



Syndrome coronarien aigu après injection de carbétocine 100 µg au cours d'une césarienne en urgence

Acute coronary syndrome following a 100 µg carbetocin injection during an emergency Cesarean delivery

Pierre Jacquenod, MD · Mathilde Cattenoz, MD ·
Guillaume Canu, MD · Elodie Bois, MD ·
Thomas Lieutaud, MD, PhD

Received: 7 October 2014 / Accepted: 12 February 2015 / Published online: 26 February 2015
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

Résumé

Objectif L'hémorragie du post-partum affecte 5 % des parturientes. Sa prévention repose entre autres, sur l'administration de dérivés oxytociques. La carbétocine est une molécule analogue de l'ocytocine, récemment disponible mais qui présente une fréquence d'évènements secondaires importante.

Éléments cliniques Nous rapportons le cas d'une patiente, sans facteur de risque cardiovasculaire, ayant souffert dans les suites immédiates d'une injection de carbétocine lors d'une césarienne en urgence, d'une symptomatologie coronaire aiguë avec modifications

transitoires du tracé électrocardioscopique per-opératoire. Aucune modification des enzymes cardiaques ou de l'échographie cardiaque n'a été enregistrée lors du suivi post-opératoire.

Conclusion L'analyse rétrospective de l'utilisation de carbétocine dans notre établissement sur l'année 2012 permet de suspecter une incidence d'évènement coronaire de 1/245 (0,34 %) proche de celles rapportées dans différentes études. Nous discutons la prise en charge de douleurs angineuses chez les patientes au cours des césariennes et la prise en charge ultérieure de cette patiente.

Contributions des auteurs Pierre Jacquenod, Mathilde Cattenoz, Guillaume Canu et Elodie Bois: Prise en charge du patient et collecte des données. Pierre Jacquenod, Mathilde Cattenoz, Guillaume Canu et Elodie Bois: écriture du manuscrit. Thomas Lieutaud: édition du manuscrit et soumission. Thomas Lieutaud: auteur référent.

P. Jacquenod, MD · M. Cattenoz, MD ·
T. Lieutaud, MD, PhD (✉)
Service d'anesthésie, Centre hospitalier Fleyriat, Bourg en
Bresse, France
e-mail: thomas.lieutaud@gmail.com

G. Canu, MD
Service de cardiologie, Centre hospitalier Fleyriat, Bourg en
Bresse, France

E. Bois, MD
Service de gynécologie-obstétrique, Centre hospitalier Fleyriat,
Bourg en Bresse, France

T. Lieutaud, MD, PhD
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université
Claude Bernard, Lyon, France

T. Lieutaud, MD, PhD
Département UMRESTTE, Université Claude Bernard, Lyon,
France

Abstract

Purpose Postpartum hemorrhage affects 5% of parturients. Its prevention relies mainly on the administration of oxytocin derivatives. Carbetocin is a newly available analogue of oxytocin but has a considerable incidence of side effects.

Clinical features We report the case of a woman with no cardiovascular risk factors experiencing an acute coronary syndrome with significant electrocardiogram changes perioperatively after a single injection of carbetocin during an emergency Cesarean delivery. Postoperative cardiac enzyme levels and transthoracic echocardiogram results were normal.

Conclusion A 2012 retrospective analysis of the use of carbetocin in our institution revealed an incidence rate for coronary events of 1/245 (0.34%), a rate similar to the ones reported in previous studies. We discuss the management of patients with angina during a Cesarean delivery as well as the plans to care for these patients in the future.

L'hémorragie du post-partum (HPP), définie par une perte sanguine de plus de 500 ou 1000 mL dans les 24 h qui suivent soit un accouchement naturel soit une césarienne,

concerne environ 5 % des parturientes et reste la principale cause de décès maternel en France et l'une des premières dans le monde.^{1,2} La prise en charge de l'HPP repose, entre autres, sur la prévention pharmacologique avec, en première intention, l'administration intraveineuse d'analogues de l'ocytocine.³ Parmi ces analogues, la carbétocine est recommandée pour la prévention de l'HPP en particulier dans les césariennes réglées ou urgentes⁴ pour prévenir l'atonie utérine avec une efficacité similaire à celle de l'ocytocine.⁵⁻⁷ Compte tenu de sa demi-vie d'élimination, cette molécule présente également l'avantage d'une simplification du schéma d'administration par rapport à l'ocytocine (une seule injection lente de 100 µg). Cependant, la toxicité de ce nouveau produit n'est pas complètement décrite et sa dose efficace a été probablement surestimée.⁸⁻¹⁰ Nous rapportons ici le cas d'un syndrome coronaire aigu survenu après injection de carbétocine en cours de césarienne et, après analyse de l'ensemble des administrations du produit sur l'année 2012, une estimation de l'incidence de cet événement rapportée à l'utilisation que nous avons eue de cette nouvelle molécule.

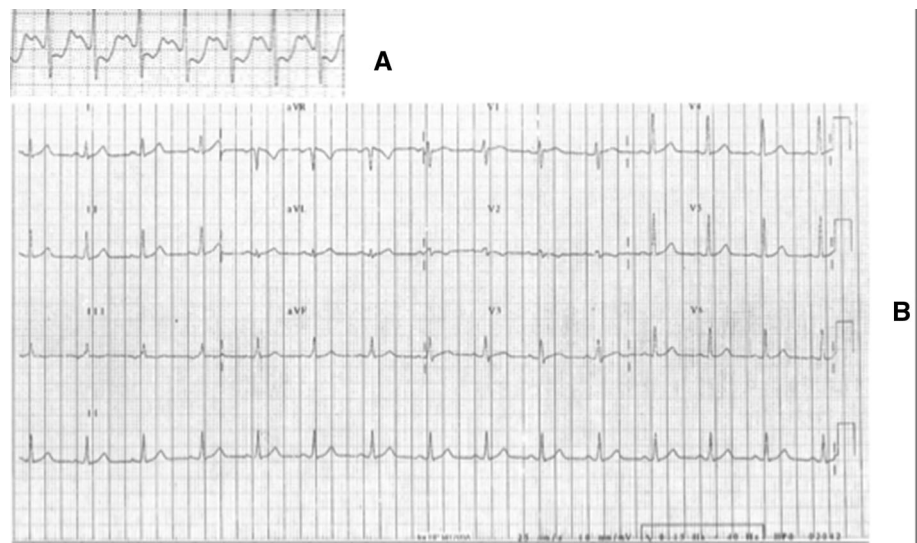
Histoire de cas

Une jeune femme de 31 ans, sans antécédent ni facteur de risque cardiovasculaire, primipare, était admise en salle de naissance à 14 h pour déclenchement du travail obstétrical par ocytocine (Syntocinon®) en raison d'un terme dépassé. Une analgésie péridurale était mise en place à 17 h sans complication et avec une bonne efficacité clinique. Devant la stagnation de la progression du travail et l'apparition d'anomalies du rythme cardiaque foetal, une césarienne en urgence était décidée à 20 h sous extension de l'analgésie

péridurale par quatre bolus successifs de 5 mL de lidocaïne 20 mg·mL⁻¹ adrénalinée à 0,0125 mg·mL⁻¹, sans retentissement hémodynamique notable. A 20 h17, l'enfant était extrait (Apgar 10/10/10) et 100 µg de carbétocine étaient administrés par voie intraveineuse en 60 sec. Au décours immédiat de l'injection, la patiente relatait des nausées associées à une perception de mort imminente avec palpitations et douleurs rétro-sternales constrictives irradiant dans le cou. Simultanément, l'électrocardioscope (ECG) (dérivation V5) objectivait une tachycardie sinusale à 140 battements·min⁻¹ et des modifications de l'électrocardioscope avec un sous-décalage du segment ST supérieur à 2 mm de type descendant (Figure A) évoquant une ischémie myocardique. La pression artérielle restait normale et stable pendant toute la césarienne autour de 130/70 mmHg.

Les pertes sanguines étaient faibles, estimées à 300 mL par recueil dans l'aspiration chirurgicale. Les manifestations cliniques et électriques s'estompaient spontanément en 20 min avant même la fin de la chirurgie sans intervention thérapeutique particulière hormis la poursuite de l'oxygénothérapie au masque débutée avant l'incision. Aucun recours aux vasoconstricteurs ni à une molécule à visée sédatrice n'était effectué. La patiente était admise en salle de surveillance post-interventionnelle où un ECG (Figure B) et des prélèvements itératifs de troponine (jusqu'à heure 24) ne montraient aucune anomalie. L'échocardiographie transthoracique réalisée 72 h après l'évènement était interprétée comme normale sans argument pour une séquelle ischémique segmentaire, ni pour une pathologie cardiaque sous-jacente ni pour une maladie de Tako-Tsubo postopératoire. La patiente était revue en consultation d'anesthésie un mois après la césarienne. L'examen clinique et l'ECG restaient strictement normaux et

Figure A et B Aspect de l'enregistrement électrocardiographique au scope pendant les symptômes et de l'électrocardiogramme en salle de soins post-interventionnel immédiatement au décours de la césarienne



superposables à ceux effectués en postopératoire immédiat. Le consentement pour la publication des données était alors recueilli.

L'analyse des dispensations de la pharmacie de notre établissement (2 200 naissances/an) sur l'année 2012 montre qu'une dose de ce produit a été administrée chez 295 patientes parmi les 371 patientes ayant eu une césarienne en urgence sous anesthésie locorégionale. Il n'y a pas eu d'autre cas d'événement indésirable sévère de type coronarien rapporté auprès de la pharmacie par les anesthésistes en charge de la maternité pour ces parturientes au cours de l'année 2013. Dans l'hypothèse où l'injection de carbétocine serait à l'origine de ces symptômes cardio-vasculaires, l'incidence annuelle de ce type d'événement rapportée à l'utilisation que nous avons eue de la molécule serait de 0,34 %.

Commentaire

Nous rapportons le cas d'une patiente ayant présenté un syndrome coronarien aigu clinique avec sous-décalage du segment ST observé per-ictal à l'électrocardiogramme sans élévation de troponines Ic ou modification de l'ECG au décours de l'injection d'un nouvel analogue de l'ocytocine, la carbétocine, lors d'une césarienne en urgence.

Les événements coronariens rapportés au cours de la grossesse sont rares (environ 1/10 000)¹¹⁻¹⁵ et sont en augmentation compte tenu du vieillissement de la population des parturientes. Les dérivés ocytotiques sont classiquement connus pour avoir des effets indésirables cardio-vasculaires.¹¹⁻¹⁵ Des observations de tachycardie, d'hypotension artérielle accompagnée de bouffées vasomotrices voire de douleurs thoraciques sont régulièrement rapportées dans la littérature, en particulier dans 37% à 55% des cas dans les études de l'équipe de Toronto.⁸⁻¹⁰ Cependant, la description exacte des symptômes de ces quelques cas de douleurs thoraciques était peu détaillée.^{8,9} L'apparition de ces phénomènes douloureux thoraciques n'était pas corrélée à la dose de carbétocine injectée.⁸⁻¹⁰

A notre connaissance, des modifications électrocardiographiques associées à un tableau clinique typique d'angor n'avaient jamais été rapportées avec la carbétocine.

Pourtant, dans une étude de phase 3, comparant l'ocytocine et la carbétocine, des auteurs ont signalé qu'une seule parmi les 317 patientes incluses dans le groupe carbétocine avait présenté un épisode de douleurs thoraciques constrictives.⁷ Ce cas avait été analysé attentivement par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007 en France,¹⁶ mais, en l'absence de documentation électrocardiographique la

commission n'avait pas pu trancher formellement sur l'origine coronarienne de l'événement. Comparativement à Dansereau *et coll.*,⁶ nous rapportons l'enregistrement de l'ECG per-ictal au décours de l'administration de carbétocine et pouvons donc conclure à l'apparition d'un syndrome coronaire aigu et transitoire chez cette patiente présentant un tableau clinique typique. Comme ces auteurs, nous n'avons retrouvé aucune modification de la cinétique des enzymes cardiaques et l'ensemble des événements était résolutif en quelques minutes sans séquelles. Cependant, s'il est vrai que l'interprétation du segment ST sur un cardiogramme de bloc opératoire présente des limites, l'observation dynamique de l'électrocardiogramme et de ses modifications pendant l'épisode de douleur clinique puis sa normalisation lors de la résolution de la douleur ne peuvent pas être négligées.

L'hypothèse principale pour expliquer les douleurs angineuses liées à l'administration d'ocytociques est l'apparition d'un vasospasme coronarien. En effet, les dérivés ocytotiques sont connus pour être pharmacologiquement des vasoconstricteurs sur la vascularisation coronarienne. Ils sont de ce fait contre-indiqués chez les patientes présentant une coronaropathie connue.

Néanmoins d'autres hypothèses peuvent être émises sur l'origine des douleurs angineuses relatées dans le cas présenté ici.

D'une part, la toxicité cardiaque de l'adrénaline administrée dans le cathéter de péridurale peut être incriminée avec un effet retardé lié à sa résorption. Mais la dose totale d'adrénaline administrée (0,250 mg) reste très faible en l'absence de tableau favorisant (hypoxie, anémie profonde, hypotension artérielle...). Une potentialisation des effets de la carbétocine par l'adrénaline peut aussi être suspectée.

D'autre part, un angor de Prinzmetal de novo peut être envisagé. Pour le confirmer, il est recommandé de réaliser une coronarographie avec test à l'acétylcholine.^{17,18} De même, la révélation d'une coronaropathie athéromateuse silencieuse aurait du conduire à la réalisation d'une coronarographie. Mais la résolution rapide, complète et spontanée de l'épisode clinique et électrique, sans mouvement enzymatique ni modification échographique associés chez une femme jeune et sans facteurs de risque cardio-vasculaire individuels ou familiaux n'ont pas fait poursuivre les investigations.

D'autres hypothèses comme un phénomène de vol coronaire par hypotension artérielle périphérique à l'origine d'un défaut de perfusion diastolique coronaire ou par le simple stress chirurgical lié notamment à l'extériorisation de l'utérus ou encore par une hauteur inadéquate du bloc neuraxial induit par l'anesthésie péridurale ont été suspectées dans le déclenchement de

phénomènes de douleurs angineuses au cours de césarienne.¹⁹ Cependant, dans notre observation, la stabilité hémodynamique, la simplicité de la procédure chirurgicale, un niveau anesthésique vérifié et adéquat et l'absence de stress préalable à la césarienne rendent peu probables ces hypothèses.

La prise en charge thérapeutique au moment de l'ictus douloureux fait classiquement appel aux dérivés nitrés. Cependant, ces produits étant des utéro-relaxants, et ayant aussi des effets hypotenseurs et tachycardisant, ceux-ci n'ont pas été utilisés, tout comme les agents anti-calciques qui ont les mêmes risques d'effets secondaires.

Ultérieurement, se pose la stratégie de prise en charge obstétricale de cette patiente lors d'une prochaine grossesse. Après réunion multidisciplinaire, nous avons convenu de contre-indiquer chez cette patiente l'utilisation de la carbétocine au profit des ocytociques de référence, s'ils s'avéraient absolument nécessaires, sous le couvert d'une surveillance rapprochée du tracé électrocardiographique lors de l'injection de ces molécules.

Comparant l'usage que nous avons de ce nouveau produit, nous constatons que nous sommes dans des valeurs d'incidence annuelle d'événements indésirables de type coronarien de 0,34 % comparables à celle rapportée dans l'étude de Dansereau *et coll.* (1/317 soit 0,31 %) et proches de l'incidence de douleurs thoraciques (six cas de douleurs thoraciques sur 240 patientes incluse dans trois études soit 2,5 %) rapportées par l'équipe de Toronto.⁸⁻¹⁰ En utilisant l'approximation proposée par Beach et Sites dans le calcul de la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC)95 % en cas d'événement rares,²⁰ nous retrouvons un IC95 % de 3/295 (1,01 %), proche de 3/317 (0,95 %) chez Dansereau et 3/240 (1,25 %) dans l'équipe de Toronto. Même si ce seul cas rapporté dans notre établissement sur un an prête à discussion, car des phénomènes mineurs de douleurs thoraciques transitoires peuvent avoir été négligées par d'autres anesthésistes, le fait d'attirer l'attention sur ce sujet peut participer au renforcement de la vigilance des praticiens et des autorités sanitaires dans le suivi des effets secondaires induits par les nouvelles molécules mises sur le marché. Ainsi, il pourrait alors être possible de calculer l'incidence des effets indésirables sérieux de la carbétocine sur de plus grandes séries afin d'affiner la précision du calcul des valeurs d'incidence annuelle de ce type d'événement.

Conclusion

Ce cas clinique de syndrome coronaire aigu avec sous-décalage du segment ST documenté par enregistrement électrocardioscopique per-ictal secondaire

à une injection de carbétocine lors d'une césarienne en urgence a eu une évolution rapidement favorable.

D'après nos observations et aux vues de la littérature, l'incidence de complications de ce type reste rare (0,2-1 %). Cette observation amène à discuter l'intérêt de la carbétocine car le recul clinique est en effet modeste concernant cette nouvelle molécule et les effets secondaires cardiovasculaires fréquents.⁷⁻⁹ La carbétocine a certes montré une réduction du nombre d'interventions (bolus d'ocytocique ou massage utérin) nécessaires pour optimiser le tonus utérin dans le post-partum mais n'a pas montré de réduction concernant les pertes sanguines des parturientes et la dose efficace 90% est probablement beaucoup plus faible que celle recommandée actuellement.⁸⁻¹⁰

Une déclaration en pharmacovigilance a été faite.

Conflit d'intérêt Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt ni avoir reçu de financement dans le cadre de cette publication.

References

1. Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48: 15-8.
2. Subtil D, Somme A, Ardiet E, Depret-Mosser S. Hémorragies du post-partum: fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 33(8 suppl): 4S9-16.
3. Bischofberger A, Savoldelli GL, Irion O. Prise en charge multidisciplinaire des hémorragies du post-partum: nouvelles stratégies. *Rev Med Suisse* 2001; 7: 334-9.
4. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, et al. Clinical Practice Obstetrics Committee; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 10: 980-93.
5. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, et al. Double-blind comparison of the effect carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatal* 1998; 18: 202-7.
6. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in preventing uterine atony post caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 670-6.
7. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 2010; 117: 929-36.
8. Cordovani D, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. Carbetocin at elective cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can J Anesth* 2012; 59: 751-7.
9. Anandkrishnan S, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. Carbetocin at elective cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose, part 2. *Can J Anesth* 2013; 60: 1054-60.
10. Khan M, Balki M, Ahmed I, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. Carbetocin at elective cesarean delivery: a sequential allocation

- trial to determine the minimum effective dose. *Can J Anesth* 2014; 61: 242-8.
11. *Pierre-Louis B, Singh P, Frishman WH*. Acute inferior wall myocardial infarction and percutaneous coronary intervention of the right coronary during active labor: a clinical report and review of the literature. *Cardiol Rev* 2008; 16: 260-8.
 12. *Hendricks CH, Brenner WE*. Cardiovascular effects of oxytocic drugs used post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 751-60.
 13. *Svanstrom MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Naslund U, Balfors EM*. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethylergometrine during caesarean section. *Br J Anesth* 2008; 100: 683-9.
 14. *Dogan R, Birdane A, Bilir A, Ekemen S, Tanriverdi B*. Frequency of electrocardiographic changes indicating myocardial ischemia during elective cesarean delivery with regional and general anesthesia: detection based on continuous Holter monitoring and serum markers of ischemia. *J Clin Anesth* 2008; 20: 347-51.
 15. *Jonsson M, Hanson U, Lidell C, Norden-Lindeberg S*. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial. *BJOG* 2010; 117: 76-83.
 16. *Haute Autorité de Santé*. Avis de la Commission de la transparence. HAS, 17 janvier 2007. Disponible à l'adresse URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_486500/fr/dipiperon?xtmc=&xtcr=2 (consulté janvier 2015).
 17. *Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al*. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000227.
 18. *Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U*. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 655-62.
 19. *Lamsfus JA, Molto L, Dursteler C, Santiveri X, Recasens L, Rodriguez C*. Acute coronary syndrome during a cesarean section in a healthy young woman (Spanish). *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2008; 55: 47-9.
 20. *Beach M, Sites B*. If a little bit is wrong, how much is alright? Interpreting the significance of small numerators in clinical trials. *Anaesthesia* 2014; . DOI:10.1111/anae.12980.