

Anesthésie de la femme enceinte en dehors du contexte obstétrical

Dr Marie-Pierre Bonnet¹²³, M.D., Ph.D.

1 : Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital Cochin, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

2 : INSERM U1153, Equipe EPOPé, Recherche en Epidémiologie Obstétricale Périnatale et Pédiatrique, Centre de Recherche Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité.

3 : DHU Risques et grossesse, Paris.

Auteur correspondant : Dr Marie-Pierre Bonnet, M.D., Ph.D.

Email : marie-pierre.bonnet@aphp.fr

Aucun conflit d'intérêt

Points Essentiels

- 1% des femmes sont opérées en cours de grossesse.
- Les modifications physiologiques associées à la grossesse induisent des modifications pharmacologiques des agents anesthésiques qui doivent être prises en compte.
- Bien que certains agents anesthésiques, comme le protoxyde d'azote, soient tératogènes chez l'animal, aucun agent anesthésique n'est responsable de tératogénicité chez l'Homme.
- Les risques maternels et fœtaux sont principalement associés à l'anesthésie générale chez la femme enceinte, l'anesthésie locorégionale doit donc être privilégiée dans ce contexte.
- Les risques de fausse couche, de mort fœtale, de retard de croissance et d'accouchement prématuré sont significativement augmentés dans le contexte de la chirurgie en cours de grossesse. Cependant il est impossible de dissocier la responsabilité de l'anesthésie de celle de la pathologie en elle même, ou encore de l'acte chirurgical, dans la survenue de ces complications.
- La chirurgie programmée n'est pas recommandée en cours de grossesse.
- Si un acte chirurgical ne peut être repoussé après la grossesse, il doit être préférentiellement réalisé au cours du 2^e trimestre.
- La prise en charge anesthésique des femmes enceintes comporte deux objectifs majeurs: la stabilité hémodynamique maternelle et la prévention de l'hypoxémie maternelle.
- La décision d'extraction fœtale doit être prise au cas par cas, en fonction du terme de la grossesse et de la sévérité de l'atteinte maternelle.
- Les techniques coelioscopiques réalisées dans des conditions appropriées au contexte doivent être privilégiées chez la femme enceinte en cas de chirurgie avant 26 semaines d'aménorrhée.

Introduction

La réalisation d'une chirurgie en cours de grossesse n'est pas exceptionnelle, avec une incidence comprise entre 0,75 et 2% des grossesses. Par ailleurs cette incidence est très probablement sous-estimée du fait de l'absence de réalisation systématique de test de grossesse avant tout acte chirurgical [1]. Heureusement cette situation est associée dans la plupart des cas à des issues maternelles et fœtales favorables, à condition que la prise en charge soit adaptée.

Une chirurgie peut être indiquée à n'importe quel stade de grossesse, le plus souvent au 1^{er} trimestre (42%), puis au deuxième (35%), et plus rarement au troisième trimestre (23%) [2]. L'anesthésie dans ce contexte comporte certaines particularités. En particulier, la technique préconisée dépend du terme de la grossesse, mais surtout doit prendre en compte les modifications physiologiques et pharmacologiques associées à la grossesse. Les risques fœtaux potentiels associés à l'anesthésie en cours de grossesse sont essentiellement l'hypoxie fœtale, la fausse couche ou mort fœtale, ou l'accouchement prématuré en fonction du terme de grossesse, et dans une bien moindre mesure la tératogénicité. Cependant la responsabilité de l'anesthésie dans ces complications fœtales est impossible à dissocier de celle de la chirurgie ou encore de la pathologie sous-jacente ayant nécessité l'intervention. Il n'existe pas de recommandations françaises spécifiques sur la question, mais des recommandations de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* sont disponibles et ont été réactualisées en 2015. Elles rappellent notamment l'importance de l'approche multidisciplinaire pour assurer une sécurité optimale à la fois de la mère et de l'enfant [3].

1. Modifications pharmacologiques liées à la grossesse

Les données sur les spécificités pharmacologiques secondaires à la grossesse sont rares. Pourtant la pharmacologie des médicaments peut être modifiée par les modifications physiologiques et hormonales observées en cours de grossesse. En particulier la biodisponibilité, la distribution et la clairance de nombreuses molécules peuvent être perturbées chez la femme enceinte.

Concernant la biodisponibilité, des modifications d'activités enzymatiques au niveau du foie modifient l'absorption et le métabolisme des produits et peuvent augmenter l'activation de prodrogues. La biodisponibilité des drogues à premier passage hépatique peut être abaissée. Suite à la prise de poids maternelle, le volume de distribution des médicaments est augmenté; par conséquent généralement des doses plus élevées sont nécessaires chez la femme enceinte. Par ailleurs, l'augmentation du volume plasmatique induit une diminution de la concentration plasmatique des protéides et une augmentation du volume de distribution des produits hydrosolubles, abaissant les concentrations au pic et à l'état stable. L'augmentation du débit cardiaque au cours de la grossesse induit une augmentation de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire. La clairance est donc augmentée et entraîne une baisse des concentrations tissulaires en l'absence d'adaptation des doses. Comme à la fois le volume de distribution et la clairance augmentent en cours de grossesse, les modifications de la demi-vie pour une drogue donnée sont donc imprévisibles.

Pour chaque drogue, le transfert placentaire passif dépend de la liposolubilité, de la charge, du poids moléculaire et du gradient de concentration au travers des membranes. Le ratio fœtus/mère (F/M) est utilisé pour décrire le transfert placentaire des médicaments. Habituellement, les produits qui traversent la barrière cérébrale traversent le placenta. Le transfert placentaire des médicaments dépend aussi des modifications de l'équilibre acido-basique maternel et/ou fœtal. Par exemple, la xylocaïne, est une base faible qui est captée par le fœtus dans un contexte d'acidose, ce qui peut conduire à une toxicité fœtale. Le placenta exprime également des enzymes métaboliques qui peuvent augmenter le métabolisme de certaines drogues comme la dexaméthasone [4] ou le rémifentanyl [5]. Chez le fœtus, le débit de filtration glomérulaire et le métabolisme hépatique sont réduits et associés à une augmentation des liquides extracellulaires. Par conséquent, la demi-vie et la durée d'action des produits sont prolongées.

1.1 Produits analgésiques

La pharmacocinétique des analgésiques est significativement modifiée par la grossesse. Le paracétamol est prescrit très fréquemment chez la femme enceinte, et en particulier pour l'analgésie postopératoire. L'absorption et la biodisponibilité d'une dose standard de paracétamol ne sont pas modifiées par la grossesse [6]. Des études épidémiologiques récentes ont jeté le doute sur des risques de troubles du comportement ou du développement

neurologique et sur le risque d'asthme chez l'enfant associés à l'administration répétée de paracétamol chez la mère pendant la grossesse [7,8]. Mais ces associations sont probablement partiellement, si ce n'est entièrement expliquées par des facteurs confondants [9].

Les AINS sont contre indiqués pour l'analgésie postopératoire de la femme enceinte du fait de risque de fausse couche associé à leur utilisation au cours du 1er trimestre et du risque d'oligoamnios et de fermeture du canal artériel au cours du 3e trimestre [10,11].

L'utilisation des opioïdes chez la femme enceinte a augmenté au cours du temps [12]. L'utilisation de codéine doit être prudente du fait du métabolisme augmenté de cette prodrogue induisant une élévation du pic de concentration. Inversement, l'induction du cytochrome CYP3A4 associée à la grossesse augmente le métabolisme de la morphine en drogues inactives et réduit les concentrations maternelles. Par conséquent, l'utilisation de morphine chez la femme enceinte nécessite une augmentation des doses et/ou une diminution de l'intervalle entre les doses.

1.2 Drogues hypnotiques

Le thiopental a été la première drogue utilisée pour induire une anesthésie générale chez la femme enceinte. Le volume de distribution et la clairance du thiopental sont augmentées en cours de grossesse, ce qui résulte en une baisse de la concentration plasmatique, mais avec une efficacité plus élevée [13]. Par conséquent, aucune adaptation des doses n'est nécessaire. Cependant du fait de la non disponibilité aux Etats-Unis du thiopental et de son prix de plus en plus élevé dans plusieurs pays européens, il tend à être remplacé par le propofol.

Les modifications pharmacocinétiques du propofol liées à la grossesse sont mal connues. Des études sur l'utilisation du propofol dans le contexte de la césarienne suggèrent que les concentrations maternelles de propofol dépendent de l'albuminémie; par conséquent, la fraction libre du propofol est supposée augmenter au cours de la grossesse. Par ailleurs, chez 10 femmes opérées de césarienne sous anesthésie générale par AIVOC propofol-rémifentanyl, 6 nouveau-nés ont présentés une dépression respiratoire à la naissance [14].

1.3 Curares

Le métabolisme de la succinylcholine et du mivacurium est ralenti du fait d'une baisse de 30% des concentrations plasmatiques maternelles de cholinestérases à partir de la 10^e semaine de grossesse et jusqu'à 6 semaines en postpartum. Il n'est cependant pas nécessaire de modifier les doses du fait de l'augmentation concomitante du volume de distribution [15]. Le transfert placentaire des curares est très faible. Une flaccidité peut être parfois pourtant observée chez les fœtus avec des pseudo-cholinestérases atypiques.

Concernant les curares non dépolarisants, ils sont largement ionisés au pH physiologique, ce qui conduit à un faible transfert trans-placentaire [16].

1.4 Autres drogues utilisées en anesthésie

La grossesse est associée à une augmentation de la sensibilité aux anesthésiques locaux administrés par voie neuraxiale. La diminution de la liaison aux protéines plasmatiques entraîne une augmentation de la fraction libre des anesthésiques locaux, et donc du risque de toxicité en cas de doses élevées [17]. Une poche d'intra-lipides doit donc toujours être disponible à proximité lorsque l'on utilise des anesthésiques locaux chez une femme enceinte.

La pharmacocinétique des antibiotiques est également modifiée. La liaison protidique est abaissée, mais de manière insuffisante pour contrecarrer la réduction en concentration libre secondaire à l'augmentation du volume de distribution et à l'augmentation de la clairance rénale. Par exemple, concernant la céfazoline, une dose initiale plus élevée (2g) et des réinjections plus fréquentes (toutes les 3 à 6h) sont nécessaires au maintien d'une concentration plasmatique adéquate for [18].

Suite à l'augmentation du débit de perfusion hépatique, à l'induction enzymatique et à l'augmentation de la clairance rénale, le pic de concentration plasmatique de l'héparine chez la mère est abaissé de 50% par rapport à une femme non enceinte ; des doses plus élevées sont donc généralement nécessaires [19]. Cependant la baisse de l'activité du facteur Xa est très difficilement prévisible, et la surveillance de l'activité antiXa est recommandée chez la femme enceinte qui reçoit un traitement curatif par héparine.

La pharmacocinétique de l'ondansétron n'est pas modifiée au cours de la grossesse. Il faut toutefois relever que ce médicament traverse la barrière placentaire avec un ratio M/F de 0.41

à l'équilibre. Par ailleurs son utilisation est contre-indiquée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse du fait d'une augmentation du risque de fente labio-palatine associée [20].

2. Risques maternels de l'anesthésie chez la femme enceinte en dehors du contexte obstétrical

L'anesthésie de la femme enceinte en dehors du contexte obstétrical comporte des risques spécifiques pour la mère, en lien avec les modifications physiologiques observées en cours de grossesse.

2.1 Mémorisation

Un audit anglais récent réalisé au Royaume-Uni rapporte que l'anesthésie en obstétrique est associée à un taux plus élevé de mémorisation accidentelle en cours d'anesthésie générale par rapport à la population générale, avec une incidence estimée autour de 1/670 procédures [21]. En effet, plusieurs facteurs de risque de mémorisation sont retrouvés dans ce contexte: induction séquence rapide, prise en charge des voies aériennes difficiles, utilisation de thiopental et curarisation.

2.2 Syndrome d'inhalation

A l'encontre d'un dogme ancien, il est actuellement bien démontré que la vidange gastrique n'est pas retardée chez la femme enceinte par rapport à la population générale [22]. Cependant, la grossesse entraîne une incompétence du sphincter inférieur de l'oesophage et une déviation gastrique qui expliquent la fréquence élevée de reflux gastrique et le risque augmenté d'inhalation dans un contexte d'anesthésie générale par rapport à la population générale [23]. Il existe une controverse quant au terme à partir duquel une femme enceinte doit être considérée comme à risque significatif d'inhalation. En théorie, à partir de 20 semaines d'aménorrhée, toute femme enceinte devrait être considérée à risque d'inhalation. Pour prévenir cette complication, l'association d'une prophylaxie antiacide et d'une induction

séquence rapide est donc recommandée pour l'anesthésie générale chez la femme enceinte [24].

2.3 Risques de difficultés de prise en charge des voies aériennes et d'intubation

Une incidence plus élevée de difficultés dans la prise en charge des voies aériennes supérieures et de l'intubation sont classiquement rapportées dans la population des femmes enceintes et s'explique par l'œdème des voies aériennes et par la prise de poids des mères. [25]). Une récente étude prospective de cohorte rapporte que la grossesse chez des femmes en bonne santé est associée à une réduction significative de l'aire pharyngée, ainsi qu'à une augmentation significative du score de Mallampati entre le 1^{er} et le 3^e trimestres de grossesse [26]. Dans une étude cas-témoins nationale provenant du Royaume-Uni, l'incidence d'échec d'intubation oro-trachéale au sein de la population obstétricale était de 1/224 (IC95% 179-281) ; les facteurs prédictifs indépendants d'échec d'intubation étaient l'âge maternel et l'indice de masse corporelle [27]. Les premières recommandations sur la prise en charge d'une intubation difficile spécifiquement dédiées à la population obstétricale ont été publiées en 2015 par l'*Obstetric Anaesthetics Association* (OAA) au Royaume-Uni [28]. Par rapport aux recommandations dans la population générale, il est rappelé qu'une attention particulière doit être donnée à l'anticipation, au travail d'équipe, et aux compétences aussi bien techniques que non techniques. Ces recommandations ont l'avantage de clarifier les priorités potentiellement conflictuelles entre la mère et l'enfant à naître.

2.4 Risque d'hypoxémie maternelle

Du fait de l'augmentation des besoins métaboliques, la grossesse induit des modifications importantes des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires qui doivent être prises en compte en cas d'anesthésie chez la femme enceinte. En réponse aux besoins augmentés en oxygène, une hyperventilation maternelle est observée dès le premier trimestre de grossesse, avec une augmentation de la ventilation alvéolaire et une alcalose respiratoire physiologique. Cette hyperventilation accélère l'induction par les gaz halogénés. Une baisse de 30 à 40% de la MAC est également observée [29]. L'augmentation du volume utérin induit par ailleurs une baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle. Par conséquent, la durée d'apnée tolérée par une femme enceinte est raccourcie, et les risques d'hypoxémie rapide et d'acidose lors des périodes d'hypoventilation et d'apnée sont augmentés [30].

Tous les risques maternels sont principalement associés à l'anesthésie générale. Par conséquent, l'anesthésie locorégionale doit être privilégiée à chaque fois que cela est possible en cas de chirurgie non-obstétricale chez une femme enceinte. Par ailleurs, les conséquences fœtales doivent également être prises en considération.

3. Anesthésie maternelle et risques fœtaux

Dans le contexte de l'anesthésie chez la femme enceinte, trois types de risque fœtal peuvent être craints: 1- la tératogénicité potentielles des agents utilisés et leur impact sur la synaptogénèse de l'enfant, 2- l'asphyxie fœtale, et 3- le risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré en fonction du terme.

3.1 Tératogénicité des agents anesthésiques

La tératogénicité est définie comme une modification dans le développement normal de l'embryogénèse qui peut conduire à la perte du fœtus, des anomalies congénitales, des dysfonctions d'organes, ou encore à un retard de croissance. La tératogénicité est responsable de 2 à 3% des anomalies congénitales observées. Pour un agent donné, la tératogénicité dépend de l'espèce considérée, du moment et de la durée d'exposition à l'agent; ainsi qu'à la dose administrée et à l'existence de prédispositions génétiques. La plupart des anomalies congénitales résultant d'une exposition au cours de l'organogénèse (entre le 31ème et le 71ème jour d'aménorrhée).

La littérature sur la tératogénicité des agents anesthésiques est ancienne et limitée du fait de considérations éthiques. Pour explorer cette question, 3 types d'études sont disponibles: des études animales, des études épidémiologiques chez les femmes travaillant au bloc opératoire et exposées chroniquement aux gaz anesthésiques, et des études de cohorte de femmes enceintes opérées au cours de leur grossesse.

On peut considérer dans une certaine mesure que tous les agents anesthésiques passent la barrière placentaire en conditions d'équilibre. Dans l'exploration de la tératogénicité, il est

extrêmement difficile de distinguer les effets propres des agents anesthésiques des conséquences de l'anesthésie en elles-mêmes du type dépression respiratoire, sédation, l'absence d'apports nutritionnels, ou encore hypothermie qui peuvent induire des anomalies congénitales.

Par exemple, des études animales réalisées chez des fœtus de rongeurs exposés in utero à de fortes doses d'opiacés ont mis en évidence des malformations du système nerveux central, des anomalies squelettiques, ou encore des retards de croissance. Cependant lorsque de la morphine ou du sufentanil était administré à travers une pompe osmotique chez des rats, aucune anomalie congénitale n'était observée, mais les taux de retard de croissance et de mortalité étaient toujours augmentés parmi les nouveau-nés [31,32]. Aucune étude n'a mis en évidence un effet tératogène des opiacés chez l'Homme.

Plusieurs études humaines rétrospectives retrouvent une proportion augmentée de malformation à type de fente labio-palatine chez les enfants exposés in utero au diazépam de manière chronique au cours du premier trimestre de grossesse. Par la suite, une étude de cohorte prospective n'a pas mis en évidence d'association significative entre le traitement par benzodiazépines et la survenue de fentes labio-palatines [33]. Finalement, en ce qui concerne l'administration d'une dose unique de benzodiazépine, il n'y a aucune preuve disponible suggérant un effet délétère des benzodiazépines dans ce contexte chez le fœtus.

La tératogénicité des curares a été explorée dans un modèle de culture embryonnaire de rat [34]. Un retard de croissance et des anomalies squelettiques ont été observés, mais à des concentrations 30 fois supérieures à celles utilisées en pratique clinique. De plus, le passage trans-placentaire des curares est extrêmement faible, avec des concentrations fœtales autour de 10 à 20% des concentrations plasmatiques maternelles.

Concernant les gaz halogénés, chez des rats exposés à 0.75 MAC d'isoflurane ou d'enflurane avec préservation de la conscience, d'une alimentation spontanée et d'un cycle de sommeil, aucun effet tératogène n'a été observé [35]. Le protoxyde d'azote est considéré comme un faible agent tératogène chez le rat et la souris, probablement du fait de son effet inhibiteur sur la méthionine synthétase et de la stimulation sympathique induisant une baisse du débit de perfusion utérin. Cependant ces effets indésirables sont observés chez l'animal uniquement en cas d'exposition prolongée à des concentrations supérieures à celles utilisées en pratique ; de plus ces effets sont reversés par l'association aux agents halogénés. A partir de données extraites d'un registre suédois, les issues néonatales des enfants nés en 1973-1978 de mères

travaillant au bloc opératoire (n = 1323) ont été comparées à celles d'enfants nés de mères travaillant dans un service médical durant la même période (n = 1382). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes concernant les taux de fausses couches, de décès périnatal ou de malformation néonatale [36].

Une étude cas-témoins rétrospective réalisée à partir des données issues de l'assurance maladie de la province du Manitoba (1971-1978) comparait les femmes enceintes ayant été opérées au cours de leur grossesse à celles n'ayant pas été opérées, avec un appariement sur l'âge maternel et le lieu de résidence [37]. Les auteurs ne rapportaient pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le taux de malformations congénitales, suggérant l'absence d'un effet tératogène significatif. Cependant le risque de fausse couche était significativement plus élevé parmi les femmes qui avaient eu une anesthésie générale au cours du 1er ou 2e trimestre de grossesse. Ce sur-risque était observé notamment dans le contexte de la chirurgie gynécologique (RR=2,00), mais également en cas de procédure chirurgicale à distance de l'utérus (RR=1.54). Mazze et coll. ont réalisé une étude de plus grande taille en chainant 3 registres suédois différents dans l'objectif d'explorer les effets indésirables obstétricaux en cas de chirurgie non obstétricale chez des femmes enceintes (1973-1981) [2]. Parmi 720 000 femmes enceintes, 5405 ont été opérées durant leur grossesse. Les incidences d'anomalies congénitales et de morts nés n'étaient pas plus élevées chez les femmes opérées; cependant l'incidence de l'hypotrophie et celle des décès néonataux au cours des 7 premiers jours de vie étaient supérieures chez les enfants nés de femmes opérées en cours de grossesse par rapport aux enfants nés de femmes n'ayant pas été opérées, en lien avec des fréquences plus élevées de prématurité et de retard de croissance. Aucune association n'était observée entre le type d'anesthésie ou de chirurgie réalisé et la survenue de ces complications.

Une revue systématique reprenant les études sur les issues néonatales dans le contexte de chirurgie chez la femme enceinte a été publiée en 2005 [38]. Les études incluses étaient en grande majorité des études de cohorte rétrospectives (n=52), une seule étude de cohorte prospective et une étude cas-témoins. Les 2 tiers de ces études avaient été publiés à partir de l'année 1990. Dans cette revue systématique, les fausses couches et les malformations congénitales étaient plus fréquemment observées lorsque la chirurgie était réalisée au 1^{er} trimestre de grossesse (10,5%) en comparaison aux chirurgies réalisées à n'importe quel trimestre de grossesse (5.8%). Cependant les facteurs de confusion les plus importants n'étaient pas pris en compte dans cette méta-analyse, en particulier les techniques

chirurgicales et anesthésiques, les comorbidités maternelles et le statut socio-économique de la mère. Par conséquent, la responsabilité de l'anesthésie dans les issues fœtales et néonatales défavorables ne pouvait être explorée. Cette méta-analyse suggérait également que les femmes opérées de l'appendicite présentaient des risques augmentés de prématurité et de perte fœtale en comparaison aux autres type de pathologies chirurgicales. Le risque de perte fœtale était particulièrement élevé dans le contexte de péritonite (11%). Les difficultés, et par conséquent le retard dans le diagnostic de l'appendicite chez la femme enceinte expliquent très certainement ces résultats.

Pour résumer, bien que certains agents anesthésiques soient tératogènes chez l'animal et dans certaines conditions, aucune drogue anesthésique n'a un effet tératogène prouvé. Les études cliniques suggèrent que l'anesthésie n'augmente pas le risque de malformation congénitale. Les risques de fausse couche, de retard de croissance et d'accouchement prématuré sont significativement augmentés dans le contexte de la chirurgie en cours de grossesse, mais le rôle de l'anesthésie est très difficile à isoler de celui lié à la chirurgie, ou encore du risque lié à la pathologie en elle même.

3.2 Impact sur la synaptogénèse

Au cours des dernières années, des craintes sont apparues suite à la publication d'études animales montrant une accélération de l'apoptose neuronale avec des troubles du comportement chez les rongeurs immatures exposés aux agents anesthésiques tels que le propofol [39,40], le sevoflurane [41] or l'isoflurane [42]. Cependant l'extrapolation de données animales au cerveau humain est discutable, car le développement du cerveau humain et la synaptogénèse diffèrent largement entre les espèces. Les drogues d'anesthésie générale inhibent les transmissions synaptiques. Chez les rongeurs, la phase de synaptogénèse rapide se produit juste après la naissance, alors qu'elle s'étend chez l'Homme du milieu de la gestation à plusieurs années après la naissance. Par ailleurs, proportionnellement à la durée de la vie, une anesthésie générale de 6 heures chez un rongeur équivaut à une exposition de plusieurs semaines chez l'Homme. Des études épidémiologiques comparant le développement des enfants exposés au cours de leur vie fœtale à une anesthésie générale maternelle par rapport aux enfants non exposés et après ajustement sur les facteurs confondants tels que le

genre, le terme et le statut socio-économique permettraient de mieux répondre à cette question, mais ne sont pas disponibles actuellement dans la littérature.

3.3 Impact de l'anesthésie maternelle sur le bien-être fœtal

Du fait de l'absence d'autorégulation placentaire et de la dépendance totale de l'oxygénation fœtale à l'oxygénation maternelle, l'effet indésirable le plus sévère dans le contexte d'une anesthésie et d'une chirurgie en cours de grossesse est l'asphyxie intra-utérine.

Toute modification hémodynamique chez la mère retentit directement sur la perfusion utéro-placentaire et peut induire une hypoxémie fœtale. Dans ce contexte, la stabilité hémodynamique est un enjeu majeur de l'anesthésie obstétricale.

A partir de la seconde partie de la grossesse, l'utérus gravide comprime l'aorte et la veine cave inférieure de manière significative. Par conséquent, le retour veineux et le débit cardiaque sont diminués de 30% en décubitus dorsal strict. En cas d'anesthésie générale ou neuraxiale, les mécanismes compensateurs physiologiques sont abolis et la perfusion utéro-placentaire peut diminuer significativement et conduire à une hypoxie fœtale. C'est pourquoi toute femme enceinte opérée sous anesthésie à partir de 16 SA est positionnée avec une inclinaison de 10 à 15° vers la gauche. Par ailleurs, la ventilation mécanique, en augmentant les pressions intra thoraciques, réduit également le retour veineux et le débit cardiaque, puis le débit de perfusion utéro-placentaire. En plus de l'inclinaison de 10°, le remplissage vasculaire et l'utilisation de drogues vasopressives, telles que la néosynéphrine et l'éphédrine, peuvent être utilisés pour maintenir la pression artérielle maternelle et la perfusion utero-placentaire.

Une hypoxémie maternelle significative induit une vasoconstriction utero placentaire, résultant en une diminution du débit de perfusion utero placentaire, une hypoxie fœtale et au maximum une acidose fœtale. Par conséquent, une attention spécifique doit être maintenue au moment de l'induction et du réveil d'une anesthésie générale chez une femme enceinte, périodes à haut risque d'hypoxémie maternelle. De même le niveau d'une anesthésie péri médullaire doit être adapté pour éviter ces complications fœtales.

L'équilibre acido-basique maternel est un autre enjeu important de l'anesthésie chez la femme enceinte. A un stade précoce de la grossesse, suite à une demande métabolique accrue de la part du fœtus, une hyperventilation maternelle modérée s'installe, résultant en une baisse

physiologique de la PaCO₂. Cependant une alcalose maternelle significative, respiratoire ou métabolique, peut être délétère pour le fœtus en induisant une vasoconstriction des artères ombilicales et un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine. L'acidose maternelle est également responsable d'une acidose fœtale, du fait du passage direct des ions H⁺ à travers le placenta et de la corrélation entre la PCO₂ maternelle et la PCO₂ fœtale.

Pour résumer, la stabilité hémodynamique maternelle et la prévention de l'hypoxémie maternelle ou d'un déséquilibre acido-basique sont les principaux enjeux de la prise en charge anesthésique d'une femme enceinte.

4. En pratique

4.1 Types de chirurgie et décision d'extraction fœtale

Face aux risques augmentés de fausse couche et d'accouchement prématuré associés à l'anesthésie et à la chirurgie en cours de grossesse, une chirurgie programmée ne doit pas être envisagée chez la femme enceinte, en dehors de cas très particuliers (chirurgie carcinologique notamment). Lorsque la chirurgie ne peut être reportée après l'accouchement, elle doit préférentiellement être réalisée au cours du 2^e trimestre, car cette période correspond au plus faible risque de prématurité. Les interventions chirurgicales les plus fréquentes sont l'appendicite (1/1500 grossesses) et la cholécystectomie (1/3000), suivie de la chirurgie gynécologique au 1^{er} trimestre, puis beaucoup plus rarement l'occlusion intestinale, le trauma, la neurochirurgie ou la chirurgie carcinologique. Lorsque le pronostic vital maternel est en jeu, l'impact sur le fœtus de la prise en charge maternelle anesthésique et chirurgicale passe au second plan. La décision d'extraction fœtale doit être prise au cas par cas, en fonction du terme de la grossesse et de la sévérité de l'atteinte maternelle.

4.2 Monitoring fœtal

Le Collège Américain d'Obstétrique et de Gynécologie a proposé que "bien qu'il n'y ait aucune donnée pour soutenir des recommandations spécifiques concernant la chirurgie non-obstétricale et l'anesthésie en cours de grossesse, il est important pour les médecins non-obstétriciens d'obtenir une consultation d'obstétrique avant la chirurgie. La décision de monitoring fœtal doit être individuelle et une prise en charge d'équipe sera mise en place

dans chaque cas afin d'assurer une sécurité optimale pour la mère et l'enfant" [3]. Le monitoring du bien-être fœtal avant et après une procédure chirurgicale est classiquement recommandé. Si possible, un monitoring péroopératoire est également recommandé dans le contexte de la chirurgie à risque d'instabilité hémodynamique chez une femme enceinte avec un fœtus viable. Une diminution de la variabilité du rythme cardiaque fœtal doit être interprétée avec précaution dans le contexte de l'anesthésie générale. Elle résulte en général de l'utilisation des drogues opioïdes et hypnotiques chez la mère en l'absence d'hypotension, d'hypoxémie ou d'hypothermie maternelles significatives.

4.3 Spécificités de la chirurgie par laparoscopie en cours de grossesse

En théorie, il existe des risques particuliers liés à la laparoscopies chez la femme enceinte. Tout d'abord, cette technique est associée à un risque de plaie utérine ou fœtale. Deuxièmement, l'augmentation de la pression abdominale peut entraîner une baisse du retour veineux et donc du débit cardiaque, qui a son tour retentit sur le débit de perfusion utero-placentaire. De plus, l'augmentation de la PCO_2 secondaire à l'insufflation pour la laparoscopie peut également induire une acidose fœtale. Pourtant, de nombreux praticiens évaluent cette technique comme avantageuse en cas de chirurgie abdominale chez la femme enceinte. Dans une étude rétrospective regroupant les données de 3 registres de santé suédois (1973-1993), Reedy et al. rapportent une absence de différence significative entre laparoscopie et laparotomie en cours de grossesse concernant les issues fœtales telles que le terme d'accouchement, le poids de naissance, le retard de croissance, le décès néonatal, les malformations fœtales et la survie à 1 an [43]. Dans une étude récente, Cox et al. n'ont pas retrouvé non plus de différence en termes de durée de chirurgie et de durée d'hospitalisation, ou encore de complication maternelles entre laparotomie et laparoscopie pour appendicite ou cholécystite [44]. Même si les données de la littérature sont rassurantes, des précautions doivent être appliquées en cas de laparoscopie chez la femme enceinte: La procédure doit être réalisée par des chirurgiens entraînés et une technique "open" est préconisée pour introduire la camera dans l'abdomen. En ce qui concerne la ventilation, la PCO_2 en fin d'expiration doit être strictement monitorée. La pression du pneumopéritoine doit être maintenue basse et la position en Trendelenburg limitée. Pour finir, la laparoscopie n'est plus recommandée chez la femme enceinte au delà de 26 semaines d'aménorrhée.

Conclusion

Les modifications pharmacologiques des agents anesthésiques doivent être prises en compte lors de la réalisation d'anesthésie chez une femme enceinte. Aucune tératogénicité n'a été démontrée concernant les drogues anesthésiques, cependant le principe de précaution doit être appliqué. L'anesthésie locorégionale est la technique de choix chez la femme enceinte, car elle permet de limiter l'exposition du fœtus aux médicaments, ainsi que le risque d'asphyxie fœtale; par ailleurs elle écarte les risques maternels d'intubation difficile et d'inhalation associés à l'anesthésie générale chez la femme enceinte. Pour terminer, aucune chirurgie programmée ne doit être réalisée en cours de grossesse sauf en cas de nécessité vitale.

Références

- [1] Molliex S, Pierre S, Blery C, Marret E, Beloeil H. [Routine preinterventional tests]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2012;31:752-63.
- [2] Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *American journal of obstetrics and gynecology* 1989;161:1178-85.
- [3] Practice ACoO. ACOG Committee Opinion No. 474: nonobstetric surgery during pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2011;117:420-1.
- [4] Rubinchik-Stern M, Eyal S. Drug Interactions at the Human Placenta: What is the Evidence? *Frontiers in pharmacology* 2012;3:126.
- [5] Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998;88:1467-74.
- [6] Rayburn W, Shukla U, Stetson P, Piehl E. Acetaminophen pharmacokinetics: comparison between pregnant and nonpregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology* 1986;155:1353-6.
- [7] Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA pediatrics* 2014;168:313-20.
- [8] Magnus MC, Karlstad O, Haberg SE, Nafstad P, Davey Smith G, Nystad W. Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *International journal of epidemiology* 2016.
- [9] Migliore E, Zugna D, Galassi C, Merletti F, Gagliardi L, Rasero L, Trevisan M, Rusconi F, Richiardi L. Prenatal Paracetamol Exposure and Wheezing in Childhood: Causation or Confounding? *PloS one* 2015;10:e0135775.
- [10] Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, Fanos V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Current drug metabolism* 2012;13:474-90.
- [11] Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *Bmj* 2003;327:368.
- [12] Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Rathmell JP, Seeger JD, Doherty M, Fischer MA, Huybrechts KF. Patterns of opioid utilization in pregnancy in a large cohort of commercial insurance beneficiaries in the United States. *Anesthesiology* 2014;120:1216-24.
- [13] Russo H, Bressolle F. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. *Clinical pharmacokinetics* 1998;35:95-134.
- [14] Van de Velde M, Teunkens A, Kuypers M, Dewinter T, Vandermeersch E. General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanyl-based technique. *International journal of obstetric anesthesia* 2004;13:153-8.
- [15] Leighton BL, Cheek TG, Gross JB, Apfelbaum JL, Shantz BB, Gutsche BB, Rosenberg H. Succinylcholine pharmacodynamics in peripartum patients. *Anesthesiology* 1986;64:202-5.
- [16] Ansari J, Carvalho B, Shafer SL, Flood P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs Commonly Used in Pregnancy and Parturition. *Anesthesia and analgesia* 2016;122:786-804.

- [17] Weiss E, Jolly C, Dumoulin JL, Meftah RB, Blanie P, Laloe PA, Tabary N, Fischler M, Le Guen M. Convulsions in 2 patients after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for cesarean analgesia. *Regional anesthesia and pain medicine* 2014;39:248-51.
- [18] Elkomy MH, Sultan P, Drover DR, Epshtein E, Galinkin JL, Carvalho B. Pharmacokinetics of prophylactic cefazolin in parturients undergoing cesarean delivery. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58:3504-13.
- [19] Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999;181:1113-7.
- [20] Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Rasmussen SA, National Birth Defects Prevention S. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 2012;94:22-30.
- [21] Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JH, Plaat F, Radcliffe JJ, Sury MR, Torevell HE, Wang M, Hainsworth J, Cook TM, Royal College of A, Association of Anaesthetists of Great B, Ireland. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *British journal of anaesthesia* 2014;113:549-59.
- [22] Wong CA, Loffredi M, Ganchiff JN, Zhao J, Wang Z, Avram MJ. Gastric emptying of water in term pregnancy. *Anesthesiology* 2002;96:1395-400.
- [23] Heesen M, Klimek M. Nonobstetric anesthesia during pregnancy. *Current opinion in anaesthesiology* 2016.
- [24] Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* 2016;124:270-300.
- [25] Djabatey EA, Barclay PM. Difficult and failed intubation in 3430 obstetric general anaesthetics. *Anaesthesia* 2009;64:1168-71.
- [26] Leboulanger N, Louvet N, Rigouzzo A, de Mesmay M, Louis B, Farrugia M, Girault L, Ramirez A, Constant I, Jouannic JM, Fauroux B. Pregnancy is associated with a decrease in pharyngeal but not tracheal or laryngeal cross-sectional area: a pilot study using the acoustic reflection method. *International journal of obstetric anesthesia* 2014;23:35-9.
- [27] Quinn AC, Milne D, Columb M, Gorton H, Knight M. Failed tracheal intubation in obstetric anaesthesia: 2 yr national case-control study in the UK. *British journal of anaesthesia* 2013;110:74-80.
- [28] Mushambi MC, Kinsella SM. Obstetric Anaesthetists' Association/Difficult Airway Society difficult and failed tracheal intubation guidelines--the way forward for the obstetric airway. *British journal of anaesthesia* 2015;115:815-8.
- [29] Gin T, Chan MT. Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. *Anesthesiology* 1994;81:829-32.
- [30] Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clinics in chest medicine* 2011;32:1-13, vii.
- [31] Fujinaga M, Mazze RI. Teratogenic and postnatal developmental studies of morphine in Sprague-Dawley rats. *Teratology* 1988;38:401-10.

- [32] Fujinaga M, Mazze RI, Jackson EC, Baden JM. Reproductive and teratogenic effects of sufentanil and alfentanil in Sprague-Dawley rats. *Anesthesia and analgesia* 1988;67:166-9.
- [33] Shiono PH, Mills JL. Oral clefts and diazepam use during pregnancy. *The New England journal of medicine* 1984;311:919-20.
- [34] Fujinaga M, Baden JM, Mazze RI. Developmental toxicity of nondepolarizing muscle relaxants in cultured rat embryos. *Anesthesiology* 1992;76:999-1003.
- [35] Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, Harris SB, Baden JM. Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986;64:339-44.
- [36] Ericson HA, Kallen AJ. Hospitalization for miscarriage and delivery outcome among Swedish nurses working in operating rooms 1973-1978. *Anesthesia and analgesia* 1985;64:981-8.
- [37] Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986;64:790-4.
- [38] Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *American journal of surgery* 2005;190:467-73.
- [39] Li J, Xiong M, Alhashem HM, Zhang Y, Tilak V, Patel A, Siegel A, Ye JH, Bekker A. Effects of prenatal propofol exposure on postnatal development in rats. *Neurotoxicology and teratology* 2014;43:51-8.
- [40] Xiong M, Li J, Alhashem HM, Tilak V, Patel A, Pisklakov S, Siegel A, Ye JH, Bekker A. Propofol exposure in pregnant rats induces neurotoxicity and persistent learning deficit in the offspring. *Brain sciences* 2014;4:356-75.
- [41] Zheng H, Dong Y, Xu Z, Crosby G, Culley DJ, Zhang Y, Xie Z. Sevoflurane anesthesia in pregnant mice induces neurotoxicity in fetal and offspring mice. *Anesthesiology* 2013;118:516-26.
- [42] Palanisamy A, Baxter MG, Keel PK, Xie Z, Crosby G, Culley DJ. Rats exposed to isoflurane in utero during early gestation are behaviorally abnormal as adults. *Anesthesiology* 2011;114:521-8.
- [43] Reedy MB, Kallen B, Kuehl TJ. Laparoscopy during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997;177:673-9.
- [44] Cox TC, Huntington CR, Blair LJ, Prasad T, Lincourt AE, Augenstein VA, Heniford BT. Laparoscopic appendectomy and cholecystectomy versus open: a study in 1999 pregnant patients. *Surgical endoscopy* 2016;30:593-602.