

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

ŒDÈME AIGU DU POUMON ET TRAITEMENT PAR TOCOLYTIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

HARDY PY (1), DEPIERREUX F (2), FERRETTI C (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'une patiente traitée par nifédipine puis par atosiban pour une menace d'accouchement prématuré qui développe un œdème aigu du poumon non cardiogénique. La gravité des symptômes et de l'hypoxémie ont mené à une césarienne en urgence et une hospitalisation aux soins intensifs. Ce cas clinique nous permet de faire une revue de littérature et d'aborder les différents diagnostics différentiels à évoquer et rechercher face à une dyspnée aiguë survenant chez une femme enceinte et la prise en charge d'un œdème pulmonaire aigu dans de telles circonstances. Les mécanismes physiopathologiques qui sont à l'origine de cette affection et l'implication du traitement tocolytique seront également discutés.

MOTS-CLÉS : Œdème aigu du poumon - Tocolyse - Inhibiteur calcique - Nifédipine - Atosiban

ACUTE PULMONARY EDEMA AND TOCOLYTIC THERAPY IN PREGNANT WOMEN : CLINICAL CASE AND REVIEW OF LITERATURE.

SUMMARY : We report the case of a pregnant woman, treated by nifedipine and next by atosiban for premature labour, who develop an acute pulmonary edema. The severity of symptoms and hypoxemia lead the patient to a cesarean and next to the intensive care hospitalization. This clinical case allow us to make a review of literature and reminds us the differential diagnosis to look for during an acute dyspnea in a pregnant woman and the treatment of acute pulmonary edema in these circumstances. The pathophysiological mechanisms which are at the origins of this condition and the implication of the tocolytic treatment will also be discussed.

KEYWORDS : Pulmonary edema - Tocolysis - Calcium channel blockers - Nifedipine - Atosiban

INTRODUCTION

Différents médicaments sont utilisés comme tocolytiques chez des patientes qui présentent une menace d'accouchement prématuré (MAP). Trois principales classes thérapeutiques sont utilisées en première ligne, avec une efficacité qui semble comparable: les β -mimétiques, les inhibiteurs calciques et les antagonistes de l'ocytocine (1). Leur utilisation retarde l'accouchement et permet l'administration de corticoïdes, dans le but d'accélérer la maturation pulmonaire du fœtus, et le transfert de la patiente dans une institution de troisième ligne si cela s'avère nécessaire. Les antagonistes calciques ont tendance à être plus largement utilisés, car responsables de moins d'effets secondaires que les β -mimétiques (2, 3). Leur utilisation, en association avec des corticostéroïdes, chez des patientes aux multiples changements physiologiques engendrés par la grossesse, peut potentiellement entraîner des manifestations indésirables, dont l'œdème aigu du poumon (OAP), qui occu-

CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'une patiente de 43 ans, nullipare, dont le seul antécédent est une hypothyroïdie suppléée par 50 μ g de lévothyroxine. Elle a été transférée dans notre unité de soins intensifs après une césarienne sous anesthésie générale, réalisée en urgence pour cause d'hypoxémie et de rupture prématurée des membranes.

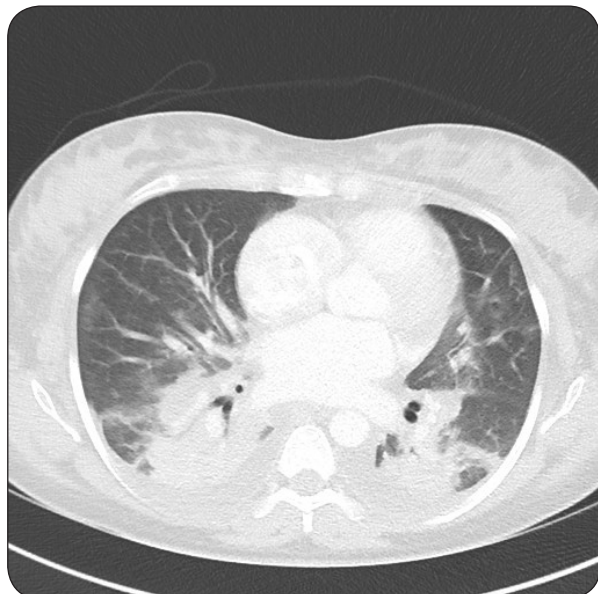
La patiente, hospitalisée depuis deux jours au sein d'un autre établissement pour une MAP avec rupture des membranes à 34 semaines d'aménorrhée, a été traitée par nifédipine dans un but tocolytique lors de son premier jour d'hospitalisation. Elle a également reçu de la bêtaméthasone pour la maturation pulmonaire du fœtus. Le deuxième jour, le traitement a été poursuivi et une seconde molécule tocolytique s'y est ajoutée : l'atosiban. Elle présente, au cours de cette deuxième journée, une dyspnée de repos avec désaturation à l'air ambiant ainsi qu'une tachycardie aux alentours de 120 par minute. Il est alors décidé de transférer la patiente au sein de notre institution qui comporte une unité de «maternal intensive care» ainsi qu'un centre de néonatalogie. Lors de son transfert médicalisé, la patiente est perfusée par un litre de liquide cristalloïde. La clinique et les tests biologiques réalisés lors de l'hospitalisation de la patiente n'évoquent ni une pneumopathie infectieuse, ni une pré-éclampsie; dès lors, une embolie pulmonaire est suspectée. Un CT-scan

(1) Assistant, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Liège, Belgique.

(2) Assistant, Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Anesthésiste-Réanimateur, Chef de Service des Soins intensifs, Centre Hospitalier Luxembourgeois, Luxembourg.

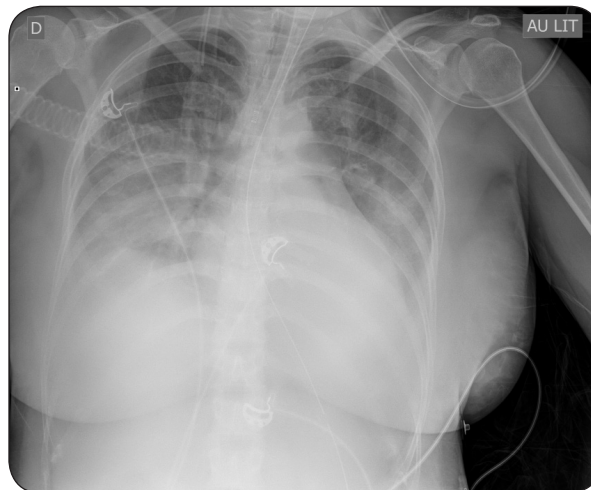
Figure 1. Coupe transversale d'un CT scanner thoracique montrant la présence d'épanchements pleuraux ainsi que des images en verre dépoli, évocatrices d'un œdème aigu du poumon.



thoracique est réalisé avec un tablier de plomb disposé sur l'abdomen de la patiente (Figure 1). Des épanchements pleuraux ainsi que des images en verre dépoli, évoquant un œdème aigu du poumon, sont visualisés. Rapidement, la symptomatologie de la patiente s'aggrave et le monitoring fœtal démontre des épisodes de bradycardie. La réalisation d'une césarienne est décidée par l'équipe des obstétriciens. Elle est ensuite transférée dans notre unité de soins intensifs.

À son arrivée en réanimation, la patiente est sédaturée, intubée et nécessite une FiO₂ de 80 % pour maintenir une saturation à 96 % avec une PaO₂ à 90 mmHg. L'examen clinique met en évidence une hypoventilation et des crépitations aux deux bases pulmonaires ainsi que des œdèmes des membres inférieurs prenant le godet. Une cardiomyopathie du peripartum est rapidement suspectée et une échographie cardiaque transthoracique est réalisée. Celle-ci montre une fonction du ventricule gauche normale (fraction d'éjection calculée à 70 %), une fonction du ventricule droit normale, aucune anomalie de la cinétique segmentaire, l'absence d'hypertrophie ventriculaire, l'absence de dilatation des cavités cardiaques, l'absence de shunt interauriculaire ou interventriculaire, l'absence de valvulopathie, ainsi que l'absence d'épanchement péricardique. Aucune hypertension artérielle pulmonaire n'est mise en évidence. L'échographie des plèvres dévoile des épanchements pleuraux bilatéraux.

Figure 2. Radiographie thoracique de face, montrant une surcharge hydrique et des épanchements pleuraux, lors de l'admission de la patiente aux soins intensifs.

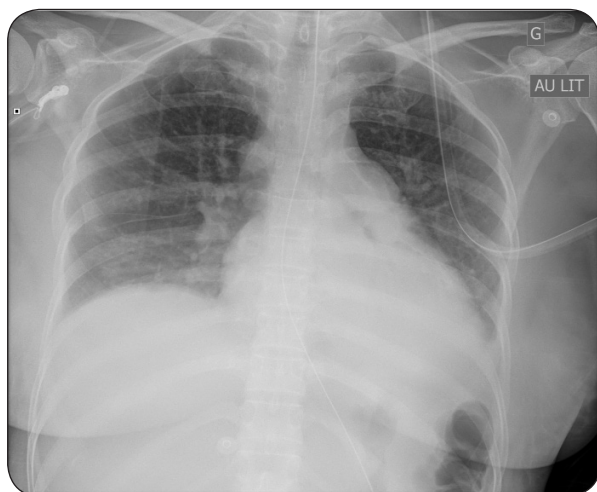


Un électrocardiogramme avec 12 dérivations est réalisé et ne met en évidence aucune anomalie. Une radiographie thoracique (Figure 2) est également réalisée et révèle une surcharge hydrique ainsi que des épanchements pleuraux.

L'analyse biologique à l'admission démontre une anémie modérée à 8,8 gr/dl d'hémoglobine, une fonction rénale normale, l'absence de troubles ioniques, des enzymes hépatiques dans les normes ainsi qu'un taux de plaquettes normal. La leucocytose, le taux de C-réactive protéine et de pro-calcitonine sont normaux, de même que la troponine, la créatinine kinase ainsi que la myoglobine. Le NT-proBNP est dosé à 169 pg/ml (N < 300 pg/ml). Les tests pour les antigènes urinaires pour *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila* et les sérologies pour *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* sont réalisés : ils s'avéreront tous négatifs.

Devant le tableau d'OAP et l'élimination des autres diagnostics différentiels, un traitement par restriction des apports hydriques et par diurétique de l'anse (furosémide) en intraveineux est débuté. L'évolution est vite favorable. Une majoration importante de la diurèse et une balance hydrique négative sont rapidement observées, faisant régresser l'œdème pulmonaire. Les échanges gazeux alvéolaires s'améliorent et le rapport PaO₂/FiO₂, qui était calculé à 112,5 à l'admission, évolue à 250 le premier jour puis à 300 le lendemain. La patiente est extubée le deuxième jour de son hospitalisation en réanimation et pourra regagner la maternité le troisième jour.

Figure 3. Radiographie thoracique de face après 2 jours de traitement, démontrant la régression des signes de l'œdème pulmonaire aigu.



La réalisation d'une nouvelle radiographie thoracique montre une nette régression des épanchements pleuraux (Figure 3). Une échographie cardiaque de contrôle est réalisée le troisième jour et ne révèle toujours aucune anomalie. Les enzymes cardiaques sont restées dans les normes. Le NT-proBNP est dosé à 241 pg/ml puis à 153 pg/ml les jours suivants. Ces examens nous permettent d'éliminer une cardiomyopathie du peripartum. Un diagnostic d'OAP induit par la prise de tocolytiques et de corticostéroïdes est, dès lors, retenu.

DISCUSSION

Une insuffisance respiratoire aiguë survenant chez une patiente enceinte représente une urgence vitale pour elle-même et pour le fœtus. L'embolie pulmonaire, la pneumopathie infectieuse et l'OAP sont les principaux diagnostics différentiels à évoquer et rechercher.

Une étude rétrospective, réalisée sur plus de 60.000 patientes enceintes, montre que la survenue d'OAP se produit dans approximativement 0,08% des grossesses. Il est principalement lié à une cardiomyopathie (insuffisance valvulaire, cardiomyopathie du peripartum), une crise pré-éclampsique, une surcharge hydrique ou encore une administration de tocolytiques en cas de MAP (4). Une autre étude rétrospective effectuée dans le service de réanimation de Montreuil en France montre que 12 des 485 femmes enceintes admises en réanimation (2,5%) ont été hospitalisées pour OAP sur

prise de tocolytiques dont 4 sont décédées des suites de cette pathologie (5). D'autres publications reprennent les tocolytiques, en particulier l'utilisation de plusieurs classes de tocolytiques, parmi une série d'autres facteurs de risque indépendants de survenue d'un OAP, tels que l'administration de corticostéroïdes, le tabagisme, la transfusion de produits sanguins, la gémellarité, une rupture prématurée de la poche des eaux (6,7). Dans ces études, les tocolytiques administrés et impliqués étaient presque toujours des β -mimétiques. Ces dernières années, toutefois, plusieurs rapports de cas nous font part d'OAP survenant également chez des parturientes traitées par antagonistes calciques (8,9) ou par antagonistes de l'ocytocine (10) ainsi que lors de l'administration de magnésium (11).

Dans le cas présent, après exclusion d'une pneumopathie infectieuse, d'une cardiomyopathie ainsi que d'une embolie pulmonaire, nous avons conclu à un OAP survenu dans les suites d'un traitement par tocolytiques administrés dans un contexte de MAP. La patiente a, en effet, reçu une double thérapie à visée tocolytique, un traitement par corticostéroïdes ainsi qu'un remplissage vasculaire. Tous ces éléments ont concouru à la création de l'OAP et de la détresse respiratoire.

Une fois le diagnostic établi, le traitement recommandé consiste en une diminution du remplissage vasculaire, un traitement par diurétique, une oxygénation adéquate aidée par une ventilation mécanique non-invasive ou une ventilation invasive selon l'état clinique du patient, ainsi que le changement de molécule de tocolyse ou l'arrêt total du traitement tocolytique (5). La décision de césarienne sera établie au cas par cas, en concertation avec l'équipe des obstétriciens et en regard du monitoring fœtal.

La question des mécanismes physiopathologiques et pharmacologiques aboutissant à la formation d'un OAP chez les parturientes en MAP mérite d'être discutée. Premièrement, rappelons les quatre éléments physiopathologiques qui concourent à la création d'un OAP : l'augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires pulmonaires, la diminution de la pression oncotique intra-vasculaire, une perméabilité vasculaire augmentée et une clairance lymphatique diminuée. Deuxièmement, il faut souligner quelques-uns des multiples changements physiologiques qui surviennent chez la femme enceinte et qui peuvent participer, dans une situation de déséquilibre, à la survenue d'un OAP et d'une détresse respiratoire. La grossesse est caractérisée par une augmentation du débit cardiaque et du volume plasmatique,

ainsi que par une tachycardie et une diminution du temps de diastole. Ces changements participent, de concert, à une augmentation des pressions hydrostatiques dans la circulation pulmonaire. Le taux d'albumine diminue, abaissant la pression oncotique dans les vaisseaux sanguins. La capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire (CRF) diminue également. Une augmentation de la consommation d'oxygène et une augmentation du travail respiratoire sont aussi observés (12).

Une explication pharmacologique de l'implication des β -mimétiques dans la survenue d'un OAP a été proposée (7). L'augmentation de la fréquence cardiaque qu'ils entraînent induit une diminution du temps diastolique supplémentaire avec, pour répercussion, une augmentation des pressions hydrostatiques dans la circulation pulmonaire. Ces répercussions, couplées à une perfusion hydrique abondante pour l'administration du médicament, ont été incriminées dans le développement de l'OAP. Quant aux antagonistes calciques, une augmentation de la perméabilité capillaire a été évoquée, mais sans preuve évidente (8). La tachycardie réflexe, induite par leur effet vasodilatateur et diminuant le temps de diastole, de la même façon que les β -mimétiques, a également été mise en cause (13). Ils concourent également à l'aggravation de l'hypoxémie par l'effet inhibiteur qu'ils exercent sur le phénomène de vasoconstriction pulmonaire hypoxique. En effet, l'inhibition de ce phénomène augmente l'effet shunt en permettant la perfusion des alvéoles non ventilées (14). Enfin, les antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines sont connus pour exercer un effet inotrope négatif. Enfin, les corticostéroïdes, quant à eux, induisent une rétention hydrosodée qui participe également à la survenue d'un OAP (6).

Toutefois, le mécanisme physiopathologique exact est encore débattu et d'autres auteurs

proposent des hypothèses différentes. Pour G. Akerman et ses collaborateurs de l'hôpital Cochin (Paris) (15), la responsabilité des antagonistes calciques dans la survenue d'un OAP est peu probable. Ils formulent l'hypothèse que la MAP est la conséquence de conditions morbides, qui, dès lors qu'elles s'associent à l'administration d'un traitement par des corticostéroïdes et une perfusion de liquide, donnent naissance à l'OAP. La décompensation clinique qui s'ensuit est d'autant plus favorisée par la mise en route concomitante du traitement par tocolytiques, mais, selon ces auteurs, ceux-ci ne représentent pas l'étiologie même de cet OAP (15). Cette conclusion s'appuie, entre autres arguments, sur le fait que, dans la littérature, des cas d'OAP sont décrits avec plusieurs molécules tocolytiques aux mécanismes d'action sensiblement différents (8, 10, 11).

CONCLUSION

La genèse de l'OAP chez ces patientes en MAP est donc très probablement multifactorielle. En effet, aux changements physiologiques de la gestation cités précédemment viennent s'ajouter l'utilisation de molécules tocolytiques, de corticostéroïdes et la perfusion de liquides cristalloïdes. Le nombre de patientes prises en charge pour des MAP est important alors que l'OAP représente une complication rare. Toutefois, il convient de rester vigilant et de se montrer attentif aux signes précoces de détresse respiratoire lorsqu'un traitement par corticostéroïdes et tocolytiques est instauré. Pour éviter la survenue d'un OAP lors d'un traitement pour une MAP, il serait donc opportun d'éviter les associations de différentes classes de tocolytiques, de privilégier la voie d'administration orale et de limiter les apports liquidiens intraveineux.

BIBLIOGRAPHIE

1. D'ercole C, Bretelle F, Shojai R, et al.— Tocolysis: indications and contraindications. When to start and when to stop. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2002, **31**, 5S84-5S95.
2. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, et al.— Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, CD002255, doi:10.1002/14651858.CD002255.pub2
3. Carbonne B, Tsatsaris V.— Which tocolytic drugs in case of preterm labor ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2002, **31**, 5S96-5S104.
4. Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, et al.— Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2003, **101**, 511–515.
5. Mémain N, Chelha R, Bailly J, et al.— Œdème aigu du poumon (OAP) sous tocolytiques en réanimation. *Rev Mal Respir*, 2005, **22**, 73.
6. Ogunyemi D.— Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, **133**, 143–147.
7. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, et al.— Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*, 2009, **338**, b744.
8. Bal L, Thierry S, Brocas E, et al.— Pulmonary edema induced by calcium-channel blockade for tocolysis. *Anesth Analg*, 2004, **99**, 910–911.
9. Vaast P, Dubreucq-Fossaert S, Houfflin-Debarge V, et al.— Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy for premature labour; Report of five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, **113**, 98–99.
10. Wright GA, Levy DM.— Atosiban and non-cardiogenic pulmonary oedema. *Int J Obstet Anest*, 2012, **21**, 98.
11. Samol JM, Lambers DS.— Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol*, 2005, **192**, 1430–1432.
12. Fournié A, Laffitte A, Parant O, et al.— Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. *EMC Obstétrique*, 1999, doi:5-008-A-10.
13. Noda T, Yaginuma T, O'Rourke MF, et al.— Effects of nifedipine on systemic and pulmonary vascular impedance in subjects undergoing cardiac catheterization. *Hypertens Res*, 2006, **29**, 505–513.
14. Cotte J, D'Aranda E, Esnault P, et al.— Nicardipine induced hypoxia: role of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Rev Pneumol Clin*, 2012, **68**, 221–224.
15. Akerman G, Mignon A, Tsatsaris V, et al.— Pulmonary edema during calcium-channel blockers therapy : role of predisposing or pharmacologic factors? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2007, **36**, 389–392.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Hardy Pierre-Yves, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : pyhardy@student.uliege.be