

Comparaison de deux doses de carbétocine dans un contexte de césarienne programmée: un essai clinique randomisé

par Lorrie Tremblay
R-4, programme d'anesthésiologie
Université Laval

Congrès annuel de l'AAQ
Montréal, le 26 avril 2013

Aucun conflit d'intérêt



Mise en contexte

- ▶ L'hémorragie post-partum demeure la première cause de mortalité et morbidité maternelle
- ▶ L'étiologie la plus fréquente: l'atonie utérine
- ▶ L'incidence: 7.4% lors de la césarienne programmée

DIRECTIVE CLINIQUE DE LA SOGC

Prise en charge active du troisième stade du travail : Prévention et prise en charge de l'hémorragie postpartum

Recommandations

6. Le carbétocine, à raison de 100 µg sous forme de bolus IV administré dans un délai d'une minute, devrait être substitué à l'oxytocine en perfusion continue, aux fins de la prévention de l'HPP et de l'atténuation de la nécessité d'avoir recours à des utérotoniques thérapeutiques, dans les cas de césarienne de convenance. (I-B)

Carbétocine (Duratocin®)

- ▶ Analogue synthétique de longue action de l'oxytocine
- ▶ Dose recommandée: 100 mcg IV
- ▶ 100 mcg de carbétocine = 5 UI d'oxytocine



Carbétocine (Duratocin©)

- ▶ Effets secondaires fréquents (10-40%)
 - ▶ Bouffées de chaleur/flushing
 - ▶ Nausée/Vomissements
 - ▶ Tachycardie
 - ▶ Hypotension
 - ▶ Douleur thoracique

Littérature sur les doses d'utérotoniques

- ▶ Butwick, *BJA*, 2010
- ▶ Cordovani, *CJA*, 2012
- ▶ Carvalho, *Obstetrics and Gynecology*, 2004
- ▶ Hunter, *Clin Pharmacol Ther*, 1992
- ▶ Schramme, *Equine Vet J*, 2008
- ▶ ...



Butwick (BJA, 2010)

- ▶ Une dose d'oxytocine de 0.5 à 3 UI génère un tonus utérin adéquat chez 85 à 100% des patientes
 - ▶ Pas de différence statistiquement significative avec la dose usuelle de 5 UI
- ▶ 0.5 à 3 UI d'oxytocine = 10 à 60 mcg de carbétocine



Cordovani (CJA 2012)

- ▶ Aucune différence entre les doses de 80 à 120 mcg de carbétocine sur l'incidence de tonus utérin satisfaisant à 2 minutes
- ▶ Incidence élevée d'hypotension secondaire
 - ▶ 55%



Hypothèse

- ▶ Une dose de 50 mcg de carbétocine est **aussi efficace** que la dose de 100 mcg en prévention de l'atonie utérine lors de la **césarienne programmée** dans une **population à faible risque** d'hémorragie postpartum.
- ▶ Une diminution de la dose pourrait entraîner une **diminution des effets secondaires** associés.



Objectif primaire

- ▶ Comparer **l'incidence d'utilisation d'un deuxième agent utérotonique** entre les doses de 50 mcg et 100 mcg de carbétocine



Objectifs secondaires

- ▶ Comparer l'incidence d'effets secondaires
 - ▶ Hypotension
 - ▶ Tachycardie
 - ▶ Nausée/Vomissements
 - ▶ Bouffées de chaleur
 - ▶ Douleur thoracique
- ▶ Comparer la chute de l'hémoglobine au deuxième jour postpartum
- ▶ Comparer les besoins transfusionnels



Méthodologie

- ▶ Étude randomisée, contrôlée, à double-insu
- ▶ Approuvée par le comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec-HSFA



Critères d'inclusion

- ▶ ≥ 18 ans
- ▶ Classe ASA I ou II
- ▶ Grossesse unique
- ▶ Grossesse à terme (≥ 37 semaines)
- ▶ Césarienne programmée (incision transversale basse)



Critères d'exclusion

- ▶ ATCD d'atonie utérine ou d'hémorragie post-partum
 - ▶ Travail actif
 - ▶ Présence d'un placenta previa ou suspicion de placenta anormalement implanté
 - ▶ ATCD de ≥ 3 césariennes antérieures
 - ▶ ATCD d'incision utérine classique (verticale)
 - ▶ Poids foetal estimé de $> 4500\text{g}$
 - ▶ Hb pré-opératoire $< 100\text{ g/L}$
 - ▶ Utilisation régulière de médication tocolytique (betamimétique, nitroglycérine, bloquant calcique)
 - ▶ Présence d'une contre-indication ou échec de l'anesthésie rachidienne
 - ▶ Allergie à la médication dans l'étude
 - ▶ Incapacité à fournir un consentement éclairé
 - ▶ Refus de la patiente
-



Méthodologie

Groupe 50 mcg

Seringue **A**

- ▶ 50 mcg de carbétocine

Seringue **B**

- ▶ 50 mcg de carbétocine

Groupe 100 mcg

Seringue **A**

- ▶ 100 mcg de carbétocine

Seringue **B**

- ▶ 5 ml de NS



Méthodologie - Technique anesthésique

▶ Standardisée

▶ Prémédication

▶ Monitoring

▶ Soluté

▶ Rachi-anesthésie

- ▶ Bupivacaïne 0.75% hyperbare 12 mg + Épiporphe 150 mcg

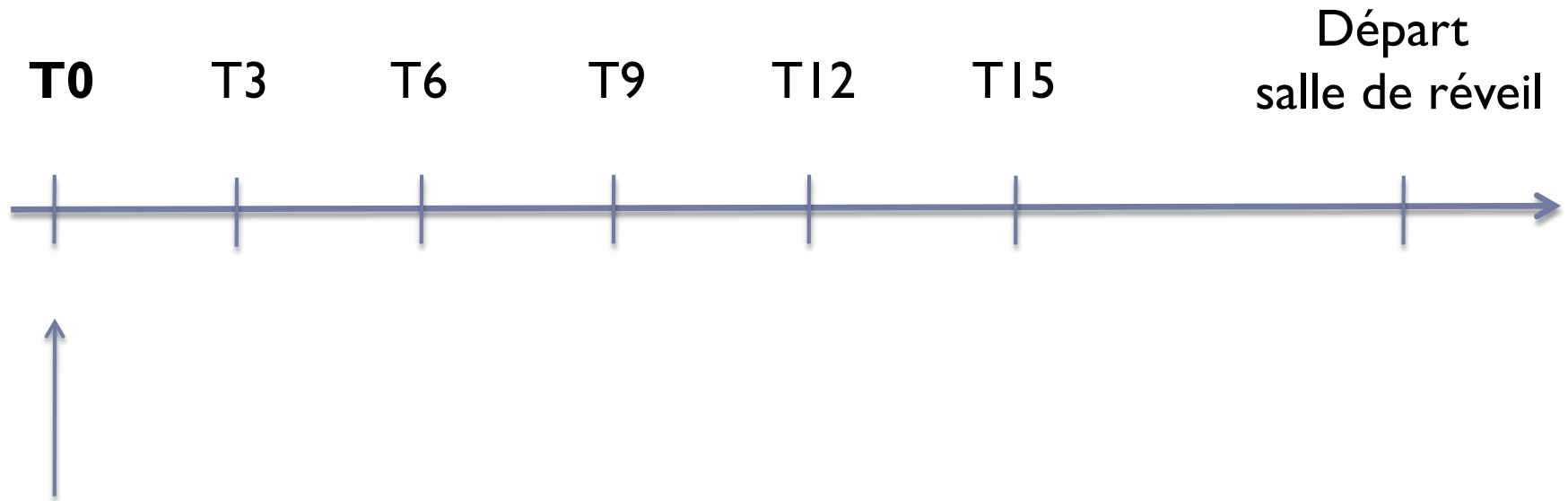
▶ Gestion de la tension artérielle

- ▶ Perfusion de phényléphrine (40 mcg/ml) débutée à 100 ml/h au moment de l'injection intrathécale
- ▶ Cible de tension: 100% de la TAs de base



Méthodologie - Évaluation du tonus utérin

(Naissance)



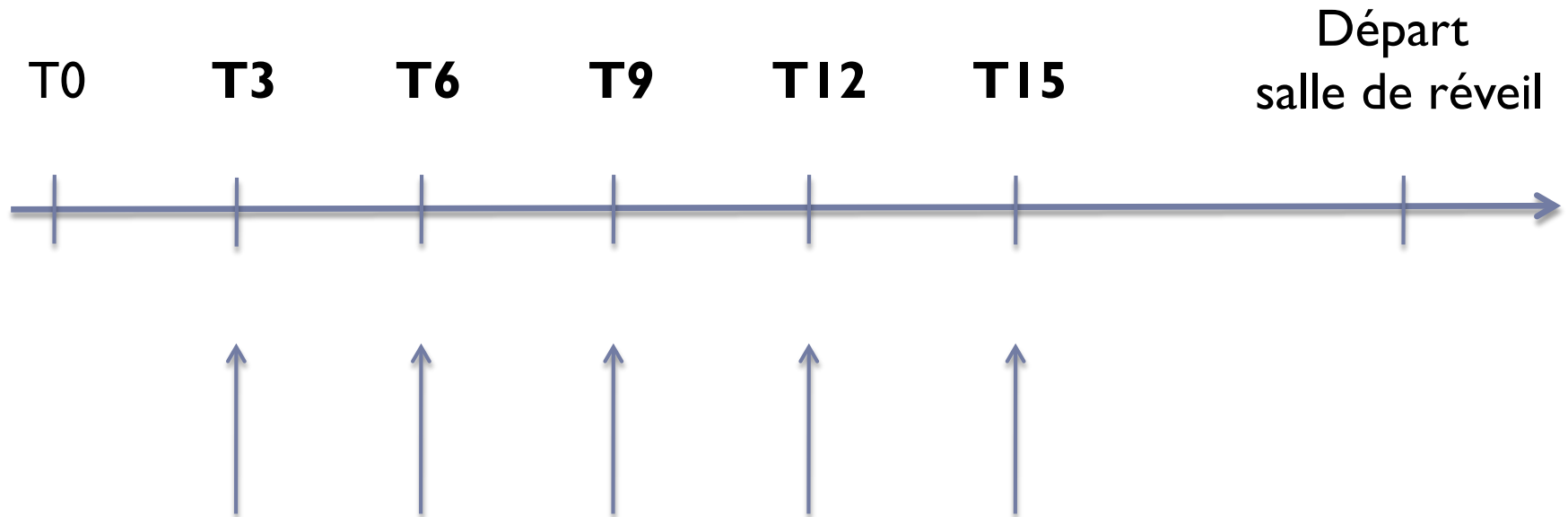
Administration de la **Seringue A**

(Carbétocine 50 mcg ou 100 mcg)



Méthodologie - Évaluation du tonus utérin

(Naissance)



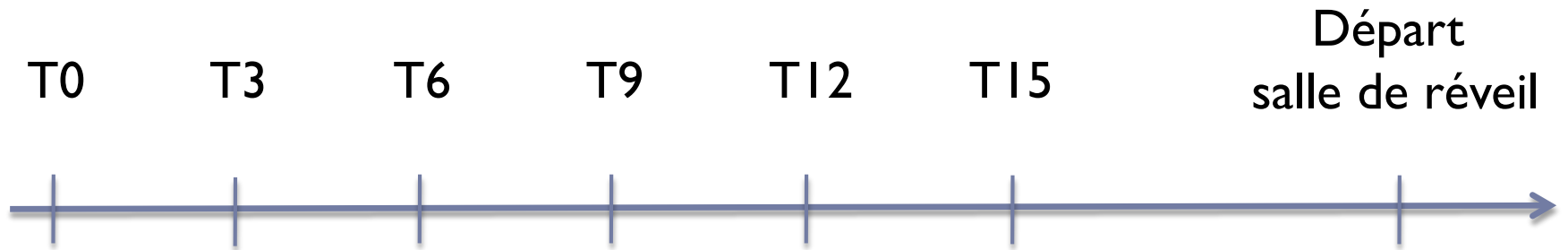
Tonus utérin **adéquat** vs **inadéquat**

EVA du tonus (0-10)



Méthodologie - Évaluation du tonus utérin

(Naissance)



Évaluation en postpartum immédiat
selon le protocole local



Méthodologie - Évaluation du tonus utérin

Si le tonus est **inadéquat**:



Administration de la seringue B

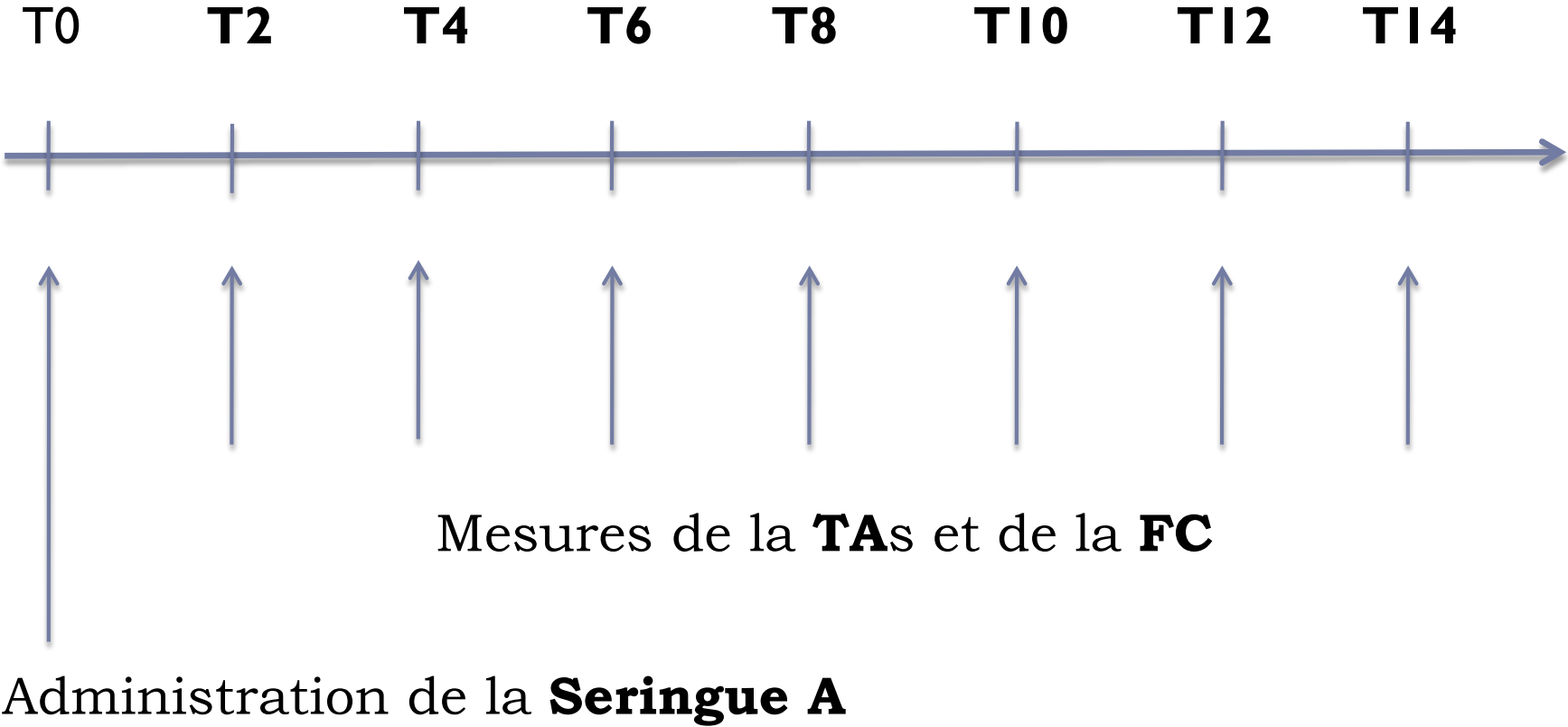
(50 mcg de carbétocine ou 5 ml de NS, selon le groupe d'attribution de la participante)

- ▶ **L'administration de la seringue B correspond à l'utilisation d'un deuxième utérotonique**



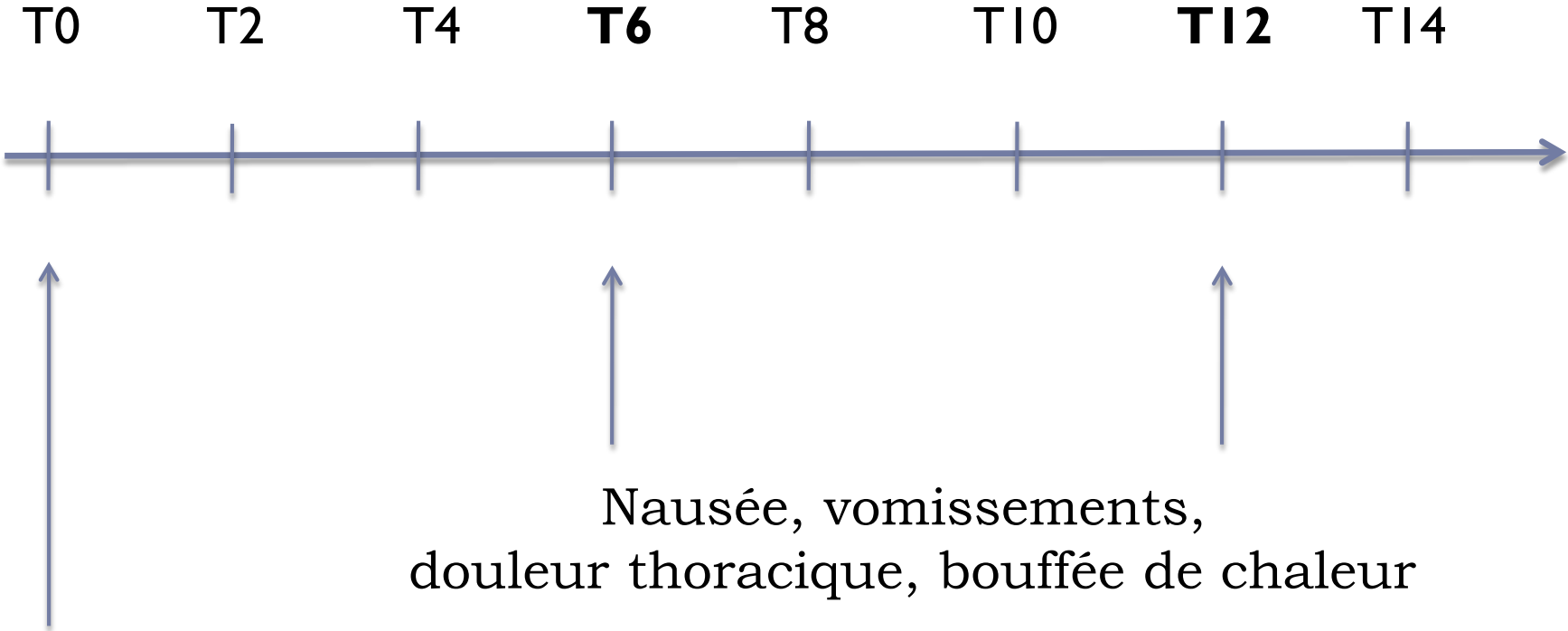
Méthodologie - Évaluation des effets secondaires

(Naissance)



Méthodologie - Évaluation des effets secondaires

(Naissance)



Administration de la **Seringue A**



Méthodologie

- ▶ Au deuxième jour post-partum:
 - ▶ Hémoglobine post-césarienne
 - ▶ Utérotoniques supplémentaires
 - ▶ Nombre de transfusions
 - ▶ Poids du nouveau-né



Méthodologie - Taille d'échantillon

- ▶ En utilisant une incidence conservatrice de **5%** d'utilisation d'un deuxième utérotonique, **72 patientes** doivent être recrutées pour démontrer la non-infériorité de la dose de 50 mcg de carbétocine par rapport à celle de 100 mcg
- ▶ Considérant une augmentation jusqu'à 25% (valeur absolue) non-cliniquement significative

Méthodologie - Analyse statistique

- ▶ **Test exact de Fisher** pour l'incidence d'utilisation d'un deuxième utérotonique et les critères d'évaluation secondaires
- ▶ **Test ANOVA pour mesures répétées** pour comparer les moyennes de TAs et FC entre les 2 groupes



Résultats

- ▶ Recrutement des participantes au CHU de Québec-HSFA, d'avril à juillet 2012
- ▶ 111 patientes rencontrées
 - ▶ Exclusion: 39 patientes (dont 23 refus)
- ▶ 72 patientes randomisées
 - ▶ Groupe 50 mcg: 37 patientes
 - ▶ Groupe 100 mcg: 35 patientes



Tableau 1 - Caractéristiques des participantes

	Carbétocine 50 mcg n=37	Carbétocine 100 mcg n=35
Ethnicité caucasienne, <i>n</i> (%)	35 (94.6)	31 (88.6)
Âge (années), <i>moy</i> (SD)	30.9 (4.9)	32.1 (5.2)
Taille (cm), <i>moy</i> (SD)	163.6 (7.5)	163.8 (5.5)
Poids (kg), <i>moy</i> (SD)	78.7 (14.6)	78.0 (13.0)
IMC (kg/m ²), <i>moy</i> (SD)	29.4 (5.1)	29.0 (4.4)
Parité, <i>méd</i> (IQR)	1 (0-1)	1 (0.5-1)
Age gestationnel (sem), <i>moy</i> (SD)	39.0 (0.4)	39.1 (0.6)
Nb de c/s antérieurs, <i>n</i> (IQR)	1 (0-1)	1 (0-1)
Hb de base (g/L), <i>moy</i> (SD)	119.3 (8.4)	120.7 (8.1)
FC de base (batt/min), <i>moy</i> (SD)	69.0 (10.0)	69.2 (10.1)
TA syst de base (mmHg), <i>moy</i> (SD)	117.9 (8.3)	114.1 (8.1)
Poids de naissance (g), <i>moy</i> (SD)	3432.8 (557.3)	3433.4 (438.9)

Tableau 2 - Mesures des résultats

	Carbétocine 50 mcg n=37	Carbétocine 100 mcg n=35	p
Patientes ayant reçu la Seringue B , n (%)	<u>5 (13.5)</u>	<u>2 (5.7)</u>	<u>0.2642</u>
Patientes avec tonus utérin inadéquat à 3 min , n (%)	2 (5.7)	1 (2.9)	0.5886
Patientes ayant reçu d' autres utérotoniques que la carbétocine, n (%)	1 (2.7)	1 (2.8)	0.9682
Chute de l'Hb au 2ième jour PP , g/L (DS)	12.5 (7.5)	11.4 (6.9)	0.5200

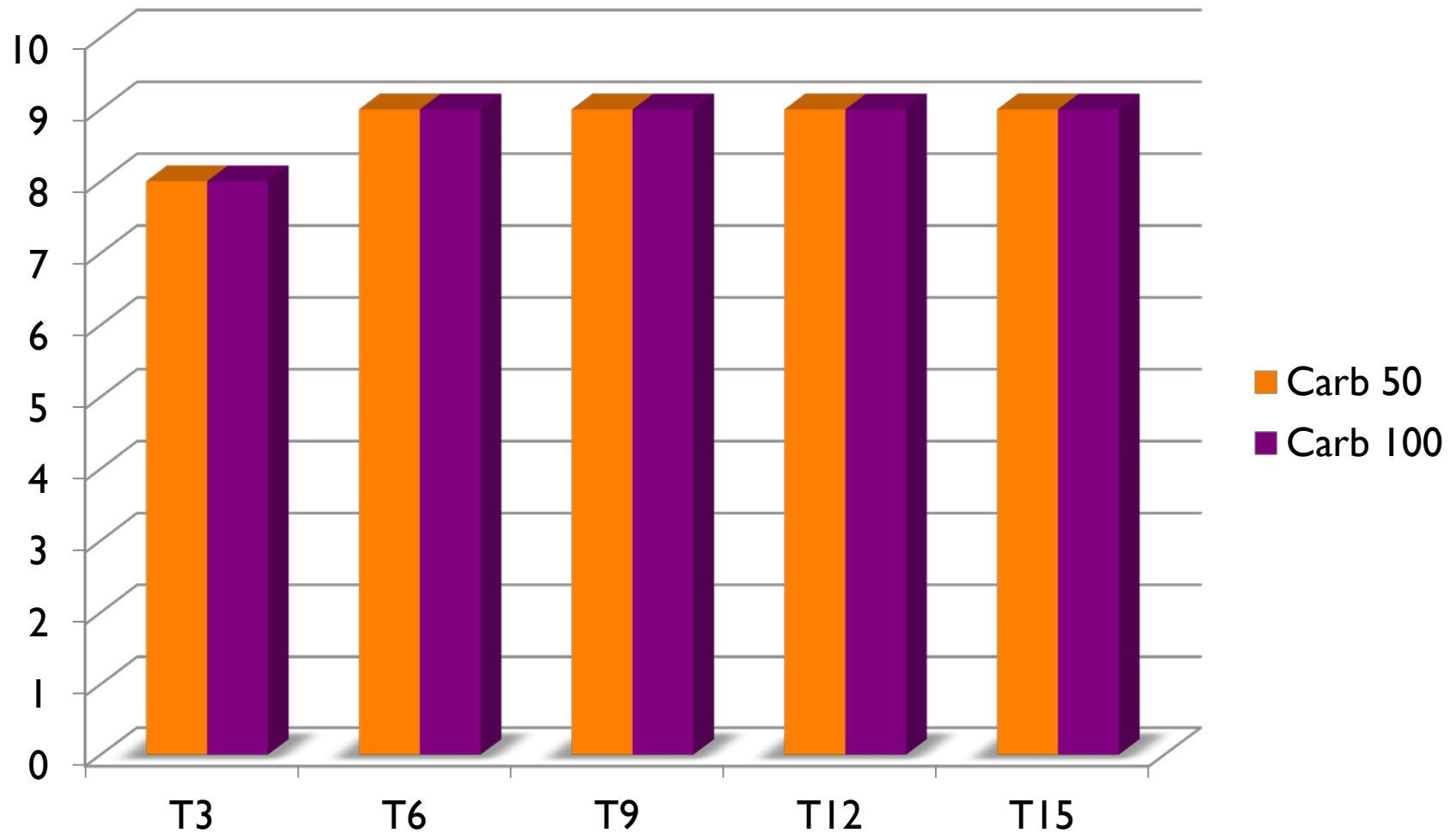


Résultats - suite

- ▶ Aucun autre utérotonique après le départ de la salle de réveil
- ▶ Aucune transfusion



Graphique 1 – Tonus utérin médian (EVA)



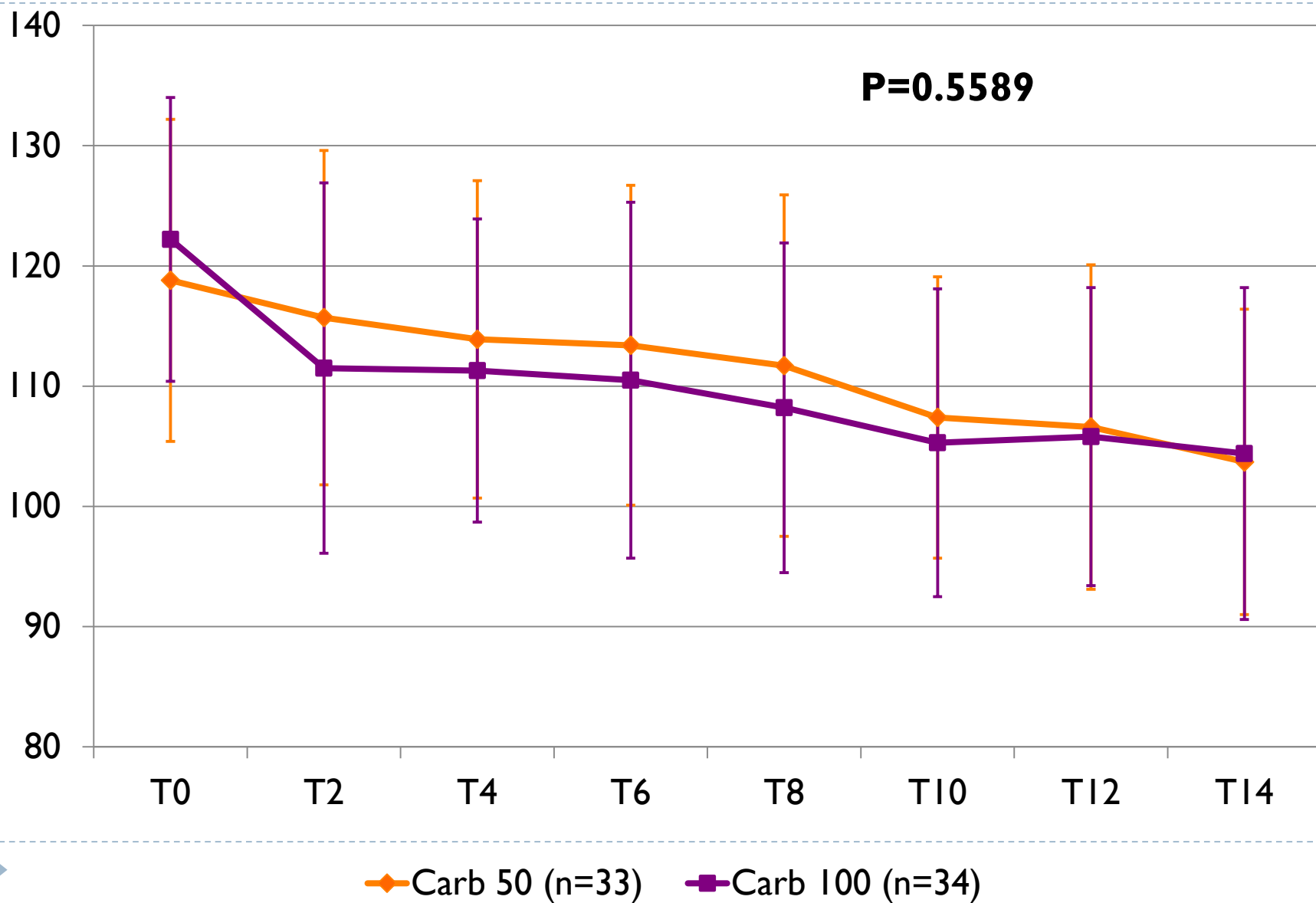
0=atonie utérine 10=tonus excellent

Tableau 3 – Incidence d'effets secondaires

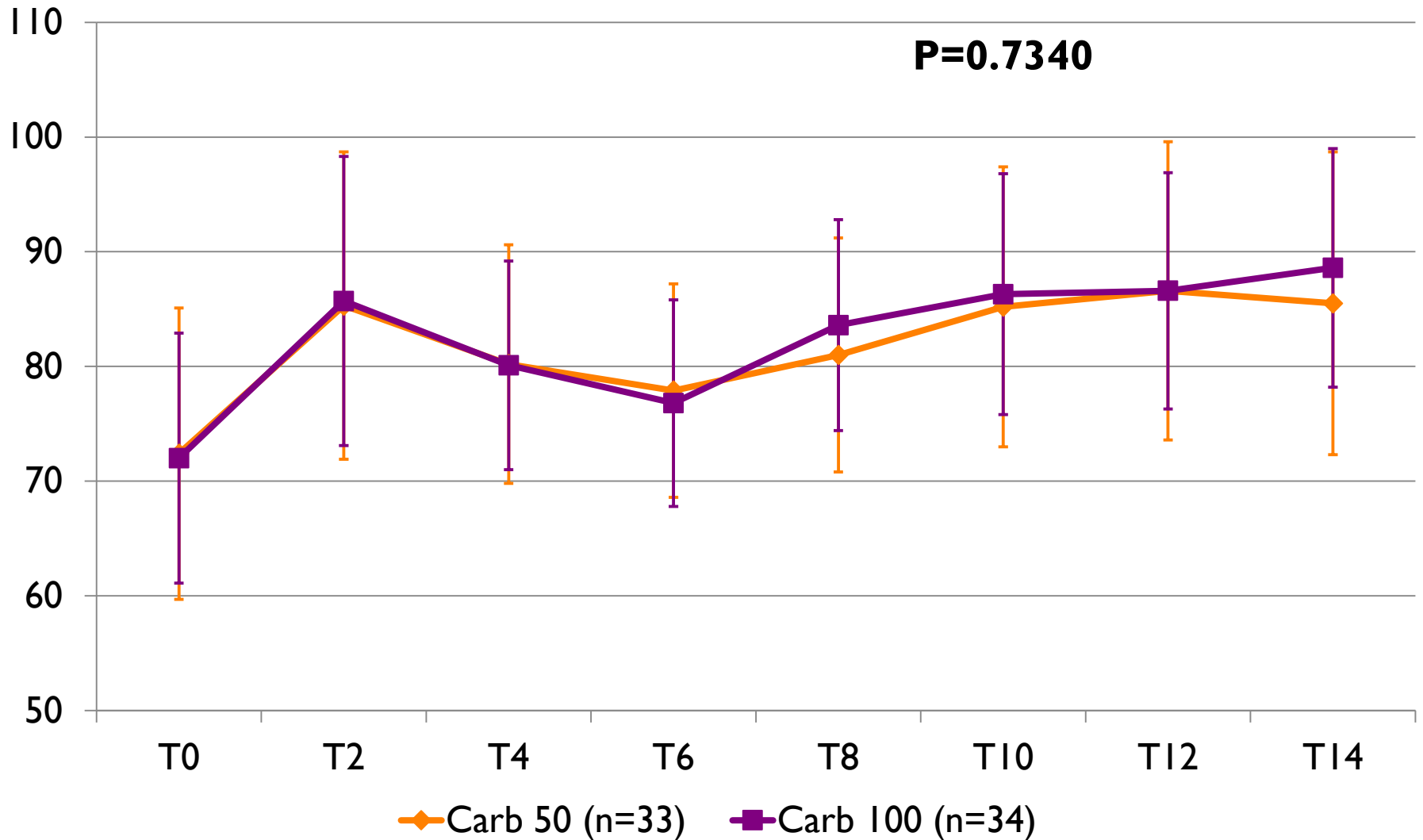
	Carbétocine 50 mcg n=37	Carbétocine 100 mcg n=35	p
Hypotension, <i>n</i> (%)	<u>17 (45.9)</u>	<u>12 (34.3)</u>	<u>0.3133</u>
Tachycardie, <i>n</i> (%)	29 (78.4)	28 (80.0)	0.8655
Douleur thoracique, <i>n</i> (%)	14 (40.0)	13 (39.4)	0.9593
Bouffée de chaleur, <i>n</i> (%)	20 (57.1)	18 (54.5)	0.8293
Nausée, <i>n</i> (%)	12 (34.3)	11 (33.3)	0.9339
Vomissements, <i>n</i> (%)	2 (5.7)	0 (0)	0.1634
Tout effet secondaire (No/Vo/Dlr thorac) traité, <i>n</i> (%)	9 (25.7)	10 (30.3)	0.6734



Graphique 2 - TA systoliques moyennes



Graphique 2B – FC moyennes



Discussion

- ▶ **Aucune différence** statistiquement significative d'utilisation d'un deuxième utérotonique (Seringue B) entre les doses de 50 mcg et 100 mcg de carbétocine
 - ▶ 5/37 (13.5%) vs 2/35 (5.7%), $p = 0.2642$



Discussion

- ▶ **Aucune différence** statistiquement significative d'incidence d'effets secondaires
- ▶ Incidence globale élevée
 - ▶ d'hypotension: 40%
 - ▶ de douleur thoracique: 40%
 - ▶ de nausée: 34%



Discussion

- ▶ Point de vue pharmaco-économique:
 - ▶ Pas d'avantage à diminuer la dose
 - ▶ fiole unidose de 100 mcg de carbétocine



Discussion - Forces de l'étude

- ▶ Étude randomisée
- ▶ Double aveugle
- ▶ Protocole standardisé de contrôle de la tension artérielle
- ▶ Incidence d'utilisation d'un deuxième utérotonique est comparable à celle des autres études sur le sujet



Discussion - Limitations de l'étude

- ▶ Pas d'estimation des pertes sanguines pendant la césarienne
- ▶ Pas de donnée concernant la quantité de phényléphrine totale reçue par les patientes en traitement de l'hypotension



Conclusion

- ▶ Pour la *césarienne programmée*, dans une population à *faible risque d'HPP*:

Aucune différence significative d'incidence quant au **besoin supplémentaire de médication utérotonique** entre les doses de 50 et 100 mcg de carbétocine



Conclusion

Toutefois, l'incidence comparable d'effets secondaires **ne permet pas** de recommander l'utilisation d'une dose de 50 mcg de carbétocine comme standard de soins pour la césarienne programmée dans cette population.



Merci beaucoup

- ▶ Dr Julie Bédard, anesthésiologiste, HSFA
- ▶ Dr Marie-Claude Paquet, anesthésiologiste, HSFA
- ▶ Dr Alexis Turgeon, anesthésiologiste-intensiviste et clinicien chercheur, HEJ
- ▶ Dr Isabelle Lévesque, gynécologue-obstétricienne, HSFA
- ▶ Guillaume Leblanc, Amélie Dallaire, Véronique Potvin, Josée Levesque (résidents)
- ▶ Tous les anesthésiologistes et obstétriciens à HSFA
- ▶ Karine Drolet, Diane Masson, Gina Bragagnolo (inhalothérapeutes)



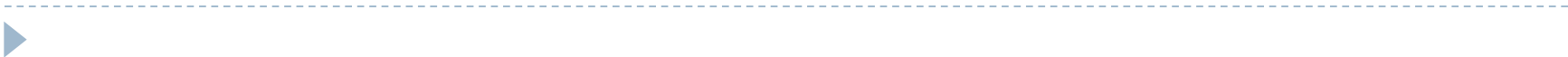


Tableau 4 – Données périopératoires

	Carbétocine 50 mcg	Carbétocine 100 mcg
Volume total de crystalloïdes reçu (ml), moy (SD)	760 (158)	727 (144)
Délai administration de Seringue A-expulsion placentaire, min (SD)	2.6 (1.0)	2.2 (0.8)
Extraction manuelle, n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)
Massage utérin, n (%)	3 (8.1)	3 (8.6)



Tableau 4 – Incidence d’effets secondaires

	Carbétocine 50 mcg	Carbétocine 100 mcg	p
Hypotension, <i>n</i> (%)	17 (45.9)	12 (34.3)	0.3133
Tachycardie, <i>n</i> (%)	29 (78.4)	28 (80.0)	0.8655
Douleur thoracique, <i>n</i> (%)	14 (40.0)	13 (39.4)	0.9593
Douleur thoracique traitée, <i>n</i> (%)	2 (5.7)	4 (12.1)	0.3519
Bouffée de chaleur, <i>n</i> (%)	20 (57.1)	18 (54.5)	0.8293
Nausée, <i>n</i> (%)	12 (34.3)	11 (33.3)	0.9339
Nausée traitée, <i>n</i> (%)	7 (20.0)	8 (24.2)	0.2129
Vomissements, <i>n</i> (%)	2 (5.7)	0 (0)	0.1634
Tout effet secondaire (No/Vo/Dlr thorac) traité, <i>n</i> (%)	9 (25.7)	10 (30.3)	0.6734

Tableau 3 – Tonus utérin (EVA)

	Carbétocine 50 mcg	Carbétocine 100 mcg
Tonus utérin à T3 (0-10), méd (IQR)	8 (8-9)	8 (8-9)
Tonus utérin à T6 (0-10), méd (IQR)	9 (8-9)	9 (8-9.75)
Tonus utérin à T9 (0-10), méd (IQR)	9 (8-9.5)	9 (8-9)
Tonus utérin à T12 (0-10), méd (IQR)	9 (8-10)	9 (8-10)
Tonus utérin à T15 (0-10), méd (IQR)	9 (8-10)	9 (8-10)

