



HAL
open science

Évaluation du maintien des objectifs tensionnels individualisés par de la Noradrénaline concentrée à 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en perfusion continue sur une voie veineuse périphérique

Christophe de Taffanel de La Jonquière

► **To cite this version:**

Christophe de Taffanel de La Jonquière. Évaluation du maintien des objectifs tensionnels individualisés par de la Noradrénaline concentrée à 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en perfusion continue sur une voie veineuse périphérique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03142628

HAL Id: dumas-03142628

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03142628>

Submitted on 16 Feb 2021

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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. 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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 166

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation du maintien des objectifs tensionnels individualisés
par de la Noradrénaline concentrée à 10 µg/ml
en perfusion continue sur une voie veineuse périphérique

Présentée et soutenue publiquement
le 3 octobre 2019

Par

Christophe de TAFFANEL de LA JONQUIÈRE

Né le 10 avril 1991 à Versailles (78)

Dirigée par Mme Le Docteur Déborah Benchetrit, CCA

Jury :

M. Le Professeur Pierre Coriat, PU-PH Président

M. Le Professeur Thomas Lescot, PU-PH

M. Le Professeur Vincent Degos, PU-PH

Remerciements

Je tiens à remercier le *Professeur Pierre Coriat* d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Je tiens à vous remercier pour l'accompagnement et l'écoute que vous m'avez accordés pour la rédaction de ma thèse.

Je tiens à remercier le *Professeur Thomas Lescot* d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie pour tous les conseils que vous avez pu me donner au cours de mon internat. Je suis heureux de pouvoir venir travailler à saint Antoine prochainement.

Je tiens à remercier le *Professeur Vincent Degos* d'avoir accepté de faire partie de mon jury de ma thèse.

Je remercie le *Docteur Déborah Benchebrit*, ma directrice de thèse, pour son implication et son aide précieuse tout au long de l'évolution de ma thèse. Je tiens en particulier à te remercier pour ton enseignement et ton soutien durant mes années d'études. J'espère avoir la joie de travailler à nouveau à tes côtés.

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement le *Docteur Samia Abbas* de son aide précieuse pour l'élaboration et la rédaction de cette thèse.

Je suis honoré de votre participation à cette ultime étape de ma formation. Je suis heureux d'avoir pu découvrir la chirurgie vasculaire à la Pitié-Salpêtrière à vos côtés, et vous avez su me transmettre une partie de votre expertise et de vos connaissances sur le sujet, toujours avec gentillesse, bienveillance et pédagogie.

Je tiens à remercier particulièrement le *Docteur Aymeric Restoux* avec qui j'ai réalisé mon mémoire de DES. Son implication et sa rigueur m'a permis de mener ce projet à terme. Je le remercie pour toutes les connaissances qu'il m'a transmis à Beaujon, ainsi que son soutien durant mes années d'études. J'ai hâte de pouvoir retravailler à Beaujon ensemble.

Je remercie le *Professeur Catherine Paugam-Burtz* de sa précieuse aide pour la réalisation de mon mémoire, de ses précieux conseils au cours de mon internat et de m'avoir accepté au sein de l'équipe d'anesthésie et de réanimation de l'Hôpital Beaujon, pendant mon internat et pour les années à venir.

Je tiens à remercier également ma sœur, Mme Guillemette de la Borderie pour sa précieuse aide pour la réalisation de mon mémoire de DES qui n'aurait jamais abouti sans son talent pour les statistiques et ses innombrables heures qu'elle m'a accordé. Je la remercie sincèrement encore pour ses encouragements et de son soutien inconditionnel pendant toutes mes années d'études de médecine. Je suis fier d'avoir une sœur comme toi. Je te dois tant.

Je tiens également à remercier toutes celle et ceux qui ont participé à ma formation et qui m'ont permis de devenir le médecin que je suis aujourd'hui :

A toute l'équipe d'anesthésie vasculaire de la pitié-vasculaire, merci pour la confiance accordée et les connaissances acquises au cours de ce semestre. Je tiens particulièrement à remercier le *Docteur Jean-pierre Goarin* du savoir transmis au lit des malades ainsi que le *Docteur Marie-Hélène Gauriot*. 6 mois passées mémorable au sein de la confrérie des vaisseaux avec Mathieu, Manu et toutes l'équipe d'IADE et du réveil d'Husson Mourier.

A toute l'équipe d'anesthésie-réanimation de Beaujon. Je ne peux malheureusement pas tous vous remercier individuellement, mais je le pense sincèrement. Je n'ai jamais autant appris qu'avec vous, mais toujours entrecoupés de moments conviviaux (Landy's, SAR, l'internat). Merci au *Docteur Mathilde Holleville* de m'avoir permis de partir à Tanguieta avec le *Docteur Thierry Faillot* à deux reprises. Ce fut une expérience incroyable et inoubliable. J'ai hâte de pouvoir retravailler avec vous très prochainement.

A toute l'équipe d'anesthésie d'Ambroise paré-Hartmann. J'ai continué à me former lors de mes 6 derniers mois d'internat dans la joie et la bonne humeur (même un peu trop !). Vous m'avez appris à travailler avec rigueur et d'aller toujours plus loin. Merci encore (je ne peux malheureusement pas tous vous citer).

A l'équipe d'anesthésie de Saint Antoine, et plus particulièrement à Fanny, Claire et Kailai, Suzie et Siham merci de m'avoir transmis vos connaissances et votre passion de l'anesthésie locorégionale.

A toute l'équipe d'anesthésie du Val d'or, pour ces 6 mois passés à apprendre l'anesthésie thoracique. Merci à Clara, Constance et Pauline pour ces fous rires en salle de réveil. Merci au *Docteur René Jancovici* et *Docteur Bertrand Grand* pour cette magnifique collaboration chirurgien-anesthésiste.

A toute l'équipe de réanimation de Villeneuve-saint Georges et plus particulièrement JPP et *Docteur Georger* de vos enseignements au lit des malades avec bienveillance.

A toute l'équipe d'anesthésie pédiatrique de Trousseau, et plus particulièrement Nathalie, Émilie, Sébastien, Karin et bien d'autres de m'avoir fait découvrir cet univers.

A toute l'équipe de réanimation chirurgical de Bichat, je vous remercie de vos enseignements.

A toute l'équipe d'anesthésie de Pontoise, je vous remercie de m'avoir fait découvrir et apprécier l'anesthésie.

A mes co-internes, je ne pourrais malheureusement tous vous remercier individuellement :

A Manu et Mathieu, 6 mois passés beaucoup trop vite au sein de la confrérie des vaisseaux, à faire des nocturnes pour travailler nos travaux tout en passant de bons moments.

A Thomas, Benjamin, Emilie, Hugues, Martin et Saïdi, un semestre de folie rythmé par les pots au Landy's, le café sur le canap de l'internat et le plus important le café à la cafet !

A Antoine, Allison, Hanna, Darless, Marie-hélène, un semestre exceptionnel à profiter de la terrasse et du canap de notre bureau.

A Lucie, Carole, Vinoth, Louis, Guillaume pour ce premier semestre en réanimation.

Aux belles rencontres que j'ai pu faire par la suite à Bichat, Trousseau, Saint-antoine, Pontoise : Philippe, Léa, Jules, Simon, Quentin, Laurianne, Jean, Quentin, Quentin (bis), Khalil, Loana, Sébastien, Guillaume (bis), Luca, Marta.

Je tiens à remercier également mes amis des bancs de faculté de Paris V : Rémi, Hugues, Laetitia, Maxime, Camille, Ségolène, Emeline, Agathe, Clémence, Marie (Diane...), AL, Claire. Ça fait bientôt 11 ans que l'on se connaît : de nombreuses vacances ensemble (Ardèche, voile, ski fac, Italie...), des bons moments en coloc, et aussi du temps en bibli. Aucun doute, nos chemins ne cesseront jamais de se croiser.

Je tiens aussi à remercier mes amis pour le soutien dans mes études et des nombreux bons moments passés ensemble. Je tiens à remercier plus particulièrement Marc pour son soutien indéniab, sa fidélité dans l'amitié, son enthousiasme permanent, ce road trip au Canada. Merci à Armand, Maelis dixit « Mae », Ag et Dom pour ces nombreuses randos en montage. Merci à Antoine pour la découverte du Beaujolais. Merci à Cyril pour la découverte de la bouée !! Je ne peux malheureusement tous vous citer.

Je tiens aussi à remercier mes parents ce que je suis aujourd'hui et de m'avoir épaulé durant toutes ces années. Indéniablement, sans votre soutien et les valeurs que vous m'avez transmises, je n'en serais pas là aujourd'hui. Je tiens également à remercier tante Thérèse et tante Muriel pour leurs soutiens lors de la première année de médecine. Je tiens aussi à remercier le reste de ma famille : à la team des petits Marc et Hubert, votre soutien a été indéniab pendant toutes ces années. Merci pour tous ces bons moments (pastrou, squash, 31 et bien d'autres). A Thierry, merci pour ton soutien en tant que grand-frère. A Emmanuel, merci pour ce trip à la fin de l'externat au Pérou-bolivie. Encore un énorme merci Guillemette. Spécial dédicace pour JB et clémence.

Merci à tous ceux que j'ai pu croiser qui m'ont tant apporté et qui font notre richesse.

Table des matières

Remerciements	2
Abréviations	8
Résumé	9
1. Introduction	10
1.1 Complication de l’hypotension artérielle peropératoire	10
1.1.1 Complications cardiaques	11
1.1.2 Complications rénales.....	12
1.1.3 Complications cérébrales	13
1.2 Seuil de pression artérielle (PA) peropératoire	13
1.2.1 Définitions multiples de l’hypotension artérielle	13
1.2.2 Objectif de PA individualisée peropératoire.	15
1.3 Vasopresseurs utilisés en peropératoire	15
1.3.1 Ephédrine	16
1.3.2 Phényléphrine.....	16
1.3.3 Noradrénaline	16
1.4 Administration de Noradrénaline sur VVP	17
1.4.1 Complication de l’administration de Noradrénaline sur VVP	17
1.4.2 Dilution de la Noradrénaline	18
1.4.3 Indication à l’utilisation de la Noradrénaline diluée à 10 µg/ml.....	19
1.5 Objectif de l’étude	20
2. Matériels et méthodes	21
2.1 Type d’étude	21
2.2 Population de l’étude	21
2.3 Protocole	22
2.3.1 Protocole d’anesthésie	22
2.3.2 Objectif de la PA individualisée.....	23
2.3.3 Utilisation des vasopresseurs	23
2.3.4 Données recueillies.....	23
2.4 Critère d’évaluation	25
2.4.1 Critère d’évaluation principal.....	25
2.4.2 Critères d’évaluations secondaires	25
2.5 Analyse statistique	27
2.6 Considérations éthiques et aspects réglementaires	27
3. Résultats	28
3.1 Caractéristiques de la cohorte	29
3.1.1 Caractéristiques de la population.....	29
3.1.2 Objectif personnalisé de PA.....	30
3.1.3 Utilisation des vasopresseurs	31
3.1.4 Données concernant la Noradrénaline	32
3.2 Critères d’évaluations de la cohorte	34
3.2.1 Critère d’évaluation principal.....	34
3.2.2 Critères d’évaluations secondaires	35

3.3 Comparaison groupe « carotide » versus « aorte/digestif »	36
3.3.1 Caractéristiques population	36
3.3.2 Critères d'évaluations	37
3.3.2.1 Critères d'évaluations primaires	37
3.3.2.2 Critères d'évaluations secondaires.....	38
4. Discussion	40
5. Conclusion	44
Références	45
Annexes	49

Abréviations

PA : Pression artérielle

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

PAD : Pression artérielle diastolique

VVP : Voie veineuse périphérique

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA 2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

MINS : Myocardial Injury after Noncardiac Surgery

VES : Volume d'éjection systolique

BPCO : Bronchopathie chronique obstructive

NACO : Nouveaux anticoagulants circulants oraux

METs : Équivalents métabolique

AVK : Antivitamine K

Bpm : Battements par minute

IRA : Insuffisance rénale aigüe

KDIGO : Kidney Disease / Improving Global Outcome

DMT : Dose moyenne totale

Résumé

Introduction: L'hypotension artérielle peropératoire augmente la mortalité et les complications cardiaques, rénales et neurologiques post-opératoires. La perfusion de Noradrénaline (NA) à 10 µg/ml sur une voie veineuse périphérique (VVP) permettrait d'obtenir les objectifs de pression artérielle (PA). L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de la NA diluée par le temps passé en dessous des objectifs tensionnels individuels prédéfinies en fonction de la PA mesurée à l'état basal (consultation d'anesthésie) et/ou de la PA au clampage carotidien.

Matériels et méthodes: L'essai était prospectif observationnel mono-centrique qui incluait les patients en 2018 opérés de chirurgies carotidiennes, aortiques ou digestives. Le critère d'évaluation principal est le pourcentage du temps passé en dessous de 10% des objectifs de PA fixés. L'objectif de PA était laissé à la discrétion de l'anesthésiste. Les complications ont également été colligées.

Résultats: 194 patients ont été inclus (chirurgie carotidienne n=142, chirurgie aortique n=25 et chirurgie digestive n=27). La moyenne de perfusion de NA était de 130 minutes (± 102). Le pourcentage de temps de PA en dessous de 10% des objectifs fixés était de 8,5% en moyenne, soit 9,4 minutes (± 11). La moyenne d'hypotension artérielle définis par une PA moyenne inférieur à 60 mmHg était de 5,54 minutes ($\pm 6,7$). Les complications concernaient 25 patients (13%) : 6% d'insuffisance rénale (n=11), 3% de véinite (n=5), 3% de complication cardiaque (n=6) et 2% de complication respiratoire (n=3).

Conclusion: La NA diluée à 10 µg/ml et administrée sur VVP permet d'obtenir les objectifs définis de PA, sans effet secondaire.

1. Introduction

La fréquence des hypotensions artérielles peropératoires est élevée. Le taux est variable selon les études, allant de 16,8% selon une étude française [1] à 42% selon l'étude POISE-2 [2]. L'hypotension peropératoire est la résultante de plusieurs mécanismes. D'une part, les agents anesthésiques entraînent une vasodilatation artérielle secondaire à une diminution des résistances vasculaires systémiques par inhibition du système sympathique. Par ailleurs, les médicaments antihypertenseurs interférant avec le système rénine-angiotensine : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2), provoquent des hypotensions sévères en association avec l'anesthésie [3]. Et enfin, la chirurgie en elle-même peut entraîner une vasoplégie. Les principales causes sont par exemple le syndrome hémorragique, la déshydratation par la présence d'un troisième secteur, un clampage vasculaire...

La précocité de prise en charge d'une hypotension artérielle dépend du type de monitoring de la pression artérielle (PA) qui est soit mesurée de façon intermittente par un brassard soit de façon continue et invasive par un cathéter artériel au niveau de l'artère radiale ou fémorale. L'hypotension artérielle, reflet de la macrocirculation, a des effets directs sur la microcirculation. En dessous d'un certain seuil de pression, on observe une fermeture des sphincters pré-capillaires entraînant une anoxie cellulaire des territoires en aval et pouvant être source de complications. La prévention de l'hypotension artérielle est donc une condition essentielle pour éviter des lésions cellulaires ischémiques de différents organes tels que le cœur, le cerveau et le rein [4-5]. Du fait de sa fréquence et de ses conséquences, le contrôle de PA est en enjeu important durant la période peropératoire.

1.1 Complication de l'hypotension artérielle peropératoire

Plusieurs études [6-8] ont montré que la diminution de la PA peropératoire augmentait de façon significative le risque de survenue des complications médicales postopératoires et altérait l'espérance de vie de l'opéré. L'hypotension artérielle entraîne une augmentation de la durée d'hospitalisation, une diminution de l'espérance de vie, une augmentation des hospitalisations en milieu cardiologique, et ce jusqu'à 5 ans après l'intervention chirurgicale. La durée d'hospitalisation et le coût du séjour hospitalier sont significativement majorés [9,10].

L'étude de Sessler en 2012 [11] a analysé la morbi-mortalité de 24 120 patients opérés d'une chirurgie non-cardiaque. La présence du « triple low » ; c'est-à-dire l'association entre une hypotension artérielle, un indice bispectral bas et une concentration alvéolaire minimale basse, était un facteur prédictif significatif important de mortalité. La mortalité à 30 jours était doublée en présence de deux critères et quadruplée en présence des trois critères. La durée d'hospitalisation était multipliée par 1,5 fois dans le groupe « triple low ».

1.1.1 Complications cardiaques

Durant la chirurgie, l'anesthésie peut entraîner une hypotension, une tachycardie et une hypothermie. Et d'autre part, la chirurgie peut engendrer une hémorragie, un état inflammatoire et pro-coagulant [12]. L'apparition de ces événements rompt l'équilibre entre apport et consommation en oxygène ; entraînant par la suite une souffrance des cellules myocardiques, appelée Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MINS). Selon les études, la définition des MINS est différents allant d'une simple élévation de la troponine ou d'une augmentation de plus de 50% par rapport à la valeur basale associée à un taux élevé. Dans une cohorte de chirurgie vasculaire [13], la prévalence d'un MINS en postopératoire était de 19,1%. La présence d'un MINS est un facteur indépendant de mortalité à 30 jours (OR : 9,48 IC_{95%}=[3,46-25,96]). La présence d'un infarctus myocardique associée au MINS n'était pas un facteur indépendant de mortalité.

Les effets délétères sur le myocarde de l'hypotension artérielle sont bien connus dans la littérature. Une hypotension artérielle prolongée de plus de 30 minutes, définie par une diminution de plus de 40% de la valeur basale, entraîne une augmentation du risque relatif de MINS de 1,8 [6]. Dans l'étude POISE 2 [2], analysant 9765 patients pour des chirurgies non-cardiaques, l'incidence de l'hypotension artérielle était de 42%. La mortalité à 30 jours et le nombre d'ischémies myocardiques représentait respectivement 1,2% et 6% de la cohorte. Pour chaque intervalle de 10 minutes d'hypotension artérielle peropératoire, le risque relatif d'infarctus du myocarde et de mortalité augmentait significativement de 8%. Dans les populations à risque cardiovasculaire, l'impact est d'autant plus important. Dans la cohorte prospective VISION en 2018 [14] regroupant 15 109 patients, l'hypotension artérielle définie par une pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 100 mmHg augmentait les dommages myocardiques postopératoires (OR : 1,21 IC_{95%}=[1.05-1.39]) et la mortalité postopératoire (OR : 1,81 IC_{95%}=[1.39-2.37]). Cependant aucune augmentation du nombre d'infarctus myocardique n'a été retrouvé. Des recommandations européennes et françaises [15,16] préconisent une prévention du risque cardiovasculaire dont le contrôle peropératoire de la PA.

1.1.2 Complications rénales

La survenue d'une hypotension artérielle peropératoire altère la fonction rénale en diminuant la pression de filtration glomérulaire. Une étude animale [17] chez les porcelets, a montré que le débit sanguin rénal diminuait à 75, 50 et 25% de la valeur basale, respectivement lorsque la PAM était de 60, 45 et 40 mmHg. Chez l'homme, cette constatation se traduit par l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire. Une étude monocentrique [4] analysant 18 989 interventions non-cardiaques, a établi une relation graduée entre le nombre d'insuffisance rénale aiguë stade 1 de la classification AKI et la durée passée avec une PAM inférieur à 55mmHg. Pour 20 minutes d'hypotension, l'analyse retrouve un Odds ratio à 1,51 IC95%= [1,24-1,84]. Dans d'autres études [18], cette relation entre la durée de l'hypotension et l'apparition d'une insuffisance rénale a été aussi retrouvée. Le risque de survenue d'une altération de la fonction rénale postopératoire est particulièrement important si la PAS diminue de plus de 50% (OR : 2,27 IC95%=1,20-4,30). Dans ce cas, le risque de dysfonction rénale postopératoire est doublé [19].

Il existe un risque croisé entre l'altération de la fonction rénale postopératoire et la survenue de complications médicales cardiaques [20], respiratoires, septiques et chirurgicales postopératoires :

- À court terme, elles favorisent la survenue de complications pulmonaires et d'instabilité de la maladie coronaire favorisées par l'inflation hydrosodée qui caractérise la dysfonction rénale.
- À plus long terme, elles augmentent de façon significative le risque de survenue d'insuffisance rénale chronique conduisant à la dialyse.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) postopératoire est la deuxième cause d'IRA acquise à l'hôpital après le choc septique [12]. Elle représente 40 % de l'ensemble des insuffisances rénales qui imposent l'admission en unité de soins intensifs. Les chirurgies les plus à risque sont la chirurgie vasculaire, en particulier la chirurgie aortique et les chirurgies intrathoracique et intrapéritonéale.

De plus, les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) : IEC et ARA II favorisent les hypotensions peropératoires et majorent, par leurs effets sur la circulation rénale, le risque d'altération de la fonction rénale raison pour laquelle ils sont arrêtés en pré-opératoire.

1.1.3 Complications cérébrales

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) périopératoires sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité importante surtout après chirurgie cardiaque [21]. Leur incidence varie de 0,09% à 5,2% en fonction du type de chirurgie [21,22]. Les chirurgies cardiaques et vasculaires sont les interventions les plus à risque.

L'hypotension peropératoire est une étiologie peu fréquente d'AVC, de l'ordre de 9% [23] et se reconnaissent par l'atteinte d'un territoire jonctionnel. Les mécanismes d'apparition d'un AVC secondaire à une hypotension sont mal connus et sont multifactoriels. Dans une cohorte [22] regroupant 48 241 patients excluant la chirurgie cardiaque et la neurochirurgie, l'hypotension définie par une diminution de la pression artérielle moyenne (PAM) de 30% par rapport à la valeur de référence est associée significativement à un risque d'AVC ischémique postopératoire et ce même après ajustement sur les facteurs confondants.

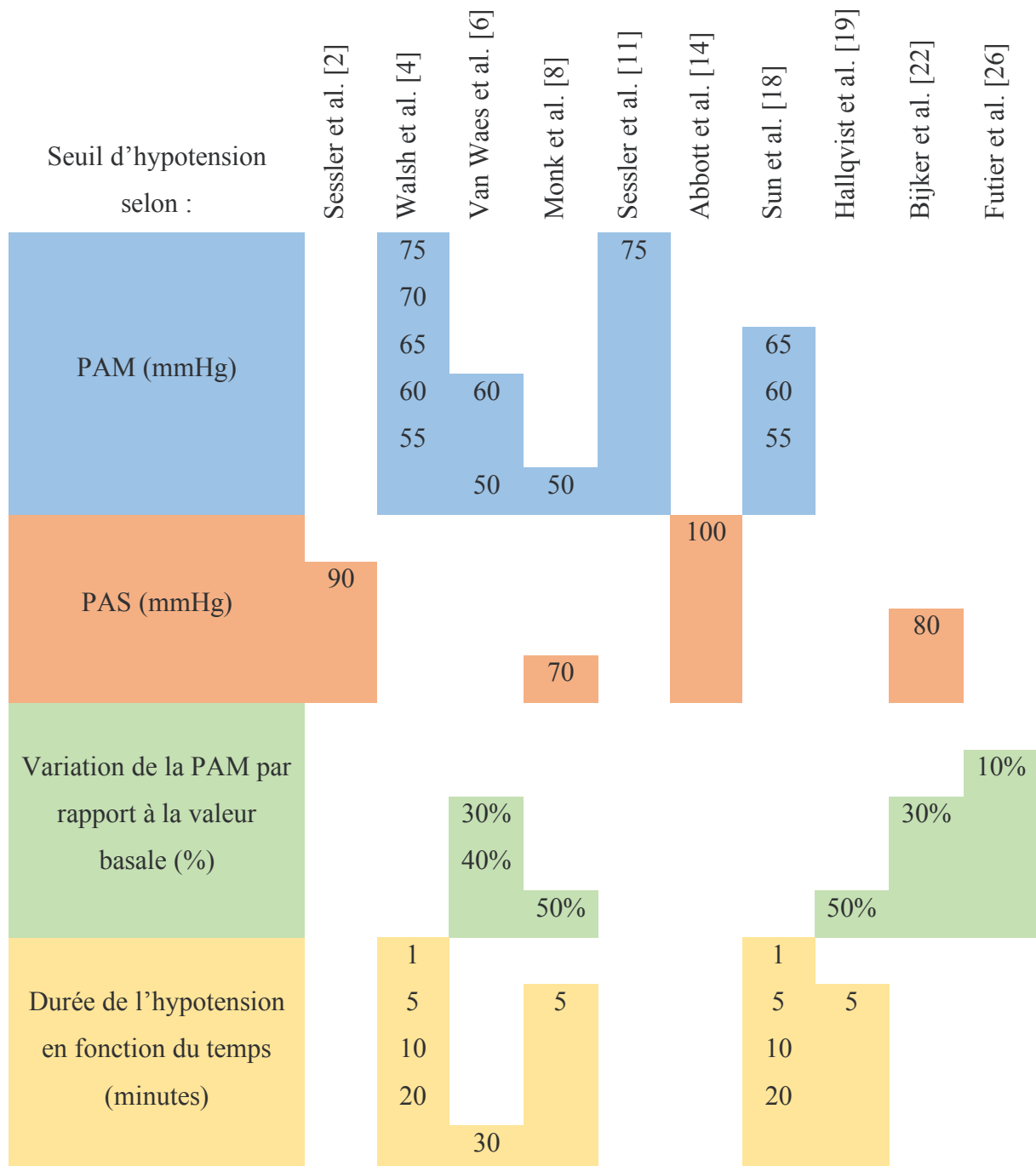
Le risque cérébral postopératoire associé à des épisodes d'hypotension artérielle peropératoire est probablement sous-estimé, car il existe des lésions infra-cliniques : 10 % des patients opérés de plus de 60 ans présentent des lésions cérébrales ischémiques postopératoires détectées à l'IRM [24].

1.2 Seuil de pression artérielle (PA) peropératoire

1.2.1 Définitions multiples de l'hypotension artérielle

Dans la littérature, différentes définitions de l'hypotension artérielle peropératoire existent (tableau 1). Selon les études, le seuil est en fonction de la PAM, PAS ou variation par rapport à la PAM. De plus la durée prise en compte pour une hypotension varie de 1 minute à 30 minutes en fonction des études.

Tableau 1 : Seuils d’hypotension selon la PAM, la PAS, la durée et la variation de la PAM par rapport à la valeur basale, retrouvés dans la littérature



Dans les études, la pluralité de la définition de l’hypotension empêche la comparaison des résultats entre hypotension peropératoire et complications postopératoires. Par exemple, dans une étude [25] après modélisation, le seuil d’hypotension peropératoire provoquant l’apparition d’une IRA postopératoire et de MINS est une PAM inférieure à 50 mmHg. Ce seuil est largement inférieur aux seuils tolérés en pratique clinique par les anesthésistes.

1.2.2 Objectif de PA individualisée peropératoire.

En pratique clinique, l'objectif tensionnel est différent pour chaque patient et est fixé après prise en compte du terrain et de la chirurgie. Dans l'étude INPRESS, Futier et al. [26] met en évidence le bénéfice d'un objectif personnalisé de la PA. Dans cette étude, 298 patients à haut risque de complications ont bénéficié de la perfusion continue de noradrénaline sur VVP à la concentration de 10 µg/ml afin d'obtenir les objectifs tensionnels. Une stratégie individuelle préventive avec un objectif tensionnel autour de 10% de la valeur de base, diminue la morbidité péri-opératoire par rapport à une stratégie standard qui traite les hypotensions définies par une PAS < 80mmHg ou une diminution de 40% de la valeur de base.

1.3 Vasopresseurs utilisés en peropératoire

Le maintien de la PA peropératoire est assuré par un contrôle du débit cardiaque via la volémie et le contrôle de la vasoplégie via le niveau de sédation et l'utilisation de vasopresseurs [27]. L'Ephédrine et la Phényléphrine sont les agonistes du système sympathique les plus fréquemment utilisés pour le traitement des épisodes d'hypotension artérielle peropératoire. Cependant, ces deux vasopresseurs ont des limites d'utilisation. La Noradrénaline est un vasopresseur intéressant, mais possède des limites dues à son mode d'administration. Les effets adrénergiques des différents vasopresseurs sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Différentes actions des vasopresseurs sur les récepteurs adrénergiques

Molécules	Récepteurs				Principale limite
	α_1	α_2	β_1	β_2	
Ephédrine	++	0	+	0	Tachyphylaxie
Phényléphrine	+++	+	0	0	Effets délétères cardiaques
Noradrénaline	++++	++++	++	+	Voie administration centrale

Récepteurs α_1 : vasoconstriction artérielle

Récepteurs α_2 : veinocostriction

Récepteurs β_1 : effets cardiaque inotrope, bathmotrope, dromotrope et chromotrope positifs

Récepteurs β_2 : bronchodilatation

1.3.1 Ephédrine

L'éphédrine est un agoniste du système sympathique indirect qui restaure la PA. Il entraîne ainsi la libération de noradrénaline endogène par les terminaisons nerveuses post-ganglionnaires du système orthosympathique. L'effet α_1 et β_1 indirect permet une élévation de la PAM et du débit cardiaque [28]. Son effet est de courte durée et il existe une tachyphylaxie (épuisement de l'effet) secondaire à l'épuisement des réserves endogènes de noradrénaline dès 12 mg d'éphédrine administrée, raison pour laquelle une perfusion continue ne peut être réalisée. Un relai par un autre vasopresseur peut donc être nécessaire. Par ailleurs, la tachycardie est à éviter chez le coronarien non β -bloqué.

1.3.2 Phényléphrine

La phényléphrine est un agoniste sympathique alpha exclusif qui a pour inconvénient d'augmenter la PA en diminuant le volume d'éjection systolique et la fonction ventriculaire gauche. L'effet hémodynamique qui en résulte dépend de la position du cœur sur la courbe de Frank-Starling [29]. Son utilisation chez les patients pré-charges dépendants, a un effet bénéfique sur le retour veineux et le volume d'éjection systolique [30, 31]. La persistance de son utilisation après l'optimisation du remplissage vasculaire est délétère chez les patients, car l'augmentation brutale de la postcharge peut conduire à des altérations de la fonction ventriculaire gauche (absence d'effet inotrope positif). La phényléphrine a un effet délétère sur l'oxygénation cérébrale contrairement à l'éphédrine qui préserve l'oxygénation tissulaire cérébrale [32,33]. Au vu de ces constatations, la phényléphrine ne semble pas être un vasopresseur de choix en raison de ses effets cardiaques et neurologiques. L'utilisation fréquente au bloc opératoire est due à de multiples raisons qui sont : l'administration sur une voie périphérique, la présence de seringues pré-remplies limitant les erreurs de manipulation, l'effet hémodynamique obtenu rapidement après un bolus.

1.3.3 Noradrénaline

La noradrénaline est un agoniste α_1 -adrénergique puissant, avec une activité β -agoniste comparativement modeste et particulièrement adapté au maintien de la PA pendant la période opératoire [34]. En raison du risque d'extravasation du produit pouvant entraîner une nécrose des tissus, le mode d'administration communément admis est sur voie veineuse centrale. Ce qui limite son utilisation en pratique courante, car la plupart des interventions chirurgicales sont réalisées avec des VVP exclusives.

Par ailleurs, les bolus de Noradrénaline à de forte concentration sont contre-indiqués, en raison d'un risque d'un désamorçage de la pompe cardiaque secondaire : augmentation brutale de la post-charge et bradycardie sur baroréflexe. L'utilisation de la Noradrénaline avec une faible dilution permettrait de réaliser des bolus en toute sécurité. Une étude [35] suggère que 5 µg de noradrénaline administrés sous forme de bolus sur une VVP pourraient traiter l'hypotension artérielle générale induite par l'anesthésie avec une diminution plus faible du volume d'éjection systolique (VES) et de la compliance artérielle par rapport à la phényléphrine. Cette étude concernait les hypotensions en neurochirurgie avec un monitoring par un doppler œsophagien et un cathéter artériel peropératoire.

L'utilisation de la noradrénaline sur VVP semble être la meilleure alternative pour le contrôle tensionnel peropératoire. Cependant, la pharmacocinétique de ce produit n'a pas été étudiée par cette voie d'administration.

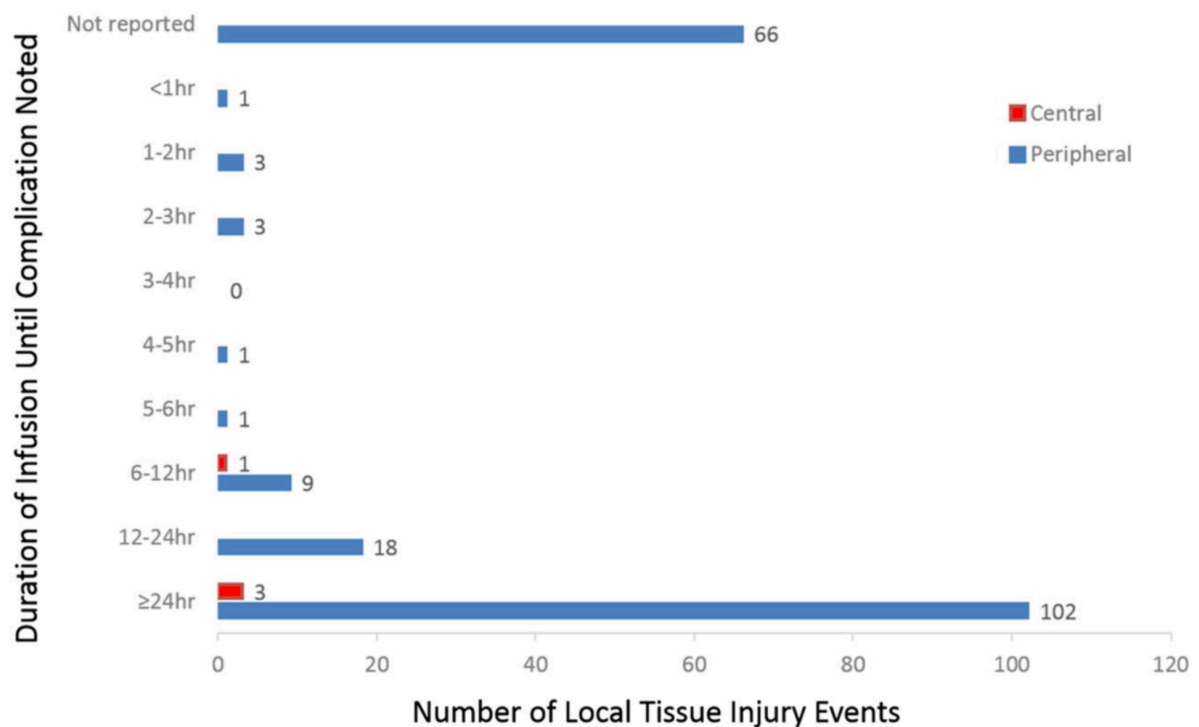
1.4 Administration de Noradrénaline sur VVP

La pose d'une voie centrale n'est pas dénuée de risque et une grande majorité des interventions chirurgicales se font sous VVP seules. En cours d'intervention et en cas d'hypotension artérielle réfractaire, il est difficile de poser dans de bonnes conditions une voie centrale. Or, nous savons que les complications post-opératoires sont directement corrélées à la durée de l'hypotension. L'administration de la noradrénaline sur une VVP est facile à mettre en place et surtout rapidement efficace.

1.4.1 Complication de l'administration de Noradrénaline sur VVP

Le principal risque de son utilisation sur VVP est l'extravasation pouvant entraîner une nécrose tissulaire. Une méta-analyse [36] a décrit tous les cas rapportés de lésions tissulaires locales ou d'extravasation dues à l'administration de vasopresseurs sur VVP. Les patients ayant présenté une complication avaient une période de perfusion de noradrénaline de plus de 24 heures (figure 1). Sur les 204 cas retrouvés, il y a eu 179 nécroses cutanées, 5 nécroses tissulaires et 20 gangrènes. Cependant la dilution de Noradrénaline et la taille du cathéter était inconnue pour beaucoup de patients. Les doses de Noradrénaline étaient élevées les intervalles allait de 0,1mg/h à 2,8mg/h. D'autres études [37-38], réalisées aux urgences et en réanimation, retrouvent un taux de complication allant de 4% à 6% sans événement majeur.

Figure 1: Nombre de complications tissulaires en fonction de la durée de la perfusion de Noradrénaline et de la voie d'administration (centrale ou périphérique) dans l'étude de Loubani, *et al.* [36]



1.4.2 Dilution de la Noradrénaline

La dilution de la noradrénaline utilisée sur VVP varie de 5 µg/ml à 100 µg/ml. Aucune étude n'a évalué une concentration spécifique.

En anesthésie obstétricale [39-40], l'utilisation de bolus de Noradrénaline à 5 µg/ml est efficace et sans complication lors des césariennes sous rachianesthésie. Son utilisation éviterait l'acidose fœtale secondaire à l'administration d'éphédrine et le retentissement maternel secondaire à la phényléphrine.

De nombreux services utilisent la noradrénaline diluée à 10 µg/ml. Le protocole d'administration est le suivant :

- Préparation de la dilution de la noradrénaline à 10 µg/ml : prélèvement d'un milligramme de noradrénaline mis dans une poche de 100 ml de NaCl 0,9%.
- Constitution d'une seringue de 50 ml pour une administration en intraveineux à la seringue électrique.
- Administration de la noradrénaline sur une voie dédiée via un Octopus® sur VVP
- Bolus de 10 µg possible en peropératoire.
- Poursuite en peropératoire de la Noradrénaline en intraveineux à la seringue électrique
- A la fin de l'administration, purge de la voie de l'Octopus® par du NaCl 0,9%

Un protocole permet d'avoir une homogénéisation des pratiques. Cependant, il est difficilement concevable que la concentration de noradrénaline soit strictement identique pour toutes les poches. Les concentrations peuvent être de 8, 9, 10, 11 ou 12 µg/ml en fonction du prélèvement du milligramme de Noradrénaline.

1.4.3 Indication à l'utilisation de la Noradrénaline diluée à 10 µg/ml

Au bloc opératoire, il n'est pas licite de proposer cette concentration aux patients ayant une hypotension sévère secondaire principalement à un choc septique ou un choc hémorragique. Cependant, en pratique clinique, la faible concentration de Noradrénaline est principalement utilisée dans deux cas :

- Hypotension potentiellement résolutive à la fin de l'intervention :

Vasoplégie peropératoire secondaire aux agents anesthésiques, au terrain du patient et à la chirurgie (phénomènes d'ischémie-reperfusion après déclampage en chirurgie aortique ou hépatique). La fin de la chirurgie et l'arrêt des agents anesthésiques à la fin de l'intervention permet un retour à la normale de la PA.

- Hypertension contrôlée :

Lors des endartériectomies carotidiennes sous anesthésie générale, la carotide interne opérée est clampée, interrompant le flux sanguin irriguant l'hémisphère cérébral homolatérale au clampage. La perfusion cérébrale est alors assurée par la carotide controlatérale via le polygone de Willis. Celle-ci est appréciée subjectivement par le chirurgien par l'observation d'un reflux lors du clampage carotidien ce qui nécessite une PA élevée (objectif minimal PAS > 160 mmHg). Après déclampage, l'objectif est de retrouver une PA similaire à la valeur basale.

1.5 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la noradrénaline diluée à 10 µg/ml et administrée sur VVP par le temps passé en dessous des objectifs tensionnels individuels chez des patients présentant une hypotension artérielle peropératoire et bénéficiant d'une chirurgie abdominale digestive ou vasculaire de plus de 2 heures et chez les patients nécessitant une hypertension contrôlée pour une chirurgie carotidienne.

2. Matériels et méthodes

2.1 Type d'étude

L'étude est un essai non-interventionnel, observationnel, prospectif, mono-centrique (département d'Anesthésie-réanimation, bâtiment Husson Mourier de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) réalisé entre le 29 mars 2018 et le 3 décembre 2018.

2.2 Population de l'étude

Les critères d'inclusion sont :

- Age supérieur à 18 ans
- Recueil des données de l'anesthésie sur le logiciel Metavision®.
- Présence d'un monitoring continu peropératoire de la PA en raison de la pathologie cardiovasculaire de l'opéré ou de la nature de l'intervention chirurgicale.
- Chirurgie à risque d'hypotension artérielle : chirurgie vasculaire aortique par voie abdominale de plus de deux heures ou chirurgie digestive intra-péritonéale de plus de deux heures chez un patient hypertendu traité par bithérapie
- Chirurgie nécessitant une hypertension contrôlée : endartériectomie carotidienne, chirurgie des gros vaisseaux du cou.

Les critères de non-inclusion sont :

- Absence de valeur de PA de référence déterminée la veille de l'intervention.
- Hypotension artérielle préopératoire, à l'état basal, définie par une PA avant l'induction de l'anesthésie inférieure à 100 mmHg (PAS).
- Chirurgie aortique thoracique ou thoraco-abdominale sous assistance circulatoire.
- Chirurgie en urgence

2.3 Protocole

2.3.1 Protocole d'anesthésie

Le choix du protocole d'anesthésie était laissé à l'appréciation des praticiens et réalisé selon les recommandations en chirurgie digestive et vasculaire. La prise en charge des patients n'était pas modifiée par le protocole de recherche.

L'anesthésie était réalisée soit par une anesthésie volatile (Desflurane ou Sévoflurane) après induction intraveineuse soit par une anesthésie intra-veineuse à objectif de Concentration (AIVOC®) comprenant un hypnotique (Diprivan) et un morphinique (Rémifentanil ou Sufentanil). Le choix et l'administration du curare étaient laissés libres au praticien et selon les recommandations en vigueur. Le remplissage vasculaire était composé en premier choix de cristalloïdes de type Sérum salé isotonique ou de Ringer lactate®. Les colloïdes étaient administrés devant une hypovolémie réfractaire.

La pose du cathéter artériel était réalisée avant l'anesthésie sous anesthésie locale ou après l'induction anesthésique (dans de rares cas en chirurgie digestive). La localisation du cathéter était préférentiellement en radial (ou huméral après impossibilité de pose en radial). Les blocs opératoires du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière sont tous équipés d'appareil de surveillance de la PA et de la fréquence cardiaque dont les données sont enregistrées en continu (toutes les minutes) par un système informatique « Métavision® » qui édite à la fin de l'intervention une feuille d'anesthésie informatisée. Les données sont soit enregistrées automatiquement à partir du scope, de la base intelligente des pousse-seringues et du respirateur notamment, soit entrées manuellement par les infirmières ou les médecins anesthésistes de façon systématique afin de corriger toutes les informations relatives à la prise en charge du patient (notamment changement de posologie de la noradrénaline).

Tous les patients étaient surveillés en postopératoire en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). Le logiciel « Métavision® » enregistre en plus de toutes les informations peropératoires, celles enregistrées en SSPI. Une tentative de sevrage de la Noradrénaline était réalisée pour tous les patients arrivant en SSPI. L'absence de sevrage du vasopresseur en post-opératoire motivait le transfert du patient en unité de réanimation ou soins intensifs.

2.3.2 Objectif de la PA individualisée

L'objectif de PA peropératoire était individualisé pour chaque patient et établi en préopératoire en fonction des chiffres tensionnels « de base » définis par la PA en consultation ou à la visite pré-anesthésique et en fonction du type de chirurgie :

- Chirurgie carotidienne :

Une hypertension contrôlée était nécessaire pendant le clampage avec au minimum une PAS supérieure à 160 mmHg et adaptée secondairement en fonction du reflux évalué par le chirurgien.

- Chirurgies aortiques ou digestives par laparotomie :

La noradrénaline était utilisée comme traitement d'une hypotension artérielle. Le seuil de l'hypotension artérielle était déterminé pour chaque patient selon les recommandations.

2.3.3 Utilisation des vasopresseurs

Dans le cadre de cette étude observationnelle, le choix des vasopresseurs était laissé à l'anesthésiste selon la prise en charge habituelle. Le maintien de cet objectif était assuré initialement soit par des bolus itératifs d'éphédrine ou de phényléphrine, soit par la perfusion de noradrénaline sur VVP à la concentration de 10 µg/ml sur une voie dédiée via un Octopus®.

Le non-maintien de la PA avec la perfusion continue de Noradrénaline à la concentration de 10 µg/ml, motivait le relais par une augmentation de la concentration (de 0,25 mg/ml à 1 mg/ml) ou par de l'adrénaline. En cas d'une augmentation trop importante de la concentration de la noradrénaline, le patient pouvait bénéficier de la pose d'un cathéter veineux central.

2.3.4 Données recueillies

Les informations ont été recueillies à partir d'une base de données prospectives (tableau Excel®). Les données de la base ont été récoltées à partir des comptes-rendus d'hospitalisation et du dossier médical informatisé (logiciel Métavision®).

Les caractéristiques recueillies des patients sont :

- Age, sexe, IMC
- Score ASA (American Society of Anesthesiologists)
- Évaluations de l'équivalent métabolique (METs)
- Pathologies préexistantes (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, BPCO, tabagisme, alcoolisme chronique, cardiopathie ischémique, angor, infarctus du myocarde, présence d'un pontage coronarien ou stent, insuffisance rénale chronique).
- Traitement habituel : aspirine, Plavix, antidiabétique oraux, insuline, antivitamine K (AVK), nouveaux anticoagulants circulants oraux (NACO), statines, inhibiteur calcique, bêta-bloquant, IEC, ARA 2. L'arrêt et la reprise des IEC et des ARA 2 est conforme aux recommandations de la SFAR et ne sont pas influencées par le protocole.
- PA et la fréquence cardiaque en consultation d'anesthésie et en visite préopératoire la veille de l'intervention.
- Dosage en préopératoire des valeurs suivantes : hémoglobine, urée, créatinine, lactatémie, transaminases, troponine ultra-sensible.

Les données peropératoires recueillies des patients sont :

- Type de chirurgie
- Durée opératoire
- Présence d'un clampage, ainsi que sa localisation et sa durée.
- PAM par minute (issue de la PA en continue mesurée par le cathéter radial).
- Fréquence cardiaque, la saturation en oxygène (SpO₂), la valeur du CO₂ expiré (EtCO₂)
- Remplissage vasculaire : volume et type (cristalloïdes et colloïdes)
- Pertes sanguines et épisodes hémorragiques définis par une perte supérieure à 500 ml.
- Nombre de concentrés globulaire allogéniques et bols de cell-Saver® administrés
- Présence d'une véinite peropératoire et de la conduite à tenir
- Type et la dose totale des médicaments administrés (hypnotique, morphiniques, curare et les vasopresseurs tels que la phényléphrine ou l'éphédrine)
- Caractéristiques de la perfusion de la Noradrénaline : la concentration, la dose totale et maximale, le nombre de changements de seringue et de vitesse de la perfusion, la vitesse de perfusion moyenne, le nombre de bolus, la PAM à l'introduction de la Noradrénaline.
- Présence d'une véinite, lymphangite ou nécrose cutanée lors de la présence de la perfusion de Noradrénaline sur un cathéter veineux périphérique.

Les données postopératoires recueillies des patients sont :

- Données biologiques à J1, J2 et J3 postopératoire : hémoglobine, urée, créatinine, lactatémie, transaminases, troponine ultra-sensible. Le bilan biologique est standardisé en post-opératoire de chirurgie vasculaire ou digestive majeure.
- Poursuite de la ventilation mécanique jusqu'à J30 postopératoire
- Survenue d'un AVC jusqu'à J30 postopératoire.
- Mortalité à J30 postopératoire

2.4 Critère d'évaluation

2.4.1 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation est l'efficacité de la Noradrénaline diluée 10 µg/ml définis par le **pourcentage du temps passé en dessous de 10% des objectifs tensionnels individuels** :

- chez les patients présentant une hypotension artérielle peropératoire et bénéficiant d'une chirurgie abdominale digestive ou vasculaire de plus de 2 heures ;
- chez les patients nécessitant une hypertension contrôlée pour une chirurgie carotidienne.

Ce seuil de 10% a été déterminé selon les pratiques recommandées chez les patients à risque dont l'optimisation artérielle est primordiale.

2.4.2 Critères d'évaluations secondaires

Les critères de jugements secondaires regroupent les hypotensions peropératoires et les complications postopératoires.

L'hypotension artérielle sévère peropératoire est évaluée par les critères suivants :

- 1) Le temps en minutes où la PAM est inférieure à 60 mmHg par épisode.
- 2) Le pourcentage de temps où la PAM est inférieure à 60 mmHg.
- 3) Le nombre de patients présentant un épisode de PAM inférieur à 60 mmHg.
- 4) Le temps en minutes où la PAM est inférieure à 60 mmHg si plus d'un épisode.

Les complications postopératoires sont les suivantes :

- 1) Les dommages myocardiques ischémiques postopératoires qui sont définis par la présence dans les premières 72 heures postopératoires des deux critères suivants :
 - Une élévation de la troponine ultra-sensible au-dessus du seuil de 50 nanogramme par litre
 - Une augmentation de plus de 50% de la troponine ultra-sensible postérieure comparée à la troponine préopératoire.

Le dosage de la troponine ultra-sensible était réalisé en préopératoire selon les recommandations en vigueur, chez les patients à risque de dommages myocardiques.

- 2) Une insuffisance rénale postopératoire dans les premières 72 heures postopératoires définie selon le stade d'insuffisance rénale selon la classification KDIGO (Annexe 1).
- 3) Complications respiratoires post-opératoires définies par la nécessité de la poursuite ou de l'introduction de la ventilation artificielle jusqu'à J30.
- 4) Complication liée à l'administration de la Noradrénaline sur une veine périphérique veineuse définies par la présence d'une véinite ou d'une lymphangite.
- 5) Survenue d'un accident vasculaire cérébral à J30.
- 6) Décès à J30.

2.5 Analyse statistique

Les données démographiques, cliniques et biologiques qualitatives ont été exprimées en nombre (pourcentage) et les quantitatives en moyenne (\pm écart-type).

Les comparaisons entre variables continues ont été étudiées à l'aide d'un test U de Mann-Whitney. Pour les variables catégorielles, un test de Chi-2 ou un test de Fisher a été réalisé.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec des hypothèses bilatérales. Le seuil de significativité de p a été de : $p < 0,05$.

Le logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) 20.0 (SPSS Inc., IBM, Chicago, IL, USA) a été utilisé pour réaliser les analyses statistiques. L'analyse des données a été réalisée en deux temps.

En premier lieu, les données recueillies de l'ensemble de la cohorte étaient décrites et analysées.

Une seconde analyse en univariée comparait un groupe où la Noradrénaline était utilisée pour traiter une hypotension artérielle par rapport à un groupe où la Noradrénaline était utilisée pour obtenir une pression supérieure à la valeur basale. Le groupe « C » concernait tous les patients opérés d'une intervention carotidienne nécessitant une augmentation de la PA par rapport à la valeur basale. Le groupe « AD » concernait tous les patients opérés d'une chirurgie aortique ou digestive par voie laparotomie nécessitant un traitement d'une hypotension artérielle.

2.6 Considérations éthiques et aspects réglementaires

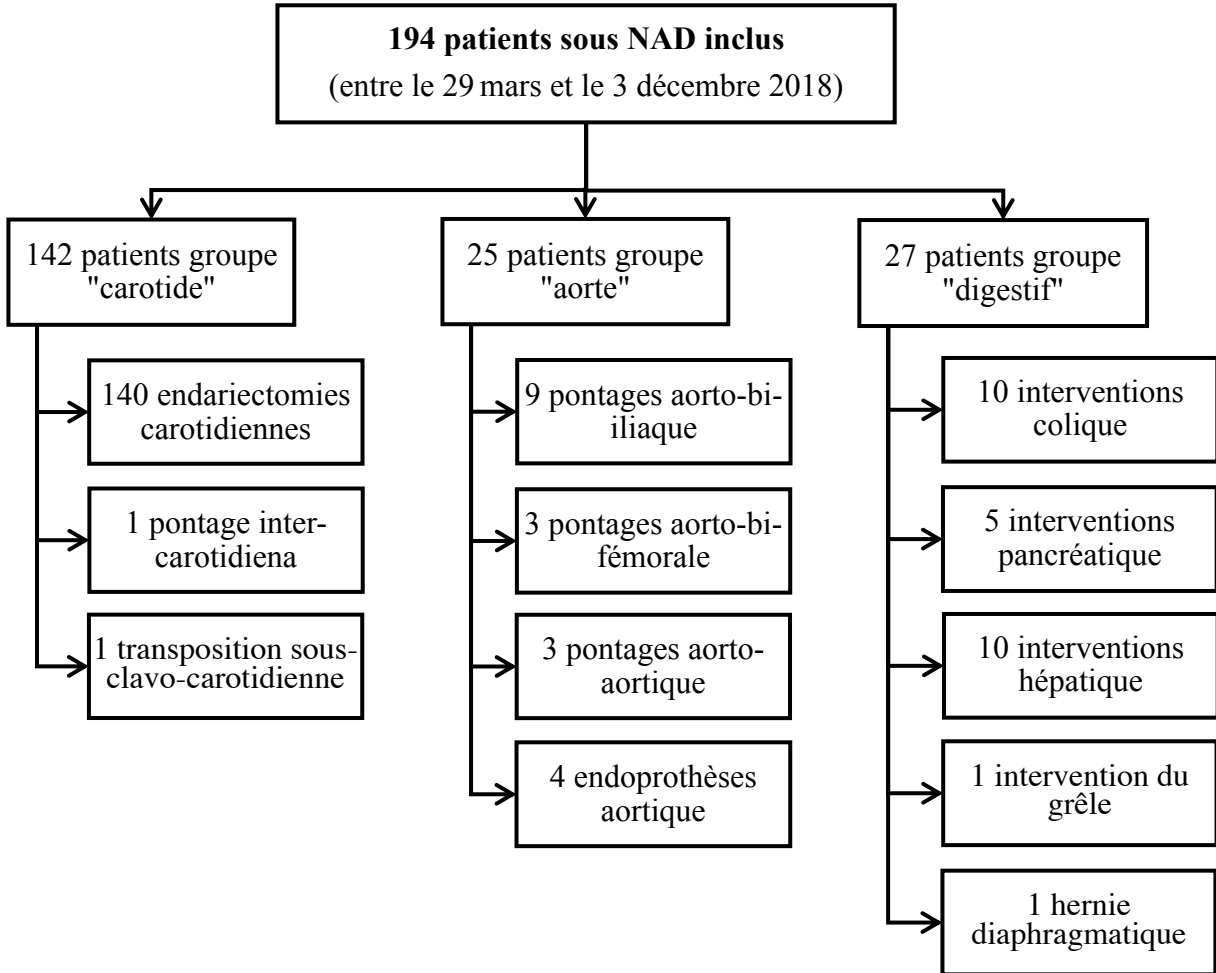
Les données recueillies ont été extraites de la base de données : MétaVision®, iMDsoft, des dossiers médicaux écrits, de la consultation d'anesthésie et du logiciel « Phedra ».

L'essai a été déclaré à le CNIL (numéro de déclaration : 2179655 v 0) et a reçu l'avis favorable du Comité d'Éthique de Recherche de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (Numéro de référence : IRB 00010254 – 2018 – 078). L'étude est non-interventionnelle s'inscrivant dans la méthodologie de référence MR-003 d'après le CNIL.

3. Résultats

Du 29 mars 2018 au 3 décembre 2018, 194 patients ont été inclus dans la cohorte : 142 patients dans le groupe « carotide », 25 patients dans le groupe « aorte » et 27 patients dans le groupe « digestif » (figure 2). Toutes les interventions carotidiennes étaient réalisées sous anesthésie générale. Dans le groupe « aorte », la majorité des patients avait des pontages nécessitant un clampage de l'aorte. Pour 4 patients ayant une endoprothèse aortique, l'intervention chirurgicale ne nécessitait pas de clampage de l'aorte. Dans le groupe « digestif », 10 patients ayant une intervention hépatique pouvaient nécessiter un clampage périculaire hépatique.

Figure 2 : Diagramme de flux



3.1 Caractéristiques de la cohorte

3.1.1 Caractéristiques de la population

L'ensemble des caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3. Notre cohorte comprend majoritairement des hommes de 71 ans en moyenne et ASA 3. Les trois-quarts ont une **hypertension artérielle** traitée pour 24% par IEC et 31% par ARA2.

Tableau 3 : Tableau des caractéristiques de l'ensemble de la cohorte

Caractéristiques	Population totale (n = 194)
Homme , n (%)	132 (68)
Age , ans	71,5 (\pm 10,7)
IMC , kg/m ²	25,2 (\pm 4)
Score ASA , n (%)	
1	2 (1)
2	53 (27)
3	133 (69)
4	6 (3)
HTA , n (%)	144 (74)
Diabète , n (%)	48 (25)
Dyslipidémie , n (%)	127 (66)
BPCO , n (%)	48 (25)
Tabagisme , n (%)	133 (69)
Alcoolisme chronique , n (%)	32 (17)
Coronaropathie , n (%)	86 (44)
Angor , n (%)	18 (9)
IDM , n (%)	35 (18)
Pontage coronaire , n (%)	22 (11)
Stent coronaire , n (%)	56 (29)
Créatininémie pré-opératoire , μ mol/L	93,7 (\pm 49,9)

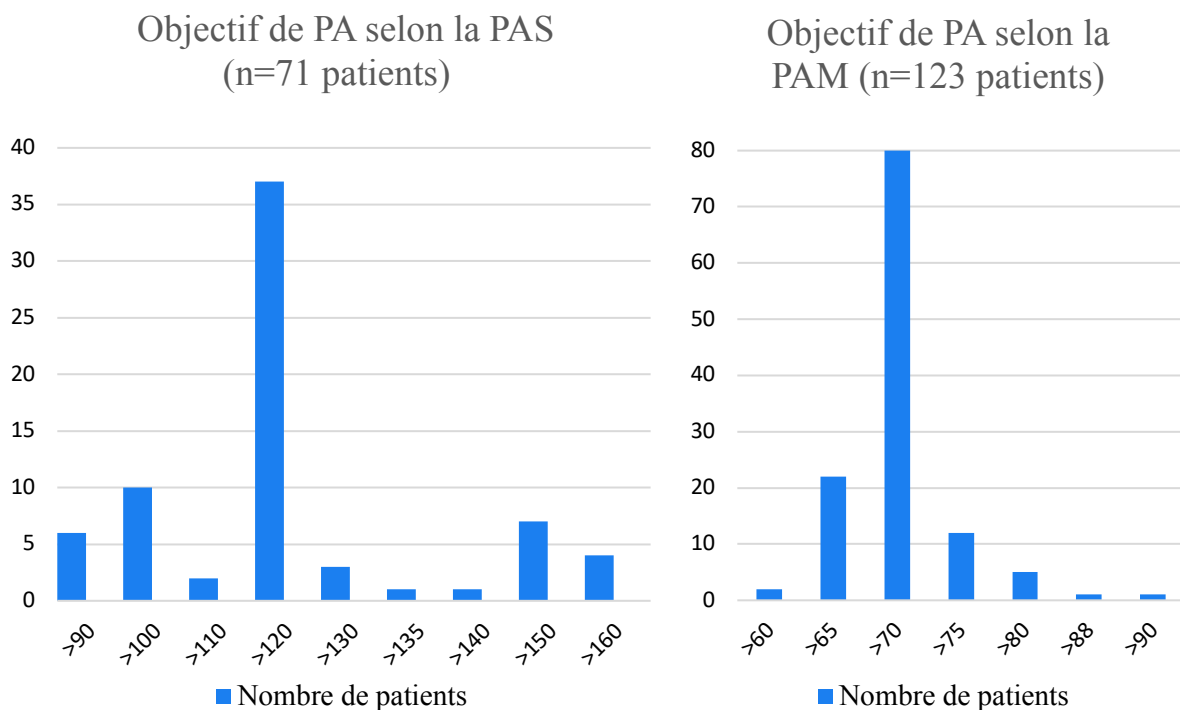
La PA en préopératoire était contrôlée pour les patients hypertendus. En préopératoire, la moyenne de la PAS, PAM et de la PAD était respectivement de 140,6 mmHg (\pm 21), 74,2 mmHg (\pm 15), 96,4 mmHg (\pm 14,2). La moyenne de la fréquence cardiaque basale était de 72,7bpm/min (\pm 12).

La majorité des interventions était réalisée par AIVOC avec 95% des interventions (n=186 patients). L'analgésie était essentiellement contrôlée par Rémifentanyl (71% de la cohorte, n=139 patients) et Sufentanyl (15% de la cohorte, n=29 patients). La durée moyenne des interventions était de 124 minutes (\pm 96). Le remplissage vasculaire moyen était de 1604 ml (\pm 1300). 8 patients ont eu une transfusion sanguine.

3.1.2 Objectif personnalisé de PA

L'objectif de la PA (figure 3) était selon les patients en fonction de la PAS (n=71, 37%) ou de la PAM (n=123, 63%). L'objectif était défini selon les cliniciens en fonction des comorbidités des patients et des interventions chirurgicales. **75% des objectifs de PAS étaient supérieurs à 120 mmHg et 80% des objectifs de PAM étaient supérieurs à 70 mmHg.**

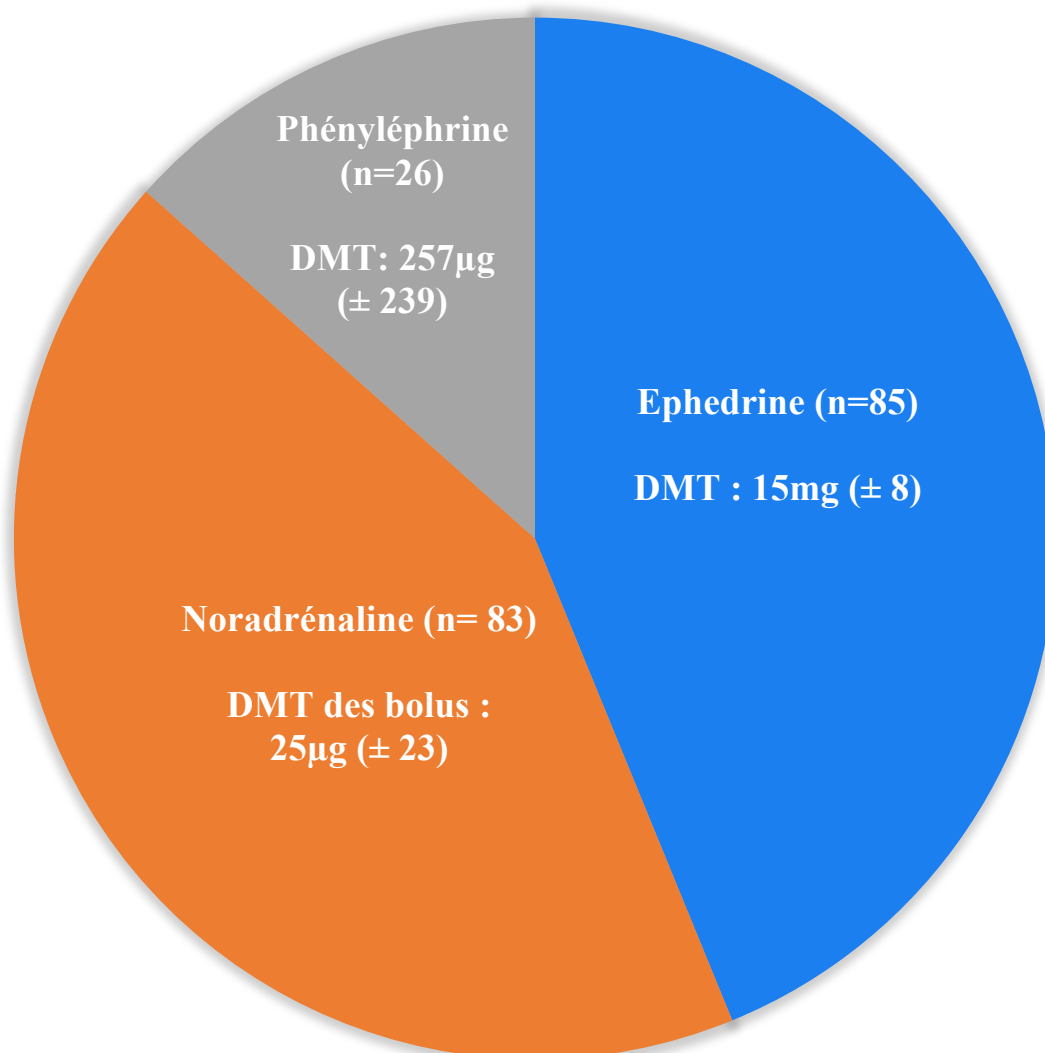
Figure 3 : Objectif de la PA selon la PAS et la PAM



3.1.3 Utilisation des vasopresseurs

Le premier vasopresseur utilisé pour obtenir l'objectif tensionnel était l'éphédrine (n=85) puis la Noradrénaline (n=83) en bolus et en continu pour 44% et 43% respectivement (figure 4). Quelques patients ont reçu de la phényléphrine (n=26 soit 13%). Les doses totales de bolus d'éphédrine et de phényléphrine étaient faibles, respectivement 15mg (\pm 8) et 257 μ g (\pm 239). Concernant la Noradrénaline, 15 patients avaient eu un bolus avant l'introduction de ce vasopresseur en continu. La moyenne de la dose totale des bolus était de 25 μ g (\pm 23), soit 2,5 bolus de 10 μ g.

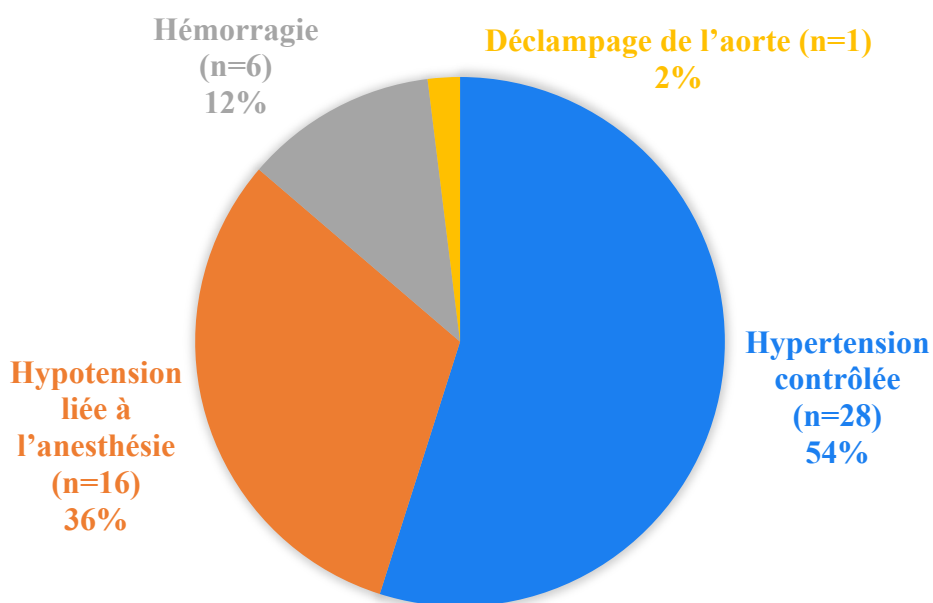
Figure 4: Proportion des vasopresseurs utilisés en 1ère intention ainsi que la dose moyenne totale (DMT) pour chaque drogue.



3.1.4 Données concernant la Noradrénaline

La noradrénaline était introduite lorsque la PA était proche de l'objectif tensionnel puisque la PAM moyenne à l'initiation de la Noradrénaline était à 74 mmHg (± 18). Des bolus de Noradrénaline diluée étaient réalisés pour 12% des patients afin d'obtenir les objectifs de PA. Malgré l'introduction de la Noradrénaline diluée, **un recours par des bolus d'éphédrine ou de phényléphrine était nécessaire pour 26% de la cohorte** (n=51). La plupart des indications des recours aux bolus sont présentées dans la figure 5.

Figure 5 : Répartitions des étiologies des recours aux bolus d'éphédrine et de phényléphrine



Les moyennes des caractéristiques de l'administration de la Noradrénaline en continue étaient les suivantes :

- Nombre de seringues de 50 ml utilisée : 1,7 seringues ($\pm 0,9$)
- Dose totale de Noradrénaline : 643 μ g (± 482)
- Vitesse de perfusion : 336 μ g/h (± 211)
- Vitesse maximale de perfusion : 567 μ g/h (± 373)
- Nombre de changement de vitesse peropératoire : 10 fois (± 5)

A la fin de l'intervention, 78% des patients étaient sevrés. Les patients restants ont été sevrés en SSPI.

La dilution de Noradrénaline diluée à 10 µg/ml était insuffisante pour 4 patients. Les nouvelles dilutions étaient de :

- 20 µg/ml pour un patient
- 100 µg/ml pour 2 patients
- 250 µg/ml pour un patient (pose d'un cathéter veineux central nécessaire)

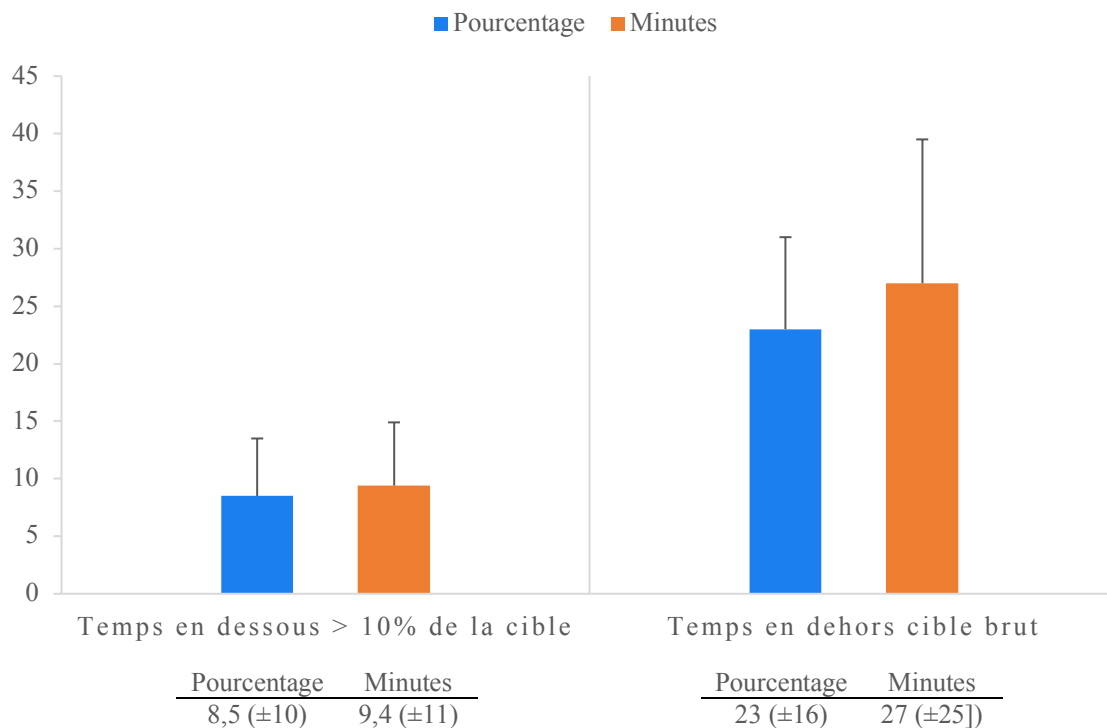
La présence d'un pic hypertensif sous Noradrénaline pour les patients opérés d'une intervention digestive ou aortique, définie par une PAS >160 mmHg, concernait 32 patients (62%). La moyenne du temps passé sous Noradrénaline avec une PAS >160 mmHg était de 6,25 minutes pour ces malades. Pour un seul patient opéré d'une endartériectomie carotidienne, la Noradrénaline a été arrêtée en raison d'un pic hypertensif non contrôlable (PAS > 220 mmHg pendant plus de 2 minutes), après vérification de l'absence d'erreur de dilution.

3.2 Critères d'évaluations de la cohorte

3.2.1 Critère d'évaluation principal

La perfusion de Noradrénaline peropératoire était en moyenne de 130 minutes (± 102). **Le pourcentage de temps en dehors des 10% de la PA cible était de 8,5% (± 10) en moyenne pour tous les patients.** Ce pourcentage représente en moyenne 9,4 minutes (± 11) pour lequel la PA était inférieure de plus de 10% par rapport aux objectifs fixés (figure 6).

Figure 6 : Histogramme du temps en dessous de plus 10% de la cible et de la cible brut (exprimé en pourcentage et minutes)



Temps en dessous des 10% de la PA cible : 8,5% (± 10)

3.2.2 Critères d'évaluations secondaires

Durant l'intervention, le patient pouvait présenter des épisodes d'hypotension sévère définie par une PAM < 60 mmHg malgré l'utilisation de Noradrénaline diluée sur VVP. Le nombre et le temps des hypotensions sont présentés dans le tableau 4. **Le temps moyen d'hypotension (PAM < 60 mmHg) était de 5,54 minutes (± 6,7).**

Tableau 4 : Données peropératoires de la PAM de la cohorte

Hypotension artérielle	
Temps passé avec PAM < 60 mmHg, min	3,33 (± 5,9]
Nombre de patients ayant plus d'un épisode de PAM < 60 mmHg, n (%)	116 (60)
Pourcentage du temps passé avec une PAM < 60 mmHg, %	2,57 (± 5,7)
Temps passé avec une PAM < 60 mmHg si ≥ 1 épisode, min	5,54 (± 6,7)

Les complications peropératoires et postopératoires concernaient 25 patients, soit 12,8% de la cohorte (tableau 5). La principale complication était l'insuffisance rénale classée KDIGO 1 à 2. Aucun patient n'a eu recours à l'épuration extra-rénale. Aucun patient n'a présenté d'AVC postopératoire ou de décès dans les 30 jours suivants l'intervention.

Tableau 5 : Complications peropératoire et postopératoire de la cohorte

Complications	Nombre de patients (%)
Complications myocardiques	6 (3)
Insuffisance rénale	11 (6)
Véinite ou lymphangite	5 (3)
Complication respiratoire	3 (2)
AVC J30	0
Décès J30	0

Durant l'intervention, **le nombre de véinite sur VVP concernait 5 patients (3%)**. La stratégie thérapeutique était d'une part un changement de VVP et d'autre part une surveillance de l'état cutané au niveau de la véinite. Aucune nécrose cutanée n'a été décrite. L'état cutané s'est rapidement amélioré après l'ablation de la VVP. A noter pour un patient, l'administration de Noradrénaline diluée sur la nouvelle VVP a entraîné un deuxième épisode de véinite sans complication. En post-opératoire, un patient a eu un épisode de lymphangite à 72 heures de l'intervention. L'imputabilité de la Noradrénaline diluée est difficile à mettre en évidence pour ce patient.

Complications de véinite : 3%

3.3 Comparaison groupe « carotide » versus « aorte/digestif »

La cohorte était constituée de deux groupes distincts, d'une part le groupe « carotide » (« C ») regroupant tous les patients ayant une intervention carotidienne (n=142 patients) et d'autre part le groupe « Aorte/digestif » (« AD ») regroupant tous les patients ayant une intervention de l'aorte ou digestive (n=52 patients). La durée moyenne opératoire était supérieure dans le groupe « AD » versus le groupe « C », respectivement 227 minutes (± 128) et 86 minutes (± 35). Le clampage carotidien moyen était de 30 minutes (± 15).

3.3.1 Caractéristiques population

Les caractéristiques des deux groupes sont présentées dans le tableau 6. Les deux groupes sont comparables en dehors des facteurs de risque cardiovasculaire. L'hypertension artérielle, la dyslipidémie, la présence d'un angor étaient significativement plus fréquents dans le groupe « C » versus le groupe « AD », respectivement 80% vs 60% (0,009) ; 73% vs 44% ($<0,001$), 12% vs 2% (0,028).

Tableau 6 : Caractéristiques des groupes carotide «C» et aorte/digestif «AD»

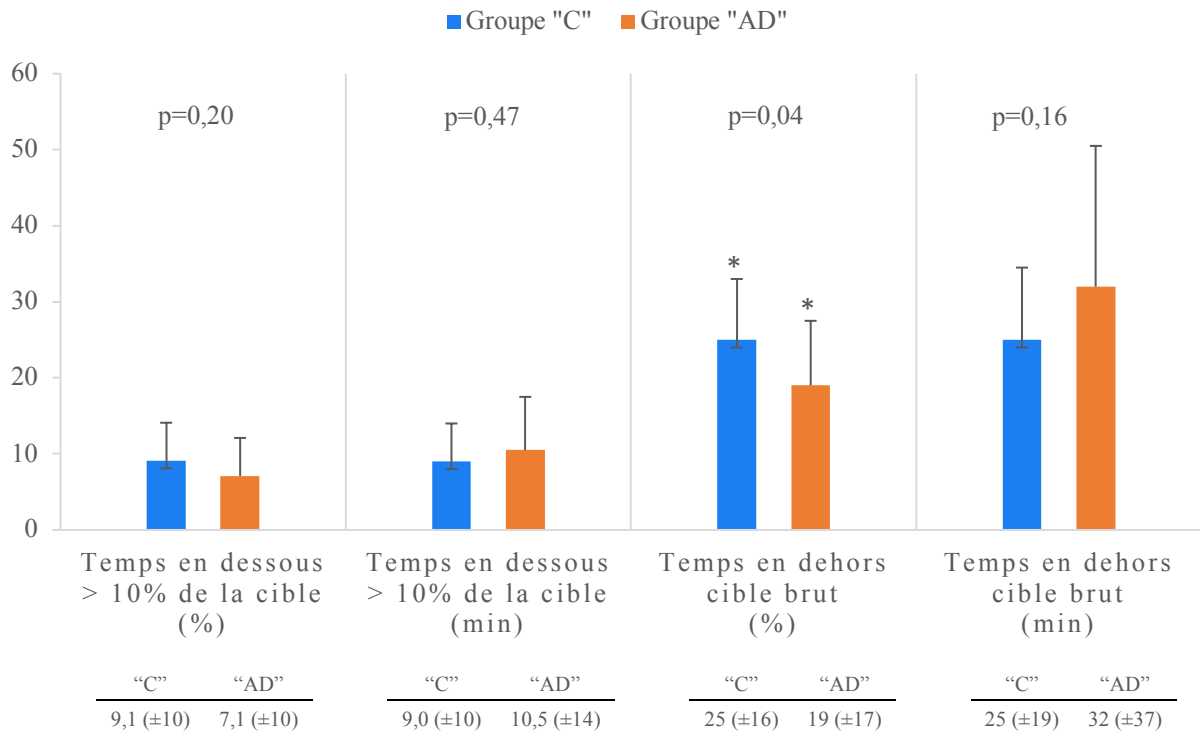
Caractéristiques	Groupe « C » (n=142)	Groupe « AD » (n=52)	p
Homme, n (%)	97 (68)	35 (67)	1,00
Age, ans	72,3 (± 9,4)	69,3 (± 13,5)	0,14
IMC, kg/m2	25,24 (± 5)	24,7 (± 3)	0,29
Score ASA, n (%)			
1	0 (0)	2 (4)	0,11
2	38 (27)	15 (29)	
3	100 (70)	33 (63)	
4	4 (3)	2 (4)	
HTA, n (%)	113 (80)	31 (60)	<0,01
Diabète, n (%)	33 (23)	15 (29)	0,60
Dyslipidémie, n (%)	104 (73)	23 (44)	<0,01
BPCO, n (%)	32 (23)	16 (31)	0,26
Tabagisme, n (%)	98 (69)	35 (67)	0,53
Alcoolisme chronique, n (%)	22 (16)	10 (19)	0,52
Coronaropathie, n (%)	64 (45)	22 (42)	0,75
Angor, n (%)	17 (12)	1 (2)	0,03
IDM, n (%)	25 (18)	10 (19)	0,83
Pontage coronaire, n (%)	15 (11)	7 (14)	0,61
Stent coronaire, n (%)	44 (31)	12 (23)	0,37
Créatininémie pré-opératoire, µmol/L	94,9 (± 43,8)	90,1 (± 64,2)	0,62

3.3.2 Critères d'évaluations

3.3.2.1 Critères d'évaluations primaires

Dans le groupe « AD », la durée de perfusion de Noradrénaline était supérieure par rapport au groupe « C », respectivement de 210 minutes (± 159) versus 101 minutes (± 41), $p < 0,01$. Cependant le pourcentage du temps en dessous de plus de 10% par rapport aux objectifs était similaire dans les 2 groupes : dans le groupe « AD » 7,1% (± 10) soit 10,5 minutes (± 14) et dans le groupe « C » 9,1 % (± 10) soit 9,0 minutes (± 10), respectivement $p = 0,20$ et $p = 0,47$ (figure 7).

Figure 7 : Histogramme du temps en dessous de plus 10% de la cible et de la cible brut des groupes carotides (« C ») et Aorte/digestif («AD») sous Noradrénaline



3.3.2.2 Critères d'évaluations secondaires

Le nombre et le temps des hypotensions sont présentés dans le tableau 7. Pour tous les patients, l'hypotension sévère était définie par une PAM inférieure à 60mmHg. Le temps moyen d'hypotension était pour le groupe « C » de 2,11 minutes (± 3,3) et pour le groupe « AD » de 6,63 minutes (± 9,2).

Tableau 7 : Données peropératoires de la PAM dans les deux groupes

Population Générale (n=194)	Groupe « C » (n=142)	Groupe « AD » (n=52)	p
Temps passé avec PAM < 60 mmHg, min	2,11 [± 3,3]	6,63 [± 9,2]	< 0,01
Pourcentage du temps passé avec une PAM < 60 mmHg	1,99 [± 3,0]	4,35 [± 9,6]	0,09

Tableau 8 : Complications peropératoire et postopératoire dans les deux groupes

Complications	Groupe « C » (n=142)	Groupe « AD » (n=52)	p
Complications myocardiques	4 (3)	2 (4)	0,60
Insuffisance rénale	2 (1)	9 (17)	< 0,01
Veinite ou lymphangite	3 (2)	2 (4)	0,40
Complication respiratoire	0	3 (6)	0,02
AVC J30	0	0	.
Décès J30	0	0	.

Dans le groupe « carotidien », 3 épisodes de véinite était survenus en peropératoire motivant le changement de VVP. A noter, la présence d'une récurrence de véinite en peropératoire sur la nouvelle VVP. Le changement de dilution était nécessaire pour 2 patients. Les nouvelles dilutions étaient 20 µg/ml et 100 µg/ml. Pour un patient, la noradrénaline a dû être arrêtée devant un pic hypertensif non contrôlable.

Dans le groupe « AD », un patient a présenté un épisode de véinite résolutif après changement de la VVP. Un autre patient a présenté à 72 heures de l'intervention un épisode de véinite sans lien de causalité établis avec la perfusion de Noradrénaline. Pour deux patients, un changement de dilution était nécessaire (100 µg/ml et 250 µg/ml).

4. Discussion

L'administration de la Noradrénaline sur VVP à la concentration de 10 µg/ml a permis d'obtenir l'objectif de PAM avec 8,5% du temps opératoire passé en dehors des objectifs soit 9,4 minutes (± 11). De plus, le temps d'hypotension sévère défini par une PAM inférieure à 60 mmHg était très faible (5,54 minutes $\pm 6,7$).

Cette étude a inclus d'une part des patients à haut risque d'hypotension peropératoire avec 69% de la cohorte ayant un score ASA 3 et d'autre part des chirurgies à haut risque d'hypotension telles les chirurgies digestives et aortiques. Dans notre étude, malgré une population à risque, le nombre de complications secondaires à l'hypotension artérielle a été faible et peu grave. Aucun patient ayant présenté une IRA postopératoire n'a eu recours à l'EER (stade de KIGDO était de 1 à 2). Les complications cardiaques étaient uniquement des élévations de la troponine transitoire sans conséquence clinique. A noter, aucun décès ou AVC à J30 n'a été observé.

Le faible nombre de complications est à mettre en relation avec la stratégie de maintien de la PA. L'étude INPRESS [26] retrouve une diminution significative des complications parmi une cohorte de 292 patients (chirurgie cardiaque exclue). Les patients ont été aussi grave que dans notre étude. Cependant, le type de chirurgie était différent, l'étude INPRESS incluait principalement des chirurgies abdominales contrairement à notre étude qui incluait plus d'interventions carotidiennes dont le principal risque est le retentissement neurologique secondaire au clampage carotidien. Ce recrutement de chirurgie dans notre étude peut en partie expliquer le faible pourcentage de complication postopératoire.

Le bénéfice d'obtenir l'objectif tensionnel individualisé est une diminution des complications postopératoire. Notre étude est là pour répondre à la question du moyen d'obtenir efficacement cet objectif. Le contrôle tensionnel par l'administration de noradrénaline diluée a permis d'obtenir pendant 91,5% du temps opératoire un maintien de PA autour de 10% des objectifs. Le choix de la mesure de PA et de la référence de la PA est primordial. D'une part, le monitoring invasif a permis de limiter le retard diagnostique et le temps d'hypotension artérielle dans ces chirurgies à haut risque de complications. D'autre part, la PA de référence a été déterminée par la PA prise lors de la consultation d'anesthésie ou lors de la VPA. Une étude récente de Futier et al [41] a montré qu'il ne semble pas avoir de corrélation entre la PAM diurne et la PAM mesurée avant l'induction. Il préconise de ne pas utiliser la PAM mesurée avant l'induction.

La noradrénaline à 10 µg/ml permet de limiter les complications chez des patients à haut risque d'hypotension dans le cadre de chirurgie digestive et vasculaire via le maintien des objectifs de PA. La balance bénéfice/risque est donc en faveur de l'utilisation courante de la Noradrénaline à 10 µg/ml.

L'administration sur VVP impose une faible concentration de la Noradrénaline par crainte de la survenue de complication cutanée telle qu'une lymphangite voire nécrose. Lorsque la PA ne requière plus de vasopresseur, le sevrage de la Noradrénaline doit être court et sans à-coup afin d'éviter une post-charge élevée. Le rinçage par du sérum physiologique de la tubulure est dénuée de risque lorsque la concentration est très faible. Aucune dilution n'a été clairement formalisée. Cependant, de nombreuses études utilisent des concentrations allant de 5 à 10 µg/ml [26, 42-45].

Dans notre étude, la dilution utilisée était de 10 µg/ml. Notre étude a montré d'une part que cette dilution permettait d'obtenir les objectifs tensionnels voulus ; et d'autre part la faisabilité de cette dilution permettait un effet clinique rapide du vasopresseur. La moyenne de seringue de 50 ml de noradrénaline diluée requis était de 1,7 (\pm 0,9). Le protocole du service (préparation d'une poche de 100 ml de Noradrénaline à 10 µg/ml) permet de constituer la dose moyenne nécessaire pour une intervention. Même si le prélèvement du milligramme de Noradrénaline n'est pas exact, le patient recevrait la même concentration au cours de toute l'intervention.

Avant l'introduction de la Noradrénaline en continue, un premier bolus de vasopresseur était nécessaire pour la moitié des patients (51%). Par ailleurs, durant l'intervention, un recours aux autres vasopresseurs autre que la Noradrénaline était nécessaire pour 26% des patients. Contrairement à un bolus de Noradrénaline, les bolus concomitants d'autres vasopresseurs tels que l'éphédrine ou la phényléphrine permettait d'obtenir une réponse plus modérée et adaptée afin d'obtenir plus rapidement l'objectif tensionnel, le temps d'avoir l'effet de l'augmentation de la vitesse de perfusion en IVSE.

Malgré le nombre important de recours aux autres vasopresseurs, les doses moyennes totales d'éphédrine et de phényléphrine étaient faibles, respectivement 15 mg (\pm 8) et 257µg (\pm 239). L'utilisation de dose faible de ces vasopresseurs limite les effets délétères principaux qui sont la diminution du débit cardiaque de la phényléphedrine [35] et la tachyphylaxie de l'éphédrine.

L'utilisation de bolus concomitant d'éphédrine et de phényléphrine permet d'améliorer la maniabilité de la Noradrénaline diluée.

Les craintes d'une utilisation dans la pratique quotidienne de la Noradrénaline sur VVP sont l'apparition de complications cutanées graves telles que des lymphangites persistantes ou des nécroses cutanées.

Dans cette étude, aucun cas n'a été décrit de gangrène ou nécrose. Les épisodes de véinite ou de lymphangite (3%) ont été rapidement résolutifs après changement de la VVP. Aucun patient n'a eu de complication cutanée grave. Dans la littérature [37-38], le pourcentage de complication cutanée est plus fréquent (6%) et plus grave avec la présence de gangrène, de nécrose tissulaire. La différence observée peut être expliquée d'une part par la durée d'administration sur VVP, de l'indication et du calibre de la voie et de la dilution utilisée. En comparant l'étude de Loubani, *et al.* [36] à la nôtre, la durée moyenne d'administration était respectivement de 55,9 heures ($\pm 68,1$) et de 2,1 heures ($\pm 1,7$). Dans la littérature, la majorité des études évaluant la sécurité et la faisabilité de la Noradrénaline en VVP [46-48], est réalisée en réanimation dont la principale indication est le choc septique. Les vitesses et les concentrations de Noradrénaline sont plus élevées, expliquant en partie le taux de complications cutanées plus importantes. Par ailleurs, le choix du calibre de la voie pourrait avoir un impact sur l'extravasation du vasopresseur. Le calibre de certaines études [37] était plus petit : 20-gauge versus 16 ou 18-gauge dans la présente étude.

De plus amples études évaluant la Noradrénaline à 10 $\mu\text{g/ml}$ en périopératoire permettrait de confirmer l'absence de risque cutanée grave. L'utilisation de cette concentration sur VVP devrait être protocolisée : VVP de bon calibre (18G ou 16G), une surveillance accrue en peropératoire, une durée limitée de perfusion et par une concentration du vasopresseur à 10 $\mu\text{g/ml}$.

Parmi les 194 patients, un seul patient a nécessité l'arrêt de la Noradrénaline en continu en raison d'un pic hypertensif. Le nombre de patients ayant une PA supérieure à 160 mmHg dans le groupe « AD » était important (62%). Mais la durée de cette hypertension était limitée avec une durée moyenne de 6,25 minutes. L'hypertension artérielle n'a eu aucun retentissement au niveau cardiaque.

Dans l'étude, 15 patients avaient reçu des bolus itératifs de 10 μg de Noradrénaline à l'initiation du vasopresseur en continue. La moyenne totale des bolus reçus était de 25 μg (± 23). Un patient a eu une hypertension artérielle non contrôlée, nécessitant l'arrêt de la Noradrénaline diluée. L'emploi de bolus doit être prudent en raison du risque d'une défaillance cardiaque liée à un pic hypertensif non contrôlé chez des patients fragiles.

Par ailleurs, une minorité des patients (N= 4, 2%) ont nécessités des vitesses importantes de Noradrénaline imposant la modification de la concentration initiale. Néanmoins, il paraît

fortement envisageable de changer l'administration sur VVP par une voie centrale lorsque la concentration dépasse 250 µg/ml.

La mise en place d'un protocole rigoureux par service permet l'utilisation de la Noradrénaline sur VVP en toute sécurité à la condition d'établir une surveillance accrue de la voie.

Les limites de cette étude sont multiples. Le caractère observationnel ne permet pas de comparer l'efficacité et la rapidité de la prise en charge des hypotensions en comparaison avec les autres vasopresseurs périphériques couramment utilisés. Cependant l'absence d'étude princeps sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la Noradrénaline sur VVP, empêche la réalisation d'études randomisées comparant les différents vasopresseurs. Par ailleurs, la cohorte est composée à 74% de patients ayant une intervention carotidienne nécessitant une élévation de la PA par rapport à la valeur basale. Contrairement à ce groupe de patient, les patients présentant une hypotension peropératoire ont au niveau physiopathologie une diminution des résistances vasculaires périphériques. L'étude a essayé de corriger ce problème en comparant le groupe « carotide » versus le groupe « aorte/digestif ». Dans les deux groupes, le temps en dehors de la cible, c'est-à-dire une diminution de plus de 10% par rapport aux objectifs, était comparable, respectivement 9,1 % (± 10) et 7,1% minutes (± 10), $p=0,204$.

Au vu du faible nombre de complications et de l'intérêt afin d'obtenir les objectifs tensionnels, le rapport bénéfice/risque est en faveur de l'utilisation de la Noradrénaline diluée sur VVP dans ce type d'intervention : hypertension contrôlée pour une chirurgie carotidienne et maintien pour des objectifs tensionnels en chirurgie vasculaire et digestive. La perfusion périphérique peut être considérée comme sûre au vu de la durée limitée de la perfusion en peropératoire.

L'emploi de la Noradrénaline à 10 µg/ml est fréquent depuis une dizaine d'années. A ce jour, il n'existe pas de seringue pré-remplie de Noradrénaline diluée à 10 µg/ml comme il en existe pour l'éphédrine ou la phényléphrine, ce qui permettrait de démocratiser son utilisation et de prévenir les risques d'erreur de dilution.

Cependant, de plus amples investigations sont nécessaires avec une étude évaluant l'efficacité et les complications entre la noradrénaline et les autres vasopresseurs (éphédrine et phényléphrine).

5. Conclusion

La perfusion de Noradrénaline diluée à 10 µg/ml sur une voie veineuse périphérique permet d'obtenir rapidement les objectifs individualisés de PA en toute sécurité. Les cas de véinite décrits dans cette étude (3% de la cohorte) sont rapidement résolutifs après changement de VVP sans complication pour les patients.

Dans cette étude, la balance bénéfique/risque chez des patients aux réserves cardiovasculaires limitées adressés pour des interventions à risque d'hypotension est en faveur de l'utilisation de la Noradrénaline à 10 µg/ml sur VVP. La perfusion en continue permet un maintien une stabilité de la PA. Les bolus concomitants d'éphédrine ou de phényléphrine est tout à fait possible et permet d'ailleurs d'améliorer l'efficacité de la Noradrénaline. La titration de bolus de Noradrénaline à l'initiation de la perfusion en continue permet d'attendre rapidement les objectifs de PA.

L'utilisation en pratique courante de cette dilution de NA dépend d'une préparation rigoureuse et de la maîtrise de la dilution. La présence de seringue pré-remplie de Noradrénaline à 10 µg/ml permettrait une utilisation quotidienne de ce vasopresseur qui s'avère efficace pour le traitement de l'hypotension artérielle peropératoire.

Références

- [1] Luce V, Auroy Y, Ausset S, Luci P, Velay H, Benhamou D. Intraoperative arterial hypotension recorded by an anaesthesia information management system. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(8):788–93.
- [2] Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology* 2018;128(2):317–27.
- [3] Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin angiotensin system antagonists and anesthesia. *Anesth Analg* 1999;89(5):1143–55.
- [4] Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013;119(3):507–15.
- [5] Aronson S, Blumenthal R. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12(5):567–86.
- [6] van Waes JAR, van Klei WA, Wijeyesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology* 2016;124(1):35–44.
- [7] Taffé P, Sicard N, Pittet V, Pichard S, Burnand B, ADS study group. The occurrence of intra-operative hypotension varies between hospitals: observational analysis of more than 147,000 anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(8):995–1005.
- [8] Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2015;123(2):307–19.
- [9]. Castagno C, Varetto G, Quaglino S, et al. Acute kidney injury after open and endovascular elective repair for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2016;64(4):928-933.e1.
- [10] Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36(5):1397–403.
- [11] Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012;116(6):1195–203.
- [12] Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2015;373(23):2258–69.
- [13] Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Ann Surg* 2018;268(2):357–63.

- [14] Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, et al. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg* 2018;126(6):1936–45.
- [15] Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery, European Society of Cardiology (ESC), Poldermans D, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30(22):2769–812.
- [16] Piriou V, Samain E, Kerbaul F et al. Gestion périopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux. Pathologies cardiovasculaires. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009;28(12):1037–45.
- [17] Rhee CJ, Kibler KK, Easley RB, et al. Renovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 2012;113(2):307–14.
- [18] Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015;123(3):515–23.
- [19] Hallqvist L, Granath F, Huldt E, Bell M. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35(4):273–9.
- [20] Huber M, Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Scali S, Bihorac A, Hobson C. Cardiovascular-Specific Mortality and Kidney Disease in Patients Undergoing Vascular Surgery. *JAMA Surg* 2016;151(5):441–50.
- [21] McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 2006;37(2):562–71.
- [22] Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, et al. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology* 2012;116(3):658–64.
- [23] Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007;356(7):706–13.
- [24] Mrkobrada M, Hill MD, Chan MTV, et al. Covert stroke after non-cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2016;117(2):191–7.
- [25] Vernooij LM, van Klei WA, Machina M, Pasma W, Beattie WS, Peelen LM. Different methods of modelling intraoperative hypotension and their association with postoperative complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2018;120(5):1080–9.
- [26] Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(14):1346–57.
- [27] Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2013;32(10):e151–8.

- [28] Goertz AW, Hübner C, Seefelder C, et al. The effect of ephedrine bolus administration on left ventricular loading and systolic performance during high thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia. *Anesth Analg* 1994;78(1):101–5.
- [29] Cannesson M, Jian Z, Chen G, Vu TQ, Hatib F. Effects of phenylephrine on cardiac output and venous return depend on the position of the heart on the Frank-Starling relationship. *J Appl Physiol* 2012;113(2):281–9.
- [30] Rebet O, Andremont O, Gérard J-L, Fellahi J-L, Hanouz J-L, Fischer M-O. Preload dependency determines the effects of phenylephrine on cardiac output in anaesthetised patients: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33(9):638–44.
- [31] Kalmar AF, Allaert S, Pletinckx P, et al. Phenylephrine increases cardiac output by raising cardiac preload in patients with anesthesia induced hypotension. *J Clin Monit Comput* 2018;32(6):969–76.
- [32] Nissen P, Brassard P, Jørgensen TB, Secher NH. Phenylephrine but not ephedrine reduces frontal lobe oxygenation following anesthesia-induced hypotension. *Neurocrit Care* 2010;12(1):17–23.
- [33] Meng L, Cannesson M, Alexander BS, et al. Effect of phenylephrine and ephedrine bolus treatment on cerebral oxygenation in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 2011;107(2):209–17.
- [34] Mets B. Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice? *Anesth Analg* 2016;122(5):1707–14
- [35] Vallée F, Passouant O, Le Gall A, et al. Norepinephrine reduces arterial compliance less than phenylephrine when treating general anesthesia-induced arterial hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61(6):590–600.
- [36] Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 2015;30(3):653.e9-17.
- [37] Medlej K, Kazzi AA, El Hajj Chehade A, et al. Complications from Administration of Vasopressors Through Peripheral Venous Catheters: An Observational Study. *J Emerg Med* 2018;54(1):47–53.
- [38] Lewis T, Merchan C, Altshuler D, Papadopoulos J. Safety of the Peripheral Administration of Vasopressor Agents. *J Intensive Care Med* 2019;34(1):26–33.
- [39] Onwochei DN, Ngan Kee WD, Fung L, Downey K, Ye XY, Carvalho JCA. Norepinephrine Intermittent Intravenous Boluses to Prevent Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Sequential Allocation Dose-Finding Study. *Anesth Analg* 2017;125(1):212–8.
- [40] Wang X, Mao M, Liu S, Xu S, Yang J. A Comparative Study of Bolus Norepinephrine, Phenylephrine, and Ephedrine for the Treatment of Maternal Hypotension in Parturients with Preeclampsia During Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. *Med Sci Monit* 2019;25:1093–101.

[41] Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(14):1346–57.

[42] Wang X, Mao M, Liu S, Xu S, Yang J. A Comparative Study of Bolus Norepinephrine, Phenylephrine, and Ephedrine for the Treatment of Maternal Hypotension in Parturients with Preeclampsia During Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. *Med Sci Monit* 2019;25:1093–101.

[43] Hasanin AM, Amin SM, Agiza NA, et al. Norepinephrine Infusion for Preventing Postspinal Anesthesia Hypotension during Cesarean Delivery: A Randomized Dose-finding Trial. *Anesthesiology* 2019;130(1):55–62.

[44] Wang X, Shen X, Liu S, Yang J, Xu S. The Efficacy and Safety of Norepinephrine and Its Feasibility as a Replacement for Phenylephrine to Manage Maternal Hypotension during Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. *Biomed Res Int* 2018;2018:1869189.

[45] Vallejo MC, Attaallah AF, Elzamzamy OM, et al. An open-label randomized controlled clinical trial for comparison of continuous phenylephrine versus norepinephrine infusion in prevention of spinal hypotension during cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2017;29:18–25.

[46] Korotun M, Agrawal A, Hasan Z, et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication: a retrospective one year follow up. *CHEST* 2018;154(4):292A.

[47] Bunker N, Higgins D. Peripheral administration of vasopressin for catecholamine-resistant hypotension complicated by skin necrosis. *Crit Care Med* 2006;34(3):935; author reply 935-936.

[48] Ricard J-D, Salomon L, Boyer A, et al. Central or Peripheral Catheters for Initial Venous Access of ICU Patients: A Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine* 2013;41(9):2108–15.

Annexes

Annexe 1 : Définition universelle de l'insuffisance rénale aiguë selon les KDIGO (Kidney Disease/Improving Global Outcome 2012).

Stade IRA	Créatininémie	Diurese
1	Augmentation > 26 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/L) en 48 h ou > 50 % en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	Créatininémie x 2 en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h \geq 12 h
3	Créatininémie x 3 en 7 jours ou créatininémie > 354 $\mu\text{mol/L}$ (40 mg/L) en l'absence de valeur antérieure ou nécessité de dialyse	< 0,3 ml/kg/h \geq 24 h ou anurie \geq 12 h

Annexe 2 : Classification ASA (Physical Status Classification System)

1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Evaluation du maintien des objectifs tensionnels individualisés par de la Noradrénaline concentrée à 10 µg/ml en perfusion continue sur une voie veineuse périphérique.

Introduction: L'hypotension artérielle peropératoire augmente la mortalité et les complications cardiaques, rénales et neurologiques post-opératoires. La perfusion de Noradrénaline (NA) à 10 µg/ml sur une voie veineuse périphérique (VVP) permettrait d'obtenir les objectifs de pression artérielle (PA). L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de la NA diluée par le temps passé en dessous des objectifs tensionnels individuels prédéfinies en fonction de la PA mesurée à l'état basal (consultation d'anesthésie) et/ou de la PA au clampage carotidien.

Matériels et méthodes: L'essai était prospectif observationnel mono-centrique qui incluait les patients en 2018 opérés de chirurgies carotidiennes, aortiques ou digestives. Le critère d'évaluation principal est le pourcentage du temps passé en dessous de 10% des objectifs de PA fixés. L'objectif de PA était laissé à la discrétion de l'anesthésiste. Les complications ont également été colligées.

Résultats: 194 patients ont été inclus (chirurgie carotidienne n=142, chirurgie aortique n=25 et chirurgie digestive n=27). La moyenne de perfusion de NA était de 130 minutes (±102). Le pourcentage de temps de PA en dessous de 10% des objectifs fixés était de 8,5% en moyenne, soit 9,4 minutes (±11). La moyenne d'hypotension artérielle définis par une PA moyenne inférieur à 60 mmHg était de 5,54 minutes (±6,7). Les complications concernaient 25 patients (13%) : 6% d'insuffisance rénale (n=11), 3% de véinite (n=5), 3% de complication cardiaque (n=6) et 2% de complication respiratoire (n=3).

Conclusion: La NA diluée à 10 µg/ml et administrée sur VVP permet d'obtenir les objectifs définis de PA, sans effet secondaire.

Mots clés : Hypotension artérielle peropératoire, Noradrénaline, Voie veineuse périphérique, Véinite, Lymphangite

Evaluation of the maintenance of individualized tensitive objectives by 10 µg/ml concentrated Norepinephrine in continues perfusion on a peripheral venous catheter.

Introduction : Intraoperative arterial hypotension increases postoperative cardiac, renal and neurologic complications and mortality. The infusion of Noradrenaline (NA) at 10 µg/ml on a peripheral venous route (VVP) would achieve blood pressure (BP) goals. The objective of the study is to evaluate the efficacy of diluted NA by time spent below predefined individual blood pressure goals as a function of baseline PA (anesthesia consultation) and/or PA at carotid clamping.

Materials and methods : The trial is mono-centric observational prospective that included patients in 2018 operated on carotid, aortic or digestive surgeries. The primary endpoint is the percentage of time spent below 10% of set PA targets. PA's goal was left to the discretion of the anesthetist. The complications were also collected.

Results : 194 patients were included (carotid surgery n=142, aortic surgery n=25 and digestive surgery n=27). The average infusion of NA was 130 minutes (± 102). The percentage of AP time below 10% of targets was 8.5% on average, or 9.4 minutes (± 11). The mean hypotension defined by an average BP of less than 60 mmHg was 5.54 minutes (± 6.7). Complications included 25 patients (13%): 6% renal failure (n=11), 3% venitis (n=5), 3% cardiac complication (n=6) and 2% respiratory complication (n=3).

Conclusion : The NA diluted at 10 µg/ml and administered on VVP makes it possible to obtain the defined objectives of AP, without any side effect.

Keywords : Intraoperative hypotension, Norepinephrine, Peripheral Venous catheter, Venitis, Lymphangitis

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**