



Pharmacologic intervention for managing uterine atony and related maternal hemorrhage: what is the most effective drug dose?

Holly A. Muir, MD

Received: 16 August 2013 / Accepted: 16 August 2013 / Published online: 3 October 2013
© Canadian Anesthesiologists' Society 2013

Hemorrhage remains the leading cause of maternal death and accounts for approximately 34% of the 350,000 maternal deaths annually worldwide. About 120,000 deaths annually are attributed to hemorrhage. Overall worldwide, the maternal mortality ratio (MMR) is 260/100,000, with a range from less than five in developed regions to more than 1,200 /100,000 in nations with very low income.¹ In low-income countries, hemorrhage is the leading cause of maternal death; however, the problem remains in developed countries. From 2008-2010, there were 7.8 maternal deaths per 100,000 deliveries annually in Canada.² Postpartum hemorrhage (PPH) is currently the third leading cause of maternal death in Canada, with a MMR of 1.6/100,000. In the USA, the MMR is much higher at 21/100,000 deliveries in 2010, up from 13.1 in 2006. In the USA, embolic disease, preeclampsia, and hemorrhage remain leading causes of maternal death.

There are many causes of postpartum hemorrhage; however, the most prevalent cause is uterine atony. It is thought to be the etiology in over 70% of all events of postpartum hemorrhage. It is difficult to determine the contribution that uterine atony makes to maternal death from hemorrhage. In a recent study in the USA reporting a large cohort of patient data from 1995-2004 (876,641 hospital admission for delivery), 25,654 cases of PPH were identified, with uterine atony accounting for 79% of these cases. The investigators of this study found a strong association between PPH and a number of serious complications, including acute renal failure,

coagulopathy, and acute respiratory failure. All of these complications were likely a consequence of hypovolemia and subsequent massive transfusion. In this cohort, PPH, secondary to uterine atony, was also a significant source of maternal mortality, accounting for approximately one-fifth of all deaths in delivering patients. When evaluating trends in PPH attributable to uterine atony, these investigators identified a 27% increase in the rate of PPH from atony from 1995-2004. Disturbingly, they were unable to identify antenatal risk factors for this trend, as the increase in PPH could not be accounted for by adjusting for changes in maternal demographics, maternal comorbidity, or delivery mode. Also noteworthy in this cohort was the observation that the rates of PPH from other causes, including retained placenta and coagulopathy, remained relatively stable during the study. The investigators also noted that PPH is more common among patients delivering at hospitals in the bottom quartile for delivery volume compared with those delivering at hospitals in the top quartile, which may be a factor with overall management of hemorrhage situations.³

In an 11-year population-based cohort study from Ireland, similar results were found.⁴ This group reported an overall increase in the rate of PPH from 1.5% in 1999 to 4.1% in 2009; with atonic PPH increasing from 1.0% in 1999 to 3.4% in 2009. These increasing trends in rates of atonic PPH were observed across all modes of delivery, i.e., vaginal, instrumental, and emergency and elective Cesarean deliveries. In their cohort, data were collected on 649,019 childbirth hospitalizations, with a 2.6% incidence of PPH. In the patients with PPH, 75.7% were attributed to uterine atony, a number very similar to that found in the USA-based study. They noted that the incidence of atony as a cause for PPH was consistently higher among deliveries that involved induction. The lowest rates of atonic PPH were among non-induced vaginal deliveries,

H. A. Muir, MD (✉)
Department of Anesthesiology, Duke University Hospital,
Durham, NC 27710, USA
e-mail: holly.muir@duke.edu

and in general, the highest rates were among Cesarean deliveries following induction. In addition, they found the incidence of atonic PPH was higher for emergency than for elective Cesarean deliveries.

This information does not come as a big surprise for those who provide anesthesia services on the obstetrical ward. We have all observed a trend in the increase of labour induction/augmentation with oxytocin and a rapidly accelerating rate of Cesarean delivery over the past decade. This has essentially been spurred by large cohort studies suggesting better neonatal outcomes.⁵

We have observed a phenomenon of apparent oxytocin desensitization in patients receiving infusions of oxytocin prior to delivery. At the clinical level, this results in the need for accelerated doses of oxytocin to achieve adequate uterine tone. In a recently published study by Balki *et al.* using isolated human myometrium, pretreatment with oxytocin was shown to decrease oxytocin-induced myometrial contractions in a concentration- and time-dependent manner. The authors concluded that this is likely attributable to a phenomenon of oxytocin receptor desensitization.⁶

Nature tries to protect woman from uterine atony and postpartum hemorrhage. Endogenous oxytocin undergoes a pulsatile secretion. The amount released into the circulation does not change throughout pregnancy and early labour, but it increases during the last part of the second stage of labour. Within minutes of the crowning of the fetal head, endogenous oxytocin levels reach a peak and then plateau until delivery of the placenta when oxytocin levels then gradually decrease. Prostaglandins rise gradually in the first stage of labour, steeply during the second stage, and reach a peak immediately before and after the delivery of the placenta. Both of these hormones are responsible for endogenous contraction of the uterus after delivery, and these related hormonal physiological perturbations can make it somewhat confusing for studying the additive effect of peripartum pharmacologic interventions.

Oxytocin, an endogenous 9-amino acid polypeptide produced in the posterior pituitary, has been the first-line treatment of uterine atony for a number of years. As a gravid woman nears term, there is a significant increase in the number of high-affinity receptors for oxytocin. The exogenous form of the drug routinely used for deliveries worldwide is a synthetic preparation that closely mimics the effect of the endogenous form. Side effects of exogenous oxytocin include a minor anti-diuretic hormone (ADH-like effect with a small risk of dilutional hyponatremia, peripheral vasodilation with resulting hypotension, increase in heart rate, increases in pulmonary arterial pressure, and nonspecific electrocardiogram changes).

In recent years, we have seen an increased focus on the cardiovascular side effects of oxytocin. In 2002, a review of anesthesia-related causes of maternal death in the United Kingdom from 1997-1999 highlighted the adverse effects of bolus administration of oxytocin and prompted a number of studies to evaluate all effective dose (ED)₉₀ for bolus administration of oxytocin.⁷ Canadian investigators led the way.^{8,9} These investigations suggested that an ED₉₀ bolus dose of 0.35 U is efficacious, much lower than the traditional 5-10 U. For most clinicians, these low doses came as a surprise. In all these studies, an infusion of oxytocin was required to maintain uterine tone. Also noteworthy was the observation of a higher incidence of hypotension in the higher-dose oxytocin groups. The overall incidence of hypotension was approximately 30%. These findings were further supported by additional publications.^{10,11}

During the past decade, there has been growing interest in the use of carbetocin as a uterotonic. Carbetocin is a long-acting synthetic analogue of oxytocin that combines the safety profile of oxytocin with the sustained uterotonic activity of ergometrine. Currently, the drug is indicated for the prevention of uterine atony following Cesarean delivery. A series of randomized controlled trials indicates that a single intravenous injection of carbetocin 100 µg, when compared with intravenous oxytocin, significantly reduces the need for additional uterotonic interventions to maintain adequate uterine tone and prevent and treat excessive bleeding following Cesarean delivery.¹²⁻¹⁴ The profile and incidence of side effects appear to be similar to oxytocin. The incidence of hypotension after administration was high with both agents, approaching 50% in some studies. It was noteworthy, however, that no difference in blood loss was shown when comparing these two agents; however, in the oxytocin group, there was a higher need for rescue doses of uterotonic agents.

In 2009, the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada revised their clinical practice guideline on PPH to recommend carbetocin 100 µg given by slow intravenous bolus as the first-line agent for the prevention of uterine atony after Cesarean delivery.¹⁵ The source for recommending this dose remains unclear. With the high incidence of hypotension associated with this dose, it became a focus of investigators to determine if a lower dose could be both clinically efficacious and reduce side effects. In their first publication on this topic, the University of Toronto group compared doses of carbetocin from 80-120 µg in a randomized trial to determine the ED₉₅ of this agent. They found no differences in efficacy or side effects between the doses, although the 55% incidence of hypotension was noteworthy. The authors recommended further evaluation

at doses < 80 µg,¹⁶ prompting their current study in which they compared doses of carbetocin from 20–100 µg, once again in an attempt to determine the ED₉₅. Similar to their previous study, the investigators were unable to find any difference between the doses in regard to efficacy or side effect profile. In this cohort, their incidence of hypotension was again high at 42.5%. They concluded once again that they were unable to determine the ED₉₅ of the agent, and the high incidence of hypotension warranted further investigation of lower doses of carbetocin.

Two other recent studies focusing on a comparison of hemodynamic profiles with oxytocin 5 U and carbetocin 100 µg revealed no differences.^{17,18} Both studies showed an approximate 25 mmHg reduction in systolic blood pressure, lasting on average of approximately 2.5 minutes. Neither study was able to show differences in efficacy between the two drugs. Recent studies to assess the ED₉₅ of carbetocin and previous studies examining oxytocin clearly suggest that the doses in current use are higher than necessary. Surprisingly, however, the investigators in these studies have been unable as yet to show a significant reduction in side effects with reduction in dose. In this recent study evaluating carbetocin, the incidence of hypotension was similar at 42.5% despite lowering the dose from 100 to 20 µg. An earlier study from this institution looking at the minimal effective dose of oxytocin doses as low as 0.35 U still resulted in a 30% incidence of hypotension.⁸

In the study by Rosseland *et al.*, invasive monitoring was used during the administration of oxytocin, carbetocin, and placebo.¹⁸ These authors documented decreases in blood pressure at delivery in all groups; however, both oxytocin and carbetocin were associated with the greatest decreases in systolic arterial pressure. Similarly, patients in all three groups had an increase in cardiac output at delivery; however, percentage increases were greater in the oxytocin and carbetocin groups (82% and 96%, respectively) when compared with the placebo group at 43%. Surprisingly, stroke volume increased by 25% in the oxytocin and carbetocin groups but did not change in the placebo group, which may have been attributable to a pharmacologic mechanism for post-delivery increases in cardiac output rather than the long-held physiologic theory of autotransfusion as a primary adaptive mechanism.

So, why is there such a high level of interest and discussion on these agents? It is clear that these agents are critical in the reduction of uterine atony and, thus, postpartum hemorrhage and maternal death. Nevertheless, the risks associated with the uterotonic agents are equally apparent despite our search to determine minimal effective doses. The side effects are of relatively short duration and, for the most part, of little consequence to the average healthy parturient who has appropriate monitoring and

treatment with intravenous hydration and vasopressors. Even so, given the ever increasing population of high-risk parturients, use of these agents with currently recommended doses can have devastating consequences as a result of the hemodynamic alterations.¹⁹

The current investigation evaluating reduced dosing of carbetocin showed no benefit with respect to hemodynamic stability.²⁰ Nevertheless, efficacy data suggest further opportunity to study yet smaller doses or alternative methods of administering the agent. It remains to be determined which of these agents should be the “first-line” treatment, especially as pharmacoeconomic aspects must also be considered given the considerably higher direct costs of carbetocin. The ongoing related investigations from the University of Toronto group are important. With an alarming increase in postpartum hemorrhage due to uterine atony and the need for effective uterotonics – with favourable side effect profiles, in the correct dose, at the right time – it is important that we continue to address the devastating consequences of uterine atony and the unnecessarily high related worldwide incidence of hemorrhage-related maternal death.

Competing interests None declared.

Les interventions pharmacologiques de prise en charge de l'atonie utérine et des hémorragies maternelles associées: Quelle est la dose la plus efficace?

L'hémorragie demeure la principale cause de décès maternel et représente environ 34 % des 350 000 décès maternels rapportés annuellement dans le monde. En effet, chaque année, 120 000 décès sont attribuables aux hémorragies. Globalement, l'incidence de mortalité maternelle (IMM) est de 260/100 000, allant de < 5 dans les régions développées à > 1200 / 100 000 dans les pays à très faible revenu.¹ Dans les pays à faible revenu, l'hémorragie est la principale cause de décès maternel. Mais le problème n'est pas inexistant dans les pays développés. Entre 2008 et 2010, il y a eu 7,8 décès maternels par 100 000 accouchements au Canada chaque année.² À l'heure actuelle, l'hémorragie du post-partum (HPP) est la troisième cause de décès maternel au Canada, avec une IMM de 1,6/100 000. Aux États-Unis, l'IMM est bien plus élevée, atteignant 21/100 000 accouchements en

2010, une nette augmentation par rapport au chiffre de 13,1 enregistré en 2006. Aux États-Unis, les maladies emboliques, la pré-éclampsie et l'hémorragie demeurent d'importantes causes de décès maternel.

Les causes de l'hémorragie du post-partum sont nombreuses, mais la plus prévalente est l'atonie utérine. On pense que l'atonie utérine constitue l'étiologie dans plus de 70 % de tous les cas d'hémorragie du post-partum. La contribution de l'atonie utérine au décès maternel dû à l'hémorragie est difficile à déterminer. Dans une étude américaine récente examinant les données d'une vaste cohorte de patientes allant de 1995 à 2004 (876 641 admissions à l'hôpital pour des accouchements), 25 654 cas d'HPP ont été identifiés, et l'atonie utérine était responsable de 79 % de ces cas. Les chercheurs de cette étude ont découvert une importante association entre l'HPP et plusieurs complications graves, notamment l'insuffisance rénale aiguë, la coagulopathie et l'insuffisance respiratoire aiguë. Ces complications étaient probablement toutes la conséquence de l'hypovolémie et des transfusions massives qui se sont ensuivies. Dans cette cohorte, l'HPP secondaire à l'atonie utérine était également une source importante de mortalité maternelle, expliquant environ un cinquième de tous les décès de patientes en travail obstétrical. Lorsqu'ils ont comparé les tendances en matière d'HPP attribuable à l'atonie utérine, les chercheurs ont observé une augmentation de 27 % de l'incidence d'HPP due à l'atonie entre 1995 et 2004. Ce qui est troublant, c'est qu'ils n'ont pas réussi à identifier de facteurs de risque prénatals pour cette tendance: l'augmentation d'HPP ne pouvait pas s'expliquer en tenant compte de l'évolution des données démographiques maternelles, des comorbidités maternelles, ou du mode d'accouchement. Autre fait intéressant dans cette cohorte: on a observé que l'incidence d'HPP dues à d'autres causes, y compris à une rétention placentaire et à une coagulopathie, était demeurée relativement stable tout au long de l'étude. Les chercheurs ont également remarqué que l'HPP était plus répandue chez les patientes accouchant dans les hôpitaux appartenant au quartile inférieur en matière de nombre d'accouchements, comparativement à celles accouchant dans des hôpitaux du quartile supérieur, un facteur potentiellement lié à la prise en charge globale des cas d'hémorragie.³

En Irlande, une étude de cohorte de population d'une durée de 11 ans a rapporté des résultats semblables.⁴ Ce groupe a observé une augmentation globale de l'incidence d'HPP de 1,5 % en 1999 à 4,1 % en 2009, l'HPP atonique passant de 1,0 % en 1999 à 3,4 % en 2009. Ces tendances d'augmentation de l'incidence d'HPP atonique ont été observées indépendamment du mode d'accouchement, qu'il s'agisse d'accouchement vaginal, instrumental, par

césarienne urgente ou non urgente. Dans leur cohorte, des données portant sur 649 019 hospitalisations pour accouchement ont été colligées, et l'incidence d'HPP était de 2,6 %. Chez les patientes souffrant d'HPP, 75,7 % des cas ont été attribués à l'atonie utérine – un chiffre très proche de celui rapporté dans l'étude américaine. Les auteurs ont remarqué que l'incidence d'atonie comme cause d'HPP était constamment plus élevée lors d'accouchements impliquant une induction. L'incidence la plus faible d'HPP atonique a été observée dans les cas d'accouchements vaginaux non induits et, en règle générale, l'incidence la plus élevée dans les cas d'accouchements par césarienne suivant une induction. En outre, les auteurs ont observé que les cas d'HPP atonique étaient plus fréquents lors de césariennes urgentes que lors de césariennes non urgentes.

Ces observations ne sont pas surprenantes pour les personnes offrant des services anesthésiques au département d'obstétrique. En effet, nous avons tous remarqué une tendance à la hausse des inductions et des augmentations à l'oxytocine pour le travail obstétrical et un taux d'accouchement par césarienne augmentant rapidement au cours de la dernière décennie. Ces changements ont été motivés en grande partie par d'importantes études de cohorte suggérant de meilleurs pronostics néonataux.⁵

Chez les patientes recevant des perfusions d'oxytocine avant l'accouchement, nous avons observé un phénomène de désensibilisation apparente à l'oxytocine. D'un point de vue clinique, ce phénomène entraîne le besoin de doses d'oxytocine administrées de plus en plus rapidement pour obtenir un tonus utérin adéquat. Dans une étude de Balki *et coll.* publiée récemment, il a été démontré que le prétraitement à l'oxytocine d'un myomètre humain isolé réduisait les contractions myométriales induites par l'oxytocine de façon dépendante à la concentration et au temps. Les auteurs ont conclu que cette manifestation était probablement attribuable à un phénomène de désensibilisation des récepteurs à l'oxytocine.⁶

La nature essaie de protéger les femmes de l'atonie utérine et de l'hémorragie du post-partum. L'oxytocine endogène est sécrétée de façon pulsatile; la quantité libérée dans la circulation ne change pas tout au long de la grossesse, ni au début du travail obstétrical, mais elle augmente pendant la dernière partie du deuxième stade du travail. Au cours des minutes qui suivent l'apparition de la tête du fœtus, les niveaux d'oxytocine endogène atteignent un pic puis un plateau jusqu'à l'expulsion du placenta, moment où les concentrations d'oxytocine baissent graduellement. Les prostaglandines augmentent progressivement au cours du premier stade du travail obstétrical, plus rapidement pendant le second stade, puis atteignent un pic immédiatement avant et après l'expulsion

du placenta. Ces deux hormones sont responsables de la contraction endogène de l'utérus après l'accouchement, et ces perturbations physiologiques d'origine hormonale peuvent rendre l'étude de l'effet additif des interventions pharmacologiques périnatales plus difficile.

Depuis bien des années, l'oxytocine a été le traitement de première ligne de l'atonie utérine. L'oxytocine est un polypeptide endogène comportant neuf acides aminés et produite dans l'hypophyse postérieure. Alors que la femme enceinte approche du terme de sa grossesse, le nombre de récepteurs de haute affinité à l'oxytocine augmente considérablement. La forme exogène du médicament couramment utilisé pour les accouchements de par le monde est une préparation synthétique qui reproduit les effets de la forme endogène de l'oxytocine. Les effets secondaires de l'oxytocine exogène comprennent un léger effet hormonal antidiurétique (semblable à l'ADH) avec un faible risque d'hyponatrémie dilutionnelle, une vasodilatation périphérique entraînant de l'hypotension, une augmentation de la fréquence cardiaque, des augmentations de la pression artérielle pulmonaire et des modifications non spécifiques à l'électrocardiogramme.

Au cours des dernières années, on s'est intéressé de plus en plus aux effets secondaires cardiovasculaires de l'oxytocine. En 2002, un compte rendu examinant les causes de décès maternels liées à l'anesthésie au Royaume-Uni entre 1997 et 1999 a tiré la sonnette d'alarme concernant les effets défavorables de l'administration d'un bolus d'oxytocine; à la suite de ce compte rendu, plusieurs études ont été menées afin d'évaluer la dose efficace (DE)₉₀ pour l'administration de bolus d'oxytocine.⁷ Des chercheurs canadiens ont d'ailleurs ouvert le chemin.^{8,9} Ces recherches ont abouti à la proposition d'une DE₉₀ de 0,35 IU comme bolus efficace, une quantité bien plus faible que les 5-10 IU conventionnellement administrés. Pour la plupart des cliniciens, ces faibles doses étaient une surprise. Dans toutes ces études, une perfusion d'oxytocine était nécessaire pour maintenir le tonus utérin. Autre fait intéressant: on a remarqué une incidence plus élevée d'hypotension dans les groupes recevant une dose plus importante d'oxytocine. L'incidence globale d'hypotension était d'environ 30 %. Ces résultats ont été confirmés par d'autres publications.^{10,11}

Au cours des dix dernières années s'est développé un intérêt croissant pour l'utilisation de carbétocine comme agent utérotonique. La carbétocine est un analogue synthétique de l'oxytocine à action prolongée qui allie le profil d'innocuité de l'oxytocine et l'activité utérotonique soutenue de l'ergométrine. À l'heure actuelle, ce médicament est indiqué pour la prévention de l'atonie utérine après un accouchement par césarienne. Une série d'études randomisées contrôlées indique qu'une injection

intraveineuse unique de 100 µg de carbétocine réduit significativement le besoin d'interventions utérotoniques supplémentaires nécessaires à maintenir un tonus utérin adéquat et à prévenir et traiter les saignements excessifs après un accouchement par césarienne comparativement à l'oxytocine administrée par voie intraveineuse.¹²⁻¹⁴ Le profil et l'incidence des effets secondaires semblent comparables à ceux de l'oxytocine. L'incidence d'hypotension après administration était élevée avec les deux agents, approchant les 50 % dans certaines études. Toutefois, il est remarquable qu'aucune différence en matière de pertes sanguines n'a été démontrée lors de la comparaison de ces deux agents. Néanmoins, dans le groupe oxytocine, le besoin de doses de sauvetage d'agents utérotoniques était plus élevé.

En 2009, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada a révisé ses recommandations de pratique clinique concernant l'HPP. Désormais, elle recommande l'administration de 100 µg de carbétocine par bolus intraveineux lent en tant qu'agent de première ligne pour la prévention de l'atonie utérine après un accouchement par césarienne.¹⁵ L'origine de cette dose demeure incertaine. Étant donné l'incidence élevée d'hypotension associée à cette dose, les chercheurs ont alors essayé de déterminer si une dose plus faible pouvait à la fois être efficace d'un point de vue clinique et réduire les effets secondaires. Dans leur premier article à ce sujet, un groupe de l'Université de Toronto a comparé des doses de carbétocine allant de 80 à 120 µg dans une étude randomisée, afin de déterminer la DE₉₅ de cet agent. Les chercheurs n'ont trouvé aucune différence en matière d'efficacité ou d'effets secondaires entre les diverses doses. En revanche, l'incidence rapportée de 55 % d'hypotension mérite d'être soulignée. Les auteurs ont alors recommandé l'évaluation de doses < 80 µg,¹⁶ ce qui a motivé la réalisation de leur étude actuelle, dans laquelle ils ont comparé des doses de carbétocine allant de 20 à 100 µg, toujours dans le but de déterminer la DE₉₅. Tout comme dans l'étude précédente, les auteurs n'ont pas observé de différence entre les doses en ce qui touchait à leur efficacité ou à leur profil d'effets secondaires. Dans cette seconde cohorte, l'incidence d'hypotension était à nouveau élevée, allant jusqu'à 42,5 %. Une fois de plus, ces chercheurs ont conclu qu'ils ne pouvaient déterminer la DE₉₅ de l'agent et que l'incidence élevée d'hypotension justifiait l'évaluation de doses encore plus faibles de carbétocine.

Deux autres études récentes comparant les profils hémodynamiques de 5 unités d'oxytocine et de 100 µg de carbétocine n'ont pas révélé de différences entre les deux agents.^{17,18} Les deux études ont montré une réduction d'environ 25 mmHg de la tension artérielle systolique, durant environ 2,5 minutes en moyenne. Aucune de ces deux études n'a pu démontrer de différence en matière

d'efficacité de ces médicaments. Les études récentes évaluant la DE95 de la carbétocine et les études précédentes portant sur l'oxytocine suggèrent clairement que les doses utilisées à l'heure actuelle sont plus élevées que nécessaire. Toutefois, il est surprenant que dans ces études, à ce jour, les chercheurs ne soient pas parvenus à démontrer une réduction significative des effets secondaires avec une réduction de la dose. Dans cette étude récente évaluant la carbétocine, malgré la réduction de la dose de 100 µg à 20 µg, l'incidence d'hypotension est demeurée stable à 42,5 %. Dans une étude précédente provenant du même centre et s'intéressant à la dose efficace minimale d'oxytocine, des doses aussi basses que 0,35 U ont tout de même entraîné une incidence d'hypotension de 30 %.⁸

Dans l'étude de Rosseland *et coll.*, on a utilisé un monitoring effractif pendant l'administration d'oxytocine, de carbétocine et de placebo.¹⁸ Ces auteurs ont documenté des réductions de la tension artérielle lors de l'accouchement dans tous les groupes; toutefois, l'oxytocine et la carbétocine étaient toutes deux associées à des réductions de la tension artérielle systolique. De même, les patientes des trois groupes ont manifesté une augmentation du débit cardiaque lors de l'accouchement. En pourcentage cependant, ces augmentations étaient plus élevées dans les groupes oxytocine et carbétocine (82 et 96 %, respectivement) que dans le groupe placebo, à 43 %. Fait surprenant, le volume d'éjection a augmenté de 25 % dans les groupes oxytocine et carbétocine mais est demeuré stable dans le groupe placebo, ce qui pourrait être attribuable à un mécanisme pharmacologique plutôt que physiologique d'augmentation du débit cardiaque post-accouchement plutôt qu'à cause de la théorie longuement tenue de l'autotransfusion comme mécanisme primaire d'adaptation.

Par conséquent, pourquoi ces agents méritent-ils qu'on s'y intéresse et qu'on en discute? Il est évident que ces agents sont essentiels à la réduction de l'atonie utérine et donc, de l'hémorragie du post-partum et des décès maternels. Toutefois, les risques associés aux agents utérotoniques sont tout aussi clairs, malgré nos efforts pour découvrir des doses efficaces minimales. Les effets secondaires sont d'une durée relativement courte et, pour la plupart, de peu de conséquence pour la parturiente typique en bonne santé qui bénéficie d'un monitoring adapté et d'un traitement intraveineux d'hydratation et de vasopresseurs. Toutefois, étant donné la population sans cesse croissante de parturientes à risque élevé, l'utilisation de ces agents aux doses actuellement recommandées peut avoir des conséquences dramatiques en raison des modifications hémodynamiques qu'ils entraînent.¹⁹

L'étude actuelle, évaluant des doses réduites de carbétocine, n'a montré aucun avantage en termes de

stabilité hémodynamique.²⁰ Cependant, les données d'efficacité suggèrent qu'il y a là une autre occasion d'étudier des doses encore plus faibles ou d'autres méthodes d'administration de l'agent. Il reste à déterminer lequel de ces agents devrait constituer le traitement de « première ligne », particulièrement étant donné qu'il faut aussi tenir compte des aspects pharmaco-économiques en raison des coûts directs considérablement plus élevés de la carbétocine. Les études en cours du groupe de recherche de l'Université de Toronto sont importantes. Étant donné l'augmentation alarmante des hémorragies du post-partum dues à l'atonie utérine, le besoin d'agents utérotoniques efficaces et présentant des profils d'effets secondaires favorables, à la bonne dose et au bon moment, est considérable. Il est crucial que nous continuions à nous intéresser aux conséquences dévastatrices de l'atonie utérine et de l'incidence inutilement élevée, à l'échelle mondiale, de décès maternels liés aux hémorragies.

Conflits d'intérêt Aucun.

References

1. World Health Organization, Unicef, UNFPA, The World Bank. Trends in Maternal Mortality 1990 to 2008: Estimates developed by WHO, Unicef, UNFPA and The World Bank. Geneva: World Health Organization 2010. Available from URL: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241500265/en/> (accessed August 2013).
2. Public Health Agency of Canada. Maternal Mortality in Canada. Available from URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/maternal-maternelle/mortality-mortalite/index-eng.php> (accessed August 2013).
3. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010; 110: 1368-73.
4. Lutomski JE, Byrne BM, Devane D, Greene RA. Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population based cohort study. *BJOG* 2012; 119: 306-14.
5. Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, et al. Systematic review: elective induction of labor versus expectant management of pregnancy. *Ann Intern Med* 2009; 151: 252-63.
6. Balki M, Erik-Soussi M, Kingdom J, Carvalho JC. Oxytocin pretreatment attenuates oxytocin-induced contractions in human myometrium in vitro. *Anesthesiology* 2013; DOI: [10.1097/aln.0b013e318297d347](https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318297d347).
7. Thomas TA, Cooper GM, Editorial Board of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from Why Mothers Die 1997-1999, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *Br J Anaesth* 2002; 89: 499-508.
8. Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, Windrim R. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1005-10.
9. George RB, McKeen D, Chaplin AC, McLeod L. Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing cesarean delivery. *Can J Anesth* 2010; 57: 578-82.

10. *Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, Riley ET, Carvalho B.* Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2010; 104: 338-43.
11. *Stephens LC, Bruessel T.* Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 247-52.
12. *Su LL, Chong YS, Samuel M.* Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD005457.
13. *Larciprete G, Montagnoli C, Frigo M, et al.* Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage. *J Prenat Med* 2013; 7: 12-8.
14. *Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, et al.* Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 2010; 117: 929-36.
15. *Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, et al; Clinical Practice Obstetrics Committee; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.* Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 980-93.
16. *Cordovani D, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC.* Carbetocin at elective cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can J Anesth* 2012; 59: 751-7.
17. *Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D.* Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG* 2011; 118: 1349-56.
18. *Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, Stubhaug A, Langesaeter E.* Changes in blood pressure and cardiac output during cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology* 2013; DOI: [10.1097/ALN.0b013e31829416dd](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829416dd) Apr 17.
19. *Svanstrom MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Naslund U, Balfors EM.* Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth* 2008; 100: 683-9.
20. *Anandakrishnan S, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC.* Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose, part 2. *Can J Anesth* 2013; 60: this issue. DOI: [10.1007/s12630-013-0028-2](https://doi.org/10.1007/s12630-013-0028-2).