



HAL
open science

Quel est l'impact des agents anesthésiants administrés à la mère sur l'adaptation à la vie extra-utérine du nouveau-né en salle de naissance ?

Adèle Cordier

► To cite this version:

Adèle Cordier. Quel est l'impact des agents anesthésiants administrés à la mère sur l'adaptation à la vie extra-utérine du nouveau-né en salle de naissance ?. Gynécologie et obstétrique. 2019. dumas-02309963

HAL Id: dumas-02309963

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02309963>

Submitted on 9 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

U-PC

Université Sorbonne
Paris Cité

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

Mémoire pour obtenir le
Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

le 19 juin 2019

par

Adèle CORDIER

Née le 16/02/1995

**Quel est l'impact des agents anesthésiants
administrés à la mère sur l'adaptation à la vie
extra-utérine du nouveau-né en salle
de naissance ?**

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

M. Clément CHOLLAT

Pédiatre, Port-Royal

JURY :

Mme Bénédicte COULM

Sage-femme, épidémiologiste

Mme Marie-Françoise LEMETAYER-DARTOIS

Sage-femme enseignante

M. Jacques LEPERCQ

Gynécologue-obstétricien, Port-Royal

Mémoire N° 2019PA05MA12

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce mémoire.

Je remercie particulièrement le docteur Clément CHOLLAT pour m'avoir accompagnée et guidée tout au long de ce travail. Merci pour vos conseils et le temps que vous m'avez accordés.

Je remercie le professeur GOFFINET, le professeur VILLE, le professeur LUTON, le professeur DOMMERGUES et le professeur NIZARD d'avoir autorisé mon étude au sein de leur établissement.

Je remercie les sages-femmes du PMSI : madame VIVIER, madame CAUBIT, madame AYROLES, madame LAUBIES, ainsi que les équipes des archives, pour leurs disponibilités.

Je remercie l'équipe pédagogique de l'école Baudelocque pour tout ce que vous m'avez transmis tant sur le plan professionnel qu'humain durant ces quatre années. Je remercie particulièrement ma référente pédagogique Mme MESNILS pour le temps qu'elles m'ont accordé.

Un grand merci à ma famille d'avoir cru en moi.

Merci à mes amies de l'école, Aicha, Amandine, Apolline B., Apolline C., Camille, Elise et Pauline pour tous les bons souvenirs. Et merci à toutes mes camarades de classe pour ces quatre années passées auprès de vous.

Merci à Quentin, Ines, Ornella, Mickael D., Michael E., Marie, Sixtine, Charlotte et Hermann, pour leur amitié et leur soutien. Enfin merci à Cyril.

Résumé

Contexte : Pendant la grossesse, la mère et l'enfant sont reliés par le placenta. Toutes substances administrées à la mère peuvent potentiellement traverser la barrière placentaire et avoir un impact sur le nouveau-né. La réalisation d'une césarienne sous anesthésie générale expose donc le fœtus aux produits d'anesthésie jusqu'au clampage du cordon ombilical.

Objectif : Etudier l'adaptation du nouveau-né à la vie extra utérine immédiate, suite à une césarienne non urgente sous anesthésie générale.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique de 2013 à 2018. Ont été incluses les femmes à terme (≥ 37 SA), ayant eu une césarienne sous AG programmée ou, non urgente, avant travail. 135 NVN ont été inclus dans l'étude. Nous avons regardé si l'exposition du fœtus au thiopental, au propofol, ou au morphinique avait un impact sur l'algorithme de la réanimation et sur l'Apgar à 1, 3, 5 et 10 minutes. Nous nous sommes également intéressés au temps entre l'induction de l'AG et la naissance du NVN, et nous avons tenté d'établir un temps pour lequel il y aurait un retentissement néonatal moindre.

Résultats : Nous n'avons pas montré de différence entre les NVN exposés au thiopental plutôt qu'au propofol. De même nous n'avons pas montré de différence entre les NVN exposés aux morphinique ou non. En revanche il y a un impact négatif sur l'Apgar à 3 minutes lorsque la dose de thiopental administré à la mère est > 6 mg/kg ($p=0,03$). Concernant le temps entre l'induction et la naissance du NVN nous avons montré une diminution de l'Apgar à 1, 3 et 5 minutes lorsque le temps était ≥ 10 minutes (respectivement $p < 0,001$, $p = 0,012$, $p = 0,026$). A un seuil de 8 minutes nous retrouvons un résultat similaire seulement sur l'Apgar à 1 minute ($p = 0,003$).

Conclusion : Nous avons montré que la concentration de thiopental reçu ainsi que la durée de l'extraction fœtale sont des indicateurs prédictifs de l'adaptation immédiate du NVN. En effet il y a meilleure adaptation à la vie extra utérine lorsque l'extraction fœtale s'effectue en moins de 8 minutes. Quelque soit les médicaments utilisés (thiopental, propofol, opioïdes) nous n'avons pas montré de différence sur l'adaptation du NVN. Mais une concentration de thiopental plus élevée aurait des effets plus délétères ce qui n'est pas le cas avec le propofol.

Mots-clés : anesthésie générale, adaptation néonatale, césarienne

Abstract

Background : During pregnancy, mother and child are connected by the placenta. Any substances administered to the mother can potentially cross the placental barrier and have an impact on the newborn. Cesarean section under general anesthesia exposes the fetus to anesthesia products until the umbilical cord is clamped.

Objective : To study the adaptation of the newborn to immediate extrauterine life following an elective cesarean section under general anaesthesia

Material and Method : We performed an observational, retrospective, multicentric study from 2013 to 2018. Included were women at term (>37SA), who had an elective caesarean section under general anesthesia. 135 NVN were included in the study. We looked at whether fetal exposure to thiopental, propofol, or morphine had an impact on the resuscitation algorithm and on the Apgar at 1, 3, 5 and 10 minutes. We also looked at the time between induction and birth of NVN, and tried to establish a time for which there would be less neonatal impact.

Results : We did not show any difference between NVNs exposed to thiopental rather than propofol. Similarly, we did not show any difference between NVNs exposed to morphine or not. On the other hand, there is a negative impact on Apgar at 3 minutes when the thiopental dose administered to the mother is > 6mg/kg ($p=0.03$). Regarding the time between induction and birth of NVN we showed a decrease in Apgar at 1, 3 and 5 minutes when the time was ≥ 10 minutes (respectively $p < 0.001$, $p = 0.012$, $p = 0.026$). At a threshold of 8 minutes we find a similar result on the Apgar at 1 minute ($p = 0.003$).

Conclusion : We have shown that the concentration of thiopental received as well as the duration of fetal extraction are predictive indicators of the immediate adaptation of NVN. Indeed, there is a better adaptation to extrauterine life when fetal extraction was performed in less than 8 minutes. Regardless of the drugs used (thiopental, propofol, opioids) we have not shown any difference in the adaptation of NVN. However, a higher thiopental concentration would have more deleterious effects, which is not the case with propofol.

Keywords : general anesthesia, neonatal adaptation, cesarean section

Table des matières

Remerciements	2
Résumé	3
Abstract	4
Liste des tableaux.....	7
Liste des figures	8
Liste des annexes	9
Lexique.....	10
Introduction	11
1 Généralités.....	11
2 Pharmacologie du placenta, passage transplacentaire	12
2.1 <i>Modification physiologique de la femme enceinte</i>	12
2.2 <i>Passage transplacentaire</i>	14
3 Anesthésie générale	15
3.1 <i>Agent d'induction hypnotique</i>	15
3.1.1 Thiopental	15
3.1.2 Propofol	16
3.2 <i>Curare</i>	17
3.3 <i>Opioides</i>	17
3.4 <i>Déroulement d'une anesthésie générale lors d'une césarienne chez la femme enceinte</i>	18
4 Effets potentiels des agents anesthésiants sur le nouveau-né	19
4.1 <i>A court terme</i>	19
4.2 <i>A long terme</i>	20
5 Justification de l'étude	21
Matériel et méthode	22
1 Problématique.....	22
2 Hypothèses et objectifs	22
3 Type d'étude	22
4 Population d'étude	23
4.1 <i>Critères d'inclusion</i>	23
4.2 <i>Critères de non inclusion</i>	23
5 Déroulement de l'étude.....	24
6 Variables recueillies	24
6.1 <i>Variables maternelles</i>	24

6.2	<i>Variables néonatales</i>	25
6.3	<i>Variables anesthésiques</i>	25
6.4	<i>Condition de la césarienne</i>	26
7	Critères de jugement	26
8	Stratégie d'analyse	26
Résultats		28
1	Description des caractéristiques générales de la population	31
2	Impact du type d'hypnotique (thiopental ou propofol) sur le devenir immédiat du NVN.....	37
3	Existe-t-il un effet dose de l'hypnotique sur le devenir immédiat du NVN ?.....	39
4	L'ajout d'un opioïde avant clampage du cordon a-t-il un impact sur l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN ?.....	42
5	Le temps d'exposition du fœtus aux agents anesthésiques modifie-t-il l'adaptation à la vie extra-utérine ?	44
Discussion		46
1	Principaux résultats.....	46
2	Forces et limites de l'étude	47
2.1	<i>Forces</i>	47
2.2	<i>Limites</i>	48
3	Discussion des résultats	49
3.1	<i>Choix de l'agent d'induction hypnotique</i>	49
3.2	<i>Place de l'opioïde</i>	52
3.3	<i>Temps entre l'induction et la naissance</i>	54
Conclusion		55
Bibliographie		57
Annexes		60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques générales maternelles	32
Tableau 2 : Caractéristiques générales néonatales.....	34
Tableau 3 : Caractéristiques générales de la césarienne sous AG	36
Tableau 4 : Comparaison thiopental vs propofol.....	38
Tableau 5 : Concentration hypnotiques différentes.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 6 : Comparaison induction avec opioïde vs sans opioïde ...	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 7 : Comparaison différents temps d'exposition.....	Erreur ! Signet non défini.

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de flux des quatre maternités	30
--	----

Liste des annexes

Annexe 1 : Algorithme de la réanimation néonatale ILCOR 2015	60
--	----

Lexique

AG : anesthésie Générale

AIVOC Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration

ALR : anesthésie locorégionale

AO/VO : rapport de la concentration de l'artère ombilicale sur la veine ombilicale

ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtale DC : débit cardiaque

DUP : débit utéro-placentaire

ENP : Enquête Nationale Périnatale

FDA: Food and Drug Administration

FR : fréquence respiratoire

IC : intervalle de confiance

IMC : indice de masse corporel

ISR : induction de séquence rapide

NVN : nouveau-né

OR : odds ratio

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

RCF : rythme cardiaque fœtal

SA : semaine d'aménorrhée

VO/VM : rapport de la concentration dans la veine ombilicale sur la veine maternelle

Introduction

1 Généralités

La césarienne est l'une des interventions chirurgicales les plus fréquentes en France et dans le monde.(1) Le taux de césarienne en France a augmenté de 1980 à 2003, passant de 8,7% à 20,2%.(2,3) Cette inflation s'accompagne d'une augmentation des grossesses chez les femmes de plus de 30 ans, or le taux de césarienne est directement lié avec l'âge maternel, ce qui explique en partie cette augmentation.(4) D'autre part, l'amélioration de la prise en charge périnatale des nouveau-nés (NVN) a entraîné une augmentation des césariennes pour sauvetage fœtal.(4) Depuis 2003 il n'a pas été observé d'augmentation du taux de césarienne en France, autour de 20% des accouchements en 2016.(3,5)

Parmi les femmes ayant eu une césarienne on peut différencier trois catégories : les césariennes programmées (avant le travail), les césariennes pour stagnation de la dilatation (en cours de travail) et les césariennes en urgence (avant ou pendant le travail). En 2016, d'après le rapport de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP), 9,3% des femmes ont eu une césarienne avant le début du travail (programmée ou urgente).(5)

L'anesthésie obstétricale est une spécialité bien particulière car elle prend en charge deux patients simultanément : la mère et l'enfant. Lors d'une naissance par voie haute, plusieurs méthodes d'anesthésie peuvent être utilisées : la péridurale, la rachianesthésie ou l'anesthésie générale (AG). La technique de référence est l'anesthésie loco-régional (ALR), qui comprend la péridurale et la rachianesthésie. Elle permet à la patiente de ne pas ressentir de douleur au niveau inférieur du corps, tout en étant consciente lors de la naissance de l'enfant. Cette technique est également plus sûre pour la patiente. En effet, bien que la mortalité maternelle liée à l'AG ait largement diminué ces dernières années, elle reste le double de celle liée à l'ALR. (1)

Les indications d'AG lors de césarienne sont rares. Elles sont réservées aux situations d'urgence fœtale, d'urgence maternelle (hémorragique, neurologique) ou de contre-indication à l'ALR. Une infection au point de ponction, un trouble de l'hémostase, une instabilité hémodynamique, certaines cardiopathies, certains troubles neurologiques, une hypertension intracrânienne non équilibrée non dérivée, une allergie aux anesthésiants locaux ou certaines pathologies rachidiennes peuvent contre indiquer une ALR. (2,6) Un

refus de la patiente ou un échec de la pose de l'ALR sont également des indications à l'AG. (2,6) En cas de douleur pendant une césarienne sous ALR, une AG peut être pratiquée pour soulager la patiente.

La réalisation d'une AG lors d'une césarienne était fréquente dans les années 1970-1980. Depuis la généralisation des techniques ALR, on assiste à une baisse considérable de l'AG lors de césarienne. En 1988 ce taux s'élevait à 20% (7) versus 5,7% en 2016.(5) Ces dernières années de 2010 à 2016, le taux d'AG pour une naissance (césarienne et voie basse) est stable : 3,4 % (5)

2 Pharmacologie du placenta, passage transplacentaire

2.1 Modification physiologique de la femme enceinte

Lors de la grossesse, il existe des modifications physiologiques qui permettent à l'organisme de s'adapter à l'augmentation des différents métabolismes liés à la croissance utero placentaire. Certaines de ces modifications sont à prendre en compte lors de la mise en place de l'analgésie et la sédation en situation de césarienne.

Au niveau cardio-vasculaire, chez une femme enceinte à terme, on assiste à :

- Une augmentation de la volémie, atteignant son maximum à 32 Semaines d'Aménorrhées (SA).
- Une hémodilution physiologique.
- Une augmentation du débit cardiaque (DC) dès la 8^{ème} SA de 35 à 50% (2,7). Le DC se stabilise à partir de 28 SA.
- Une diminution des résistances vasculaires systémiques.

Au niveau respiratoire chez la femme enceinte à terme on observe une augmentation de la consommation d'oxygène (+20-30%) et une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) de 20%, du fait de l'élévation du diaphragme liée à l'ascension de l'utérus dans la cavité abdominale. Ces deux phénomènes diminuent les réserves maternelles en oxygène et majorent le risque d'hypoxémie notamment au moment de l'induction de l'AG et de l'intubation.

Par ailleurs des œdèmes au niveau des voies aériennes supérieures (VAS) se forment au cours de la grossesse rendant l'intubation plus délicate. Le score de Mallampi permet de prévoir la difficulté d'une intubation oro-trachéale en classant les patients en 4 catégories du plus simple au plus difficile. Chez la femme enceinte on assiste à une augmentation de 34% du grade 4 de Mallampi. L'intubation est reconnue comme étant 5 à 8 fois plus difficile chez la femme enceinte. (7,8)

La grossesse s'accompagne d'une baisse du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage ainsi que d'un retard de la vidange gastrique. A l'approche du terme, la pression intragastrique est augmentée en raison du développement de l'utérus. Ces modifications exposent la femme à des reflux gastro-œsophagiens. Pendant une intervention chirurgicale, ces reflux exposent la femme au risque d'inhalation du contenu gastrique. Le risque d'inhalation chez la femme enceinte est évalué à 1/1000 c'est-à-dire 2 à 10 fois plus important que dans la population générale. (7,8)

Au niveau utérin des nouveaux compartiments de distribution se forment : le placenta et le fœtus. Afin de subvenir aux besoins du fœtus, la circulation sanguine utérine se voit modifiée. Le débit sanguin utéroplacentaire (DUP) est directement proportionnel à la pression artérielle (PA) maternelle. Le DUP est multiplié par 10 pendant la grossesse et représente 10 à 15% du DC maternelle soit 500 à 750mL/min. (2,7,9) 80 à 90% du DUP est destiné au placenta.(9)

L'absence d'autorégulation explique les conséquences directes sur le fœtus des effets hémodynamiques des produits anesthésiants. En effet le DUP peut être modifié dans les cas d'hypotension maternelle, de réduction du drainage veineux utérin lors des contractions ou en cas d'hypertonie utérine, et de vasoconstriction utérine excessive lors d'hypertension artérielle (HTA) maternelle. (2,7)

Du côté fœtal, le débit sanguin ombilical est de l'ordre de 110-150 ml/kg de poids fœtal/minute, et est directement proportionnel au débit cardiaque fœtal.(7)

Toutes ces modifications sont à prendre en considération lors d'une AG chez une femme enceinte.

2.2 Passage transplacentaire

Le sang fœtal et maternel n'est séparé que par une fine membrane chorale (trophoblaste, tissu conjonctif) et l'endothélium vasculaire ombilical. L'épaisseur de la membrane placentaire à terme s'élève à 2µm. Le passage transplacentaire peut se faire par diffusion passive, transport actif ou pinocytose. Pour la majorité des médicaments, c'est par diffusion passive qu'ils arrivent dans la circulation fœtale. La diffusion passive est régie par la loi de Fick. (9,10) Celle-ci stipule que « le débit de diffusion au travers de la membrane est proportionnel à une constante dépendante du médicament étudié, à la surface de la membrane et au gradient de concentration entre les deux compartiments (le sang maternel et le sang fœtal) et inversement proportionnel à l'épaisseur de la membrane » (9)

$$\text{Débit} = K \times \frac{\text{surface} \times \text{gradient de concentration}}{\text{épaisseur}}$$

La constante K du médicament prend en compte le poids moléculaire, la liposolubilité, le degré d'ionisation (pKa, pH maternel) et la configuration spatiale. Plus un médicament est de petit poids moléculaire et liposoluble et non ionisé plus il diffuse facilement. La loi de Fick ne fait pas apparaître le temps d'exposition qui est une variable importante dans un contexte d'anesthésie obstétricale.

D'autres variables influencent le passage transplacentaire. La fraction du DUP perfusant les chambres intervilleuses, dépendent de la PA maternelle, de la possible compression aorto-cave et de la présence de contraction au moment de l'arrivée du médicament dans la chambre. Ces variables influencent directement le transfert des molécules les plus liposolubles mais n'ont que peu d'impact sur les molécules peu liposolubles ou très ionisées qui passe difficilement la barrière utéroplacentaire. En résumé le transfert placentaire dépend de la dose injectée, des propriétés pharmacocinétiques du médicament, de la loi de Fick, du site d'injection, du temps d'exposition au médicament et du DUP.

Une fois que les médicaments sont arrivés dans la circulation fœtale, le métabolisme hépatique et l'élimination rénale étant limités, ils entraînent des concentrations plasmatiques de médicament élevées. Par ailleurs le pH fœtal est plus faible que le pH

maternel, les bases faibles sont donc plus fortement ionisées et s'accumulent chez le fœtus. Ce phénomène est accentué en cas d'acidose fœtale.

Le passage placentaire de chaque médicament peut être exprimé par le rapport de la concentration néonatale au niveau de la veine ombilicale à la naissance sur la concentration veineuse maternelle soit VO/VM.

3 Anesthésie générale

Le but de l'AG est de parvenir à la sédation et l'analgésie efficace du patient, en anesthésie obstétricale de la parturiente. Les médicaments idéaux en obstétrique seraient ceux qui assurent l'hypnose, l'analgésie et l'amnésie maternelle tout en préservant la PA maternelle, le débit cardiaque, et le débit sanguin utérin. L'effet de l'anesthésie maternelle devrait être le moins délétère possible chez le fœtus, en termes d'imprégnation anesthésique (baisse de la vigilance du NVN à la naissance, dépression respiratoire) et de neurodéveloppement. (11)

Parmi les anesthésiants utilisés en cas d'AG chez une femme enceinte, on distingue les hypnotiques, les curares et les opioïdes.

3.1 Agent d'induction hypnotique

L'agent hypnotique permet la perte de conscience du patient. Parmi eux le thiopental, le propofol, la kétamine et l'étomidate sont indiqués en obstétrique. Le thiopental et le propofol sont les deux agents de choix en obstétrique. (1,2,7,8,12,13) La kétamine et l'étomidate sont réservés au cas d'instabilité hémodynamique maternelle prévisible. (1)

3.1.1 Thiopental

Le thiopental est un barbiturique soufré appartenant à la famille des hypnotiques intraveineux. Il est le plus ancien agent d'induction utilisé en obstétrique. (1,2,7,12)

Son administration permet la perte de conscience du patient mais il ne possède pas de propriété analgésique et myorelaxante. Selon les auteurs, en obstétrique, il est préconisé une dose d'induction différente : entre 4-5mg/kg (14), 4-6mg /kg (7,8), 5-6mg/kg (15) ou encore entre 5-7mg/kg. (1,6,12)

Il est l'hypnotique qui a le délai d'action le plus court actuellement sur le marché. La narcose maternelle survient en moins d'une minute après injection et dure 5 à 8 minutes pour un bolus unique.(2)

L'induction de l'AG par le thiopental (concomitant à l'intubation endotrachéale) entraîne une augmentation de la concentration en catécholamines. Cette variation induit une augmentation de la PA ainsi qu'une augmentation des résistances des artères utérines et par conséquent une diminution du débit sanguin utéroplacentaire.

Cette molécule très liposoluble franchit rapidement la barrière placentaire. Quarante-cinq secondes après l'injection maternelle, il peut être détecté au niveau de la veine ombilicale. Le pic de concentration est atteint au bout de 1,5 minutes dans la veine ombilicale, et 2-3minutes dans l'artère ombilicale.(2)

Le rapport de VO/VM varie de 0,7 à 1 selon les études, traduisant un fort passage placentaire.(2) Le rapport AO/VO est égal à 0,91 indiquant un équilibre rapide des deux concentrations.(2)

La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination du thiopental chez le NVN est comprise entre 19h et 21h (+/- 11h).(2)

3.1.2 Propofol

Le propofol est le plus récent des agents d'induction utilisé en obstétrique. En France il n'a pas d'AMM pour son utilisation en obstétrique. C'est un hypnotique intraveineux non barbiturique de courte durée d'action. Son administration permet la perte de conscience du patient mais il ne possède pas de propriété analgésique.

Il est préconisé une dose d'induction de 2-2,5mg/kg en obstétrique.(1,2,6-8,12,14,15)

Sur le plan maternel il va diminuer la PA et la FC. Cependant des études sur la brebis ont montré qu'il n'y avait pas de diminution du débit sanguin utérin aux doses préconisées.(2)

Le placenta n'exerce aucune barrière au passage du propofol. Il est retrouvé rapidement dans la circulation fœtale. Le rapport VO/VM varie entre 0,67 et 0,85. Tandis que le rapport (concentration dans l'artère ombilicale) / (concentration dans la veine ombilicale) varie de 0,7 à 1,09. (2)

L'élimination du propofol chez le NVN est rapide ; pour des concentrations de 0,14-0,34 $\mu\text{g/ml}$ retrouvées à la naissance au bout de 2h de vie ces concentrations sont de l'ordre de 0,03-0,14 $\mu\text{g/ml}$. (2)

3.2 Curare

Les curares permettent la relaxation musculaire maternelle et facilitent l'intubation oro-trachéale. Parmi eux, la succinylcholine et le rocuronium, sont ceux préconisés lors de césarienne sous AG. (1,12)

La succinylcholine est un curare dépolarisant d'action rapide et brève, sur lequel nous avons le plus de recul en obstétrique. Son délai d'action varie entre 40 et 60 secondes. (1,12) Une dose de 1mg/kg agit pendant 8 à 12minutes. (8,16) Il est préconisé une dose de 1 mg/kg pour avoir des conditions d'intubations correcte chez la femme enceinte (6,8) Chez la mère il est décrit des effets indésirables tels que l'hyperkaliémie, les fasciculations, les myalgies et les réactions anaphylactiques.

La succinylcholine est une molécule peu liposoluble et fortement ionisée, elle passe très faiblement la barrière placentaire. A la dose de 1,5mg/kg, elle n'est pas retrouvée dans la circulation fœtale (le rapport VO/VM est quasi nul). (2,14)

Le rocuronium est un équivalent à la succinylcholine lors de dose supérieure à 0,9mg/kg. (17) C'est un curare non dépolarisant. En obstétrique il est préconisé d'utiliser des doses de 1,2mg/kg, ainsi il agit dans les 60 secondes suivant son administration. (6,12) Cependant le temps de récupération musculaire est proche de 60 minutes. Il est donc parfois nécessaire d'introduire du sugammadex, antagoniste du rocuronium pour lever cet effet. (6,12)

Comme tous les curares, le rocuronium passe très peu la barrière placentaire. (18)

3.3 Opioïdes

Les opioïdes sont des dérivés morphiniques. Ils passent rapidement la barrière placentaire et ont des effets notables chez le NVN. De ce fait, ils sont administrés à la mère après le clampage du cordon ombilical, pour leur propriété analgésiante. Cependant ils sont parfois introduits au moment de l'induction de l'AG en même temps que l'hypnotique et le curare pour atténuer le pic hypertensif lié à l'intubation et la chirurgie. En cas d'hypertension artérielle préexistante, ce pic hypertensif peut exposer la femme à un accident vasculo-cérébral (AVC). L'introduction d'un opioïde à ces patientes permet de prévenir ce risque en diminuant la PA maternelle.

Parmi les opioïdes, il existe plusieurs molécules : le sufentanil, l'alfentanil, le fentanyl et le rémifentanil.

Le rémifentanil est un agoniste sélectif des récepteur morphiniques μ . Il est le fruit d'une recherche dont le but était de développer une molécule d'action ultra rapide. (19)

Son administration limite la réponse hémodynamique chez les parturientes lors de l'induction et l'intubation mais peut aussi entraîner des hypotensions maternelles.

(1,14,20) Sa demi-vie contextuelle est courte et constante de 3 à 5 minutes et demeure indépendante de la durée d'administration et de la dose injectée. (12,19,21,22)

Le remifentanil peut s'administrer par l'aide de systèmes de type AIVOC (Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration). Ce type de dispositif permet d'avoir une concentration plasmatique maternelle cible constante. En cas de césarienne, il est préconisé une dose entre 0,5 et 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et pour des concentrations cibles en mode AIVOC de 4-6ng/mL (1). A ce dosage il semblerait que ce soit le meilleur compromis entre une atténuation de la réponse hémodynamique et le risque d'effet indésirable chez le fœtus.

(1)

En effet, le remifentanil passe rapidement la barrière foeto-placentaire et est métabolisé chez le fœtus. Des rigidités thoraciques ainsi que des dépressions respiratoires ont été décrites chez les NVN de mère ayant reçu du remifentanil. (1,14,22,23)

Les autres agents opioïdes, comme le sufentanil, l'alfentanyl ou le fentanyl, ont les mêmes effets hémodynamiques chez la mère que le remifentanil. Cependant ils ont des demi-vies plus longues ce qui pourrait avoir des effets délétères chez le NVN, notamment en termes de dépression respiratoire. (19)

3.4 Déroulement d'une anesthésie générale lors d'une césarienne chez la femme enceinte

Depuis la publication de Mendelson (24), il est admis que pour une césarienne sous AG, l'induction de séquence rapide (ISR) est la référence. Elle a permis de réduire le taux de mortalité maternelle et d'inhalation du contenu gastrique.(14)

Un risque élevé d'atteinte des poumons par inhalation est signalé en présence d'un volume intragastrique élevé et un pH intragastrique faible (<2,5).(14) Pour prévenir ce risque, il est recommandé lors d'une césarienne programmée que la femme soit à jeun et qu'elle reçoive une prémédication associant un antiacide et un antagoniste des récepteurs H2 avant l'intervention. Cette association permet d'augmenter le pH intragastrique et ainsi diminuer le risque d'inhalation gastrique.(25)

Idéalement, au bloc, la femme est allongée sur le dos, légèrement inclinée sur le côté gauche pour ne pas compresser la veine cave. Les bras ainsi que les jambes de la patiente sont attachés pour éviter tous mouvements parasites. La tête de la patiente est surélevée et en extension, c'est la position modifiée de Jackson qui permet d'aligner l'axe buccal, pharyngé et laryngé pour faciliter l'intubation.

En premier lieu une pré oxygénation est impérative compte tenu de la réserve en oxygène réduite chez la femme enceinte et de l'augmentation de la consommation en oxygène. Il est important d'arriver à une fraction inspirée en oxygène $> 95\%$ avant l'induction et l'intubation ce qui permet une saturation en oxygène correcte pendant au moins 3 minutes, même en cas d'apnée complète. (7,8)

L'ISR associe dans l'ordre, la préoxygénation, l'injection de l'hypnotique, la perte du réflexe ciliaire, l'injection du curare, la manœuvre de Sellick et l'intubation.

La manœuvre de Sellick consiste à appuyer sur le cartilage cricoïde qui va alors comprimer l'extrémité supérieure de l'œsophage, contre le corps vertébral de la vertèbre cervicale sous-jacente. L'intensité de la force à exercer doit être d'environ 10 Newtons avant l'endormissement du patient puis de 30 newtons. (1,12) Cette technique est utilisée pour prévenir le risque de régurgitation du contenu gastrique et son inhalation. Elle fait partie des standards de bonne pratique bien que la technique soit controversée. (1,12)

Dans le cadre de l'ISR, les opiacés ne sont pas administrés au moment de l'induction mais après le clampage du cordon, pour l'entretien de l'AG. (6,14) Cependant dans des situations à risque d'HTA ils sont administrés à l'induction, car ils permettent de stabiliser la PA.

4 Effets potentiels des agents anesthésiants sur le nouveau-né

4.1 A court terme

Certains des médicaments utilisés pour l'AG peuvent avoir des effets hémodynamiques à l'origine de variations du DUP. Les modifications de la perfusion utéroplacentaire peuvent entraîner des perturbations de l'hémodynamique fœtale, ce qui peut conduire à la survenue d'une hypoxie tissulaire chez le fœtus.

Les agents anesthésiants qui passent la barrière placentaire peuvent entraîner un effet hypnotique ou sédatif chez le NVN à la naissance. Cette imprégnation peut impacter

négativement le score d'Apgar et également entrainer un recours à une assistance ventilatoire.

Plusieurs études ont comparé les effets du thiopental et du propofol, sur le NVN à la naissance avec des résultats discordants. Certains essais ne mettaient pas en évidence de différences significatives sur les conséquences d'une exposition au propofol ou au thiopental sur l'adaptation du NVN, (26,27) alors que d'autres études démontraient une diminution des score d'Apgar à 1 minute (28,29), et 5 minutes (29) lorsque le NVN était exposé aux propofol.

Concernant les opioïdes, le remifentanil est celui qui a un profil pharmacocinétique le plus intéressant (demi-vie courte et stable). Cependant, il existe une controverse sur l'effet à la naissance de l'imprégnation foetale au rémifentanil. Certaines études ont démontré qu'il pouvait être à l'origine de dépressions respiratoires à la naissance comme les autres opioïdes, (22,23) alors que d'autres études ne montrent pas d'effet néfaste du remifentanil sur l'adaptation du NVN. (30,20) Pour l'instant l'innocuité du rémifentanil chez le NVN n'est pas établie.

4.2 A long terme

Depuis les années 2000, les chercheurs s'intéressent aux effets neurotoxiques potentiels des agents d'anesthésie sur le cerveau en développement. La Food and Drug Administration (FDA) signale qu'un usage prolongé ou répété d'anesthésiques généraux et sédatifs au cours d'interventions chirurgicales chez la femme enceinte au 3ème trimestre peut affecter le développement du cerveau de l'enfant. (31) Les effets observés dans les études animales et humaines semblent dépendre de la posologie, la durée d'exposition et l'étape du développement du cerveau au moment de l'administration. La FDA a publié une liste de médicaments dont elle met en garde vis-à-vis de l'utilisation chez les enfants de moins de 3 ans. Parmi eux se trouvent : le propofol et la kétamine. (31)

Des études publiées chez les animaux gravides ont montré que l'utilisation de médicament d'AG et de sédation pendant plus de 3 heures provoquait une augmentation de la mortalité des cellules nerveuses dans le cerveau. (31) Ces changements entraînent des effets à long terme sur le comportement ou l'apprentissage des animaux. Mais il semblerait qu'une exposition relativement brève des médicaments soit peu susceptible d'avoir des effets négatifs sur le comportement et l'apprentissage de l'enfant. L'effort de recherche pour

définir au mieux l'impact de l'exposition précoce des agents anesthésiants sur le développement des enfants est primordial. (31)

5 Justification de l'étude

Le devenir du NVN est un critère majeur d'évaluation en anesthésie obstétricale. A l'heure actuelle, il n'existe pas de test spécifique des effets des agents anesthésiants sur le NVN. (10) Il est admis que tout produit anesthésiant peut avoir des effets directs ou indirects, transitoires ou au long terme sur le NVN. L'intérêt de cette étude est d'identifier le rôle de chaque médicament utilisé au cours d'une anesthésie obstétricale sur le devenir à court terme du NVN.

Matériel et méthode

1 Problématique

Quel est l'impact des produits d'AG administrés à la mère sur l'adaptation à la vie extra utérine du NVN en salle de naissance ?

2 Hypothèses et objectifs

Nos hypothèses sont les suivantes :

- Le propofol aurait un effet plus délétère que le thiopental sur l'adaptation à la vie extra utérine du NVN.
- Il existerait un effet-dose de l'anesthésique sur les signes d'imprégnation du NVN.
- L'ajout d'un opioïde chez la mère, avant le clampage du cordon, serait délétère sur l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN.
- Un temps entre l'induction de l'AG et la naissance supérieur à 10 minutes aurait un impact négatif sur l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN.

Objectif principal :

- Évaluation de l'effet de chaque agent anesthésiant utilisé en cas d'AG maternelle sur l'adaptation extra-utérine immédiate du NVN

Objectifs secondaires :

- Évaluation de l'impact de la dose des agents anesthésiants reçue par la mère sur l'imprégnation du NVN.
- Évaluation de l'impact du temps d'exposition aux agents anesthésiants sur l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN.

3 Type d'étude

Il s'agit d'une étude quantitative observationnelle, multicentrique, rétrospective sur dossiers.

4 Population d'étude

Notre étude s'est déroulée au sein de quatre maternités parisiennes, sur une période de 6 ans, du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2018.

4.1 Critères d'inclusion

Nos critères d'inclusion sont les suivants :

- La césarienne sous AG
- L'âge gestationnel \geq 37 SA
- Un rythme cardiaque fœtal du jour ou de la veille non suspect
- Une naissance entre le 1^{er} janvier 2013 et 31 décembre 2018

4.2 Critères de non inclusion

Nos critères de non inclusion sont les suivants :

- Les césariennes < 37 SA
- Les césariennes où l'AG est introduite après la naissance du NVN
- Les césariennes en urgence pour sauvetage fœtal
- Les césariennes après le début du travail
- Les patientes qui ont eu un rythme cardiaque fœtal pathologique le jour ou la veille de la naissance
- Les patientes ayant un état infectieux généralisé le jour de la césarienne
- Les patientes ayant un bilan infectieux perturbé le jour de la césarienne
- Le manque d'information sur le déroulement de l'anesthésie
- Le manque d'information sur l'état néonatal à la naissance

Les NVN inclus dans notre étude sont à faible risque de mauvaise adaptation immédiate à la vie extra-utérine. Pour ce faire toutes les patientes doivent avoir un enregistrement du rythme cardiaque fœtal, du jour même ou de la veille, non suspect pour s'assurer du bien être fœtal. Le risque infectieux est pris en compte, en cas de rupture prolongée des membranes le bilan infectieux doit être strictement négatif. Mais nous avons fait le choix de ne pas exclure les enfants hypotrophes ou macrosomes

de manière à avoir un échantillon de NVN représentatif des patientes éligibles à l'AG programmée lors d'un l'accouchement.

5 Déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique menée au sein de 4 maternités parisiennes : Port Royal, Bichat, Necker et La Pitié. Le choix de ces centres s'est fait sur le nombre de patients potentiellement éligibles à l'étude ainsi que sur la simplicité d'accès aux dossiers obstétrical et anesthésique. Port-Royal et Necker sont des maternités de type III. Tandis que Bichat est une maternité de type IIB et La Pitié de type IIA. Les types de maternité sont différents mais toutes sont dotées d'un pédiatre de garde sur place 24h/24h au cas où l'état de l'enfant nécessiterait des gestes spécifiques.

Les protocoles d'AG obstétricale de chaque maternité ont été consultés en amont : le thiopental est la molécule de référence à Port Royal et Bichat tandis que le propofol est majoritairement utilisé à Necker et La Pitié.

La période de recueil des données des maternités Bichat et Port-Royal s'est fait de mi-octobre 2018 à mi-décembre 2018. Au vu du petit effectif recueilli après exclusion de certaines patientes nous avons décidé d'inclure d'autres centres dans l'étude. A partir de mi-février 2019 nous avons eu les accords pour accéder aux archives de Necker et de La Pitié. Le recueil de données s'est terminé mi-mars 2019 dans ces deux centres.

Toutes les données ont été relevées anonymement à partir des dossiers papiers et classées dans une base Excel sécurisée.

6 Variables recueillies

6.1 Variables maternelles

Ont été décrit l'âge maternel, l'indice de masse corporel (IMC) avant la grossesse et à l'accouchement, la prise de poids pendant la grossesse, la parité (primipare, multipare), l'antécédent d'AG pour une césarienne et l'indication de l'AG.

6.2 Variables néonatales

L'Age gestationnel a été recueilli sous forme « SA + jours ». Nous l'avons converti en chiffre afin de pouvoir calculer des moyennes. Pour cela nous avons établi une table de conversion :

$$+1 = 1/7 = 0,14$$

$$+2 = 2/7 = 0,28$$

$$+3 = 3/7 = 0,42$$

$$+4 = 4/7 = 0,57$$

$$+5 = 5/7 = 0,71$$

$$+6 = 6/7 = 0,85$$

Ont été décrits : l'âge gestationnel, le sexe, le poids, le percentile à la naissance (en continue et en classe : <10ème, [10ème - 90ème], > 90ème), la taille, le PC, le pH (< 7,20/ \geq 7,20), l'Apgar à 1, 3, 5 et 10 minutes, le recours à l'algorithme de la réanimation (phase A de la réanimation néonatale, mise sous O₂, ventilation au masque, intubation, massage cardiaque, injection d'adrénaline et le transfert en néonatalogie).

Selon l'ILCOR 2015, la première phase de la réanimation néonatale, appelé phase A, comprend la libération des voies aériennes supérieures (à l'aide d'un bon positionnement et d'une désobstruction naso-pharyngée), le maintien de la normothermie, la stimulation tactile du NVN et le déclenchement du chronomètre. (Annexe 1)

Le percentile a été calculé grâce à la courbe AUDIPOG qui prend en compte l'âge gestationnel et le sexe du NVN à la naissance.

6.3 Variables anesthésiques

Les variables étudiées sont l'agent d'induction hypnotique (propofol / thiopental), le curare (succinylcholine, rocuronium, l'absence de curare) et l'opioïde (rémifentanil, sufentanil, absence de d'opioïdes).

Pour chacun de ces médicaments, excepté le rémifentanil, a été décrit la quantité ainsi que la posologie, administrée à la mère avant la naissance du NVN. La posologie a été calculée par la formule (quantité administrée avant clampage du cordon) / (poids de la patiente en fin de grossesse). En anesthésie, la quantité de médicament administré à la

patiente est dépendante de son poids. Par conséquent il nous paraissait pertinent de présenter les deux résultats.

Le rémifentanyl a été administré via le système AIVOC. La concentration cible lors de la césarienne a été réglée à 4ng/mL pour les femmes ayant reçu du rémifentanyl. De ce fait la dose exacte de rémifentanyl reçue par la patiente nous est inconnue.

Concernant les hypnotiques, nous avons étudié des doses > 6 mg/kg et < 6 mg/kg pour le thiopental, et des doses > 3 mg/kg et ≤ 3 mg / kg pour le propofol.

6.4 Condition de la césarienne

Nous avons étudié les variables se rapportant aux conditions de la césarienne notamment le temps entre l'induction et la naissance de l'enfant (en continue et par classe : < 8 minutes, ≥ 8 minutes, < 10 minutes, ≥ 10 minutes), la pression artérielle et la fréquence cardiaque maternelle.

7 Critères de jugement

Notre critère de jugement principal est le recours à la stimulation tactile et la ventilation mécanique (ventilation au masque, intubation).

Nos critères de jugement secondaires sont le recours au massage cardiaque externe, l'administration d'adrénaline, le transfert en unité néonatale, l'Apgar à 1, 3, 5 et 10 minutes, le pH et le temps d'exposition du fœtus aux produits (temps entre l'induction et la naissance).

8 Stratégie d'analyse

Nous avons réalisé les analyses statistiques sur le site internet de biostaTGV disponible sur l'URL suivant : <https://biostatgv.sentiweb.fr/>.

Les variables qualitatives ont été comparées avec le test de Chi 2 ou du test de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient < 5 . Les variables quantitatives ont été réalisées par le test de Student.

Ces tests sont considérés significatifs lorsque $p < 0,05$. Lorsque le test est significatif nous avons calculé l'odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) au risque de 5%.

Les données manquantes ont été indiquées dans les tableaux. Toutes nos données manquantes représentent moins de 5% de l'effectif, elles n'ont donc pas été intégrées comme catégorie à part entière.

Résultats

Au sein de la maternité Port-Royal (type III), la période d'inclusion s'étend de janvier 2013 au 3 octobre 2018 soit le début de notre recueil de données. Sur cette période nous avons recensé 31 147 accouchements dont 7 664 césariennes. 641 césariennes ont été pratiquées sous AG. Grâce au logiciel de codage DIAMM nous avons pu présélectionner les patientes avec les critères suivants : césarienne programmée, AG, terme de naissance supérieur ou égale à 37 semaine d'aménorrhée. De ce fait 59 patientes soit 61 NVN ont été éligibles à l'étude. A la suite de cette présélection nous sommes allés aux archives ouvrir ces dossiers pour vérifier que ces dossiers respectaient nos critères d'inclusion et récupérer les données utiles pour notre étude. Deux patientes ont eu une AG après extraction du NVN; elles n'ont donc pas été incluses. Neuf dossiers n'ont pas été retrouvés aux archives ou étaient incomplets. De ce fait nous avons inclus 48 patientes soit 50 NVN dans notre étude au sein de cet établissement. Il y a deux grossesses gémellaires dans notre échantillon.

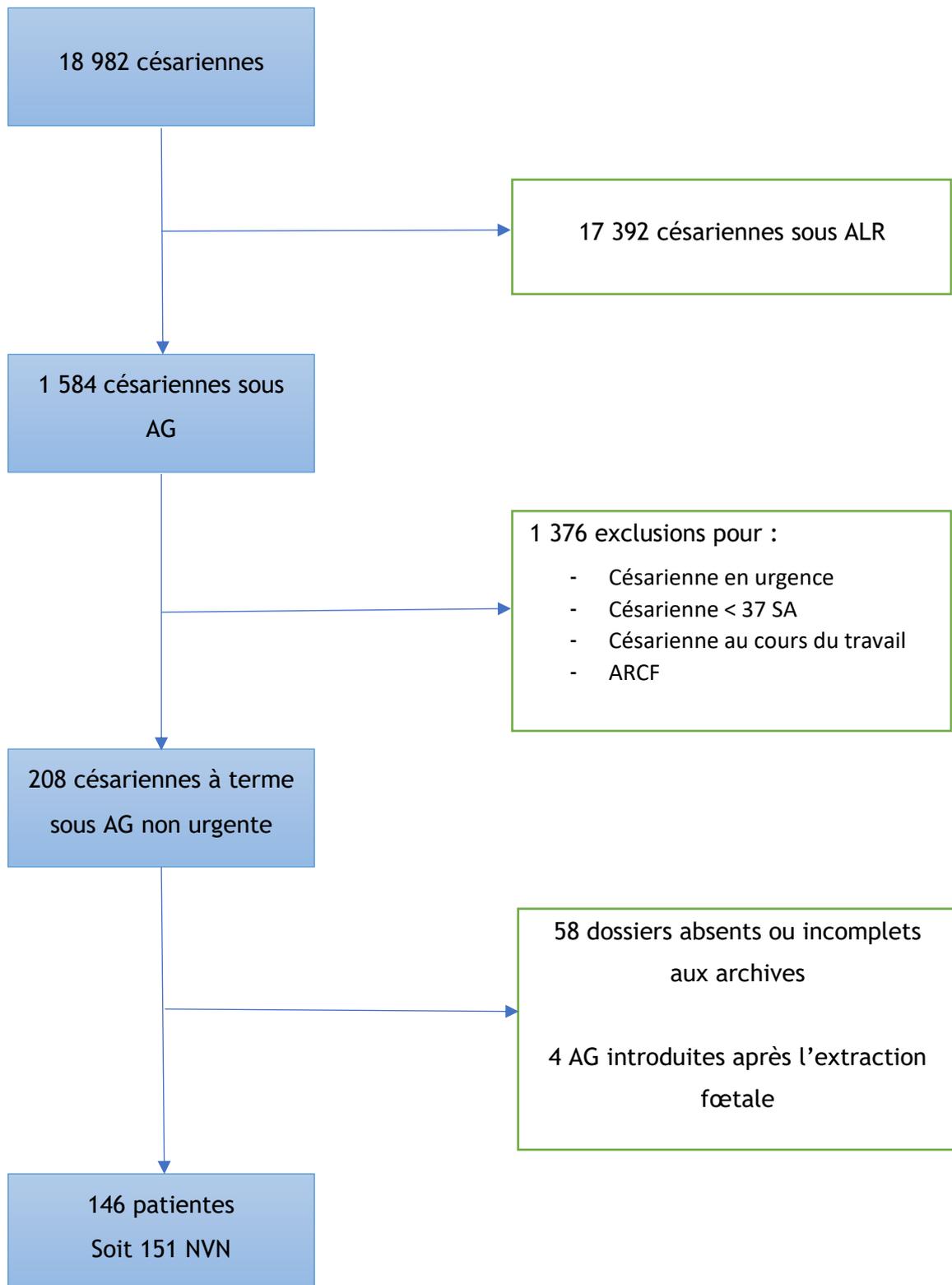
Au sein de la maternité Bichat (type IIb), la période d'inclusion s'étend de juin 2013 à septembre 2018. Les six premiers mois de l'année 2013 ne sont pas facilement accessibles du fait du changement de logiciel de codage (passage à DIAMM) de ce fait notre période d'inclusion est plus restreinte qu'à Port Royal. Sur cette période 13 030 accouchements ont été recensés, 2 940 césariennes dont 292 sous AG. Par ailleurs dans cette maternité il n'utilise pas le terme « césarienne programmée » mais « césarienne avant travail » au niveau du codage. Nous avons donc présélectionné les femmes ayant eu une césarienne avant travail sous AG à terme. Nous avons eu 77 patientes éligibles. A posteriori nous avons pu affiner la recherche en excluant via la base DIAMM les dossiers codés « anomalie avant travail » (21 dossiers ont été exclus). Nous avons donc présélectionné 56 dossiers. Trois comportaient des anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) au monitoring avant la césarienne, et 22 dossiers étaient absents ou incomplets aux archives ; ils n'ont donc pas été inclus dans l'étude. Au total nous avons inclus 31 patientes soit 32 NVN dont une grossesse gémellaire dans notre échantillon.

Au sein de la maternité Necker (type III), la période d'inclusion s'étend de janvier 2014 à décembre 2018. Pour des raisons organisationnelles nous n'avons pas eu accès à l'année de 2013. Sur cette période 15 805 accouchements ont été recensés dont 4 874

césariennes. 333 césariennes ont été réalisées sous AG. Avec le logiciel de codage nous avons pu recenser 22 patientes qui ont eu « une césarienne avant travail programmée à terme sous AG ». Deux dossiers étaient absents aux archives. Au total 20 patientes soit 21 NVN ont été inclus dans l'étude. Il y a une grossesse gémellaire dans notre échantillon.

Au sein de la maternité de La Pitié Salpêtrière (type II), la période d'inclusion s'étend de janvier 2013 à décembre 2018. Sur cette période 3 504 césariennes ont été recensé dont 318 césariennes sous AG. Avec le logiciel de codage nous avons pu recenser 74 césariennes avant travail sans ARCF à terme. Vingt-cinq dossiers n'ont pas été trouvé aux archives ou étaient incomplets et deux dossiers ont eu une AG après extraction. Au total 47 patientes soit 48 NVN ont été inclus. Il y a une grossesse gémellaire dans notre échantillon.

Figure 1: Diagramme de flux



1 Description des caractéristiques générales de la population

De manière générale, pour les variables continues nous avons choisi de présenter la moyenne, la médiane, le premier quartile (Q1), le 3ème quartile (Q3), le minimum et le maximum, afin d'avoir une vision globale de la répartition de notre échantillon. Pour les variables catégorielles nous avons choisi de les présenter sous forme de pourcentage. Les informations absentes aux archives sont indiquées par les initiales DM : données manquantes.

Au sein de notre échantillon, certains médicaments sont peu représentés. Compte tenu du faible effectif de patiente ayant reçu de la kétamine (0,01%, n=3), de l'étomidate (0,01%, n=3), du sevoflurane (0,02%, n=4), du desflurane (0,006%, n=1), ou un mélange de thiopental et de propofol (0,03%, n=5) nous avons décidé de ne pas analyser ces sous-groupes. Seize dossiers ont été exclus à posteriori.

Au sein de l'étude, ont été incluses 130 parturientes et 135 NVN.

Les caractéristiques maternelles sont rapportées dans le tableau 1.

Les caractéristiques maternelles d'une patiente ayant une grossesse gémellaire ne sont comptabilisées qu'une seule fois.

34.8% des AG sont pratiquées à la suite d'un échec d'ALR.

Il faut préciser que l'erreur médicamenteuse à l'origine de l'AG est une erreur d'administration de médicaments : la patiente a reçu du thiopental au lieu d'un antibiotique.

Tableau 1 : Caractéristiques générales maternelles

1.A Variables maternelles continues n=130

	Moyenne ± DS	Minimum / Maximum	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile
Age (années)	33 ± 5,4	20 / 46	29	33	37
IMC avant la grossesse (kg/m ²) DM : 5	25,2 ± 5,6	14,2 / 45,7	21,1	24,1	27,5
IMC à l'accouchement (kg/m ²) DM : 2	29,4 ± 6,2	17,3 / 54,1	25	28,3	32,4
Prise de poids (kg) DM : 6	11,2 ± 7,1	-11 / 41	7	10	15

1.B Variables maternelles catégorielles n=130

	n	%
Primipare	49	37,7
Multipare	81	62,3
Antécédent d'AG pour césarienne DM : 1	25	19,2

1.C Indication de l'AG maternelle n=130

	N	%
Echec ALR	43	33,1
Problème neurologique	21	16,2
Problème sanguin	19	14,6
Cardiopathie	11	8,5
Placenta percera	9	6,9
Problème vertébral	6	4,6
Désir maternel	2	1,5
Erreur médicamenteuse	1	0,8
Autres	18	13,8

Les caractéristiques néonatales sont rapportées dans le tableau 2.

135 NVN ont été inclus dans notre étude dont 60% de garçons. 14 % des NVNs sont hypotrophes (\leq 10ème percentile), 11,1% sont macrosomes (\geq 90ème percentile) et 74% sont eutrophes. Concernant le pH la moyenne et la médiane sont égales à 7,31. Seulement deux NVN (1,4%) ont un pH $<$ 7,20 dans notre échantillon, l'un s'élève à 7,14 et l'autre à 7,19. C'est deux NVN ont été exposés à du propofol à des concentrations respectives de 1,12 et 3,1 mg/kg. L'acidose fœtale est reconnue lorsque le pH est inférieur à 7,20 pour certains auteurs (32) et lorsqu'il est inférieur à 7,15 pour d'autres(33,34). Au vu de la répartition des pH dans notre échantillon nous n'avons pas jugé utile d'analyser cette variable dans les tableaux suivants car les NVN de notre étude avaient des pH à la naissance pour la grande majorité non pathologique.

Tableau 2 : Caractéristiques générales néonatales**2.A Variables néonatales continues n=135**

	Moyenne \pm DS	Minimum / Maximum	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile
Age gestationnel	38,6 \pm 0,8	37 / 41,71	38	38,71	39,14
Poids (g)	3157 \pm 488	2170 / 4360	2792	3125	3430
<i>DM : 1</i>					
Percentile	45,6 \pm 29	1 / 98	17,7	42	70
<i>DM : 1</i>					
Périmètre crânien (cm)	34,6 \pm 1,3	31,5 / 38,5	33,5	34,5	35,5
<i>DM : 2</i>					
Taille (cm)	48,2 \pm 2,2	40 / 54	47	48	50
<i>DM : 4</i>					
pH	7,31 \pm 0,04	7,14 / 7,41	7,28	7,31	7,34
<i>DM : 2</i>					

2.B Variables néonatales catégorielles n=135

		N	%
Sexe	Féminin	54	40
	Masculin	81	60
Percentile	≤ 10 -ème	19	14
]10^{ème} -90^{ème} [100	74
	> 90 -ème	15	11,1
pH	pH < 7,20	2	1,4
	pH \geq 7,20	130	96,2
<i>DM : 1</i>			
<i>DM : 2</i>			

Le descriptif du déroulement de la césarienne sous AG est rapporté dans le tableau 3. Compte tenu du fait que l'objet est le retentissement de l'AG maternelle sur le NVN, l'effectif total reporté dans le tableau 3 est de 135, soit le nombre total de NVN inclus. Nous avons défini l'hypotension artérielle maternelle comme une pression artérielle systolique (PAS) <90 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) \leq 50 mmHg. Quatre patientes avaient des tensions limites pendant la césarienne à savoir : 90/40, 100/50, 105/50, 110/50 mmHg. Le NVN de la patiente ayant une TA à 90/40 avait un score d'Apgar à 3/4/7/10. Sa mère avait reçu 7,04 mg/kg de thiopental lors de l'anesthésie. Concernant le propofol nous pouvons constater que notre échantillon reçoit des concentrations plus importantes que ce qui est préconisé : 1er quartile à 2,7 mg/kg dans l'échantillon alors que la dose préconisée est de 2-2,5 mg/kg. Au niveau des opioïdes, deux médicaments ont été utilisés le remifentanil et le sufentanil. Parmi les 24 patientes qui ont reçu des opioïdes, 19 ont reçu du sufentanil et 5 du remifentanil. Au vu de ces petits effectifs nous avons dû regrouper ces deux médicaments pour les analyses qui suivent. Les curares ne passent pas la barrière placentaire et ne modifient pas les constantes hémodynamiques maternelles. De ce fait nous avons seulement décrit sa répartition dans notre échantillon mais nous n'avons pas analysé cette classe de médicament par la suite.

Tableau 3 : Caractéristiques générales de la césarienne sous AG

3.A Condition de la césarienne n=135

	Moyenne ± DS	Minimum / Maximum	1er quartile	Médiane	3ème quartile
Temps induction - naissance	00 :09 ± 0,004	00 :01 / 00 :38	00 :05	00 :08	00 :11
Diastole PAD	129 ±15	90 / 170	120	130	140
Systole PAS	74 ± 11	40 / 110	65	75	80
Pouls	89 ± 14	55 / 140	80	90	99

3.B Variables anesthésiques n=135

		N (%)	Dose moyenne ± DS [Concentration moyenne]	Min / Max [Min / Max]	1 ^{er} quartile [1 ^{er} quartile]	Médiane [Médiane]	3 ^{ème} quartile [3 ^{ème} quartile]
Hypnotiques Unité : mg	Thiopental	68 (50,4)	445 ± 164 [5,67]	40/1000 [0,52 / 10]	375 [5]	500 [5,8]	500 [6,6]
	Propofol	67 (49,6)	239,3 ± 67 [3,19]	100/450 [1,12/5,26]	200 [2,7]	200 [3,05]	300 [3,75]
Curare Unité : mg	Succinylcholine	124 (91,8)	89,1 ± 22 [1,1]	10/200 [0,09 / 1,7]	80 [1]	100 [1,1]	100 [1,2]
	Rocuronium	9 (6,7)	75,5 ± 21 [1]	50/100 [0,5 / 1,3]	50 [0,8]	80 [1]	90 [1,2]
	Absence	2 (1,5)					
Opioides	Oui :	24 (17,8)					
	-Remifentanil	5 (3,7)					
	- Sufentanil Unité : µg	19 (14,1)	12,1 ± 3,8 [0,17]	5 / 20 [0,05/0,29]	10 [0,13]	10 [0,18]	15 [0,19]
	Non	111 (82,2)					

2 Impact du type d'hypnotique (thiopental ou propofol) sur le devenir immédiat du NVN

Pour cette analyse nous avons souhaité minimiser les biais de confusion, nous avons donc exclu les femmes ayant reçu un opioïde pendant la césarienne.

Nous avons scindé notre effectif en deux groupes, l'un ayant reçu du thiopental et l'autre du propofol, puis nous avons comparé ces deux groupes par rapport à l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN.

Les deux groupes étaient comparables au niveau de l'âge maternel (33,9 vs 32, $p=0,07$), l'IMC en fin de grossesse (30,7 vs 29,3, $p=0,25$), la parité ($p=0,68$), l'âge gestationnel (38,69 vs 38,65, $p=0,819$), le poids de l'enfant (3226 vs 3083, $p=0,12$), la PAS (129 vs 129, $p=0,97$), la PAD (74 vs 74, $p=0,94$). Concernant le sexe de l'enfant nous avons une sous-représentation féminine dans le groupe thiopental ($p=0,03$).

Nous n'avons trouvé aucune différence significative concernant l'adaptation du NVN à la vie extra-utérine entre les deux groupes.

Les résultats sont répertoriés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Comparaison thiopental vs propofol

	Thiopental N = 54 n(%)	Propofol N=57 n(%)	p
Phase A de la réanimation	30 (55,5)	32 (56,1)	0,953
<i>DM</i>	2	1	
Mis sous oxygène	26 (48,1)	31 (54,3)	0,510
<i>DM</i>	1	1	
Ventilation au masque	24 (44,4)	29 (50,8)	0,497
<i>DM</i>	1	1	
Intubation	2 (3,7)	3 (5,2)	1
<i>DM</i>	0	1	
MCE + injection	0 (0)	1 (1,7)	1
<i>DM</i>	0	0	
Transfert en unité Néonatale	3 (5,5)	4 (7)	1
<i>DM</i>	1	0	
Apgar < 7 à 1 minute	20 (37,03)	18 (31,5)	0,544
<i>DM</i>	0	0	
Apgar < 7 à 3minutes	14 (25,9)	15 (26,3)	0,987
<i>DM</i>	1	1	
Apgar <7 à 5 minutes	5 (9,2)	6 (10,5)	0,823
<i>DM</i>	0	0	
Apgar <7 à 10 minutes	0 (0)	1 (1,7)	1
<i>DM</i>	0	0	
pH artériel au cordon < 7,20	0	2	0,496
<i>DM</i>	1	1	
Temps exposition Minutes : secondes (Moyenne)	09 :19	09 : 38	0.798

MCE : massage cardiaque externe, pH : potentiel hydrogène

3 Existe-t-il un effet dose de l'hypnotique sur le devenir immédiat du NVN ?

Afin de répondre à notre question de recherche nous avons choisi d'étudier les deux médicaments d'induction à des doses différentes.

Pour éviter les biais de confusion nous avons exclu de notre analyse toutes les patientes ayant reçu un opioïde lors de l'intervention pour ce tableau.

En anesthésie, la dose de médicament administrée à la patiente est dépendante de son poids. Nous avons donc trouvé pertinent de comparer des posologies de médicament hypnotiques calculées par : la quantité de médicaments reçue avant la naissance du NVN / poids de la patiente en fin de grossesse.

Concernant le thiopental nous avons constaté que dans la littérature les doses préconisées varient entre les auteurs ; certains préconisent 4-5mg/kg (14), 4-6mg /kg (8), d'autres 5-6mg/kg (15) ou encore 5-7mg/kg (1,6,12). Dans notre échantillon la concentration médiane s'élève à 5,8 mg/kg. Au vu de ces informations nous avons opté pour regarder si une concentration > 6mg/kg engendre des difficultés à l'adaptation extra utérine immédiate du NVN.

Les deux groupes de patientes exposées au thiopental (< 6mg/kg ou > 6 mg/kg) étaient comparables au niveau de l'âge maternel (≥ 30 ans, <30 ans, $p=0,71$), l'IMC en fin de grossesse (≥ 30 , < 30, $p=0,14$), la parité ($p=0,15$), le percentile à la naissance du NVN (≤ 10 , >10, $p=1$), le sexe de l'enfant ($p=0,46$), la PAS (≥ 130 , < 130, $p=0,36$) et la PAD (≥ 70 , <70, $p=0,74$).

Concernant le propofol, la dose préconisée est de 2-2,5 mg/kg (1,6-8,12,14,15). Nous avons constaté qu'au sein de notre échantillon, les doses reçues étaient plus importantes que les doses recommandées. En effet le 1er quartile de la concentration de propofol administrée aux femmes s'élève à 2,7 mg/kg et la médiane à 3,07 mg/kg. De ce fait nous avons choisi de regarder si une concentration > 3mg/kg a un impact sur la réactivité du NVN immédiate. Les deux groupes de patientes exposées au propofol (<3mg/kg et > 3mg/kg) étaient comparables au niveau de l'âge maternel ($p=0,17$), la parité ($p=0,45$), le percentile de l'enfant à la naissance ($p=1$), le sexe ($p=0,58$), la PAS ($p=0,63$), la PAD ($p=0,86$). Il y avait une proportion moins élevée de femmes obèses dans le groupe recevant une dose de propofol > 3 mg/kg ($p=0,01$).

Nous avons pu constater une différence significative du score d'Apgar à 3 minutes, il est moins élevé en cas de concentration de thiopental > 6mg/kg ($p < 0,05$, OR 4,17, IC 95% [1,08-15,95]).

A 1 et 5 minutes il n'y a pas de différence significative concernant l'Apgar entre les deux groupes.

Concernant les différentes doses de propofol aucun résultat n'est significatif entre les deux groupes.

Tableau 5 : Concentration hypnotiques différentes

	[Thiopental] < 6 mg/kg	[Thiopental] > 6 mg/kg	p	[Propofol] ≤ 3mg/kg N = 24 n(%)	[Propofol] > 3mg/kg N = 32 n(%)	P*
Phase A de la réanimation	16 (51,6)	14 (60,8)	0,457	12 (50)	19 (59,3)	0,4
<i>DM</i>	1	1		0	1	
Mise sous Oxygène	14 (45,1)	12 (52,1)	0,691	11 (45,8)	19 (59,3)	0,25
<i>DM</i>	1	0		0	1	
Ventilation au masque	12 (38,7)	12 (52,1)	0,377	10 (41,6)	18 (56,2)	0,22
<i>DM</i>	1	0		0	1	
Intubation	1 (3,22)	1 (4,3)	1	1 (4,1)	2 (6,5)	1
<i>DM</i>	1	0		0	1	
Transfert en unité néonatale	2 (6,45)	1 (4,3)	1	1 (4,1)	3 (9,3)	0,62
<i>DM</i>	1	0		0	0	
Apgar < 7 à 1minute	10 (32,2)	10 (43,4)	0,398	6 (25)	11 (34,3)	0,4
<i>DM</i>	0	0		0	0	
Apgar < 7 à 3 minutes	4 (12,9)	9 (39,1)	0,03 OR= 4,17 IC= [1,08- 15,95]	4 (16,6)	11 (34,3)	0,12
<i>DM</i>	1	0		0	1	
Apgar < 7 à 5minutes	4 (12,9)	1 (4,3)	0,38	2 (8,3)	4 (12,5)	0,69
<i>DM</i>	0	0		0	0	
Apgar < 7 à 10 minutes	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	1 (3,1)	1
<i>DM</i>	1	0		0	0	
Temps d'exposition ≥ 10 minutes	8 (25,8)	9 (39,1)	0,29	8 (33,3)	15 (46,8)	0,3

« p » se rapporte aux comparaisons concernant le thiopental et « p* » se rapporte aux comparaisons concernant le propofol.

4 L'ajout d'un opioïde avant clampage du cordon a-t-il un impact sur l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN ?

Étant donné qu'il n'a pas été mis en évidence de différence entre le thiopental et le propofol comme agent d'induction en termes de caractéristiques générales maternelles et néonatales et de devenir néonatal immédiat (Tableau 4), nous avons décidé de les regrouper sous la catégorie hypnotique seul afin de les comparer à un groupe recevant une association hypnotique et opioïde.

Les deux groupes étaient comparables au niveau de l'âge maternel (>30 ans, <30 ans, $p=0,42$), l'IMC à l'ACC (>30, <30, $p=0,13$), la parité (primipare, multipare, $p=0,32$), le percentile de l'enfant (≤ 10 , > 10 , $p=1$), le sexe de l'enfant ($p=0,46$), la PAS (≥ 130 , < 130 , $p=0,77$) et la PAD (≥ 7 , < 7 , $p=0,22$).

Nous n'avons trouvé aucune différence significative concernant l'adaptation du NVN à la vie extra-utérine entre les deux groupes (Tableau 6).

Tableau 6: Comparaison induction avec opioïde vs sans opioïde

	Hypnotique seul N= 111 n(%)	Hypnotique + opioïde N = 24 n(%)	P
Phase A de la réanimation	62 (55,8)	16 (66,6)	0,4039
<i>DM</i>	3	0	
Mise sous Oxygène	57 (51,3)	15 (62,5)	0,3636
<i>DM</i>	2	0	
Ventilation au masque	53 (47,7)	13 (54,1)	0,622
<i>DM</i>	2	2	
Intubation	5 (4,5)	2 (8,3)	0,6093
<i>DM</i>	2	0	
MCE + injection	1 (0,9)	1 (4,1)	0,325
<i>DM</i>	0	0	
Transfert en néonatalogie	7 (6,3)	1 (4,1)	1
<i>DM</i>	1	0	
Apgar < 7 à 1 minute	38 (34,2)	8 (33,3)	0,9327
<i>DM</i>	0	0	
Apgar < 7 à 3 minutes	29 (26,1)	6 (25)	0,871
<i>DM</i>	2	0	
Apgar < 7 à 5 minutes	11 (9,9)	1 (4,1)	0,6923
<i>DM</i>	0	0	
Apgar < 7 à 10 minutes	1 (0,9)	1 (4,1)	0,3170
<i>DM</i>	1	1	
Temps induction-naissance ≥ 10 minutes	41 (36,9)	7 (29,1)	0,4708

MCE : massage cardiaque externe

5 Le temps d'exposition du fœtus aux agents anesthésiques modifie-t-il l'adaptation à la vie extra-utérine ?

Dans la littérature, les études montrent qu'il est préférable d'avoir un temps entre l'induction et le clampage du cordon inférieur à 10 minutes. (10,35) Nous avons souhaité regarder si dans notre échantillon ce seuil avait un impact significatif sur l'adaptation immédiate du NVN. Les deux groupes sont comparables au niveau de l'âge maternel ($p=0,16$), la parité ($p=0,77$), le percentile de l'enfant à la naissance ($p=0,38$), le sexe de l'enfant ($p=0,24$), la PAS ($p=0,92$), la PAD ($p=0,73$), et la présence d'opioïde ($p=0,47$). Il y a une proportion d'obésité supérieure dans le groupe temps d'exposition < 10 minutes. Un temps d'exposition > 10 minutes augmente la proportion d'Apgar inférieur à 7 à 1, 3 et 5 minutes.

Dans notre échantillon, la médiane de temps entre l'induction et la naissance du NVN est de 8 minutes. Nous avons donc souhaité regarder si entre un temps d'exposition supérieur ou inférieur à 8 minutes nous constatons les mêmes résultats qu'avec un seuil à 10 minutes.

Les deux groupes sont comparables au niveau de l'âge maternelle ($p=0,3$), l'IMC en fin de grossesse ($p=0,86$), la parité ($p=0,74$), le percentile de l'enfant à la naissance ($p=0,91$), le sexe ($p=0,91$), la PAS ($p=0,14$) la PAD ($p=0,75$) et la présence d'opioïde ($p=0,12$).

Nous avons pu constater une différence significative concernant le score d'Apgar à 1minute.

Tableau 7 : Comparaison différents temps d'exposition

	Temps d'exposition < 8 minutes N= 65 n(%)	Temps d'exposition ≥ 8 minutes N= 70 n(%)	p	Temps d'exposition < 10 minutes N=87 n(%)	Temps d'exposition ≥ 10 minutes N= 48 n(%)	p*
Phase A de la réanimation	36 (55,3)	42 (60)	0,453	45 (51,7)	33 (68,7)	0,036 OR = 2,25 IC= [0,15-5,36]
<i>DM</i>	1	3		2	2	
Mis sous Oxygène	34 (52,3)	38 (54,2)	0,821	42 (48,2)	30 (62,5)	0,145
<i>DM</i>	1	1		2	0	
Ventilation au masque	31 (47,6)	35 (70)	0,792	38 (43,6)	28 (58,3)	0,131
<i>DM</i>	1	1		2	0	
Intubation	2 (3)	5 (7,1)	0,442	2 (2,2)	5 (10,4)	0,09
<i>DM</i>	1	1		2	0	
MCE + injection	0 (0)	2 (2,8)	0,496	0 (0)	2 (4,1)	0,124
<i>DM</i>	0	0		0	0	
Transfert en unité de néonatalogie	3 (4,6)	5 (7,1)	0,719	3 (3,4)	5 (10,4)	0,134
<i>DM</i>	0	1		1	0	
Apgar < 7 à 1 minutes	14 (21,5)	32 (45,7)	0,003 OR= 3,06 IC = [1,43-6,48]	20 (22,9)	26 (54,1)	0,00025 OR= 3,95 IC = [1,84-8,33]
<i>DM</i>	0	0		0	0	
Apgar < 7 à 3 minutes	12 (18,4)	22 (31,4)	0,092	16 (18,3)	18 (37,5)	0,012 OR = 2,73 IC = [1,20 – 6,04]
<i>DM</i>	2	1		3	2	
Apgar < 7 à 5 minutes	3 (4,6)	9 (12,8)	0,092	4 (4,5)	8 (16,6)	0,026 OR = 4,15 IC = [1,17-14,58]
<i>DM</i>	0	0		0	0	
Apgar < 7 à 10 minutes	1 (1,5)	1 (1,4)	1	1 (1,1)	1 (2)	1
<i>DM</i>	2	0		2	0	
pH artériel au cordon	7,31	7,3	0,1	7,31	7,3	0,123
<i>DM</i>	0	0		0	0	

Dans ce tableau « p » se rapporte au seuil de 8 minutes et « p* » se rapporte au seuil de 10 minutes.

Discussion

1 Principaux résultats

Hypothèse 1 : Le propofol aurait un effet plus délétère que le thiopental sur l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN.

Concernant notre première hypothèse, nous n'avons pas constaté de différence significative entre le thiopental et le propofol sur les étapes de la réanimation néonatale et l'Apgar à 1, 3, 5 et 10 minutes. Cette hypothèse est donc infirmée.

Hypothèse 2 : Il existerait un effet-dose de l'anesthésique sur les signes d'imprégnation du NVN.

Au niveau du thiopental nous avons choisi de comparer des posologies d'administration maternelle $> 6 \text{ mg/kg}$ et $< 6 \text{ mg/kg}$. Rappelons-nous que la dose préconisée varie entre $4-7 \text{ mg/kg}$. Nous avons constaté une différence significative concernant la proportion de NVN ayant un Apgar < 7 à 3 minutes. Cette proportion est plus importante dans le groupe ayant reçu une concentration de thiopental $> 6 \text{ mg / kg}$. ($39,1\%$ contre $12,9 \%$, $p < 0,05$, $OR = 4,17$, $IC = [1,08 - 15,95]$). Cette différence n'est pas significative sur les Apgar à 1 et 5 minutes.

Au niveau du propofol, nous avons choisi de comparer des concentrations d'administration maternelle $> 3 \text{ mg/kg}$ et $< 3 \text{ mg/kg}$. La différence de concentration ne semble pas avoir d'effet sur l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN.

S'il n'y a pas de différence significative mise en évidence entre les faibles et les fortes doses d'hypnotiques utilisées, il faut néanmoins souligner qu'il semble y avoir des interventions médicales plus fréquentes dans le groupe des fortes doses pour une majorité des items observés. L'absence de différence significative pourrait peut-être s'expliquer par un manque de puissance lié au faible effectif de notre étude.

Hypothèse 3 : L'ajout d'un opioïde chez la mère, avant clampage du cordon, serait délétère sur l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN.

Pour répondre à cette hypothèse nous avons rassemblé au sein d'un même groupe toutes les femmes ayant reçu seulement un hypnotique puis nous l'avons comparé à un groupe

ayant reçu un hypnotique et un opioïde. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre ces deux groupes. L'hypothèse est donc infirmée.

Hypothèse 4 : Un temps entre l'induction de l'AG et la naissance supérieur à 10 minutes aurait un impact négatif sur l'adaptation à la vie extra-utérine du NVN.

Afin de répondre à cette hypothèse nous avons comparé les issues néonatales en fonction du temps écoulé entre l'induction de l'AG et la naissance de l'enfant. En premier lieu nous avons fixé notre limite à 10 minutes. Nous avons constaté dans le groupe ≥ 10 minutes une proportion de NVN ayant un Apgar inférieur à 7 plus importante que ce soit à 1 minute, 3 minutes ou 5 minutes (respectivement $p < 0,01$, $p = 0,012$, $p = 0,026$)

Suite à ces résultats nous avons voulu voir si avec une limite à 8 minutes nous avons des tendances similaires. Nous avons pu constater une proportion de score d'Apgar < 7 à 1 minute plus élevée dans le groupe où le temps d'exposition est ≥ 8 minutes ($p = 0,003$). Il n'y a pas de différence entre les scores d'Apgar à 3, 5 et 10 minutes.

L'hypothèse 4 est donc affirmée.

2 Forces et limites de l'étude

2.1 Forces

Notre étude est une étude multicentrique. Nous avons recruté des femmes prises en charge dans différents niveaux de maternité (type II et type III). Cela nous a permis d'inclure un plus grand nombre de patientes avec des caractéristiques générales plus variées ce qui augmente la qualité de l'essai. Cela nous a aussi permis de distinguer différents protocoles de services concernant le choix des médicaments lors d'une AG.

Pour limiter le biais de codage, lorsque le logiciel nous indiquait les patientes qui répondaient à nos critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons vérifié sur les dossiers papiers aux archives que tous les critères étaient respectés avant de les inclure définitivement.

Nous avons souhaité analyser l'état néonatal à la naissance à travers l'algorithme de la réanimation et l'Apgar.

Nos critères d'inclusion restreints nous ont permis d'exclure certains biais de confusion, notamment la prématurité, l'hypoxie fœtale, l'anoxie fœtale, les détresses respiratoires liées aux risques infectieux et les morts fœtales in utero. Nos critères restrictifs réduisent

drastiquement le nombre de patientes incluses, mais sont indispensables pour limiter les biais liés à des situations maternelles ou fœtales défavorables.

Le recueil de données a été neutre et fidèle aux informations notées dans les dossiers.

2.2 Limites

Notre étude comporte des biais et des limites.

C'est une étude rétrospective sur dossier papier. Ce type d'étude engendre un biais d'information. En effet, il peut exister un biais de retranscription des données dans les dossiers. Dans notre échantillon on peut constater qu'une patiente a reçu une concentration de 0,52 mg / kg de thiopental. Cette même patiente n'a pas reçu d'opioïde. Or on sait qu'en théorie il faut entre 4-7 mg / kg de thiopental pour obtenir une anesthésie adéquate. Il pourrait exister une erreur dans la retranscription des valeurs ou des unités ? De plus nous avons analysé le recours à la phase A de la réanimation, cette étape de la prise en charge du NVN peut avoir été omis dans le dossier clinique.

Par ailleurs certains dossiers n'ont pas été trouvés aux archives ou étaient incomplets, ils ont donc été exclus de l'étude. Cela a pu entraîner un biais d'interprétation. En outre, des contraintes organisationnelles des archives ou des logiciels de recueil de données ne nous ont pas permis de récupérer l'année 2013 au complet au sein des 4 maternités, ce qui a pu engendrer un biais de sélection.

La période d'étude de 6 ans a pu aussi apporter un biais dans notre étude compte tenu de l'évolution des pratiques d'obstétriques et d'anesthésie entre 2013 et 2018.

Il existe probablement un biais de vérification partielle au sein de notre étude. Avant d'accéder aux dossiers papiers des patientes, nous avons recherché à travers une base de données propre à chaque hôpital les patientes qui répondaient à nos critères d'inclusion. Pour ces patientes nous avons ouvert leur dossier pour vérifier qu'elles répondaient bien à nos critères avant de les inclure dans notre étude. Cependant lorsqu'il était codé « anomalie avant travail » ou « césarienne en urgence », nous avons exclu directement ces patientes. Il y a donc un possible biais de sélection en cas d'erreur de codage.

D'autre part, notre étude manque très certainement de puissance car l'effectif est restreint en raison des critères d'inclusion. Ce manque d'effectif pourrait expliquer en partie l'absence de significativité de nos résultats, notamment lorsque l'effet dose a été analysé.

Enfin, nous n'avons pas entrepris des analyses multivariées lors de notre étude en cas de différences significatives entre deux groupes, notamment concernant le temps d'exposition aux anesthésiants et les doses de thiopental.

3 Discussion des résultats

3.1 Choix de l'agent d'induction hypnotique

Il existe des essais randomisés dans la littérature qui comparent les effets du thiopental et du propofol en cas d'AG maternelle pour une césarienne.

Dans l'étude randomisée contrôlée de Moore et al. (26), 42 patientes enceintes de singleton d'au moins 36 SA ont été incluses. Les césariennes étaient réalisées dans un contexte de disproportion fœto-pelvienne ou de présentation dystocique. Le médicament d'induction était pour vingt et une d'entre elle du thiopental et pour les vingt et une autres du propofol. La dose de médicament administrée était celle nécessaire pour abolir les réflexes ciliaires. En parallèle 100mg de succinylcholine ainsi que 50% d'oxyde nitreux et de l'isoflurane étaient administrés pour maintenir l'anesthésie.

La dose moyenne d'induction était de 333mg soit 4,53 mg/kg pour le thiopental et 168mg soit 2,15 mg/kg pour le propofol. Comparer à notre étude, les doses utilisées étaient plus faibles car nous avons observé une dose moyenne de thiopental de 445 mg (soit 5,67 mg/kg), et de 239mg (soit 3,19 mg/kg) pour le propofol.

Comme dans notre étude, les scores d'Apgar à 1 minute n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

En moyenne dans le groupe thiopental le temps entre l'induction et la naissance était de 14,1 minutes et de 11,9 minutes pour le propofol. Cette différence n'était pas significative. (26) Nous avons fait de même et ne retrouvons pas de différence significative entre le thiopental (09 minutes 19) et le propofol (09 minutes 38).

Valtonen et al. (27) retrouvent des résultats similaires à l'étude de Moore, notamment une absence de différence significative entre les scores d'Apgar des NVN. Dans son étude 32 patientes avaient été incluses, seize avaient reçu du thiopental à la dose de 5mg/kg et seize autres du propofol à la dose de 2,5 mg/kg. Toutes recevaient de la succinylcholine à 1mg/kg et de l'isoflurane.

Dans l'étude randomisée en double aveugle de Capogna et al. (28), 56 femmes ayant une grossesse unique entre 38 et 41 SA ont été incluses. En fonction du groupe d'inclusion elles recevaient soit du thiopental soit du propofol. En parallèle 1,5 mg/kg de succinylcholine ainsi que 50% d'oxyde nitreux et de l'isoflurane étaient administrés pour maintenir l'anesthésie. La dose moyenne d'induction de thiopental était de 4,84 mg/kg et celle du propofol de 2,36 mg/kg. Ces doses sont plus élevées que dans l'étude de Moore et al. mais moins élevées que dans notre étude (thiopental 5,67 mg/kg, propofol : 3,19 mg/kg) et celle de Valtonen et al..

Dans cette étude ils ont trouvé des résultats différents des nôtres et des deux études précédentes. Dans le groupe propofol, le nombre de NVN ayant un score d'Apgar < 7 à 1 minute était plus élevé (57% vs 11%), cette différence était significative ($p < 0,01$). Il a également été mis en évidence que les NVN étaient plus hypotonique à 1 minute, dans le groupe ayant reçu du propofol (71% dans le groupe propofol vs 39% dans le groupe thiopental ($p < 0,03$)), cependant à cinq minutes ces différences n'étaient plus significatives.

Contrairement à notre étude, il n'a pas été démontré de lien entre de faible score d'Apgar à 1 minute et le temps d'exposition du fœtus aux agents anesthésiants.

Dans l'étude de Celleno et al. (29), 40 femmes enceintes de singleton entre 38 et 41 SA et ayant une césarienne sous AG non urgente ont été incluses. Vingt patientes ont reçu du propofol à la dose de 2,8mg / kg (dose moyenne reçue : 192mg) et 20 autres du thiopental à la dose de 5mg / kg (dose moyenne reçue : 361mg). Ces doses sont inférieures à celles administrées aux patientes dans notre étude mais supérieures aux trois études précédentes. Les NVN du groupe propofol ont obtenu des scores d'Apgar plus faibles que ceux du groupe recevant du thiopental à 1 minute et 5 minutes. Ces différences étaient significatives à la fois à 1 et 5 minutes ($p < 0,05$).

Les nourrissons du groupe propofol ont également obtenu un score plus faible pour la mise en place du réflexe à 1 h que le groupe thiopental ($p < 0,05$). Cette différence n'était pas présente à 4 et 24 h.

Il a également été observé une baisse significative de l'état de vigilance à 1 h chez les NVNs dont les mères avaient reçu du propofol comparativement à ceux exposés aux thiopental. Concernant le tonus moteur il n'y avait pas de résultats différents entre les 2 groupes à 1h, 4h et 24h.

En comparant les trois études de Capogna, Celleno et Moore nous constatons que plus la dose de médicaments d'induction est élevée plus il semble y avoir une différence entre le thiopental et le propofol sur l'adaptation à la vie extra utérine du NVN. Cependant notre étude utilise des doses plus fortes que ces trois essais et ne retrouve pas de différence entre le thiopental et le propofol. L'étude de Valtonen et al. apporte aussi des résultats différents.

Nous observons une grande variabilité des réponses des NVN exposés au propofol entre les études. Il peut exister une variabilité inter-individu sur la réponse du NVN à l'exposition au propofol. Il peut également exister un effet lié au « cocktail » d'agents anesthésiants reçus par le NVN avec une majoration des effets délétères en cas d'adjonction de plusieurs agents anesthésiants.

Par ailleurs, notre étude a soulevé un point intéressant concernant le choix des médicaments d'induction de l'AG que nous n'avions pas envisagé. En s'intéressant aux médicaments qui peuvent être sollicités en cas d'urgence, dans notre cas les médicaments d'anesthésie obstétricale, nous nous sommes rendu compte que des caractéristiques non médicales du médicament sont à prendre en compte. Comme par exemple la présentation du médicament et sa disponibilité continue sur le marché.

En effet le thiopental est un médicament qui nécessite une reconstitution avant son administration. Or l'AG pour une césarienne est souvent pratiquée dans les situations d'urgence, il faut donc agir vite. C'est pour cela que dans les unités d'obstétrique le thiopental est couramment préparé en amont et stocké dans un réfrigérateur un certain temps.(36) Dans une enquête menée au Royaume Unis en 2007, 87% des unités d'obstétrique ont signalé préparer le thiopental en avance. (11) Il a été signalé plusieurs problèmes du fait de cette reconstitution : un échec de la préparation peut entraîner l'administration d'eau au lieu de thiopental ou encore l'administration d'antibiotique au lieu de thiopental ou vice versa. (36) Les erreurs médicamenteuses sont moins probables avec le propofol dont l'apparence est bien distincte et ne nécessite pas de reconstitution. (36) Effectivement dans notre échantillon de 130 patientes nous avons pu constater qu'une femme a reçu du thiopental plutôt qu'un antibiotique pendant sa césarienne, ce qui a entraîné l'AG de la patiente.

3.2 Place de l'opioïde

Classiquement lors d'une AG pour une césarienne, les dérivés morphiniques ne sont pas utilisés afin d'éviter la survenue d'une dépression respiratoire néonatale secondaire au passage transplacentaire de l'opioïde. (22,30,37) L'effet stabilisateur du rémifentanil, sur la circulation maternelle, est clairement et uniformément décrit dans plusieurs études, y compris dans une méta-analyse publiée par Heensen et al. (20) Le profil pharmacocinétique du rémifentanil est prometteur du fait de sa cinétique rapide et sa demi-vie contextuelle courte. Son passage transplacentaire est important, mais il est rapidement redistribué et métabolisé chez le fœtus par des estérases aspécifiques, indépendamment du métabolisme hépatique et rénal. (22,30) Le rémifentanil a été utilisé comme alternative à la péridurale pendant le travail et il semblerait qu'il n'y ait pas de retentissement sur l'état du NVN. (38,39)

Plusieurs essais randomisés dans la littérature étudient l'effet du rémifentanil, administré à la mère lors d'une césarienne, sur l'état néonatal. Dans l'étude randomisée en double aveugle de Bouattour et al., (30) 40 mères à terme ayant une grossesse monofoetale sans complication ont été incluses. Le groupe 1 recevait du rémifentanil à la dose de 0,5 µg/kg sur 30 secondes tandis que le groupe 2 recevait du sérum physiologique au moment de l'induction de l'AG. L'anesthésie était induite par du propofol à la dose de 2 mg/kg et 1mg/kg de succinylcholine. Le groupe 1 a reçu en moyenne 179 mg de propofol avant la naissance de l'enfant et 120 µg de rémifentanil. Le groupe 2 a reçu 184 mg de propofol. Concernant l'Apgar à 1 et 5 minutes il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Deux NVN du groupe 1 et trois NVN du groupe 2 ont nécessité une ventilation mécanique. La durée moyenne de la ventilation était de 40 secondes dans le groupe 1 contre 20 secondes dans le groupe 2. Aucun NVN n'a eu recours à l'intubation.

Notre étude ne nous a pas permis d'avoir accès aux doses de rémifentanil administrées aux patientes et le petit effectif de patientes ayant eu un dérivé morphinique nous a contraint à regrouper les femmes ayant reçu du rémifentanil et du sufentanil pour nos analyses. Concernant l'Apgar nos résultats vont dans le même sens, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. La proportion de recours à la ventilation au masque et l'intubation étaient similaires dans nos deux groupes. Mais ces proportions sont plus élevées dans notre étude que dans leur étude (ventilation au masque groupe hypnotique : 47% vs 15%, groupe opioïde : 54% vs 10%, intubation groupe hypnotique : 4,5%

vs 0% et intubation groupe opioïdes : 8,3% vs 0 % respectivement). Nous pouvons supposer que cette tendance dans notre étude est peut-être liée à d'autres facteurs de risque comme un temps d'exposition supérieur par exemple (temps d'exposition (minutes : secondes) groupe opioïde : 07 :53 vs 06 :46, groupe contrôle : 09 :29 vs 07 :21).

L'étude randomisée en double aveugle de Noskova et al. (22) apporte des résultats différents. 151 patientes ayant une grossesse mono-foetale sans complication et étant à un terme > 35SA ont été incluses dans l'étude. 76 d'entre elles constituaient le groupe 1 et recevaient du rémifentanil. Les 75 autres ne recevaient pas de rémifentanil (groupe 2). Un bolus de rémifentanil de 1µg/kg était administré 30 secondes avant l'induction dans le premier groupe. Ensuite l'AG était réalisée avec du thiopental 5mg/kg, 1,25mg/kg de succinylcholine, 0,5-0,7% de sevoflurane et un mélange de 50% d'oxyde nitreux et d'oxygène. La dose moyenne de thiopental reçue dans le groupe 1 était de 398 mg et de 401 mg dans le groupe 2.

Ils ont retrouvé une incidence de faible score d'Apgar (< 7) à 1 minute, plus élevée dans le groupe ayant reçu du rémifentanil (19 vs 7, p= 0,017). A cinq minutes il n'y avait pas de différence significative. En revanche, lorsque les analyses comparaient la moyenne des scores d'Apgar à 1 et 5 minutes, il y avait une diminution du score dans le groupe ayant reçu du rémifentanil. (1 minutes : 8,1 vs 8,9 p=0,005, 5minutes : 9,2 vs 9,6 p=0,022).

Concernant le recours à la stimulation tactile, ils ont observé une différence entre les deux groupes pendant les cinq premières minutes (groupe rémifentanil : 16 vs groupe contrôle : 5, p=0,017). Aucune différence n'a été observée concernant les pH des NVN à la naissance.

Dans la méta-analyse de Heesen et al. (20), il n'a pas été montré de différence significative au niveau de la ventilation, l'intubation et l'Apgar à 1 et 5 minutes, entre les NVN exposés au rémifentanil et le groupe contrôle. Mais les essais inclus dans l'analyse étaient axés sur les résultats hémodynamiques maternels plutôt que sur les effets néonataux. De plus l'auteur rapporte que pour arriver à une conclusion cliniquement significative il aurait fallu inclure 500 patientes par groupe de manière à obtenir un total de 200 évènements. Or dans la méta-analyse il n'y avait seulement 186 patientes incluses.

L'effet positif du rémifentanil sur la réduction des effets hémodynamiques maternels indésirables pendant la césarienne est retrouvé dans l'ensemble de ces études. Cependant

les effets sur l'adaptation néonatale varient. Alors que Ngan Kee et al. (40) et Yoo et al. (41) ont utilisé un bolus de rémifentanil de 1µg/kg, un risque de dépression respiratoire transitoire a été mis en évidence comme dans l'étude de Noskova (22). En revanche, Bouattour et al. (30) n'ont pas démontré de tels effets, mais la dose de rémifentanil administrée était moins élevée de 0,5mg/kg.

L'absence d'opioïdes lors d'une césarienne chez la femme enceinte entraîne aussi un problème d'insuffisance d'analgésie chez la mère jusqu'à l'extraction fœtale. En effet lors d'une induction par séquence rapide, il est préconisé d'administrer un hypnotique avec un curare avant la naissance de l'enfant. Or ces deux molécules n'ont pas de vertu analgésique. Plusieurs études ont décrit un sur-risque de mémorisation lors de césarienne sous AG par rapport aux autres chirurgies gynécologiques. (1,14,42) Ce problème est probablement dû au fait de ne pas utiliser d'opioïdes et d'utiliser des doses faibles de thiopental ou de propofol. Il est aussi décrit une brève période entre l'induction et le début de l'intervention chirurgicale avec très peu de temps pour la supplémentation de dose d'induction intraveineuse. De plus des caractéristiques intrinsèques de la femme enceinte comme une gestion difficile des VAS et un IMC plus élevé en fin de grossesse, peuvent avoir un impact dans ce phénomène.(1,12,14,42)

3.3 Temps entre l'induction et la naissance

Dans la littérature, lors d'une AG pour une césarienne, il est préconisé un temps entre l'induction et la naissance inférieur à 10 minutes. (10,35,43) Nous montrons effectivement des différences significatives concernant l'adaptation immédiate du NVN à la suite de temps entre l'induction et la naissance supérieure vs inférieure à 10 minutes. Nous allons plus loin et montrons même des différences d'adaptation entre des temps > 8minutes vs < 8minutes. Cependant il aurait été intéressant de prendre en compte le temps entre l'incision utérine et la naissance de l'enfant. Il semblerait que l'incision utérine provoquerait la vasoconstriction utéroplacentaire et par conséquence une acidose fœtale si ce temps est supérieur à 3 minutes. (10,35,43)

Conclusion

Notre étude a mis en évidence des résultats divergents concernant la comparaison du thiopental et du propofol. Tout comme Moore et Valtonen, nous ne montrons pas de différence entre ces deux médicaments d'induction sur l'adaptation à la vie extra utérine immédiate du NVN. Cependant lorsque des études montrent une différence, il semblerait que le propofol ait un impact négatif sur l'Apgar. Toutes les études s'entendent sur le fait qu'à 10 minutes il n'y a pas de répercussions sur l'Apgar. L'absence de preuve de supériorité d'une molécule par rapport à l'autre, a entraîné une tolérance sur le choix de la molécule d'induction dans les établissements de santé en France. Mais des études ont montré plus d'erreurs médicamenteuses avec le thiopental que le propofol.

Nous avons mis en évidence une proportion plus importante d'Apgar < 7 à 3 minutes lorsque le thiopental est utilisé à forte dose. De plus, il semblerait qu'il y ait des interventions médicales plus fréquentes dans les deux groupes d'hypnotiques à forte doses. Concernant l'utilisation d'opioïde, notre étude n'a pas montré d'effets délétères de l'administration de dérivé morphiniques sur l'état néonatale à la naissance. Les études publiées sur le sujet s'entendent sur l'effet positif du rémifentanil dans la réduction des conséquences hémodynamiques maternelles pendant la césarienne, notamment chez les femmes atteintes d'HTA. Cependant les effets sur l'adaptation du NVN ne sont pas aussi clairs. Mais tout le monde s'accorde sur le fait qu'à 10 minutes il n'y a plus d'impact des médicaments sur l'Apgar.

De plus nous avons montré dans notre étude que lorsque le temps entre l'induction de l'AG et la naissance était supérieur à 10 minutes nous avons des répercussions sur l'Apgar à 1, 3 et 5 minutes. Et pour un temps supérieur à 8 minutes nous avons des répercussions seulement sur l'Apgar à 1 minute.

Nous pouvons conclure que la posologie de thiopental reçue ainsi que la durée de l'extraction fœtale sont des indicateurs prédictifs de l'adaptation immédiate du NVN. Evidemment, il peut exister une variabilité inter-individu sur la réponse du NVN de l'exposition aux médicaments d'AG.

Sur une étude à plus grande échelle, il serait intéressant d'analyser l'Apgar par items : coloration, tonus, FR, FC, réactivité. Et ainsi regarder quel critère de l'Apgar est le plus impacté par les médicaments d'AG.

De plus il serait intéressant d'analyser le rapport de (la dose de médicament administrée à la mère) / (le poids de l'enfant) et regarder s'il a un impact sur l'adaptation extra-utérine du NVN. En effet le poids de la mère n'est pas forcément proportionnel à celui de l'enfant. Or nous pouvons penser qu'une fois les doses filtrées par le placenta, la concentration néonatale peut être plus ou moins concentrée en fonction du poids du NVN et ainsi avoir des effets plus ou moins importants.

Notre étude s'est intéressée aux répercussions, à court terme, de l'exposition fœtale, aux médicaments d'AG lors de césariennes. Cependant ce n'est pas le seul enjeu, lors de la réalisation d'une AG chez une femme enceinte. Un questionnement subsiste sur l'effet au long terme de l'exposition d'un cerveau en développement aux médicaments d'AG. L'effort de recherche pour définir au mieux l'impact de l'exposition précoce des agents anesthésiants, sur le développement des enfants, est primordial.

Bibliographie

1. Meniolle F, Dadure C, Morau E. Césarienne sous anesthésie générale : quoi de neuf ? *Prat En Anesth Réanimation*. 1 déc 2018;22(6):342-5.
2. Dailland P, Belkacem H, Berl M, Dubois L, Lamour O. Anesthésie obstétricale. 2003. (Arnette).
3. DRESS, INSERM. La situation périnatale en France en 2010 - Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale. :8.
4. Sizgoric Karine HS. Deux fois plus de césariennes en 20ans.
5. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. [Internet]. [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
6. Bonnin M, Storme B, Fournet-Fayard A. Anesthésie pour césarienne : les principales méthodes et leurs indications. *Douleur Analgésie*. juin 2016;29(2):88-93.
7. Diemunsch Pierre SE. Anesthésie-réanimation obstétricale. 2009. (MASSON).
8. Thénoz N, Soler S, Bosseli E, Chassard D. Anesthésie pour césarienne [Internet]. 2005 [cité 12 mars 2019]. 323-333 p. Disponible sur: http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca05/html/ca05_25/ca05_25.htm
9. Guglielminotti J, Bedairia E. Pharmacologie du placenta et passage transplacentaire des agents anesthésiques. *Prat En Anesth Réanimation*. févr 2009;13(1):30-3.
10. Richez B, Saltel L, Julliac B, Soulard A, Millas E, Sztark F. Anesthésie maternelle durant l'accouchement: effets maternels et fœtaux, devenir cognitif du nouveau-né. *Rev Médecine Périnatale*. 1 déc 2013;5(4):222-9.
11. Rucklidge M. Up-to-date or out-of-date: does thiopental have a future in obstetric general anaesthesia? *Int J Obstet Anesth*. juill 2013;22(3):175-8.
12. Morau E, Narbonne C, Montpellier C. Quelle anesthésie générale pour une césarienne en 2017 ? :11.
13. Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: A UK survey of current practice. *Int J Obstet Anesth*. 1 janv 2013;22(1):31-5.
14. Devroe S, Van de Velde M, Rex S. General anesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*. juin 2015;28(3):240-6.
15. Chassard D, Bouvet L. Anesthésie pour césarienne. *Anesth Réanimation*. 1 févr 2015;1(1):10-8.
16. la succinylcholine SFAR 2001 [Internet]. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: http://umvf.omsk-osma.ru/urgences/IMG/pdf/la_succinylcholine.pdf

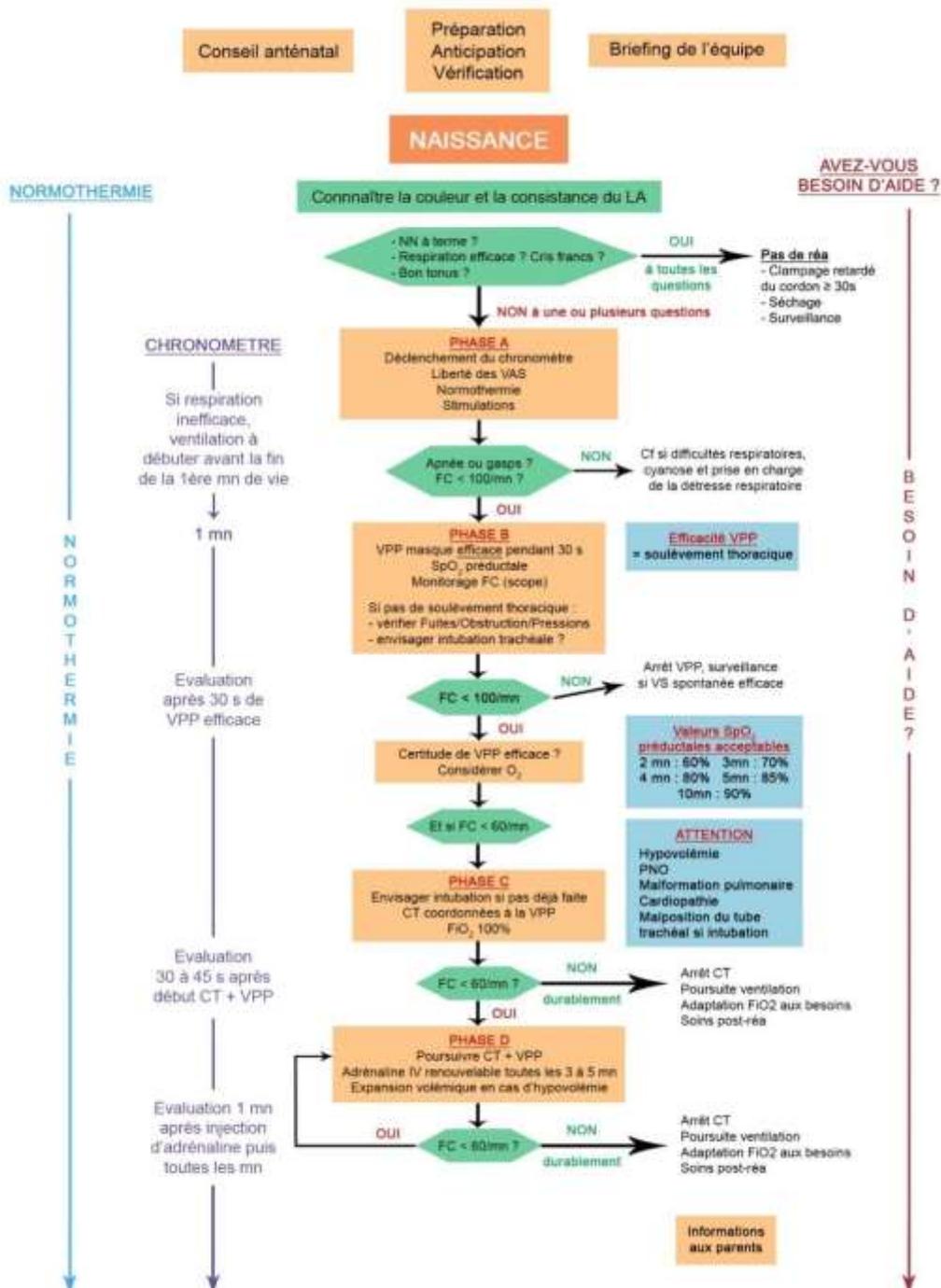
17. Tran DTT, Newton EK, Mount V a. H, Lee JS, Mansour C, Wells GA, et al. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia*. juin 2017;72(6):765-77.
18. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0257079.htm>
19. Viviani X, Garnier F. Les morphiniques (sufentanil et rémifentanil) en neuro-anesthésie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. avr 2004;23(4):383-8.
20. Heesen M, Klöhr S, Hofmann T, Rossaint R, Devroe S, Straube S, et al. Maternal and foetal effects of remifentanil for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. janv 2013;57(1):29-36.
21. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216301.htm>
22. Noskova P, Blaha J, Bakhouché H, Kubatova J, Ulrichova J, Marusicova P, et al. Neonatal effect of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:38.
23. Van de Velde M. The use of remifentanil during general anesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*. juin 2016;29(3):257-60.
24. Mendelson CL. The Aspiration of Stomach Contents into the Lungs During Obstetric Anesthesia**Read at a meeting of the New York Obstetrical Society, Dec. 11, 1945. *Am J Obstet Gynecol*. août 1946;52(2):191-205.
25. Paranjothy S, Griffiths JD, Broughton HK, Gyte GM, Brown HC, Thomas J. Interventions at caesarean section for reducing the risk of aspiration pneumonitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 janv 2010;(1):CD004943.
26. Moore J, Bill KM, Flynn RJ, McKeating KT, Howard PJ. A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*. sept 1989;44(9):753-7.
27. Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P. Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarean section. *Anaesthesia*. sept 1989;44(9):758-62.
28. Capogna G, Celleno D, Sebastiani M, Muratori F, Costantino P, Cipriani G, et al. Propofol and thiopentone for caesarean section revisited: maternal effects and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth*. 1 sept 1991;1(1):19-23.
29. Celleno D, Capogna G, Emanuelli M, Varrassi G, Muratori F, Costantino P, et al. Which induction drug for cesarean section? a comparison of thiopental sodium, propofol, and midazolam. *J Clin Anesth*. 1 juill 1993;5(4):284-8.
30. Bouattour L, Ben Amar H, Bouali Y, Kolsi K, Gargouri A, Khemakhem K, et al. Répercussions maternelles et néonatales de l'anesthésie générale par rémifentanil pour césarienne programmée. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 avr 2007;26(4):299-304.
31. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young

children and pregnant women [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>

32. Boog G. La souffrance fœtale aiguë. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2001;30(5):40.
33. Carbonne B. Asphyxie fœtale per-partum: physiopathologie et exploration biochimique. 2007;4.
34. Maisonneuve E, Guilbaud L, Audibert F, Lathélize J, Pierre F, Carbonne B. Acidose néonatale sévère avec pH au cordon < 7,00. Facteurs de risque et évaluation des pratiques associées.
35. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can J Anesth Can Anesth.* juin 2004;51(6):586-609.
36. Desai N, Carvalho B. General anaesthesia for caesarean section: is the end in sight for thiopental? *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2 juin 2017;78(6):358.
37. Bagou G. Analgésie-sédation chez la femme enceinte en situation d'urgence non obstétricale. 2010;12.
38. Mertens E, Saldien V, Coppejans H, Bettens K, Vercauteren M. Target controlled infusion of remifentanyl and propofol for cesarean section in a patient with multivalvular disease and severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2001;52(2):207-9.
39. Blair JM, Hill DA, Fee JP. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanyl: a feasibility study. *Br J Anaesth.* sept 2001;87(3):415-20.
40. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong ASY, Lee BB, Ng FF. Maternal and neonatal effects of remifentanyl at induction of general anesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology.* janv 2006;104(1):14-20.
41. Yoo KY, Jeong CW, Park BY, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, et al. Effects of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* juin 2009;102(6):812-9.
42. Sumikura H, Niwa H, Sato M, Nakamoto T, Asai T, Hagihira S. Rethinking general anesthesia for cesarean section. *J Anesth.* avr 2016;30(2):268-73.
43. Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Kee WDN, Beilin Y, Mhyre J. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice.* Elsevier Health Sciences; 2014. 1327 p.

Annexes

Annexe 1 : Algorithme de la réanimation néonatale ILCOR 2015



DROITS DE REPRODUCTION :

Le mémoire des étudiantes de l'école de sages-femmes Baudelocque de l'école de sages-femmes Baudelocque de l'université Paris Descartes sont des travaux réalisés à l'issue de leur formation et dans le but de l'obtention du diplôme d'Etat. Ces travaux ne peuvent faire l'objet d'une reproduction sans l'accord des auteurs et de l'école.