

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N° 124

THESE

pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

DES d'Anesthésie - Réanimation

par

Georges Auguste SURUGUE

né le 16/11/1978 à Paris 13^{ème}

présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2008

**Complications ischémiques myocardiques
après administration de sulprostone
dans les hémorragies du post-partum**

Président: Monsieur le Professeur Michel Pinaud

Directeur de thèse: Docteur Bernard Bourreli

Table des matières

I. Introduction.....	5
II. Prise en charge des hémorragies du post-partum.....	6
II.1. Facteurs de risque des hémorragies du post-partum	
II.2. Prévention des hémorragies du post-partum	
II.3. Prise en charge obstétricale immédiate des hémorragies du post-partum	
II.3.1. Au cours d'un accouchement par voie basse	
II.3.2. Au cours d'un accouchement par césarienne	
II.4. Prise en charge obstétricale de l'hémorragie du post-partum persistant au delà de 30 minutes	
II.4.1. Les prostaglandines	
II.4.2. Embolisation artérielle	
II.4.3. Chirurgie	
II.4.4. Au total: embolisation ou chirurgie ?	
II.5. Prise en charge réanimatoire initiale de l'hémorragie du post-partum	
II.5.1. Conditionnement	
II.5.2. Début de réanimation	
II.6. Prise en charge réanimatoire de l'hémorragie du post-partum grave	
II.7. Transfusion de Produits Sanguins Labiles	
III. La sulprostone: la problématique.....	16
IV. But de l'étude.....	18
V. Matériels et méthodes.....	19
V.1. Critères d'inclusion	
V.2. Données collectées	
V.2.1. Les données socio-démographiques concernant les parturientes	
V.2.2. Les données obstétricales	
V.2.3. Les données réanimatoires	
V.2.4. Les paramètres mesurés	
V.2.5. Les paramètres calculés	
V.3. Statistiques	
V.4 Critère de jugement	
VI. Résultats.....	21

VI.1. Caractéristiques de la population	
VI.2. Profils hémodynamique et hémorragique	
VI.3. Hémorragies graves du post-partum	
VI.4. Dépistage d'ischémie myocardique	
VI.5. HPP les plus transfusées	
VII. Discussion.....	39
VII.1. Causes d'élévation de troponinémie	
VII.2. Les 2 cas d'augmentation de troponinémie	
VII.3. Ischémie myocardique sans pathologie coronaire	
VII.4. Spasme iatrogène sur coronaires saines: physiopathologie	
VII.5. L'étude de Karpati	
VII.6. Syndrome coronarien aigu avec nécrose transmurale chez la femme jeune	
VIII. Conclusion.....	45
IX. Bibliographie.....	46

I. Introduction

En France, d'après les rapports du Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle (CNEMM) mis en place depuis 1995, les hémorragies du post-partum (HPP, ou hémorragies de la délivrance) constituent la première cause obstétricale directe de mortalité maternelle: elles représentent 21 % des décès maternels, devant les complications hypertensives de la grossesse, les accidents thrombo-emboliques, les infections, les embolies amniotiques, et les complications obstétricales et anesthésiques [1]. Les HPP sont actuellement responsables d'une dizaine de décès annuels en France [1].

Les décès par HPP sont considérés par les experts du CNEMM évitables dans 73 % des cas. Un traitement inadéquat et un retard au diagnostic ou aux soins représentent 41 % des raisons de l'évitabilité de ces décès [1].

Pour ces raisons la Haute Autorité de Santé diffuse régulièrement des Recommandations pour la Pratique Clinique élaborées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et élaborent régulièrement. Les dernières datent de 2004 [2].

Un accouchement normal s'accompagne de pertes sanguines physiologiques de 50 à 300 ml. Une HPP est définie par un saignement égal ou supérieur à 500 ml dans les 24 heures qui suivent la naissance par voie basse; les HPP surviennent dans 5 % des accouchements [3, 2]. La tolérance maternelle est menacée à partir de 1000 ml de saignement. Lors d'une césarienne, on parle d'HPP quand les pertes sanguines dépassent 1000 ml [3]. D'autres définitions de l'HPP sont basées sur une chute de 10 % du taux d'hématocrite ou celles nécessitant une transfusion.

On peut considérer qu'une HPP est grave (0,1 à 0,4 % des accouchements) quand le saignement est supérieur à 1500 ml, et/ou quand la chute du taux d'hémoglobine est supérieure à 4 g/dl, et/ou quand il y a nécessité de transfusion d'au moins 4 concentrés globulaires rouges [2]. Les HPP « menaçant la vie » (<0,1 % des accouchements) sont celles qui nécessitent un traitement radical: ligature(s) chirurgicale(s), embolisation artérielle, hystérectomie [2].

II. Prise en charge des hémorragies du post-partum

II.1. Facteurs de risque des hémorragies du post-partum [2]

Les facteurs de risque d'HPP sont l'âge de la mère, les troubles de l'hémostase, les conditions socio-économiques, le niveau d'accès aux soins, l'absence de suivi prénatal, l'origine ethnique (africaine), l'existence d'une grossesse multiple, d'une pré-éclampsie, l'existence d'une cicatrice utérine et/ou d'antécédents personnels et/ou obstétricaux à risque, notamment d'HPP.

Le facteur le plus lié à la mortalité par HPP est l'âge maternel, qui ne cesse d'augmenter, indépendamment de la parité [4].

La majorité des HPP survient sans que l'on retrouve de facteur de risque maternel sur lequel on puisse agir préventivement. Il existe en revanche des arguments en faveur du rôle bénéfique de facteurs organisationnels, sur lesquels il est possible d'envisager des actions: taille et statut de la maternité, présence d'une unité de réanimation et/ou d'une structure transfusionnelle sur place, présence d'un obstétricien et/ou d'un anesthésiste sur place, et l'existence de référentiels de prise en charge pour l'hémorragie.

Les facteurs de risques d'HPP au cours du travail sont de deux ordres:

- d'une part les caractéristiques propres du travail: la durée du travail, la durée de la délivrance (3^{ème} phase du travail), la rétention placentaire;
- d'autre part les traitements ou actes réalisés au cours du travail: le renforcement du travail par les ocytociques, la césarienne (quelle que soit la technique), les extractions instrumentales, les déchirures génitales et épisiotomies.

D'autres facteurs de risque sont plus discutés: le déclenchement du travail, l'hyperthermie ou la chorioamniotite, les modalités d'anesthésie ou d'analgésie, le poids du nouveau-né (supérieur à 4000 g), la technique de césarienne.

II.2. Prévention des hémorragies du post-partum [2]

La prophylaxie de l'HPP est un objectif majeur étant donné sa prévalence et ses conséquences sur la morbidité et la mortalité maternelles.

Parmi les méthodes prophylactiques des HPP au cours du travail, la plus efficace est la délivrance dirigée par injection systématique d'un bolus d'ocytocine (Syntocinon®) au dégagement de l'épaule antérieure associée à la traction douce du cordon. Cet analogue synthétique de l'ocytocine post-hypophysaire qui agit sur des récepteurs utérins spécifiques induit une contracture utérine et provoque le décollement du placenta. C'est la molécule la plus utilisée en France. Après injection intra-veineuse directe ou lente ou intra-musculaire de 5 à 10 UI, son action est immédiate et dure environ une heure. Ses effets indésirables sont liés à ses effets vasodilatateurs: tachycardie et hypotension artérielle.

Par ailleurs le massage utérin répété après la délivrance complète est un complément prophylactique indispensable.

L'utilisation d'autres utérotoniques, dérivés de l'ergot de seigle (ergométrine, Méthergin[®]) ou prostaglandine (misoprostol, Cytotec[®]) n'est pas recommandée en prophylaxie de l'HPP en raison de leurs effets secondaires: poussées hypertensives sévères et accidents vasculaires cérébraux pour l'ergométrine, troubles digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées) pour le misoprostol. L'ergométrine est utilisée surtout dans les pays anglo-saxons.

Aucune des autres méthodes prophylactiques proposées n'a fait la preuve de son efficacité: mise au sein précoce, drainage du cordon, injection intra-funiculaire d'ocytociques.

La surveillance attentive avec recueil de données de la délivrance et du post-partum immédiat (volume des pertes, présence de caillots, fermeté du globe utérin, massages utérins pratiqués, paramètres hémodynamiques, diurèse, thérapeutiques médicamenteuses employées) constitue le dernier volet de la prévention des HPP.

En définitive toute parturiente doit être considérée comme une HPP potentielle.

II.3. Prise en charge obstétricale immédiate des hémorragies du post-partum [2]

II.3.1. Au cours d'un accouchement par voie basse

La qualité de la prise en charge des HPP dépend de la précocité du diagnostic et de la rapidité de la mise en action des différents acteurs: sages-femmes, obstétriciens, et anesthésistes.

L'utilisation de sacs de recueil sous-fessiers gradués permet une quantification précise et efficace des pertes sanguines et donc un diagnostic rapide des HPP en salle d'accouchement.

La prise en charge optimale d'une HPP nécessite l'existence de protocoles connus, adaptés à l'établissement, régulièrement actualisés et accessibles à tout moment.

La cause du saignement doit être recherchée sans délai.

L'atonie utérine, cause la plus fréquente d'HPP, est diagnostiquée par la palpation abdominale. Si la délivrance n'a pas eu lieu, une délivrance artificielle doit être réalisée le plus rapidement possible pour garantir la vacuité utérine. En cas de suspicion d'anomalie d'insertion placentaire (placenta accreta), une prise en charge chirurgicale ou radiologique interventionnelle est à organiser. Si la délivrance a déjà eu lieu, une révision utérine associée à un massage du fond utérin s'impose afin d'assurer la vacuité utérine indispensable à sa rétraction et d'éliminer une rupture utérine.

Un examen vulvaire et vaginal avec exploration sous valves est nécessaire afin d'exclure d'autres causes évidentes: plaies de la filière génitale (déchirures vaginales et/ou cervicales) ou épisiotomie à suturer, thrombus vulvovaginal à traiter par des gestes chirurgicaux adaptés.

Parallèlement, une nouvelle injection d'agents utérotoniques est indispensable, soit 5 à 10 UI d'ocytocine intra-veineuse directe ou lente. Une perfusion d'entretien est habituelle. La dose maximale est de 30 à 40 UI. Si aucune amélioration n'est observée au delà de 15 à 30 minutes, les traitements de seconde intention doivent être envisagés.

II.3.2. Au cours d'un accouchement par césarienne

En cas de survenue d'une HPP en cours de césarienne, la fermeture rapide de l'hystérotomie après révision utérine et la réparation des déchirures limitent les pertes sanguines. Le massage du fond utérin associé à l'injection d'ocytocine (aux mêmes posologies) permet le plus souvent un tarissement du saignement par atonie utérine.

En parallèle à cette prise en charge obstétricale immédiate, les premiers gestes de réanimation doivent être effectués.

II.4. Prise en charge obstétricale de l'hémorragie du post-partum persistant au delà de 30 minutes

Lorsque l'hémorragie persiste au delà de 30 minutes, différentes thérapeutiques sont proposées avant d'envisager l'embolisation utérine ou des gestes chirurgicaux.

II.4.1. Les prostaglandines

L'utilisation des prostaglandines en cas d'atonie utérine est justifiée sur le plan physiologique compte tenu de leur action puissante sur le myomètre puerpéral [5], et sur le plan clinique puisque leur action est plus puissante et plus précoce que celle de l'ergométrine et de l'ocytocine [6].

Après le premier essai clinique [7] qui a étudié l'utilisation de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ dans le traitement de l'HPP par atonie utérine, de nombreuses études se sont succédées sans apporter d'arguments décisifs concernant le choix de la molécule (prostaglandine E_2 ou $F_{2\alpha}$) ou la voie d'administration.

En France ce choix s'est porté sur l'analogue de la prostaglandine E_2 , la sulprostone (Nalador[®]), en raison d'effets secondaires peu importants, en particulier gastro-intestinaux et systémiques, dus à son utérosélectivité supérieure [8, 9].

Son action principale est de provoquer des contractions utérines sur l'utérus gravide par augmentation du tonus de base du muscle utérin et apparition de contractions rythmiques.

Administrée par voie intra-veineuse au pousse-seringue électrique son effet utérotonique apparaît rapidement à la vitesse initiale de 100 µg/h. Si nécessaire la vitesse de perfusion est augmentée rapidement par paliers de 100 µg/h sans dépasser 500 µg/h. Si besoin une 2^{ème} ampoule de 500 µg est administrée sur 5 heures, voire une 3^{ème} ampoule au maximum sur 12 heures.

Il n'y a pas d'arguments pour poursuivre la perfusion d'ocytocine quand on débute la sulprostone; cependant elle devra être de nouveau administrée en relais dès la fin de la perfusion de sulprostone.

Il n'est pas possible de donner de délai au delà duquel le traitement doit être considéré comme inefficace car ce délai est fonction de l'importance de l'hémorragie, de l'état clinique de la patiente et des moyens mis en œuvre pour réanimer la patiente. Cependant, si après 30 minutes de perfusion de sulprostone, il n'est pas noté d'amélioration ou si la situation s'aggrave, il faut envisager d'autres solutions (embolisation, chirurgie).

D'autres prostaglandines n'ont pas fait la preuve de leur efficacité: la prostaglandine $F_{2\alpha}$ (Prostine[®]), par voie intra-myométriale ou en irrigation intra-utérine, et la prostaglandine E_1 (misoprolol, Cytotec[®]), par voie rectale ou vaginale.

II.4.2. Embolisation artérielle [10]

En cas d'échec des mesures obstétricales initiales et du traitement utérotonique, la prise en charge d'une HPP doit faire appel à l'embolisation artérielle comme alternative au traitement chirurgical d'hémostase. Elle est indiquée en cas d'atonie utérine, de déchirure cervico-vaginale suturée, d'hémorragie cervico-utérine (placenta recouvrant), de thrombus vaginal, ou de placenta accreta.

L'embolisation utérine d'hémostase dont les premiers succès dans l'HPP datent de 30 ans connaît un développement incontournable depuis quelques années. L'embolisation est devenue la technique de référence aujourd'hui.

La procédure est réalisée après discussion pluridisciplinaire entre radiologue interventionnel, obstétricien et anesthésiste-réanimateur, dans une salle d'angiographie équipée de matériel de réanimation sous surveillance de l'équipe d'anesthésie-réanimation.

Il est recommandé de stopper l'administration de sulprostone une heure avant la procédure afin de limiter le spasme artériel pour faciliter le cathétérisme des artères utérines et la visualisation directe du site hémorragique. L'embolisation est réalisée avec des fragments résorbables de gélatine car une occlusion artérielle temporaire de quelques semaines est suffisante.

L'embolisation sélective des deux artères utérines doit être réalisée en première intention en cas d'atonie utérine. Si un vasospasme artériel est présent ou en cas de difficulté de cathétérisme, l'embolisation non-sélective du tronc de division antérieur de l'artère hypogastrique peut être réalisée.

En cas d'hémorragie cervico-utérine, de thrombus vaginal ou de déchirure cervicovaginale, l'exploration et l'embolisation complémentaire des pédicules cervico-vaginaux sont le plus souvent nécessaires.

En cas d'inefficacité de l'embolisation ou de récurrence précoce de l'hémorragie, l'exploration de branches anastomotiques telles que les artères ovariennes ou du ligament rond est recommandée.

Une surveillance en service de soins intensifs ou en réanimation est indispensable au décours pour proposer une nouvelle embolisation ou un geste chirurgical en cas d'échec.

L'introducteur artériel est laissé en place, permettant une ré-intervention et du fait du risque d'hématome au point de ponction en période de coagulopathie.

II.4.3. Chirurgie [10]

Si l'HPP est constatée au cours d'une césarienne les principales techniques chirurgicales permettant de maîtriser une HPP comprennent en première intention des techniques conservatrices: des techniques de capitonnage utérin ou de plicature des parois utérines, puis, si persistance du saignement, des ligatures vasculaires (ligature bilatérale des artères hypogastriques ou ligatures des artères utérines éventuellement associées aux ligatures des ligaments ronds, utéro-ovariens et lombo-ovariens). Le suivi à long terme montre que la ligature des afférences vasculaires de l'utérus préserve la fonction menstruelle et la fonction de reproduction. En cas d'échec on a recours à l'hystérectomie d'hémostase.

Si l'HPP survient après un accouchement par voie basse ou à distance d'une césarienne, il est préférable de s'orienter vers l'embolisation, puis d'envisager en cas d'échec un geste chirurgical hémostatique par laparotomie (techniques conservatrices en première intention puis hystérectomie d'hémostase si échec).

II.4.4. Au total: embolisation ou chirurgie ?

Devant une HPP persistante la stratégie thérapeutique initiale dépend de la cause de l'hémorragie, du mode d'accouchement, de la possibilité de réalisation de l'embolisation avec éventuel transport, et du degré d'urgence hémodynamique et hémorragique.

En dehors du cadre de la césarienne, l'embolisation est la méthode la plus satisfaisante, mais elle n'est envisageable que chez des patientes stables sur le plan hémodynamique et à proximité d'un centre d'embolisation. Dans le cas contraire, le recours à la chirurgie s'impose. Dans des situations hémodynamiques précaires, une hémostase du lit placentaire par compression peut être utile avant un transfert par SAMU: tamponnement intra-utérin par méchage ou sonde à ballonnet de Rüschi (utilisée en urologie) ou de Sengstaken-Blackmore (utilisée en gastro-entérologie).

Reste le problème du placenta accreta qui est devenu la première cause d'hystérectomie d'hémostase et sur lequel les méthodes conservatrices sont moins actives.

II.5. Réanimation initiale de l'hémorragie du post-partum

II.5.1. Conditionnement [11]

Dès l'apparition d'une HPP un monitoring non invasif doit être mis en place s'il ne l'est pas déjà: tensiomètre, électrocardioscope, oxymètre de pouls.

L'existence d'une voie veineuse de bon calibre (14 ou 16 G) doit être contrôlée, et une seconde voie doit être posée si l'hémorragie s'annonce sévère d'emblée. Le sondage urinaire est indiqué à la phase initiale de l'HPP. La lutte contre l'hypothermie par des moyens simples initialement (limitations des déperditions thermiques, couvertures isolantes), ainsi que l'oxygénothérapie par lunettes ou masque à oxygène sont recommandées.

La présence d'une carte de groupe sanguin, d'un rhésus et de résultats immuno-hématologiques valides, et d'un bilan sanguin récent (numération formule sanguine et hémostase) est immédiatement vérifiée. Dans le cas d'une HPP massive d'emblée ou survenant chez une patiente présentant une situation à haut risque de transfusion (anomalies d'insertion placentaire, anémie ou troubles de l'hémostase préalables à l'accouchement), la structure transfusionnelle est prévenue.

Sur le plan biologique, la chute de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine ainsi que la survenue de troubles de l'hémostase sont à surveiller. L'utilisation des appareils de mesure instantanée du taux d'hémoglobine capillaire (type Hémocue™) est impérative en salle de travail.

L'approvisionnement en produits sanguins labiles est réglementé par l'arrêté du 25 avril 2000 [12]: « Les unités d'obstétrique, de néonatalogie et de réanimation néonatale ont accès, y compris en urgence, tout au long de l'année, 24 heures sur 24, à des produits sanguins (produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang). Ces produits sont délivrés dans les délais compatibles avec l'impératif de sécurité ». Ce délai a été fixé à moins de 30 minutes.

Les pratiques sont actuellement très hétérogènes en France.

La Haute Autorité de Santé propose une attitude raisonnable à propos de la validité des recherches d'agglutinines irrégulières (RAI) étant donné le faible taux de transfusion du per et post-partum (moins de 1 % des accouchements):

- La femme ne présente pas de haut risque hémorragique: si la RAI du neuvième mois est disponible et négative, il n'est pas nécessaire de prélever une RAI; si une hémorragie survient, prélever une RAI, la faire acheminer, prévenir la structure transfusionnelle.

- La femme ne présente pas de risque hémorragique, mais la RAI du neuvième mois est positive: prélever une RAI dès l'entrée en salle de travail et prévenir la structure transfusionnelle.

- La femme présente un risque hémorragique avéré: une RAI doit être prélevée si la précédente date de plus de 3 jours.

Une césarienne programmée doit être considérée comme un acte chirurgical ayant un risque hémorragique et par conséquent nécessite une RAI de moins de 3 jours.

II.5.2. Début de réanimation [11]

Toute hypotension artérielle persistant malgré un remplissage ou nécessitant l'emploi d'agents sympathomimétiques est un signe d'hémorragie jusqu'à preuve du contraire, en se méfiant des saignements non extériorisés (rupture utérine, thrombus vaginal, utérus distendu et atone). Les signes de collapsus (tachycardie, hypotension artérielle, malaise, vasoconstriction périphérique, oligo-anurie, pâleur conjonctivale), doivent alerter sur l'installation d'une hypovolémie et d'une anémie aiguë.

L'expansion volémique doit être débutée dans le but d'éviter le désamorçage de la pompe cardiaque et de maintenir la perfusion des organes nobles. Il semble qu'un objectif de pression artérielle moyenne entre 60 et 80 mmHg, sans viser la normalisation, puisse limiter le saignement. Un excès de remplissage sans transfusion comporte des effets délétères: reprise hémorragique dépendante d'une pression artérielle non abaissée et dilution progressive des composants de l'hémostase, amélioration du débit cardiaque en augmentant le retour veineux sans pour autant améliorer le transport en O₂.

Les solutés de remplissage macromoléculaires recommandés par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) sont les colloïdes de synthèse. Les hydroxy-éthyl-amidons de nouvelle génération (Voluven[®]) sont aujourd'hui les colloïdes de choix, à une posologie maximale de 50 ml/kg du fait de la survenue de troubles de l'hémostase au delà. Le plus souvent, la nécessité de recourir à de tels volumes pour maintenir un état hémodynamique satisfaisant signe une HPP suffisamment sévère pour que la transfusion soit devenue inéluctable.

Une antibioprophylaxie à large spectre pour prévenir le risque d'endométrite secondaire est indiquée (amoxicilline-acide clavulanique ou clindamicine-gentamicine si allergie).

II.6. Réanimation de l'hémorragie du post-partum grave [11]

Les HPP graves sont des situations rares et extrêmes qui exigent une prise en charge rapide et codifiée (protocoles de prise en charge). Une bonne collaboration obstétricien-anesthésiste est primordiale.

Dans la situation d'hémorragie qui persiste ou qui s'aggrave malgré la prise en charge initiale, le rôle principal de l'anesthésiste-réanimateur est de maintenir un état circulatoire (remplissage, transfusion, vasopresseurs) et respiratoire (oxygénation) optimal, de corriger les éventuels troubles de la coagulation, tandis que l'obstétricien et/ou le radiologue interventionnel assurent les gestes d'hémostase.

En cas d'hémorragie très abondante non contrôlée, il est indispensable d'obtenir un renfort de personnel (infirmier-anesthésiste ou autre anesthésiste-réanimateur). De plus un transfert au bloc opératoire ou à défaut en salle équipée d'un respirateur est recommandé.

En parallèle aux premières mesures de réanimation, l'obstétricien doit bénéficier des meilleures conditions pour la réalisation des gestes diagnostiques et thérapeutiques

(délivrance artificielle, révision utérine, examen sous valves). Exceptionnellement, ces gestes peuvent être réalisés sans anesthésie.

En cas de saignement modéré et d'état hémodynamique conservé, les techniques d'anesthésie locorégionale déjà en place sont utilisables: analgésie péridurale avec de faibles posologies d'agents anesthésiques locaux et morphiniques. En revanche, toute instabilité hémodynamique constitue une contre-indication à l'anesthésie péridurale compte-tenu du bloc sympathique induit. Par ailleurs devant un choc hémorragique avec troubles de conscience potentiels une anesthésie générale assurant une protection des voies aériennes est indiquée (induction et intubation en séquence rapide avec manœuvre de Sellick puis sédation). L'induction peut nécessiter des agents sédatifs respectant l'état hémodynamique si besoin (kétamine, étomidate).

La surveillance biologique de l'hémostase est un point clef: suivi régulier du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite grâce à des appareils sur place, numérations sanguines et bilans d'hémostase fréquents.

Dans les formes graves, la mise en place d'une pression artérielle sanglante est très utile, tant pour guider la réanimation (pression artérielle en continu, variabilité respiratoire de la courbe de pression artérielle) que pour faciliter les prélèvements sanguins itératifs. La voie veineuse centrale de gros calibre est souhaitable chez les patientes recevant de l'adrénaline ou de la noradrénaline et permet un remplissage vasculaire rapide. Un accélérateur de perfusion avec système de réchauffement des solutés doit être utilisé.

La capnographie, outre son intérêt pour le contrôle de l'intubation, est un marqueur précoce de dégradation hémodynamique: en situation hémorragique, la baisse de la fraction expirée du CO₂ signe une baisse du débit cardiaque.

L'utilisation des vasopresseurs après remplissage vasculaire est justifiée quand l'hémorragie se prolonge.

Devant une hypotension modérée des amines sympathomimétiques non catécholaminergiques sont utilisées en première intention [13]:

- L'éphédrine (Ephédrine[®]), agoniste indirect des récepteurs α_1 -adrénergiques (effet vasoconstricteur mixte artériel et veineux), et à un moindre degré des récepteurs β_1 -adrénergique (effet inotrope et chronotrope positifs). Administrée en boli intra-veineux de 3 à 6 mg, son efficacité s'épuise par tachyphylaxie du fait de son action indirecte.

- La phényléphrine (Néo-Synéphrine[®]) agoniste direct α_1 -adrénergique pur. Son administration doit être titrée par boli de 50 à 200 μ g intra-veineux poursuivis par une perfusion continue si besoin.

En cas d'hypotension artérielle persistante on a recours à la noradrénaline (Lévophed[®]), sympathomimétique catécholaminergique à effets α_1 -adrénergique puissant et β_1 -adrénergique à forte dose, administrée par voie intra-veineuse au pousse-seringue à une posologie de 0,05 à 2 μ g/kg/min.

II.7. Transfusion de Produits Sanguins Labiles (PSL) [14]

Face à une HPP sévère qui persiste, le traitement de l'anémie aiguë est inévitable.

Idéalement des Concentrés Globulaires Rouges (CGR) iso-groupes ABO, iso-rhésus (D), phénotypés C, E, c, e et Kell, et déleucocytés sont transfusés, pour maintenir un taux d'hémoglobine entre 7 et 10 g/dl et un hématoците supérieur à 30 %.

En cas d'indisponibilité, transfuser des CGR O négatif une femme rhésus négatif ou de groupe rhésus inconnu, et O positif une femme rhésus positif.

En l'absence de détermination du groupe sanguin, de rhésus, de phénotypage et de RAI, transfuser des CGR O négatif ccee Kell négatif sans hémolysine, après un premier prélèvement pour groupage phénotypage et RAI, effectuer le second prélèvement immédiatement avant la pose du premier CGR, et transfuser sans attendre les résultats.

Un CGR élève le taux d'hémoglobine d'environ 1 g/dl chez un patient adulte de taille moyenne.

L'utilisation de récupérateurs de sang est très controversée en raison du risque d'embolie amniotique ou de coagulation intra-vasculaire disséminée.

La survenue de troubles de coagulation, conséquence de l'anémie et de la dilution, entretient l'hémorragie. La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) résultante liée à l'activation systémique et excessive de la coagulation, se définit par l'association de perturbations biologiques, avec ou sans manifestations cliniques, témoins de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation (syndrome hémorragique), et de la formation exagérée de thrombine et de fibrine (syndrome thrombotique). Le syndrome hémorragique prédomine largement dans les CIVD obstétricales. Le diagnostic biologique de CIVD repose sur une chute du taux de plaquettes, du taux de prothrombine (TP), et du fibrinogène, avec une augmentation des D-dimères (témoin indirect de la formation excessive de thrombine); le diagnostic clinique repose sur la présence de signes hémorragiques (saignements diffus en nappe, saignement des muqueuses et des points de ponction).

Seuls les traitements substitutifs de la CIVD sont indiqués, avant l'apparition de ses signes cliniques.

L'administration de Plasma Frais Congelé (PFC) doit être guidée en priorité par les tests de laboratoire, dont le plus prédictif d'un saignement anormal car non expliqué par une cause chirurgicale, est une concentration de fibrinogène inférieure à 1 g/l, et ce d'autant que la numération plaquettaire est inférieure est à 50 000 /ml. Le TP et le TCA sont associés à un saignement anormal lorsque leur valeur atteint 1,5 à 1,8 fois la valeur témoin (soit un TP < à 40 % environ). Ces perturbations surviennent en règle générale pour un remplissage vasculaire supérieur à une masse sanguine. L'administration de PFC à une dose curative permet la remontée des facteurs de coagulation au-delà de 40 %. Le volume initial de PFC à prescrire est usuellement de l'ordre de 10 à 15 ml/kg. L'évaluation biologique de l'efficacité des PFC est impérative et guide la poursuite éventuelle de ce traitement. Les plasmas viro-

atténués ou sécurisés sont indiqués indifféremment, en respectant la compatibilité ABO (inverse par rapport aux CGR).

Les Concentrés Plaquettaires d'Aphérèse (CPA) sont nécessaires en cas de thrombopénie inférieure 30 000 /ml lors d'une HPP au cours d'un accouchement par voie basse, et inférieure à 50 000 /ml lors d'un accouchement par césarienne. La posologie initiale est de $0,5-0,7 \cdot 10^{11}$ / 7 à 10 kg de poids. Il est préférable de transfuser des CPA si possible d'un seul donneur, en respectant la compatibilité ABO. Les produits plaquettaires étant parfois contaminés par une très faible quantité de globules rouges, une primo-immunisation est possible et doit être prévenue par injection d'immunoglobulines anti-D en cas de transfusion de concentrés de plaquettes issus de donneurs rhésus positif (D+) chez les rares femmes rhésus négatifs (D-) qui n'auraient pas déjà reçu des immunoglobulines anti-D.

Face à une HPP sévère non contrôlée, la transfusion de PSL doit se faire avec anticipation de la dynamique à la baisse des taux des acteurs de l'hémostase sans attendre les seuils critiques de transfusion cités.

L'utilisation du facteur VII activé recombinant (rFVIIa = Novoseven[®]) est à envisager dans les HPP non contrôlées malgré la stratégie thérapeutique conventionnelle [15]. Les observations de plus en plus nombreuses semblent montrer un intérêt majeur du rFVIIa qui permet d'obtenir un arrêt ou une diminution du saignement, une hémostase chirurgicale facilitée et des besoins transfusionnels réduits. L'activité procoagulante puissante du rFVIIa pose cependant un problème particulier en obstétrique car l'hypercoagulabilité de la grossesse augmente le risque thrombotique. La survenue de thromboses du sinus cérébral, des veines ovariennes ou de thromboses sur cathéter paraît cependant assez rare; elle justifie toutefois la recherche d'une posologie optimale et du meilleur moment d'utilisation du rFVIIa dans l'HPP, qui reste à définir. En effet la place de ce traitement dans l'arbre décisionnel (avant chirurgie ou transfert pour embolisation ou en dernier recours) n'est pas encore établie. En attendant, les recommandations consensuelles en France sont de n'administrer le rFVIIa qu'en dernier recours afin de tenter d'éviter une hystérectomie d'hémostase ou en cas d'impasse thérapeutique complète. La dose recommandée est de 40 à 90 µg/kg par voie intra-veineuse lente, renouvelable une seule fois deux heures plus tard. Pour une femme de 70 kg son coût s'élève à environ 3500 euros.

L'intérêt d'un apport supplémentaire de fibrinogène dans la CIVD est controversé. En cas de défibrination, le fibrinogène (Clottagen[®]) sera apporté si son taux est inférieur à 1 g/l, pour permettre la constitution d'un caillot correct, à la posologie est de 0,1 g/kg par voie intra-veineuse lente [16].

L'antithrombine et les antifibrinolytiques (aprotinine, acide tranexamique) ne sont pas recommandés actuellement.

Enfin la prévention de l'hypothermie, néfaste par ses effets délétères sur la coagulation, l'hémostase primaire et la fibrinolyse, est indispensable. En cas d'hypothermie il y a un risque de sous-estimation de la contribution de l'hypothermie à la diathèse hémorragique car les tests de coagulation sont réalisés à 37 °C, ce qui peut être à l'origine d'une sur-estimation des capacités hémostatiques.

III. La sulprostone: la problématique

La sulprostone (Nalador[®], laboratoire Schering SA) est un analogue de la prostaglandine E₂ commercialisé en France depuis 1986 dans l'indication de l'interruption de grossesse du 1^{er} et du 2^{ème} trimestre.

Dès 1988 la sulprostone a été employée comme utérotonique dans l'HPP, en l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour cette indication.

Les premières publications, portant sur de petits effectifs, ont montré une très bonne efficacité avec peu d'effets secondaires [17-22]. Dans deux tiers des cas les auteurs ont utilisé les voies intramusculaire et intramyométriale. Ces voies d'administration ont été contre-indiquées en 1992 suite à des accidents cardiocirculatoires maternels rapportés, probablement en relation avec le pic plasmatique qui survient 30 minutes après l'injection intramusculaire [23-26], responsable d'un spasme coronaire.

Au vu de ces complications la commercialisation de la sulprostone a été stoppée dans de nombreux pays et les publications sur son utilisation dans les HPP ont été peu nombreuses. Quelques séries rétrospectives [8, 27] rendent compte de son efficacité mais aucun essai clinique prospectif randomisé évaluant la sulprostone dans l'HPP n'a été réalisé. Ceci s'explique probablement par l'absence d'autre thérapeutique médicale d'efficacité prouvée avant d'envisager un traitement radiologique ou chirurgical, dans ces situations d'urgence avec pronostic vital engagé.

En conséquence, la sulprostone n'a obtenu l'AMM pour le traitement des HPP en France qu'en 2002; en 2001 elle n'était prescrite dans cette indication que dans 18 des 23 pays où elle était commercialisée [28]. Une étude menée auprès de 199 maternités au Royaume-Uni en 2000 a montré que 72 % d'entre elles n'utilisaient pas de sulprostone dans les HPP, mais d'autres prostaglandines comme l'ergométrine (Méthergin[®]) [29].

En 1994 a été publié un travail français [30] consacré à l'étude de l'efficacité et de la tolérance de la mifépristone (RU486) et de la sulprostone dans les interruptions volontaires de grossesse au 1^{er} trimestre. Les auteurs ont observé 3 complications ischémiques cardiaques sévères pour 85 000 utilisations de sulprostone, qui était administrée par voie intramusculaire après la mifépristone pour provoquer l'expulsion. La responsabilité de la mifépristone a été exclue par des études animales in vivo et in vitro. Un tabagisme important et un âge supérieur à 35 ans étaient des points communs chez les patientes victimes de ces accidents. Suite à ces accidents l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a établi que le tabagisme actif important, l'âge supérieur à 35 ans, et la suspicion de maladies cardiovasculaires étaient des contre-indications à l'utilisation de sulprostone dans l'interruption volontaire de grossesse.

Depuis ou parallèlement, plusieurs cas cliniques d'accidents circulatoires rapportés à la sulprostone ont été publiés à type d'arrêt cardiaque [31-34], de syndrome coronarien aigu allant de la crise angineuse à l'infarctus du myocarde [35-38], d'accès hypertensif sévère [39], d'ischémie aiguë de membre [40].

Des effets secondaires bénins ont également été rapportés: des hyperthermies (parfois difficiles à distinguer de complications infectieuses), des troubles digestifs (diarrhées, vomissements, spasmes abdominaux), des douleurs utérines, rarement des troubles neurologiques (obnubilation, céphalées), et des épisodes de bronchoconstriction chez les sujets prédisposés. Comme toutes les prostaglandines naturelles, la sulprostone peut donner lieu dans de rares cas à des augmentations de la pression sanguine pulmonaire pouvant aller jusqu'à l'œdème pulmonaire. Par suite d'un retentissement réversible sur la fonction rénale, des troubles hydro-électrolytiques transitoires peuvent être observés. Enfin, des convulsions ont été déclenchées chez des femmes présentant une comitialité.

Aujourd'hui les contre-indications à l'utilisation de sulprostone dans le libellé d'AMM sont: l'asthme, la bronchite spastique, les affections cardiovasculaires (angine de poitrine, maladie de Raynaud, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, HTA), les antécédents thrombo-emboliques, les troubles graves de la fonction hépatique ou rénale, le diabète décompensé, le glaucome, la thyrotoxicose, la colite ulcéreuse, l'ulcère gastro-duodénal, la thalassémie, la drépanocytose et les antécédents comitiaux. Des contre-indications dans le cas de son utilisation pour interruption volontaire de grossesse sont ajoutées: femmes fumeuses ou ayant arrêté de fumer depuis moins de 2 ans, et femmes de plus de 35 ans.

IV. But de l'étude

Le but de cette étude prospective observationnelle est d'évaluer l'incidence des ischémies myocardiques chez les femmes victimes d'HPP recevant de la sulprostone et d'apprécier les circonstances de survenue et le terrain.

V. Matériels et méthodes

L'étude a duré du 1^{er} octobre 2006 au 31 octobre 2007, à l'Hôpital Mère et Enfant du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

V.1. Critères d'inclusion

Toutes les patientes hospitalisées recevant de la sulprostone par voie intra-veineuse quelle que soit la posologie, dans le cadre du traitement d'une HPP ont été incluses dans l'étude.

V.2. Données collectées

V.2.1. Les données socio-démographiques concernant les parturientes

Age, poids en début et en fin de grossesse, taille, antécédents médicaux, chirurgicaux et gynéco-obstétricaux, facteurs de risque cardiovasculaires, notamment tabagisme actif avoué.

V.2.2. Les données obstétricales

Concernant l'accouchement: terme, présentation, gemellité éventuelle, implantation placentaire, voie (basse ou césarienne), type d'analgésie ou d'anesthésie.

Concernant l'HPP: début, durée, quantité, origine du saignement, traitements administrés, gestes obstétricaux effectués, chirurgie ou embolisation.

V.2.3. Les données concernant la réanimation

Remplissage vasculaire en colloïdes, transfusion en PSL, et amines vaso-pressives et toni-cardiaques.

V.2.4. Les paramètres mesurés

Hémodynamiques: Pressions Artérielles Systolique (PAS) et Diastolique (PAD) et la Fréquence Cardiaque (FC) à l'admission, PAS et PAD les plus faibles et FC la plus haute mesurées dans les 24 heures suivant l'HPP.

Biologiques: taux plasmatiques d'hémoglobine et de plaquettes, temps de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), et fibrinogénémie, à l'admission et plus basses valeurs enregistrées dans les 24 heures suivant l'HPP.

Le retentissement hémorragique biologique a été évalué par la chute du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes, ainsi que la chute du TP, l'allongement du TCA, la chute du fibrinogène.

Les critères diagnostiques d'ischémie myocardique retenus sont ceux définis dans le consensus émis par l'American College of Cardiology et l'European Society of Cardiology en 2000 [41].

Chaque patiente recevant de la sulprostone incluse dans l'étude a eu un dosage de troponinémie T cardiaque et un électrocardiogramme (ECG) entre la 12^{ème} (H12) et la 24^{ème} heure (H24) suivant l'administration.

La détection d'épisodes ischémiques per-procédures était basée sur le monitoring systématique de la parturiente: pression artérielle par un brassard, oxymètre de pouls, rythme et fréquence cardiaque par un électrocardiographe continu. Aucun monitoring continu automatisé du segment ST n'a été réalisé.

V.2.5. Les paramètres calculés

Le retentissement hémodynamique a été mesuré par la chute des pressions artérielles systolique et diastolique et l'augmentation de la fréquence cardiaque.

La répercussion sur la pression artérielle a été appréciée par la différence de pression entre la pression initiale et la pression la plus basse prise pendant l'HPP: il a été calculé pour la pression artérielle systolique (Δ PAS) et la pression artérielle diastolique (Δ PAD), en mmHg. Ce delta a été également exprimé en pourcentage de la valeur initiale.

Parallèlement on a calculé un delta de fréquence cardiaque (Δ FC), en bpm, et également exprimé en pourcentage de la fréquence cardiaque initiale.

L'index de saignement a été un autre indicateur de l'importance de l'hémorragie. Il correspond à la différence entre le taux d'hémoglobine initial et le taux à la 24^{ème} heure à laquelle on ajoute le nombre de CGR transfusé(s): $IS = \text{taux initial} - \text{taux à H24} + n \text{ CGR transfusé(s)}$. Cet index a été utilisé pour quantifier les complications hémorragiques dans des essais d'héparinothérapie en chirurgie orthopédique [42] où il est considéré comme haut à partir d'une valeur égale à 2.

V.3. Statistiques

Les résultats ont été exprimés en moyennes \pm écart-types ou en médianes avec valeurs extrêmes.

V.4 Critère de jugement

Le critère de jugement était le diagnostic d'une ischémie myocardique dans les 24 heures suivant l'HPP ayant reçu de la sulprostone.

VI. Résultats

Du 1^{er} octobre 2006 au 31 octobre 2007, à la maternité du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, ont eu lieu 4024 accouchements, dont 153 gémellaires (soit 4181 naissances au total), parmi lesquels 3232 accouchements par voie basse (80,3 %) et 792 césariennes (19,7 %), et 91 morts-nés. Soixante accouchements se sont compliqués d'HPP traitées par sulprostone (soit 1,5 % des accouchements), auxquels se sont ajoutés 4 transferts d'HPP de maternités environnantes. Six patientes n'ont pas pu être incluses (dont 1 transférée) par manque de données (pas de dosage de troponinémie).

VI.1. Caractéristiques de la population

Cinquante-huit patientes ont été incluses dans l'étude. Les caractéristiques des patientes et des accouchements sont exposées dans le tableau I.

Quarante patientes n'avaient aucun antécédent médico-chirurgical majeur. Les comorbidités relevées chez les autres étaient des antécédents d'infections urinaires (n=6), d'asthme (n=3), d'hépatites B chroniques (n=2), d'hypothyroïdies substituées (n=2), d'arythmie cardiaque (n=1), de lupus sous corticothérapie (n=1), de maladie de Crohn opérée (n=1), de tétraplégie post-traumatique (n=1). Treize patientes avaient un utérus cicatriciel, dont une malformation à type d'hémi-utérus pseudo-unicorné.

Chez 46 patientes la grossesse s'est déroulée sans événement notable. Sept grossesses étaient gémellaires, 6 se sont compliquées de diabète gestationnel, 8 d'hypertension gravidique. Cinq placentas étaient praevia, 1 percreta.

Les HPP étaient liées à 42 atonies utérines (72,5 %), 9 plaies de la filière cervico-vaginale (15,5 %), 2 ruptures utérines (3,5 %), 2 défauts de décollement placentaire (3,5 %), 3 anomalies de l'insertion placentaire (2 placentas praevia (3,5 %) et 1 placenta percreta (1,5 %)) (figure 1).

Les médicaments utérotoniques ont été administrés pour l'ocytocine à la dose totale moyenne de 30 UI ($\pm 9,5$, extrêmes 10-55), et pour la sulprostone à la posologie identique pour toute les patientes de 500 μ en 1 heure puis 500 μ sur 5 heures, à l'exception des patientes embolisées chez qui elle a été stoppée à l'arrivée dans la salle de radiologie interventionnelle.

La durée estimée moyenne des HPP était de 246 minutes (± 223). Le saignement moyen estimé chez 24 patientes seulement (du fait des difficultés de comptabilisation) était de 1258 ml (± 867).

n = 58	
Taille (cm) (moyenne ± écart-type)	164 (±6)
Poids (kg) (moyenne ± écart-type)	63 (±12)
Gestité (médiane et valeurs extrêmes)	2 (1-13)
Parité (médiane et valeurs extrêmes)	1 (0-11)
Terme (semaines d'aménorrhée = SA) (moyenne ± écart-type)	38 (±4)
Poids de naissance (g) (moyenne ± écart-type)	2966 (±981)
Mode d'accouchement:	
Voie basse	29 (50 %)
Césarienne en urgence	19 (33 %)
Césarienne programmée	10 (17 %)
Techniques d'anesthésie:	
Péridurale	25 (43 %)
Générale	17 (29 %)
Rachianesthésie	13 (22 %)
PCA rémifentanil	1 (2 %)
Aucune	2 (4 %)

Tableau I
Caractéristiques des patientes et des accouchements

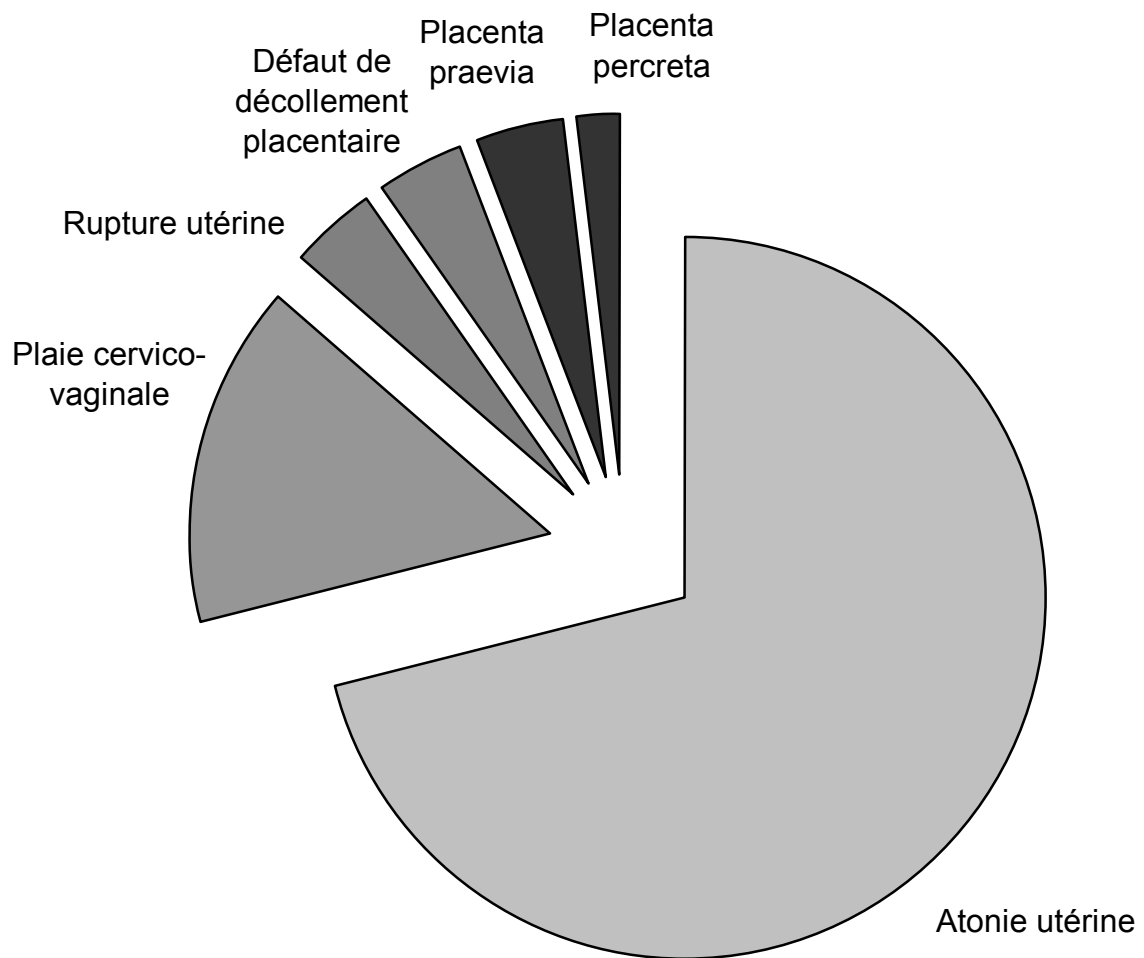


Figure 1
Causes des HPP

V.2. Profils hémodynamique et hémorragique

Les paramètres hémodynamiques sont exposés dans les tableaux II et III et sur les figures 2 et 3.

Vingt-neuf patientes ont nécessité un remplissage par solutés colloïdes (hydroxy-éthyl-amidons, gélatines et albumine humaine) avec un volume moyen de 1138 ml (± 755); cinq patientes ont reçu de l'éphédrine avec une moyenne de 13 mg (± 5).

Le retentissement hémorragique biologique est exposé dans le tableau IV.

La chute moyenne du taux d'hémoglobine (différence entre le taux initial et le taux le plus bas dosé dans les 24 premières heures) était de 3,4 g/dl ($\pm 1,6$).

A noter qu'un contrôle post-partum des TP, TCA, et fibrinogène n'a été prescrit par l'anesthésiste en charge que chez 46 patientes (l'hémorragie n'ayant pas été jugée suffisamment grave chez les 12 autres).

Quarante patientes (69 %) n'ont pas été transfusées.

Dix-huit patientes (31 %) ont reçu des CGR, avec une médiane de 6 CGR (extrêmes: 2-18). Les nombres de CGR transfusés sont représentés sur la figure 4. A partir de 4 CGR les HPP sont considérées comme graves. Les HPP transfusées de plus de 10 CGR sont exposées dans le paragraphe VI.5.

12 (21 %) patientes ont reçu du PFC avec une médiane de 4 PFC (extrêmes: 1-18).

6 (10 %) patientes ont été transfusées en CPA: cinq patientes ont reçu 1 CPA et une patiente 3 CPA.

L'index de saignement était inférieur à 2 chez 14 patientes, et égal ou supérieur à 2 chez 44 patientes. Les index de saignement sont représentés sur la figure 5.

	Mesure initiale	Mesure pendant l'HPP
Pression artérielle systolique (mmHg)	126 (\pm 15)	105 (\pm 19)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	71 (\pm 13)	56 (\pm 15)
Fréquence cardiaque (bpm)	85 (\pm 15)	104 (\pm 22)

Tableau II
Profil hémodynamique des patientes
(moyenne \pm écart-type)

Δ PAS (mmHg)	20 (0-110)
Δ PAD (mmHg)	10 (0-65)
Δ FC (bpm)	15 (0-67)

Tableau III
Chute de pression artérielle systolique Δ PAS et diastolique Δ PAD,
et augmentation de la fréquence cardiaque Δ FC
(médiane et valeurs extrêmes)

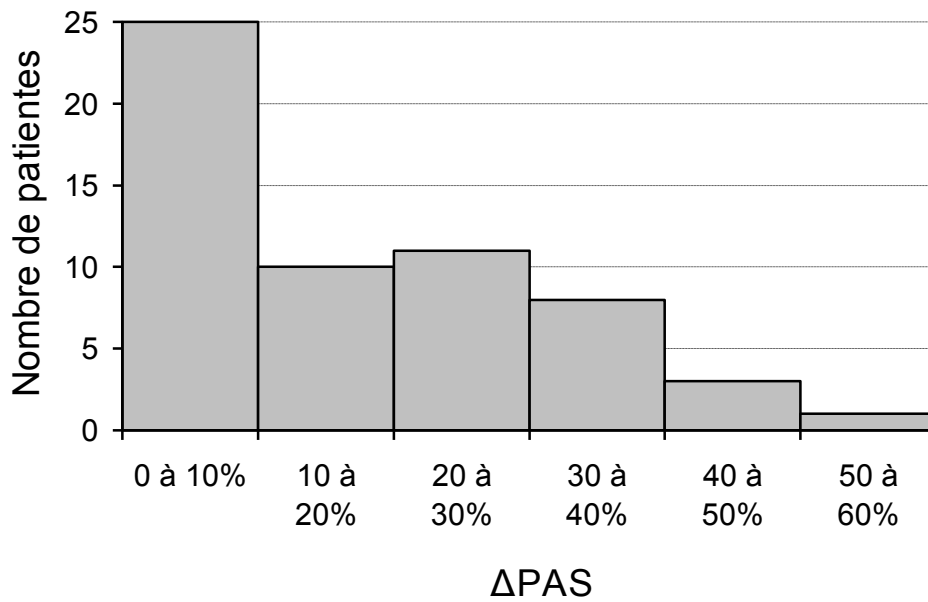


Figure 2

Chute de pression artérielle systolique Δ PAS exprimée en pourcentage

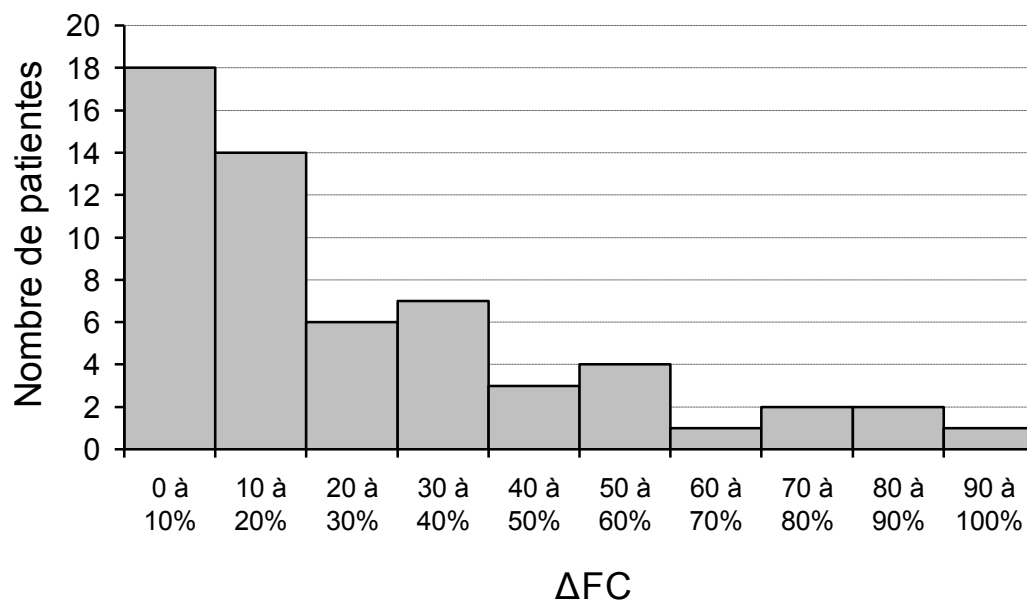


Figure 3

Augmentation de la fréquence cardiaque Δ FC exprimée en pourcentage

	Mesure initiale	Mesure la plus basse dans les 24 heures
Hémoglobine (g/dl)	12 ($\pm 1,3$)	9,1 ($\pm 1,6$) (extrêmes: 2,5-14,7)
Numération plaquettaire (ml^{-1})	217 000 ($\pm 57\ 000$)	156 000 ($\pm 62\ 000$) (extrêmes: 26 000-314 000)
TP (%)	101 (± 9)	75 (± 18)
TCA ratio	1,0 ($\pm 0,1$)	1,4 ($\pm 0,7$)
Fibrinogène (g/l)	4,8 ($\pm 1,2$)	3,3 ($\pm 1,4$)

Tableau IV
Suivi biologique
(moyenne \pm écart-type)

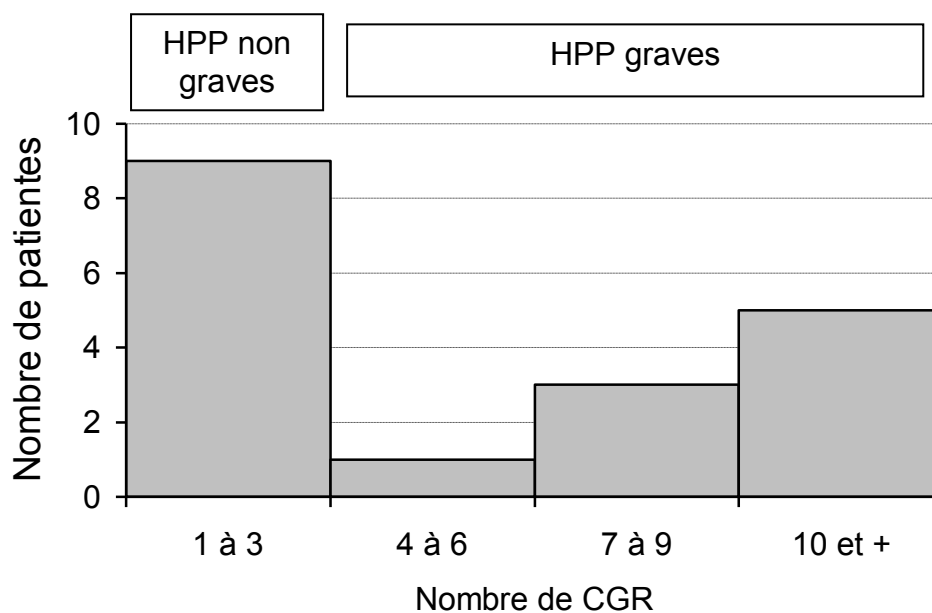


Figure 4
Nombre de CRG transfusés

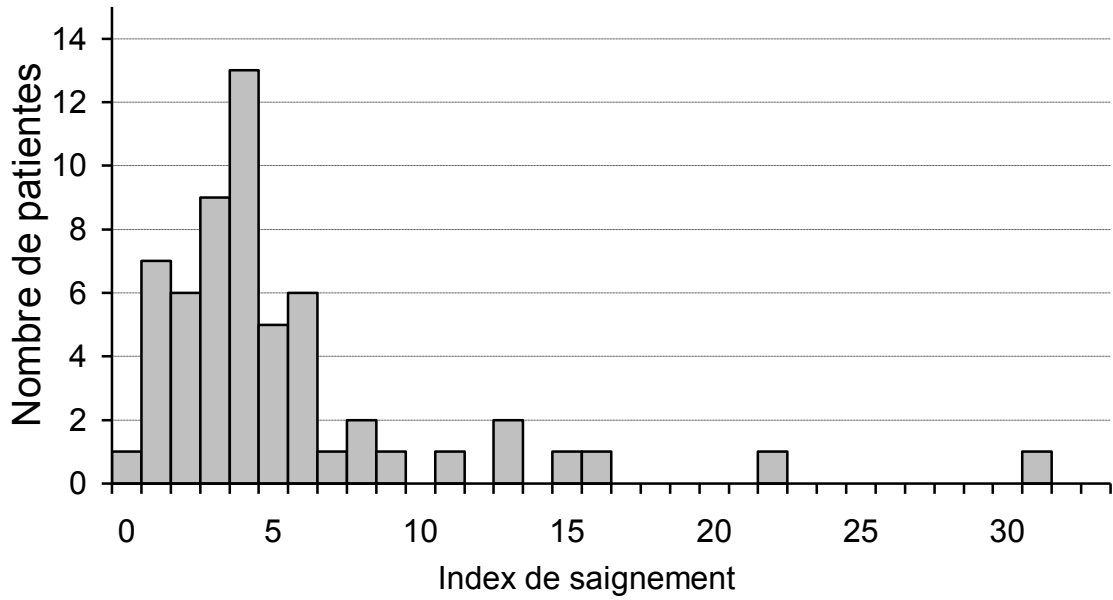


Figure 5
Index de saignement

VI.3. Hémorragies graves du post-partum

Au total, parmi ces 58 HPP, 29 (50 %) sont considérées comme graves:

- 6 dont le saignement est supérieur à 1500 ml (sur 24 évalués);
- 24 avec chute du taux d'hémoglobine supérieure à 4 g/dl;
- 9 transfusées d'au moins 4 CGR.

Dix HPP persistant après l'administration de sulprostone sont considérées comme « menaçant la vie », et ont été traitées par:

- 9 embolisations, soit 5 dans les suites d'un accouchement par voie basse et 4 dans les suites d'une césarienne, dont 1 complétant une ligature des artères utérines au cours d'une césarienne, et dont 1 échec nécessitant une reprise chirurgicale de césarienne avec réalisation de plicatures utérines;
- 1 hystérectomie d'hémostase devant une rupture utérine lors d'un accouchement par césarienne.

Trois patientes ont été hospitalisées dans un service de réanimation pour surveillance rapprochée avec évolutions rapidement favorables permettant le transfert en unité d'hospitalisation conventionnelle après 24 à 48 heures.

Aucune parturiente n'est décédée.

En excluant les 4 transferts de maternités environnantes pour prise en charge de ces HPP dont 2 graves embolisées, et en ajoutant parmi les 6 HPP non incluses 1 HPP grave et 2 HPP embolisées, on a totalisé sur les 4024 accouchements de la maternité pendant la période étudiée:

- 28 HPP graves, soit un taux propre à la maternité du CHU de Nantes de 0,7 %;
- 10 HPP « menaçant la vie », soit un taux propre à la maternité du CHU de Nantes de 0,2 %.

VI.4. Dépistage d'ischémie myocardique

Aucune patiente n'a manifesté de douleur angineuse. Aucune patiente n'a été victime de défaillance hémodynamique attribuée à une dysfonction cardiaque.

Parmi les 58 patientes incluses la troponinémie entre H12 et H24 est indétectable (<0,01 µg/l) ou inférieure au seuil de positivité (≤0,03 µg/l) chez 56 patientes (96 %); seules 2 patientes (4 %) ont une troponinémie légèrement augmentée.

Pour des raisons logistiques seulement 32 ECG ont pu être récupérés et analysés: aucun ne retrouve de trouble de repolarisation significatif ou interprétable en faveur d'une ischémie myocardique électrique. A noter que les ECG des 2 patientes ayant une élévation de troponinémie sont parmi les ECG manquants. L'analyse électrocardiographique n'a donc pas été prise en compte.

Les caractéristiques des 2 patientes ayant une troponinémie élevée, de leur accouchement et de leur HPP sont représentées dans les tableaux V à X.

Les critères de sévérité de l'hémorragie du cas 1 étaient: la durée du saignement, la nécessité de remplissage vasculaire par colloïdes, et la chute de pression artérielle systolique, la tachycardie.

Les critères de sévérité de l'hémorragie du cas 2 étaient: la durée et la quantité du saignement, la nécessité de remplissage vasculaire par colloïdes, la transfusion d'au moins 4 CGR et de PFC, la chute du taux d'hémoglobine de plus de 4 g/dl avec un index de saignement de 11,1, et la nécessité de reprise chirurgicale au 3^{ème} jour.

	Cas 1	Cas 2
Âge (années)	39	37
Poids en début/fin de grossesse (kg)	50 / 66	67 / 83
Taille (cm)	163	164
Tabagisme	0	10 cigarettes / jour avant la grossesse
Antécédents médicaux	0	0
Antécédents chirurgicaux	Appendicectomie	Exérèse de fibrome utérin
Antécédents obstétricaux	4 fécondations in vitro	2 césariennes (causes non précisées)

Tableau V
Caractéristiques des 2 patientes ayant une troponinémie élevée

	Cas 1	Cas 2
Gestité et parité	G3P0	G3P2
Déroulement de la grossesse	Toxémie gravidique traitée par anti-hypertenseur, et début HELLP syndrome	Macrosomie
Terme (SA)	31 SA + 1 jour	38 SA + 2 jours
Présentation	Céphalique	Siège
Placenta	Non bas inséré	Non bas inséré
Mode d'accouchement	Césarienne en urgence pour ralentissements du rythme cardiaque fœtal	Césarienne programmée pour utérus bi-cicatriciel et suspicion de placenta percreta
Anesthésie	Générale	Générale
Poids de naissance (g)	1320	4355
Score Apgar à 1 minute / à 5 minutes	8 / 10	3 / 10

Tableau VI
Caractéristiques des grossesses des 2 patientes ayant une troponinémie élevée

	Cas 1	Cas 2
Cause de l'HPP	Atonie utérine	Placenta percreta et plaie vésicale
Gestes obstétricaux	Délivrance artificielle	Délivrance artificielle, suture de la plaie de vessie, reprise à J3 pour nouvelle suture de la vessie
Durée du saignement (min)	600	720
Quantité de sang (ml)	Non quantifiée	3000
Dose d'ocytocine (UI)	30	55
Dose de sulprostone (µg)	500 µg sur 1heure puis 500 µg sur 5 heures	500 µg sur 1heure puis 500 µg sur 5 heures

Tableau VII
Prise en charge obstétricale des 2 patientes ayant une troponinémie élevée

	Cas 1	Cas 2
Apports cristalloïdes (ml)	2000	3500
Apports colloïdes (ml)	1500	2500
Nécessité de catécholamines	Non	non
Nombre de CGR transfusé(s)	3	8
Nombre de PFC transfusé(s)	0	5
Nombre de CPA transfusé(s)	1	0

Tableau VIII
Réanimation des 2 patientes ayant une troponinémie élevée

	Cas 1	Cas 2
PAS initiale / pendant l'HPP (mmHg)	190 / 80	120 / 100
Δ PAS (%)	58	17
PAD initiale / pendant l'HPP (mmHg)	100 / 60	60 / 50
FC initiale / pendant l'HPP (bpm)	125 / 145	70 / 100
Δ FC (%)	16	57

Tableau IX

Retentissement hémodynamique chez les 2 patientes ayant une troponinémie élevée

	Cas 1	Cas 2
Hémoglobininémie initiale / la plus basse dans les 24 1 ^{ères} heures / à 24 heures (g/dl)	10,5 / 7,5 / 11,5	13,3 / 9,2 / 10,2
Index de saignement	2,0	11,1
Numération plaquettaire initiale / la plus basse dans les 24 1 ^{ères} heures (ml ⁻¹)	107 000 / 85 000	255 000 / 169 000
TP initial / le plus bas dans les 24 1 ^{ères} heures (%)	104 / 75	101 / 73
Ratio TCA initial / le plus bas dans les 24 1 ^{ères} heures	1,00 / 1,15	1,00 / 1,12
Fibrinogénémie initiale / la plus basse dans les 24 1 ^{ères} heures (g/l)	3,5 / 2,2	6,5 / 3,0
Troponinémie entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure (µg/l)	0,04	0,09, puis < 0,01 à la 36^{ème} heure

Tableau X

Suivi biologique chez les 2 patientes ayant une troponinémie élevée

VI.5. HPP les plus transfusées

Les 5 HPP les plus transfusées en CGR sont exposées dans les tableaux XI à XVI.

	Mme V	Mme B	Mme M	Mme L	Mme H
Âge (années)	27	30	37	31	36
Poids en début/fin de grossesse (kg)	77 / 86	65 / 75	80 / 86	50 / 65	71 / 80
Taille (cm)	176	157	174	165	160
Tabagisme	0	0	0	0	0
Antécédents médicaux	0	Asthme traité	0	Anorexie dans l'adolescence	Reflux gastro-oesophagien
Antécédents chirurgicaux	Appendicectomie	Appendicectomie	Grossesse extra-utérine	Exérèse de dents de sagesse	Appendicectomie
Antécédents obstétricaux	0	0	1 césarienne (cause non précisée), 1 interruption volontaire de grossesse	0	1 césarienne (cause non précisée)

Tableau XI
Caractéristiques des 5 patientes les plus transfusées

	Mme V	Mme B	Mme M	Mme L	Mme H
Gestité et parité	G2P1	G1P0	G5P4	G2P1	G3P2
Déroulement de la grossesse	Normal	Menace d'accouchement prématuré à 30 SA	Normal	Normal	Métrorragies de 3 ^{ème} trimestre
Terme (SA)	36 SA	38 SA + 7 jours	26 SA + 5 jours	41 SA	25 SA + 3 jours
Présentation	Céphalique	Céphalique	Céphalique	Céphalique	Céphalique
Placenta	Non bas inséré	Non bas inséré	Non bas inséré	Non bas inséré	Bas inséré praevia
Mode d'accouchement	Voie basse	Voie basse	Césarienne en urgence	Voie basse	Césarienne en urgence
Anesthésie	Rachianesthésie de fin de travail	Anesthésie péridurale	Anesthésie générale	Anesthésie péridurale	Anesthésie générale
Poids de naissance (g)	3950	3560	920	3340	930
Score Apgar à 1 minute / à 5 minutes	10 / 10	9 / 10	1 / 2 intubé puis réanimation	10 / 10	2 / 2 intubé puis réanimation

Tableau XII
Caractéristiques des grossesses des 5 patientes les plus transfusées

	Mme V	Mme B	Mme M	Mme L	Mme H
Cause de l'HPP	Hématome vaginal	Rétention placentaire	Rupture utérine	Atonie utérine	Placenta praevia
Gestes obstétricaux	Hémostase chirurgicale par voie vaginale puis embolisation des artères utérines et cervico-vaginales puis reprise chirurgicale hémostatique vaginale	Embolisation des artères utérines	Hystérectomie d'hémostase	Embolisation des 2 artères utérines	Embolisation des artères utérines puis reprise chirurgicale (capitonnage utérin)
Durée du saignement (min)	480	180	180	480	1440
Quantité de sang (ml)	Non quantifiée	2000	4000	Non quantifiée	Non quantifiée
Dose d'ocytocine (UI)	20	40	20	20	45
Dose de sulprostone (µg)	500 µg sur 1 heure puis 500 µg sur 5 heures, stoppée pour l'embolisation	500 µg sur 1 heure puis 500 µg sur 5 heures, stoppée pour l'embolisation	500 µg sur 1 heure stoppée après l'hystérectomie	500 µg sur 1 heure puis 500 µg sur 5 heures, stoppée pour l'embolisation	500 µg sur 1 heure puis 500 µg sur 5 heures, stoppée pour l'embolisation

Tableau XIII
Prise en charge obstétricale des 5 patientes les plus transfusées

	Mme V	Mme B	Mme M	Mme L	Mme H
Apports cristalloïdes (ml)	2000	Non quantifiés	Non quantifiés	2000	2500
Apports colloïdes (ml)	3000	500	1000	1000	1500
Nécessité de catécholamines	Ephédrine 12 mg	non	non	Ephédrine 15 mg	non
Nombre de CGR transfusé(s)	18	12	14	13	33
Nombre de PFC transfusé(s)	17	3	8	8	18
Nombre de CPA transfusé(s)	1	0	1	1	3

Tableau XIV
Réanimation des 5 patientes les plus transfusées

	Mme V	Mme B	Mme M	Mme L	Mme H
PAS initiale / pendant l'HPP (mmHg)	120 / 70	120 / 80	120 / 80	125 / 75	110 / 80
Δ PAS (%)	42	33	33	40	27
PAD initiale / pendant l'HPP (mmHg)	80 / 40	90 / 37	60 / 55	80 / 25	60 / 30
FC initiale / pendant l'HPP (bpm)	76 / 130	100 / 138	90 / 120	110 / 150	90 / 100
Δ FC (%)	71	38	33	36	11

Tableau XV
Retentissement hémodynamique chez les 5 patientes les plus transfusées

	Mme V	Mme B	Mme M	Mme L	Mme H
Hémoglobininémie initiale / la plus basse dans les 24 1 ^{ères} heures / à 24 heures (g/dl)	12,0 / 5,2 / 9,1	12,5 / 7,0 / 9,3	11,7 / 7,4 / 12,7	11,4 / 7,7 / 8,9	9,0 / 7,0 / 11,2
Index de saignement	21,7	15,2	13,2	15,5	30,8
Numération plaquettaire initiale / la plus basse dans les 24 1 ^{ères} heures (ml ⁻¹)	202 000 / 26 000	237 000 / 80 000	245 000 / 128 000	178 000 / 73 000	195 000 / 44 000
TP initial / le plus bas dans les 24 1 ^{ères} heures (%)	95 / 41	94 / 26	92 / 71	94 / 47	91 / 34
Ratio TCA initial / le plus bas dans les 24 1 ^{ères} heures	1,17 / 2,06	1,16 / 5,6	1,10 / 0,88	1,18 / 1,85	0,90 / 2,44
Fibrinogénémié initiale / la plus basse dans les 24 1 ^{ères} heures (g/l)	3,2 / 1,2	4,7 / 0,6	4,8 / 2,4	4,5 / 1,9	3,5 / 0,7
Troponinémie entre la 12 ^{ème} et la 24 ^{ème} heure (µg/l)	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Tableau XVI
Suivi biologique chez les 5 patientes les plus transfusées

VII. Discussion

A la maternité du CHU de Nantes, pendant la période d'étude (13 mois), 4024 accouchements ont été pris en charge (soit 3714 accouchements annuels). Le taux d'HPP traitées par sulprostone est de 1,5 % des accouchements, dont 0,7 % HPP graves et 0,2 % HPP « menaçant la vie » nécessitant une embolisation utérine et/ou traitement chirurgical d'hémostase. Trente-et-un pourcents des HPP traitées par sulprostone ont été transfusées en CGR. Parmi les 58 HPP traitées par sulprostone incluses on retrouve 2 cas d'augmentation de la troponinémie.

Les résultats observés diffèrent des données de la littérature: les taux d'HPP graves et « menaçant la vie » sont plus élevés que les résultats observés à l'échelle nationale [2]. Ces différences peuvent s'expliquer par la population recrutée à la maternité du CHU de Nantes qui est un établissement de niveau 3, spécialisé dans le suivi des grossesses pathologiques ou multiples donc à risque d'HPP et d'HPP graves.

VII.1. Causes d'élévation de troponinémie

La troponine T est un composant du dispositif contractile de la musculature striée. Bien que la fonction de la troponine T soit la même dans tous les muscles striés, on trouve dans le cœur une forme de troponine T cardiaque (TnTc), de poids moléculaire 39,7 kD, qui diffère nettement de la troponine T présente dans les muscles squelettiques. En raison de sa spécificité tissulaire élevée, la TnTc est un marqueur spécifique et très sensible des lésions du myocarde. Son élévation dans le sang signe la présence d'une nécrose myocardique avec une spécificité absolue et une haute sensibilité, apparaissant 3 à 4 heures après et détectable pendant 14 jours.

Au laboratoire du CHU de Nantes la détermination quantitative in vitro de la TnTc dans le plasma humain est réalisée par test immunologique Elecsys Troponin T (Cobas®). Le diagnostic d'ischémie myocardique peut être posé quand le taux de troponine cardiaque dans le sang se situe au-dessus du 99^{ème} percentile du domaine de la normale en présence de signes cliniques d'ischémie aiguë. Le 99^{ème} percentile du taux plasmatique de TnTc est de 0,03 µg/l, valeur à partir de laquelle l'imprécision (ou coefficient de variation) est de 10 %. La limite de détection est de 0,01 µg/l.

L'intérêt du dosage de la TnTc est donc indiscutable pour le diagnostic des pathologies coronariennes, où le niveau et la durée de son élévation permettent de différencier une lésion myocardique réversible d'une nécrose définitive [43].

Les autres éléments diagnostiques de l'ischémie myocardique plus difficiles à recueillir et à interpréter:

- les critères électrocardiographiques – modifications du segment ST et de l'onde T – manquent de spécificité et de sensibilité;
- la douleur thoracique « angineuse », potentiellement masquée par l'intensité physique et émotionnelle liée à l'accouchement, est un signe de souffrance cardiaque d'interprétation difficile et d'origine plurifactorielle potentielle dans ce contexte.

Une conférence d'actualisation de la SFAR [44] rapporte d'après les nombreuses études focalisées sur les nécroses myocardiques aiguës postopératoires en chirurgie non cardiaques que cette complication survient entre 12 et 32 heures après la fin de l'intervention. Dans toutes ces études, l'infarctus du myocarde est précédé par la survenue d'épisodes d'ischémie myocardique, aisément dépisable par le dosage de la troponinémie.

Cependant d'autres situations cliniques responsables de souffrance myocardique avec élévation de la troponinémie T existent [45]: insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, myocardite, contusion cardiaque, insuffisance rénale, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, dysfonction ventriculaire gauche lors de choc septique ou hypovolémique, chirurgie interventionnelle cardiaque, intervention chirurgicale non cardiaque, angioplastie coronaire percutanée, cardiomyopathies toxiques...

Par ailleurs la valeur diagnostique de la TnTc est conservée chez la femme enceinte en péri-partum: il n'y a aucune élévation au cours ou au décours du travail, ni liée au type d'anesthésie, à la durée du travail, ou au mode d'accouchement [46, 47].

VII.2. Les 2 cas d'augmentation de troponinémie

Pour le cas 1 la probabilité de survenue d'une nécrose myocardique est très faible vu la très faible augmentation de la troponinémie à 0,04 µg/L pour un 99^{ème} percentile à 0,03 µg/L avec une précision de 10 %.

Dans le cas 2 en revanche l'élévation plus importante de troponinémie (à 0,09 µg/l) atteste d'une nécrose myocardique plus probable. Dans ce cas la gravité de l'HPP est supérieure à celle du cas 1, ce dont témoignent la polytransfusion en CGR et en PFC et l'index de saignement élevé. A noter que l'origine du saignement est double: placenta percreta et plaie de vessie peropératoire. Cependant cette élévation très modérée qui se négative dès la 36^{ème} heure témoigne d'une lésion microscopique avec mort d'un nombre réduit de cardiomyocytes, loin d'un véritable syndrome coronarien aigu avec ischémie, lésion puis nécrose endocardique, voire myocardique puis épicaudique dans le cas de nécrose transmurale, où les valeurs de troponinémie sont beaucoup plus élevées.

Dans ces 2 cas aucune symptomatologie d'ischémie cardiaque (notamment aucune douleur thoracique) n'est observée. De plus ces valeurs positives sont très faibles. Ces épisodes potentiels d'ischémie myocardique ne relèvent donc d'aucun traitement médical ni invasif spécifique; ils ont d'ailleurs été résolutifs et sans conséquence avec la prise en charge obstétricale et anesthésique de l'HPP.

A noter que ces 2 patientes ont plus de 35 ans et qu'une est fumeuse, deux contre-indications de la sulprostone selon l'AMM.

VII.3. Ischémie myocardique sans pathologie coronaire

L'incidence d'éventuelles coronaropathies responsables d'élévation de troponinémie au sein d'une population de femmes jeunes parturientes avec peu ou pas de comorbidité(s) peut être considérée comme quasi nulle, et parmi les situations d'élévation de la troponinémie sans pathologie coronaire, le choc hypovolémique peut entrer dans le cadre d'une HPP sévère.

En effet, chez des patients de réanimation au cours du choc hypovolémique, une élévation de troponine est observée en dehors de toute atteinte coronaire, avec une corrélation avec la durée et la sévérité de l'hypotension initiale [48].

Au cours d'un accouchement compliqué d'HPP avec une hypovolémie aiguë, les facteurs favorisant la survenue d'épisodes d'ischémies myocardiques sont multiples, souvent associés, et aboutissent à un déséquilibre entre la demande myocardique et les apports en oxygène.

La tachycardie, par stimulation sympathique secondaire aux efforts de poussées, à la douleur, aux émotions (...) lors de l'accouchement, engendre une consommation myocardique accrue d'oxygène, et, du fait d'une diminution du temps de remplissage coronaire diastolique, son apport au niveau des territoires myocardiques (notamment sous-endocardique) est réduit. De plus la baisse du retour veineux liée à l'hypovolémie lors de l'HPP entraîne via les baroréflexes cardiopulmonaires et artériels une augmentation de l'activité sympathique, donc de l'inotropisme et du chronotropisme, et une baisse du tonus parasympathique majorant la tachycardie. En cas d'hémorragie sévère et donc chute du volume sanguin total, du retour veineux central, de la précharge ventriculaire et du débit cardiaque, la perfusion coronaire est diminuée par chute de la pression artérielle. La dépression du baroréflexe sous anesthésie péri-médullaire ou générale accentue la rapidité et la sévérité de ces altérations hémodynamiques.

De plus, la consommation systémique en oxygène est augmentée par les efforts de poussée, les tremblements et l'hyperthermie parfois observés lors de l'accouchement.

Dans le contexte d'hémorragie d'évolution rapide, la survenue d'une anémie joue un rôle dans la survenue des épisodes ischémiques périopératoires. Le seuil d'hématocrite critique, qui implique un risque élevé d'épisodes ischémiques chez les opérés coronariens, a été établi à 30 % par une étude prospective [49]. Même chez une patiente non coronaire, le taux d'hématocrite peut servir d'indicateur pour porter l'indication de transfusion de culots globulaires rouges.

La survenue d'une hypoxémie post-opératoire après la sortie de la salle de surveillance post-interventionnelle en cas d'anesthésie peut jouer un rôle dans l'étiopathogénie d'épisodes ischémiques, indépendamment de l'hémorragie. Ces épisodes d'hypoxémie peuvent être favorisés par l'administration d'agents morphiniques, fréquemment prescrits dans le cadre de l'analgésie post-opératoire de césarienne.

VII.4. Spasme iatrogène sur coronaires saines: physiopathologie

La survenue de spasmes sur une artère coronaire saine est une autre explication possible à la survenue d'ischémie myocardique dans les HPP.

Un spasme coronaire peut conduire à une réduction très importante du flux coronaire régional et à l'apparition d'une ischémie puis lésion endocardique ou transmurale. Leur détection est difficile car la survenue est brutale, non précédée de modifications hémodynamiques. Lorsque le spasme coronaire se prolonge, il peut conduire à une nécrose myocardique.

C'est le mécanisme retenu de ces accidents cardiovasculaires [26, 32, 35, 36, 38], qui est responsable d'un vol coronaire transitoire sur des artères coronaires saines lors des explorations cardiologiques à distance [32, 35, 36, 38]: épreuve d'effort, tomoscintigraphie myocardique, coronarographie.

Il existe un paradoxe entre l'action de la sulprostone qui est coronarodilatateur et l'hypothèse du spasme. Des études expérimentales ont analysé le rôle des prostaglandines cardiaques naturelles dans la modulation des résistances des artères coronaires [50, 51]. Les prostaglandines E se révèlent être coronarodilatatrices surtout en présence de facteurs d'ischémie et sont capables de limiter la taille de l'infarctus [50]. Elles posséderaient un effet cytoprotecteur propre [50]. L'activation de récepteurs spécifiques entraîne in vitro l'inhibition de l'adénylcyclase et la diminution des réponses inotropes aux β -adrénergiques, ce qui est compatible avec l'action anti-ischémique des prostaglandines cardiaques [51].

Cependant la sulprostone se révélerait spasmogène dans certaines conditions et sur certains terrains, dont l'âge [26, 30, 32, 35], le tabac [26, 30], et la prééclampsie [32, 36] font partie. Certaines voies d'administration semblent particulièrement exposer aux accidents, la voie intramusculaire [26, 30] et la voie intramyométriale [32]. Une association avec la méthylérgométrine [32] ou la noradrénaline est à éviter [33].

Des facteurs favorisant le spasme et sa manifestation clinique sont évoqués: la spoliation sanguine aiguë liée à l'hémorragie entraînerait une réaction sympathique dans les territoires non bloqués par l'analgésie péridurale [38], en particulier le réseau artériel coronaire.

Dans le péri-partum les facteurs favorisant la survenue d'un spasme peuvent être l'interruption d'un traitement au long cours par un inhibiteur calcique, l'alcalose respiratoire par hyperventilation alvéolaire, l'hypertonie sympathique en réponse aux stimuli nociceptifs, l'administration de chlorure de calcium, ou encore l'administration de sulprostone.

VII.5. L'étude de Karpati [52]

Parmi les publications sur les ischémies cardiaques dans les HPP, une étude publiée dans la revue *Anesthesiology* en 2004 [52] apporte des éléments de réponse supplémentaires.

En effet Karpati et al trouvent chez 55 patientes admises en réanimation pour choc hémorragique par HPP que l'élévation de la troponinémie observée chez 28 d'entre elles est statistiquement liée à l'intensité du choc hémorragique. En analyse multivariée les facteurs de risque identifiés sont la chute de la pression artérielle systolique inférieure à 88 mmHg et de la pression artérielle diastolique inférieure à 50

mmHg, et la tachycardie supérieure à 115 bpm, 3 paramètres de la balance d'oxygénation myocardique. En analyse univariée apparaissent en plus le nombre de culots globulaires transfusés (au moins 9) et le recours aux catécholamines.

Dans cette étude ni l'administration de sulprostone, ni la quantité de sulprostone administrée ne sont des facteurs de risque significativement corrélés avec la survenue d'accidents ischémiques coronariens.

Les valeurs de troponinémies positives à 24 heures étaient hautes (bien plus que dans notre étude), avec une valeur médiane de 9,4 µg/l, et une valeur maximale de 56,6 µg/l (pour un seuil de positivité identique à celui de troponine T (0,3 µg/l)). Elles étaient ensuite décroissantes à 48 heures puis se normalisaient.

La traduction électrocardiographique (inversion de l'onde T, sus-décalage du segment ST), était présente dans la plupart des cas de troponinémies positives attestant de la réalité de l'ischémie myocardique. De plus les conséquences échocardiographiques ont été objectivées: les patientes avec une troponinémie supérieure à 20 µg/l (n=6) présentaient une hypokinésie globale du ventricule gauche (jusqu'à 25 % de fraction d'éjection ventriculaire), régressive en quelques jours. Aucun contrôle coronarographique n'a été réalisé, mais il est probable que ces ischémies sont survenues sur un terrain coronaire sain.

Les auteurs concluent à la responsabilité du choc hémorragique chez ces femmes jeunes, en bonne santé et sans antécédents cardiaques, et innocentent la sulprostone.

Cette étude, qui n'a inclus que des HPP très graves en état de choc hémorragique, a retrouvé une incidence d'ischémie myocardique bien supérieure à notre étude dont la population est moins ciblée: aucune patiente n'est en choc hémorragique, seulement 2 patientes sur 58 sont hospitalisées en réanimation pour surveillance rapprochée.

Les facteurs de risque de l'étude de Karpati retrouvés dans le cas 1 de notre étude sont la PAS inférieure à 88 mmHg et la tachycardie supérieure à 115 bpm, et dans le cas 2 la PAD égale à 50 mmHg. Rappelons que la pression artérielle diastolique et la fréquence cardiaque sont deux paramètres majeurs de la balance d'oxygénation myocardique.

Parmi les 5 HPP les plus transfusées les facteurs de risque d'ischémie myocardique de l'étude de Karpati sont retrouvés: chute de la PAS < 88 mmHg dans les 5 cas, de la PAD < 50 mmHg dans 4 cas, tachycardie > 115 bpm dans 4 cas, transfusion d'au moins 9 CGR dans les 5 cas, et recours aux catécholamines dans 2 cas. On n'observe pourtant aucune élévation de troponinémie chez ces patientes dont les HPP sont plus graves que les cas 1 et 2. Une HPP peut donc être très grave, « menaçant la vie », sans dommages ischémiques cardiaques.

VII.6. Syndrome coronarien aigu avec nécrose transmurale chez la femme jeune [53, 54]

Le syndrome coronarien aigu avec nécrose transmurale (autrefois appelé infarctus du myocarde avec onde Q) chez la femme en âge de reproduction est un accident rare. L'analyse de la littérature ne retrouve qu'une centaine de cas rapportés. Lors de

la grossesse il arrive surtout pendant le 3^{ème} trimestre, chez les femmes multipares, plutôt dans les territoires antérieur et inférieur.

Des facteurs de risque cardiovasculaire sont souvent présents: âge (>33 ans), tabac, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, consommation de cocaïne, stress, antécédents familiaux de coronaropathie. L'interrogatoire identifie parfois des épisodes antérieurs de douleur thoracique non étiquetés.

Les explorations coronaires des patientes victimes de syndrome coronarien aigu en péri-partum, coronarographie ou autopsie, retrouvent des lésions athéromateuses dans moins de la moitié des cas. En l'absence de maladie athéromateuse, les mécanismes évoqués sont le thrombus coronaire aigu, la dissection coronaire, et le spasme coronaire. Les circonstances de survenue de spasme coronaire sont peu claires, l'hypothèse évoquée dans les cas rapportés étant l'administration d'ocytociques ou de dérivés de l'ergot de seigle.

A noter qu'aucune publication ne décrit de documentation angiographique per-critique d'un vasospasme coronaire, où le réseau coronaire est normal après l'accident ischémique.

VIII. Conclusion

L'incidence des accidents cardiovasculaires dans les indications actuelles de la sulprostone est vraisemblablement très faible, mais leur existence doit être connue des utilisateurs.

L'hémorragie sévère du post-partum est sans aucun doute une situation à risque d'accident ischémique coronarien par l'association d'hypotension artérielle, de tachycardie et d'anémie aiguë grave qu'elle génère, au cours d'une longue épreuve d'effort. Une parturiente victime d'une hémorragie du post-partum doit être considérée et prise en charge comme un patient coronarien.

Cette étude, comme celle de Karpati, concourt à innocenter l'administration de sulprostone comme cause de vasospasme coronaire aigu, dont les mécanismes physiopathologiques restent hypothétiques, à l'origine d'ischémies myocardiques. L'intensité du retentissement hémodynamique de l'hémorragie aiguë est déterminante dans la survenue d'ischémie cardiaque.

Ainsi les contre-indications libellées dans l'AMM de la sulprostone que sont les antécédents de maladies cardiaques, le tabagisme et l'âge supérieur à 35 ans, qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire, sont à mettre en balance devant une hémorragie sévère du post-partum par atonie utérine avec l'urgence mettant en jeu le pronostic vital.

IX. Bibliographie

1. Rapport du Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle. 2006. (www.invs.sante.fr).
2. Recommandations pour la pratique clinique. Hémorragies du post-partum immédiat. Haute Autorité de Santé. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004; 33.
3. Cabrol D, Pons J, Goffinet F. Traité d'obstétrique. Edition Flammarion. 2003.
4. Chichakli LO, Atrash HK, MacKay AP, Musani AS, Berg CJ. Pregnancy-related mortality in the United States due to hemorrhage: 1979-1992. Obstet Gynecol 1999; 94: 721-5.
5. Bygdeman M, Kwon SU, Mukkerhee T, Wipvist N. Effect of infusion of PGE₁ and PGE₂ on the motility of the pregnant human uterus. Am J Obstet Gynecol 1968; 129: 918-9.
6. Baumgarten K. Uterine motility after post-partum application of sulprostone and oxytocics. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1983; 16: 181-92.
7. Tagaki S, Yoshida T, Togo Y. The effects of intra-myometrial injection of prostaglandin F_{2α} on severe post-partum hemorrhage. Prostaglandins 1976; 12: 565-79.
8. Goffinet F, Haddad B, Carbonne B, Sebban E, Papiernik E, Cabrol D. Utilisation pratique du sulprostone dans le traitement des hémorragies de la délivrance. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995; 24: 209-16.
9. Hess HJ, Schaaf TK, Bindra JS, Johnson MR, Constantine LW. Structure-activity considerations leading to sulprostone. International sulprostone Symposium, Vienne, 1978. Berlin : Schering AG, 1978: 29-37.
10. Marpeau L, Sergent F, Resch B, Verspyck E, Racht B, Clavier E. Prise en charge obstétricale des hémorragies de la délivrance. Conférences d'actualisation de la SFAR 2004, Elsevier éditions: 623-35.
11. Rossignol M, Figuet S, Benlolo S, Payen D. Prise en charge anesthésique des hémorragies du post-partum. Conférences d'actualisation de la SFAR 2004, Elsevier éditions: 653-72.
12. Arrêté du 25 avril 2000 relatif aux locaux de pré-travail et de travail, aux dispositifs médicaux et aux examens pratiqués en néonatalogie et en réanimation néonatale prévus à la sous-section IV « conditions techniques de fonctionnement relatives à l'obstétrique, à la néonatalogie et à la réanimation néonatale ». Journal Officiel du 16 Juin 2000.
13. Huet O, Duranteau J. Place des agents vasoactifs en chirurgie non cardiaque. Conférences d'actualisation de la SFAR 1999, Elsevier éditions: 161-73.

14. Référentiel des pratiques professionnelles. Transfusion en anesthésie-réanimation. Haute Autorité de Santé. 2005 (<http://www.has-sante.fr>).
15. Boyer-Neumann C, Mercier FJ, Veyradier A. Facteur VII activé recombinant (Novoseven[®]) : indications et limites. Réanimation 2006; 15 : 576-83.
16. Fouassier M, Quainon F, Serre AF, Souweine B. Traitement substitutif symptomatique des coagulations intra-vasculaires disséminées (à l'exclusion des antithrombine et protéine C). Réanimation 2002; 11: 629-37.
17. Laajoki VI, Kivikoski AI. Sulprostone in the control of postpartum haemorrhage. Acta Chir Hung 1986; 27: 165-8.
18. Schönegg W, Wessel J, Schmidt-Gollwitzer K. Experiences with intravenous sulprostone administration in massive postpartal hemorrhage. Geburtshilfe Frauenheilkd 1987; 47: 789-91.
19. Sarkar PK, Mamo J. Successful control of atonic primary postpartum haemorrhage and prevention of hysterectomy, using IV prostaglandin E₂. Br J Clin Pract 1990; 44: 756-7.
20. Vavalà V, Torello-Viera M, Brustia R, Giana M, Monaco A, Scribanti A. Sulprostone in the prevention and therapy of hemorrhage due to postpartal uterine atony. Minerva Med 1990; 81: 105-6.
21. Poeschmann RP , Doesburg WH , Eskes TK. A randomized comparison of oxytocin, sulprostone and placebo in the management of the third stage of labour. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 528-30.
22. Phuapradit W, Saropala N, Rangsiyaparn R. Treatment of atonic postpartum hemorrhage with a prostaglandin E₂ analogue. J Med Assoc Thai 1993; 76: 303-7.
23. Kilpatrick AWA, Thorburn J. Severe hypotension due to intramyometrial injection of prostaglandin E₂. Anaesthesia 1990; 45: 848-9.
24. Popat MT, Suppiah N, White JB. Cardiac arrest following intramyometrial injection of prostaglandin E₂. Anaesthesia 1991 ;46: 236.
25. Sorbette F, Delay M, Genestal M, Jorda MF, Carrie D, Montastruc JL, Catala B, Bernadet P. Cardio-circulatory arrest with mifepristone sulprostone combination for pregnancy interruption. Therapie 1991; 46: 387-9.
26. Delay M, Genestal M, Carrie D, Livarek B, Boudjemaa B, Bernadet P. Arrêt cardiocirculatoire après administration de l'association de mifépristone (Mifegyne) et de sulprostone (Nalador) pour interruption de grossesse. Rôle évoqué du spasme coronaire. Arch Mal Coeur Vaiss 1992; 85: 105-7.

27. Mathlouthi N, Khemiri B, Chennoufi MB, Elhousseini A, Ellouze H, Bouchnak M, Hendaoui MS, Maghrebi H, Sfar E, Chelli H. Sulprostone in the treatment of uterine inertia. Report of 60 cases. *Tunis Med* 2004; 82: 958-63.
28. Procès-verbal de la commission nationale de Pharmacovigilance AFFSAPS. 15 novembre 2001.
29. Mousa HA, Alfirevic Z. Major postpartum hemorrhage: survey of maternity units in the United Kingdom. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 727-30.
30. Ulmann A, Silvestre LR. RU486 : The French experience. *Hum Reprod* 1994; 9: 126-30.
31. Anonymous. A death associated with mifepristone/sulprostone. *Lancet* 1991; 337: 969-70.
32. Chen FG, Koh KF, Chong YS. Cardiac arrest associated with sulprostone use during caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26: 298-301.
33. Léone M, Mulfinger C, Fabre G, Fiaggianelli P, Albanèse J, Martin C. Arrêt cardiaque concomitant de l'administration de sulprostone et d'adrénaline. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001; 20: 306-7.
34. Krumnikl JJ, Bottiger BW, Strittmatt HJ, Motsch J. Complete recovery after 2h of cardiopulmonary resuscitation following high-dose prostaglandin treatment for atonic uterine haemorrhage *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1168-70.
35. Fliers E, Düren DR, van Zwieten PA. A prostaglandin analogue as a probable cause of myocardial infarction in a young woman. *BMJ* 1991; 302: 416.
36. Meyer WJ, Benton SL, Hoon TJ, Gauthier DW, Whiteman VE. Acute myocardial infarction associated with prostaglandin . *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 359-60.
37. Bagni E, Bompani E, Magavacchi P, Pedrazzini F. Angina prolungata dopo somministrazione di un derivato sintetico di PGE₂. *G Ital Cardiol* 1993; 23: 719-21.
38. Bayoumeu F, Aallali M, Koebele A, Steschenko G, Laxenaire MC. Angor et sulprostone au cours d'une hémorragie de la délivrance. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21: 668-71.
39. Veber B, Gauthé M, Michel-Cherqui M, des Mesnards V, Fischler M. Severe hypertension during postpartum haemorrhage after i.v. administration of prostaglandin E₂. *Br J Anaesth* 1992; 68: 623-4.
40. De Koning Y, Plaisier PW, Leng Tan I, Lotgering FK. Critical limb ischemia after accidental subcutaneous infusion of sulprostone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 171-3.
41. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP: Myocardial infarction redefined : A consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American

College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.

42. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305-10.

43. Godet G, Dumerat M, Baillard D, Ben Ayed S, Bernard MA, Bertrand M, et al. Cardiac troponin I is reliable with immediate but not medium-term cardiac complications after abdominal aortic repair. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 592-7.

44. Coriat P. Ischémie coronarienne per et postopératoire : diagnostic, traitement et prévention. Conférences d'actualisation de la SFAR 2000, Elsevier éditions: 83-97.

45. Hours S, Charpentier J, Cariou A, Mira J-P. Les nouveaux marqueurs biologiques de cardiologie (peptide natriurétique de type B et troponine) : intérêt en réanimation. *Réanimation* 2004; 13: 112-9.

46. Shivvers SA, Wians FH, Jr., Keffer JH & Ramin SM. Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 122.

47. Shade GH Jr, Ross G, Bever FN, Uddin Z, Devireddy L, Gardin JM. Troponin I in the diagnosis of acute myocardial infarction in pregnancy, labor, and post partum. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1719-20.

48. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, Gandini C: Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease : A prospective study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 31-7.

49. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 6: 860-6.

50. Hide EJ, Thiernemann C. Sulprostone induced reduction of myocardial infarct size in the rabbit by activation of ATP sensitive potassium channels. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1409-14.

51. Hohlfeld T, Zucker TP, Meyer J, Schrör K. Expression, function and regulation of E type prostaglandin receptors (EP₃) in the nonischemic pig heart. *Circ Res* 1997; 81: 765-73.

52. Karpati PCJ, Rossignol M, Pirot M, Cholley B, Vicaut E, Henry P et al. High incidence of myocardial ischemia during postpartum hemorrhage. *Anesthesiology* 2004; 100: 30-6.

53. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996; 125: 751-62.

54. Iadanza A, Del Pasqua A, Barbati R, Carrera A, Gentilini R, Favilli R, Pierli C. Acute ST elevation myocardial infarction in pregnancy due to coronary vasospasm: a case report and review of literature. *Int J Cardiol* 2007; 115: 81-5.

NOM : SURUGUE

PRENOMS : Georges Auguste

Titre de Thèse : Complications ischémiques myocardiques après administration de sulprostone dans les hémorragies du post-partum

RESUME

La sulprostone, utérotonique administré dans les hémorragies du post-partum, est contre-indiquée en cas d'antécédents cardiovasculaires, de tabagisme, ou d'âge supérieur à 35 ans, en raison d'ischémies myocardiques survenus sur ces terrains dans l'étude préalable à son Autorisation de Mise sur le Marché. Le mécanisme évoqué est un spasme coronaire. Cette étude prospective observationnelle a pour but d'évaluer l'incidence des ischémies myocardiques chez les femmes victimes d'hémorragie du post-partum traitées par sulprostone et d'apprécier leurs circonstances de survenue et le terrain. Parmi les 58 patientes incluses 2 cas voient une légère élévation de la troponinémie sans syndrome coronarien aigu, dont l'étiologie est probablement liée à l'intensité de l'hémorragie plutôt qu'à un effet secondaire de la sulprostone. Les contre-indications d'ordre cardio-vasculaire de la sulprostone sont donc à mettre en balance devant une hémorragie du post-partum avec l'urgence mettant en jeu le pronostic vital.

MOTS-CLES

Hémorragie du post-partum
Sulprostone : analogue de la prostaglandine E₂
Ischémie myocardique
Vasospasme coronaire
Choc hémorragique hypovolémique