

VASOPRESSEURS POUR CÉSARIENNE URGENTE ET PROGRAMMÉE

Agnès Le Gouez, Sylvie Martel-Jacob, Firas Dermoch, Frédéric-J. Mercier

Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Antoine Béchère, 157, rue de la Porte Trivaux, BP 405, 92141 Clamart. E-mail : frederic.mercier@abc.aphp.fr

INTRODUCTION

La césarienne est un acte chirurgical courant, réalisé le plus souvent sous anesthésie locorégionale. En France, en 2005, 92 % des césariennes programmées pour les patientes ASA 1 étaient réalisées sous rachianesthésie (RA) simple, contre 2 % seulement sous rachianesthésie-péridurale combinée (RPC) [1]. La RA est la technique de choix pour la césarienne programmée des patientes ASA I [1] car cette technique est simple, fiable et puissante [2]. Cependant l'hypotension artérielle maternelle qui survient dans 55 à 90 % des cas de RA est associée à une baisse du débit cardiaque maternel et du débit utéro placentaire, du fait du bloc sympathique dense et étendu au métamère T5 que requiert l'acte chirurgical. L'hypotension artérielle constatée pendant la rachianesthésie pour césarienne doit être la plus brève et la moins intense possible, aussi bien en termes de sécurité et de confort maternel qu'en terme de bien-être fœtal [2]. Elle doit donc être prévenue, sinon traitée efficacement. Cette prévention de l'hypotension artérielle passe par l'amélioration du retour veineux grâce à la mise en décubitus latéral gauche et un protocole de remplissage vasculaire par cristalloïdes ou colloïdes adapté [2, 3]. Cependant, ces mesures seules sont insuffisantes pour empêcher la survenue d'épisodes d'hypotension artérielle lors des césariennes sous RA [4]. En effet, de récentes études soulignent la part prépondérante d'une diminution des résistances vasculaires systémiques dans la survenue de l'hypotension [5, 6]. C'est la raison pour laquelle les vasopresseurs ont une place essentielle lors de la rachianesthésie pour césarienne. Dans un questionnaire récent adressé aux anesthésistes américains, Allen et al. ont mis en évidence une grande variabilité dans l'utilisation des vasopresseurs pour la prise en charge de l'hypotension artérielle lors des césariennes programmées. En effet, 30 % des anesthésistes interrogés utilisent l'éphédrine de façon systématique comme vasopresseur de première intention en prévention ou en traitement de l'hypotension et 25 % la phényléphrine. Les 45 % restant décident en fonction de la fréquence cardiaque maternelle [7]. Il existe donc une vraie discordance entre la littérature actuelle qui suggère de privilégier la phényléphrine et la pratique clinique. Ceci s'explique

peut-être par le grand nombre d'études randomisées disponibles parfois contradictoires et difficiles à interpréter [8] ainsi que par l'absence de recommandations internationales claires. Cette problématique du contrôle de la pression artérielle lors des césariennes soulève ainsi de nombreuses questions et notamment :

- Quel vasopresseur assurera le mieux la stabilité hémodynamique maternelle et le débit utéro placentaire, avec un moindre retentissement sur l'équilibre acidobasique du nouveau-né ?
- La plupart des études s'attachant aux césariennes programmées, monofœtales, à terme, chez des parturientes et des fœtus indemnes de pathologie, peut-on étendre nos conclusions concernant la césarienne programmée à l'ensemble des césariennes, des parturientes et des fœtus ?
- En quoi la notion d'urgence modifie-t-elle nos pratiques par rapport à la césarienne programmée ?

Nous excluons du cadre de notre propos l'utilisation de vasopresseurs dans le cas de césarienne pour urgence vitale sous AG avec hypovolémie maternelle (exemple : hématome rétro-placentaire, placenta prævia hémorragique).

1. LES DIFFÉRENTS VASOPRESSEURS DISPONIBLES ET LEURS MODES D'ACTION (TABLEAU I)

Depuis de nombreuses années, la recherche du vasopresseur idéal en anesthésie obstétricale est lancée. Ce vasopresseur idéal maintiendrait la stabilité cardiovasculaire maternelle, préviendrait la survenue de nausées et de vomissements mais n'aurait pas ou très peu de retentissement sur la perfusion utéro placentaire et pas d'effet néfaste sur le fœtus. Enfin, il serait d'utilisation facile (dilution, présentation) et apporterait un résultat attendu, reproductible quel que soit le terme de la grossesse, l'état hémodynamique maternel et le niveau de RA.

Les deux vasopresseurs disponibles en France sont : l'éphédrine et la phényléphrine.

1.1. L'EPHÉDRINE (EPH)

L'Eph est classiquement le vasopresseur utilisé en première intention pour la gestion de l'hypotension en obstétrique, car il préserve spécifiquement la circulation utéro placentaire, n'ayant pas d'effet vasoconstricteur dans ce territoire [9]. Son utilisation est facile (seringues pré remplies) et bien connue des anesthésistes [10], comme en témoigne une enquête réalisée au Royaume Uni où 95 % des anesthésistes interrogés déclaraient avoir recours exclusivement à ce produit [7]. Son usage en intramusculaire est proscrit du fait d'une pharmacodynamie incertaine. L'administration intraveineuse (IV) peut se faire par bolus itératifs [11] ou en perfusion continue [12-15] pour la prévention ou le traitement de l'hypotension au cours de la rachianesthésie. Le chlorhydrate d'éphédrine est un sympathicomimétique de synthèse, agissant comme agoniste surtout indirect des récepteurs β_1 adrénergiques et à un bien moindre degré des récepteurs α ; il entraîne ainsi la libération de noradrénaline endogène par les terminaisons nerveuses post-ganglionnaires du système orthosympathique. L'éphédrine augmente la fréquence cardiaque et le débit cardiaque maternel, ce qui entraîne une augmentation des pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD). Elle traverse librement le placenta, sans effet vasoconstricteur sur la veine ou l'artère utérine. Après administration parentérale, l'éphédrine

est excrétée dans les urines sous forme inchangée pour 40 %. Sa demi-vie qui dépend du pH urinaire (elle augmente lorsque les urines sont alcalines) est de l'ordre de 3 heures. Sa durée d'action est longue.

Tableau 1 : D'après : Diemunsch P. [10]

	Ephédrine (Eph)	Phényléphrine (PhE)
Présentation	Chlorhydrate d'éphédrine Soluté injectable présenté en seringue pré remplie 3 mg.ml ⁻¹ (seringue de 10 ml) Facile d'utilisation	Néosynéphrine Ampoule de 1 ml = 5 mg Soluté injectable, à diluer pour concentration finale = 50 µg.ml ⁻¹ (0,05 mg.ml ⁻¹) facile à titrer
Classe pharmacothérapeutique	Sympathomimétique de synthèse	Sympathomimétique de synthèse
Mode d'action	Agoniste surtout INDIRECT → libération Noradrénaline endogène depuis terminaisons nerveuses post ganglionnaires du système orthosympathique Action β1 surtout (α moindre degré)	Agoniste α1 DIRECT → Vasoconstriction réseau vasculaire périphérique, sans activité chronotrope ou inotrope positive
Effet chez la mère	↑ FC et ↑ Débit cardiaque ± ↑ résistances vasculaires périphériques ↑ PAS et PAD Vasoconstriction réseau veineux et artères des muscles squelettiques) Effet antiémétique	↑ PAS et PAD ↓ FC réflexe, ↓ Débit cardiaque réversible sous parasympholytiques ↑ de la post-charge sans effet chronotrope + pourrait améliorer le débit coronaire.
Perfusion utéro placentaire	Traverse librement le placenta (rapport fœto-maternel ≈ 1) Perfusion UP préservée car pas d'innervation sympathique importante Pas d'effet constricteur sur veine et artère ombilicale	↓ DUP ↓ perfusion fœtale par vasoconstriction utéro placentaire chez l'animal.
Effets secondaires	HTA, TDR supra ventriculaire Mydriase/excitation psychomotrice Tachycardie fœtale si fortes doses Acidose fœtale si > 15-20 mg	Absence d'induction de tachycardie maternelle Meilleurs GDS néonataux Limite l'extension céphalique de RA par rapport à Eph
Elimination et métabolisme	Elimination urinaire sous forme inchangée (40 %) Demi-vie dépend du pH urinaire (si alcaline: ↑ x 2) = 3 heures Durée d'action longue : quelques heures Tachyphylaxie	Action rapide et brève Demi-vie d'élimination 3 heures
Rapport de puissance	3 mg	40-50 µg
Contre-indications relatives	Halogénés Cardiopathies rythmiques Tachycardie maternelle (> 90 bpm)	Altération fonction VG ↑ PAP ? Bradycardie indésirable (insuffisance valvulaire) Bradycardie maternelle (< 80 bpm)

1.3. LA PHÉNYLÉPHRINE (PHE)

L'unique présentation disponible en France est la Néosynéphrine-APHP, présentée en ampoule de 1 ml = 5 mg ; elle nécessite donc une dilution à 0,05 mg. ml⁻¹ (50 µg.ml⁻¹) pour l'usage clinique intraveineux. Ce type de manipulation peut être une source d'erreur et constitue sans doute un frein à son usage. La phényléphrine est également un sympathicomimétique de synthèse, agissant comme agoniste α_1 direct au niveau de la cellule effectrice vasculaire post-synaptique. Elle provoque ainsi une vasoconstriction du réseau vasculaire périphérique, sans effet inotrope ni chronotrope positif. Elle augmente la PAS et la PAD au prix d'une bradycardie réflexe. Son action est rapide et relativement brève (5 à 10 min) par voie IV en bolus ou perfusion. Elle est principalement métabolisée par la mono amine oxydase (MAO) et éliminée par voie urinaire. Chez l'animal (brebis gravide) sain (c'est-à-dire sans anomalie hémodynamique pré-existante), la phényléphrine a un effet vasoconstricteur qui diminue considérablement le débit sanguin au niveau utéro placentaire [16-18]. Cependant, dans l'espèce humaine, ces effets délétères vasoconstricteurs ne sont quasiment pas documentés et probablement insignifiants tout du moins dans le cadre des grossesses normales et des césariennes programmées. Une seule étude a rapporté une augmentation modeste de l'index de pulsatilité (IP) utéro placentaire mesuré par Doppler sous phényléphrine (versus éphédrine) ; cette augmentation de l'IP utéro-placentaire était non significative et sans conséquence sur les indices Doppler fœtaux [19].

2. CAS DE LA CÉSARIENNE PROGRAMMÉE

2.1. L'ÉPHÉDRINE

L'éphédrine a été longtemps le vasopresseur préféré pour la gestion de l'hypotension en obstétrique, en raison d'études sur la brebis gravide [8] montrant qu'il préserverait mieux le débit utéro-placentaire que les autres vasopresseurs [9, 20]. Différents modes d'administration d'éphédrine ont été étudiés : en perfusion continue [12-15, 21] ou par bolus IV [11]. Le bolus intermittent a longtemps été considéré comme la méthode de référence par de nombreux auteurs pour la prévention et le traitement de l'hypotension lors de la césarienne sous rachianesthésie. Puis, il a été démontré que l'administration en bolus seul ne suffisait pas à diminuer l'incidence des hypotensions : un bolus de 10 mg d'éphédrine ne parvenait pas à prévenir l'hypotension (l'incidence restait à 70 %) [22]. Ngan Kee et al. [23] ont comparé l'administration de 10, 20 ou 30 mg d'éphédrine intraveineuse prophylactique et ont retrouvé respectivement une incidence de l'hypotension de 80 et 85 % dans les groupes ayant reçu 10 ou 20 mg d'éphédrine. L'incidence de l'hypotension était significativement diminuée (35 %) dans le groupe qui recevait un bolus de 30 mg d'éphédrine, mais cette forte dose provoquait des hypertensions réactionnelles chez la moitié des parturientes. L'administration de l'éphédrine en débit continu n'a pas fait non plus la preuve d'une bonne efficacité. Ainsi, Olsen et al. [24] ont rapporté que l'administration d'éphédrine intraveineuse à débit continu (0,15 mg.kg⁻¹ puis 0,4 mg.kg⁻¹.h⁻¹) diminuait l'incidence de l'hypotension, mais de manière insuffisante. Même en utilisant des débits importants, l'incidence de l'hypotension restait élevée : jusqu'à 45 % pour un débit continu de 2 mg.min⁻¹ [21]. Au total, que ce soit en bolus ou en perfusion continue, l'éphédrine ne diminue pas notablement l'incidence des hypotensions lorsqu'elle est administrée en prophylaxie [25].

De plus, l'éphédrine peut entraîner des effets secondaires maternels (surtout lorsque des doses importantes sont employées), comme la survenue de tachycardies supra ventriculaires ou de troubles du rythme à type d'extrasystoles [26]. Par ailleurs, sur le plan fœtal, en plus d'une tachycardie [27], de nombreux auteurs ont rapporté des valeurs basses de pH ombilical après l'administration d'éphédrine [28-33], d'autant plus marquées que de fortes doses d'éphédrine avaient été utilisées [34]. Ces données ont été confirmées dans une méta-analyse mettant en évidence une tendance au développement d'une acidose fœtale dès que la dose totale d'éphédrine était supérieure à 15-20 mg [32]. Cet effet peut être expliqué par un fort passage transplacentaire de l'éphédrine et par un effet direct sur le fœtus (stimulation β adrénergique du foie fœtal et production de lactates) [33, 35]. La méta analyse de la Cochrane Data Base ne justifie pas non plus l'utilisation préférentielle de l'éphédrine qui a longtemps été préconisée [4].

Ainsi l'administration prophylactique d'éphédrine par bolus ou par débit continu ne permet pas de contrôler efficacement l'hypotension lors de la rachianesthésie pour césarienne programmée et elle peut de surcroît avoir des conséquences délétères maternelles et néonatales. Les recherches se sont donc orientées vers d'autres vasopresseurs [3].

2.2. LA PHÉNYLÉPHRINE

Ce vasopresseur a été initialement utilisé en deuxième intention, après échec de l'éphédrine pour corriger une hypotension pendant la césarienne. Il est alors apparu très efficace [15, 36]. La phényléphrine a été par la suite administrée de façon curative en première intention et a montré une efficacité au moins équivalente à celle de l'éphédrine [4, 19, 20, 37, 38], voire supérieure [33]. Sur le plan du bien être fœtal, de nombreuses études cliniques ont retrouvé de meilleurs pH ombilicaux artériels avec la phényléphrine par rapport à l'éphédrine [19, 20, 33, 37-39], même si le risque d'acidose fœtale vraie ($\text{pH} < 7,20$) n'apparaît pas in fine accru par l'emploi d'éphédrine [20]. Ces résultats sont cohérents avec le peu ou l'absence de modification des index de pulsatilité des artères utérines et ombilicale constatée après administration de phényléphrine lors de la césarienne [19, 20, 40]. Cliniquement, il n'a pas été retrouvé de différence pour les scores d'Apgar à 1 et 5 min entre les groupes « phényléphrine » et « éphédrine » [20, 38]. Par ailleurs, la phényléphrine semblerait diminuer l'incidence des nausées et vomissements sous RA par rapport à l'éphédrine [5, 33, 41-43], même si ce résultat paraît inconstant quand les études manquent de puissance [38].

Cependant, la phényléphrine n'est pas dénuée d'effets secondaires, le plus connu étant la survenue de bradycardies maternelles pouvant être sévères [20, 44, 45]. Son mécanisme de survenue est probablement baroréflexe. Cet effet secondaire a été décrit avec des doses curatives élevées [19] ou en perfusion prophylactique [21, 46]. Le taux de bradycardie peut atteindre 20 à 35 % [47, 46]. Alternativement, un des risques de l'emploi de la phényléphrine reste la survenue d'épisodes hypertensifs (> 120 % de la valeur de base de la pression artérielle) qui peuvent être par eux-mêmes délétères. Ainsi, dans l'étude d'Allen et al. lors d'une utilisation prophylactique de la phényléphrine, une fréquence d'hypertension artérielle atteignant 80 % a été notée dans un groupe recevant $100 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$; ce risque est bien moindre, mais reste non nul, quand la phényléphrine n'est employée qu'en curatif (= 10 % dans le groupe prophylactique « placebo ») [46]. Cependant, ces épisodes hypertensifs ne semblent pas être plus fréquents qu'avec l'éphédrine [20].

Le mode optimal d'administration de la phényléphrine reste encore à définir. En effet, l'administration par bolus, si elle est simple d'utilisation, reste assez aléatoire car le dosage optimal est encore inconnu. De récentes études se sont attachées à déterminer la DE90 [48] et la DE95 [49] de la phényléphrine. Leurs résultats expliquent ainsi pourquoi certaines études n'ont pas su faire la preuve de la supériorité de la phényléphrine sur l'éphédrine [21, 35, 38]. En effet, la DE95 en prévention de l'hypotension estimée par l'équipe de Tanaka et al. était de 159 μg (IC95 % : 122–371 μg). Pour George et al. la DE90 de la phényléphrine en traitement de l'hypotension artérielle était de 147 μg (IC95 % : 98–222 μg). Ces doses sont ainsi supérieures à celles classiquement utilisées. Intuitivement, on a pu penser que la survenue de bradycardie sous phényléphrine pouvait être favorisée par l'administration de trop fortes doses en bolus [50]. Une administration en débit continu a donc été proposée. Une perfusion par titration entre 25 et 100 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ a été considérée comme efficace pour maintenir la pression artérielle maternelle [8, 33, 43]. Cependant, seules deux études ont étudié précisément différents débits d'administration prophylactique de la phényléphrine, en termes d'efficacité et d'effets secondaires maternels et fœtaux [46, 51]. Allen et al. [46] ont comparé dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo quatre débits fixes de phényléphrine (25, 50, 75 et 100 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) en prévention de l'hypotension artérielle survenant sous rachianesthésie chez 101 parturientes. Les débits qui permettaient une meilleure stabilité hémodynamique tout en évitant les poussées hypertensives étaient 25 et 50 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$; les autres effets secondaires (bradycardie maternelle, nausées et vomissements et pH ombilical bas) ne différaient pas par rapport aux 2 autres groupes (75 et 100 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) qui utilisaient des débits de phényléphrine plus élevés. Cependant, l'intérêt d'un débit fixe reste discutable et un débit continu adapté de façon titrée aux variations de pression artérielle individuelle semblerait plus pertinent.

Au cours de la césarienne programmée sous RA, une diminution significative du débit cardiaque était constatée sous perfusion de phényléphrine (0,25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) versus placebo lorsqu'il était mesuré de façon invasive [44]. Dans une autre étude utilisant le Doppler suprasternal, le débit cardiaque diminuait également de façon significative et de façon proportionnelle au débit de phényléphrine utilisé (jusqu'à 22 % de diminution pour une perfusion de 100 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) [51]. De même, dans l'étude de Dyer et al. comparant les effets hémodynamiques de bolus d'éphédrine et de phényléphrine [50], les bolus de phényléphrine entraînaient une diminution du débit cardiaque maternel très fortement corrélée avec les modifications de fréquence cardiaque. Ces trois groupes d'auteurs concluaient donc que de faibles bolus ou débits de phényléphrine étaient les mieux à même de restaurer les résistances vasculaires systémiques et le débit cardiaque, quand l'hypotension était associée à une vasodilatation et à une augmentation partielle du débit cardiaque compensatoire lors de la rachianesthésie. Les perfusions continues de forts débits de phényléphrine qui entraînent des bradycardies sinusales devraient ainsi être évitées [44, 51]. En effet, la fréquence cardiaque reste le meilleur reflet du débit cardiaque, en l'absence de monitoring dans la pratique courante [5, 50, 51]. Par ailleurs, pour ces auteurs, l'éphédrine resterait un meilleur choix en cas d'hypotension associée à une bradycardie sévère reflétant une diminution du débit cardiaque [50].

L'association de la phényléphrine à l'éphédrine pourrait alors représenter une alternative intéressante. En effet, l'addition de phényléphrine dans une perfusion

d'éphédrine prophylactique (comparée à l'éphédrine seule) a permis de mieux contrôler l'hémodynamique maternelle et notamment de réduire de moitié l'incidence des hypotensions [26]. Les pH ombilicaux veineux et artériels étaient également meilleurs dans le groupe éphédrine-phényléphrine que dans le groupe éphédrine [26, 41]. Par ailleurs, le risque de bradycardie maternelle observée avec la phényléphrine seule paraissait réduit grâce aux effets chronotropes positifs de l'éphédrine associée [20, 21]. L'association phényléphrine-éphédrine proposée était de $50 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ et $3 \text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ en bolus de 1 à 3 ml pour une fréquence cardiaque maternelle de base $< 70\text{-}80 \text{ b/min}$. En revanche, la phényléphrine seule ($50 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) était préconisée pour les patientes ayant une fréquence cardiaque de base plutôt élevée ($> 80\text{-}90 \text{ b/min}$) [26]. Cette association de vasopresseurs a permis aussi de diminuer les nausées et les vomissements [26, 43], bien que ce bénéfice n'ait pas été retrouvé dans l'étude ultérieure de Cooper et al. [41]. Cependant, l'hypotension peut rester trop fréquente et le risque de nausées trop élevé, même avec la phényléphrine associée à l'éphédrine, surtout lorsque le ratio phényléphrine/éphédrine est trop faible [43].

En pratique clinique, au cours de la césarienne programmée sous rachianesthésie, le maintien de la fréquence cardiaque de base apparaît comme un objectif fondamental (avec bien sûr le maintien de la pression artérielle). Dans la plupart des cas, cet objectif peut être atteint par l'emploi de bolus de phényléphrine. Une alternative consiste en la perfusion continue de phényléphrine à des débits variables, associée à des bolus de secours de phényléphrine (ou de faibles doses d'éphédrine en fonction de la fréquence cardiaque) en réponse à de faibles hypotensions artérielles. Ces stratégies ont pour objectif de corriger la pression artérielle et le débit cardiaque simultanément et de maintenir ainsi les valeurs physiologiques hémodynamiques de base [5]. Par ailleurs, le maintien de la pression artérielle moyenne (plutôt que systolique) est probablement un critère plus pertinent et plus exigeant [3, 52].

3. CAS DE LA CÉSARIENNE EN URGENCE

La césarienne pratiquée en urgence diffère de la césarienne programmée à la fois de par le contexte (en cours de travail, ou en extrême urgence avec alors un temps rachianesthésie-extraction très court, voire hémorragique par exemple), les particularités hémodynamiques des patientes (pré-éclamptiques, pathologies en décompensation) et le statut fœtal (en souffrance, prématurés, ou de petit poids de naissance). Ainsi le retentissement hémodynamique d'une technique d'anesthésie est beaucoup plus difficile à anticiper et à analyser.

Dans une étude utilisant un Doppler suprasternal pour évaluer les variations de débit cardiaque associées à des perfusions de 25, 50, $100 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ de phényléphrine durant des RA pour césariennes programmées, Stewart et al. ont constaté qu'une perfusion de phényléphrine à $100 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 20 minutes réduisait la fréquence cardiaque de 80 à 58 b/min et le débit cardiaque de $5,1$ à $4 \text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ [51]. La bradycardie serait ainsi le reflet de la baisse du débit cardiaque maternel. De ce débit cardiaque dépend directement le débit sanguin utérin et donc l'oxygène délivré au fœtus, d'autant plus qu'il n'a pas de capacité de stockage de l'oxygène. Si cette baisse du débit cardiaque, constatée lors des césariennes programmées dont l'hypotension était traitée par la phényléphrine [44], n'a pas de retentissement clinique ni gazométrique sur un fœtus à terme indemne de pathologie, il n'en est pas forcément de même pour un fœtus prématuré ou extrait

en contexte de « souffrance fœtale aiguë ». De plus, il n'existe pas d'études employant des marqueurs de bien-être fœtal à plus long terme que l'Apgar ou le pH ombilical, hormis l'étude de Prakash et al. [38]. Cette étude avait certes rapporté des scores neurocomportementaux néonataux (« NACS ») similaires entre les 2 groupes « phényléphrine » et « éphédrine » 2-4 h, 24 h et 48 h après la naissance ; cependant, elle avait été réalisée en contexte de césarienne programmée, de grossesse normale, avec des durées rachianesthésie-extraction courtes (14 ± 3 min) et des doses moyennes de vasopresseurs modestes ($12,5 \pm 5,1$ mg d'éphédrine et 160 ± 60 µg de phényléphrine).

Inversement, l'administration d'éphédrine seule pour traiter l'hypotension survenant au cours d'une césarienne pour un fœtus déjà en souffrance et en acidose paraît difficilement recommandable sans littérature dans ce contexte, vu les nombreuses études en contexte eutocique et programmée ayant mis en évidence des valeurs basses de pH ombilical avec ce vasopresseur [20, 28-31, 33]. Récemment, deux études cliniques se sont attachées à étudier la phényléphrine et l'éphédrine dans ce contexte de césarienne non programmée. Dans une étude randomisée sur 204 patientes, ASA I ou II, ayant bénéficié d'une césarienne à terme, non programmée, sous rachianesthésie, les scores néonataux d'Apgar et les pH ombilicaux n'étaient pas différents dans le groupe phényléphrine par rapport au groupe éphédrine [53]. Cependant, dans le groupe ayant reçu de l'éphédrine, les lactates fœtaux étaient discrètement plus élevés ($2,6$ vs $2,4$ mmol.l⁻¹ en artériel) et les patientes présentaient davantage de nausées et de vomissements ($12,7$ % vs $3,9$ %). Dans le sous-groupe de césariennes pour probable souffrance fœtale ($n = 48$), la seule différence retrouvée était une PO₂ fœtale plus basse ($2,0$ kPa) dans le groupe phényléphrine versus le groupe éphédrine ($2,4$ kPa), mais sans traduction clinique (pas de différence pour les scores d'Apgar ni pour le nombre d'admissions en réanimation néonatale). Ces résultats sont en contradiction avec la littérature expérimentale où la phényléphrine entraînait une augmentation du taux de lactates fœtaux lorsqu'elle avait été administrée chez des brebis dont le fœtus était préalablement en hypoxémie [54]. Il convient néanmoins de noter que la dose totale de vasopresseurs requise était faible en comparaison avec celle habituellement rapportée pour des césariennes programmées : ≤ 500 µg pour 90 % des patientes du groupe phényléphrine (et ≤ 50 mg pour 98 % des patientes du groupe éphédrine) ; ceci confirme que les patientes en travail sont moins sujettes à l'hypotension lors de la césarienne sous rachianesthésie [53]. La deuxième étude clinique disponible [55] est une étude rétrospective sur 385 césariennes urgentes pour suspicion de souffrance fœtale aiguë. Parmi les patientes, 115 n'avaient pas reçu de vasopresseurs, 122 de l'éphédrine et 148 de la phényléphrine. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence de pH ombilicaux entre les 3 groupes ni de différence d'incidence d'acidose néonatale (= pHa < 7,20). Le seul facteur prédictif indépendant d'acidose était les anomalies du rythme cardiaque fœtal. Cependant, la dose médiane d'éphédrine reçue avant l'incision n'était que de 12 mg, alors que par comparaison la dose médiane d'éphédrine administrée par ces auteurs pour une césarienne programmée était environ le quadruple (52 mg). Les auteurs mentionnent que ceci pourrait être dû notamment au pourcentage élevé de patientes en travail ou en terme prématuré dans ce collectif (78 %), car il a été constaté que ces 2 catégories de parturientes présentaient moins d'hypotension et moins de besoins en éphédrine que des parturientes à terme et

non en travail. Ces besoins réduits en vasopresseurs sont aussi constatés chez les pré-éclamptiques également présentes dans ce collectif de grossesses à risque. En effet, chez les patientes pré-éclamptiques sévères, il apparaît que la diminution de la pression artérielle moyenne reste modérée après rachianesthésie pour césarienne et que les modifications du débit cardiaque sont minimales [56]. Dans cette étude de Dyer et al. la phényléphrine permettait de restaurer efficacement la pression artérielle avec un effet minime sur le débit cardiaque. Les besoins moindres en vasopresseurs des patientes pré-éclamptiques avaient également été mis en évidence dans d'autres études cliniques [57-59]. D'autres études seront néanmoins nécessaires chez ce type de parturientes afin de préciser le vasopresseur idéal [35]. A l'heure actuelle, il n'existe cependant pas d'argument convaincant pour recommander la phényléphrine plutôt que l'éphédrine dans ce contexte d'urgence et/ou de travail, contrairement à la césarienne programmée à terme, dès lors que la dose totale d'éphédrine demeure modérée (< 15-20 mg).

CONCLUSION

La gestion de l'hypotension artérielle lors de la césarienne programmée réalisée sous rachianesthésie passe par l'emploi de doses modérées d'anesthésiques locaux, par un remplissage vasculaire adapté et surtout par l'emploi d'un vasopresseur : la phényléphrine. Celle-ci doit être titrée par petits bolus ou perfusée en continu entre 25 et 50 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ initialement, pour maintenir la pression artérielle systolique proche de 100 % de sa valeur de base ; l'objectif est de limiter le risque et l'intensité de l'hypotension, ainsi que celui des nausées-vomissements et d'optimiser également les pH néonataux. L'éphédrine peut être utilisée alors en deuxième intention ou en combinaison avec la phényléphrine pour empêcher une diminution trop importante de la fréquence cardiaque.

En revanche, pour la césarienne réalisée en contexte de travail, d'urgence ou chez un fœtus en acidose, la phényléphrine n'a pas fait la preuve de sa supériorité dans les rares études spécifiques disponibles.

Pour finir, l'objectif de maintien de la pression artérielle ne doit pas nous faire oublier que le débit cardiaque est probablement au moins aussi important à conserver. Les monitorages non invasifs pourraient donc prendre une place importante dans un proche avenir mais ceci reste cependant à préciser.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Benhamou D, Wong C. Neuraxial anesthesia for cesarean delivery: what criteria define the "optimal" technique? *Anesth Analg* 2009;109:1370-3
- [2] Mercier FJ, Bonnet MP, De la Dorie A, Moufouki M, Banu F, Hanaf A, Edouard D, Roger-Christoph S. [Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:688-93
- [3] Bonnet MP, Le Gouez A, Mercier FJ. Hypotension et rachianesthésie pour césarienne: vasopresseurs, amidons et cristalloïdes: MAPAR, 2008
- [4] Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002251
- [5] Dyer RA, Reed AR. Spinal hypotension during elective cesarean delivery: closer to a solution. *Anesth Analg* 2010;111:1093-5

- [6] Sharwood-Smith G, Drummond GB. Hypotension in obstetric spinal anaesthesia: a lesson from pre-eclampsia. *Br J Anaesth* 2009;102:291-4
- [7] Allen TK, Muir HA, George RB, Habib AS. A survey of the management of spinal-induced hypotension for scheduled cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:356-61
- [8] Smiley RM. Burden of proof. *Anesthesiology* 2009;111:470-2
- [9] Tong C, Eisenach JC. The vascular mechanism of ephedrine's beneficial effect on uterine perfusion during pregnancy. *Anesthesiology* 1992;76:792-8
- [10] Diemunsch P, Samain E. Rachianesthésie pour césarienne. In: Masson, ed. *Anesthésie-réanimation obstétricale*: Elsevier, 2009:100-
- [11] Datta S, Alper MH, Ostheimer GW, Weiss JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1982;56:68-70
- [12] Jackson R, Reid JA, Thorburn J. Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at caesarean section. *Br J Anaesth* 1995;75:262-5
- [13] Husaini SW, Russell IF. Volume preload: lack of effect in the prevention of spinal-induced hypotension at caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1998;7:76-81
- [14] Kang YG, Abouleish E, Caritis S. Prophylactic intravenous ephedrine infusion during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1982;61:839-42
- [15] Morgan P. The role of vasopressors in the management of hypotension induced by spinal and epidural anaesthesia. *Can J Anaesth* 1994;41:404-13
- [16] James FM, 3rd, Greiss FC, Jr., Kemp RA. An evaluation of vasopressor therapy for maternal hypotension during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1970;33:25-34
- [17] Ralston DH, Shnider SM, DeLorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1974;40:354-70
- [18] McGrath JM, Chestnut DH, Vincent RD, DeBruyn CS, Atkins BL, Poduska DJ, Chatterjee P. Ephedrine remains the vasopressor of choice for treatment of hypotension during ritodrine infusion and epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1994;80:1073-81; discussion 28A
- [19] Thomas DG, Robson SC, Redfern N, Hughes D, Boys RJ. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth* 1996;76:61-5
- [20] Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002;94:920-6, table of contents
- [21] Hall PA, Bennett A, Wilkes MP, Lewis M. Spinal anaesthesia for caesarean section: comparison of infusions of phenylephrine and ephedrine. *Br J Anaesth* 1994;73:471-4
- [22] Tsen LC, Boosalis P, Segal S, Datta S, Bader AM. Hemodynamic effects of simultaneous administration of intravenous ephedrine and spinal anesthesia for cesarean delivery. *J Clin Anesth* 2000;12:378-82
- [23] Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB, Lau TK, Gin T. A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000;90:1390-5
- [24] Olsen KS, Feilberg VL, Hansen CL, Rudkjøbing O, Pedersen T, Kyst A. Prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1994;3:20-4
- [25] King SW, Rosen MA. Prophylactic ephedrine and hypotension associated with spinal anesthesia for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 1998;7:18-22
- [26] Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001;95:668-74
- [27] Ngan Kee WD, Lau TK, Khaw KS, Lee BB. Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001;95:307-13
- [28] Chan WS, Irwin MG, Tong WN, Lam YH. Prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: ephedrine infusion versus fluid preload. *Anaesthesia* 1997;52:908-13

- [29] Shearer V, Ramin SM, Wallace DH, Dax JS, Gilstrap LC, 3rd. Fetal effects of prophylactic ephedrine and maternal hypotension during regional anesthesia for cesarean section. *J Matern Fetal Med* 1996;5:79-84
- [30] Hughes SC, Ward MG, Levinson G, Shnider SM, Wright RG, Gruenke LD, Craig JC. Placental transfer of ephedrine does not affect neonatal outcome. *Anesthesiology* 1985;63:217-9
- [31] Rout CC, Rocke DA, Brijball R, Koovarjee RV. Prophylactic intramuscular ephedrine prior to caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:448-52
- [32] Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004;98:483-90, table of contents
- [33] Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111:506-12
- [34] Rolbin SH, Cole AF, Hew EM, Pollard A, Virgint S. Prophylactic intramuscular ephedrine before epidural anaesthesia for caesarean section: efficacy and actions on the fetus and newborn. *Can Anaesth Soc J* 1982;29:148-53
- [35] Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:304-9
- [36] Taylor JC, Tunstall ME. Dosage of phenylephrine in spinal anaesthesia for caesarean section. *Anaesthesia* 1991;46:314-6
- [37] Moran DH, Perillo M, LaPorta RF, Bader AM, Datta S. Phenylephrine in the prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean delivery. *J Clin Anesth* 1991;3:301-5
- [38] Prakash S, Pramanik V, Chellani H, Salhan S, Gogia AR. Maternal and neonatal effects of bolus administration of ephedrine and phenylephrine during spinal anaesthesia for caesarean delivery: a randomised study. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:24-30
- [39] LaPorta RF, Arthur GR, Datta S. Phenylephrine in treating maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean delivery: effects on neonatal catecholamine concentrations, acid base status and Apgar scores. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:901-5
- [40] Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P, Jouppila R, Hollmen AI. Ephedrine and phenylephrine for avoiding maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean section. Effects on uteroplacental and fetal haemodynamics. *Int J Obstet Anesth* 1992;1:129-34
- [41] Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2002;97:1582-90
- [42] Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, Lee BB. Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004;98:815-21
- [43] Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg* 2008;107:1295-302
- [44] Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology* 2008;109:856-63
- [45] Gambling DR, McLaughlin KR. Ephedrine and phenylephrine use during cesarean delivery. *Anesthesiology* 2010;112:1287-8; author reply 8-94
- [46] Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010;111:1221-9
- [47] Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth* 2004;92:469-74
- [48] George RB, McKeen D, Columb MO, Habib AS. Up-down determination of the 90% effective dose of phenylephrine for the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010;110:154-8

- [49] Tanaka M, Balki M, Parkes RK, Carvalho JC. ED95 of phenylephrine to prevent spinal-induced hypotension and/or nausea at elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:125-30
- [50] Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, Arcache MJ, Hodges O, Lombard CJ, Greenwood J, James MF. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111:753-65
- [51] Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2010;111:1230-7
- [52] Cooper DW. Effect of vasopressors on systolic, mean and diastolic arterial pressure during spinal anaesthesia in pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:90-2
- [53] Ngan Kee WD, Khaw KS, Lau TK, Ng FF, Chui K, Ng KL. Randomised double-blinded comparison of phenylephrine vs ephedrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for non-elective Caesarean section*. *Anaesthesia* 2008;63:1319-26
- [54] Erkinaro T, Kavasmaa T, Pakkila M, Acharya G, Makikallio K, Alahuhta S, Rasanen J. Ephedrine and phenylephrine for the treatment of maternal hypotension in a chronic sheep model of increased placental vascular resistance. *Br J Anaesth* 2006;96:231-7
- [55] Cooper DW, Sharma S, Orakkan P, Gurung S. Retrospective study of association between choice of vasopressor given during spinal anaesthesia for high-risk caesarean delivery and fetal pH. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:44-9
- [56] Dyer RA, Piercy JL, Reed AR, Lombard CJ, Schoeman LK, James MF. Hemodynamic changes associated with spinal anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia. *Anesthesiology* 2008;108:802-11
- [57] Aya AG, Mangin R, Vialles N, Ferrer JM, Robert C, Ripart J, de La Coussaye JE. Patients with severe preeclampsia experience less hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery than healthy parturients: a prospective cohort comparison. *Anesth Analg* 2003;97:867-72
- [58] Aya AG, Vialles N, Tanoubi I, Mangin R, Ferrer JM, Robert C, Ripart J, de La Coussaye JE. Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005;101:869-75
- [59] Clark VA, Sharwood-Smith GH, Stewart AV. Ephedrine requirements are reduced during spinal anaesthesia for caesarean section in preeclampsia. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:9-13