



Cas clinique

État de choc sévère après injection de protamine chez un nouveau-né durant une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

Severe shock after protamine infusion in a neonate undergoing cardio pulmonary bypass

N. Joram ^{a,*}, N. Benbrik ^b, A. De Windt ^c, H. Colas ^d, J.M. Liet ^a

^a Unité de réanimation pédiatrique, pôle Femme-Enfant-Adolescent, CHU de Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes, France

^b Service de cardiologie pédiatrique, pôle Femme-Enfant-Adolescent, CHU de Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes, France

^c Service d'anesthésie pédiatrique, pôle Femme-Enfant-Adolescent, CHU de Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes, France

^d Service de pédiatrie générale, allergologie, pôle Femme-Enfant-Adolescent, CHU de Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 15 juillet 2013

Accepté le 2 septembre 2013

Mots clés :

Nouveau-né
Protamine
Choc

Keywords:

Neonate
Protamine
Shock

RÉSUMÉ

Les états de choc au décours d'une injection de protamine sont rares. Nous rapportons le cas d'un nouveau-né de 6 jours ayant présenté des hypotensions sévères récidivantes après injections de protamine dans le cadre d'une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. La physiopathologie de ces réactions est complexe et dans le cas décrit, le mécanisme ne semble pas anaphylactique.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Shock after protamine infusion are rare. We report here the case of a 6-day-old boy having presented severe and recurring hypotensions after protamine infusions during cardiac surgery under cardio pulmonary bypass. The physiopathology of these reactions is complex and, in the presented case, involved mechanism may not be anaphylactic.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La protamine est utilisée en pratique courante en chirurgie cardiaque adulte et pédiatrique afin d'antagoniser, en fin de procédure, l'effet anticoagulant de l'héparine nécessaire à la circulation extracorporelle (CEC). Même s'il s'agit d'un traitement bien toléré, il est occasionnellement accompagné d'effets indésirables parfois graves [1]. Sur le plan cardiovasculaire, le signe le plus fréquemment observé est une hypotension par vasoplégie ou par hypertension artérielle pulmonaire [2,3]. Dans le cadre de la chirurgie cardiaque adulte, les réactions sévères suite à une injection de protamine ont fait l'objet de nombreux rapports de cas et leur incidence se situe aux alentours de 5 % [1]. En pédiatrie, la seule étude publiée retrouvait une incidence d'hypotensions après injection de protamine durant une CEC proche de 2 % [4]. La

population néonatale dans cette étude n'était pas détaillée et aucun cas de choc sévère en période néonatale n'a, à ce jour, été spécifiquement rapporté. Nous rapportons le cas d'un nouveau-né ayant présenté une hypotension sévère au décours d'une injection de protamine durant une chirurgie cardiaque sous CEC.

2. Observation

Un nouveau-né à terme, avec un de poids de naissance de 3 kg ayant fait l'objet d'un diagnostic anténatal de transposition des gros vaisseaux avec communication interventriculaire a été opéré sous CEC à l'âge de 6 jours. Les antécédents de la mère faisaient état d'une allergie au latex. L'anamnèse préopératoire était sans aucune particularité et le geste chirurgical s'est déroulé sans difficulté malgré la présence d'un ostium coronaire unique, avec une durée de clampage aortique de 93 minutes. Le sevrage de la CEC n'a, lui non plus, fait l'objet d'aucune difficulté avec un support inotrope par milrinone à la dose de 0,5 µg/kg/min et adrénaline à la dose de 0,1 µg/kg/min. Les gaz du sang de fin de CEC retrouvaient un pH à

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.joram@chu-nantes.fr (N. Joram).

7,29, une PCO_2 à 37 mmHg, des bicarbonates à 17 mmol/L, une saturation veineuse centrale en oxygène ($ScVO_2$) à 78 % et une lactacidémie à 7 mmol/L. Après décanulation, l'enfant a reçu 25 mg de protamine afin d'antagoniser les 25 mg d'héparine reçus durant la CEC. Au décours immédiat de cette injection, il a présenté une chute brutale et sévère de la pression artérielle moyenne de 40 à 20 mmHg réfractaire à l'expansion volémique par produits sanguins et à l'injection d'adrénaline, nécessitant un massage cardiaque interne. Cette hypotension a été ensuite suivie d'un passage en fibrillation ventriculaire traitée par choc électrique interne, puis a motivé la reprise de l'assistance circulatoire accompagnée d'une nouvelle injection de 15 mg d'héparine. Les gaz du sang au décours de cet épisode retrouvaient un pH à 7,04, une PCO_2 à 48 mmHg, des bicarbonates à 13 mmol/L, une $ScVO_2$ à 76 % et une lactacidémie supérieure à 15 mmol/L. Après amélioration de l'hémodynamique, une seconde tentative de sevrage de la CEC a été réalisée avec une bonne tolérance hémodynamique. Après nouvelle ablation des canules, l'enfant a reçu 15 mg de protamine se soldant à nouveau par une hypotension sévère dans les minutes suivantes et nécessitant un massage cardiaque interne. Devant l'absence d'amélioration hémodynamique, l'enfant a été mis sous assistance circulatoire par ECMO. Les suites ont été marquées par une hémorragie massive ayant nécessité de multiples transfusions en culots globulaires, plasma frais congelé et concentrés plaquettaires, une injection de facteur VII activé et trois chirurgies d'hémostase. L'ECMO a pu être sevrée 3 jours après l'intervention après une coronarographie éliminant une sténose coronarienne résiduelle. Au décours, il a présenté une médiastinite à *Staphylococcus haemolyticus* et une défaillance multiviscérale. L'enfant est décédé 8 jours après sa chirurgie.

L'autopsie réalisée au décours n'a pas retrouvé d'arguments en faveur d'un processus ischémique. L'orifice coronaire unique était bien visible et les artères coronaires paraissaient bien perméable.

Les dosages d'histamine et de tryptase sérique réalisés au bloc opératoire dans l'heure suivant le choc au décours de la première injection de protamine montraient des taux peu élevés, respectivement de 3,7 nmol/L et de 5,69 µg/L. Quatorze heures plus tard, les dosages étaient respectivement de 2,1 nmol/L et 4,15 µg/L.

L'analyse de l'imputabilité de la protamine réalisée par le service de pharmacologie clinique selon la méthode française actualisée a fait état d'un score C3S2B4 correspondant à une chronologie « vraisemblable », une sémiologie « plausible » et un effet bien décrit avec ce médicament [5].

3. Discussion

Nous rapportons un cas rare de choc néonatal suite à une injection de protamine. L'imputabilité des hypotensions à la protamine est discutable, mais la cinétique et la sémiologie des épisodes sont très en faveur d'un lien entre les deux. La chronologie des événements a été similaire après les 2 injections de protamine, avec une hypotension sévère et brutale dans les minutes suivant l'administration du traitement sans autre étiologie évidente. Un score d'imputabilité C3S2B4 a été fixé par le service de pharmacovigilance. Cette méthode française, récemment réactualisée par un cercle de réflexion associant des pharmacovigilants du réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance, des membres de l'industrie pharmaceutique, et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est un outil d'évaluation du niveau de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Elle permet de déterminer un score incluant 2 critères d'imputabilité intrinsèque (chronologique et sémiologique) comprenant 5 à 7 niveaux et une nouvelle cotation bibliographique permettant de distinguer le caractère

attendu/inattendu de l'effet et l'introduction d'un score d'information [5].

Dans ce contexte, les mécanismes physiopathologiques potentiels de l'hypotension décrits dans la littérature sont divers. Chez cet enfant, le mécanisme retenu était une vasoplégie. En effet, il n'existait pas d'argument clinique pour une hypovolémie, car il ne présentait pas de saignement abondant à ce moment et le remplissage des cavités cardiaques jugé par le chirurgien était satisfaisant. Une dysfonction myocardique initiale en particulier ischémique semble également peu probable. Le passage en fibrillation ventriculaire paraît en effet secondaire à l'hypotension sévère et non l'inverse car cette dernière a débuté alors que le rythme cardiaque était sinusal et le chirurgien n'a, là encore, pas constaté d'hypo contractilité myocardique au début du choc. De plus, la coronarographie, réalisée à j3 de la chirurgie, ne mettait pas en évidence de sténose coronaire résiduelle et l'autopsie ne montrait rien en faveur d'un phénomène ischémique. Enfin, l'hypothèse d'une poussée d'hypertension artérielle pulmonaire est peu probable en raison de l'absence de réponse aux manœuvres adaptées (hyperventilation, hyperoxygénation, traitement par monoxyde d'azote[NO]) et de l'absence de dilatation ventriculaire droite.

Différents mécanismes physiopathologiques de cette vasoplégie sont décrits dans la littérature : réaction anaphylactique, toxicité directe ou vasorelaxation par la voie NO [2,6,7]. Le plus fréquemment évoqué est une réaction anaphylactique médiée par les IgE. Ce type de réaction est exceptionnel chez le nouveau-né en raison de l'absence d'exposition préalable à l'allergène. Elle est cependant possible par le biais d'un passage transplacentaire d'IgE maternels. Les dosages de trypsine et d'histamine réalisés dans l'heure suivant la seconde injection de protamine ne sont pas en faveur d'une réaction anaphylactique. Lors de ce type de réactions, ces dosages augmentent brutalement dans l'heure suivant le contact avec l'allergène [8–10]. Dans une étude chez le rat, Takakura et al. [2] se sont intéressés à la vasorelaxation par la voie du monoxyde d'azote après injection de protamine. Il a démontré que la protamine et le complexe protamine-héparine provoquaient au niveau de l'aorte thoracique la libération de NO via la NO synthase inducible. La NO synthase étant induite durant la CEC, cette production de NO peut expliquer la vasoplégie et donc l'hypotension [11]. En effet, le NO induit une vasodilatation par stimulation de la production de GMP cyclique via la guanylate cyclase. En cas de choc, après injection de protamine, un traitement par bleu de méthylène, inhibiteur de la guanylate cyclase, a fait l'objet de rapports de cas chez l'adulte, mais aucune publication ne rapporte son utilisation dans ce contexte précis chez l'enfant [12,13]. Cependant, compte tenu de la gravité potentielle et de la rareté de cette pathologie, ce traitement doit être considéré y compris en pédiatrie en cas de réaction sévère au décours d'une injection de protamine.

4. Conclusion

Nous rapportons une observation rare de choc au décours d'une injection de protamine chez un nouveau-né durant une chirurgie cardiaque sous CEC. L'imputabilité de la protamine est très probable dans cet état de choc et différents mécanismes physiopathologiques sont possiblement impliqués. Cependant, un phénomène anaphylactique semble peu probable et une vasoplégie induite par la voie du NO semble la plus plausible.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Kimmel SE, Sekeres M, Berlin JA, Ellison N. Mortality and adverse events after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002;94:1402–8.
- [2] Takakura K, Mizogami M, Fukuda S. Protamine sulfate causes endothelium-independent vasorelaxation via inducible nitric oxide synthase pathway. *Can J Anaesth* 2006;53:162–7.
- [3] Cao Y, Shioi K, Narumiya C, Aoyama T, Mase T, Nagata Y. Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Kyobu Geka* 2000;53:390–5.
- [4] Seifert HA, Jobes DR, Ten Have T, Kimmel SE, Montenegro LM, Steven JM, et al. Adverse events after protamine administration following cardiopulmonary bypass in infants and children. *Anesth Analg* 2003;97:383–9.
- [5] Cercle de Reflexion sur l'Imputabilité, Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, et al. Update of the French drug reaction assessment method. *Thérapie* 2011;66:517–25.
- [6] Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. *Heart Lung* 1999;28:418–28.
- [7] Wakefield TW, Ucros I, Kresowik TF, Hinshaw DB, Stanley JC. Decreased oxygen consumption as a toxic manifestation of protamine sulfate reversal of heparin anticoagulation. *J Vasc Surg* 1989;9:772–7.
- [8] Payne V, Kam PC. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004;59:695–703.
- [9] Takenoshita M, Sugiyama M, Okuno Y, Inagaki Y, Yoshiya I, Shimazaki Y. Anaphylactoid reaction to protamine confirmed by plasma tryptase in a diabetic patient during open heart surgery. *Anesthesiology* 1996;84:233–5.
- [10] Laroche D, Guilloux L, Guéant JL. Comment rapporter à l'anaphylaxie l'accident observé ? Tests diagnostiques in vitro. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(Suppl. 1):73–96.
- [11] Ruvolo G, Speziale G, Greco E, Tritapepe L, Mollace V, Nistico G, et al. Nitric oxide release during hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:651–4.
- [12] Lutjen DL, Arndt KL. Methylene blue to treat vasoplegia due to a severe protamine reaction: a case report. *AANA J* 2012;80:170–3.
- [13] Del Duca D, Sheth SS, Clarke AE, Lachapelle KJ, Ergina PL. Use of methylene blue for catecholamine-refractory vasoplegia from protamine and aprotinin. *Ann Thorac Surg* 2009;87:640–2.