

Année 2020/2021

N°

Thèse
Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

Par
Charlotte CASTÉRÈS
Née le 04 avril 1990 à Bordeaux (33)

Essai clinique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, monocentrique, comparant la noradrénaline à la phényléphrine en débit continu pour le maintien de l'hémodynamique maternelle au cours des césariennes programmées sous rachianesthésie.

PHENAD

Présentée et soutenue publiquement **le 01 avril 2021** devant un jury composé de :

Président du jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine-Tours

Membres du jury :

Professeur Francis REMERAND, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine-Tours

Professeur Franck PERROTIN, Gynécologie-obstétrique, Faculté de Médecine-Tours

Docteur Thierry BOULAIN, Médecine intensive-réanimation, PH, CHR- Orléans

Docteur Olivier BELIN, Anesthésiologie et réanimation, PH, CHR- Orléans

Directeur de Thèse : Docteur Olivier BELIN, Anesthésiologie et réanimation, CHR-Orléans

RESUME FRANÇAIS

Introduction : La rachianesthésie (RA) est la technique de choix lors des accouchements par césarienne programmée. Mais la RA est pourvoyeuse d'une hypotension artérielle maternelle pouvant être délétère pour le fœtus. La phényléphrine (Ph) est le vasopresseur recommandé par les sociétés savantes dans le contexte. Mais le facteur limitant principal de la Ph est la bradycardie réflexe et le risque de baisse du débit cardiaque qui en résulte. La noradrénaline (Nad), une molécule associant un effet α -agoniste puissant à un effet β -agoniste modéré, est apparue récemment comme une alternative potentielle à la phényléphrine au cours des accouchements programmés par césarienne sous RA. Nous avons étudié les effets hémodynamiques des deux molécules dans ce contexte, en utilisant une administration intraveineuse continue avec adaptation manuelle des débits de perfusion pour prévenir l'hypotension induite par la RA.

Méthodes : Au cours de cette étude contrôlée, randomisée, en triple aveugle, monocentrique sur le CHR d'Orléans, 124 parturientes programmées pour un accouchement par césarienne sous RA ont été incluses entre février 2019 et décembre 2020 pour recevoir une administration intraveineuse continue de phényléphrine (50 μ g/ml) ou de noradrénaline (10 μ g/ml), avec titration manuelle des débits de perfusion. Le critère de jugement principal était l'évolution de l'index cardiaque maternel en 7 points de mesures, de l'induction de la RA au clampage du cordon, monitoré par bioréactance thoracique NICOM. Les critères de jugement secondaires étaient les variables hémodynamiques maternelles ainsi que la tolérance maternelle et fœtale.

Résultats : On observe une différence significative sur l'index cardiaque maternel en 5 des 7 points de mesures, avec un meilleur index cardiaque dans le groupe Nad à partir du temps T4. À T4 l'index cardiaque est à 88.2% de la valeur basale dans le groupe Ph versus 97.9% dans le groupe Nad ($p < 0.021$), à T5 il est de 82.6% dans le groupe Ph versus 92.6% dans le groupe Nad ($p < 0.028$), à T6 il est de 81% dans le groupe Ph versus 90.6% dans le groupe Nad ($p < 0.028$), à T7 il est de 81% dans le groupe Ph versus 90.8% dans le groupe Nad ($p < 0.014$) et à T8 il est de 85.2% dans le groupe Ph versus 97.2% dans le groupe Nad ($p < 0.007$). Pas de différence significative pour l'incidence des nausées/vomissements/malaises ni sur l'incidence des bradycardies entre les deux groupes. Pas de différence significative pour la tolérance fœtale.

Conclusion : Au cours de l'accouchement par césarienne programmée sous RA, la Nad apparaît plus efficace que la Ph pour maintenir le débit cardiaque maternel proche de sa valeur basale. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur la tolérance materno-fœtale, ni sur la fréquence cardiaque ou la pression artérielle systolique.

Césarienne - Rachianesthésie - Noradrénaline - Phényléphrine - Débit Cardiaque

Monocentric, randomized, triple-blind, controlled clinical trial for comparison of continuous phenylephrine versus norepinephrine infusion for maintenance of haemodynamic stability during caesarean section under spinal anesthesia.

ABSTRACT

Introduction: Spinal anaesthesia (SA) is the technique of choice for scheduled caesarean section deliveries. However, spinal anaesthesia provides maternal hypotension, which can be harmful to the foetus. Phenylephrine (Ph) is the vasopressor recommended in this context. But the main limiting factor of Ph is reflex bradycardia and the resulting risk of reduced cardiac output. Norepinephrine (Nad), a molecule combining a strong α -agonist effect with a mild β -agonist effect, has recently emerged as a potential alternative to phenylephrine during scheduled caesarean section deliveries under SA. We have studied the haemodynamic effects of both molecules in this context, using continuous intravenous administration with manual adjustment of infusion rates to prevent SA-induced hypotension.

Methods: In this randomized, triple-blind, monocentric, controlled study at the Orleans Regional Hospital, 124 parturients scheduled for caesarean delivery under SA were included between February 2019 and December 2020 to receive continuous intravenous administration of phenylephrine (50 μ g/ml) or norepinephrine (10 μ g/ml), with manual titration of infusion rates. The primary endpoint was the evolution of the maternal cardiac index at 7 measurement points, from SA induction to cord clamping, monitored by NICOM thoracic bioreactance. Secondary endpoints were maternal haemodynamic variables and maternal and foetal outcomes.

Results: There was a significant difference in the maternal cardiac index at 5 of the 7 measurement points, with a better cardiac index in the Nad group from time T4. At T4 the cardiac index is 88.2% of the basal value in the Ph group versus 97.9% in the Nad group ($p < 0.021$), at T5 it is 82.6% in the Ph group versus 92.6% in the Nad group ($p < 0.028$), at T6 it is 81% in the Ph group versus 90.6% in the Nad group ($p < 0.028$), at T7 it is 81% in the Ph group versus 90.8% in the Nad group ($p < 0.014$) and at T8 it is 85.2% in the Ph group versus 97.2% in the Nad group ($p < 0.007$). No significant difference in the incidence of nausea/vomiting/dizziness or bradycardia between the two groups. No significant difference for foetal outcomes.

Conclusions: During delivery by scheduled caesarean section under SA, Nad appears to be more effective than Ph in maintaining maternal cardiac output close to its basal value. No significant difference could be found on maternal or foetal outcomes, nor on heart rate or systolic blood pressure.

Caesarean - Spinal Anaesthesia - Norepinephrine - Phenylephrine - Cardiac output

MOTS CLES FRANÇAIS ET ANGLAIS

- Césarienne - Caesarean
- Rachianesthésie - Spinal anaesthesia
- Débit cardiaque - Cardiac output
- Noradrénaline - Norepinephrine
- Phényléphrine - Phenylephrine

LISTE DES ABREVIATIONS

- ASA : score exprimant l'état de santé pré-opératoire d'un patient
- DC : débit cardiaque
- FC : fréquence cardiaque
- IRC : infirmier.ère de recherche clinique
- IVSE : intra veineux par seringue électrique
- HTA : hypertension artérielle
- MAR : médecin anesthésiste réanimateur
- NAD : noradrénaline
- PAD : pression artérielle diastolique
- PAM : pression artérielle moyenne
- PAS : pression artérielle systolique
- PNI : pression non invasive
- Ph : phényléphrine
- PSE : pousse seringue électrique
- RA : rachianesthésie
- RPT : résistances périphériques totales
- RVS : résistances vasculaires systémiques indexées
- SA : semaine d'aménorrhée
- SSPI : salle de surveillance post interventionnelle
- TV : tachycardie ventriculaire
- VES : volume d'éjection systolique

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962–1966

Directeur de l'Ecole de Médecine – 1947–1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966–1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972–1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994–2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004–2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DUBOUXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale
ROBERT Jean..... Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine..... Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra..... Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive || BINET Aurélien..... | Chirurgie infantile |
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LEGUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
A corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Marc Laffon, pour me faire l'honneur de présider et de juger cette thèse. Merci de votre enthousiasme et de votre bienveillance.

A Monsieur le Professeur Francis Remérand pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci de votre accompagnement, et de votre confiance.

A Monsieur le Professeur Franck Perrotin pour me faire l'honneur de juger cette thèse.

A Monsieur le Docteur Thierry Boulain, merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci d'avoir apporté votre expertise en statistiques à ce travail. Merci de m'avoir offert mon plus beau moment de médecin à ce jour.

A Monsieur le Docteur Olivier Belin, pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et la juger. Merci de m'avoir incluse dans ce projet de recherche depuis le début. Merci pour toute ton implication dans ce projet, merci de ce que tu m'as transmis en travaillant à tes côtés.

A tous ceux, et toutes celles, qui ont permis de près ou de loin la réalisation de ce travail, j'adresse de sincères et très grands remerciements. Merci aux équipes du bloc opératoire et de la maternité du CHR d'Orléans. Merci aux infirmiers.ères anesthésistes, aux sage-femmes et maïeuticiens, merci aux gynécologues obstétriciens. Merci aux médecins anesthésistes de la maternité, Isabelle et Didier particulièrement. Merci aux internes d'anesthésie qui ont participé à l'information donnée aux patientes et au recueil des consentements. Merci à l'équipe de recherche clinique de la réanimation médicale pour la préparation des seringues. Merci à Agnès et Perrine d'avoir diffusé l'information. Et enfin merci à Aurélie Despujols et à l'équipe de recherche du CHR d'Orléans pour l'aide précieuse et le soutien apporté à ce travail.

Merci aux médecins anesthésistes réanimateurs et aux équipes paramédicales de Chartres qui m'ont vu débiter et m'ont transmis avec patience et bienveillance les bases de notre métier. Merci spécialement aux Docteurs Labaille et Sinda pour leur confiance. Merci au Docteur Ben Salah pour ton soutien sans faille, ton enthousiasme et pour m'avoir enseigné que lorsque l'on entend des bruits de sabots il s'agit sûrement d'un cheval et non d'un zèbre.

Merci aux filles de la réanimation chirurgicale, Martine, Mathilde et Anne-Charlotte pour m'avoir enseigné la rigueur, et initié (avec peine) à la dialyse continue au citrate.

Merci aux équipes de Trousseau, médicales et paramédicales, pour m'avoir aidé à devenir le médecin que je suis. Merci Anne pour ta bienveillance et pour nous apprendre par l'exemple. Merci Michel, pour m'avoir formé à l'ALR, mais aussi merci Pascaline, Mickael, Ghada, Stéphanie, Lionel. Merci Vincent de m'avoir appris à intuber correctement. Merci Raphaël, Amélie, Guy, Jean-Louis, Agnès et Vincent pour m'avoir accueilli au retour de mon congé maternité. Merci Mathias pour ton humanisme. Merci aux IADES de 12h et aux astreintes TH pour nos nombreuses nuits blanches, merci d'avoir su m'épauler lors de mes premières gardes seniorisées. Merci enfin Laurence, pour m'avoir informée et éduquée (un peu) à la communication non violente et à l'hypnose conversationnelle, mes futur.es patient.es te remercient. Merci Coco, ton bureau est celui des pleurs mais surtout des rires.

Merci aux équipes de médecine intensive et réanimation du CHR d'Orléans. Merci Mai Anh, et Sophie notamment, pour nos nombreuses gardes « sportives » et pour votre amitié.

Merci aux équipes de réanimation chirurgicale cardiovasculaire pour m'avoir soutenu pendant ma grossesse et m'avoir transmis, malgré le vol placentaire, les bases de l'échocardiographie.

Merci aux équipes du bloc de Clocheville pour un semestre riche en comptines et sevoflurane.

Merci enfin aux équipes paramédicales et médicales du CHU de Bordeaux pour m'avoir si bien accueillie en dernier semestre et m'avoir épaulé pour la rédaction de ce travail et m'avoir aidé à gérer mon stress. Mention spéciale à mes cointernes, Claire, Guilhem, Hugo, Johanna, Thomas pour les rires, les dons de jours off et les reprises de gardes et l'aide à la mise en page.

Merci à la promo ciseaux, meilleure promo dont on puisse rêver, Léa, PF, Julien, Jonathan, Margaux, Lauren, Axelle, Patricia.

Merci Manue, Isaure et Racha, ma coloc du love. Merci d'être là depuis le tout début de l'internat et de l'être encore au quotidien. Vous êtes les meilleures, vous m'avez tellement aidé.

Merci à tous mes autres cointernes, il serait trop long de tous vous citer mais merci la promo Benetton, merci Theo, Laurent, Jean, Thibaut, Germain, Maxou, Martin, Elric, Benoît. L'internat c'est déjà long mais sans vous ça aurait été pire et on aurait beaucoup moins rigolé ! Merci pour les happy hours, les rires et les debriefs !

Merci Ariane, je suis très reconnaissante d'avoir croisé ton chemin, et que l'on soit devenues amies.

Merci à mes amies de toujours, Juliette et Jeanne, sans vous ma vie a moins de saveur. Même si j'aurais sûrement été plus studieuse, sans vous j'aurais aussi été moins heureuse. Merci de participer à mon bonheur.

Merci à ma famille, la petite et la grande. Merci Valérie, Martin, Pablo, Jaki, Papi et Mamie (si tu es là-haut c'est toi qui as la meilleure vue), Naï-Naï, Dominique.

Merci Emma pour les soirées sushis et les coupes de champagne. Merci Juju pour les dessins et de partager ma passion pour Harry Potter.

Merci à mes sœurs adorées, Marion et Dune. Vous êtes mes premières amies, j'ai hâte de passer ma vie à nous voir grandir et voir nos familles s'agrandir.

Merci Papa et Sandrine. Vous avez toujours été là pour me donner un coup de boost, pour m'accueillir, me consoler, me faire rire et rêver. Vous êtes le golden couple que j'aspire à devenir.

Merci Baba. Tu es mon roc, mon soutien indéfectible et la gardienne de mes secrets. Merci de m'avoir bercée, cajolée et soutenue sans faille. Tu es la plus aimante et la plus formidable, quelle chance d'être ta fille.

Merci Maman. Sans toi rien n'aurait été possible. Merci d'avoir travaillé comme une folle pour que l'on ne manque de rien. Merci d'avoir été là à chacune de mes réussites et à chacun de mes échecs. Merci de m'avoir offert cette vie, de m'avoir ouvert les portes et de m'avoir laissé choisir celles que je voulais franchir. Tu es mère-veilleuse.

Merci enfin à toi, mon amour de tous les jours. Merci de m'avoir rappelé de respirer pour que je puisse finir la rédaction de ce manuscrit dans les temps. Merci d'être mon pacsé, merci d'être un papa extraordinaire, merci d'être le gardien de l'équilibre au sein de notre douce équipe.

Merci Marius. J'espère qu'un jour tu seras peut-être un peu fier de moi. Je suis heureuse d'être ta maman, tu remplis ma vie de joie. Je t'aime parce que tu es comme tu es.

Merci Simone, c'était un plaisir de rédiger à tes côtés.

Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	15
II.	MATERIELS ET METHODES.....	17
1.	Schéma expérimental	17
2.	Population étudiée	17
i.	Critères inclusion.....	17
ii.	Critères d'exclusion.....	17
3.	Protocole d'anesthésie.....	18
4.	Randomisation.....	22
5.	Insu	22
6.	Comité de surveillance indépendant (CSI).....	23
7.	Critères de jugement.....	24
i.	Critère jugement principal.....	24
ii.	Critères de jugements secondaires	25
8.	Analyse statistique.....	26
III.	RESULTATS	29
1.	Patientes incluses.....	29
2.	Caractéristiques démographiques.....	30
3.	Analyse du critère de jugement principal.....	31
4.	Analyse des critères de jugements secondaires	34
i.	Tolérance maternelle	34
ii.	Tolérance fœtale	34
iii.	Boli correcteurs de drogues vasoactives	35
iv.	Paramètres hémodynamiques maternels	36
IV.	DISCUSSION	43
V.	CONCLUSION	47
VI.	BIBLIOGRAPHIE	48
VII.	ANNEXES	52
1.	Ordonnance médicament.....	52

2. Poster de l'étude PHENAD.....	53
3. Lettre d'information et consentement	54

I. INTRODUCTION

L'anesthésie rachidienne est la technique de choix pratiquée lors des césariennes programmées. Elle est responsable d'un bloc sympathique et d'une vasoplégie pourvoyeurs d'une hypotension artérielle maternelle fréquente, dont l'incidence est estimée jusqu'à 70-80% en dehors d'un traitement prophylactique^{1,2}.

Cette hypotension artérielle maternelle peut être mal tolérée cliniquement (nausées, vomissement, vertiges, sensation de malaise) et être responsable d'une baisse du débit cardiaque maternel et d'une baisse du débit de perfusion placentaire à l'origine d'une acidose fœtale³.

Dans ce contexte, un traitement vasopresseur prophylactique est recommandé par les sociétés savantes, de manière systématique. En France, la phényléphrine possède l'Autorisation de Mise sur le Marché dans la prévention de l'hypotension artérielle maternelle au cours des rachianesthésies obstétricales et les recommandations internationales suggèrent de l'administrer en perfusion continue via une pousse seringue électrique (PSE)⁴. La phényléphrine, α 1-agoniste quasi exclusif, est un puissant vasoconstricteur, permettant de restaurer rapidement la tension artérielle par augmentation de la post-charge cardiaque. Mais cela est responsable d'une bradycardie maternelle (par baroréflexe) conduisant à une baisse du débit cardiaque⁵. Cet effet est dose-dépendant^{6,7}. La manipulation de la phényléphrine est ainsi rendue délicate par cet effet bradycardisant. La phényléphrine serait également responsable d'une baisse du débit utéroplacentaire secondaire à l'augmentation des résistances vasculaires⁸.

La noradrénaline est une molécule à la fois α -agoniste et β -agoniste modérée. L'action α -agoniste permet une vasoconstriction artérielle rapide permettant d'augmenter la post-charge cardiaque et de restaurer une pression artérielle systolique (PAS) et moyenne (PAM). L'action β -agoniste entraîne une vasoconstriction des vaisseaux de capacitance, augmentant ainsi le retour veineux⁹. L'effet β -agoniste, chronotrope positif, permet le maintien de la fréquence cardiaque. L'adjonction de ces différents composants permettant le maintien du débit cardiaque.

Ngan Kee et al¹⁰ ont comparé pour la première fois en 2015 la norépinephrine base à 5 μ g/ml à la phényléphrine à 100 μ g/ml en débit variable contrôlé par ordinateur pour maintenir la pression artérielle systolique après rachianesthésie pour césarienne programmée. Un débit cardiaque (DC) significativement plus élevé ainsi que des résistances vasculaires systémiques

(RVS) plus basses étaient retrouvés dans le groupe noradrénaline. L'incidence des bradycardies était également moindre dans le groupe noradrénaline.

L'étude de M.C.Vallejo¹¹ en 2017 comparait deux groupes recevant soit de la noradrénaline, soit de la phényléphrine, avec débit continu fixe, associé à l'administration de bolus correcteurs d'éphédrine ou de phényléphrine en cas d'hypotension. Le nombre de bolus de vasopresseur ainsi que le taux de vomissements étaient plus faibles dans le groupe noradrénaline.

Les études sur la noradrénaline sont pour l'instant insuffisantes pour recommander son utilisation en pratique courante.

L'objectif principal de notre étude contrôlée, randomisée, en triple aveugle, a été de comparer l'index cardiaque maternel entre l'administration de noradrénaline ou de phényléphrine, au pousse seringue électrique avec adaptation manuelle des débits, pour maintenir la pression artérielle systolique stable chez les patientes bénéficiant d'une rachianesthésie dans le cadre d'une césarienne programmée.

On a retenu l'hypothèse qu'une perfusion de noradrénaline pourrait améliorer le débit cardiaque par rapport à la phényléphrine. Nous avons choisi de monitorer le débit cardiaque avec la bioréactance thoracique NICOM Monitor du laboratoire Baxter.

Nous avons également comparé l'effet des deux vasopresseurs sur l'hémodynamique maternelle, les besoins en drogues vasoactives de rattrapage, les effets indésirables maternels, et l'impact néonatal.

II. MATERIELS ET METHODES

Le Comité de Protection des Personnes a donné son accord le 30 janvier 2019 et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament le 03 janvier 2019.

Enregistrement de l'étude sur Clinical Trial le 04 février 2019 selon l'identifiant NCT03849508.

1. Schéma expérimental

Il s'agit d'un essai thérapeutique de phase IV, monocentrique sur le CHR d'Orléans, comparatif, contrôlé (groupe contrôle a reçu de la phényléphrine qui est le traitement de référence), de supériorité, en intention de traiter, en triple insu (patientes, investigateurs et statisticien), en deux groupes parallèles (NAD vs Ph) selon un plan expérimental, randomisé 1 :1 par bloc.

2. Population étudiée

i. Critères inclusion

Cette étude a concerné des femmes enceintes au 3^{ème} trimestre de grossesse (terme ≥ 36 Semaines d'Aménorrhées (SA)) devant bénéficier d'une césarienne programmée sous rachianesthésie.

ii. Critères d'exclusion

- Taille extrême ($<145\text{cm}$; $>180\text{ cm}$)
- Poids extrême ($<50\text{kg}$; $>120\text{kg}$)
- Pathologie cardio-vasculaire nécessitant un traitement
- Pathologie neurologique évolutive.
- Traitement anti-HTA.
- HTA ou Pré éclampsie sévère (définie par les recommandations d'experts ¹²). La pré-éclampsie est sévère lorsqu'elle est associée à au moins l'un des critères suivants :
 - Une HTA sévère ($\text{PAS}>160\text{mmHg}$ et/ou $\text{PAD}>110\text{mmHg}$)
 - Une atteinte viscérale définie par au moins l'un des critères suivants :
 - Une oligurie inférieure à 500 ml par 24 heures, ou une créatininémie supérieure à $135\mu\text{mol/l}$, ou une protéinurie supérieure à 5 g par 24 heures,
 - Un œdème aigu du poumon
 - Une douleur en barre épigastrique persistante

- HELLP syndrome
- Signes neurologiques persistants (troubles visuels, céphalées, réflexes ostéo-tendineux vifs et polycinétiques, convulsions)
- Hématome rétro-placentaire
- ASA IV
- Placenta accreta/percreta
- Césarienne programmée sous anesthésie générale.
- Contre-indications à la Rachianesthésie
- Allergie aux drogues d'étude
- Age < 18ans,
- Tutelle ou curatelle
- Anémie <= 8g/dl
- Participation à un autre essai clinique

3. Protocole d'anesthésie

En consultation préanesthésique, obligatoire au cours du troisième trimestre de grossesse, l'intégralité des patientes devant accoucher au CHR d'Orléans, a reçu une information claire, loyale et adaptée au sujet de l'étude PHENAD. Les patientes ont reçu une lettre d'information correspondante. Le visionnage d'un film explicatif de l'étude était proposé en complément du film informatif sur les différentes techniques d'anesthésie-analgésies obstétricales.

Elles étaient libres de donner leur consentement si une césarienne était programmée secondairement.

La veille de la césarienne programmée, à l'admission de la patiente à la maternité, le médecin de garde était prévenu par les équipes soignantes pour réaliser la visite préanesthésique. Il se déplaçait pour rencontrer la patiente, vérifiait qu'elle répondait aux critères d'inclusion et d'exclusion, remplissait la fiche de pré-inclusion, et recueillait le consentement signé.

Il joignait alors le cahier d'observation de l'étude PHENAD au dossier médical de la patiente.

Le jeûne préopératoire de 6h pour les solides et 2h pour les liquides a été respecté. Les patientes ont été systématiquement prémédiquées par Ranitidine effervescent 600mg le jour du bloc opératoire.

Le MAR prenant en charge la patiente au bloc opératoire s'assurait de sa volonté de toujours participer à l'étude, ainsi que des critères d'éligibilité.

Il remplissait la partie inclusion du cahier d'observation (CRF) et assignait un numéro d'inclusion (allant de 1 à 124). Le plus petit numéro d'inclusion disponible était attribué.

Il préparait une ordonnance de médicament d'étude, qu'il faxait aux infirmiers de recherche clinique (IRC).

Les IRC préparaient deux seringues de 50ml du produit d'étude à partir des kits du vasopresseur d'étude. La Ph était préparée pure à la dilution de $50\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. La Nad tartrate était préparée à la dilution de $10\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ par prélèvement grâce à une seringue à insuline de 0,5 ml de Nad puis dilué dans une seringue de 50ml avec du Glucosé 5%. Les IRC remettaient en mains propres à l'équipe du bloc opératoire en charge de la patiente. Le double insu patiente/investigateur était maintenu.

En salle d'intervention, le numéro d'inclusion de la patiente était rentré sur le moniteur NICOM. Les électrodes de bioréactance NICOM étaient positionnées sur le dos de la patiente (2 au-dessus du cœur et 2 en dessous), le brassard de PNI (Starling SV, référence CMA- CU31, brassard PNI grande taille réutilisable) était connecté au moniteur NICOM. Un monitoring continu de l'ECG et de la SpO2 était assuré par un moniteur Philips Intellivue.

La PNI et les RVS étaient mesurées toutes les minutes, les autres paramètres hémodynamiques toutes les 30 secondes.

La mesure des paramètres hémodynamiques de référence étaient fait en décubitus dorsal avec roulis gauche de 10° . Le moyennage de deux mesures à une minute d'intervalle permettait de définir la PAS de référence (baseline) avec ΔPAS et $\Delta\text{PAM} \leq 5\text{mmHg}$.

On posait une voie veineuse d'au moins 18G connectée à un prolongateur 2 voies à valves anti-retour Octopus (Vygon code 000841232) et on réalisait une glycémie maternelle.

La rachianesthésie se faisait en position assise après désinfection cutanée, en L3-L4 ou L4-L5 avec une aiguille de 25G crayon. On injectait un mélange de rachianesthésie associant Bupivacaïne (8 à 12mg selon la taille de la patiente), sufentanil $2,5\mu\text{g}$ et morphine $100\mu\text{g}$.

On démarrait un co-remplissage par Ringer Lactate 1000ml au moment de l'injection intrathécale via une poche de contre pression et on débutait concomitamment la perfusion intraveineuse de la molécule d'étude, via un pousse-seringue électrique (PSE).

Le débit du PSE était adapté à la PAS mesurée toutes les minutes. Le débit initial était calculé suivant le poids de fin de grossesse ($0,5\mu\text{g/kg/min}$ de Ph et $0,1\mu\text{g/kg/min}$ de Nad tartrate soit $0,05\mu\text{g/kg/min}$ de Nad base¹³) avec une équipotence de 10 :1 comme suggérée dans la littérature^{14,15}

- 45-65 kg : 30ml/h
- 66-85 kg : 40ml/h
- 86-100kg : 50ml/h
- >100kg : 55ml/h

Le niveau sensitif était contrôlé par le test du glaçon à 7 min, et estimé suffisant si supérieur ou égal à T6. La chirurgie débutait dès que le niveau sensitif était estimé satisfaisant par l'équipe anesthésique.

Si on observait un échec d'obtention d'un niveau sensitif satisfaisant une anesthésie générale ou hypnoalgésie intraveineuse était réalisée et l'administration de la molécule vasopressive était laissée à l'appréciation du praticien. La patiente était analysée dans son bras de randomisation.

Par ailleurs une oxygénothérapie était débutée si $\text{SpO}_2 < 95\%$ et une prophylaxie antiémétique n'était pas systématique.

Un ajustement des débits du PSE selon la PAS maternelle était réalisé suivant les abaques décrits dans la Figure 1 exposée ci-dessous.

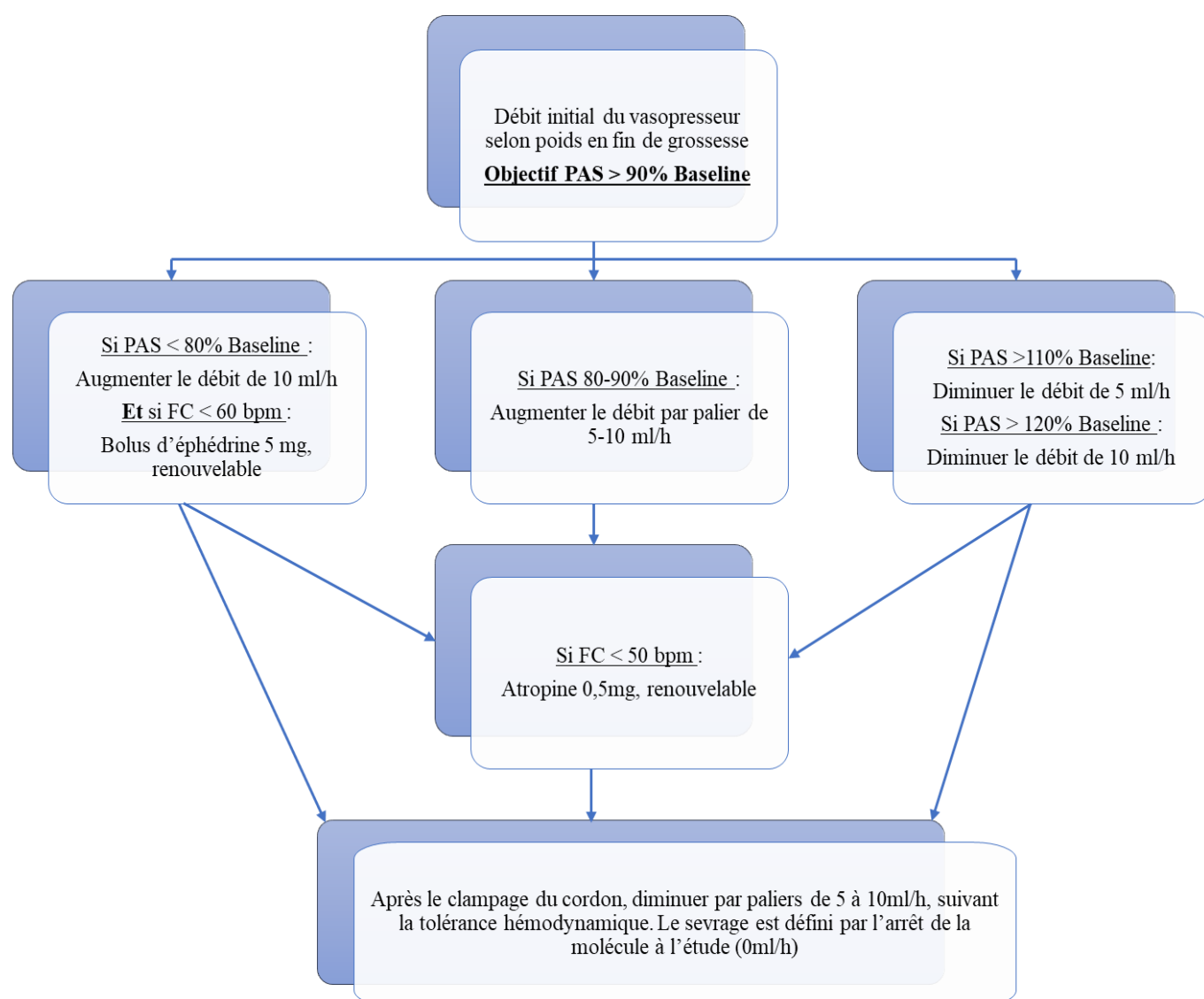


Figure 1 : Arbre décisionnel d'adaptation des débits de vasopresseurs au pousse seringue électrique suivant la pression artérielle systolique maternelle

On réalisait une glycémie capillaire maternelle au clampage du cordon.

Les Paramètres de bien-être fœtal étaient recueillis (pH, lactate, glycémie au cordon, Apgar à 3-5-10min de vie, glycémie capillaire à une heure de vie).

L'étude était arrêtée au sevrage du vasopresseur. Les données hémodynamiques anonymisées étaient récupérées via une clé USB. Les autres données, nécessaires à l'étude étaient consignés dans le cahier d'observation (CRF).

4. Randomisation

Randomisation 1 :1 par bloc non stratifiée. La liste de randomisation a été préparée par la direction de la recherche avant la première inclusion.

5. Insu

Un triple aveugle investigateur, patiente et statisticien a été maintenu.

La liste de randomisation a été préparée par la direction de la recherche, indiquant pour chaque numéro d'inclusion le bras de traitement.

Préparation à l'avance de 124 kits de noradrénaline ou de phényléphrine selon liste de randomisation.

Ces kits sont numérotés de 1 à 124.

Après réception du fax de l'ordonnance du médicament d'étude, l'IRC préparait le kit correspondant au numéro d'inclusion de la patiente.

Chaque kit contient le nécessaire pour réaliser soit 2 seringues de 50ml de noradrénaline, soit 2 seringues de 50ml de phényléphrine. Chaque seringue est étiquetée avec la mention

« Médicament d'étude » assurant ainsi l'aveugle pour le médicament.

Les molécules à l'étude sont indiscernables : couleur, volume, conditionnements identiques.

Les seringues étaient remises en mains propres par l'IRC à l'équipe soignante du bloc opératoire en charge de la patiente.

La levée d'insu était rendue possible lors de la survenue de toute complication obstétricale ou anesthésique grave ou effets indésirables graves liés à la phényléphrine ou à la noradrénaline ou à la demande du comité de surveillance indépendant.

6. Comité de surveillance indépendant (CSI)

Pour cette étude, un CSI a été constitué avant le début des inclusions. Le CSI a regroupé un méthodologiste, Monsieur Antoine Valery, et deux experts d'anesthésie obstétricales, Monsieur le Docteur Jean-Christophe Mangin du CHU de Tours et Monsieur le Docteur Benjamin Constans du CHU de Lille.

Le recensement des effets indésirables graves et des effets indésirables non graves était réalisé par la pharmacovigilance qui en informait le CSI.

L'analyse des effets indésirables graves se faisait en connaissant le groupe d'appartenance de la patiente dans le cadre d'une levée de l'aveugle.

Le comité de surveillance s'est réuni en début d'étude, une fois après l'inclusion de la 40^{ème} patiente, une autre fois après l'inclusion de la 80^{ème} patiente, puis à la fin de l'étude.

Une réunion pouvait également être exceptionnellement organisée à la demande du CSI au regard des bilans de l'étude (pharmacovigilance et avancement de l'étude).

Les réunions du CSI se sont déroulées à huit clos.

Le CSI a analysé lors des réunions, les données de tolérance :

- Evènements indésirables graves
- Evènements indésirables non graves

La pharmacovigilance et l'investigateur principal étaient joignables par téléphone, au moment de la réunion du CSI afin de répondre aux questions.

Les membres du CSI émettaient à la fin de la réunion des recommandations portant sur :

- La prise en charge des patients incluses dans l'étude
- D'éventuelles modifications de protocole (nécessité d'amendements)
- L'arrêt de l'étude

Le président du CIS rédigeait le compte-rendu de chaque réunion.

7. Critères de jugement

i. Critère jugement principal

Le critère de jugement principal était le débit cardiaque (DC) et l'index cardiaque mesurés et monitorés en continu par le moniteur hémodynamique non invasif NICOM du laboratoire Baxter.

La mesure de la pression artérielle maternelle de référence à l'arrivée en salle d'intervention, permettait de définir la baseline, prise au repos, en décubitus latéral gauche de 15°, elle était une moyenne de deux mesures prises à une minute d'intervalle, avec un Δ PAS et Δ PAM < 5 mmHg. La deuxième mesure notifiée T2 était réalisée juste après la réinstallation en décubitus latéral gauche de 15° suivant la rachianesthésie. Par la suite les mesures étaient réalisées toutes les minutes, et toutes les 30 secondes pour le monitoring du DC/IC, et ce jusqu'au clampage du cordon correspondant à la mesure notifiée numéro 8.

Le temps entre la mesure T2 et la mesure T8 était divisé en 6 intervalles réguliers, définissant alors 7 points de mesures (T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8). Se rajoutait un autre point de mesure T9, qui correspondait au sevrage du vasopresseur.

L'objectif de notre étude était de démontrer que l'index cardiaque dans le groupe Noradrénaline était supérieur à l'index cardiaque dans le groupe Phényléphrine et cela en au moins 4 des 7 points de mesure.

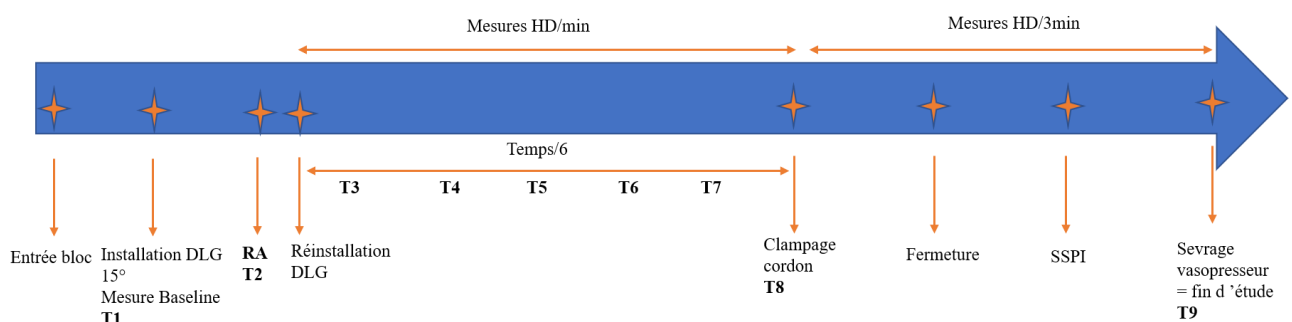


Figure 2 : Temporalité de l'étude

ii. Critères de jugements secondaires

- Durée de fréquence cardiaque < 60 bpm
- Durée de l'hypotension (temps cumulé) avec PAM < 65 mmHg
- Durée de l'hypotension (temps cumulé) avec PAS < 80 mmHg
- Durée de l'hypertension artérielle avec PAS > 140 mmHg
- Evolution des critères hémodynamiques maternels (PAS, PAM, FC, VES) de la rachianesthésie jusqu'au clampage
- Administration de bolus correcteur d'atropine (mg) et d'éphédrine (mg)
- La survenue d'au moins un épisode de nausée ou vomissement
- La survenue d'au moins un épisode de vertiges ou de sensation de malaise
- Glycémie maternelle mesurée à la pose de la perfusion et au clampage du cordon par glycémie capillaire. A l'exclusion des patientes présentant un diabète gestationnel.
- Paramètres de bien-être fœtal : pH, lactate, PO₂, PCO₂, Base Excess et glycémie au cordon, Apgar à 3min-5min-10min. Glycémie capillaire à une heure de vie (sauf si mère diabétique).

8. Analyse statistique

Taille de l'échantillon

Sur la base d'études antérieures^{10,16} qui ont fourni la médiane et l'écart type [IQR] du débit cardiaque pendant la césarienne chez des patientes traitées par la phényléphrine ou la norépinéphrine, nous avons estimé que l'écart type des changements du débit cardiaque dans le temps était de 22 %. Dans la présente étude, nous avons supposé que l'indice cardiaque exprimé en pourcentage de la valeur de base serait supérieur de 12 % dans le groupe norépinéphrine pour au moins 4 des 7 points temporels prévus pour la mesure du débit cardiaque après la baseline et jusqu'au clampage du cordon ombilical. Nous avons estimé que 124 patients (62 dans chaque groupe) étaient nécessaires pour montrer une telle différence avec un risque d'erreur bilatérale de type I de 5% et une puissance de 90%.

L'analyse des données a été menée selon le principe de l'intention de traiter et avant la levée de l'aveugle. Le nombre de patientes dont les données sont manquantes pour chaque variable d'intérêt, est indiqué. Les caractéristiques de base sont indiquées pour chaque groupe en utilisant des statistiques descriptives sans tests statistiques.

Les variables catégorielles sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages. La distribution normale des variables continues a été vérifiée par l'inspection des parcelles de densité et des parcelles quantile-quantile. Les variables continues sont exprimées sous forme de moyenne (écart type) ou de médiane [écart interquartile (IQR)] en fonction de leur distribution.

Analyse des résultats principaux

Le résultat principal, c'est-à-dire l'évolution de l'index cardiaque dans le temps entre le point de départ et le clampage du cordon ombilical, a été comparé entre les groupes par une analyse de variance (ANOVA) pour des mesures répétées avec le groupe de randomisation, le temps (8 points dans le temps) et le terme d'interaction "groupe par temps" comme variables indépendantes. La sphéricité a été vérifiée et les valeurs P ont été corrigées par la méthode de Huynh & Feldt en cas de violation de l'hypothèse de sphéricité¹⁷. Les valeurs P pour les comparaisons post hoc entre groupes et entre sujets ont été ajustées pour les tests multiples par la méthode de Bonferroni.

Comme la plupart des méthodes non invasives de mesure du débit cardiaque, la méthode utilisée dans la présente étude, à savoir la bioréactance thoracique (moniteur NICOM Monitor, Baxter International Inc. One Baxter Parkway / Deerfield, Illinois 60015), présente une faible exactitude et une précision modérée. Cependant, il a été démontré qu'elle avait une capacité

acceptable à suivre les changements du débit cardiaque à condition de faire la moyenne de 3 mesures consécutives¹⁸. En conséquence, dans cette étude, la moyenne de 3 valeurs consécutives du débit cardiaque, telles qu'affichées par le moniteur NICOM toutes les 30 secondes, a été calculée pour déterminer l'index cardiaque à chaque point dans le temps. Comme le temps écoulé entre les mesures de base, l'induction de l'anesthésie rachidienne, l'incision utérine et le clampage du cordon ombilical ne pouvait pas être normalisé, il a été prévu de mesurer le débit cardiaque au départ (Temps 1 baseline), au moment exact de l'induction de l'anesthésie rachidienne (Temps 2), qui correspond également au début de la perfusion continue du vasopresseur en aveugle, et au moment exact du clampage du cordon ombilical (Temps 8). Pour chaque patient, le temps écoulé entre les points temporels 2 et 8 a été divisé par 6 pour définir 5 points temporels équidistants (Temps 3 à 7).

Résultats secondaires

L'évolution dans le temps de la fréquence cardiaque (FC), de la pression artérielle systolique (PAS) et moyenne (PAM), du volume d'éjection systolique a été comparée entre les groupes 1) par des mesures répétées d'ANOVA utilisant les mêmes points temporels que ceux définis ci-dessus, et 2) dans le cadre de modèles mixtes linéaires distincts sur deux périodes distinctes, de la ligne de base au clampage du cordon ombilical et du clampage du cordon ombilical à la fin de la thérapie vasopressive. Les modifications de l'index cardiaque ont également été réanalysées à l'aide de modèles mixtes linéaires. Pour la modélisation linéaire mixte, les patients ont été considérés comme ayant une interception et une pente aléatoires corrélées et le groupe de randomisation a été traité comme une variable à effet fixe. La tension artérielle a été mesurée de manière non invasive toutes les minutes par oscillométrie automatisée (Starling SV, référence CMA- CU31, brassard PNI grande taille réutilisable) avec un brassard adapté à la circonférence brachiale du patient selon les recommandations du fabricant. La fréquence cardiaque a été mesurée en continu et enregistrée toutes les minutes. Les valeurs manquantes étaient remplacées par une imputation multivariable par équations enchaînées. Les analyses ont été regroupées sur 100 ensembles de données imputées distinctes selon la règle de Rubin¹⁹.

Plusieurs approches ont été utilisées pour la comparaison entre les groupes de l'incidence des événements indésirables. Les fréquences des événements indésirables présélectionnés (nausées/vomissements, vertiges, besoin d'atropine ou d'éphédrine [ou d'autres vasopresseurs] en bolus, pH ombilical fœtal/nourrisson < 7 ^{20,21}, base excess ombilical fœtal/nourrisson < -12 mEq/L, glycémie ombilicale fœtal/nourrisson $< 0,4$ g/L, score d'Apgar < 8) ont été comparées par le test exact de Fisher. Le nombre moyen de chutes de FC en dessous de 60 bpm, de PAS en dessous de 80 mm Hg et de PAM en dessous de 65 mm Hg, et le nombre moyen de PAS $>$

140 mm Hg ont été divisés par le nombre de mesures de FC et de PA prises chez chaque patient pour estimer le pourcentage moyen de temps passé avec une FC ou une PA anormale et ont été comparés entre les groupes par un test t. Le pourcentage de patients ayant subi au moins un événement indésirable a été comparé entre les groupes par un test exact de Fisher. Enfin, pour tenir compte des observations fréquentes de valeur zéro et des données sur-dispersées, nous avons effectué une analyse post hoc en utilisant une régression binomiale négative gonflée à zéro²² ajustée pour les caractéristiques de base non équilibrées, afin d'estimer les ratios de taux d'incidence entre les groupes pour la survenue des événements indésirables.

Un $P < 0,05$ bilatéral a été considéré comme statistiquement significatif. Les valeurs P des analyses des résultats secondaires n'ont pas été ajustées pour les tests multiples. La version 4.0.2 du logiciel R (R Foundation for Statistical Computing) a été utilisée pour toutes les analyses.

III. RESULTATS

1. Patientes incluses

Les inclusions ont été effectuées du 27 février 2019 au 02 décembre 2020. Le flow chart de l'étude apparaît en Figure3. 124 patientes ont été incluses, 62 patientes par groupe, toutes analysées dans leur groupe de randomisation.

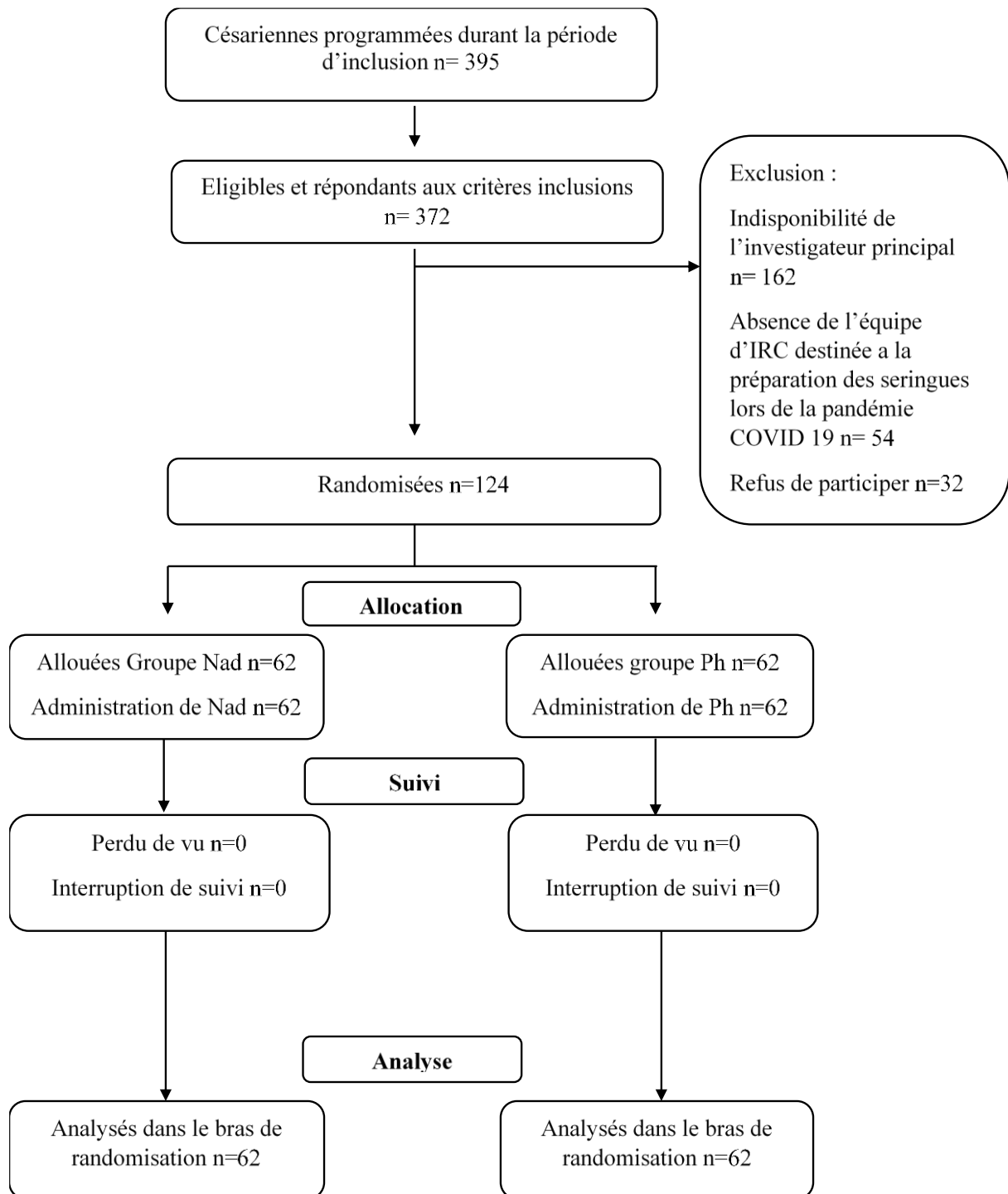


Figure 3 : Flow chart

2. Caractéristiques démographiques

Le tableau 1 présente les caractéristiques démographiques des deux groupes ainsi que les indications retenues de césariennes programmées. Les groupes sont comparables.

	Total n=124	Groupe Ph n=62	Groupe Nad n=62	p
Age (Moyenne (SD))	33.4 (4.7)	33.4 (4.6)	33.3 (4.9)	0.909
Taille cm (Moyenne (SD))	163 (7)	164 (8)	163 (6)	0.287
Poids kg (Moyenne (SD))	85.3 (15.0)	86.5 (15.9)	84.0 (14.0)	0.357
IMC (Moyenne (SD))	32.0 (5.3)	32.3 (5.8)	31.8 (4.7)	0.586
Diabète	29 (23.4)	16 (25.8)	13 (21.0)	0.672
Gémellaire	4 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	0.619
SA (médiane [IQR])	39 [38, 39]	39 [38, 39]	39 [38, 39]	0.777
Parité (médiane [IQR])	2 [2, 3]	3 [2, 3]	2 [2, 3]	0.055
Niveau sensitif (médiane [IQR])	6 [4, 6]	6 [4, 6]	6 [4, 6]	0.383
Indications de césariennes (%)				0.756
Malformation périnée	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	
Placenta prævia	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.2)	
Présentation siège ou transverse	23 (18.5)	10 (16.1)	13 (21.0)	
Gémellaire ou macrosomie	5 (4.0)	3 (4.8)	2 (3.2)	
Utérus cicatriciel	41 (33.1)	19 (30.6)	22 (35.5)	
Utérus multi cicatriciel	51 (41.1)	28 (45.2)	23 (37.1)	

Tableau 1 : Caractéristiques de la population et indications de césariennes

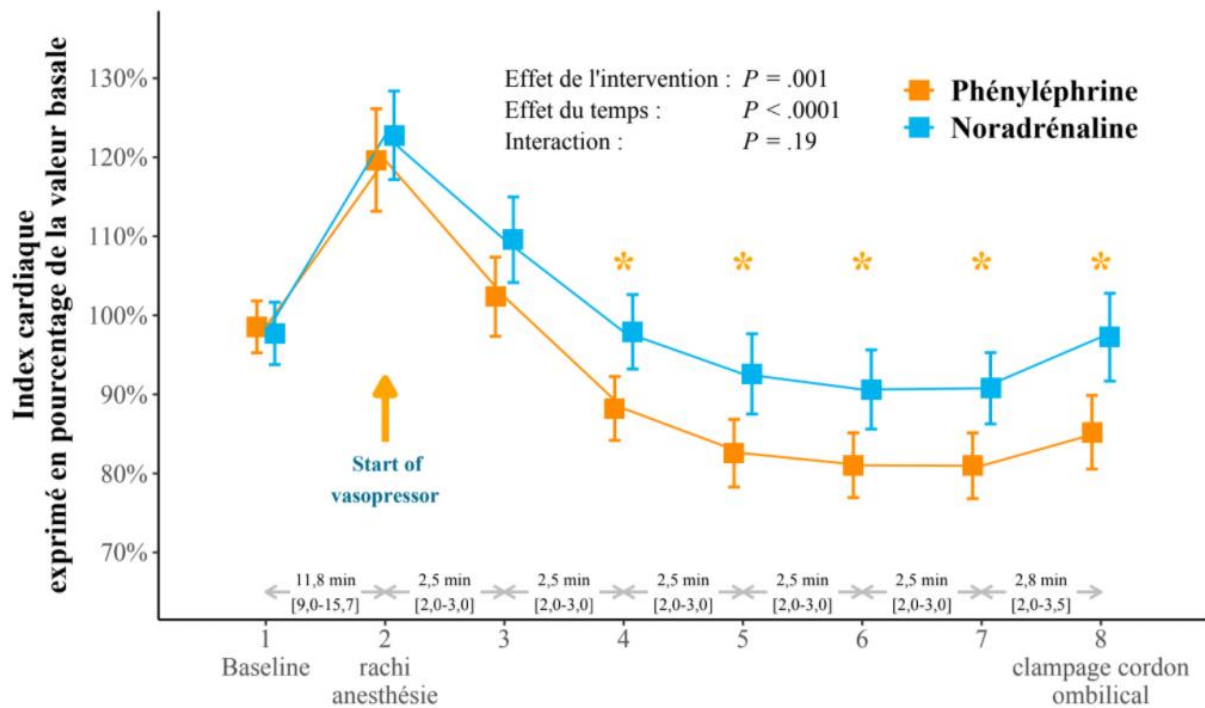
La durée médiane entre l'anesthésie rachidienne et le clampage du cordon était de 16.8 min [14.1,19.1] dans le groupe Ph versus 15.3 min [12.5,18.4] dans le groupe Nad, $p=0.048$. Le délai médian entre le clampage du cordon et le sevrage du vasopresseur était de 51.4 min. [35.0,73.5] dans le groupe Ph versus 57.7 min. [31.6,74.8] dans le groupe Nad, $p=0.577$. La période de temps allant de la RA au clampage du cordon a été divisée en 6 intervalles de durées approximativement égales pour chacune des patientes. Ces intervalles temps sont comparables entre les deux groupes et apparaissent sur l'axe des abscisses de la figure 4.

3. Analyse du critère de jugement principal

Le tableau 2 présente les caractéristiques hémodynamiques basales des deux groupes. On observe une différence significative entre les deux groupes à la baseline pour le débit cardiaque et l'index cardiaque. L'index cardiaque basal était de 3.45 (0.42) l.min⁻¹ dans le groupe Ph et de 3.16 (0.46) l.min⁻¹ dans le groupe Nad avec $p < 0.001$. Pour s'affranchir de cette différence significative il a été décidé dans cette analyse de variance ANOVA de s'exprimer en pourcentage de l'index cardiaque de baseline au cours du temps. L'index cardiaque de base de chaque patiente a été recalculé et exprimé en pourcentage de l'index cardiaque baseline du groupe auquel elle appartenait. Ainsi chaque groupe variait depuis sa baseline de 100% en fonction du temps, et à un point de départ commun qui était 100%. Pas de différence significative pour les autres paramètres hémodynamiques de baseline.

	Total	Groupe Ph	Groupe Nad	p
n	124	62	62	
Débit cardiaque à baseline (moyenne (SD)), l/min	6.28 (1.12)	6.62 (1.14)	5.94 (1.01)	0.001
Index cardiaque à baseline (moyenne (SD)), l/min/m ²	3.31 (0.46)	3.45 (0.42)	3.16 (0.46)	<0.001
Fréquence cardiaque (moyenne (SD))	90 (14)	91 (14)	90 (14)	0.592
PAS (moyenne (SD)) mmHg	120 (16)	119 (16)	121 (16)	0.588
PAD (moyenne (SD)) mmHg	79 (9)	79 (10)	89 (9)	0.643
PAM (moyenne (SD)) mmHg	93 (11)	92(11)	93 (10)	0.586
VES indexé (moyenne (SD)), ml/m ²	37.5 (7.4)	38.9 (7.4)	36.0 (7.2)	0.030
RVST indexées (moyenne (SD)) dynes-s-m ² .cm ⁻⁵	657 (176)	614 (164)	701 (180)	0.006

Tableau 2 : Caractéristiques hémodynamiques à la baseline



Différents temps entre mesure de baseline et clampage du cordon ombilical

Les chiffres placés au-dessus de l'axe des x sont les temps médians [IQR] écoulés entre des points de temps consécutifs dans l'ensemble de la population étudiée. Ces temps médians étaient très similaires entre les groupes. L'induction de l'anesthésie rachidienne et le début de la perfusion continue de vasopresseurs en aveugle étaient simultanés.

Les carrés sont des valeurs moyennes de l'index cardiaque à chaque point dans le temps. Les barres sont des intervalles de confiance à 95 % de la moyenne.

Figure 4 : Evolution de l'index cardiaque au cours du temps en pourcentage de baseline

	Groupe Ph		Groupe Nad		
Temps T	n	Moyenne (SD), %	n	Moyenne (SD), %	p-value ^a
T1 : Baseline	62	100.0 (13.2) ^b	62	100.0 (15.8) ^b	-
T2 : Rachianesthésie	62	119.7 (26.1) *** ^c	62	122.8 (22.5) ***	>.99
T3	62	102.3 (20.1)	62	109.6 (21.8)	0.40
T4	62	88.2 (16.2) *	62	97.9 (18.9)	0.021
T5	62	82.6 (17.2) ***	62	92.6 (20.4)	0.028
T6	62	81.0 (16.4) ***	62	90.6 (20.1)	0.028
T7	62	81.0 (16.7) ***	62	90.8 (18.1)	0.014
T8 : Clampage cordon	62	85.2 (18.7) **	62	97.2 (22.3)	0.007

Il n'y avait qu'une seule valeur manquante pour l'index cardiaque, qui a été remplacée par la valeur de l'index cardiaque immédiatement précédente (c'est-à-dire 30 secondes avant).

a : Sauf indication contraire, les groupes ont été comparés à chaque point dans le temps par des tests t post hocs corrigés pour les tests multiples selon la méthode de Bonferroni après que l'analyse de la variance (ANOVA) pour les mesures répétées ait montré une différence significative entre les groupes (voir Méthodes et résultats)

b : Comme l'index cardiaque moyen était significativement différent entre les groupes au départ, dans cette ANOVA conçue pour étudier les variations en pourcentage de l'index cardiaque dans le temps, nous avons recalculé la valeur de base de l'index cardiaque de chaque patiente en l'exprimant en pourcentage de l'index cardiaque moyen de base du groupe auquel elle appartient (pour forcer les deux groupes à avoir le même intercept initial). Pour les points de temps ultérieurs, l'index cardiaque est exprimé en pourcentage de chaque valeur de base individuelle.

c : Les astérisques indiquent les valeurs p obtenues par comparaison post hoc au moyen du test t (avec l'ajustement de Bonferroni) entre l'index cardiaque à chaque point temporel et l'index cardiaque au Temps 1 (baseline) : * : p<0,05 ; ** : p<0,01 ; *** : p<0,0001

Tableau 3 : Evolution de l'index cardiaque au cours du temps en pourcentage de Baseline

L'index cardiaque était significativement plus élevé dans le groupe Nad, de T4 à T8, soit dans 5 des 7 points de mesures entre la rachianesthésie et le clampage du cordon ombilical.

4. Analyse des critères de jugements secondaires

i. Tolérance maternelle

	Total	Groupe Ph	Groupe Nad	p
n	124	62	62	
Nausées ou vomissements	43(34.7)	18(29.0)	25(40.3)	0.26
Vertige ou malaise (%)	8(6.5)	3(4.8)	5(8.1)	0.72
Glycémie maternelle avant RA (médiane [IQR]) en g.l ⁻¹	0.77 [0.72, 0.81]	0.77 [0.72, 0.81]	0.77 [0.72, 0.81]	0.867
Glycémie maternelle au clampage (médiane [IQR]) en g.l ⁻¹	0.80 [0.74, 0.86]	0.76 [0.70, 0.80]	0.84 [0.80, 0.91]	<0.001

Tableau 4 : Tolérance maternelle

On n'observait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de tolérance maternelle. Pas de différence significative pour les nausées/ vomissements ni les vertiges/malaises. On observait une différence significative sur la glycémie maternelle au clampage du cordon qui était plus élevée dans le groupe Nad 0.84 [0.80, 0.91] versus 0.76 [0.70, 0.80] dans le groupe Ph, $p < 0.001$

ii. Tolérance fœtale

	Total	Groupe Ph	Groupe Nad	p
n	124	62	62	
Poids du nouveau-né (moyenne (SD))	3354 (413)	3277 (351)	3430 (458)	0.039
pH (médiane [IQR])	7.30 [7.26, 7.31]	7.29 [7.26, 7.31]	7.30 [7.26, 7.32]	0.273
pO2 (médiane [IQR])	12 [10, 15]	12 [10, 16]	13 [10., 15]	0.971
pCO2 (médiane [IQR])	55 [51, 59]	55 [52, 58]	55 [50, 60]	0.889
Lactates (médiane [IQR])	2.3 [2.0, 2.8]	2.3 [2.0, 2.8]	2.3 [1.9, 2.7]	0.723
BE (médiane [IQR])	-1.3 [-2.4, -0.2]	-1.4 [-2.5, -0.4]	-1.0 [-2.1, -0.1]	0.399
Glycémie nouveau-né H0 (médiane [IQR]) en g.l ⁻¹	0.52 [0.47, 0.58]	0.50 [0.47, 0.58]	0.54 [0.49, 0.56]	0.666
Glycémie nouveau-né H1 (médiane [IQR]) en g.l ⁻¹	0.47 [0.43, 0.52]	0.48 [0.43, 0.52]	0.47 [0.42, 0.50]	0.857

Apgar				
Apgar 3min (médiane [IQR])	10 [10, 10]	10 [10, 10]	10 [10, 10]	0.969
Incidence Apgar < 7 à 3min	3(2.4)	1(1.6)	2(3.2)	0,99
Apgar 5min (médiane [IQR])	10 [10, 10]	10 [10, 10]	10 [10, 10]	0.974
Incidence Apgar < 8 à 5min	2(1.6)	0	2(3.2)	0,476
Apgar 10min (médiane [IQR])	10 [10, 10]	10 [10, 10]	10 [10, 10]	>0.99
Incidence Apgar < 8 à 10 min	0	0	0	–

Tableau 5 : Tolérance fœtale

On n’observait aucune différence significative entre les deux groupes sur la tolérance fœtale. Les scores Apgar, les pH fœtaux, la glycémie du nouveau-né à H0 et H1 étaient comparables. On observait une différence significative sur les poids de naissance des nouveau-nés.

iii. Boli correcteurs de drogues vasoactives

	Total	Groupe Ph	Groupe Nad	p
n	124	62	62	
Atropine	3(2.4)	1(1.6)	2(3.2)	0.99
Éphédrine	7(5.6)	5(8.1)	2(3.2)	0.44

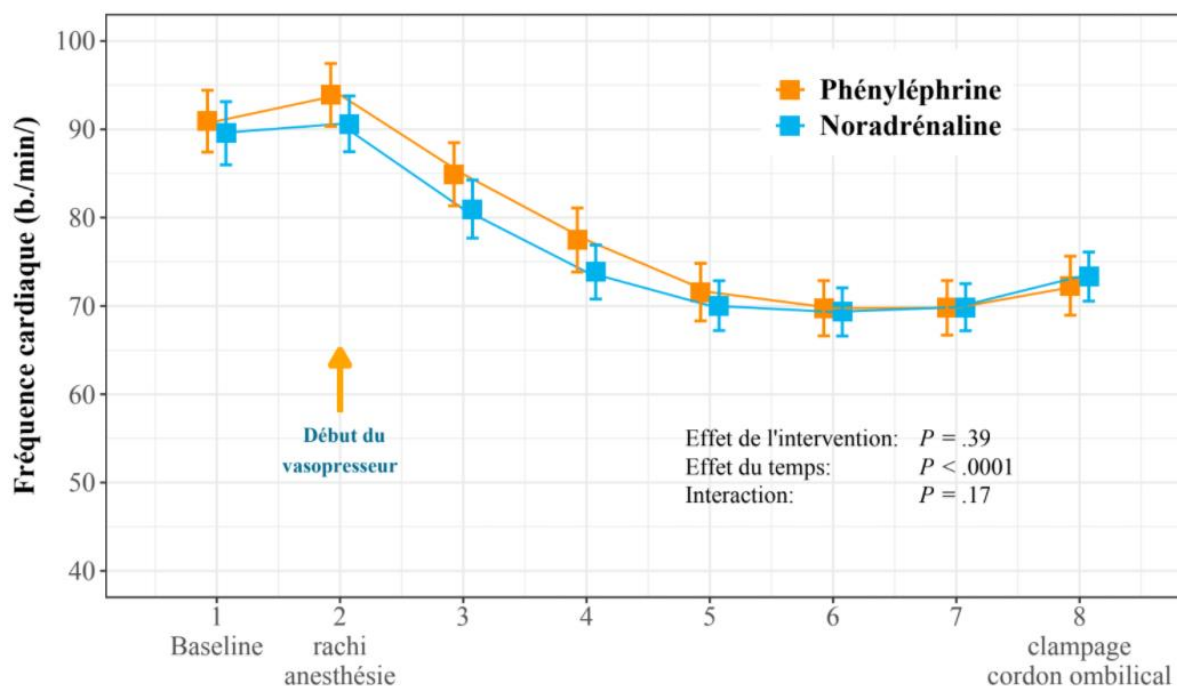
Tableau 6 : Boli drogues rattrapage

Pas de différence significative entre les deux groupes.

iv. Paramètres hémodynamiques maternels

La pression artérielle systolique (PAS), la pression artérielle moyenne (PAM), la fréquence cardiaque (FC), le volume systolique indexé (VESi) à chaque point temporel et selon le groupe de randomisation ont également été analysés par des mesures répétées ANOVA.

- La figure 5 présente l'évolution de la fréquence cardiaque au cours du temps entre la baseline et le clampage du cordon, on ne mettait pas en évidence de différence significative.



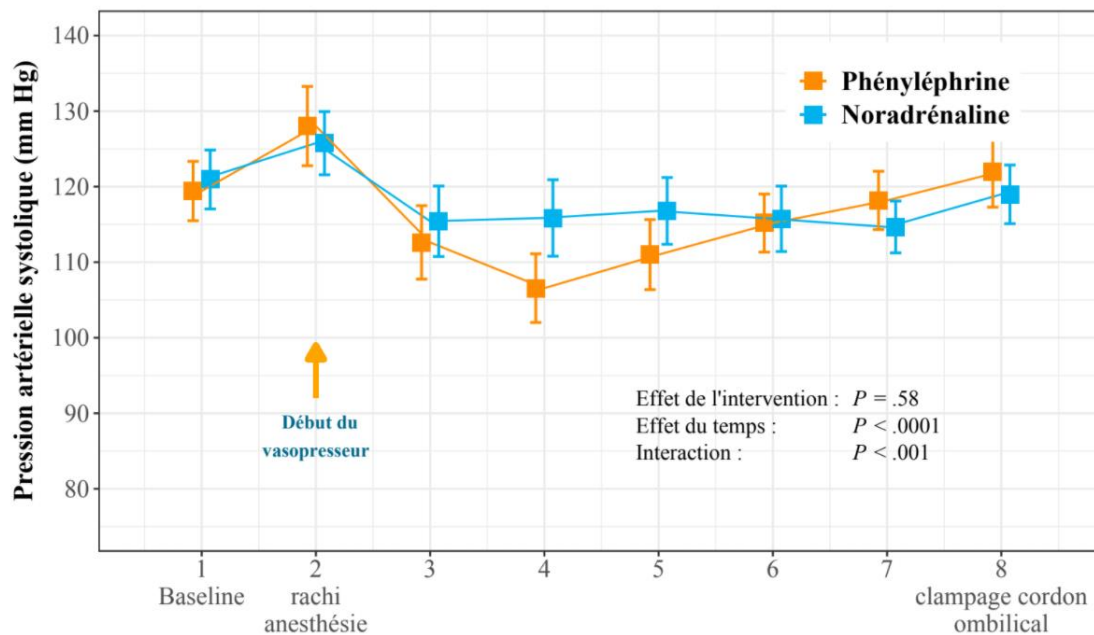
Différents temps entre mesures de baseline et clampage du cordon ombilical

Il n'y avait pas de valeurs manquantes pour les FC à chaque point dans le temps.

Figure 5 : FC à chaque temps de mesure entre la baseline et le clampage du cordon ombilical

La moyenne des mesures de FC inférieure à 60 bpm était à 5.11 (8.80) dans le groupe Ph et à 4.03 (7.95) dans le groupe Nad, avec $p=0.475$. Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

- Les deux vasopresseurs permettaient un maintien de la PAS jusqu'au clampage du cordon, $p=0,58$ (figure 6).



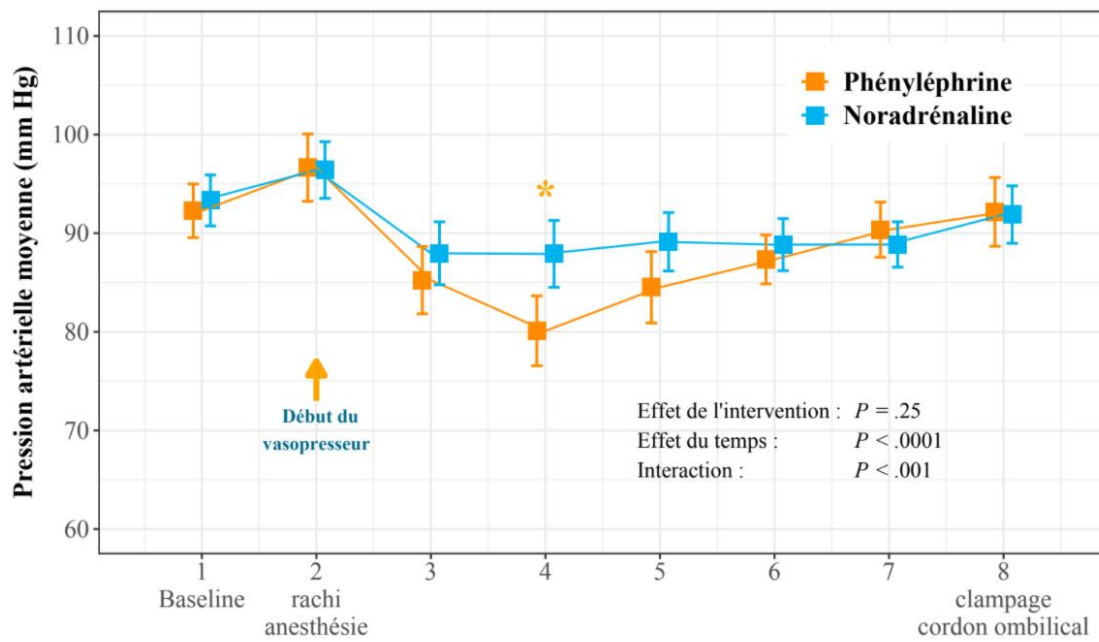
Différents temps entre baseline et clampage du cordon ombilical

Il n'y avait pas de valeurs manquantes pour la PAS à chaque point temporel.

Malgré une interaction significative entre l'intervention et le temps, la comparaison entre les groupes à chaque moment n'a pas révélé de différence significative (P ajusté pour les tests multiples $> 0,05$).

Figure 6 : PAS à chaque temps de mesure entre la baseline et le clampage du cordon ombilical

- On observait une différence significative pour la PAM au temps T4 avec $p < 0.05$ après ajustement.



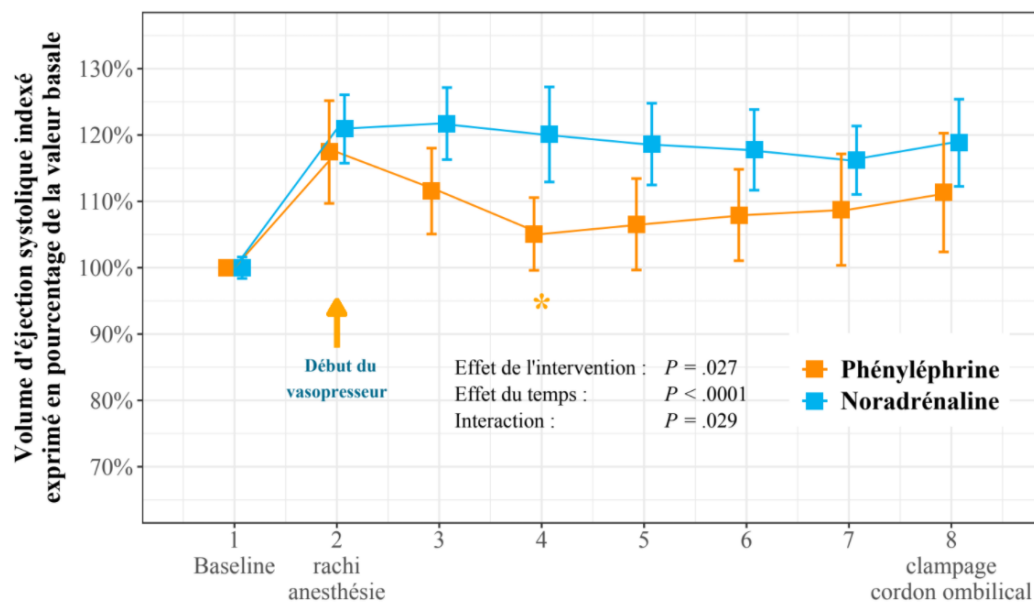
Différents temps entre baseline et clampage du cordon ombilical

Les astérisques jaunes indiquent lorsque la valeur p obtenue par comparaison post hoc entre groupes à chaque point temporel à l'aide du test t (avec l'ajustement de Bonferroni) était $< 0,05$.

Moyenne à T4 : 80.1 mmHg (14.2) groupe Ph vs 87.9 mmHg (13.6) groupe Nad

Figure 7 : PAM à chaque temps de mesure entre la baseline et le clampage du cordon ombilical

- La figure 8 présente l'évolution du VES entre les deux groupes dans le temps. Pas de différence significative.



Les astérisques jaunes indiquent lorsque la valeur p obtenue par comparaison post hoc entre groupes à chaque point temporel à l'aide du test t (avec l'ajustement de Bonferroni) était $< 0,05$.

Moyenne (SD) à T4 : 105.1 % (22.0) groupe Ph vs 120.1 % (28.8) groupe Nad

Figure 8 : VESi à chaque temps de mesure entre la baseline et le clampage du cordon ombilical

- La figure 9 présente l'évolution des résistances vasculaires totales indexées (RVTi). Malgré le p pour intervention inférieur à 0.05, l'analyse ANOVA à chacun des points temporels ne relève pas de différence significative entre les groupes, après un p ajusté pour test multiples.

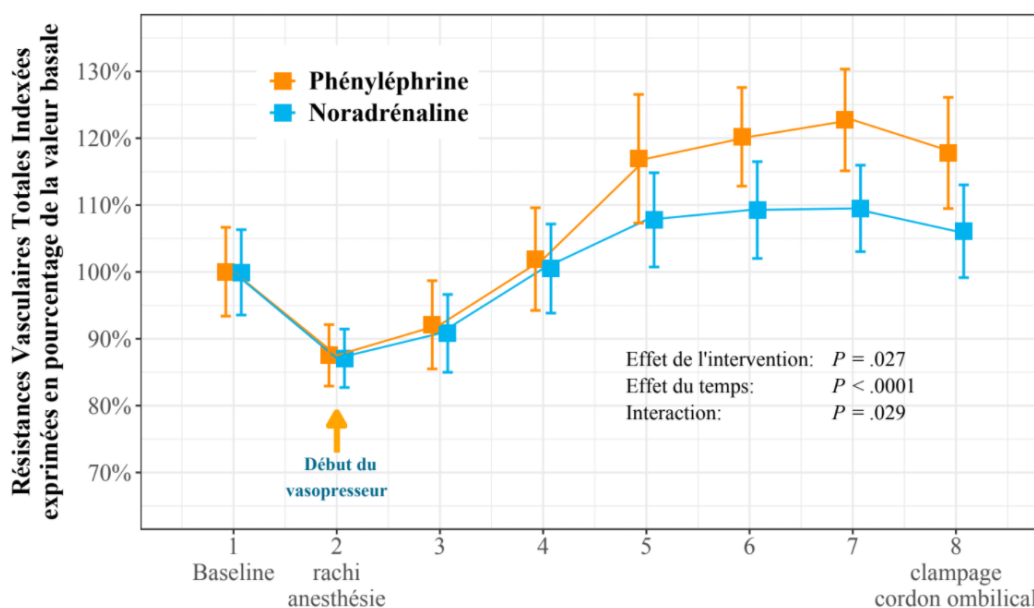


Figure 9 : RVTi à chaque temps de mesure entre la baseline et le clampage du cordon ombilical

- La figure 10 présente l'évolution des RVTi après clampage du cordon, et ce jusqu'à la 20^{ième} minute après clampage. Pour les patientes ayant subi un clampage du cordon ombilical avant la 20^{ième} minute les valeurs de l'index cardiaque et des RVTi observées après le clampage ont été supprimées. Pour les patientes ayant subi un clampage du cordon après la 20^{ième} minute, les valeurs de l'index cardiaque et des RVTi ont été tronquées à la 20^{ième} minute. Les valeurs manquantes intermittentes ainsi que les valeurs manquantes monotones (chez les patients qui ont subi un clampage du cordon avant la 20^{ième} minute) ont été remplacées par une imputation multivariable par équations enchaînées. Cette analyse ANOVA à chaque point temporel, toutes les deux minutes du clampage du cordon ombilical jusqu'à la 20^{ième} minute révèle qu'à la minute 0 ainsi qu'à la 2^{ième} minute les RVTi sont significativement plus basses dans le groupe Nad par rapport au groupe Ph.

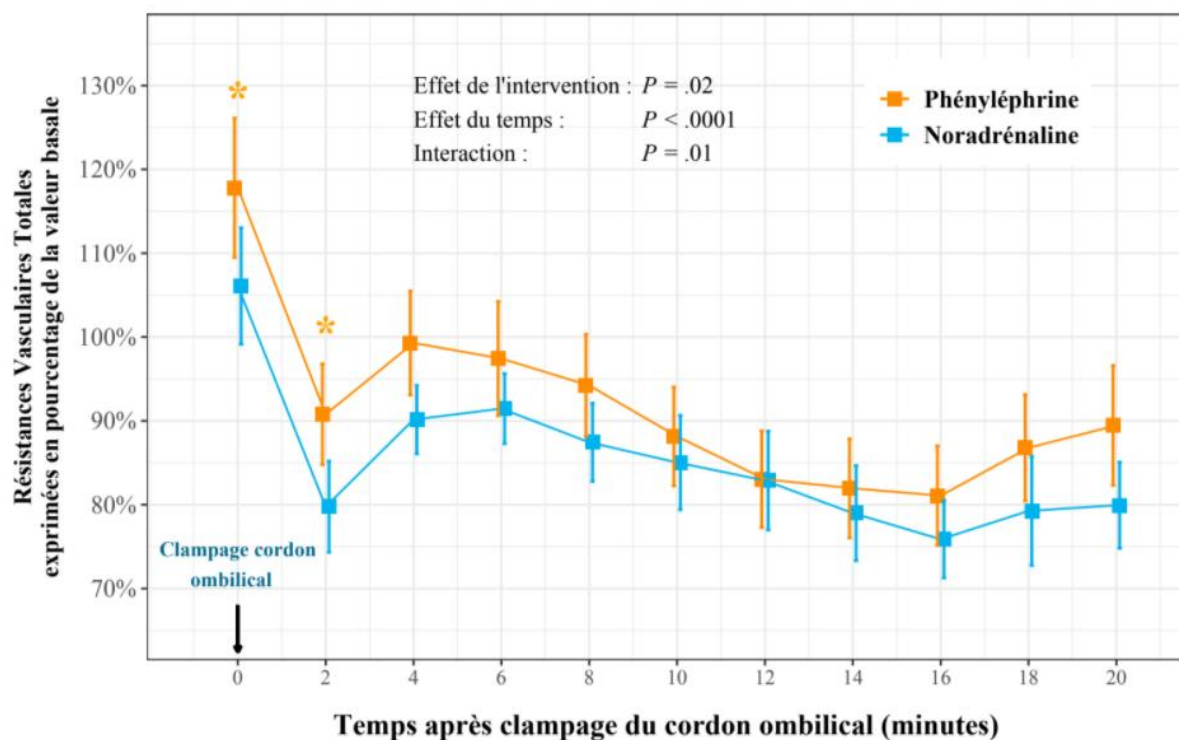
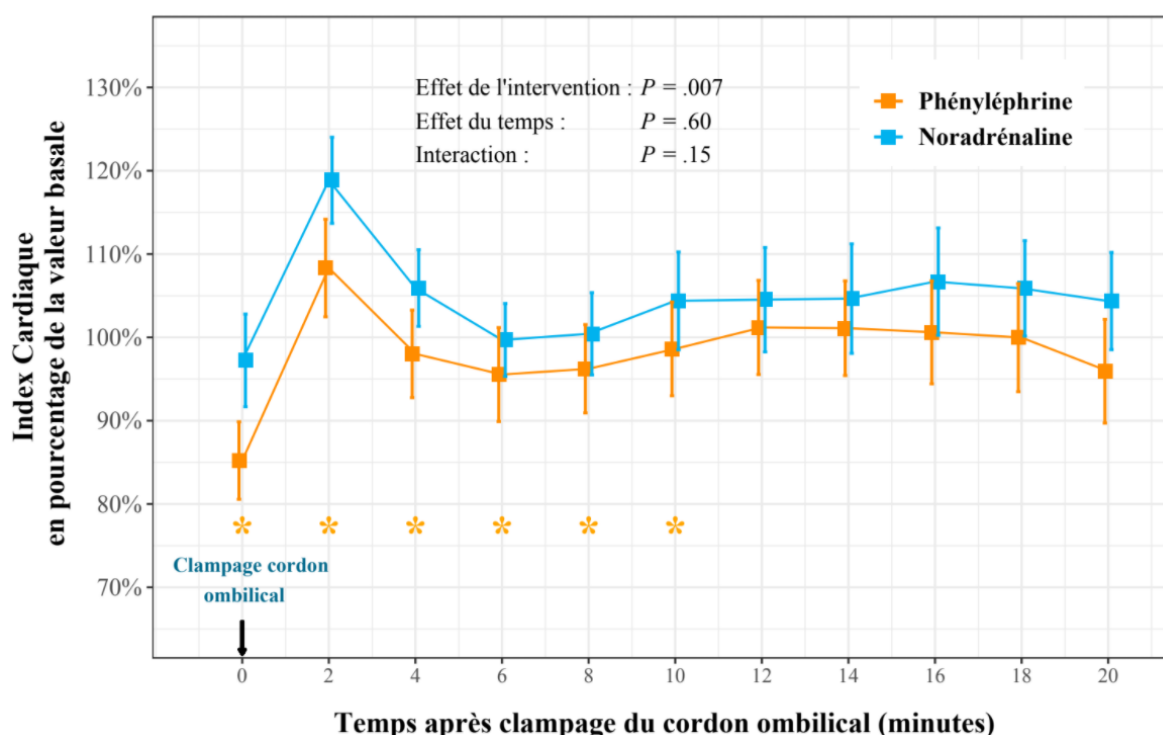


Figure 10 : Evolution des RVTi dans les 20 minutes après clampage du cordon ombilical

- La figure 11 présente l'évolution de l'index cardiaque au cours des 20 minutes suivant la rachianesthésie.



Il y avait 74 (5.4%) des valeurs manquantes pour l'index cardiaque. Les valeurs manquantes intermittentes et monotones ont été remplacées par une imputation multivariée par équations chaînées (algorithme MICE). (Tous les p corrigés pour les tests multiples par la méthode de Tukey $<0,05$).

Dans le groupe Ph : T0 85.2% (18.7) ; T1 108.3% (22.9) ; T4 98.0% (20.6) ; T6 95.5% (22.6) ; T8 96.2% (21.0) ; T10 98.6% (22.4). Dans le groupe Nad : T0 97.2 % (22.3) ; T2 118.9% (19.9) ; T4 105.9 % (17.7) ; T6 99.7 % (17.4) ; T8 100.4 % (19.8) ; T10 104.4 % (23.2)

Figure 11 : Evolution de l'index cardiaque dans les 20 minutes après clampage du cordon ombilical

- Le tableau 7 présente le pourcentage moyen par groupe du nombre de mesures en-dessous, ou au-dessus, d'un seuil prédéterminé.

Pourcentage moyen (SD) par groupe, du nombre de mesures en dessous ou au-dessus d'un seuil prédéterminé par patiente, sur le nombre de mesures effectuées chez chaque patiente	Total n=124	Groupe Ph n=62	Groupe Nad n=62	
PAS < 80 mmHg entre T1-T8 (Moyenne (SD)), % de mesures	1.15 (3.74)	1.78 (4.87)	0.52 (1.91)	0.060
PAM < 65mmHg entre T1-T8 (Moyenne (SD)), % de mesures	1.71 (5.44)	2.94 (7.31)	0.49 (1.78)	0.012
FC < 60 bpm entre T1-T8 (Moyenne (SD)), % de mesures	11.19 (19.42)	12.33 (20.49)	10.05 (18.39)	0.516
PAS > 140 mmHg entre T1-T8 (Moyenne (SD)), % de mesures	7.02 (16.98)	6.90 (15.52)	7.15 (18.45)	0.937

Tableau 7 : Pourcentage moyen par groupe du nombre de mesures par patiente en dessous ou en dessus d'un seuil prédéterminé

On observait une différence significative sur le nombre de mesures par patiente avec une valeur de PAM inférieure à 65 mmHg. Dans le groupe Ph on observait 2.94% (7.31) de mesures de PAM < 65 mmHg versus 0.49% (1.78) dans le groupe Nad On ne notait pas de différence significative entre les deux groupes sur les autres paramètres.

IV. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons comparé l'évolution au cours du temps de l'index cardiaque maternel, ainsi que la tolérance materno-fœtale et les paramètres hémodynamiques maternels, lors des césariennes programmées sous rachianesthésie entre un groupe contrôle Ph et un groupe Nad, avec un rapport de puissance de 10 :1, un protocole d'administration IVSE avec une modification manuelle des débits de perfusion, applicable en pratique clinique. Nous avons mis en évidence un meilleur index cardiaque normalisé maternel dans le groupe Nad que dans le groupe Ph. L'amélioration de l'index cardiaque dans le groupe Nad par rapport au groupe Ph apparaissait dès le temps T4 après réalisation de la RA et se maintenait jusqu'à 10 minutes après le clampage du cordon ombilical. Nos résultats concordent avec les données actuelles de la littérature. L'étude princeps de 2015 de Ngan Kee et al¹⁰ retrouvait en effet un meilleur débit cardiaque dans le groupe Nad, associé à une FC plus élevée. Cette étude utilisait des boucles de rétrocontrôle asservies par ordinateur, avec un rapport de puissance de 20 :1. Une étude de Wang et al²³ concluait aussi, pour le maintien du DC maternel, à la supériorité de la Nad pour par rapport à la Ph, lorsqu'utilisée en bolus prophylactique, avec un rapport de puissance de 13 :1. Ce résultat était associé à un meilleur VES et des RVS plus basses dans le groupe Nad. L'équipe de Feng²⁴ ne mettait toutefois pas en évidence de différence significative pour le maintien du DC, ni entre les VES et les RVS, entre Nad et Ph en perfusion continue avec un rapport de puissance de 5 :1. La FC était plus élevée dans le groupe Nad.

Dans notre étude, les données hémodynamiques maternelles étaient comparables entre les groupes, en dehors de la PAM et du VESi qui étaient plus élevés au temps T4 dans le groupe Nad. Le nombre de mesures de PAM < 65 mmHg était plus élevé dans le groupe Ph ($p = 0.017$) mais ce résultat doit être interprété prudemment du fait de l'absence d'ajustement pour comparaisons multiples lors de l'analyse statistique. Les deux molécules permettaient le maintien de la PAS avec la même efficacité, comme retrouvé dans plusieurs études^{25,26}. Les RVTi étaient comparables entre les deux groupes comme dans l'étude de Feng et al²⁴. Cependant les RVTi étaient plus basses dans le groupe Nad, avec une différence significative post hoc au moment du clampage du cordon et à la 2^{ème} minute suivant le clampage. Dans notre étude, le nombre de bradycardies avec une FC inférieure à 60 bpm était en moyenne plus bas dans le groupe Nad. Malgré l'absence de différence significative, cette tendance est retrouvée dans d'autres études. En effet plusieurs études mettaient en évidence un taux moins important de bradycardie dans le groupe Nad et une méta-analyse de 2019²⁷ concluait à un effet protecteur de la Nad sur l'incidence des bradycardies avec un Odds Ratio a 0.29 [0.12-0.68]. Notre étude ne mettait pas en évidence de différence significative de la FC. Quant au VESi il était significativement plus élevé dans le groupe Nad uniquement au time point T4. Cependant le

DC et l'IC étaient quant à eux significativement plus élevés dans le groupe Nad avant après clampage du cordon. On peut supposer que l'étude manquait de puissance pour objectiver une différence significative sur les paramètres FC et VESi. Les résultats obtenus dans notre étude concernant le DC et l'IC sous Nad sont probablement dus à l'effet combiné d'une FC maintenue et d'un meilleur VES grâce à une veino-constriction, une mobilisation du système veineux capacitif améliorant la précharge cardiaque ainsi qu'à une part d'inotropisme positif. Le tout lié à l'effet mixte α et β -agoniste de la Nad. De plus la vasoconstriction artérielle semble moins importante qu'elle l'est sous Ph, puisqu'on observe une tendance des RVTi à être plus basses dans le groupe Nad, jusqu'au clampage du cordon, sans pour autant atteindre la significativité. Cela pourrait participer à un meilleur maintien des débits sanguins régionaux et notamment placentaire, ainsi qu'à une post-charge cardiaque moindre participant également au maintien du DC.

Le débit cardiaque ainsi que l'index cardiaque et le VES à la baseline étaient différents entre les groupes. Les caractéristiques de population étaient comparables, la randomisation a été effectuée selon le protocole prévu, l'aveugle maintenu et le respect strict du protocole de recherche clinique notamment sur le début d'administration du vasopresseur a été appliqué. Cette différence significative apparaissait dès la baseline, sans que l'on trouve d'explication rationnelle, ce qui pouvait nous conduire à l'attribuer au hasard. Pour s'affranchir de cette différence et rendre les groupes comparables entre eux, nous avons exprimé les variations de l'index cardiaque à partir de la valeur baseline de chacun des deux groupes, en retenant en intercept de départ la valeur de 100%. Dans ce schéma expérimental, la Nad permettait un maintien de l'index cardiaque maternel plus proche de la baseline que la Ph. Nous avons fait le choix de conclure sur l'index cardiaque car il s'agit du débit cardiaque indexé à la surface corporelle. Les deux variables évoluent dans le même sens et les résultats pour le débit cardiaque sont strictement identiques à ceux de l'index cardiaque en termes de pourcentage de variations par rapport à la baseline.

Nous avons choisi le moniteur de débit cardiaque NICOM Monitor (Baxter) utilisant la bioréactance thoracique, pour son fonctionnement non invasif, non opérateur dépendant et reproductible. La bio-réactance est assez bien corrélée, en dehors de la grossesse, au monitoring invasif comme la thermodilution transpulmonaire^{28,29} qui demeure le gold standard du monitoring hémodynamique. De plus, la bio réactance apparaît fiable pour monitorer les variations de débit cardiaque lors d'instabilité hémodynamique liée aux changements de volémie, ainsi que lors du test de lever de jambes passif³⁰. Chez la femme enceinte, il était éthiquement difficile d'utiliser un monitoring invasif du débit cardiaque. La bio-réactance est donc, dans ce contexte, une bonne alternative. Elle est validée chez la femme enceinte saine³¹ et cette technologie a déjà été utilisée dans des études prospectives chez la femme enceinte²³.

Pour s'amender de la faible précision de mesure, nous avons fait le choix d'opérer une moyenne de 3 mesures consécutives, pour chaque temps de mesure « timepoint » de T1 à T9.

La tolérance fœtale entre les deux groupes était similaire. Les pH fœtaux, pO₂ et pCO₂, les bases excess et les lactates au cordon étaient comparables entre les deux groupes. On ne notait pas de différence entre les scores Apgar des deux groupes. Ce résultat était attendu puisque dans la littérature, la méta-analyse de 2019 de Xu et al²⁷ ne permettait pas de conclure à un bénéfice de la Nad sur la Ph quant au bien-être fœtal (Apgar à 1 et 5min, pH sur sang veineux au cordon, pCO₂, pO₂ et base excess). Une étude récente, publiée en 2020, par l'équipe de Ngan Kee, suggérait que la Nad était non inférieure à la Ph, quel que soit le mode d'administration des deux drogues, s'agissant du bien-être néonatal évalué par le pH au cordon³². Feng et al²⁴ mettaient en évidence que si la Nad maintient le débit cardiaque, elle ne permettait pas pour autant d'améliorer le taux de lactate, qui apparaissait plus bas sur le sang veineux au cordon dans le groupe Ph par rapport au groupe Nad. Aucune différence n'était mise en évidence sur le pH fœtal au cordon. Nous manquons d'étude randomisée qui permettrait de conclure sur le retentissement fœtal à court et moyen terme. Bien que la Nad permette le maintien du débit cardiaque maternel, on ne peut conclure quant à son bénéfice sur l'impact néonatal.

Dans notre étude, la tolérance maternelle (incidence de nausées/vomissements/vertiges) était comparable dans les deux groupes. L'étude de MC Vallejo¹¹ montrait une diminution des nausées et vomissements dans le groupe Nad. La méta analyse de Xu et al²⁷ mettait en évidence le caractère bénéfique de la Nad sur l'incidence des nausées/vomissements par rapport au groupe Ph avec un Odds Ratio de 0.54 [0.29-0.99].

Le nombre de boli de drogues vasoactives de rattrapage était comparable entre les groupes, là où plusieurs études montrent la diminution de l'utilisation de co-drogues vasoactives et la réduction du nombre d'interventions du praticien^{11,25}.

La Nad à cette dilution-là, semble sûre et sans risque de veinotoxicité³³. L'inquiétude qui persiste est celle de la précision de dilution. En France, la Nad est conditionnée dans les ampoules de 8mg soit 2mg.ml⁻¹¹³. Dans notre étude, nous avons dilué 0.5mg de Nad, prélevé dans l'ampoule à l'aide d'une seringue à insuline, dans une seringue de 50 ml de glucosé 5 %. Cette préparation permet de limiter un potentiel biais de dilution. Cependant, dans un contexte de pratique clinique, les erreurs de dilution peuvent être malheureusement fréquentes, et de telles erreurs peuvent avoir un retentissement maternel et fœtal non négligeable.

Un des avantages de notre étude est l'utilisation de débits de perfusion adaptés sur le poids des patientes, sous forme de paliers de poids. Cela rend l'initiation de l'administration du vasopresseur plus simple, sans calcul précis en µg.kg.min⁻¹. Ce protocole est facilement applicable en pratique clinique courante et c'était l'un des objectifs de cette étude que de

démontrer la facilité d'utilisation de la Nad. Un des autres avantages de l'utilisation de la Nad est sa maniabilité. La demi-vie de Nad plasmatique fœtale et maternelle est de l'ordre de 25 secondes à 1 minute chez le mouton, sans preuve de transfert placentaire de Nad³⁴. La Nad devrait être administrée en débit continu plutôt qu'en bolus³⁵, même si son utilisation en bolus prophylactique a montré la supériorité de la Nad sur la Ph, pour le maintien du DC²³. L'utilisation en débit continu de la Nad avec bolus de rattrapage pourrait diminuer l'utilisation de co-drogues vasoactives.

La pertinence clinique de l'utilisation de la Nad reste à démontrer. En effet, nous ne disposons pas d'information s'agissant du maintien du débit de perfusion placentaire sous Nad mais une corrélation entre le débit de perfusion placentaire et le débit cardiaque a été évoquée³⁶. Au vu des résultats de notre étude, on peut supposer que l'association d'un meilleur DC et d'une PAM maintenue, voire meilleure, dans le groupe Nad, permet de mieux préserver le débit sanguin placentaire. On peut supposer que le placenta ne possédant pas d'autorégulation vasculaire³⁷, le fœtus est directement sensible à l'hypotension artérielle maternelle.

Par ailleurs, on notait que la glycémie maternelle était plus élevée dans le groupe Nad au clampage du cordon. Avant induction de la rachianesthésie, la glycémie maternelle était comparable entre les groupes. Bien que la glycémie maternelle ait été significativement plus élevée dans le groupe Nad au clampage du cordon, on n'observait pas de différence significative sur les glycémies fœtales au clampage du cordon, ni sur les glycémies néonatales à une heure de vie. La glycémie au cordon était cependant plus élevée dans le groupe Nad 0.54 [0.49-0.56] g.l⁻¹ que dans le groupe Ph 0.50 [0.47-0.58] g.l⁻¹ sans atteindre la significativité. Ce résultat suggère que, malgré l'élévation de la glycémie maternelle sous Nad, pouvant être due à l'activation de la néoglucogénèse³⁸ par le système adrénergique, mis en jeu à la fois par le stress et les catécholamines, cela n'est pas responsable d'une hyperglycémie fœtale dans cette étude. L'étude princeps de Ngan Kee¹⁰ retrouvait une glycémie fœtale plus élevée dans le groupe Nad, que l'on pourrait probablement expliquer par le fait que les catécholamines ne traversent pas le placenta³⁹ à la différence du glucose. Il n'y a probablement pas de stress fœtal résultant de l'utilisation des catécholamines. Le stress fœtal est intrinsèquement lié à l'accouchement, en raison de l'activation du système adrénergique du fœtus. Le rôle de l'équipe d'anesthésie est de prévenir et de minimiser ce stress fœtal, en optimisant la délivrance en oxygène au fœtus, via le maintien du débit cardiaque maternel.

V. CONCLUSION

L'objectif de l'équipe d'anesthésie est de maintenir l'homéostasie maternelle pour permettre la naissance de l'enfant dans les meilleures conditions et ainsi donner au nouveau-né toutes les chances de s'adapter au mieux à la vie extra-utérine. Optimiser le débit cardiaque maternel dans le but de limiter la chute de débit utéro-placentaire et l'hypoxémie fœtale, c'est faire le choix d'une stratégie d'anesthésie plus préventive. Cette étude nous permet de conclure que la Noradrénaline permet un meilleur maintien du débit cardiaque maternel que la Phényléphrine au cours des césariennes programmées sous rachianesthésie.

Des études sont encore nécessaires pour déterminer quel vasopresseur offrirait, le meilleur débit utéro-placentaire et les meilleurs paramètres de bien-être fœtal. Il serait pertinent de s'intéresser, dans les futures études, à la physiologie placentaire sous Nad ou sous Ph, afin de déterminer quel vasopresseur assurerait la meilleure délivrance en oxygène au fœtus. Nous attendrons les méta-analyses et les prochaines recommandations d'expert avec intérêt. La Nad à faible concentration ou « babyNad », comme elle est appelée communément au bloc opératoire, semble être, au vu des différentes études et de la nôtre, une molécule sûre, bien tolérée sur le plan maternel et fœtal. Il s'agit d'une catécholamine endogène dont les effets sont connus. Si elle est diluée avec précaution, elle peut être utilisée de manière aussi fiable que la Ph. On espère que les laboratoires nous proposeront de nouveaux conditionnements, évitant ainsi un risque potentiel d'erreur de dilution, qui en l'état représente un des principaux obstacles à la généralisation de la Nad au bloc opératoire d'obstétrique.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Mavridou I., Stewart A., R. F. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Current Opinion in Anaesthesiology* vol. 79 62–73 (2013).
2. Klöhr, S., Roth, R., Hofmann, T., Rossaint, R. & Heesen, M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: Literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **54**, 909–921 (2010).
3. Corke B.C., Datta S., Ostheimer G.W., Weiss J.B., A. M. H. Spinal Anaesthesia for Caesarean Section. *Anaesthesia* **37**, 658–662 (1982).
4. Kinsella, S. M. *et al.* International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* **73**, 71–92 (2018).
5. Dyer, R. A. *et al.* Hemodynamic Effects of Ephedrine, Phenylephrine, and the Coadministration of Phenylephrine with Oxytocin during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery. *Anesthesiology* vol. 111 www.anesthesiology.org (2009).
6. Kee, W. D. N., Khaw, K. S. & Ng, F. F. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br. J. Anaesth.* **92**, 469–474 (2004).
7. Stewart, A. *et al.* The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth. Analg.* **111**, 1230–1237 (2010).
8. Thiele, R. H., Nemergut, E. C. & Lynch, C. The physiologic implications of isolated alpha1 adrenergic stimulation. *Anesthesia and Analgesia* vol. 113 284–296 (2011).
9. Datta, P. & Magder, S. Hemodynamic Response to Norepinephrine with and without Inhibition of Nitric Oxide Synthase in Porcine Endotoxemia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**, 1987–1993 (1999).
10. Ngan Kee, W. D., Lee, S. W. Y., Ng, F. F., Tan, P. E. & Khaw, K. S. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* **122**, 736–745 (2015).
11. Vallejo, M. C. *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.* **29**, 18–25 (2017).
12. Antakly-Han, Y. *et al.* HTA ET GROSSESSE Consensus d'Experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle* (SFHTA) *SFHTA filiale de la Société Française de Cardiologie Société Française d'HyperTension Artérielle. www.sfhta.org.

13. ANSM;HAS. Résumé des caractéristiques du produit - NORADRENALINE TARTRATE, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments.
14. Kee, W. D. N. A random-allocation graded dose-response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* **127**, 934–941 (2017).
15. Mohta, M., Dubey, M., Malhotra, R. K. & Tyagi, A. Comparison of the potency of phenylephrine and norepinephrine bolus doses used to treat post-spinal hypotension during elective caesarean section. *Int. J. Obstet. Anesth.* **38**, 25–31 (2019).
16. Wan, X., Wang, W., Liu, J. & Tong, T. *Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Medical Research Methodology* vol. 14 <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/14/135> (2014).
17. Publications, S. Estimation of the Box Correction for Degrees of Freedom from Sample Data in Randomized Block and Split-Plot Designs Author (s): Huynh Huynh and Leonard S . Feldt Source : Journal of Educational Statistics , Vol . 1 , No . 1 (Spring , 1976), pp . 69-82. **1**, 69–82 (2011).
18. Benomar, B., Ouattara, A., Estagnasie, P., Brusset, A. & Squara, P. Fluid responsiveness predicted by noninvasive bioimpedance-based passive leg raise test. *Intensive Care Med.* **36**, 1875–1881 (2010).
19. Champion, W. M. & Rubin, D. B. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. Journal of Marketing Research* vol. 26 (1989).
20. Gjerris, A. C., Stær-Jensen, J., Jørgensen, J. S., Bergholt, T. & Nickelsen, C. Umbilical cord blood lactate: A valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **139**, 16–20 (2008).
21. Helwig, J. T., Parer, J. T., Kilpatrick, S. J. & Laros, J. Umbilical cord blood acid-base state: What is normal? *Am. J. Obstet. Gynecol.* **174**, 1807–1814 (1996).
22. Cameron, C. & Trivedi, P. Regression Analysis of Count Data (Econometric Society Monographs). 96–137 (1998) doi:10.1017/CCOL0521632013.
23. Wang, X. *et al.* Bolus norepinephrine and phenylephrine for maternal hypotension during elective cesarean section with spinal anesthesia: a randomized, double-blinded study. *Chin. Med. J. (Engl)*. **133**, 509–516 (2020).
24. Feng, K. *et al.* Effects of continuous infusion of phenylephrine vs. norepinephrine on parturients and fetuses under LiDCOrapid monitoring: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. doi:10.1186/s12871-020-01145-0.
25. Hasanin, A. *et al.* Norepinephrine versus phenylephrine infusion for prophylaxis against

- post-spinal anaesthesia hypotension during elective caesarean delivery: A randomised controlled trial. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* (2019) doi:10.1016/j.accpm.2019.03.005.
26. Chen, D. *et al.* Efficacy and Safety of Different Norepinephrine Regimens for Prevention of Spinal Hypotension in Cesarean Section: A Randomized Trial. (2018) doi:10.1155/2018/2708175.
 27. Xu, S., Shen, X., Liu, S., Yang, J. & Wang, X. Ef fi cacy and safety of norepinephrine versus phenylephrine for the management of maternal hypotension during cesarean delivery with spinal anesthesia. **0**, 1–9 (2019).
 28. Squara, P. *et al.* Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): A clinical validation. *Intensive Care Med.* **33**, 1191–1194 (2007).
 29. Raval, N. Y., Squara, P., Yalamanchili, K. & Burkhoff, D. MULTICENTER EVALUATION OF NONINVASIVE CARDIAC OUTPUT MEASUREMENT BY BIOREACTANCE TECHNIQUE. 113–119 (2008) doi:10.1007/s10877-008-9112-5.
 30. Marik, P. E., Levitov, A., Young, A. & Andrews, L. The use of bioreactance and carotid doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients. *Chest* **143**, 364–370 (2013).
 31. McLaughlin, K., Wright, S. P., Kingdom, J. C. P. & Parker, J. D. Clinical Validation of Non-Invasive Cardiac Output Monitoring in Healthy Pregnant Women. *J. Obstet. Gynaecol. Canada* **39**, 1008–1014 (2017).
 32. Ngan Kee, W. D., Lee, S. W. Y., Ng, F. F. & Lee, A. Norepinephrine or phenylephrine during spinal anaesthesia for Caesarean delivery: a randomised double-blind pragmatic non-inferiority study of neonatal outcome. *Br. J. Anaesth.* **125**, 588–595 (2020).
 33. Loubani, O. M. & Green, R. S. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *Journal of Critical Care* vol. 30 653.e9-653.e17 (2015).
 34. Jones, C. T. & Robinson, R. O. Plasma catecholamines in foetal and adult sheep. *J. Physiol.* **248**, 15–33 (1975).
 35. Ngan Kee, W. D., Lee, S. W. Y., Ng, F. F. & Khaw, K. S. Prophylactic norepinephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth. Analg.* **126**, 1989–1994 (2018).
 36. Robson, S. C., Boys, R. J., Rodeck, C. & Morgan, B. Maternal and fetal haemodynamic effects of spinal and extradural anaesthesia for elective caesarean section. *Br. J. Anaesth.* **68**, 54–59 (1992).
 37. Carter, A. M. Regulation of maternal placental blood flow. *Placenta* **20**, 271–291 (1999).
 38. Phadke, D., Beller, J. P. & Tribble, C. The Disparate Effects of Epinephrine and Norepinephrine on Hyperglycemia in Cardiovascular Surgery. *The heart surgery forum*

vol. 21 E522–E526 (2018).

39. Puolakka et al. The Effect of Parturition on Umbilical Blood Plasma Levels of Norepinephrine. *Obstet. Gynecol.* **Vol. 61 NO**, (1983).

VII. ANNEXES

1. Ordonnance médicament



Etude PHENAD Ordonnance de médicament en essai clinique

Date :

Investigateur

Nom :

Signature :

DECT MAR :

DECT BLOC : 13520

Patiente

ETIQUETTE PATIENTE

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Identification patient:

Prescription

Tartrate de noradrénaline 10µg/ml ou phényléphrine 50µg/ml – 2 seringues de 50 ml

N° Traitement (identique au n° d'inclusion):

Administration par voie IV en pousse-seringue électrique

Débit initial selon le poids en fin de grossesse :

- 45-65kg : 30ml/h
- 66-85 kg : 40ml/h
- 86-100 kg : 50ml/h
- >100 kg : 55ml/h

Puis adaptation de dose selon la PAS (cf. algorithme de maintien de la PAS).

Date prévue de la césarienne : Heure prévue: h

Délivrance

Médicament	Quantité
Seringue de 50 ml de Tartrate de noradrénaline 10µg/ml ou phényléphrine 50µg/ml	2

Nom IDE : Signature :

Date de délivrance : Heure de délivrance : h

Seringues remises pour le compte de l'investigateur à :

Nom : Signature :

2. Poster de l'étude PHENAD



ETUDE PHENAD

- Vous devez accoucher par césarienne
- L'équipe de la maternité vous propose de participer à l'étude PHENAD afin d'améliorer la prise en charge des patientes lors des césariennes.
- Lors de la césarienne sous rachianesthésie (anesthésie locorégionale par piqure dans le bas du dos), les chutes de tension sont fréquentes, entraînant malaises et vomissements.
- Pour les éviter on utilise actuellement un médicament: la Phényléphrine.
- Mais ce médicament est responsable d'effets secondaires : ralentissement du rythme cardiaque, pic d'hypertension.
- Des études précédentes ont montré qu'un autre produit (la Noradrénaline) était mieux toléré avec moins de malaises, moins de nausées et vomissements.
- Mais pour pouvoir l'utiliser de manière habituelle, il faut réaliser des études supplémentaires, c'est pour cela que l'hôpital d'Orléans lance une étude qui a pour but de comparer la Noradrénaline à la Phényléphrine lors des césariennes sous rachianesthésie.
- Nous avons besoin de vous pour participer à cette étude.
- Un document avec des informations complémentaires vous sera remis à votre consultation d'anesthésie.
- N'hésitez pas à poser des questions à votre anesthésiste

Toute l'équipe d'anesthésie de la maternité

3. Lettre d'information et consentement

LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

PHENAD 2018-10

Madame,

Votre médecin investigateur vous propose de participer à un essai clinique intitulé :

Essai clinique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, comparant la noradrénaline à la phényléphrine en débit continu pour le maintien de l'hémodynamique au cours des césariennes programmées sous rachianesthésie.

Le Promoteur de la recherche est : Le Centre Hospitalier Régional d'Orléans

L'Investigateur principal est : Dr Belin Olivier

Cette lettre d'information explique pourquoi cette étude est réalisée et décrit les conditions de sa réalisation, les bénéfices attendus, les risques et contraintes qui y sont liés. Avant d'accepter de prendre part à cet essai, il est important que vous preniez le temps de lire attentivement ce document et que vous en compreniez bien le contenu, afin de vous permettre de décider si vous voulez y participer. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi nous vous proposons de participer à cette recherche ?

Dans le cadre de votre grossesse, l'obstétricien peut poser l'indication d'une césarienne.

Cette césarienne sera réalisée dans la très grande majorité des cas sous rachianesthésie (anesthésie du bas du corps par une piqure dans le dos) car cette technique est beaucoup moins risquée que l'anesthésie générale (complications et mortalité maternelle moindres).

Cependant la rachianesthésie chez la femme enceinte en fin de grossesse est responsable d'une hypotension artérielle (baisse de la tension artérielle) dans 80% des cas si aucun traitement n'est instauré.

C'est pourquoi un traitement préventif est systématiquement administré aux femmes enceintes juste après la réalisation de la rachianesthésie associé à un remplissage vasculaire par perfusion.

Le principal traitement préventif pour le maintien de la tension artérielle est la phényléphrine (molécule de référence), mais ce traitement a des effets secondaires fréquents : bradycardies (ralentissement du rythme cardiaque), nausées, vomissements, vertiges.

La noradrénaline est un médicament ancien, mais utilisé que très récemment dans la prévention de l'hypotension chez la femme enceinte. Plusieurs études montrent moins de bradycardie, moins de nausées-vomissements, un meilleur débit cardiaque, un bon maintien tensionnel et une meilleure oxygénation fœtale par rapport à la phényléphrine. Par ailleurs la noradrénaline est la molécule de choix lors de certaines complications et elle peut être utilisée à tout moment au cours d'une grossesse si la situation l'impose.

Ces traitements n'ont pas d'influence sur la survenue de complications obstétricales au cours de la césarienne, notamment hémorragiques.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

Notre étude a pour objectif principal de confirmer un meilleur maintien du débit cardiaque sous noradrénaline par rapport à la phényléphrine dans le traitement préventif au cours des césariennes sous rachianesthésie.

Les objectifs secondaires sont de montrer une meilleure tolérance et de réduire l'inconfort maternel (nausée, vomissement, vertige) en préservant le débit cardiaque et de conserver une oxygénation fœtale optimale.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Si vous décidez de participer, vous signerez le formulaire de consentement éclairé qui est joint à cette lettre d'information, pour signifier votre accord. Vous avez bien entendu la possibilité de réfléchir, avant de prendre votre décision ou de refuser sans que cela ne modifie en quoi que ce soit vos relations avec l'équipe médicale. Si vous donnez votre accord, vous serez libre d'arrêter à tout moment votre participation sans avoir à donner de raison. Cela n'affectera en rien les soins qui vous sont donnés par votre médecin.

Vous ne pouvez pas participer à cette étude si vous participez déjà à une autre étude. Afin de participer à cette étude, vous devez être affilié(e) à la Sécurité Sociale. Elle n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire. Les frais liés à la recherche sont pris en charge conjointement par le promoteur pour les examens ne relevant pas de la pratique courante et l'Assurance Maladie pour les autres examens.

Lors de la consultation d'anesthésie obligatoire, un médecin anesthésiste vous informera sur l'étude et répondra à vos questions. Si vous souhaitez participer à cette étude, vous devrez signer un

consentement éclairé au plus tard le matin de l'intervention après que le médecin ait vérifié que vous remplissiez les critères pour participer à l'étude (critères d'inclusion).

Au bloc opératoire, après vérification de votre identité et de votre consentement, une randomisation (tirage au sort) sera effectuée, vous serez alors affecté au hasard à un groupe pour recevoir l'une ou l'autre des molécules. Ni votre médecin investigateur, ni vous ne pourrez choisir le groupe auquel vous appartiendrez.

Aucun geste invasif supplémentaire ne sera réalisé, vous rencontrerez les différents intervenants médicaux et paramédicaux au cours d'un circuit de soins habituel.

Un enregistrement du rythme cardiaque fœtal sera réalisé la veille ou le matin de l'intervention.

Vous aurez des capteurs (électrodes) sur le thorax pour votre surveillance

Un capteur au bout du doigt pour la mesure de l'oxygénation

Un brassard au bras pour la mesure de la tension artérielle

Une perfusion vous sera posée, une mesure du taux de sucre sera réalisée

Une échographie abdominale sera réalisée avec évaluation de la circulation utérine et du placenta. Cette échographie est identique aux échographies réalisées au cours de votre grossesse, sans dangers pour vous ou votre bébé.

L'Anesthésiste réalisera la rachianesthésie puis l'une des deux molécules tirées au sort, soit la noradrénaline, soit la phényléphrine, vous sera administrée par un pousse seringue électrique via la perfusion.

Chez votre nouveau-né, en plus des examens systématiques et soins habituels une mesure du taux de sucre sera réalisée à 1 heure de vie. Cet acte est très fréquemment réalisé chez le nouveau-né afin de dépister une hypoglycémie.

Toutes les données recueillies resteront codées.

L'étude se termine lorsque votre tension artérielle se sera normalisée sans traitement.

Sur le plan individuel vous n'êtes pas tenue à un suivi au décours de votre césarienne, la durée de séjour à l'hôpital ne sera pas rallongée du fait de l'étude.

En cas de complication liée à la chirurgie ou à l'anesthésie, le médecin peut à tout instant interrompre l'étude.

Qui peut participer ?

Peuvent participer toutes les femmes enceintes devant bénéficier d'une césarienne programmée ou semi-urgente à terme (>36SA) et ne présentant pas les critères suivants :

-Taille extrême (<145cm ; >180 cm)

-Poids <50kg

- Poids >120 kg

- Pathologie cardio-vasculaire nécessitant un traitement (valvulopathies sévères, IC, ACFA, Cardiopathies)
- Pathologie neurologique évolutive/ traitement par IMAO non sélectif
- HTA ou Pré éclampsie sévère, traitement anti-HTA.
- Placentapercreta/accreta ou indicationdecésariennesous anesthésie générale
- ASA IV
- Contre-indications à la Rachianesthésie
- Allergie aux drogues d'étude
- Age < 18ans, Tutelle ou Curatelle
- Absence de consentement
- Anémie ≤ 8 g/dl
- Participation à un autre essai clinique

Quels sont les bénéfices attendus ?

A l'échelle individuelle notre étude a pour objectif de confirmer le maintien d'un meilleur débit cardiaque sous noradrénaline au cours des césariennes programmées sous rachianesthésie. Il est attendu un plus grand confort maternel avec une diminution des effets indésirables liés à la phényléphrine. De plus on suppose une meilleure oxygénation fœtale sous noradrénaline.

A l'échelle scientifique, nous souhaitons avec notre étude, renforcer les données positives concernant l'utilisation de la noradrénaline dans cette indication, à travers un protocole d'utilisation de cette molécule simple, facilement applicable en pratique clinique.

Dans un contexte économique nous précisons que le coût de la noradrénaline est inférieur à celui de la phényléphrine.

Quels sont les contraintes et risques possibles ?

En dehors des risques propres liés à la césarienne et à la prise en charge anesthésique habituelle, cette étude peut vous exposer aux effets indésirables énumérés ci-dessous :

Les effets indésirables liés à la phényléphrine sont les suivants :

Fréquent : bradycardie, hypertension artérielle, nausées, vomissements

Fréquence indéterminée : anxiété, excitabilité, agitation, états psychotiques, confusion, maux de tête, nervosité, insomnie, paresthésie, tremblements, palpitation, hypertension, arythmie, angine de poitrine, ischémie myocardique, hémorragie cérébrale, dyspnée, œdème pulmonaire, nécrose tissulaire avec extravasation, rétention urinaire.

Les effets indésirables liés à la noradrénaline sont les suivants :

Fréquent : anxiété, maux de tête, tremblements, dyspnée.

Fréquence indéterminée : tachycardie, bradycardie, arythmie, palpitations, cardiomyopathie provoquée par le stress, hypertension artérielle et hypoxie tissulaire, lésion ischémique, douleur rétrosternale, vomissements, rétention d'urine. Localement : possibilité d'irritation et nécrose au site d'injection.

Ces effets indésirables potentiels ne sont pas plus importants que les effets indésirables de la phényléphrine (molécule de référence).

Vous bénéficierez d'un monitoring du débit cardiaque (via 4 électrodes placées sur votre thorax), non invasif, indolore ne présentant aucun risque.

Vous bénéficierez d'une échographie abdominale. Cet examen est non douloureux et ne présente aucun risque pour vous ou le fœtus.

Votre nouveau-né aura une mesure systématique de son taux de sucre capillaire à 1 heure de vie au talon. Cet examen est non douloureux et ne présente aucun risque.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous retirer à quelque moment que ce soit de l'étude, quel que soit la raison, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche dont la finalité répond aux critères d'intérêt public à laquelle le CHR d'ORLEANS vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Ce traitement est conforme aux dispositions réglementaires permettant à un établissement de santé de traiter des données à des fins de recherche scientifique (art. 9.2 RGPD). Le responsable de ce traitement est le CHR d'ORLEANS, promoteur de la recherche. Conformément au Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD), le CHR d'ORLEANS a désigné un délégué à la protection des données que vous pouvez contacter à l'adresse mail suivante : jean-pierre.voisin@chr-orleans.fr

A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHR d'ORLEANS. Le CHR d'ORLEANS, dans le cadre de collaborations futures, pourra également transférer ces données anonymes à des équipes

scientifiques institutionnelles ou industrielles en France ou dans le monde afin de poursuivre les recherches sur le sujet ou à des fins de recherche scientifique conformément aux alinéas i et j de l'article 9.2 du RGPD.

Par ailleurs, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée), et du Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016 (RGPD), vous disposez à tout moment d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité et de limitation de vos données personnelles. Vous pouvez également introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL pour la France) Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. L'exercice de ce droit passe par un retrait de votre consentement de participation à l'essai. Dans ce cas, les données obtenues avant que celui-ci n'ait été retiré seront utilisées dans le cadre de la recherche.

Au cours ou à l'issue de la recherche, vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique et du RGPD de l'union Européenne n°2016/679. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité ou du Délégué à la Protection des Données du CHR d'ORLEANS.

Vos données seront conservées tout au long de la recherche. Après la fin de la recherche, les données seront archivées pour une durée conforme aux dispositions réglementaires (minimum 15 ans), puis détruites.

Conformément au code de la santé publique et au décret n°2017-884 du 9 mai 2017, Cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France VI le 29/10/2018.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a donné son autorisation pour cette étude le 18/10/2018.

Le promoteur de cette recherche, CHR d'ORLEANS, 14 avenue de l'hôpital, 45067 Orléans Cedex 2, souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la SHAM. Contrat 141042

Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez exprimer votre consentement pour participer à cette étude. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Remerciements

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Je, soussignée (Nom et Prénom),

Demeurant

Déclare que le Docteur (Médecin recueillant le consentement éclairé) m'a proposé de participer à l'essai thérapeutique intitulé:

Essai clinique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, comparant la noradrénaline à la phényléphrine en débit continu pour le maintien de l'hémodynamique au cours des césariennes programmées sous rachianesthésie.

Le Promoteur de la recherche est : Le Centre Hospitalier Régional d'Orléans

L'Investigateur principal est : Dr Belin Olivier

J'ai reçu et compris les informations reportées dans la note d'information ci-jointe, qui m'a été également remise. J'ai été informé(e) des objectifs, de la nature, de la durée, des bénéfices et des risques prévisibles de l'étude et de ce que l'on attend de moi. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées.

J'ai compris que les médecins en charge de l'étude peuvent interrompre l'étude ou interrompre ma participation dans l'étude à tout moment, quelle qu'en soit la raison, sans mon consentement.

J'ai disposé d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et le consentement. J'ai bien compris que j'ai le droit de refuser de participer ou de retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et que ma décision sera sans conséquence sur mes relations futures avec l'investigateur et sur les soins qui me seront dispensés.

J'ai compris que les données médicales me concernant resteront confidentielles et ne pourront être consultées que par l'investigateur et ses collaborateurs ou par des personnes mandatées par le promoteur et astreintes au secret professionnel ou par des personnes mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et du règlement européen sur la protection des données (2016/679), je dispose d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité et de limitation du traitement de mes données

personnelles. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit concernant les données auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche. Le présent consentement ne dégage pas le promoteur et l'investigateur de leurs responsabilités. Je pourrai à tout moment avoir accès aux données de l'étude et le promoteur me tiendra informée en fin d'étude des résultats globaux de cette recherche, selon la loi n°2002-303 du 4 mars 2002.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du CPP Ile de France VI le 29/10/2018 ainsi que l'autorisation de l'ANSM le 18/10/2018 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

J'accepte de façon libre et volontaire de participer à la présente recherche.

Je conserverai la note d'information et un exemplaire de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté personnellement par les deux parties impliquées, le second exemplaire étant destiné à l'investigateur participant.

NOM de l'investigateur :

.....

Date __/__/__

Signature de l'investigateur

...

NOM de la patiente

.....

Date __/__/__

Signature de la patiente

Vu, le Directeur de Thèse, Dr Olivier BELIN.

Orléans, le 28/02/2021

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'L' followed by a long horizontal stroke.

Vu, le Doyen De la Faculté de Médecine de Tours,

Tours, le

Charlotte CASTÉRÈS

64 pages – 7 tableaux – 11 figures

Résumé

La rachianesthésie (RA) est la technique de choix lors des accouchements par césarienne programmée mais elle est pourvoyeuse d'une hypotension artérielle maternelle. La phényléphrine (Ph) est le vasopresseur recommandé dans ce contexte mais elle peut être responsable d'une bradycardie réflexe, risquant d'entraîner une baisse du débit cardiaque. La noradrénaline (Nad) apparaît comme une alternative à la Ph. Nous avons étudié les effets hémodynamiques des deux molécules et comparé le débit cardiaque maternel, en utilisant une administration intraveineuse continue avec adaptation manuelle des débits de perfusion pour prévenir l'hypotension induite par la RA.

124 parturientes programmées pour un accouchement par césarienne sous RA ont été incluses entre février 2019 et décembre 2020 pour recevoir une administration intraveineuse continue de phényléphrine (50 µg/ml) ou de noradrénaline (10 µg/ml). Le critère de jugement principal était l'évolution de l'index cardiaque maternel en 7 points de mesures, de l'induction de la RA au clampage du cordon, monitoré par bioréactance thoracique NICOM. Les critères de jugement secondaires étaient les variables hémodynamiques maternelles ainsi que la tolérance maternelle et fœtale.

On observe une différence significative sur l'index cardiaque maternel en 5 des 7 points de mesures, avec un meilleur index cardiaque dans le groupe Nad à partir du temps T4. A T4 l'index cardiaque est à 88.2% de la valeur basale dans le groupe Ph versus 97.9% dans le groupe Nad ($p < 0.021$), à T5 il est de 82.6% dans le groupe Ph versus 92.6% dans le groupe Nad ($p < 0.028$), à T6 il est de 81% dans le groupe Ph versus 90.6% dans le groupe Nad ($p < 0.028$), à T7 il est de 81% dans le groupe Ph versus 90.8% dans le groupe Nad ($p < 0.014$) et à T8 il est de 85.2% dans le groupe Ph versus 97.2% dans le groupe Nad ($p < 0.007$). Pas de différence significative pour l'incidence des nausée/vomissement/malaise, ni sur l'incidence des bradycardies entre les deux groupes. Pas de différence significative pour la tolérance fœtale.

La Nad apparaît plus efficace que la Ph pour maintenir le débit cardiaque maternel proche de sa valeur basale.

Mots clés : Césarienne - Rachianesthésie - Noradrénaline - Phényléphrine - Débit Cardiaque

Jury

Président du jury : Professeur Marc LAFFON

Directeur de thèse : Docteur Olivier Belin

Membres du jury : Professeur Francis REMERAND

Professeur Franck PERROTIN

Docteur Thierry BOULAIN

Date de soutenance : 1^{er} avril 2021