	0,099
PP MINIMALE (mmHg)	0,04268	0,483
DIMINUTION MAXIMALE de PP (%)	-0,03555	0,559
FC MINIMALE (bat/min)	0,06534	0,150
DIMINUTION MAXIMALE de FC (%)	-0,08995	0,047
TEMPS CUMULE de PAM < 80% PAM BASALE (min)	-0,09926	0,113
TEMPS CUMULE de PAM < 65 mmHg (min)	0,00172	0,986
TEMPS CUMULE de PAS < 80% PAS BASALE (min)	-0,08634	0,264
TEMPS CUMULE de PP < 80% PP BASALE (min)	-0,04221	0,487

Coefficient ρ = coefficient de Spearman ; Un ρ positif signifie que les deux variables évoluent dans le même sens ; un ρ négatif signifie que les deux variables évoluent en sens contraire.

Les variables analysées dont la corrélation des évolutions des deux variables est significative sont écrites en gras.

5.5 EXISTE-T-IL UN LIEN DE CORRELATION ENTRE LA DIMINUTION MAXIMALE DE PRESSION ARTERIELLE, POUR CHAQUE SEUIL, OU DE FREQUENCE CARDIAQUE ET LA DIMINUTION DU PH ARTERIEL AU CORDON A LA NAISSANCE ?

Concernant la PAS, il n'y avait pas de corrélation entre sa diminution et le pH, que ce soit par son nadir ou sa diminution maximale (p value respectivement de 0,096 et 0,099). (**Tableau 5**)

Les variables issues de la PAM sont, quant à elles, corrélées au pH. En effet, il semble que plus le nadir est bas plus le pH l'est aussi (coefficient $\rho = 0,143$ pour un $p = 0,021$).

De même, le pourcentage de diminution maximale de la PAM montre une corrélation négative avec un coefficient $\rho = -0,138$ associé à un $p = 0,026$. Ce qui signifie qu'il semblerait que plus le pourcentage de diminution est grand plus le pH chute.

Enfin, la diminution de fréquence cardiaque est elle aussi corrélée au pH, avec cependant une disparité dans les résultats selon le critère choisie. En effet, seul le pourcentage de diminution maximale de la fréquence cardiaque

montre une corrélation significative avec le pH néonatal avec coefficient négatif $\rho = -0,09$ pour un p value = 0,047.

Ce qui traduit que plus le pourcentage de diminution de fréquence cardiaque par rapport à la fréquence de base est grand, plus le pH semble diminuer.

DISCUSSION

1. PRINCIPAUX RESULTATS

Notre étude avait pour but de caractériser l'impact de différentes définitions de l'hypotension maternelle sur le pH néonatal lors d'une césarienne par rachianesthésie sous NORADRENALINE prophylactique à la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille.

Enfin elle a eu également pour visée de déterminer l'impact de la diminution maximum de chacun des paramètres tensionnels et de la fréquence cardiaque ainsi que de la durée de l'hypotension de chaque seuil, au cours de la césarienne. Nous allons donc en commenter les résultats après les avoir brièvement rappelés.

Il en résulte dans notre population qu'une hypotension selon un seuil « < à 80 % de la PAS basale » ne semble pas être prédictif de l'acidose néonatale. Néanmoins, une diminution marquée du pourcentage de la PAS de base et une minimale basse semble être prédictive de cette acidose.

La PAM est, dans notre étude, manifestement le meilleur paramètre hémodynamique associé à l'acidose.

Le seuil « < PAM < 65mmHg » semble être l'unique seuil d'hypotension prédictif de la survenue de l'acidose. De plus il semble également que la profondeur de cette variable ainsi que sa diminution maximale sont toutes deux prédictives de l'acidose. Il existe également une corrélation significative entre ces deux dernières variables et la baisse du pH artériel du nouveau-né.

Seul une diminution importante du pourcentage de la fréquence cardiaque de base est prédictive de l'acidose néonatale. De même il existerait dans notre étude une corrélation significative entre ce pourcentage de diminution et la chute du pH artériel néonatal.

L'ensemble des variables étudiées utilisant la PP ne semble pas retrouver d'association avec l'acidose ou la diminution du pH

Également, aucune durée cumulée d'hypotension quel que soit le seuil utilisé n'est prédictive de l'acidose néonatale. L'augmentation de ces durées d'hypotension n'étant pas significativement associée à la diminution du pH par ailleurs.

1.1 DESCRIPTIF DE LA POPULATION

Nous avons analysé 493 patientes ce qui représente un effectif près de 5 fois les échantillons moyens retrouvés dans la littérature notamment dans la revue systématique de la littérature *Klöhr et al 2010* sur laquelle s'est basé notre travail [12].

La plupart des caractéristiques maternelles et obstétricales dans notre population sont conformes à la population obstétricale générale notamment avec une majorité d'indication de césarienne pour d'utérus cicatriciel et de présentation défavorable, l'âge maternel inférieur à 35 ans et la durée gestationnelle entre 38 et 39 SA, qui ne sont donc pas impliqués comme facteur de risque d'acidose néonatale dans notre étude.

Cependant, même en considérant que dans l'écrasante majorité les patientes étaient sans comorbidités majeures on note une prépondérance du score ASA 3 à 2% par rapport à la population obstétrique usuelle que l'on retrouve dans d'autres études d'effectifs comparables [25]. Probablement du fait que notre étude se soit déroulée dans une maternité niveau 3 référente de la région.

Concernant les caractéristiques en liens avec notre prise en charge anesthésique nous rapportons un niveau métamérique sensitif médian en T4 que nous avons vu en lien avec de profondes altérations des capacités d'adaptation cardiaque et vasculaire malgré une induction « faible dose » de BUPIVACAINE. Cela semble inévitable lors de la nécessité d'un niveau sensitif T6 efficace, inhérent au besoin de la césarienne.

Parmi les différents travaux étudiant la NORADRENALINE dans le cadre de césarienne sous rachianesthésie, l'étude la plus proche de notre protocole est celle de *Hasanin et al.* en 2019 [26] et nous retrouvons relativement les même caractéristique : dose médiane de BUPIVACAINE de 10 mg, administration continue prophylactique de NORADRENALINE par SAP, durée de l'induction au clampage du cordon (22 min vs. 21 min), une dose totale de NORADRENALINE reçues comparables (224 µg dans notre étude vs 208 µg) associée à des doses initiales elles aussi comparables ($0,12\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ vs $0,10\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ dans *Hasanin et al.*).

Cependant cette étude qui compare l'utilisation de deux vasopresseurs utilise un seul seuil d'hypotension artérielle (< à 80 % de la PAS basale) et retrouve une incidence d'hypotension de 30 % alors que notre étude en présente 77%.

Klöhr et al qui rapportaient des incidences d'hypotension de 7% à 77%, soulignaient à juste titre que l'incidence de l'hypotension varie d'un facteur 10 selon la définition utilisée pour une même cohorte de patiente, et ce, pour des changements infimes du seuil [12].

Cette différence majeure dans notre étude s'explique donc en grande partie par la pluralité et la diversité des seuils que nous utilisons.

De même on remarque que l'incidence de l'acidose néonatale est proche de 30 % ce qui est 3 fois supérieur à celle de l'enquête nationale de l'*INSERM* de 2021 alors que les acidoses graves sont relativement comparables (0,7% vs 1%) dans notre étude) [1]. Cela s'explique en grande partie par le fait que ce dernier utilise une définition de l'acidose artérielle néonatale avec un pH au cordon inférieur à 7,15 qui est donc un seuil plus bas, mais également que notre étude a pris place dans une maternité de niveau 3 dont le profil obstétrical à risque d'acidose n'est pas exactement superposable à la population obstétricale générale.

1.2 EFFET DES PARAMETRES HEMODYNAMIQUES SUR L'ACIDOSE NEONATALE.

1.2.1 La pression artérielle systolique :

Le seuil d'hypotension « < à 80 % de la PAS basale » n'a pas réussi à démontrer d'association significative à l'acidose néonatale dans notre étude et ce malgré une tendance affichée avec un OR = 1.278 [0,85 ; 1,91] (p= 0.23).

Pourtant, les courbes ROC permettant de prédire la survenue de l'acidose de la PAS minimale et de son pourcentage de diminution maximale sont significatives avec une aire respective de 0,612 et 0,606. Ce qui permet de prédire l'acidose dans notre population à partir d'une minimale de 86mmHg de PAS (se : 82% ; sp : 44%) ou d'une baisse de plus de 28% de la systolique (se : 65% ; sp : 56%)

Pour mémoire la PAS maternelle ne représente qu'une portion de la perfusion périphérique, notamment utérine, tout au long du cycle cardiaque.

En effet, l'aire sous la courbe pulsative lors d'une mesure de la pression artérielle invasive peut être approximée dans les artères périphériques de bon calibre ainsi $PAM = (PAS + 2PAD)/3$ [27].

Vraisemblablement l'effet sur l'acidose néonatale s'il existe dans notre étude, pourrait être trop faible pour être mesuré avec une baisse de seulement 20 % de la PAS initiale.

Nous soulignons également que l'incidence d'épisode hypertensif en liens avec l'emploi des vasopresseurs dans notre étude n'est pas négligeable avec près de 12% des patientes (PAS \geq à 120 % de la PAS de base) dont 5 % d'hypertension (\geq à 160 mmHg de PAS) pouvant conduire à des complications périopératoires [28].

1.2.2 La pression artérielle moyenne :

Dans notre étude la PAM semble être le paramètre tensionnel le plus intéressant dans le management de l'hémodynamique maternelle en césarienne sous RA avec NORADRENALINE prophylactique.

En effet le seul seuil d'hypotension qui ressort significativement corrélé à l'acidose néonatale (pH artériel au cordon $<$ à 7,20) est une PAM $<$ 65mmHg avec un OR à 1,821 [1,16 ; 2,85] ($p = 0,009$).

De plus la PAM minimale est significativement plus basse et le pourcentage de diminution maximal (par rapport à la PAM de base) significativement plus important dans le groupe acidose néonatale avec une médiane à 64 [59 ; 70] mmHg ($p = 0,027$) et -29,2 [-24 ; -37,9]% ($p = 0,039$).

L'aire sous la courbe ROC de la PAM minimale (0,585) et du pourcentage de diminution maximal (0,58) nous permettant de prédire la survenue d'acidose néonatale lors d'une diminution de plus de 36% de la PAM (sensibilité : 84% ; spécificité : 37%) ou inférieur à 65 mmHg de PAM (se : 64% ; sp : 52%).

L'analyse de la corrélation entre ces paramètres et la diminution du pH vient significativement confirmer ce lien : minimale $\rho = 0,143$ ($p = 0,021$) et pourcentage de diminution $\rho = -0,138$ ($p = 0,026$). En effet, plus la minimale de la PAM est basse et/ou plus la PAM diminue par rapport à sa base plus le pH du nouveau-né chute.

Le seuil relatif « $<$ à 80 % de la PAM de base », lui, n'étant pas significativement corrélé à l'acidose néonatale avec ($p=0,36$) malgré une tendance affichée (OR 1,201 [0,81 ; 1,77]).

Cette différence avec le seuil absolu précédent serait vraisemblablement dû à un pourcentage de diminution trop faible pour entraîner un effet mesurable sur l'acidose comme nous le confirme les courbes ROC précédentes. En effet, la PAM basale avant induction moyenne étant de 93 (8) mmHg, un seuil absolu de 65 PAM est donc un seuil proportionnellement plus bas qu'une baisse de 20% de la PAM basale. Il est donc logique que l'association avec l'acidose soit significativement plus marquée.

1.2.3 La fréquence cardiaque et débit.

Seul le pourcentage de diminution de la FC par rapport à la FC avant induction semble prédire la survenue d'acidose néonatale. La valeur la plus basse de la FC n'étant pas significativement plus importante dans le groupe acidose 62 [55 ; 68] ($p=0,29$) alors que la diminution maximale l'était -36 [-26 ; -43] ($p=0,024$).

L'aire sous la courbe ROC (0,565) caractérisant la capacité du pourcentage de diminution de la FC à prédire l'acidose à partir d'une baisse de 35% (se 65% ; sp : 51%).

Nos analyses retrouvent également que le pourcentage de diminution est significativement associé à la diminution du pH avec un coefficient de corrélation $\rho = -0,09$ ($p \text{ value} = 0,047$).

Cette différence de significativité entre ces deux paramètres pourrait s'expliquer par le fait que la moyenne de la minimale de la fréquence cardiaque dans le groupe acidose soit au-dessus des seuils classiques de bradycardie (< 60 mmHg) que l'on retrouve dans ce type d'étude [7], [29]. Alors que la baisse est importante dans notre étude (-36% dans le groupe acidose) proportionnellement à la FC de base.

La baisse du débit cardiaque qui en résulterait serait donc l'un des déterminants de la baisse de pression artérielle chez 15 à 50% des patient bénéficiant d'un RA [30].

Or comme nous l'avons vu celui-ci reste difficilement caractérisé lors de la RA néanmoins la baisse secondaire du débit cardiaque reste la règle au cours de la RA [20].

Cette l'évolution du débit cardiaque ou de la FC ainsi que leur impact au cours de la césarienne sous RA sont d'autant plus difficiles à caractériser que l'implication des vasopresseurs sur ces variables le sont aussi.

Les études des effets de l'emploi de NORADRENALINE en soutien de l'hémodynamique maternelle lors de la césarienne sous RA se montrent contradictoire concernant ces derniers [31], [32].

Malheureusement, bien qu'elle semble augmenter le VES et qu'on s'attende à un effet inotrope et chronotrope faible β_1 médié, les études pharmacologiques peinent à démontrer une majoration du débit cardiaque constante dans le temps et entre les individus. Probablement du fait d'une effet dépendant du couplage ventriculo-artériel et de l'augmentation majeure des résistances vasculaires périphériques [33].

1.2.4 La pression pulsée.

Ce paramètre hémodynamique s'est montré particulièrement décevant durant cette étude malgré le fort intérêt d'avoir un reflet du VES et du débit cardiaque facile d'accès dans la pratique courante.

Non seulement le seuil d'hypotension « < à 80 % de la PP basale » n'est pas corrélé à l'acidose dans notre étude avec un OR à 0,933 [0,63 ; 1,38] ($p=0,73$) mais les variables secondaires en liens ne montrent elles aussi, aucune corrélation significative avec l'acidose néonatale ou la baisse du pH.

Deux explications sont possiblement à la source de ces résultats.

Une première problématique inhérente à la mesure de la PP avec la présence de deux évènements récurrents qui se sont présentés avec une fréquence non négligeable dans notre étude :

- Une possible prise de pression automatique non invasive qui lors de probable défaut de lecture affichait une PP extrêmement pincée sans prise de pression aberrante sur les autres paramètres (PAS, PAD, PAM dans la norme), et ce de manière isolée dans le temps.
- Un effondrement réel mais ponctuel de la PP juste avant l'extraction du nouveau-né. Notre équipe soignante demandant à la patiente de participer à cette étape par un réel effort de poussé souvent exécuté à glotte fermée, augmentant de fait grandement la pression intrathoracique et diminuant ainsi le retour veineux et le VES.

Dans ces deux cas présent les patientes auraient pu être incluse à tort comme étant sous ce seuil d'hypotension.

De fait, ce seuil inclus à lui seul 22 % des patientes dans la population hypotendue, de manière isolée, sans que les 3 autres seuils ne les déclarent hypotendues.

Un second problème étant comme nous l'avons vu une réelle difficulté de caractériser de manière homogène les évolutions du débit cardiaque ou du VES sous RA et vasopresseur. Ces deux derniers modifient grandement la compliance artérielle et le VES au cours de la césarienne.

La PP étant égale à la VES divisé par la compliance artérielle totale, nous comprenons donc bien qu'il paraît difficile de poursuivre des études sur son évolution au cours de la césarienne sous RA sans une confirmation objective non invasive de son adéquation avec la variation du VES ou du débit cardiaque.

1.2.5 La durée de l'hypotension.

Contrairement à l'hypothèse de *Kinsella et al* qui alerte sur un impact probablement plus important de la durée de l'hypotension que sa profondeur [13], la durée cumulée de l'hypotension semble non prédictive de l'acidose du nouveau-né quel que soit le seuil choisi dans notre étude.

Ce constat est d'autant plus frappant que nos analyses sont cohérentes entre elles :

La PAM semblant pourtant être le meilleur marqueur dans notre étude a l'avantage de présenter à fois le temps cumulé médian le plus long sous le seuil « < à 80 % de la PAM de base » avec 3.5 [2 ; 6] min mais également le plus court sous le seuil « < à 65 mmHg de PAM » 2 [1 ; 3] min.

Or dans notre étude le simple franchissement de 65 mmHg de PAM est le seul seuil capable de prédire l'acidose néonatale.

De plus conformément à ce que nous venons de dire, nous n'avons pas non plus retrouvé de corrélation significative entre majoration du temps cumulé sous ce seuil absolue de la PAM et diminution du pH (coefficient r à 0,00172 pour un p value à 0,986), ni avec les autres seuils.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les études utilisées par *Kinsella et al* pour formuler cette hypothèse utilisent des temps continus de baisse de débit utéroplacentaire chez l'animal et ne font pas de distinction temps continus ou cumulés dans les études humaines. Il pourrait exister une mécanisme tampon fœto-maternel épuisable sur de longues durées continues que nous ne mettons pas en

évidence dans notre étude avec des médianes relativement courtes (inférieures à 4 min) et surtout discontinues durant la prise en charge anesthésique [22], [23],[24].

D'autre part la modalité d'échange gazeux materno-fœtal. Celui-ci est largement facilité par une plus grande affinité pour l'O₂ de l'hémoglobine fœtale, un hématoците fœtal plus important, un gradient de pression partiel en O₂ allant de la mère au fœtus mais également par l'effet Bohr qui met en rapport la saturation de l'hémoglobine en O₂ à la pression partielle en O₂ et qui présente, lors de l'augmentation de l'acidose, une majoration du transfert de l'O₂ vers le tissu fœtal. La fonction sigmoïde de l'effet Bohr représente un effet seuil de la pression partielle en O₂ sur la saturation en hémoglobine de ce dernier.

A l'inverse, l'effet Haldane permet un meilleur transfert du CO₂ fœtal en cas d'acidose [34].

On remarque alors que l'ensemble de ces paramètres ne font pas intervenir le temps comme facteur.

2. PERSPECTIVE CLINIQUE :

Les résultats de notre étude permettent les recommandations du management de l'hémodynamique maternelle lors de la césarienne sous RA au sein de notre population obstétricale suivantes :

- Définir l'hypotension par le seuil d'hypotension « < à 80 % de la PAS basale » ne semble pas pertinent pour prévenir l'acidose néonatale, mais des valeurs basses de PAS semblent favoriser l'AN. Aussi dans notre étude il semble judicieux d'éviter que la PAS soit inférieure à 85mmHg et d'éviter une baisse de PAS de plus de 25-30 %.
- Définir l'hypotension par le seuil « < à 65 mmHg de PAM semble être le plus adapté pour prévenir l'acidose. Une diminution importante de la PAM semble également la favoriser, il semblerait donc judicieux d'éviter une diminution de plus de 35%.
- Il semble que plus la diminution de FC est importante, plus le pH néonatal est susceptible de diminuer Il serait pertinent d'éviter une baisse de FC de plus de 35%.

- Il semble qu'il faille préférer éviter la survenue d'une hypotension profonde plutôt qu'une faible hypotension sur une longue durée, permettant ainsi de titrer au mieux les besoins en vasopresseur afin d'éviter la survenue secondaire d'épisode d'hypertension maternelle

3. LES CRITERES D'EXCLUSIONS.

Dans un souci d'éviter le plus possible des facteurs modifiants l'hémodynamique maternelle et/ou la perfusion utéroplacentaire ainsi que les facteurs de risque d'acidose fœtale les critères d'exclusion ont été nombreux.

- Les césariennes réalisées en urgence (code orange ou rouge) au-delà d'un surrisque de souffrance fœtale sont significativement associées à moins d'épisode d'hypotension. Cette association négative est encore plus marquée si la césarienne est réalisée après le début du travail[35] ou chez les patientes présentant un pré éclampsie sévère que nous avons extrapolé à toutes les pré éclampsie.[36]
- Les grossesses multiples présentant un surrisque d'hypotrophie fœtale et de sa faible représentation dans les études de ce type.
- La conversion pour anesthésie générale et l'introduction de sédation intraveineuse avant clampage du cordon, pour les évidentes modifications hémodynamiques induites.
- Les patientes hypertendues du fait qu'il n'existe à ce jour pas de recommandation claire sur la cible tensionnelle au cours de la césarienne sous rachianesthésie dans ce contexte [13].
- L'exclusion de l'EPHEDRINE et de la PHENYLEPHRINE :
 - L'EPHEDRINE est un alcaloïde qui présente principalement des effets indirects des récepteurs adrénergiques (α , β_1) par stimulation des fibres nerveuses post-ganglionnaires entraînant un relargage de noradrénaline endogène sur le système nerveux sympathique mais aussi des effets directs faibles (β_2). Elle présente l'inconvénient d'un important passage placentaire entraînant de fait une acidose métabolique fœtale liée à une stimulation aérobie du cycle de Krebs et à l'augmentation de la lactatémie

qui suivra par la suite de l'inadéquation apport consommation d'O₂ [37] [38].

- La PHENYLEPHRINE permet une action vasoconstrictrice pure à dose clinique via l'activation directe des récepteurs α_1 ainsi et présente l'avantage d'un très faible passage placentaire [38]. Néanmoins cette molécule n'ayant pas d'effet β_1 à ces posologies et du fait de l'augmentation de la postcharge ventriculaire gauche liée à la vasoconstriction, son emploi peut provoquer d'importantes bradycardies reflexes malgré un emploi plus efficient en solution continue [13], [37].

4. CRITERE D'INCLUSION :

Le choix d'inclure les patientes bénéficiant d'un traitement vasopresseur prophylactique par NORADRENALINE parmi les deux protocoles usuels de notre établissement a été suggéré grâce à son possible effet chronotrope et inotrope via une activation modeste des récepteurs β_1 limitant potentiellement les bradycardies reflexes malgré son puissant effet α_1 présent même à très faible concentration [39].

Par ailleurs même si, comme nous l'avons vu, les effets de cette molécule lors de la césarienne sous RA nécessitent de futures études avant de pouvoir se prononcer sur sa supériorité, celle-ci se montre néanmoins très encourageante ([32], [31]). D'autant plus que les modèles animaux récents retrouvent un passage transplacentaire inférieur à 4% due un fort métabolisme trophoblastique [40].

Ainsi même si l'association EPHEDRINE + PHENYLEPHRINE, utilisée dans nos protocoles, a pu démontrer une véritable intérêt dans leur complémentarité lors des études de 2001 par *Mercier et al*, ainsi qu'en 2014 lors de la métaanalyse de *Heesen et al* ([41], [42]), elle s'est montrée moins intéressante que la NORADRENALINE lors d'une étude rétrospective sur 1264 césariennes sous RA réalisé à Jeanne de Flandres au CHU de Lille en 2022.

En effet, la comparaison entre nos deux protocoles vasopresseur retrouve que : « la NORADRENALINE 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] ; $p = 0,020$) ». Les auteurs retrouvent également que la profondeur d'hypotension artérielle était significativement moindre quand la NORADRENALINE était utilisée [43].

Enfin nous avons fait le choix de ne pas inclure les patientes présentant des comorbidités cardiovasculaires qui nécessitent une prise en charge particulière notamment au niveau des vasopresseurs et de la méthode d'anesthésie neuraxiale et sont donc sous représentées dans ce type d'étude [44].

5. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE :

5.1 LES FORCES DE NOTRE ETUDE :

C'est à notre connaissance la seule étude portant sur l'acidose néonatale au décours d'une césarienne sous anesthésie neuraxiale utilisant la PAM rapportant un réel intérêt de ce paramètre. De même il semble que nous sommes la seule étude étudiant l'impact de l'ensemble de ces paramètres hémodynamique dans une même étude tel que la fréquence cardiaque et notamment la PP, jamais étudiée au cours de la césarienne sous rachianesthésie. Il pourrait en découler des changements de pratique dans notre établissement.

Des critères d'exclusion suffisamment large pour écarter la majeure partie des facteurs confondants significatifs connus.

Un effectif analysé près de 5 fois supérieur à ceux retrouvés en moyenne issue de la revue systématique *Klöhr et al* et ce malgré des critères d'exclusions nombreux.[12]

Un choix de critères de jugement simple, fiable, reproductible : l'acidose néonatale dont la corrélation directe avec la morbi-mortalité néonatale a été une fois de plus confirmée à la lumière des études les plus récentes, qui permettent également d'élargir le seuil à 7,20 de pH et ce, quel que soit le type d'acidose (respiratoire, métabolique ou mixte).

La complémentarité des différents tests statistiques dont les résultats rapportent un ensemble cohérent de réponses.

Les paramètres tensionnels de base ont été relevés par une moyenne effectuée sur la totalité des prises tensionnelles automatiques entre l'arrivée au bloc et l'induction permettant une très bonne approximation de la tension maternelle habituelle.

Une double lecture par deux opérateurs différents effectuée sur les données critiques de notre étude : les tensions maternelles de base.

Une extraction automatique informatisée des données de notre critère de jugement principal limitant au mieux, un possible biais d'information sur les résultats des gazométries néonatales au cordon rendus par l'automate (pHOx Basic®)

5.2 LIMITES DE NOTRE ETUDE :

Notre étude se déroule dans le seul centre la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille. Ce centre est une maternité de niveau 3 et un centre de référence pour de nombreuses pathologies maternelles et fœtales, nous exposant à un important effet centre.

De manière inhérente aux études rétrospective, cette étude malgré des résultats encourageants représente un faible niveau de preuve scientifique et nous pousse à poursuivre des recherches complémentaires.

Pour ces même raisons cette étude s'expose à un fort biais de mesure relatif à la récupération de données anciennes et nombreuses.

Malgré ces importants critères d'exclusion il persiste de nombreux biais de confusion possible notamment avec la non exclusion de pathologies fœtales (hypotrophie), maternelles (diabète), associées à un risque d'acidose néonatale.

De même nous n'avons pas exclu l'emploi de ONDANSETRON alors qu'il semblerait qu'il puisse jouer un rôle dans l'inhibition du RBJ et donc dans la survenue de bradycardies reflexes paradoxales lors de la RA.

Notre population exclut plus de la moitié de la population type qui bénéficie d'une césarienne dans notre maternité (en dehors du choix de vasopresseur) écartant donc celles effectuées en urgences, au décours du travail et par une induction péridurale ou générale.

Enfin nous pouvons nous reprocher le fait que notre étude se concentre seulement sur l'impact néonatal de l'hypotension maternelle alors qu'elle en est la première concernée, par des manifestations cliniques à type vertiges, nausées-vomissements voire des troubles de conscience et une dyspnée. En effet, l'incidence de ces symptômes n'ont pas été relevé dans notre recueils.

6. PERSPECTIVE DE RECHERCHE :

Les résultats de cette étude rétrospective très encourageants nous invitent à être confirmé au travers d'études prospectives randomisées comparant notamment un

management de l'hémodynamique selon le seuil « < à 80 % de la PAS basale » contre le seuil « < à 65 mmHg voir contre un seuil relatif tel que « < à 65% de la PAM de base » (soit une diminution de plus 35% de la PAM de base).

Également le résultat concernant l'association de l'acidose à une diminution de la FC de plus de 35% de la FC basale nous incite à être complété par l'observation de l'impact d'un tel seuil dans de futures recherches sur la césarienne en rachianesthésie à défaut d'avoir une mesure simple et directe du débit cardiaque dans le quotidien de l'anesthésiste réanimateur en maternité.

Pour répondre à ce même besoin, des études complémentaires sur l'évolution de la PP sous RA et vasopresseur semblent intéressantes malgré qu'elle ait été décevante dans notre étude. La PP étant une mesure d'accès facile dans la pratique courante, ces futures recherches seraient de type physiologique et viseraient à observer les évolutions de la PP en fonction de l'évolution du VES et/ou du débit cardiaque lors d'une chirurgie sous RA et NORADRENALINE. Ces derniers paramètres seraient déterminés à l'aide de méthode non invasive tel que le doppler transthoracique ou les appareils d'études de l'onde de pouls.

CONCLUSION

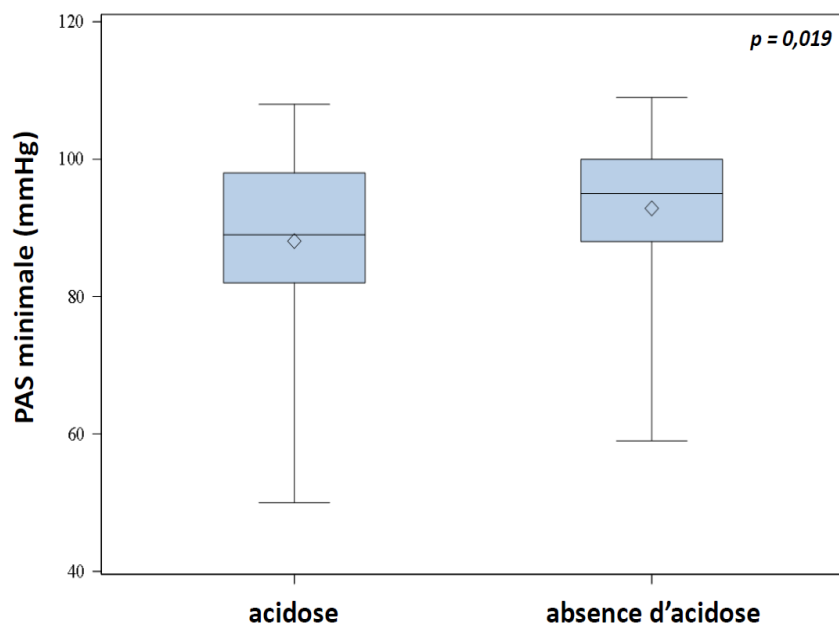
A la maternité de Jeanne de Flandre, chez des patientes sans comorbidités cardiovasculaires ni prééclampsie et bénéficiant d'une césarienne non urgente sous rachianesthésie avec NORADRENALINE prophylactique, cette étude rétrospective retrouve que seule une hypotension définie par une PAM < 65mmHg semble associée à la survenue d'une acidose néonatale.

La définition préconisée dans les recommandations internationales de 2018 (PAS < 80% de la PAS basale) ne semble pas être associée à l'acidose néonatale. Par ailleurs, la profondeur de l'hypotension semble avoir un impact délétère plus important que sa durée, et une baisse importante de la FC pourrait être, elle aussi, délétère pour le nouveau-né.

La stratégie de réanimation maternelle actuelle, basée exclusivement sur une stabilité de la PAS maternelle, pourrait intégrer de nouveaux paramètres comme la PAM et la FC, notamment dans le cadre d'études prospectives, qui semblent nécessaires pour confirmer ces résultats.

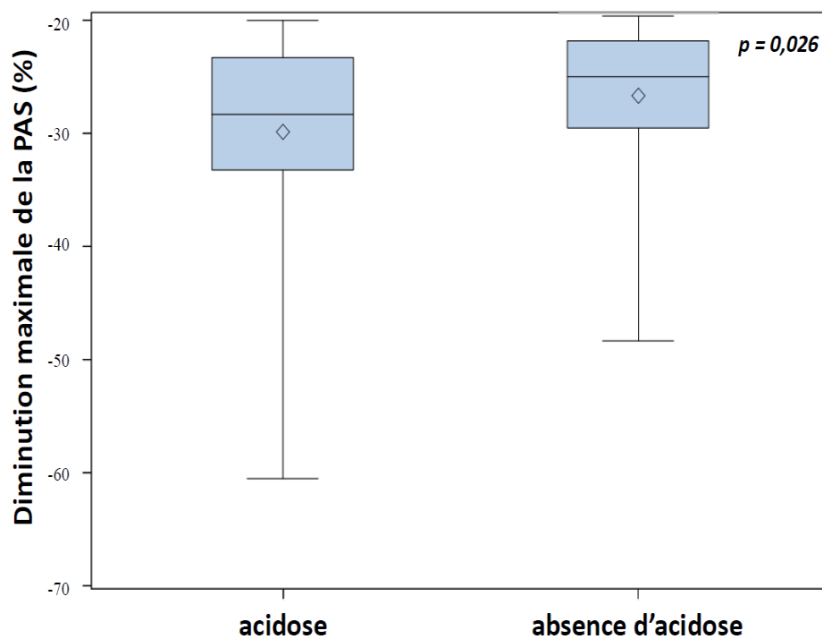
ANNEXES

Box Plot 1



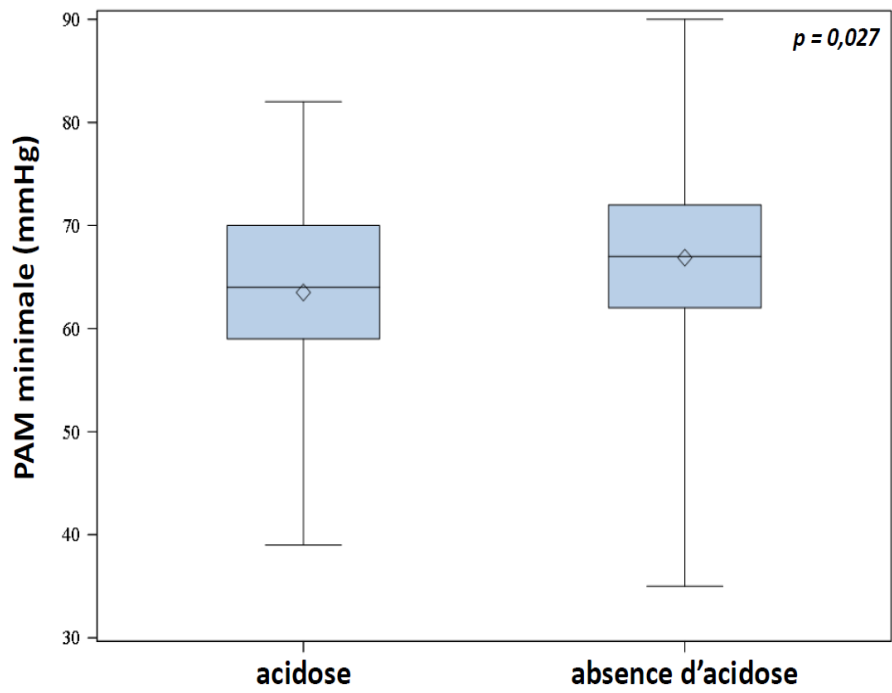
Box Plot caractérisant la différence des médianes de la PAS minimale entre les deux groupes.

Box Plot 2



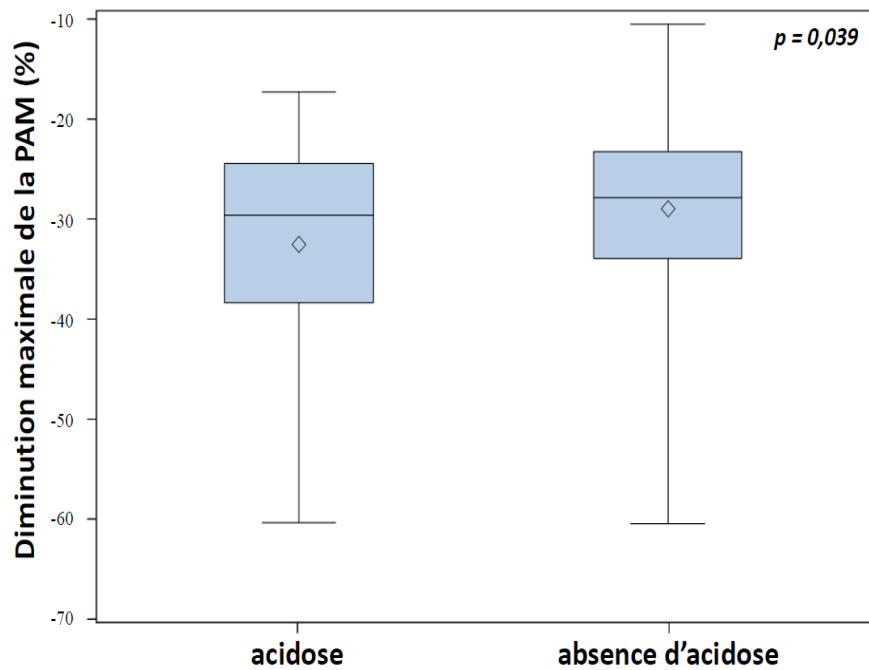
Box Plot caractérisant la différence de pourcentages de diminution médians de la PAS entre les deux groupes.

Boxplot 3

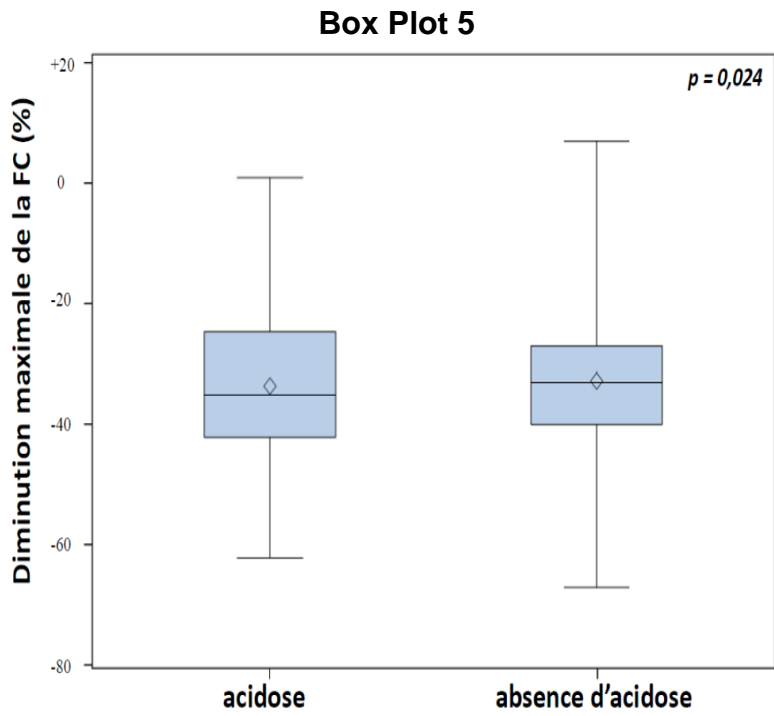


Box Plot caractérisant la différence des médianes de la PAM minimale entre les deux groupes.

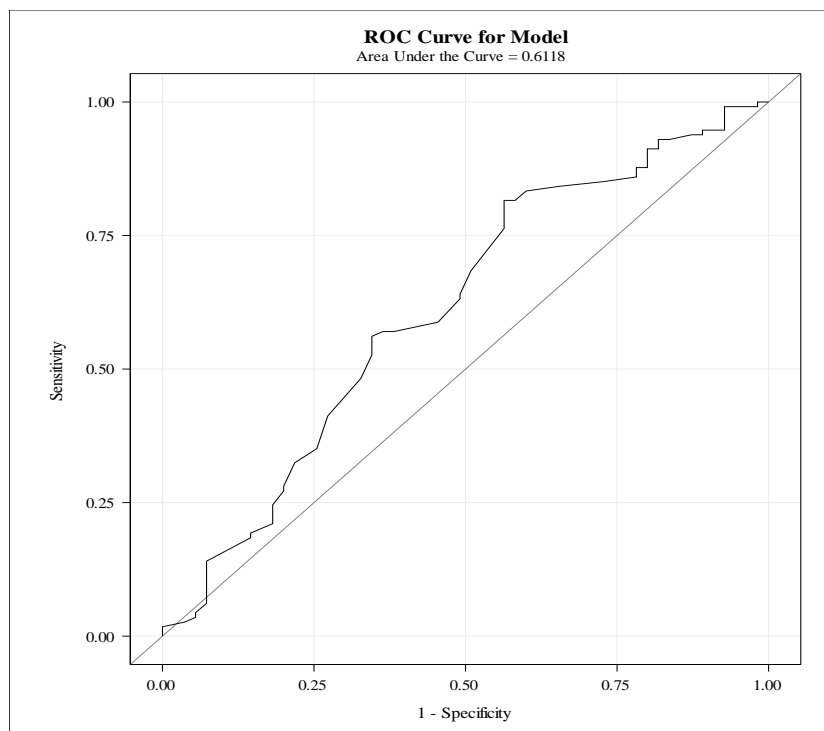
Box Plot 4



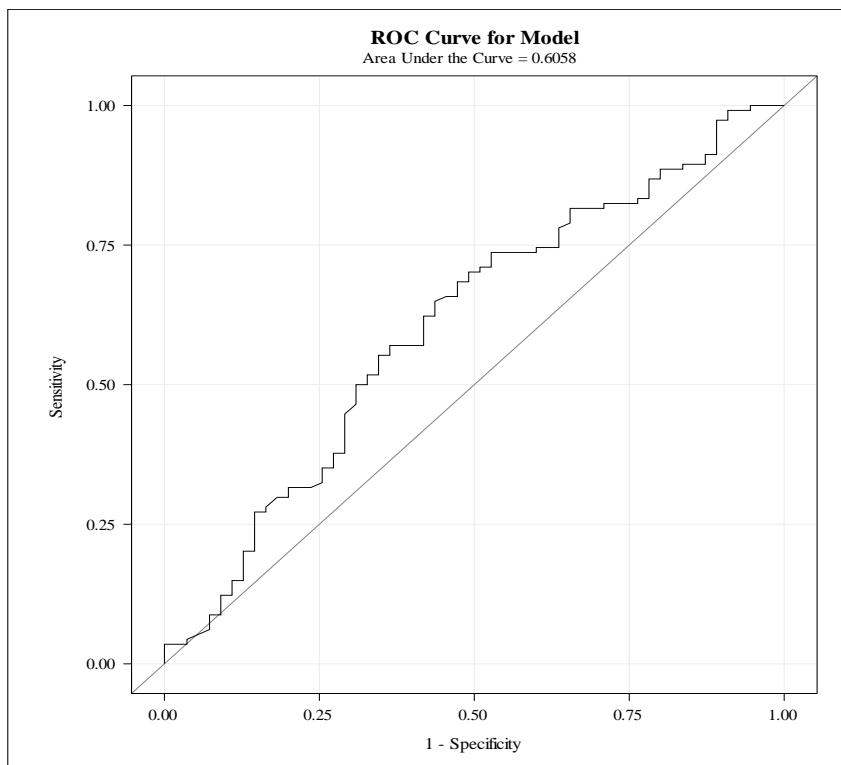
Box Plot caractérisant la différence de pourcentages de diminution médians de la PAM entre les deux groupes.



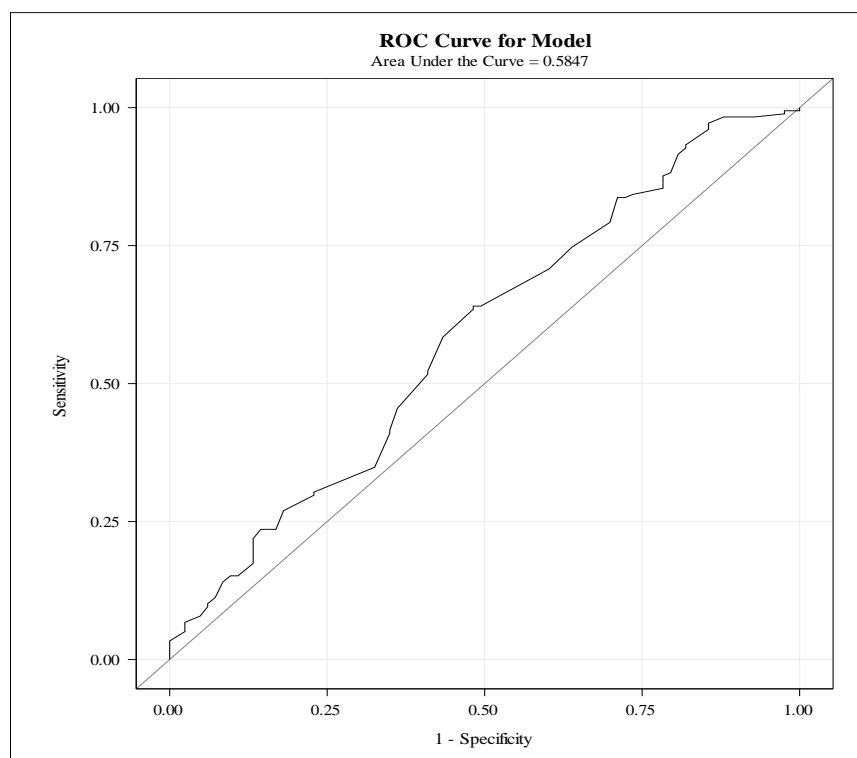
Box Plot caractérisant la différence de pourcentages de diminution médians de la FC entre les deux groupes.



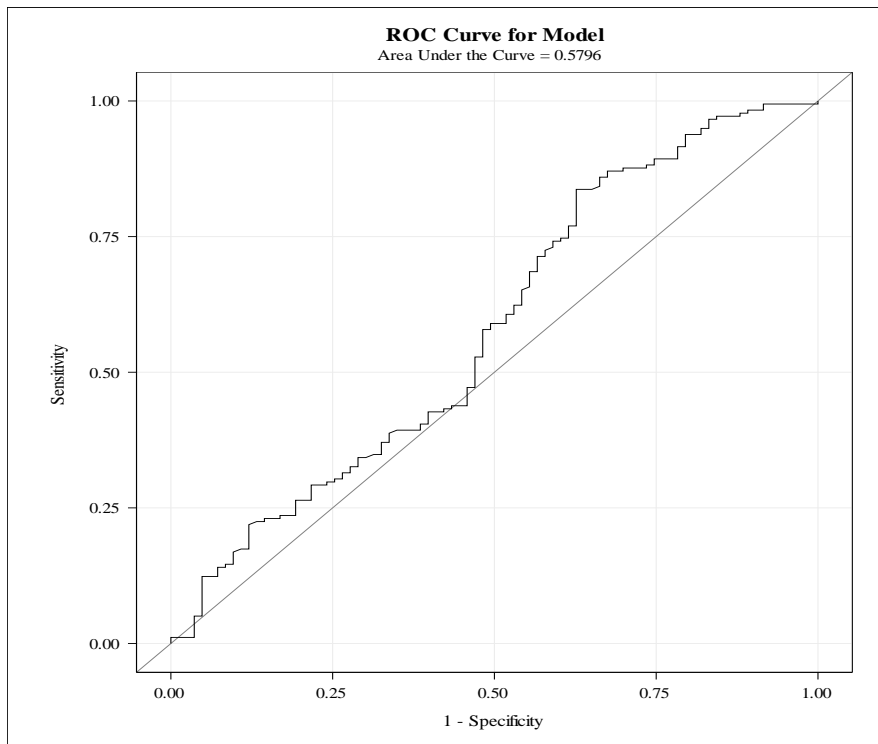
Courbe ROC 1 : caractérisant la capacité de la PAS minimale à prédire la survenue d'une acidose néonatale



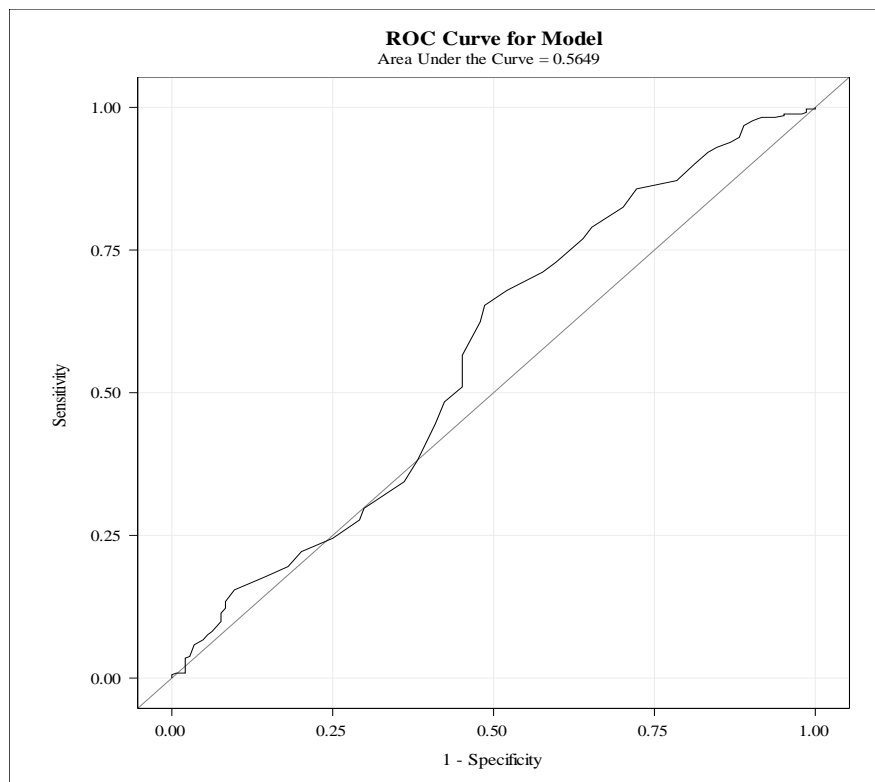
Courbe ROC 2 : caractérisant la capacité de la diminution maximale de la PAS à prédire la survenue d'une acidose néonatale



Courbe ROC 3 : caractérisant la capacité de la PAM minimale à prédire une acidose néonatale



Courbe ROC 4 caractérisant la capacité du pourcentage de diminution maximale de la PAM à prédire une acidose néonatale



Courbe ROC 5 caractérisant la capacité du pourcentage de diminution maximale de la FC à prédire une acidose néonatale

REFERENCES

- [1] INSERM, DREES, « Enquête nationale périnatale - Rapport 2022 sur 2021 ». 2022.
- [2] Greene NM, Brull SJ, « Physiology of Spinal Anesthesia 4th edn », 1994, Baltimore.
- [3] D. W. Cooper, « Caesarean delivery vasopressor management », *Curr Opin Anaesthesiol*, vol. 25, n° 3, p. 300-308, juin 2012, doi: 10.1097/ACO.0b013e3283530d62.
- [4] J. O. Arndt, « The low pressure system: the integrated function of veins », *Eur J Anaesthesiol*, vol. 3, n° 5, p. 343-370, sept. 1986.
- [5] S. Shimosato et B. E. Etsten, « The role of the venous system in cardiocirculatory dynamics during spinal and epidural anesthesia in man », *Anesthesiology*, vol. 30, n° 6, p. 619-628, juin 1969, doi: 10.1097/00000542-196906000-00009.
- [6] S. M. Kinsella et J. P. Tuckey, « Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex », *Br J Anaesth*, vol. 86, n° 6, p. 859-868, juin 2001, doi: 10.1093/bja/86.6.859.
- [7] R. L. Carpenter, R. A. Caplan, D. L. Brown, C. Stephenson, et R. Wu, « Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia », *Anesthesiology*, vol. 76, n° 6, p. 906-916, juin 1992, doi: 10.1097/00000542-199206000-00006.
- [8] A. M. Carter, « Regulation of maternal placental blood flow: A review », *Placenta*, vol. 20, p. 271-291, janv. 1999, doi: 10.1016/S0143-4004(99)80021-6.
- [9] G. L. Malin, R. K. Morris, et K. S. Khan, « Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 340, n° may13 1, p. c1471-c1471, mai 2010, doi: 10.1136/bmj.c1471.
- [10] G. Heller, R. R. Schnell, B. Misselwitz, et S. Schmidt, « [Umbilical blood pH, Apgar scores, and early neonatal mortality] », *Z Geburtshilfe Neonatol*, vol. 207, n° 3, p. 84-89, 2003, doi: 10.1055/s-2003-40975.
- [11] K. H. Bligard *et al.*, « The association of fetal acidemia with adverse neonatal outcomes at time of scheduled cesarean delivery », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 227, n° 2, p. 265.e1-265.e8, août 2022, doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.037.
- [12] S. KIÖHR, R. Roth, T. Hofmann, R. Rossaint, et M. Heesen, « Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients: Hypotension: definitions and incidences », *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 54, n° 8, p. 909-921, avr. 2010, doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02239.x.
- [13] S. M. Kinsella *et al.*, « International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia », *Anaesthesia*, vol. 73, n° 1, p. 71-92, janv. 2018, doi: 10.1111/anae.14080.
- [14] K. Maheshwari *et al.*, « Association Between Perioperative Hypotension and Delirium in Postoperative Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis », *Anesth Analg*, vol. 130, n° 3, p. 636-643, mars 2020, doi: 10.1213/ANE.0000000000004517.
- [15] S. M. White *et al.*, « Secondary analysis of outcomes after 11,085 hip fracture operations from the prospective UK Anaesthesia Sprint Audit of Practice (ASAP-2) », *Anaesthesia*, vol. 71, n° 5, p. 506-514, mai 2016, doi: 10.1111/anae.13415.
- [16] L. Y. Sun, D. N. Wijeyesundera, G. A. Tait, et W. S. Beattie, « Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery », *Anesthesiology*, vol. 123, n° 3, p. 515-523, sept. 2015, doi: 10.1097/ALN.0000000000000765.
- [17] T. G. Monk *et al.*, « Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery », *Anesthesiology*, vol. 123, n° 2, p. 307-319, août 2015, doi: 10.1097/ALN.0000000000000756.

- [18] V. Salmasi *et al.*, « Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis », *Anesthesiology*, vol. 126, n° 1, p. 47-65, janv. 2017, doi: 10.1097/ALN.0000000000001432.
- [19] A. D. Shaw *et al.*, « Intraoperative hypotension is associated with persistent acute kidney disease after noncardiac surgery: a multicentre cohort study », *Br J Anaesth*, vol. 129, n° 1, p. 13-21, juill. 2022, doi: 10.1016/j.bja.2022.03.027.
- [20] C. S. Meyhoff, L. Hesselbjerg, Z. Koscielniak-Nielsen, et L. S. Rasmussen, « Biphasic cardiac output changes during onset of spinal anaesthesia in elderly patients », *Eur J Anaesthesiol*, vol. 24, n° 9, p. 770-775, sept. 2007, doi: 10.1017/S0265021507000427.
- [21] M.-O. Fischer, V. Bonnet, J.-L. Hanouz, J.-L. Gérard, E. Lorne, et B. Tavernier, « La précharge dépendance, de la physiopathologie à l'application ».
- [22] C. A. Skillman, M. A. Plessinger, J. R. Woods, et K. E. Clark, « Effect of graded reductions in uteroplacental blood flow on the fetal lamb », *Am J Physiol*, vol. 249, n° 6 Pt 2, p. H1098-1105, déc. 1985, doi: 10.1152/ajpheart.1985.249.6.H1098.
- [23] A. Maayan-Metzger, I. Schushan-Eisen, L. Todris, A. Etchin, et J. Kuint, « Maternal hypotension during elective cesarean section and short-term neonatal outcome », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 202, n° 1, p. 56.e1-5, janv. 2010, doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.012.
- [24] A. I. Hollmen *et al.*, « Neurologic activity of infants following anesthesia for cesarean section », *Anesthesiology*, vol. 48, n° 5, p. 350-356, mai 1978, doi: 10.1097/00000542-197805000-00009.
- [25] B. T. ANANDANE, « La consultation pré-anesthésique en obstétrique Évaluation des pratiques dans deux maternités d'Île-de-France ». 2016.
- [26] A. Hasanin *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*, vol. 38, n° 6, p. 601-607, déc. 2019, doi: 10.1016/j.accpm.2019.03.005.
- [27] D. Chemla, « Physiologie : la pression artérielle moyenne », 2001.
- [28] I. Lizano-Díez, S. Poteet, A. Burniol-Garcia, et M. Cerezales, « The burden of perioperative hypertension/hypotension: A systematic review », *PLoS One*, vol. 17, n° 2, p. e0263737, 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0263737.
- [29] W. Somboonviboon, O. Kyokong, S. Charuluxananan, et A. Narasethakamol, « Incidence and risk factors of hypotension and bradycardia after spinal anesthesia for cesarean section », *J Med Assoc Thai*, vol. 91, n° 2, p. 181-187, févr. 2008.
- [30] F. Ferré, C. Martin, et V. Minville, « Contrôle de la pression artérielle en rachianesthésie », *Anesthésie & Réanimation*, vol. 3, n° 2, p. 147-155, mars 2017, doi: 10.1016/j.anrea.2017.01.010.
- [31] M. C. Vallejo *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*, vol. 29, p. 18-25, févr. 2017, doi: 10.1016/j.ijoa.2016.08.005.
- [32] W. D. Ngan Kee, S. W. Y. Lee, F. F. Ng, P. E. Tan, et K. S. Khaw, « Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery », *Anesthesiology*, vol. 122, n° 4, p. 736-745, avr. 2015, doi: 10.1097/ALN.0000000000000601.
- [33] P.-G. Guinot, D. Longrois, S. Kamel, E. Lorne, et H. Dupont, « Ventriculo-Arterial Coupling Analysis Predicts the Hemodynamic Response to Norepinephrine in Hypotensive Postoperative Patients: A Prospective Observational Study », *Crit Care Med*, vol. 46, n° 1, p. e17-e25, janv. 2018, doi: 10.1097/CCM.0000000000002772.
- [34] M. Coissard, « Intérêts de la mesure systématique du pH sur le sang du cordon ombilical », 2005.
- [35] Lapins E, « Hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section », *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 2001.

- [36] A. G. M. Aya *et al.*, « Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery », *Anesth Analg*, vol. 101, n° 3, p. 869-875, sept. 2005, doi: 10.1213/01.ANE.0000175229.98493.2B.
- [37] A. Macarthur et E. T. Riley, « Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery », *Int Anesthesiol Clin*, vol. 45, n° 1, p. 115-132, 2007, doi: 10.1097/AIA.0b013e31802b8d53.
- [38] W. D. Ngan Kee, K. S. Khaw, P. E. Tan, F. F. Ng, et M. K. Karmakar, « Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery », *Anesthesiology*, vol. 111, n° 3, p. 506-512, sept. 2009, doi: 10.1097/ALN.0b013e3181b160a3.
- [39] J. Zimmerman, J. P. Lee, et M. Cahalan, « Vasopressors and Inotropes », in *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*, Elsevier, 2019, p. 520-534. doi: 10.1016/B978-0-323-48110-6.00025-9.
- [40] H. Horackova, V. Vachalova, C. Abad, R. Karahoda, et F. Staud, « Perfused rat term placenta as a preclinical model to investigate placental dopamine and norepinephrine transport », *Clin Sci (Lond)*, vol. 137, n° 2, p. 149-161, janv. 2023, doi: 10.1042/CS20220726.
- [41] F. J. Mercier, E. T. Riley, W. L. Frederickson, S. Roger-Christoph, D. Benhamou, et S. E. Cohen, « Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section », *Anesthesiology*, vol. 95, n° 3, p. 668-674, sept. 2001, doi: 10.1097/00000542-200109000-00020.
- [42] M. Heesen, S. Kölhr, R. Rossaint, et S. Straube, « Prophylactic phenylephrine for caesarean section under spinal anaesthesia: systematic review and meta-analysis », *Anaesthesia*, vol. 69, n° 2, p. 143-165, févr. 2014, doi: 10.1111/anae.12445.
- [43] G. Prevot et M. Gonzalez-Estevéz, « 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. Maternité de Jeannes de Flandres Lille », 2022.
- [44] M. Dresner et A. Pinder, « Anaesthesia for caesarean section in women with complex cardiac disease: 34 cases using the Braun Spinocath spinal catheter », *Int J Obstet Anesth*, vol. 18, n° 2, p. 131-136, avr. 2009, doi: 10.1016/j.ijoa.2008.09.009.

AUTEUR: Galleron Olivier

Date de soutenance : 25 avril 2023

Titre de la thèse :

Impact de différentes définitions de l'hypotension maternelle sur le pH néonatal en césarienne sous rachianesthésie avec noradrénaline prophylactique : étude rétrospective au CHU de Lille sur 4 ans

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES : Anesthésie-Réanimation et Médecine péri-opératoire

Mots-clés : césarienne, rachianesthésie, hypotension, seuil, PAM, PAS, fréquence cardiaque, acidose néonatale, noradrénaline

Contexte : L'acidose néonatale même respiratoire semble fortement corrélée à la morbi-mortalité périnatale et ce, dès 7,20 de PH artériel avec une incidence de 10%. Les altérations hémodynamiques durant la césarienne sous rachianesthésie sont pourvoyeur d'acidose néonatale. Il existe un manque de littérature objectivant un seuil tensionnel (PAS ou PAD) prédisant l'acidose néonatale lors d'une césarienne sous ALR notamment sur la PAM.

Matériel et Méthodes : Le recrutement rétrospectif de patientes sans comorbidité cardiovasculaire ni prééclampsie ayant bénéficié d'une césarienne sous rachianesthésie seule sans urgence avec support par noradrénaline seule s'est étendu du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2020. Nous avons analysé l'association entre plusieurs seuil tensionnel et l'acidose néonatale. En complément nous avons analysé la capacité prédictive de la durée sous chaque seuil, de la profondeur et de la diminution de ces seuils ainsi que celles de la fréquence cardiaque sur la survenue de l'acidose à l'aide de courbe ROC. Puis l'association de ces paramètres à la profondeur du pH artériel néonatal a été réalisée grâce à un test de corrélation de Spearman

Résultats : Le seuil d'hypotension recommandé « < à 80 % de la PAS basale » n'est pas significativement associé à l'acidose néonatale 1.278 [0,85 ; 1,91] ($p= 0.23$) alors que le seuil « PAM < 65mmHg » l'est avec un OR à 1,821 [1,16 ; 2,85] ($p=0,009$). La PAM étant dans notre étude capable de prédire l'acidose néonatale lors d'une diminution de plus de 36% de la PAM de base (se : 84% ; sp : 37%) ou inférieur à 65 mmHg de PAM (se : 64% ; sp : 52%). Une baisse de plus de 35% de la Fréquence cardiaque (FC) prédisait également l'acidose (se 65% ; sp : 51%). De plus il semble avoir une corrélation entre diminution de la FC et celle du pH ($\rho = - 0,09$ ($p = 0,047$)), aussi retrouvée pour la minimal de la PAM et son pourcentage de diminution avec des coefficient respectif $\rho = 0,143$ ($p = 0,021$) et $\rho = - 0,138$ ($p = 0,026$).

Dans notre étude il n'existe d'association entre durée d'hypotension et acidose néonatale pour aucun des seuils.

Conclusion : dans notre population, seule une hypotension définie par une PAM < 65mmHg semble associée à la survenue d'une acidose néonatale. La définition préconisée dans les recommandations internationales de 2018 (PAS < 80% de la PAS basale) ne semble pas être associée à l'acidose néonatale. Par ailleurs, la profondeur de l'hypotension semble avoir un impact délétère plus important que sa durée, et une baisse importante de la FC pourrait être, elle aussi, délétère pour le nouveau-né. La stratégie de réanimation maternelle actuelle basée exclusivement sur une stabilité de la PAS maternelle pourrait intégrer de nouveaux paramètres comme la PAM et la FC, notamment dans le cadre d'études prospectives, qui semblent nécessaires pour confirmer ces résultats.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur TAVERNIER Benoît

Assesseurs : Monsieur le Professeur SUBTIL Damien
Monsieur le Docteur MOUSSA Mouhamed

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur GONZALEZ-ESTEVEZ Max