



Ocytocine de synthèse et travail spontané. Étude avant-après la mise en place d'un protocole à l'hôpital Louis-Mourier

Pauline Blanc-Petitjean

► **To cite this version:**

Pauline Blanc-Petitjean. Ocytocine de synthèse et travail spontané. Étude avant-après la mise en place d'un protocole à l'hôpital Louis-Mourier. Gynécologie et obstétrique. 2013. <dumas-00874840>

HAL Id: dumas-00874840

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00874840>

Submitted on 18 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES



Faculté de Médecine de Paris

ECOLE DE SAGES-FEMMES BAUDELOCQUE

Mémoire pour obtenir le Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

le : 4 Avril 2013

par

Pauline BLANC-PETITJEAN

Née le 9 juin 1989

Ocytocine de synthèse et travail spontané

Etude avant-après la mise en place d'un protocole à l'hôpital
Louis-Mourier

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

Dr LEGARDEUR Hélène

Chef de clinique, Hôpital Louis-Mourier

JURY :

Pr CABROL
Mme ATINE
Dr LEBRUN
Mme DEMISSY
Mme MESNIL

Directeur technique de l'école de sages-femmes
Représentante de la directrice de l'école de sages-femmes
Pédiatre, maternité Port-Royal
Sage-femme
Co-directrice du mémoire, Sage-femme enseignante

Mémoire N° 2013PA05MA06

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des personnes qui ont collaboré à la réalisation de ce mémoire :

Le Professeur Gilles Kayem, Professeur des universités et praticien hospitalier à l'hôpital Louis-Mourier, pour m'avoir proposé ce sujet de mémoire, en lien avec notre pratique quotidienne de sage-femme ;

Le Docteur Hélène Legardeur, chef de clinique à l'Hôpital Louis-Mourier, pour avoir accepté de diriger ce mémoire, pour ses conseils avisés, sa disponibilité et ses encouragements ;

Madame Nicole Mesnil, sage-femme enseignante et co-directrice de ce mémoire, pour ses avis et ses corrections ;

L'ensemble de l'équipe enseignante de l'école de sages-femmes de Baudelocque, et en particulier Mme Chantry, sage-femme et docteur en épidémiologie, dont les cours et les conseils furent précieux ;

Amandine Cohier, Daphnée Ageorges, Agathe Leroy, Patricia Dias et Mélanie Garnier, sages-femmes de l'hôpital Louis-Mourier, pour leur aide lors du recueil de données aux archives, sans laquelle ce travail n'aurait pu aboutir ;

Mes proches, pour leur soutien tout au long de ces cinq années d'études.

Table des matières

Liste des tableaux	I
Liste des figures.....	II
Liste des annexes	III
Lexique	IV
Introduction.....	1
Première partie Le Syntocinon® comme thérapeutique au cours du travail spontané : rappels et revue de la littérature	3
1.1 <i>Le Syntocinon® : un analogue de l'ocytocine</i>	3
1.1.1 L'ocytocine naturelle	3
1.1.1.1 L'ocytocine au cours de la grossesse	3
1.1.1.2 L'ocytocine au cours de l'accouchement	3
1.1.1.3 L'ocytocine dans le post-partum	4
1.1.2 L'ocytocine de synthèse.....	4
1.1.2.1 Propriétés pharmacocinétiques	4
1.1.2.2 Variabilité de la réponse utérine	5
1.2 <i>Indications du Syntocinon® au cours du travail spontané :</i>	6
1.2.1 Le travail dystocique.....	6
1.2.1.1 Définition de la dystocie	6
1.2.1.2 Le paradigme de la durée physiologique du travail	7
1.2.2 Prévention de l'hémorragie du post-partum	11
1.3 <i>Modalités d'administration du Syntocinon® au cours du travail spontané</i>	12
1.3.1 Préparation	12
1.3.2 Modalités d'administration	12
1.3.2.1 Moment d'administration	12
1.3.2.2 Administration continue ou pulsatile	13
1.3.2.3 Débits et doses	13
1.3.2.4 Intervalles d'augmentation	15
1.3.3 Recommandations françaises et internationales.....	15
1.4 <i>Effets indésirables de l'utilisation du Syntocinon®</i>	16
1.4.1 Risque fœtal : hyperstimulation et acidose	16
1.4.1.1 Définition de l'hyperstimulation	16
1.4.1.2 Rappels sur la circulation fœtale	17

1.4.1.3 Impact de l'hyperstimulation	17
1.4.2 Risque maternel : désensibilisation utérine et risque hémorragique	18
1.4.2.1 Mécanismes de la désensibilisation.....	19
1.4.2.2 Implications cliniques	20
Deuxième partie Présentation de l'étude.....	21
2.1 <i>Problématique</i>	21
2.2 <i>Type d'étude</i>	22
2.3 <i>Objectifs et Hypothèses</i>	22
2.3.1 Objectifs	22
2.3.2 Hypothèses.....	22
2.4 <i>Matériel</i>	23
2.4.1 Population	23
2.4.2 Critères de sélection.....	23
2.4.2.1 Critères d'inclusion	23
2.4.2.2 Critères d'exclusion	23
2.4.3 Description du protocole	23
2.4.3.1 Indications du Syntocinon®	23
2.4.3.2 Modalités d'administration	24
2.5 <i>Méthode</i>	24
2.5.1 Recueil des données	24
2.5.2 Analyse statistique des résultats	25
Troisième partie Résultats de l'étude	26
3.1 <i>Patientes incluses dans l'étude</i>	26
3.2 <i>Caractéristiques générales et comparabilité des deux groupes</i>	26
3.3 <i>Caractéristiques du travail et voie d'accouchement</i>	28
3.3.1 Déroulement du travail.....	28
3.3.1.1 Durée du travail	28
3.3.1.2 Analgésie	28
3.3.1.3 Thérapeutiques.....	28
3.3.2 Accouchement	28
3.3.2.1 Voie d'accouchement	28
3.3.2.2 Indications de la césarienne.....	29
3.4 <i>Caractéristiques de la délivrance</i>	30
3.4.1 Mode de délivrance.....	30
3.4.2 Hémorragie de la délivrance	30
3.5 <i>Caractéristiques néonatales</i>	31
3.5.1 Poids à la naissance	31
3.5.2 Etat néonatal.....	31

3.6 Administration du Syntocinon®	32
3.6.1 Recours au Syntocinon®	32
3.6.2 Indications de la perfusion.....	32
3.6.3 Dilatation d'introduction	33
3.6.2 Doses, débits et durée du travail sous Syntocinon®	34
3.6.3 Arrêt de la perfusion	35
3.7 Impact de la parité sur les éléments étudiés.....	36
3.7.1 Administration du Syntocinon®	36
3.7.2 Durée du travail et voie d'accouchement	37
3.7.3 Délivrance	38
Quatrième partie Analyse et discussion	40
4.1 Discussion de la méthode	40
4.1.1 Limites et biais.....	40
4.1.2 Forces.....	41
4.2 Discussion des résultats	42
4.2.1 Analyse du protocole et administration du Syntocinon®.....	42
4.2.1.1 Recours au Syntocinon® et indications	42
4.2.1.2 Doses, débits et durées du travail sous Syntocinon®	43
4.2.1.3 Arrêt de la perfusion	44
4.2.2 Bénéfice du protocole sur l'état néonatal	45
4.2.3 Impacts du protocole sur la délivrance	47
4.2.3.1 Hémorragie de la délivrance	47
4.2.3.2 Rétention placentaire	48
4.2.4 Conséquences sur la durée du travail et la voie d'accouchement.....	49
4.2.4.1 Durée du travail	49
4.2.4.2 Voie d'accouchement	51
4.3 Propositions	52
4.3.1 Protocoles et « check-lists » pour l'utilisation du Syntocinon®	53
4.3.2 Exigences de progression du travail	54
4.3.3 Suivi des parturientes.....	55
4.4 Le rôle de la sage-femme	55
Conclusion.....	58
Bibliographie.....	59
Annexes.....	64

Liste des tableaux

Tableau 1 : Travaux de Friedman sur la durée du travail	8
Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population.....	27
Tableau 3 : Caractéristiques du travail et de la voie d'accouchement	29
Tableau 4 : Caractéristiques de la délivrance	30
Tableau 5 :Caractéristiques néonatales	32
Tableau 6 : Administration du Syntocinon®	33
Tableau 7 : Doses, débits et durées de perfusion de Syntocinon®	34
Tableau 8 : Arrêt, causes de l'arrêt et reprise du Syntocinon®	35
Tableau 9 : Evénements indésirables apparus sous Syntocinon®	36
Tableau 10 : Voie d'accouchement chez les primipares selon la période	37
Tableau 11 : Risque ajusté de césarienne chez les primipares.....	38
Tableau 12 : Risque ajusté d'extraction instrumentale chez les primipares.....	38
Tableau 13 : Caractéristiques du travail, de la délivrance et administration du Syntocinon® chez les primipares.....	39
Tableau 14 : Caractéristiques du travail, de la délivrance et administration du Syntocinon® chez les multipares.....	39

Liste des figures

Figure 1 : Courbe de dilatation selon Friedman	8
Figure 2 : Courbe de dilatation chez les primipares en travail spontané d'après Zhang	10
Figure 3 : Partogramme des nullipares à bas risque en travail spontané d'après Neal	54

Liste des annexes

Annexe I : Résumé des caractéristiques du Syntocinon®	65
Annexe II : Liste des médicaments autorisés aux sages-femmes	69
Annexe III : Fiche de recueil d'informations concernant le Syntocinon®	70
Annexe IV : Protocole d'utilisation du Syntocinon® au cours du travail spontané	71
Annexe V : Check-list pour l'utilisation de l'ocytocine (d'après Clark)	72

Lexique

ACOG: American Congress of Obstetricians and Gynecologists

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARCF : Anomalies du Rythme Cardiaque Fœtal

ARN: Acide ribonucléique

CNGOF: Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français

DARU : Délivrance artificielle et révision utérine

DS : Déviation Standard

HAS: Haute Autorité de Santé

HPP : Hémorragie du post-partum

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

NICE: National Institute for Health Excellence

NR : non renseigné

OR : odds ratio

perc : percentile

SA : Semaine d'aménorrhée

Liste des unités utilisées :

cm : centimètre

fmol : 10^{-15} mol

h : heures

min : minutes

ml : millilitre

mm Hg : millimètre de mercure

g : gramme

kg : 10^3 g

pg : 10^{-12} g

UI : unité internationale

mUI : 10^{-3} UI

μ UI : 10^{-6} UI

Introduction

Dérivée du grec « oku » et « tokos », « oxytocine » signifie « accouchement rapide ». Cette hormone fût découverte en 1906 par le chercheur britannique Sir Henry Dale, lorsqu'il observa que des extraits issus de la post hypophyse étaient à l'origine de contractions utérines au cours de l'accouchement. Elle fût, en 1953, la première hormone peptidique à être séquencée et synthétisée par le biologiste Vincent du Vigneaud, découverte qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1955.

L'intérêt de l'utilisation de l'oxytocine de synthèse en obstétrique s'imposa rapidement et le Syntocinon[®] reçut l'Autorisation de Mise sur le Marché en France pour insuffisance de contractions utérines en 1970. Il figure sur la liste des médicaments autorisés aux sages-femmes depuis 1989.

Depuis les années 1960, le Syntocinon[®] est donc fréquemment utilisé au cours de l'accouchement, notamment pour répondre à un défaut de contractilité utérine lors du travail spontané. Selon la dernière Enquête Nationale Périnatale de 2010, 66,5 % des patientes entrent en travail spontanément et 58% d'entre-elles reçoivent du Syntocinon[®] au cours du travail (1).

Malgré l'abondance de la littérature autour de ce sujet, aucun consensus ni recommandation ne sont établis à ce jour quant aux modalités d'administration de l'oxytocine au cours du travail spontané. En effet, dans les divers stages réalisés au cours de notre formation de sage-femme, nous avons pu constater une grande disparité dans les protocoles, et surtout l'absence fréquente de protocole concernant l'usage de l'oxytocine de synthèse au cours du travail spontané.

Ce manque de standardisation est à l'origine d'un risque d'erreur majoré pouvant exposer les parturientes et les nouveau-nés à des complications, telles que l'hyperstimulation utérine, avec les répercussions néonatales hypoxiques possibles, ou l'hémorragie de la délivrance. Pour ces raisons, le Syntocinon[®] a récemment été classé dans la liste des thérapeutiques à hauts risques par l'Institut de Sécurité des Pratiques Médicales (2).

Ces potentiels effets néfastes au cours du travail spontané nous ont posé question. Ils nous invitent à évaluer nos pratiques afin d'utiliser cette thérapeutique de la manière la plus appropriée possible. Une homogénéisation des pratiques, basée sur une utilisation efficace et une minimisation des risques nous a ainsi semblé s'avérer nécessaire.

L'équipe de la maternité Louis-Mourier, dirigée par le Professeur Kayem, nous a permis de travailler sur cette problématique. L'objectif était d'établir un protocole en adéquation avec les nouvelles données de la littérature, dans l'optique de restreindre l'usage de l'ocytocine de synthèse au cours du travail spontané, de manière à en limiter les effets indésirables. Notre étude a consisté en l'évaluation de ce protocole par la comparaison des issues obstétrico-pédiatriques avant et après sa mise en place.

Nous rappellerons dans une première partie les propriétés du Syntocinon[®], les situations dans lesquelles il doit être administré et les modalités de son utilisation, ainsi que les effets indésirables potentiels qu'il peut engendrer.

Nous présenterons par la suite notre étude d'évaluation d'un protocole d'administration du Syntocinon[®] au cours du travail spontané.

Enfin, nous discuterons nos résultats et la pertinence de notre protocole au regard de la littérature.

Première partie

Le Syntocinon® comme thérapeutique au cours du travail spontané : rappels et revue de la littérature

1.1 Le Syntocinon® : un analogue de l'ocytocine

Le Syntocinon® est un analogue de l'ocytocine endogène, que nous allons succinctement présenter, avant d'aborder les propriétés du médicament.

1.1.1 L'ocytocine naturelle (3,4)

L'ocytocine est une hormone polypeptidique composée de neuf acides aminés. Elle est produite par des neurones de l'hypothalamus, puis stockée dans l'hypophyse postérieure, avant d'être sécrétée de manière pulsatile dans le sang sous l'effet de stimuli hypothalamiques. Sa sécrétion suit un rythme nyctéméral tel qu'elle apparaît dès les premières heures d'obscurité pour disparaître le matin. L'ocytocine possède entre autre une action utéro-tonique, participant aux mécanismes de la mise en travail jusqu'à l'expulsion.

1.1.1.1 L'ocytocine au cours de la grossesse (3-5)

L'ocytocine est présente dans le plasma maternel tout au long de la grossesse, à un taux d'environ 25 pg/ml. La quantité d'ocytocine plasmatique est stable au cours de la grossesse et n'augmente pas à l'approche de l'accouchement. En revanche, sous l'effet de l'imprégnation œstrogénique croissante, le nombre de récepteurs utérins à l'ocytocine augmente considérablement en fin de grossesse, jusqu'à être multiplié par 100 et atteindre un maximum en début de travail. Ce phénomène induit une majoration de la sensibilité de l'utérus à l'ocytocine et participe aux mécanismes de la parturition. En effet, le travail s'amorce lorsque la concentration de récepteurs à l'ocytocine dépasse un seuil critique, à partir duquel les contractions utérines sont enclenchées par la concentration plasmatique habituelle de l'ocytocine.

1.1.1.2 L'ocytocine au cours de l'accouchement (3,4,6,7)

Au cours de l'accouchement, la liaison de l'ocytocine à son récepteur conditionne l'activité utérine. Ce mécanisme entraîne une augmentation de la concentration de calcium dans le cytoplasme cellulaire et génère la contraction utérine. Une fois le

travail enclenché, une boucle d'autostimulation est à l'origine d'un réflexe neuro-endocrinien, permettant le renforcement des contractions utérines. L'étirement du col, permis par l'appui de la présentation fœtale, stimule des mécanorécepteurs cervicaux et déclenche la sécrétion d'ocytocine. L'activité utérine est ainsi augmentée et ce rétrocontrôle positif neuro-hormonal se poursuit jusqu'à ce que la pression exercée sur le col cesse, soit lors de la naissance.

La fréquence des pulses hypophysaires d'ocytocine augmente ainsi avec l'avancée du travail. Dans les conditions physiologiques, elle est sécrétée de façon intermittente en moyenne toutes les 3 à 5 minutes.

1.1.1.3 L'ocytocine dans le post-partum (4)

Au cours du post-partum immédiat, la sécrétion d'ocytocine permet l'expulsion du placenta par la reprise des contractions utérines après une phase de rémission clinique d'environ trente minutes. Elle est par la suite à l'origine de la rétraction utérine, nécessaire à l'hémostase physiologique mécanique. Enfin, dans les semaines qui suivent l'accouchement, les contractions utérines déclenchées par l'ocytocine favorisent la poursuite de l'involution utérine.

L'ocytocine joue également un rôle dans l'allaitement maternel. La stimulation mamelonnaire, notamment engendrée par la succion du nouveau-né, déclenche la libération d'ocytocine par un réflexe neuro-endocrinien. Ceci entraîne la contraction des cellules myoépithéliales, cellules musculaires lisses entourant les canaux galactophores et permet l'éjection du lait.

1.1.2 L'ocytocine de synthèse

L'ocytocine de synthèse est commercialisée en France sous le nom de Syntocinon®.

1.1.2.1 Propriétés pharmacocinétiques (3,7,8)

Le Syntocinon® est un produit de synthèse industriel, analogue à l'ocytocine, chimiquement et physiologiquement identique à l'hormone endogène. Il en reproduit les effets utéro-toniques en augmentant la fréquence et l'intensité des contractions utérines.

L'administration par perfusion intraveineuse continue permet d'obtenir un délai d'action court, inférieur à 1 minute. Sa demi-vie est de 10 minutes en moyenne (3 à 17 minutes), ce qui permet un contrôle aisé de l'effet utéro-tonique. En effet, à l'arrêt

de la perfusion, l'activité utérine décroît de façon exponentielle pour retrouver son niveau de base dans un délai de 40 minutes.

Le produit est métabolisé par le foie et son élimination est essentiellement biliaire et rénale.

Des dosages radio-immunologiques ont permis d'établir que l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint 40 minutes après chaque augmentation de la dose. La réponse utérine, quant à elle, augmente, puis se stabilise en plateau entre 20 et 40 minutes (6).

Le débit d'une perfusion continue de Syntocinon[®] se rapprochant le plus des taux plasmatiques maternels d'ocytocine endogène au cours de la première phase du travail spontané est de 1 à 4 mUI/min. Par ailleurs, le fœtus secrète également de l'ocytocine à des taux correspondant à une perfusion d'environ 3 mUI/min. L'association des deux génère une concentration plasmatique d'ocytocine au cours du travail équivalente à un débit continu de 4 à 7 mUI/min (9).

1.1.2.2 Variabilité de la réponse utérine

L'étude des effets de l'ocytocine a montré qu'il existait une variabilité importante dans la quantité d'ocytocine requise pour obtenir une réponse utérine adéquate. En effet, certaines patientes nécessitent des doses faibles d'ocytocine (1 ou 2 mUI/min) et donc des taux plasmatiques correspondants bas (0,5 à 1,4 μ UI/ml), alors que d'autres nécessitent des doses plus fortes (3 à 5 mUI/min) et donc des taux plasmatiques plus importants (de 1,4 à 4,3 μ UI/ml) (6).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer les différences dans les variations individuelles de doses et de débits. D'une part, la réponse à l'ocytocine est directement liée à la variation de concentration des récepteurs à l'ocytocine contenus dans le myomètre. C'est pourquoi, comme il a été vu précédemment, plus l'on s'approche du terme de la grossesse plus le myomètre est riche en récepteurs à l'ocytocine et plus ce dernier est sensible à cette hormone. Ainsi, la quantité de Syntocinon[®] nécessaire à la stimulation utérine est d'autant plus faible que l'on approche de la période d'induction spontanée du travail.

D'autre part, ces variations sont également fonction de la qualité de l'appui de la présentation fœtale sur le col, car comme nous l'avons vu, l'étirement du col est à l'origine d'un rétrocontrôle positif sur la sécrétion d'ocytocine et donc sur la fréquence

et l'intensité des contractions. Ainsi, les anomalies du col ou des tissus mous, le type de présentation, ou encore un rapport céphalo-pelvien disproportionné, sont des résistances à la progression fœtale et peuvent expliquer pourquoi l'activité utérine nécessaire pour obtenir l'accouchement peut varier du simple au double.

Enfin, la réponse utérine à l'ocytocine s'améliore avec la parité, un indice de masse corporelle plus faible, ainsi qu'une dilatation cervicale plus élevée lors du début de la perfusion (10). Ces liens ont été démontrés pour les déclenchements du travail par ocytocine. Il est possible que ces paramètres influencent de la même manière la réponse utérine lors du travail spontané.

1.2 Indications du Syntocinon® au cours du travail spontané :

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), deux situations font appel à l'utilisation du Syntocinon® au cours du travail spontané : l'insuffisance de contractions utérines en cours de travail, à l'origine du travail dystocique, et le traitement préventif de l'hémorragie du post-partum par atonie utérine (11).

Certains praticiens l'utilisent également dans les variétés postérieures ou mal fléchies, dans le but d'aider à la rotation et à la flexion de la tête fœtale.

1.2.1 Le travail dystocique

1.2.1.1 Définition de la dystocie (3,8,12,13)

La dystocie est définie comme l'ensemble des phénomènes qui s'opposent au bon déroulement du processus normal de l'accouchement. Elle peut résulter d'anomalies dynamiques ou mécaniques et être liée à trois paramètres : au moteur (activité utérine ou efforts de poussée maternels), au mobile fœtal (présentation et taille du fœtus), ou à l'environnement (anomalies des tissus mous ou du bassin). Le diagnostic de dystocie est établi sur l'avancée du travail à l'aide de touchers vaginaux réguliers, et se pose sur un défaut de progression ou un arrêt complet de la dilatation ou de la descente de la présentation fœtale (14).

Elle concerne 10 à 15% des accouchements et constitue l'indication la plus fréquente de césarienne en cours de travail, en particulier chez les primipares, puisque 16 à 38% des accouchements dystociques aboutissent à une césarienne (13).

En augmentant l'activité utérine, l'ocytocine de synthèse permet la résolution des dystocies dites dynamiques. Celles-ci sont caractérisées par une hypocinésie

utérine, définie comme une diminution de l'intensité (amplitude inférieure à 30 mmHg), de la fréquence (inférieure à 2-3 contractions par 10 minutes) et/ou de la durée des contractions utérines. Bien que certaines dystocies dynamiques soient d'origine primitive, le plus grand nombre est consécutif à des dystocies dites mécaniques (présentations dystociques, anomalies du bassin ou des tissus mous, disproportion fœto-pelvienne, obstacle prævia) ou à une sur-distension utérine causée par les grossesses multiples, l'hydramnios ou la macrosomie.

Il est ainsi bien souvent difficile d'établir avec certitude la cause de la dystocie, fréquemment multifactorielle, certaines anomalies dynamiques pouvant résulter de facteurs mécaniques et, à l'inverse, des anomalies mécaniques pouvant être induites par une dynamique inadéquate.

C'est pourquoi toute anomalie survenant pendant le travail doit faire l'objet d'une recherche étiologique précise, afin de mettre en place des thérapeutiques adaptées. En effet, l'usage d'ocytocine ne doit être envisagé que dans une prise en charge globale de la patiente où tous les facteurs influençant la progression du travail ont été analysés (variété d'orientation de la présentation fœtale, position maternelle, analgésie péridurale, état des membranes, etc.).

1.2.1.2 Le paradigme de la durée physiologique du travail

Nous avons défini la dystocie comme un défaut de progression ou un arrêt complet de la dilatation ou de la descente de la présentation fœtale. L'accélération du travail par ocytocine se justifie donc lorsque la dilatation du col devient plus lente qu'une dilatation moyenne dite normale. Cependant, une des problématiques autour de cette définition est de savoir ce qui constitue réellement un défaut de progression et donc le parallèle, ce qu'est la progression physiologique du travail.

- Les travaux de Friedman (8,15)

Le premier à étudier la vitesse de dilatation du col chez des parturientes en travail a été Friedman dans les années 1950. De ses observations, il apparaît que le travail se divise en deux phases, comprenant la phase de dilatation du col et la phase de descente de la présentation fœtale dans le bassin.

La phase de dilatation, ou première phase du travail, se divise elle-même en deux parties: une phase de latence et une phase active. La phase de latence correspond à l'effacement du col et sa dilatation jusqu'à 2-3 cm pour la nullipare et au-delà de 3

cm pour la multipare, et se poursuit par la phase active de 3 cm à dilatation complète.

La phase active est elle-même divisée en trois parties : une phase d'accélération, une phase de pente maximale et une phase de décélération.

Le tableau 1 présente les résultats des travaux de Friedman sur la durée du travail.

Tableau 1 : Travaux de Friedman sur la durée du travail (8)

	Nullipares	Multipares
Durée première phase (h)	13,5 ± 0,33	7,5 ± 0,24
- Phase de latence	8,6 ± 0,27	5,3 ± 0,19
- Phase active	4,9 ± 0,13	2,2 ± 0,07
Pente maximale (cm/h)	3,0 ± 0,08	5,7 ± 0,16
Pente moyenne en phase active (cm/h)	1,2	1,5
Durée phase de décélération (h)	0,90 ± 0,33	0,23 ± 0,01
Durée deuxième phase (h)	0,95 ± 0,04	0,24 ± 0,01
Durée totale du travail (h)	14,5 ± 0,31	7,7 ± 0,23

Les différentes phases sont objectivées par une courbe d'allure sigmoïde, présentée ci-dessous, représentant la dilatation du col selon la durée du travail.

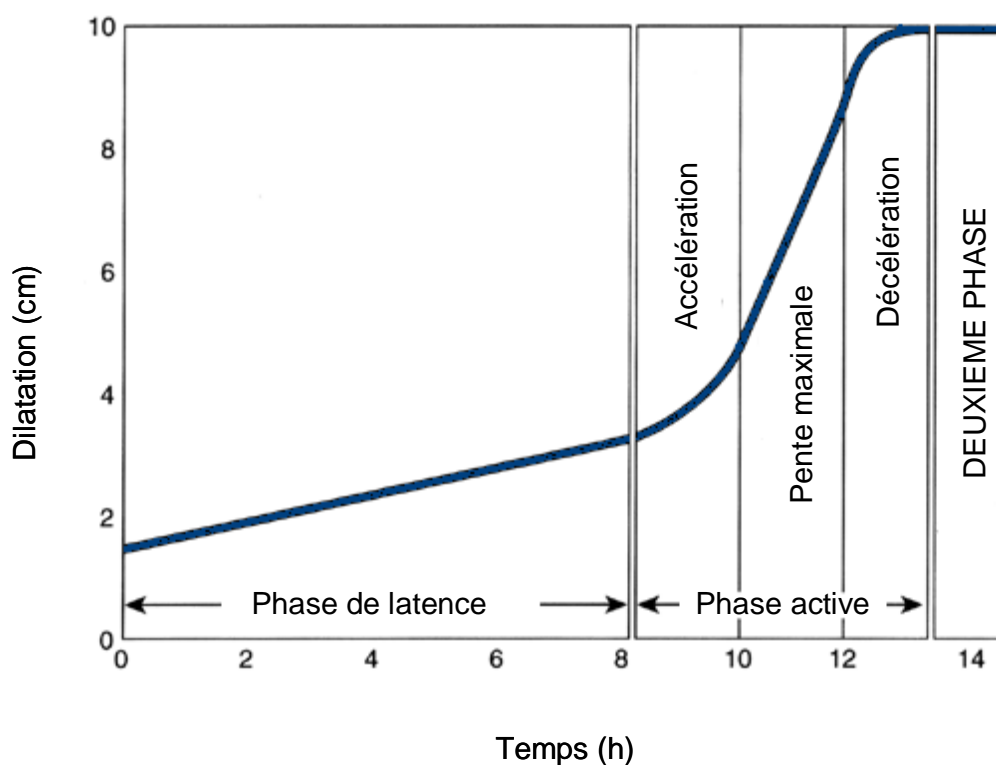


Figure 1 : Courbe de dilatation selon Friedman (d'après The Global Library of Womens Medicine) (16)

De cette courbe, Friedman conclut que la dilatation du col devait être de l'ordre de 1,5 cm/h et plus dans la phase active et qu'elle ne devait pas descendre en dessous de 1 cm/h chez la nullipare et 1,5 cm/h chez la multipare.

- La prise en charge active du travail

A la suite des analyses de Friedman, l'utilisation du Syntocinon[®] s'est banalisée, et sous l'impulsion d'un médecin irlandais, O'Driscoll, des politiques de directions quasi systématiques du travail se sont mises en place, en particulier chez les nullipares, avec une prise en charge protocolaire des patientes. Cette prise en charge, décrite comme la direction active du travail, comprenait notamment la rupture systématique des membranes et la perfusion de Syntocinon[®] lorsque la vitesse de dilatation était inférieure à 1 cm/h.

Les premières études sur la direction active du travail ont révélé que 55% des primipares recevaient une perfusion d'ocytocine en respectant ces normes et une revue récente de la littérature a indiqué que ce taux atteignait 62% (15,17).

L'avantage potentiel de la direction systématique des patientes par ocytocine de synthèse, dans l'optique de diminuer les durées du travail et le taux de césarienne, a également été étudié, notamment lorsque les patientes disposaient d'une analgésie péridurale, dont l'impact sur la progression du travail reste controversé. Une revue de la littérature récente a révélé qu'aucun bénéfice n'était tiré d'une utilisation systématique du Syntocinon[®] au cours du travail spontané, même lorsque les patientes étaient sous anesthésie péridurale (18). Il n'est donc pas justifié d'administrer du Syntocinon[®] en routine au cours du travail spontané.

- Remise en cause des exigences de dilatation

Les travaux de Friedman ont largement influencé la pratique obstétricale actuelle et la conception de la durée moyenne du travail dite « normale ». La courbe de Friedman fait en effet toujours autorité et les pratiques obstétricales de gestion du travail sont aujourd'hui encore guidées par ses résultats.

Toutefois, de récentes études remettent en cause ces travaux. La courbe sinusoïdale ne semble plus être adaptée face à des populations et des pratiques obstétricales qui ont évolué.

Zhang s'est notamment intéressé aux travaux de Friedman. Analysant la progression du travail à partir de mesures successives réalisées chez 1 329 primipares en travail

spontané ayant accouché par voie basse, il a lui-même réalisé une courbe de dilatation. Il a ainsi mis en évidence des durées de travail de la phase active significativement plus longues que celles trouvées par Friedman, et a décrit qu'il n'était pas rare que des patientes présentent des stagnations de la dilatation de plus de 2 heures, sans que cela n'influe sur la poursuite du travail. La durée moyenne permettant au col de se dilater de 4 à 10 cm était de 5,5 heures et la cinétique de dilatation au 5^{ème} percentile était inférieure à 1 cm/h. Enfin, l'intervalle de temps nécessaire à la présentation fœtale pour passer du détroit supérieur au détroit moyen au 95^{ème} percentile était de 3 heures. Zhang a mis en exergue les différences entre ses travaux et ceux de Friedman et a suggéré que les critères diagnostiques de dystocie appliqués étaient probablement trop stricts pour les nullipares (19). Voici, ci-dessous, la représentation graphique de la courbe de Zhang.

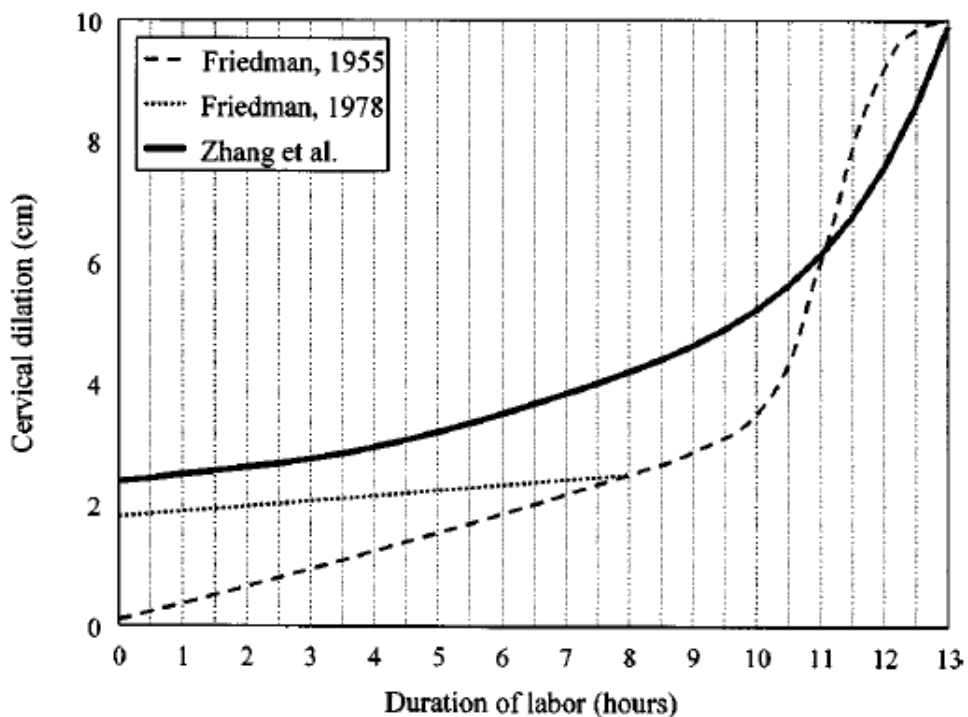


Figure 2 : Courbe de dilatation chez les primipares en travail spontané (d'après Zhang)
(19)

Une revue de la littérature récente réalisée par Neal *et al.* portant sur 7 009 primipares à bas risque en travail spontané, a également témoigné de durées de phase active plus importantes que celles traditionnellement reconnues. La plupart des patientes entraient en phase active autour de 3,7 +/- 0,4 cm. La durée moyenne de la phase active mesurée était de 6 heures avec une vitesse de dilatation aux alentours de 1,2 cm/h. Dans les limites statistiques, la durée du travail au 95^{ème}

percentile était de 13,4 heures et la vitesse de dilatation moyenne autour de 0,6 cm/h. L'écart type moyen de durée du travail était de 3,5 heures. L'auteur conclut qu'une vitesse de dilatation de 0,5 cm/h pouvait être tolérée chez les primipares, sans nécessiter d'intervention supplémentaire (20).

Ce même auteur a réalisé une autre revue de la littérature autour de la progression du travail; Les conclusions de ces revues suggèrent plusieurs choses (15) :

- d'une part, il existe une grande variabilité dans la durée physiologique du travail entre les patientes, et la durée d'un travail « normal » est probablement plus longue que précédemment décrite par Friedman ;
- d'autre part, la dilatation à laquelle le travail entre en phase active est différente d'une patiente à l'autre et souvent supérieure à 3 cm. Cette donnée doit être analysée, car une lenteur excessive n'a pas la même valeur en phase de latence et en phase active ;
- enfin, la dilatation cervicale n'est pas linéaire au cours du temps et il est fréquent d'observer des phases de stagnation de la progression du travail.

Ces données sont importantes à noter, car l'usage de l'ocytocine de synthèse est conditionné par la définition d'un travail physiologique. Ainsi, une définition trop stricte entraînerait à surestimer le nombre d'accouchements dystociques, à utiliser des thérapeutiques inutiles, et à augmenter le taux de césariennes pour stagnation de la dilatation.

1.2.2 Prévention de l'hémorragie du post-partum

Le Syntocinon[®] est le traitement préventif de choix pour la prévention de l'hémorragie du post-partum par atonie utérine. La posologie est de 1 à 2 ampoules de 5 UI (unités internationales) injectées en intraveineux direct, soit lors du dégagement de l'épaule fœtale antérieure, soit après l'expulsion du placenta. L'injection au moment de l'expulsion de l'épaule fœtale antérieure est appelée la délivrance dirigée (11).

Ce traitement rentre dans une prise en charge globale active de la prévention de l'hémorragie du post-partum par atonie utérine, comprenant l'injection prophylactique d'ocytocine, un clampage précoce du cordon et une traction contrôlée du cordon au moment du décollement placentaire associé à une contre pression sus pubienne.

L'injection prophylactique d'ocytocine permet ainsi de diviser par deux le risque d'hémorragie du post-partum par atonie utérine et est une recommandation de grade

B du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (21,22).

Ces recommandations sont par ailleurs bien appliquées. D'après l'Enquête nationale périnatale de 2010, 83,2% des femmes ont reçu des ocytociques pour prévenir le risque d'hémorragie du post-partum (1).

1.3 Modalités d'administration du Syntocinon® au cours du travail spontané

1.3.1 Préparation

Le Syntocinon® s'utilise en perfusion intraveineuse, de préférence délivrée par le biais d'une pompe à perfusion. La dilution est de 5 UI d'ocytocine, soit une ampoule, dans 500 ml de sérum glucosé isotonique (11).

1.3.2 Modalités d'administration

Les modalités d'administration du Syntocinon® au cours du travail spontané pour le traitement des dystocies ont été sujettes à controverse, et pendant de nombreuses années, divers protocoles ont été appliqués. Différents paramètres sont à évaluer : le moment adéquat pour débiter la perfusion, les modalités de perfusion (continue ou pulsatile), l'importance du débit, des doses et l'intervalle de temps optimal entre chaque pallier d'augmentation du débit.

1.3.2.1 Moment d'administration

Le moment adéquat d'administration du Syntocinon®, précoce ou retardé après le diagnostic de dystocie, a été étudié.

Dans une méta-analyse de Wei, 9 essais ont été analysés, regroupant 1 983 patientes. L'administration précoce d'ocytocine correspondait à une administration immédiate après le diagnostic de dystocie et l'administration tardive était différée de 4 à 8 heures. L'auteur a constaté un taux d'accouchement voie basse faiblement plus important dans le groupe à administration précoce (RR : 1,09 ; IC 95% : 1,03-1,17) et un taux d'administration d'antibiotiques légèrement plus faible (RR : 0,45 ; IC 95% : 0,21-0,99). Le nombre d'hyperstimulations était plus important dans le groupe à administration précoce (RR : 2,90 ; IC 95% : 1,21-6,94). Cependant, il faut noter

que sur 9 études, 4 incluaient des patientes dont le travail n'était pas dystocique au moment de la randomisation (23).

Sur le même principe, une méta-analyse de la Cochrane réalisée par Bugg a regroupé 5 études avec 1 200 femmes à terme en travail spontané (24). L'impact d'une administration précoce d'ocytocine par rapport à une administration tardive lors d'un diagnostic de dystocie a été analysé. L'administration tardive était réalisée 4 à 8 heures après le diagnostic de dystocie. Sur les 5 études, il n'a pas été retrouvé de différence sur le taux de césarienne (RR : 0,88 ; IC 95% : 0,66-1,19). Des hyperstimulations utérines associées à des anomalies du rythme cardiaque fœtal nécessitant une intervention ont été rapportées dans deux des études, dans le groupe où l'administration était précoce (RR : 2,51 ; IC 95% : 1,04-6,05). Il n'y avait néanmoins pas de différence sur le score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie.

1.3.2.2 Administration continue ou pulsatile

Prenant en compte le caractère pulsatile de la sécrétion d'ocytocine au cours du travail, certains auteurs ont étudié l'action d'une perfusion d'ocytocine administrée de manière pulsatile pour l'augmentation du travail. M. Tribe *et al.* ont montré récemment dans d'un essai contrôlé randomisé portant sur 502 patientes en travail spontané, que l'administration pulsatile d'ocytocine (pulses de 2 mUI administrés en 10 secondes toutes les 6 minutes, avec augmentation par deux de la dose toutes les 30 minutes) n'apportait pas de différence, comparée à un protocole classique d'administration de l'ocytocine (débit initial de 2 mUI/min, avec augmentation de 2 mUI/min toutes les 15 minutes) (25).

1.3.2.3 Débits et doses

De nombreuses études ont également comparé l'administration de hautes doses à de basses doses d'ocytocine pour les débits de perfusion. Les hautes doses étaient définies comme un débit initial avec des paliers d'augmentation supérieurs ou égaux à 4 mUI/min. Les basses doses concernaient des débits initiaux et des paliers d'augmentation compris entre 1 et 3 mUI/ min.

Une méta-analyse de la Cochrane par Mori *et al.* a repris les résultats de 4 études, regroupant 660 femmes en travail spontané présentant une stagnation de la dilatation ou une progression lente du travail. Ils ont comparé l'administration de hautes doses d'ocytocine à l'administration de basses doses. Les intervalles entre

chaque augmentation de débit n'ont pas été pris en compte et se situaient entre 15 et 40 minutes. Les auteurs ont retrouvé une diminution significative de la durée du travail dans le groupe à hautes doses (- 3,50 h ; IC 95% : -6,38 à -0,62) ainsi qu'une réduction du taux de césarienne (RR : 0,53 ; IC 95% : 0,38-0,75). Pour autant, aucun des éléments suivants n'a été pris en compte dans les études : extractions instrumentales, rupture utérine, hémorragie du post-partum, anomalies du rythme cardiaque fœtal, morbidité neurologique périnatale. Ils n'ont pas trouvé de différence sur l'incidence des hyperstimulations utérines, les valeurs du pH au cordon et le taux de score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes. Etant donné le faible effectif de l'échantillon, la qualité médiocre des études incluses et leur ancienneté, les auteurs n'ont pas conclu quant au bénéfice des hautes doses d'ocytocine et ont invité à poursuivre les recherches sur ce point (26).

Sur le même principe, la méta-analyse de Wei regroupe 10 essais contrôlés randomisés avec 5 423 femmes en travail spontané (27). Le taux de césariennes a été modérément diminué dans le groupe à hautes doses (RR : 0,85 ; IC 95% : 0,75-0,97), le temps de travail raccourci (-1,54 h ; IC 95% : - 2,44 à -0,64), mais le nombre d'hyperstimulations utérines était significativement plus important dans ce groupe (RR : 1,91 ; IC 95% : 1,49-2,45). Ils n'ont cependant pas mis en évidence d'augmentation de la morbidité néonatale.

Enfin, Zhang a analysé les issues obstétrico-pédiatriques selon les débits et doses d'ocytocine reçus, à l'aide une cohorte multicentrique de 15 054 patientes (28). Il a comparé des débits variant de 1 à 4 mUI/min. La durée du travail a été significativement diminuée avec des débits plus élevés, chez les multipares (-0,7 h ; IC 95% : -0,4 à -0,9 avec 2 mUI/min et -1,1 h ; IC 95% : -0,9 à -1,4 avec 4 mUI/min) et les nullipares (-0,8 h ; IC 95% : -0,5 à -1,1 avec 2 mUI/min, et - 1,3 h ; IC 95% : - 1,0 à -1,7 avec 4 mUI/min) . Il n'a pas retrouvé de différence sur le taux de césarienne et la morbidité néonatale. Le taux d'hyperstimulation utérine n'était pas relevé dans son étude.

Au regard de ces études, les hautes doses d'ocytocine semblent réduire de manière significative la durée de la première phase du travail, mais leur bénéfice vis-à-vis de la voie d'accouchement ne peut être établi. Quant aux impacts néonataux, une des deux méta-analyses montre une augmentation du taux d'hyperstimulation utérine avec des hautes doses d'ocytocine. Aucune des études ne conclut cependant à une corrélation entre l'importance des doses et l'état du nouveau-né à la naissance.

1.3.2.4 Intervalles d'augmentation

Nous avons vu précédemment qu'une concentration stable d'ocytocine était obtenue 40 minutes après l'augmentation du débit de la perfusion. Il semblerait alors que des augmentations de débit à des intervalles plus courts exposeraient à un risque de surdosage.

Cliniquement, peu d'auteurs se sont intéressés aux intervalles de temps d'augmentation. Il a été montré dans une étude randomisée sur 865 patientes qu'une augmentation du débit toutes les 40 minutes n'augmentait pas la durée du travail ni le risque de césarienne comparée à une augmentation toutes les 20 minutes, mais exposait moins au risque d'hyperstimulation (18,8 *versus* 31,8 %, $p < 0,001$) et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (15,5 % *versus* 0,1 %, $p < 0,005$). Au total, le débit moyen maximal d'ocytocine était inférieur dans le groupe à intervalle d'augmentation toutes les 40 minutes (6,5 *versus* 8,2 mUI/min, $p < 0,001$) (29).

1.3.3 Recommandations françaises et internationales

Selon l'HAS, la vitesse de perfusion doit être strictement contrôlée et adaptée à la réponse utérine, en commençant par 2 à 8 gouttes par minute (1 à 4 mUI ou 0,1 à 0,4 ml/min) avec un maximum de 40 gouttes par minute (soit 20 mUI/min ou 2 ml/min). Elle ne doit en aucun cas excéder 32 mUI/min (11).

Le CNGOF n'a établi aucun protocole complet d'administration du Syntocinon[®] pour la résolution des dystocies dynamiques et celui concernant le déclenchement artificiel du travail remonte à 1995 (conférence de consensus). Le CNGOF indique tout de même dans ses recommandations pour la pratique clinique sur la surveillance du travail, qu'en cas d'indication d'un travail dirigé, il est préférable d'utiliser de faibles doses d'ocytociques en respectant des délais d'augmentation de 30 minutes afin d'éviter la survenue d'une hyperactivité utérine et des troubles du rythme cardiaque fœtal (grade A).

L'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) dans ses recommandations sur la dystocie et la direction du travail ne conclut pas quant aux doses de Syntocinon[®] à utiliser (14).

Les recommandations sur les soins intra-partum du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) indiquent que le diagnostic de dystocie peut être posé et le Syntocinon[®] administré lorsque la dilatation est inférieure à 2 cm en 4 heures.

Celles-ci précisent que le débit doit être augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à atteindre 4 à 5 contractions par 10 minutes mais n'indiquent pas les doses à utiliser (30).

Au final, aucune de ces recommandations n'indique avec précision comment doit être administré le Syntocinon® pour augmenter l'activité utérine lors du travail spontané.

1.4 Effets indésirables de l'utilisation du Syntocinon®

Nous allons détailler dans cette partie deux effets indésirables propres à l'administration prolongée ou à hautes doses du Syntocinon®. Les effets indésirables généraux sont quant à eux présentés en annexe 1.

1.4.1 Risque fœtal : hyperstimulation et acidose

Comme nous venons de le voir, l'administration de Syntocinon® a parfois pour conséquence une hyperstimulation utérine. La question posée actuellement par l'administration d'ocytocine pour l'accélération du travail est de connaître l'impact de cette activité utérine excessive sur les échanges materno-fœtaux et d'en évaluer la tolérance fœtale.

1.4.1.1 Définition de l'hyperstimulation (6,14,31)

L'hyperstimulation utérine correspond à une activité utérine excessive. Elle est définie comme la présence de plus de 5 contractions par 10 minutes en moyenne sur une fenêtre de 30 minutes, des contractions durant plus de 2 minutes avec mauvais relâchement de l'utérus, ou des contractions s'enchaînant à moins d'une minute d'intervalle.

L'hyperstimulation est observée avec des doses faibles d'ocytocine, ce qui suggère que la variabilité de réponse pour une dose donnée chez une patiente est plus importante que la variabilité pour différentes doses. La sensibilité de l'utérus est donc le facteur le plus important dans la réponse à la stimulation par l'ocytocine.

Le terme de tachysystole a récemment été créé par l'ACOG pour remplacer le terme d'hyperstimulation. Elle définit également la présence de plus de 5 contractions utérines par 10 minutes sur une période d'une demi-heure et peut être observée aussi bien au cours du travail spontané que lors de déclenchement ou direction du

travail par ocytocine. Il est toujours important de préciser si cette tachysystole est associée ou non à des anomalies du rythme cardiaque fœtal (10).

1.4.1.2 Rappels sur la circulation fœtale (3,32)

Pendant le travail, le flux utéro-placentaire, et donc l'oxygénation fœtale, dépend du tonus utérin. Lors des contractions utérines, le débit utéro-placentaire diminue mais le volume total de sang dans la chambre intervillieuse reste stable. Ceci permet les transferts en oxygène de la mère au fœtus et l'évacuation vers la mère du dioxyde de carbone produit par le métabolisme fœtal, via le placenta.

La pression d'admission dans la chambre intervillieuse est d'environ 50 mmHg pendant la phase de contraction utérine. Cela signifie que tant que la pression induite par la contraction utérine ne va pas au-delà de ce seuil, le flux artériel est maintenu. Le flux veineux quant à lui est interrompu dès 10 mmHg.

Ainsi, lors d'un travail physiologique, le fœtus a les capacités d'adaptation nécessaires lui permettant de supporter les contractions utérines. Notons tout de même que ces facultés à s'adapter aux différentes agressions hypoxémiques ou hypoxiques dépendent en grande partie des réserves fœtales en glycogène, donc de sa trophicité et de son terme.

1.4.1.3 Impact de l'hyperstimulation

Lorsqu'une hyperstimulation est présente, les échanges gazeux materno-fœtaux sont perturbés. Le risque d'apparition d'une hypoxémie (diminution de la pression partielle d'oxygène dans le sang), une hypoxie (diminution de l'oxygène tissulaire), voire une asphyxie fœtale est présent, avec de possibles répercussions neurologiques.

Dans la littérature, différents auteurs se sont intéressés aux impacts de l'hyperstimulation sur le fœtus et le nouveau-né.

Il a été montré que pour préserver les échanges materno fœtaux, la durée de la phase de relaxation entre deux contractions doit être d'au moins 50 secondes et l'intervalle entre deux contractions doit être d'au moins deux minutes, sans quoi il n'y a pas de retour à une saturation en oxygène normale (33).

Bakker *et al.* ont démontré une relation inverse entre le nombre de contractions et le pH au cordon. Dans leur étude, parmi les pH artériels mesurés inférieurs à 7,11 à la naissance, un nombre significativement plus élevé de patientes avaient présenté

plus de 5 contractions par 10 minutes au cours de la première ou deuxième phase du travail : 5,0 *versus* 4,8 contractions par 10 minutes lors de la première phase du travail ($p = 0,006$) et 5,5 *versus* 5,2 contractions par 10 minutes lors de la deuxième phase du travail ($p = 0,02$) (34).

Plus récemment, Simpson et James ont montré une diminution progressive de la saturation en oxygène lorsque persistaient des contractions à une fréquence supérieure à cinq par dix minutes. Dans leur étude, les hyperstimulations étaient associées de manière significative à une diminution de la saturation en oxygène fœtal, et ce d'autant plus que le nombre de contractions par dix minutes était élevé : la saturation en oxygène pour cinq contractions ou plus diminuait de 20 % ($p < 0,001$) et de 29 % pour 6 contractions ou plus par dix minutes ($p < 0,001$). Cette désaturation n'était pas observée pour une fréquence des contractions inférieure à 5 par 10 minutes (33).

Au vu de ces observations, étant donné le risque d'hyperstimulation observé même à des doses peu importantes d'ocytocine, il serait conseillé de débiter l'ocytocine à un débit très faible et de l'augmenter graduellement par intervalles assez espacés, de manière à obtenir une contractilité utérine adéquate et des modifications cervicales, tout en permettant aux utérus les plus sensibles de s'adapter.

1.4.2 Risque maternel : désensibilisation utérine et risque hémorragique

Au regard de publications récentes, il semble que l'administration prolongée d'ocytocine à hautes doses soit un facteur de risque d'hémorragie du post-partum. Ces résultats doivent alerter car l'hémorragie de la délivrance est un réel problème de santé publique et reste une des causes importantes de mortalité maternelle en France, où les taux nationaux sont supérieurs à ceux de la majorité des autres pays de l'Union européenne (6,4% d'après l'étude multicentrique Pithagore6) (35).

En effet, selon le rapport du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle, 11,2 % des décès entre 2001 et 2003 et 15,5 % entre 2004 et 2006 sont imputables aux hémorragies du post-partum (36). Dans 70 à 80% des cas, l'hémorragie est secondaire à une atonie utérine (37).

Ce sur-risque hémorragique pourrait être dû à la désensibilisation de l'utérus à l'ocytocine, suivant une utilisation prolongée et à des doses importantes d'ocytocine de synthèse.

1.4.2.1 Mécanismes de la désensibilisation

L'ocytocine agit sur l'utérus grâce à sa liaison à son récepteur. Ce dernier fait partie de la classe des récepteurs membranaires couplés à la protéine G, dont la désensibilisation est une des propriétés les plus importantes du fonctionnement. Ce mécanisme de désensibilisation est complexe et physiologique. Il prévient l'hyperstimulation en altérant la transmission du signal lors d'une activation prolongée du récepteur. La stimulation prolongée de la cellule myométriale par un transmetteur extracellulaire tel que l'ocytocine entraîne une diminution de la sensibilité de la cellule à cette molécule au cours du temps. L'activation prolongée par l'hormone se traduit donc par une diminution de l'affinité du récepteur pour son ligand, une baisse de son couplage aux protéines G et une diminution du nombre de récepteurs à la surface cellulaire.

Phaneuf a montré *in vitro*, mais aussi *in vivo* sur des utérus césarisés, une diminution significative du nombre de récepteurs à l'ocytocine en cas d'utilisation prolongée d'ocytocine pour l'accélération du travail (477 fmol/mg avant travail *versus* 140 fmol/mg après exposition prolongée à l'ocytocine, $p < 0,005$), avec pour corollaire une diminution très importante des concentrations d'ARN messagers codant pour ce récepteur (de 60 à 300 fois moins) (38).

Robinson a de son côté étudié l'effet d'un pré-traitement par ocytocine sur la réponse ultérieure à l'ocytocine de myocytes humains en culture (entrée de calcium en intracellulaire). Il conclut que le pré-traitement induisait une diminution du pourcentage de cellules répondant à la stimulation ultérieure par ocytocine. Le temps d'exposition entraînant l'inactivation de la moitié des cellules était de 4,2 heures (39).

Dans une étude menée *in vitro* sur des fibres musculaires myométriales de femelles rats gestantes, Malgalhaes *et al.* ont montré que la pré-exposition des fibres musculaires utérines à l'ocytocine réduisait de manière significative les contractions utérines induites par l'ocytocine dans un second temps, et que cette inhibition était dépendante de la concentration d'ocytocine utilisée pour la pré-exposition, mais indépendante du temps de pré-exposition (40).

1.4.2.2 Implications cliniques

En comparant des femmes ayant présenté une hémorragie sévère du post-partum avec transfusion à des patientes témoins, Grotegrut *et al.* ont observé que les patientes avec une hémorragie sévère du post-partum avaient été exposées de manière significative à plus d'ocytocine au cours du travail, en comparaison avec les patientes témoins ($OR_a : 1,58$; IC 95% : 1,05-2,57, $p=0,026$). Cette différence se retrouvait en termes de dose totale ($10\ 054 \pm 11\ 340$ *versus* 3762 ± 7093 mUI, $p<0,01$), de temps d'exposition (684 ± 593 *versus* 330 ± 526 minutes, $p<0,01$) ou de dose maximale d'ocytocine ($16,6 \pm 14,7$ *versus* $7,0 \pm 10,9$ mUI/min, $p<0,01$) (41).

Sur le même principe, une étude récente cas-témoin a évalué l'impact de l'administration d'ocytocine sur l'incidence de l'hémorragie sévère du post-partum chez 1 483 patientes ayant accouché par voie basse d'un enfant unique. Les auteurs ont retrouvé un taux significativement plus élevé d'utilisation de l'ocytocine chez les femmes ayant eu une hémorragie sévère du post-partum (73%), comparées aux témoins (61%). La délivrance dirigée est apparue être un facteur protecteur comparée à la délivrance naturelle ($OR_a : 1,1$; IC 95% : 0,8-1,4 *versus* $OR_a : 1,8$; IC 95% : 1,3-2,6), mais le sur-risque hémorragique chez les patientes ayant eu une délivrance dirigée apparaissait tout de même pour des expositions plus importantes à l'ocytocine ($OR_a : 2,1$; IC 95% : 1,3-3,3 pour une dose totale d'ocytocine supérieure ou égale à 4 UI). De manière générale, ils ont observé une relation dose-effet entre l'administration d'ocytocine et le risque d'hémorragie sévère du post-partum (42).

La stimulation exagérée du récepteur à l'ocytocine entraîne donc une désensibilisation de ce dernier, ayant pour conséquence un sur-risque d'hémorragie du post-partum par atonie utérine.

Ces résultats nous incitent à réévaluer nos pratiques pour mieux encadrer l'administration de l'ocytocine au cours du travail, la réserver à des situations précises et contrôler davantage les doses et les intervalles d'augmentation, afin d'en éviter les conséquences néfastes.

Deuxième partie

Présentation de l'étude

2.1 Problématique

Le Syntocinon[®] est fréquemment utilisé au cours du travail spontané pour répondre à un défaut de contractilité utérine. Selon la dernière Enquête Nationale Périnatale de 2010, 58% des patientes en travail spontané reçoivent du Syntocinon[®].

Devant l'absence de recommandation concernant son utilisation au cours du travail spontané, l'importance des débits et des doses de Syntocinon[®] dans le traitement des dystocies dynamiques a été sujette à débat, comme nous l'avons souligné dans notre première partie.

L'étude de la littérature montre que de hautes doses de Syntocinon[®] permettent de diminuer de manière significative la durée du travail, mais peuvent entraîner des conséquences néfastes sur les issues obstétricales et le pronostic néonatal :

- risque d'acidose néonatale majorée par la présence d'hyperstimulations utérines en cours de travail ;
- risque de désensibilisation utérine et d'hémorragie du post-partum.

C'est pourquoi le Syntocinon[®] a récemment été placé dans la liste des produits à hauts risques par l'Institut de sécurité des pratiques médicales (Institute for safe medication practices). Cette liste, constituée de 11 autres spécialités, regroupe les médicaments pouvant engendrer des conséquences délétères lorsqu'ils sont utilisés à mauvais escient (2).

Par ailleurs, le bénéfice d'un usage important du Syntocinon[®] sur la réduction du taux de césariennes n'a pas été clairement établi.

Cela nous amène à nous questionner sur les modalités actuelles d'administration du Syntocinon[®] au cours du travail spontané et à poser la problématique suivante :

Une utilisation restrictive de l'ocytocine de synthèse chez des patientes en travail spontané permettrait-elle d'améliorer le pronostic obstétrical et néonatal ?

2.2 Type d'étude

Notre étude porte sur les modalités d'utilisation de l'ocytocine de synthèse au cours du travail spontané et cherche à évaluer l'impact de la mise en place d'un protocole régulant son administration. Nous avons comparé différents critères avant et après l'application du protocole. La situation « avant » a servi de référence pour évaluer l'efficacité de notre protocole.

Il s'agit donc d'une étude avant-après, non randomisée, uni centrique, sur dossier. Elle s'est déroulée au CHU Louis Mourier à Colombes, membre de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Cette maternité de type III a effectué 3024 accouchements sur l'année 2012.

2.3 Objectifs et Hypothèses

2.3.1 Objectifs

Les différents objectifs de notre étude étaient les suivants :

- Contribuer à l'établissement d'un protocole de régulation de l'administration du Syntocinon[®] au cours du travail spontané et veiller à sa diffusion auprès des équipes.
- Recueillir dans les dossiers toutes les informations relatives à l'administration du Syntocinon[®].
- Evaluer l'impact du protocole en comparant les issues obstétricales et pédiatriques avant et après sa mise en place afin d'en apprécier la pertinence.

2.3.2 Hypothèses

Nous avons formulé les hypothèses suivantes :

- La diminution des débits et l'allongement des intervalles d'augmentation du Syntocinon[®] permettent de diminuer le taux d'hyperstimulations utérines et d'améliorer le pronostic néonatal.
- La régulation des doses de Syntocinon[®] entraîne une réduction du taux d'hémorragies de la délivrance.

- L'usage restrictif de Syntocinon® augmente la durée du travail mais ne modifie pas la voie d'accouchement ou le taux d'extractions instrumentales.

2.4 Matériel

2.4.1 Population

Nous avons inclus les patientes sur la période du 1^{er} novembre 2010 au 1^{er} novembre 2011 pour la partie rétrospective de l'étude et sur la période du 1^{er} mai 2012 au 31 décembre 2012 pour la partie prospective. Le protocole de prescription du Syntocinon® a été mis en place le 1^{er} mai 2012.

2.4.2 Critères de sélection

2.4.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de notre population étaient les suivants.

- travail spontané,
- terme à l'accouchement supérieur ou égal à 37 semaines d'aménorrhée,
- fœtus en présentation céphalique,
- utérus non cicatriciel,
- grossesse singleton.

2.4.2.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclus les directions précoces du travail, les déclenchements, les présentations du siège ou transverses, les utérus cicatriciels, les grossesses gémellaires et les accouchements prématurés.

2.4.3 Description du protocole

2.4.3.1 Indications du Syntocinon®

Selon le protocole, deux situations nécessitaient l'administration de Syntocinon® au cours du travail spontané.

- La perfusion de Syntocinon[®] était débutée pour toute stagnation de la dilatation pendant 1 heure à membranes rompues. Dans cette situation, le chef de garde devait être appelé lorsque la stagnation persistait après 1 heure sous ocytocine et l'indication de césarienne était licite au-delà de 5 cm, après 2 heures de stagnation avec une dynamique correcte sous ocytocine depuis au moins 1 heure. Une stagnation plus longue pouvait être tolérée en phase de latence sans jamais dépasser plus de 4 heures à la même dilatation. Par ailleurs, en cas de dynamique correcte, l'ocytocine pouvait être arrêtée ou les doses divisées par deux au-delà de 5 cm de dilatation, à l'appréciation de la sage-femme. A noter qu'une dilatation lente (inférieure à 1 cm en une heure) n'était pas considérée comme une stagnation et donc comme une indication à l'introduction de Syntocinon[®].
- Le Syntocinon[®] était introduit à dilatation complète en cas de non progression de la présentation depuis 1 heure. Les efforts expulsifs étaient débutés au plus tard après 3 heures à dilatation complète, dont 1 heure sous ocytocine. Si la patiente recevait déjà de l'ocytocine avant d'arriver à dilatation complète, le début des efforts expulsifs devait se faire après 2 heures à dilatation complète.

2.4.3.2 Modalités d'administration

Une ampoule de 5 UI de Syntocinon[®] devait être diluée dans 500 ml de soluté glucosé à 5% (soit 10 mUI/ml). Le produit était administré à la pompe uniquement, en commençant par un débit de 10 ml/h et en augmentant par paliers de 10 ml/h toutes les 30 minutes, jusqu'à l'obtention d'une dynamique régulière de 4 contractions utérines par 10 minutes.

2.5 Méthode

2.5.1 Recueil des données

Le nouveau protocole d'administration du Syntocinon[®] lors des travaux spontanés, a été réalisé par des membres de l'équipe de la maternité Louis Mourier en mars 2012, et est entré en vigueur au 1er mai 2012.

Les données ont été recueillies en deux temps : de manière rétrospective sur la période du 1er novembre 2010 au 1er novembre 2011, période pour laquelle aucun

protocole de prescription du Syntocinon[®] n'était présent, et de manière prospective sur la période du 1er mai au 31 décembre 2012, après la mise en place du protocole.

Pour la partie rétrospective de l'étude, un premier tri informatique à l'aide du logiciel DIAMM a permis de sélectionner les patientes correspondant aux critères d'inclusion.

Une deuxième étape manuelle a permis de relever dans les dossiers toutes les informations non codées informatiquement. Ces informations concernaient les modalités d'administration du Syntocinon[®] (indication d'administration du Syntocinon[®], dilatation à partir de laquelle il a été administré, débit maximum, durée à débit maximum, dose totale, durée du travail sous Syntocinon[®], arrêt éventuel du Syntocinon[®] en cours de travail et indication de cet arrêt). Tous les éléments relatifs aux doses de Syntocinon[®] ont été recherchés et calculés à l'aide du partogramme figurant dans les dossiers des patientes.

Nous avons également noté les événements indésirables apparus durant le travail sous Syntocinon[®] : hypercinésie, hypertonie et hyperstimulation utérine définie comme une hypertonie et/ou hypercinésie associée à des anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Pour la partie prospective de l'étude, les dossiers correspondant aux critères d'inclusion ont été sélectionnés au fur et à mesure, et les données nécessaires ont été recueillies par des membres de l'équipe de la maternité lors du staff quotidien. Les informations ou dossiers manquants ont été recherchés aux archives, de la même manière que pour le recueil rétrospectif d'informations.

2.5.2 Analyse statistique des résultats

Les données recueillies ont été regroupées en tableau avec le logiciel de bureautique Excel[®] et analysées à l'aide du logiciel d'analyse statistique Stata[®]. Les différentes variables ont été analysées avec les tests de Student et du Chi2. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. Les odds ratios ont également été mesurés lorsque cela était nécessaire, avec un intervalle de confiance à 95 %.

Troisième partie

Résultats de l'étude

3.1 Patientes incluses dans l'étude

Comme décrit précédemment, les patientes ont été incluses en deux temps : rétrospectivement sur la période du 1^{er} novembre 2010 au 1^{er} novembre 2011, période où il n'existait pas de protocole, et prospectivement sur la période du 1^{er} mai 2012, date à laquelle le protocole est entré en vigueur, au 31 décembre 2012.

Sur la période rétrospective, 1 257 patientes entraient dans les critères d'inclusion. Les dossiers de 22 de ces patientes n'ont pas été retrouvés aux archives et ont été exclus. Ainsi, 1 235 patientes ont été incluses sur cette période, dont 562 ont reçu du Syntocinon[®] et 673 n'en ont pas reçu.

Entre le 1^{er} mai 2012 et le 31 décembre 2012, période sur laquelle le protocole était appliqué, 951 patientes correspondaient aux critères d'inclusion. Parmi elles, 12 dossiers n'ont pas été retrouvés. Ainsi, 939 patientes ont été incluses prospectivement, dont 330 ont reçu du Syntocinon[®] et 609 n'en ont pas reçu.

Au total, 2 174 patientes ont été incluses dans notre étude.

3.2 Caractéristiques générales et comparabilité des deux groupes

Nous avons apprécié la comparabilité de nos deux groupes à l'aide d'un certain nombre de caractéristiques. La population s'est avérée semblable sur les deux périodes au regard des critères étudiés.

En effet, l'âge de la population était similaire, avec une moyenne de 30,3 ans pour les patientes incluses dans la partie rétrospective de l'étude et de 30,7 ans pour celles incluses dans la partie prospective.

La plupart des patientes étaient originaires d'Afrique du Nord et d'Europe. Cette prévalence s'est retrouvée dans les deux groupes, avec 39,5 et 41,1% des patientes originaires d'Afrique du Nord, et 38,3 et 36,0% originaires d'Europe.

L'indice de masse corporelle (IMC) était identique dans les deux populations, avec une moyenne de 23,7 kg/m² pour les patientes incluses dans la partie rétrospective de l'étude et 23,6 kg/m² pour les patientes de la partie prospective.

La répartition selon la parité était semblable, avec une population composée en majorité de multipares (57,8 % des patientes pour la partie rétrospective et 58,0 % pour la partie prospective).

La répartition des âges gestationnels à l'accouchement n'a pas montré de différence entre les deux groupes, avec un âge gestationnel médian à l'accouchement de 40 semaines d'aménorrhées.

Le tableau 2 reprend les caractéristiques décrites ci-dessus.

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population

Période	Pas de protocole (n=1235)	Protocole Syntocinon® (n=939)	p
	n (%)*	n (%)*	
Age maternel (années)			
moyenne (DS)	30,3 (± 5,3)	30,7 (± 5,1)	0,1
< 25 ans	200 (16,6)	120 (13,2)	
25-34,9 ans	775 (64,2)	600 (66,1)	0,1
≥ 35 ans	232 (19,2)	188 (20,7)	
NR	28 (2,3)	31 (3,3)	
Origine géographique			
Europe	464 (38,3)	332 (36,0)	
Dom-Tom	49 (4,0)	39 (4,2)	
Afrique du nord	479 (39,5)	379 (41,1)	0,2
Afrique subsaharienne	139 (11,5)	114 (12,4)	
Asie	36 (3,0)	38 (4,1)	
Autre	2,97 (3,8)	20 (2,2)	
NR	22 (1,8)	17 (1,8)	
IMC (kg/m²)			
moyenne (DS)	23,7 (± 4,4)	23,6 (± 4,1)	0,7
< 25	791 (66,0)	602 (65,4)	
25-30	287 (24,0)	249 (27,1)	0,06
≥ 30	121 (10)	69 (7,5)	
NR	25 (2,0)	19 (2,0)	
Parité (après l'issue)			
Primipares	521 (42,2)	394 (42,0)	0,9
Age gestationnel (médiane, SA)			
	40	40	
37 - 37,9	65 (5,3)	32 (3,4)	
38 - 38,9	166 (13,4)	110 (11,7)	
39 - 39,9	384 (31,1)	282 (30,0)	0,09
40 - 40,9	423 (34,3)	360 (38,3)	
≥ 41	197 (16,0)	155 (16,5)	

* pourcentages calculés à partir des données renseignées

DS: déviation standard

NR: non renseigné

3.3 Caractéristiques du travail et voie d'accouchement

3.3.1 Déroulement du travail

3.3.1.1 Durée du travail

La durée du travail a été mesurée à partir de l'admission de la patiente en salle de naissance jusqu'à l'expulsion. Nous rappelons qu'uniquement les patientes en travail spontané ont été incluses.

Nous avons observé une durée de travail significativement plus longue sur la période où le protocole était mis en place, avec une durée de travail médiane passant de 5 à 6 heures. Cette augmentation de la durée du travail a été particulièrement marquée chez les primipares, avec une durée moyenne du travail d'une patiente ayant bénéficié d'une utilisation restrictive d'ocytocine supérieure de 84 minutes par rapport à celle n'en ayant pas bénéficié. Cette différence était moins marquée, quoique restant significative pour les multipares, avec un allongement de 24 minutes de la durée du travail.

3.3.1.2 Analgésie

La grande majorité des patientes a bénéficié d'une analgésie péridurale (83,2 et 83,8%) et nous n'avons pas constaté de différence entre les deux groupes pour cette donnée ($p=0,7$).

3.3.1.3 Thérapeutiques

Nous avons en particulier relevé l'usage d'antibiotiques en cours de travail dont l'utilisation a été majorée sur la période où le protocole était expérimenté ($p < 0,001$). Une antibiothérapie a été nécessaire pour 23,5 % des patientes à la suite de la mise en place du protocole, contre 15,6% antérieurement.

3.3.2 Accouchement

3.3.2.1 Voie d'accouchement

La voie d'accouchement n'a pas été modifiée de manière significative par la mise en place du protocole ($p=0,24$). Les patientes ont accouché en majorité par voie basse spontanée (76,1 et 73,6%). Nous avons cependant constaté une légère augmentation du taux d'extractions instrumentales et de césariennes sur la période

au cours de laquelle le protocole était évalué, mais cette différence n'était pas significative. En effet, le taux d'extractions instrumentales est passé de 18,7 à 19,7% des accouchements et le pourcentage de césariennes de 5,2 à 6,7%, respectivement avant et après l'établissement du protocole.

3.3.2.2 Indications de la césarienne

Les césariennes ont eu deux causes principales : césariennes pour stagnation et césariennes pour anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF). Il est apparu une différence dans les indications de césarienne avant et après la mise en place du protocole. En effet, nous avons observé une augmentation des césariennes pour stagnation (46,0 *versus* 68,3 %) et une diminution de celles effectuées pour des anomalies du rythme cardiaque fœtal (49,2 *versus* 30,2 %) une fois le protocole établi (p=0,04).

Le tableau suivant expose les caractéristiques liées au travail et à la voie d'accouchement, avant et après la mise en place du protocole.

Tableau 3 : Caractéristiques du travail et de la voie d'accouchement

Période	Pas de protocole (n=1235)	Protocole Syntocinon® (n=939)	p
	n (%)*	n (%)*	
Durée du travail (h)			
médiane (25ème-75ème perc)	5 (3, 7)	6 (4, 8)	< 0,01
moyenne	5,2 (± 2,7)	6,0 (± 3,3)	< 0,01
primipares	6,7 (± 2,8)	8,1 (± 3,1)	< 0,01
multipares	4,1 (± 2,1)	4,5 (± 2,5)	< 0,01
Anesthésie loco-régionale	1027 (83,2)	787 (83,8)	0,7
Mode d'accouchement			
Voie basse spontanée	940 (76,1)	691 (73,6)	0,2
Extraction instrumentale	231 (18,7)	185 (19,7)	
Césarienne	64 (5,2)	63 (6,7)	
Indication césarienne			
Stagnation	29 (46,0)	43 (68,3)	0,04
ARCF	31 (49,2)	19 (30,2)	
Autres	3 (4,8)	1 (1,6)	
NR	1 (0,1)	0 (0)	
Antibiothérapie per-partum	193 (15,6)	221 (23,5)	< 0,01

* pourcentages calculés à partir des données renseignées
perc : percentile

3.4 Caractéristiques de la délivrance

3.4.1 Mode de délivrance

La majeure partie des patientes a bénéficié d'une délivrance dirigée (74,6 et 73,0 %) et un plus faible nombre de patientes se sont délivrées naturellement (16,8 et 18,4%). La mise en place du protocole n'a pas eu d'impact sur le taux de délivrances naturelles et de délivrances dirigées.

Nous avons constaté une proportion plus faible de patientes ayant subi une délivrance artificielle avec révision utérine (DARU) une fois le protocole établi, avec des taux passant de 4,1 à 2,6%. Ces résultats étaient à la limite de la significativité ($p=0,05$).

Les taux de révisions utérines n'ont pas été modifiés suite à l'instauration du protocole (13,4 *versus* 12,3 %, $p=0,4$).

3.4.2 Hémorragie de la délivrance

Nous n'avons pu mettre en évidence de différence dans les taux d'hémorragies du post-partum (HPP) avant et après la mise en place du protocole. Respectivement 7,2 et 6,4% des patientes ont eu des pertes sanguines supérieures à 500 ml et 2,8 et 3,3% ont eu des pertes sanguines supérieures à 1 000 ml.

Le pourcentage de patientes ayant nécessité une transfusion était faible et similaire dans les deux groupes (0,3 *versus* 0,1 %, $p= 0,3$).

Le tableau suivant expose les caractéristiques liées à la délivrance.

Tableau 4 : Caractéristiques de la délivrance

Période	Pas de protocole (n=1235)	Protocole Syntocinon® (n=939)	p
	n (%)*	n (%)*	
Mode de délivrance			
Naturelle	207 (16,8)	173 (18,4)	0,3
Dirigée	920 (74,6)	685 (73,0)	0,4
DARU	51 (4,1)	24 (2,6)	0,05
NR	2 (0,2)	1 (0,1)	
Révision utérine	166 (13,4)	115 (12,3)	0,4
Hémorragie du post-partum			
HPP > 500 ml	89 (7,2)	60 (6,4)	0,5
HPP sévère > 1000 ml	35 (2,8)	31 (3,3)	0,5
Transfusion	4 (0,3)	1 (0,1)	0,3

* pourcentages calculés à partir des données renseignées

3.5 Caractéristiques néonatales

3.5.1 Poids à la naissance

Les poids des nouveau-nés étaient semblables dans les deux groupes, avec un poids moyen de 3 372,6 grammes pour les nouveau-nés de la période rétrospective et de 3 397,4 grammes pour ceux de la période prospective ($p=0,2$). La grande majorité des nouveau-nés ont eu un poids de naissance compris entre 2 500 et 4 000 grammes (92,1 et 90,5%). Un faible nombre d'enfants ont présenté un poids de naissance inférieur à 2 500 grammes (1,3 et 1,5%) et supérieur à 4000 grammes (6,6 et 8,0%).

3.5.2 Etat néonatal

L'état néonatal a été évalué à l'aide de trois paramètres : le score d'Apgar à la naissance, le pH au cordon et la nécessité de transférer l'enfant vers une unité de soins pédiatriques.

Nous avons retrouvé un taux d'enfants présentant un pH au cordon inférieur à 7,15 et à 7,10 significativement plus faible après la mise en place du protocole (15,6 *versus* 8,5 % pour les pH inférieurs à 7,15, $p<0,01$ et 6,3 *versus* 3,1 % pour les pH inférieurs à 7,10, $p<0,01$). Cette différence n'était pas observée pour des pH inférieurs à 7,00.

Aucune différence néonatale n'a été relevée sur le plan clinique, avec un pourcentage de score d'Apgar inférieurs à 7 à 1 et 5 minutes identique dans les deux groupes : 4,9 *versus* 4,4 % de nouveau-nés ont présenté un score d'Apgar inférieur à 7 à 1 minute ($p=0,6$) et 0,7 *versus* 1,2 % ont eu un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes ($p=0,2$).

Le taux de transfert vers une unité de soins pédiatriques appropriée a été faible et n'a pas été influencé par la mise en place du protocole (0,97 *versus* 1,38 %, $p=0,4$).

Le tableau ci-dessous expose les caractéristiques néonatales.

Tableau 5 : Caractéristiques néonatales

Période	Pas de protocole (n=1235)	Protocole Syntocinon® (n=939)	p
	n (%)*	n (%)*	
Poids nouveau-né (g)			
moyenne (DS)	3372,6 (± 420,8)	3397,4 (± 425,7)	0,2
< 2500 g	16 (1,3)	14 (1,5)	
2500 - 3990 g	1137 (92,1)	850 (90,5)	0,4
≥ 4000 g	82 (6,6)	75 (8,0)	
pH à la naissance			
pH < 7,15	112 (15,6)	74 (8,5)	< 0,01
pH < 7,10	45 (6,3)	27 (3,1)	< 0,01
NR	519 (42)	69 (7,3)	
Score d'Apgar			
Apgar < 7 à 1 min	60 (4,9)	41 (4,4)	0,6
Apgar < 7 à 5 min	8 (0,7)	11 (1,2)	0,2
Transfert nouveau-né	12 (0,97)	13 (1,38)	0,4

* pourcentages calculés à partir des données renseignées

3.6 Administration du Syntocinon®

3.6.1 Recours au Syntocinon®

Le protocole de régulation de l'administration de Syntocinon® proposé aux membres de l'équipe précisait les situations dans lesquelles la perfusion était indiquée. Le recours à l'ocytocine de synthèse a été significativement moindre après son entrée en vigueur. En effet, sur la période étudiée où l'administration de Syntocinon® n'était pas protocolaire, 45,5% des patientes avait reçu du Syntocinon® en cours de travail, contre 35,1 % des patientes après mise en application du protocole (p<0,01).

3.6.2 Indications de la perfusion

Les indications retenues comme pertinentes pour justifier la perfusion de Syntocinon® ont été les suivantes : stagnation de la dilatation, défaut d'engagement à dilatation complète et présentations postérieures ou mal fléchies. Toutes les autres raisons invoquées ont été classées comme n'étant pas une indication à l'administration de Syntocinon®. L'hypocinésie de fréquence, sans stagnation associée, a notamment été classée comme n'en étant pas une.

Chez les patientes présentant une indication réelle, telle que définie, nous n'avons pas constaté pas de différence sur la cause de mise sous Syntocinon[®] entre les deux groupes (p=0,06).

En revanche, une partie des patientes a reçu du Syntocinon[®] alors qu'elle ne présentait aucune des indications notifiées dans le protocole. Cette pratique déviante est apparue moins fréquente après instauration du protocole (40,2% *versus* 20,4%, p < 0,01). Il a pourtant persisté 20% des patientes ayant reçu de l'ocytocine sans en avoir présenté d'indication.

3.6.3 Dilatation d'introduction

La dilatation moyenne d'introduction du Syntocinon[®] a été similaire dans les deux groupes et se situait entre 5 et 6 cm. Le Syntocinon[®] a plus souvent été débuté lors de la première phase du travail (84,7% et 87,4%, p=0,3). Dans un nombre minoritaire de cas, le Syntocinon[®] a été débuté à une dilatation inférieure à 3 cm, et ceci de manière identique dans les deux groupes (15,7 et 17,8%, p=0,4). La dilatation d'introduction et la phase du travail à laquelle le Syntocinon[®] a été débuté n'ont donc pas été influencées par la mise en place du protocole.

Le tableau suivant présente les résultats liés à l'initiation de la perfusion de Syntocinon[®].

Tableau 6 : Administration du Syntocinon[®]

Période	Pas de protocole (n=1235)	Protocole Syntocinon [®] (n=939)	p
	n (%)*	n (%)*	
Syntocinon[®] pendant le travail	562 (45,5)	330 (35,1)	< 0,01
Indication			
Stagnation de la dilatation	176 (78,9)	188 (87,4)	0,06
Défaut d'engagement	31 (13,9)	17 (7,9)	
Présentation postérieure-mal fléchie	16 (7,2)	10 (4,7)	
NR	189 (33,6)	60 (18,1)	
Pas d'indication	150 (40,2)	55 (20,4)	< 0,01
Dilatation début (cm)			
moyenne (DS)	5,7 (± 2,4)	5,7 (± 2,4)	0,9
Première phase du travail	476 (84,7)	285 (87,4)	0,3
Avant 3 cm	88 (15,7)	58 (17,8)	0,4
NR	0 (0)	4 (1,2)	

* pourcentages calculés à partir des données renseignées

3.6.2 Doses, débits et durée du travail sous Syntocinon®

Sur l'ensemble de la population, la mise en place du protocole a engendré une diminution marquée de la dose totale de Syntocinon® reçue, avec une dose totale moyenne passant de 516,7 à 352,1 mUI ($p < 0,01$).

Dans la population des patientes ayant bénéficié de la perfusion d'ocytocine, cette dose totale n'a pas été significativement différente, avec une dose totale moyenne passant de 1 135,5 à 1 001,8 mUI ($p=0,2$).

Nous avons observé un léger allongement de la durée du travail sous Syntocinon® chez les patientes bénéficiant du protocole, avec un allongement moyen de 20 minutes du temps passé sous perfusion d'ocytocine ($p = 0,04$).

Le débit maximum de Syntocinon® a été significativement plus faible après la mise en place du protocole avec des débits maximums moyens de $6,5 \pm 3,4$ mUI/min et $5,1 \pm 2,9$ mUI/min ($p < 0,01$).

La durée à débit maximum a été significativement augmentée suite à l'entrée en vigueur du protocole, avec une augmentation moyenne de 23 minutes de la durée à débit maximum ($p < 0,01$). Le tableau suivant détaille les informations relatives aux doses, débits et durées de perfusion de Syntocinon®.

Tableau 7 : Doses, débits et durées de perfusion de Syntocinon®

Période	Pas de protocole (n=1235)	Protocole Syntocinon® (n=939)	p
	n (%)	n (%)	
Dose totale* (mUI)			
moyenne (DS)	516,7 (\pm 1097,3)	352,1 (\pm 861,8)	< 0,01
Dose totale si Syntocinon®** (mUI)			
moyenne (DS)	1135,5 (\pm 1395)	1001,8 (\pm 1210)	0,2
médiane (25 ^{ème} , 75 ^{ème} perc)	638 (250, 1472)	600 (250, 1317)	0,2
Durée sous Syntocinon® (min)			
moyenne (DS)	197,6 (\pm 142,2)	218,2 (\pm 152,5)	0,04
médiane (25 ^{ème} , 75 ^{ème} perc)	160 (85, 270)	180 (100, 300)	0,05
Débit maximum (mUI/min)			
moyenne (DS)	6,5 (\pm 3,4)	5,1 (\pm 2,9)	< 0,01
médiane (25 ^{ème} , 75 ^{ème} perc)	5 (3,3, 8,3)	5 (3,3, 6,7)	< 0,01
Durée à débit maximum (min)			
moyenne (DS)	81,1 (\pm 76,7)	104,6 (\pm 90,5)	< 0,01
médiane (25 ^{ème} , 75 ^{ème} perc)	57 (26, 112)	74 (44, 147)	< 0,01

* Dose totale moyenne calculée sur l'ensemble des patientes, ayant reçu ou non du Syntocinon®

** Dose totale calculée uniquement chez les patientes ayant reçu du Syntocinon®

3.6.3 Arrêt de la perfusion

L'arrêt du Syntocinon® et les causes de cet arrêt ont été recueillis dans les dossiers des parturientes. Lorsque des arrêts successifs ont été effectués, seul le premier a été notifié. Nous avons constaté que l'arrêt du Syntocinon® avait été plus fréquent sur la période où le protocole était établi. En effet, le Syntocinon® a été suspendu chez 19,8 % des patientes de la période rétrospective contre 37,9% des patientes de la période prospective ($p < 0,01$).

Lorsque la perfusion a été interrompue, l'événement en cause différait nettement selon la période d'inclusion. Avant la mise en place du protocole de régulation du Syntocinon®, la perfusion a été arrêtée dans 87,4% des cas pour des anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF). Une fois le protocole entré en vigueur, la perfusion a été le plus souvent interrompue lorsque la parturiente se dilatait d'une manière satisfaisante (54,8%). Les autres causes d'arrêt du Syntocinon® étaient mineures et concernaient des patientes pour lesquelles l'interruption de la perfusion avait été effectuée pour cause de mauvaise analgésie.

Le Syntocinon® a parfois dû être repris lorsqu'il avait été arrêté pour une bonne progression de la dilatation, mais cette reprise n'a été nécessaire que dans un nombre minoritaire de cas dans le cadre du protocole (15,6% des patientes).

Le tableau suivant expose les pourcentages d'arrêt du Syntocinon® et les causes de cet arrêt.

Tableau 8 : Arrêt, causes de l'arrêt et reprise du Syntocinon®

Période	Pas de protocole (n=1235)	Protocole Syntocinon® (n=939)	p
	n (%)	n (%)	
Arrêt du Syntocinon®	111 (19,8)	125 (37,9)	< 0,01
Cause de l'arrêt			
Bonne dilatation	13 (11,7)	68 (54,8)	
ARCF	97 (87,4)	54 (43,6)	< 0,01
Autre	1 (0,8)	2 (1,6)	
Reprise du Syntocinon®*	6 (46,2)	10 (15,6)	0,01

* Reprise du Syntocinon® lorsqu'il avait été interrompu pour bonne progression

3.6.4 Événements indésirables apparus sous Syntocinon®

Nous avons recueilli trois types d'événements indésirables, marquant une activité utérine excessive sous perfusion de Syntocinon®: les hypercinésies, les hypertonies

et les hyperstimulations que nous avons définies comme une hypercinesie ou une hypertonie associée à des anomalies du rythme cardiaque foetal.

Le taux d'hypercinesie n'a pas été modifié par la mise en place du protocole. En revanche, nous retrouvons un taux significativement plus faible d'hypertonies utérines (6,1 *versus* 1,8%, OR : 0,3 ; IC 95% : 0,1-0,7 ; $p < 0,01$) et d'hyperstimulations (6,6 *versus* 2,7% ; OR : 0,4 ; IC 95% : 0,2-0,8 ; $p = 0,01$) sur la période où le protocole était appliqué.

Le tableau ci-dessous rapporte les événements indésirables apparus sous Syntocinon®

Tableau 9 : Evénements indésirables apparus sous Syntocinon®

Période	Pas de protocole (n=1235)	Protocole Syntocinon® (n=939)	p	OR (IC 95%)
	n (%)	n (%)		
Hypertonie	34 (6,1)	6 (1,8)	< 0,01	0,3 (0,1-0,7)
Hypercinesie	12 (2,1)	5 (1,5)	0,5	0,7 (0,2-2,0)
Hyperstimulation	37 (6,6)	9 (2,7)	0,01	0,4 (0,2-0,8)

3.7 Impact de la parité sur les éléments étudiés

Nous avons analysé les différents résultats retrouvés en fonction de la parité afin d'en évaluer l'impact.

3.7.1 Administration du Syntocinon®

Le recours au Syntocinon® a été significativement diminué quelle que soit la parité, suite à la mise en place du protocole, mais nous avons constaté que les primipares en ont eu besoin de manière plus fréquente que les multipares.

Les indications de mise sous Syntocinon® n'ont pas été réévaluées selon la parité, car la mise en place du protocole semblait ne pas influencer sur celles-ci.

Nous avons constaté une augmentation de l'utilisation du Syntocinon® à bon escient et une diminution des prescriptions systématiques et jugées inutiles suite à la mise en place du protocole. Quelle que soit la parité, les primipares et les multipares ont bénéficié de cette utilisation moindre et justifiée de Syntocinon®.

Le Syntocinon® a été débuté à une dilatation similaire avant et après la mise en place du protocole. Ce paramètre n'a pas été influencé par la parité.

Parmi les patientes ayant reçu du Syntocinon[®], nous n'avons pas mis en évidence de diminution de la dose totale administrée suite à la mise en place du protocole. En stratifiant sur la parité, nous avons remarqué que les primipares ayant bénéficié du protocole de régulation du Syntocinon[®] ont eu une dose totale moyenne significativement diminuée (1507,9 *versus* 1198,1 mUI, p=0,01). En revanche, le protocole n'a pas entraîné de diminution des doses totales chez les multipares.

Les débits maximums ont été moins élevés et les durées à débit maximum augmentées à la suite de la mise en place du protocole, quelle que soit la parité. Toutefois, nous avons observé que les primipares avaient nécessité des débits maximums plus importants et des durées à débit maximum allongées par rapport aux multipares.

3.7.2 Durée du travail et voie d'accouchement

La durée du travail a été majorée sur la période où le protocole a été appliqué. Les primipares ont été plus exposées à cette augmentation de la durée du travail, avec un allongement moyen de 84 minutes. Les multipares l'ont également vécu, mais dans une moindre mesure, avec une augmentation moyenne de la durée du travail de 24 minutes.

La tendance à l'augmentation des accouchements par extraction instrumentale ou par césarienne s'est confirmée chez les primipares, puisque ces modes d'accouchement ont significativement été augmentés sur la période où le protocole était testé (35,5 *versus* 40,1% pour les extractions instrumentales, et 10 *versus* 13,7% pour les césariennes, p=0,03) (cf. tableau13).

Parmi les accouchements voie basse, le calcul des odds ratios a montré une diminution du taux d'accouchement par voie basse spontanée chez ces primipares, ce taux passant de 60,6 à 53,4 % (OR : 0,7 ; IC 95% : 0,6-0,9, p=0,046).

Le tableau suivant illustre ces remarques.

Tableau 10 : Voie d'accouchement chez les primipares selon la période

Période	Pas de protocole (n=1235) n (%)	Protocole Syntocinon [®] (n=939) n (%)	p	OR (IC 95%)
Voie basse				
Voie basse spontanée	284 (60,6)	182 (53,4)	0,046	0,7 (0,6-0,99)
Extraction instrumental	185 (39,4)	158 (46,6)	0,046	1,3 (1,0-1,8)
Césarienne	52 (10)	54 (13,7)	0,08	1,4 (0,9-2,1)

Après ajustement sur l'origine géographique, l'indice de masse corporelle, l'âge et le poids du nouveau-né, l'augmentation du risque de césarienne et d'extraction instrumentale n'était plus significative chez les primipares. Les odds ratios calculés ont été de 1,4 pour les césariennes et 1,3 pour les extractions instrumentales, avec des intervalles de confiance non significatifs.

Les tableaux ci-dessous présentent ces résultats.

Tableau 11 : Risque ajusté de césarienne chez les primipares

	Dénominateur / numérateur OR	OR ajusté (IC 95%)	p
Protocole Syntocinon®	oui / non	1,4 (0,9-2,2)	0,1
Origine géographique	Afrique subsaharienne / autre	2,9 (1,5-5,4)	0,01
IMC (kg/m ²)	≥ 30 / < 30	5,0 (2,6-9,9)	< 0,01
Age (années)	≥ 30 / < 30	1,3 (0,8-2,0)	0,3
Poids nouveau-né (g)	≥ 3500 / < 3500	2,3 (1,4-3,5)	< 0,01

Tableau 12 : Risque ajusté d'extraction instrumentale chez les primipares

	Dénominateur / numérateur OR	OR ajusté (IC 95%)	p
Protocole Syntocinon®	oui / non	1,3 (0,9-1,7)	0,08
IMC (kg/m ²)	≥ 30 / < 30	0,7 (0,3-1,4)	0,3
Age (années)	≥ 30 / < 30	1,1 (0,8-1,5)	0,5
Poids nouveau-né (g)	≥ 3500 / < 3500	1,3 (0,9-1,8)	0,09

Chez les multipares, la voie et le mode d'accouchement n'ont pas été influencés par l'application du protocole.

3.7.3 Délivrance

Le même pourcentage de patiente a bénéficié d'une délivrance dirigée, quelle que soit la parité et la période. Le pourcentage de patiente ayant subi une délivrance artificielle avec révision utérine a semblé être supérieur chez les primipares en l'absence de protocole sans être significatif (4,4 % *versus* 2,0%, $p=0,05$). Il ne différait pas chez les multipares.

Nous n'avons pas mis en évidence de diminution du taux d'hémorragie de la délivrance liée à l'application du protocole, ni chez les primipares, ni chez les multipares. Une tendance semble toutefois être apparue chez les primipares, mais elle n'était pas significative (9,2 *versus* 6,6%, $p=0,1$).

Les tableaux 13 et 14 ci-après résument l'ensemble des résultats détaillés ci-dessus.

Tableau 13 : Caractéristiques du travail, de la délivrance et administration du Syntocinon® chez les primipares

Période	Pas de protocole (n=521)	Protocole Syntocinon® (n=394)	p
	n (%)	n (%)	
Syntocinon pendant le travail	319 (61,2)	215 (54,6)	0,04
Sans indication	83 (36,4)	34 (18,8)	< 0,01
Dilatation moyenne initiation (cm)	5,4 (± 2,5)	5,8 (± 2,5)	0,1
Avant 3 cm	69 (21,6)	43 (20,2)	0,7
Dose totale moyenne (mUI)	1507,9 (± 1600)	1198,1 (± 1351,0)	0,01
Durée moyenne sous Syntocinon (min)	246,1 (± 154,5)	250,1 (± 164,8)	0,8
Débit maximum moyen (mUI/min)	7,3 (± 3,5)	5,5 (± 3,1)	< 0,01
Durée moyenne à débit maximum (min)	98,0 (± 87,9)	116,4 (± 101,5)	0,03
Durée moyenne du travail (h)	6,7 (± 2,8)	8,1 (± 3,1)	< 0,01
Mode d'accouchement			
Voie basse spontanée	284 (54,5)	182 (46,2)	0,03
Extraction instrumentale	185 (35,5)	158 (40,1)	
Césarienne	52 (10)	54 (13,7)	
Mode de délivrance			
Dirigée	408 (78,5)	311 (78,9)	0,8
Artificielle avec révision utérine	23 (4,4)	8 (2,0)	0,05
Révision utérine	77 (14,8)	49 (12,4)	0,3
Hémorragie de la délivrance	48 (9,2)	26 (6,6)	0,1

Tableau 14 : Caractéristiques du travail, de la délivrance et administration du Syntocinon® chez les multipares

Période	Pas de protocole (n=714)	Protocole Syntocinon® (n=545)	p
	n (%)	n (%)	
Syntocinon pendant le travail	243 (34,0)	115 (21,1)	< 0,01
Sans indication	67 (46,2)	21 (23,6)	< 0,01
Dilatation moyenne initiation (cm)	6,1 (± 2,3)	5,7 (± 2,2)	0,09
Avant 3 cm	19 (7,8)	15 (13,2)	0,1
Dose totale moyenne (mUI)	646,8 (± 852,1)	634,7 (± 768,9)	0,9
Durée moyenne sous Syntocinon (min)	133,8 (± 91,0)	158,6 (± 103)	0,02
Débit maximum moyen (mUI/min)	5,4 (± 2,9)	4,2 (± 2,4)	< 0,01
Durée moyenne à débit maximum (min)	58,9 (± 51,1)	88,4 (± 59,6)	< 0,01
Durée du travail moyenne (h)	4,1 (± 2,1)	4,5 (± 2,5)	< 0,01
Mode d'accouchement			
Voie basse spontanée	656 (91,9)	509 (93,4)	0,5
Extraction instrumentale	46 (6,4)	27 (5)	
Césarienne	12 (1,7)	9 (1,7)	
Mode de délivrance			
Dirigée	512 (71,8)	374 (68,6)	0,2
Artificielle avec révision utérine	28 (3,9)	16 (2,9)	0,3
Révision utérine	89 (12,4)	66 (12,1)	0,8
Hémorragie de la délivrance	41 (5,7)	34 (6,2)	0,7

Quatrième partie

Analyse et discussion

Les résultats de l'étude ont montré que la mise en place du protocole a permis de réduire de moitié l'usage non indiqué d'ocytocine. Les doses totales et débits maximums ont été diminués. Un nombre moins important d'hyperstimulations utérines a été observé et les pH à la naissance semblaient meilleurs. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur les taux d'hémorragies du post-partum. Par ailleurs, nous avons observé un allongement de la durée du travail, en particulier chez les primipares, et une tendance à l'augmentation des accouchements par extraction instrumentale et par césarienne. Dans cette dernière partie, nous allons discuter la méthode de notre étude, analyser et commenter ces résultats au regard des différentes publications de la littérature.

4.1 Discussion de la méthode

4.1.1 Limites et biais

Il s'agit tout d'abord d'une étude unicentrique, dont le nombre de patientes incluses peut être considéré comme insuffisant pour mettre en évidence une différence significative pour certains événements dont la prévalence est faible.

D'autre part, le type d'étude avant-après évalue l'impact d'une intervention. Dans notre étude, l'intervention étudiée était la mise en place du protocole et la période où il n'existait pas de protocole servait de référence. Dans ce type d'étude, il est parfois difficile d'attribuer tous les résultats observés à la seule application du protocole, ceux-ci pouvant être influencés par une autre évolution des pratiques entre la période avant et après. Afin de pouvoir imputer de manière certaine les résultats à l'application du protocole, l'idéal aurait été de composer en parallèle un groupe témoin ne recevant pas le protocole, dont les données auraient été relevées au cours de la période prospective. Toutefois, nous n'avons pas noté de changements majeurs des prises en charges et des pratiques ayant pu influencer les résultats, en dehors de la mise en place de ce protocole.

Par ailleurs, les données rétrospectives ont été, par définition, recueillies à posteriori manuellement dans les dossiers. Ainsi, les doses totales de Syntocinon[®] reçues par

les patientes incluses dans la période rétrospective ont été déduites à partir des informations présentes sur les partogrammes et les tracés cardio-tocographiques. De manière prospective, le calcul automatique des doses de Syntocinon® par une pompe à perfusion délivrant le produit a donné la valeur de la dose totale d'une façon beaucoup plus précise.

De la même manière, les indications de mise sous Syntocinon® pour la partie rétrospective n'étaient pas toujours explicitées dans les dossiers. L'indication retenue pour notre étude a été déduite à posteriori par l'analyse du dossier lors du recueil de données et un biais d'interprétation a pu intervenir à cette étape. Il en est de même des causes de l'arrêt du Syntocinon®. Il est donc possible que certaines erreurs de jugement aient été faites concernant ces informations d'ordre qualitatif.

Enfin, toute évaluation d'un protocole est liée à son respect par les équipes. La période courte d'inclusion des données prospectives a pu être insuffisante pour permettre aux sages-femmes de se l'approprier et de l'appliquer. En cas de non-respect du protocole, les résultats ont ainsi pu être biaisés.

4.1.2 Forces

L'étude possède un certain nombre de forces. Le nombre de patientes incluses, insuffisant pour évaluer certains événements à faible incidence, reste pertinent pour l'analyse de nombreuses données.

Si l'unicentricité de l'étude limite la généralisation des résultats, l'échantillon de patientes sélectionnées est toutefois représentatif d'une catégorie de femmes considérées comme à bas risques. En effet, les critères d'inclusion imposés rejoignent ceux notifiés par l'OMS dans la définition du bas risque : début de travail spontané, à terme, soit entre 37 et 42 SA inclus, fœtus singleton en présentation céphalique.

Enfin, les études avant-après sont comparatives et présentent un bon niveau de preuve scientifique lorsqu'elles sont bien menées : niveau 2 selon le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES, 2000).

4.2 Discussion des résultats

4.2.1 Analyse du protocole et administration du Syntocinon®

Le protocole de prescription du Syntocinon® mis en place à la maternité Louis-Mourier fait suite à une période où l'administration de cette thérapeutique n'était pas régulée et laissée à la libre appréciation de la sage-femme, avec des règles de prescription pouvant ainsi différer d'un soignant à l'autre. Ce protocole a eu pour but premier de diminuer les quantités d'ocytocine prescrites, en définissant les modalités de prescription, en termes d'indication, de dosages et d'arrêt de la perfusion. Il précisait également les durées de stagnation tolérables et les indications de césarienne en cas d'arrêt de la progression du travail.

4.2.1.1 Recours au Syntocinon® et indications

Le protocole a permis de réduire le recours à l'ocytocine de 45,5 à 35,1% des accouchements (cf. tableau 6). En effet, dans le protocole, le Syntocinon® ne devait être utilisé que lorsque la patiente présentait un réel arrêt de progression de la dilatation. Avant qu'il ne soit mis en place, l'indication de mise sous Syntocinon® n'était pas encadrée et l'ocytocine de synthèse était le plus souvent débutée pour toute dilatation inférieure à 1 cm/h, sur le modèle des directions actives du travail. Ainsi, le recours au Syntocinon® a pu être diminué chez toutes les patientes, présentant une cinétique de dilatation plus lente, mais dont le travail se poursuivait tout de même.

D'autre part, la mise en place du protocole a permis de diviser par deux le pourcentage de patientes bénéficiant de la perfusion sans en présenter l'indication, ce taux passant de 40,2 à 20,4% (cf. tableau 6).

Ces deux phénomènes ont participé à la diminution globale du nombre de patientes ayant bénéficié du Syntocinon®.

Malgré les précisions données par le protocole et une large diffusion de celui-ci, il a persisté une utilisation à mauvais escient du Syntocinon® chez 20 % des patientes. Ceci suggère que le protocole n'a pas été respecté dans un certain nombre de cas. Peut-être aurait-il été utile de laisser aux équipes une période d'adaptation au nouveau protocole avant de débiter son évaluation, afin d'obtenir son respect par un maximum d'intervenants.

De plus, nous avons tout de même constaté un nombre non négligeable de patientes dont la perfusion d'ocytocine a été débutée avant 3 cm de dilatation, en particulier chez les primipares. Cette administration précoce, a concerné 20 % d'entre elles et n'a pas été modifiée par la mise en place du protocole (cf. tableau 6).

Holmes et *al.* ont mis évidence sur une cohorte rétrospective de 3 220 femmes en travail spontané, une augmentation du taux de césariennes chez les patientes étant admises en travail précocement, notamment chez les primipares où ce taux passait de 10,3 à 4,2% ($p=0,001$) selon que la patiente se présentait à une dilatation inférieure ou supérieure à 4 cm. Ils ont également montré un recours plus important à l'ocytocine de synthèse chez les patientes admises au cours de leur phase de latence (42,9 *versus* 27,2%, $p<0,001$) (43).

Dans une étude cas-témoin comparant les patientes admises en phase de latence à celles admises en phase active, Bailit et *al.* ont fait les mêmes conclusions. Le taux de césariennes était significativement diminué lorsque les patientes se présentaient en phase active, notamment chez les primipares, avec un taux passant de 14,2 à 6,7% ($p<0,001$), et l'utilisation de l'ocytocine de synthèse était moins importante (OR : 2,3 ; IC 95% : 2,1-2,6). Les femmes étant admises précocement en salle de naissance avaient plus de risque de présenter par la suite des phases de stagnation de la dilatation (OR : 2,2 ; IC 95% : 1,6-3,1) (44).

L'admission et les interventions précoces semblent augmenter le recours à l'ocytocine et diminuer les chances d'accouchement par voie basse. Peut-être faudrait-il proposer à ces patientes en phase de latence une prise en charge différente, avec un accompagnement permettant de différer l'admission en salle de naissance, afin de favoriser la progression physiologique du travail et limiter l'usage d'ocytocine.

4.2.1.2 Doses, débits et durées du travail sous Syntocinon®

En reprenant les différentes définitions des hautes doses et basses doses exposées dans la littérature, avec des débits de départ et d'augmentation de 10 ml/h (soit 1,7 mUI/min) et des intervalles d'augmentation de 30 minutes, le protocole mis en place peut être catégorisé dans les protocoles à faibles doses (26–28).

La mise en place du protocole a permis de diminuer la dose totale de Syntocinon® reçue, en particulier chez les primipares pour lesquelles cette dose totale a été diminuée de 20 % (1507,9 ± 1600 mUI *versus* 1198,1 ± 1351,0 mUI) (cf. tableau 7).

Chez les multipares, cette diminution de la dose totale n'a pas été observée. Toutefois, ces patientes nécessitaient des doses de Syntocinon[®] bien moins importantes que les primipares quelle que soit la période étudiée.

Les débits maximums ont été significativement diminués, tant pour les primipares ($7,3 \pm 3,5$ mUI/min *versus* $5,5 \pm 3,1$ mUI/min, $p < 0,01$) que les multipares ($5,4 \pm 2,9$ mUI/min *versus* $4,2 \pm 2,4$ mUI/min, $p < 0,01$).

Le but du protocole était d'influer sur ces deux paramètres et ces résultats reflètent une réelle modification des pratiques entre la période avant et après sur l'administration du Syntocinon[®].

La durée à débit maximum a été allongée quelle que soit la parité d'en moyenne 24 minutes ($81,1 \pm 76,7$ min *versus* $104,6 \pm 90,5$ min, $p < 0,01$). Toutefois, comme nous venons de le voir, ce débit maximum était significativement moindre suite à la mise en place du protocole.

Enfin, la durée du travail sous Syntocinon[®] a été augmentée d'en moyenne 21 minutes, mais cet allongement n'était pas significatif chez les primipares ($246,1 \pm 145,5$ min *versus* $250,1 \pm 164,8$ min, $p = 0,8$), pour qui la durée totale du travail avait été significativement allongée. Cela peut également être expliqué par le respect du protocole. L'administration d'ocytocine a été différée et réservée aux situations d'arrêts réels de la progression du travail. De plus, des interruptions de la perfusion en cas de reprise d'une bonne dilatation ont été observées, comme nous allons le voir ci-après.

4.2.1.3 Arrêt de la perfusion

En dehors des arrêts évidents de la perfusion pour des anomalies du rythme cardiaque fœtal ou des hypertonies ou hypercinésies majeures, le protocole préconisait un arrêt du Syntocinon[®] en cas de reprise d'une bonne progression de la dilatation, dans l'optique de limiter les perfusions d'ocytocine sur de trop longues périodes et ainsi de diminuer la dose totale d'ocytocine reçue pendant le travail. Il a été constaté un nombre plus important d'arrêts de la perfusion sur la période où le protocole était appliqué, avec des taux passant de 19,8 à 37,9%, dont la majorité se justifiait par une progression satisfaisante du travail (54,8%) (cf. tableau 8).

Il existe peu d'études sur l'impact d'un arrêt de la perfusion de Syntocinon[®] chez les patientes étant entrées en travail spontanément. Une étude prospective randomisée

turque portant sur 324 patientes, dont le travail a été déclenché, compare les patientes dont l'ocytocine a été arrêtée lors du début de la phase active, à celles où celle-ci a été poursuivie. Les patientes pour lesquelles l'ocytocine avait été arrêtée ont eu des durées d'exposition à l'ocytocine significativement inférieures et ont été moins sujettes aux hyperstimulations utérines (17,2 *versus* 8,3 %, $p < 0,05$) (45).

Une autre étude plus récente, incluant des déclenchements et des patientes ayant présenté un début de travail dystocique, fait la même analyse. Le Syntocinon[®] était arrêté une fois la phase active débutée, définie dans cette étude comme une dilatation supérieure à 5 cm. Les hyperstimulations et anomalies du rythme cardiaque fœtal étaient moindres et une diminution du taux de césariennes a été observée dans le groupe où la perfusion avait été arrêtée. Les auteurs ont néanmoins constaté que 30,4 % des patientes avaient nécessité la reprise de la perfusion (46).

Dans le cadre de notre protocole, la reprise différée du Syntocinon[®] après son interruption est restée minoritaire. Elle a concerné 15,6% des patientes ayant subi un arrêt de la perfusion pour progression satisfaisante (cf. tableau 8).

L'arrêt du Syntocinon[®] semble donc envisageable. En effet, une fois une dynamique utérine correcte établie, le phénomène d'autostimulation, comme décrit dans la première partie, entretient le travail et pourrait justifier l'interruption de l'ocytocine de synthèse. Cependant, une étude de plus grande envergure portant sur des patientes en travail spontané serait nécessaire pour confirmer ces résultats.

4.2.2 Bénéfice du protocole sur l'état néonatal

Le nombre d'hypertonies et d'hyperstimulations utérines a été significativement diminué par l'application du protocole (respectivement OR : 0,3 ; IC 95% : 0,1-0,7 et 0,4 ; IC 95% : 0,2-0,8) (cf. tableau 9). Ces résultats sont en lien avec les différentes études travaillant sur les protocoles d'administration du Syntocinon[®].

En effet, la méta-analyse de Wei, comparant différents débits de Syntocinon[®], a montré une augmentation des hyperstimulations utérines chez les patientes dont les débits d'ocytocine étaient supérieurs à 4 mUI/min, comparés à des débits de 1 à 2 mUI/min (27).

Les études sur les intervalles d'augmentation ont également montré une diminution des taux d'hyperstimulation utérine lorsque les intervalles étaient plus espacés (29).

En imposant des intervalles d'augmentation de 30 minutes, la mise en place du protocole a alors évité des augmentations trop rapides du débit de perfusion, permettant une adaptation des utérus à l'ocytocine de synthèse et minimisant les risques de surdosages.

Enfin, comme il vient d'être discuté dans le paragraphe précédent, les arrêts de la perfusion en cas de bonne progression permettent également de diminuer les pourcentages d'hyperstimulations utérines (45,46).

Sur le plan néonatal, un nombre moins important d'enfants a présenté un pH inférieur à 7,15 et inférieur à 7,10 à la naissance avec l'application du protocole, ces taux passant respectivement de 15,6 à 8,5 % ($p < 0,01$) et de 6,3 à 3,1% ($p < 0,01$) (cf. tableau 5). Ces résultats ne sont pas étonnants, car les hyperstimulations utérines affectent les échanges materno-fœtaux et il a été démontré une relation inverse entre la valeur du pH au cordon et le nombre de contractions utérines par dix minutes (34). Ils sont toutefois à modérer car la mesure du pH n'était systématique lors de la période rétrospective et seuls 42% des nouveau-nés ont bénéficié de la mesure du pH au cordon.

La mise en place du protocole n'a pas permis de mettre en évidence d'amélioration de l'état clinique du nouveau-né, avec des scores d'Apgar et un taux de transfert en unité de soins pédiatrique identiques. L'échantillon de patientes n'a peut-être pas été suffisant pour évaluer de telles données.

L'hypothèse que nous avons formulée concernant l'amélioration de l'état néonatal est ainsi partiellement validée par ces résultats.

Les hyperstimulations étant ainsi à l'origine d'un sur-risque d'hypoxie fœtale, il est justifié d'y accorder une attention particulière. Les résultats de notre étude tendent à encourager la diminution des doses et débits de Syntocinon[®] et à espacer les intervalles d'augmentation pour en minimiser la survenue.

En effet, le Syntocinon[®] a été ajouté en 2007 à la liste des médicaments à surveiller avec grande attention par l'Institut de sécurité des pratiques médicales (Insitute for Safe Medication Practice) (2). Les médicaments de cette liste sont définis comme induisant un risque accru de dommages lorsqu'ils sont utilisés par erreur.

Clark et *al.*, dénoncent à cet égard une certaine dérive des pratiques. Constatant qu'un certain nombre de fœtus ont une tolérance à l'hyperactivité utérine, certains soignants acceptent des activités utérines excessives tant que le rythme cardiaque

foetal ne s'en trouve pas altéré (47). L'ACOG précise pourtant clairement dans ses recommandations sur la surveillance du rythme cardiaque foetal en cours de travail qu'il est nécessaire de traiter les hyperstimulations sans attendre l'apparition d'anomalies du rythme cardiaque foetal, en diminuant, voire en arrêtant la perfusion d'ocytocine (31).

En cadrant la prescription du Syntocinon[®], l'instauration d'un protocole a permis de limiter ce genre de pratiques.

4.2.3 Impacts du protocole sur la délivrance

4.2.3.1 Hémorragie de la délivrance

Comme il a été décrit dans la première partie, l'exposition à l'ocytocine a été identifiée comme un facteur de risque d'atonie utérine, pouvant être à l'origine d'hémorragies de la délivrance. Les études cas-témoin de Grotegrut et Belghiti ont fait le lien entre l'administration de hautes doses, des débits maximums plus élevés et des durées de perfusion plus importantes d'ocytocine, et le risque d'hémorragie sévère de la délivrance (41,42). C'est sur ce constat que nous avons émis l'hypothèse que la mise en place du protocole de régulation des doses de Syntocinon[®] permettrait de diminuer le taux d'hémorragies de la délivrance.

Cette hypothèse n'a pas été validée par notre étude, car les résultats observés n'ont pas montré de différence significative de taux d'hémorragie modérée de la délivrance (7,2% avant la mise en place du protocole, *versus* 6,4% après, $p=0,5$), d'hémorragie sévère de la délivrance ou de la nécessité d'un recours à une transfusion. Une tendance à la diminution des hémorragies semble s'être dessinée chez les primipares, avec un taux passant de 9,2 à 6,6 %, mais ce résultat n'est pas significatif (cf. Tableau 4).

Cependant, il s'agit d'évènements rares (1,65 % pour les hémorragies sévères et 6,4 % pour les hémorragies modérées de la délivrance selon l'étude multicentrique Pithagore6) et il est possible que l'absence de différence observée soit due à un manque de puissance de l'étude.

Par ailleurs, les doses, débits et durée de perfusion de Syntocinon[®] associés à l'hémorragie sévère du post-partum dans les études citées ci-dessus étaient bien plus élevés que ceux observés dans notre étude. En effet, Belghiti *et al.* ont montré une augmentation des hémorragies sévères de la délivrance surtout pour des doses

maximales supérieures à 4 000 mUI (OR : 2,1 ; IC 95% : 1,3-3,3), des débits maximums supérieurs à 15 mUI/min (OR : 1,7 ; IC 95% : 1,1-2,5), des durées de perfusion supérieures à 420 minutes (OR : 1,7 ; IC 95% : 1,1-2,6) et des durées à débits maximum supérieures à 210 minutes (OR : 1,8 ; IC 95% : 1,2-2,8).

En comparaison, les résultats de notre étude ont montré des doses totales médianes de 638 et 600 mUI (respectivement avant et après la mise en place du protocole), des débits maximums médians de 6,5 et 5,1 mUI/min, des durées totales de perfusion médianes de 160 et 180 minutes et des durées à débit maximum médianes de 67 et 74 minutes (cf. tableau 7). Avec ces valeurs, qu'elles aient bénéficié ou non du protocole, les patientes n'étaient pas exposées à l'ocytocine dans des proportions semblables à celles de l'étude de Belghiti *et al.*

D'autres paramètres auraient pu étayer notre propos, tels ceux évalués dans l'étude Pithagore6 (35). Nous aurions pu analyser l'hémorragie du post-partum à l'aide du dosage de l'hémoglobine avant l'accouchement et trois jours après (une diminution de 2g/dl ou plus du taux d'hémoglobine étant considérée comme correspondant à une perte sanguine de 500 ml) ou par les interventions mises en place nécessaires à sa résolution. Nous ne disposons pas de ces données.

4.2.3.2 Rétention placentaire

La théorie de la désensibilisation utérine suppose également que l'utilisation massive d'ocytocine induirait une augmentation des phénomènes de rétention placentaire. En effet, la reprise des contractions utérines après la phase de rémission clinique suivant la naissance, est indispensable à l'expulsion du placenta. Une désensibilisation des récepteurs à l'ocytocine perturberait ainsi ce phénomène.

Sur la période où le protocole a été appliqué, nous avons mis en évidence une diminution à la limite de la significativité du taux de délivrance artificielle avec révision utérine, ce taux passant de 4,1 à 2,6 % ($p = 0,05$) (cf. tableau 4). Cette diminution du taux de délivrance artificielle avec révision utérine était en particulier vraie pour les primipares, avec un taux passant de 4,2 à 2 % approchant le seuil de significativité ($p=0,05$). Or, les primipares étaient les plus exposées au Syntocinon® et la mise en place du protocole a permis de diminuer significativement cette exposition, que ce soit en termes de dose totale (1 507,9 *versus* 1 198,1 mUI, $p<0,01$) ou de débit maximum (7,3 *versus* 5,5 mUI/min, $p<0,01$). Il semble donc que la réduction des

doses totales d'ocytocine ait permis de réduire les phénomènes de rétention placentaire.

Une étude cas-témoin menée par Endler *et al.*, portant sur 408 cas de rétention placentaire vient soutenir nos résultats, en démontrant que l'ocytocine est un facteur de risque indépendant de rétention placentaire. Ce risque était multiplié par deux lorsque l'ocytocine était utilisée pendant une durée de 195 à 415 minutes (OR : 2,00 ; IC 95% : 1,20-3,34) et par 6,5 lorsque l'ocytocine était utilisée pendant plus de 415 minutes (OR : 6,55 ; IC 95% : 3,42-12,54). La rétention placentaire était associée de manière significative à l'hémorragie de la délivrance (OR : 33,07 ; IC 95% : 20,57-53,16) et au besoin de transfuser la patiente (OR : 37,48 ; IC 95% : 13,63-103,03) (48).

Nous n'avons pu valider notre hypothèse concernant la diminution des hémorragies de la délivrance grâce à la mise en place du protocole. Toutefois, un moindre recours à l'ocytocine tend à diminuer les phénomènes de rétention placentaire. Il serait, là encore, utile de bénéficier d'un effectif de patientes plus important pour évaluer de telles données.

4.2.4 Conséquences sur la durée du travail et la voie d'accouchement

4.2.4.1 Durée du travail

La mise en place du protocole a eu pour conséquence un allongement significatif de la durée du travail, en particulier chez les primipares, dont le travail a été plus long d'en moyenne 84 minutes (cf. tableau 13). Ces résultats étaient attendus et avaient été formulés dans une de nos hypothèses. En effet, le protocole tolérait des durées de stagnation plus importantes, avec des exigences de progression revues à la baisse, acceptant des cinétiques de dilatations inférieures à 1 cm/h. Par ailleurs, toutes les études s'intéressant aux comparaisons entre les hautes doses et les basses doses de Syntocinon[®] rapportent une augmentation de la durée du travail dans les groupes à faibles doses (26–28).

L'allongement de la durée du travail et probablement de la durée d'ouverture de l'œuf est un facteur à prendre en considération, car il peut exposer les parturientes à un risque infectieux majoré.

En effet, sur une cohorte rétrospective de 10 661 primipares, *Cheng et al.* ont trouvé des taux plus importants de chorioamniotites (12,5 versus 23,5 %, OR_a : 1,58 ; IC 95% : 1,18-1,97) et d'admissions en unité néonatale de soins intensifs (4,7 versus 9,8%, OR_a : 1,53 ; IC 95% : 1,18-1,97) chez les patientes ayant présenté une première phase du travail supérieure à 30 heures (49).

Néanmoins, les patientes incluses dans notre étude n'ont pas eu de telles durées de travail, qu'elles aient bénéficié du protocole ou non.

Rouse *et al.* se sont intéressés à l'innocuité de durées de stagnation plus importantes. Dans deux études, ils rapportent que l'expectative durant minimum 4 heures, associée à des mesures correctives telle l'administration du Syntocinon[®], avant de décider d'une césarienne pour stagnation était envisageable. Elle permettait d'augmenter les chances d'accouchement par voie basse, sans induire de sur-risque de morbidité maternelle et fœtale. En effet, 74% des primipares ne montrant pas d'évolution de la dilatation après 2 heures sous Syntocinon[®] et 56% après 4 heures, avaient finalement accouché par voie basse. Ils notaient toutefois une augmentation significative du taux de chorioamniotites parmi les primipares ayant stagné pendant plus de 4 heures (50,51).

Plus récemment, Henry *et al.* ont analysé les issues maternelles et néonatales sur une cohorte de 1 014 femmes ayant présenté un arrêt de la progression du travail pendant au minimum 2 heures. Parmi ces femmes, 33% ont accouché par voie basse dont 28% par voie basse instrumentale. Les auteurs ont constaté une augmentation de la morbidité maternelle chez les patientes ayant été césarisées, notamment des chorioamniotites (OR_a 3,37, IC 95% 2,21-5,15), des endométrites et des hémorragies du post-partum (OR_a 5,18, IC 95% 3,42-7,85). En revanche, aucune différence n'a été observée sur le plan néonatal entre les issues par voie basse et par césarienne (52).

Les auteurs concluent ainsi que la diminution des complications chez les patientes ayant présenté un arrêt de la progression du travail et ayant accouché par voie basse, en comparaison avec celles ayant bénéficié d'une césarienne, devrait encourager à être patient, et que l'expectative sous ocytocine était raisonnable pour maximiser les chances d'accouchement par voie basse.

Il aurait été intéressant dans notre étude de recueillir des données nous permettant d'évaluer le risque infectieux lié à l'allongement de la durée du travail. Nous avons initialement rapporté l'apparition de fièvre en cours de travail. Cependant, cette

information n'était pas codée informatiquement, et seuls les dossiers dans lesquels nous sommes allés rechercher les informations relatives à l'administration du Syntocinon® ont permis de connaître cette information. La survenue de fièvre a alors été recherchée uniquement chez les patientes ayant reçu du Syntocinon®. Cette donnée n'étant pas renseignée pour toutes les patientes, elle était inexploitable.

L'administration d'une antibiothérapie en cours de travail a toutefois été relevée, les thérapeutiques étant informées dans la base de données informatique. Les antibiotiques ont été donnés bien plus largement en cours de travail à partir de l'entrée en vigueur du protocole, avec une augmentation de 15,6 à 23,5% de leur usage (cf. tableau 3). Il est probable que l'allongement de la durée du travail ait contribué à un recours accru aux antibiotiques. Toutefois, une augmentation dans de telles proportions est difficilement explicable.

Pour argumenter sur cet aspect infectieux, il aurait été utile d'avoir des renseignements sur la durée d'ouverture de l'œuf, les taux de chorioamniotites, d'endométrites du post-partum et le pourcentage de nouveau-nés infectés.

4.2.4.2 Voie d'accouchement

Les résultats de notre étude ont mis en évidence une tendance à l'augmentation du taux de césarienne chez les primipares bénéficiant du protocole, toutefois non significative après ajustement sur d'autres paramètres (10 versus 13,7%, OR_a : 1,4 ; IC 95% : 0,9-2,2) (cf. tableaux 10, 11, 13).

Ces primipares, dont la durée du travail a été augmentée de 84 minutes, ont majoritairement été césarisées pour cause de stagnation (68,3%) (cf. tableau 3).

Comme il a été décrit dans notre première partie, les standards de la durée physiologique du travail ont été questionnés. Il semble que la progression de dilatation du col attendue chez les parturientes en travail spontané soit plus lente et moins harmonieuse que celle décrite initialement par Friedman et il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus sur les délais permettant de porter le diagnostic de dystocie (1–3).

Or, de ces exigences de dilatation dépendent les décisions de césarienne pour défaut de progression. La dystocie représente ainsi la cause la plus fréquente de césarienne chez les primipares et contribue à l'augmentation du nombre de patientes porteuses d'un utérus cicatriciel (13).

A la lumière des études présentées ci-dessus, l'attitude expectative pourrait être envisageable en cas de stagnation, de manière à favoriser les accouchements par voie basse.

Les indications de césarienne pour non progression mériteraient peut-être d'être réévaluées en tolérant des durées de stagnation plus importantes, notamment chez les primipares.

Cette attitude ne serait concevable que si la prolongation du travail ne s'accompagnait pas d'une augmentation des morbidités maternelles et néonatales. La balance bénéfice-risque d'un tel allongement devrait être évaluée, sur la base d'un échantillon et d'une durée plus large.

Au regard de ces derniers résultats sur la durée du travail et la voie d'accouchement, nous avons donc validé notre troisième hypothèse. En effet, la durée du travail a été allongée, mais la tendance à l'augmentation des césariennes et des extractions instrumentales s'étant dégagée suite à la mise en place du protocole n'a pas été significative.

4.3 Propositions

La diminution des hyperstimulations utérines associées à des anomalies du rythme cardiaque fœtal, encourage l'utilisation de plus faibles doses d'ocytocine, l'espacement des intervalles d'augmentation et se positionne en faveur de notre protocole.

Sa mise en place a permis d'encadrer l'usage de l'ocytocine en réduisant de manière significative les pratiques déviantes et le simple fait de l'avoir instauré a diminué de 50 % les utilisations non indiquées.

Il n'a pas permis de diminuer le taux d'hémorragies de la délivrance et la voie d'accouchement n'a pas été modifiée significativement.

Ce protocole aurait avantage à être expérimenté sur une plus longue période et sur un nombre plus important de centres.

Nous allons présenter, dans cette dernière partie, des propositions complémentaires sur l'usage de l'ocytocine et le suivi des parturientes en travail spontané.

4.3.1 Protocoles et « check-lists » pour l'utilisation du Syntocinon®

D'autres auteurs se sont penchés sur l'intérêt de mettre en place un protocole pour l'utilisation du Syntocinon®, de manière à harmoniser les pratiques et minimiser les risques.

Hayes *et al.*, se basant sur les publications de la littérature et les propriétés pharmacocinétiques de l'ocytocine, ont proposé le protocole suivant (53):

- Le débit initial était de 2 mUI/min afin de s'approcher des taux physiologiques d'ocytocine sécrétés au cours du travail, et permettre aux utérus les plus sensibles de s'adapter.
- Il était augmenté de 2 mUI/min toutes les 45 minutes, jusqu'à obtenir une activité utérine adéquate. Ils justifiaient cet intervalle d'augmentation par le temps nécessaire pour obtenir un équilibre des concentrations plasmatiques d'ocytocine et une stabilisation de la réponse utérine (6). En outre, cet intervalle important limite le risque d'hyperstimulations utérines (29).
- Enfin, le débit maximal à ne pas dépasser était de 16 mUI/min. Cette valeur est trois fois supérieure à celle des taux physiologiques observés au cours du travail spontané, mais bien en deçà des débits maximums utilisés dans la majorité des protocoles existants. Les auteurs justifient cette restriction importante de la dose maximale d'ocytocine par le fait que si l'utilisation de telles doses d'ocytocine n'a pas permis d'augmenter l'activité utérine, il est probable que l'hypocontractilité ne soit pas due à un déficit en ocytocine, et qu'un autre facteur doit être recherché.

Clark *et al.* ont de leur côté établi un protocole se basant sur la réponse utérine à l'administration de l'ocytocine et l'adaptation foétale aux contractions utérines (54). Leur protocole insistait sur l'importance de l'utilisation d'une « check-list » à remplir avant et en cours de perfusion, avec une évaluation des paramètres maternels et foetaux toutes les demi-heures, permettant d'ajuster les débits de perfusion selon l'analyse faite de la situation. En effet, les auteurs considèrent que la mise place de procédures uniformes et standardisées est un des principes de base des processus de promotion de la qualité des soins. Celles-ci permettent d'améliorer les pratiques en comparaison à des prises en charge disparates selon les soignants.

Ses propositions de « check-lists » sont présentées en annexe 5.

Ces deux protocoles apportent des éléments intéressants supplémentaires. Ils mériteraient d'être évalués, afin de tenter d'élaborer des recommandations claires sur l'utilisation du Syntocinon®.

4.3.2 Exigences de progression du travail

A la lumière des nouvelles données concernant la progression du travail et à partir de leurs propres travaux sur la durée physiologique du travail chez les nullipares, Neal *et al.* ont confectionné un nouveau partogramme, bien différent de celui préconisé par l'OMS, adapté au suivi des nullipares à bas risques (55).

A l'aide de ce partogramme, les auteurs émettent les hypothèses de pouvoir limiter le diagnostic de dystocie à 10 % des patientes, de diminuer de 50% le recours à l'ocytocine de synthèse et de réduire de 50% le taux de césariennes réalisées pour dystocie.

En voici, ci-après, la représentation.

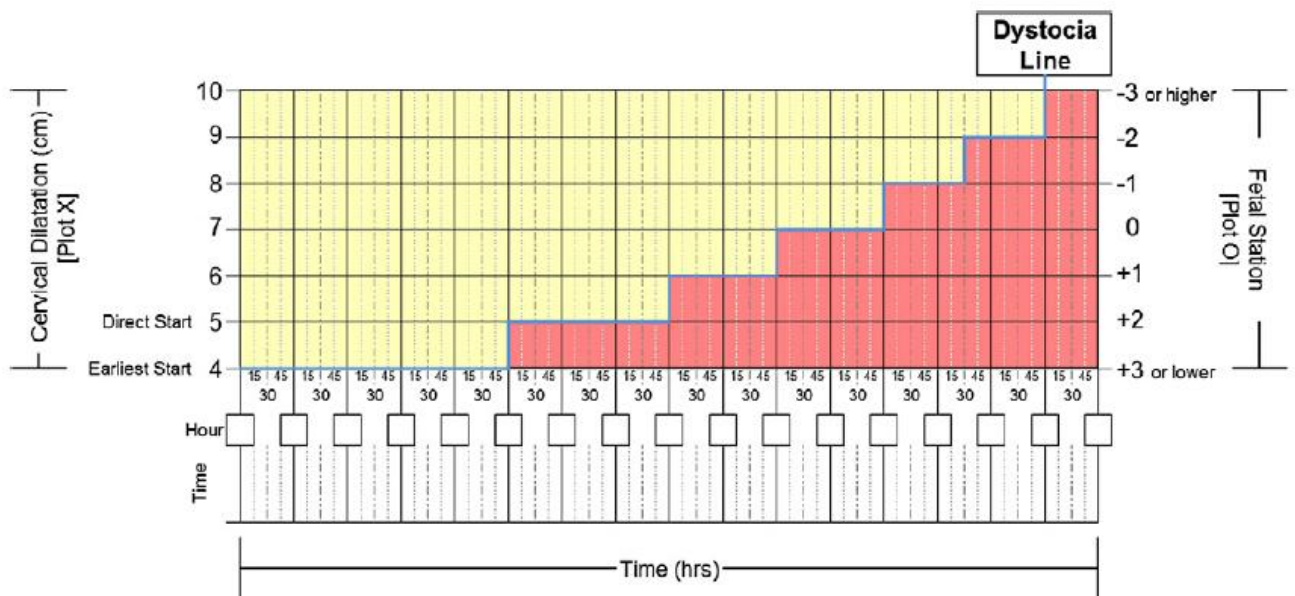


Figure 3 : Partogramme des nullipares à bas risque en travail spontané (d'après Neal) (55)

Neal se base sur quatre principes pour l'utilisation de ce partogramme :

- L'évaluation de la progression du travail à l'aide de ce partogramme n'est débutée que lorsque le diagnostic d'entrée en phase active est effectué avec précision.
- Les exigences de dilatation sont appropriées à la parturiente et une cinétique de dilatation de 0,5 cm/h est acceptable.
- La cinétique de dilatation s'accélère au fur et à mesure du travail dans la majorité des accouchements.
- La durée nécessaire au col pour se dilater d'un centimètre est plus variable au début de la phase active qu'à sa fin.

Ce partogramme est innovant et aurait avantage à être évalué afin d'en mesurer la pertinence et la possibilité d'atteindre les objectifs espérés.

4.3.3 Suivi des parturientes

La problématique de la progression physiologique du travail ouvre également la voie à la réévaluation d'autres pratiques, de manière à adapter le suivi des parturientes à l'allongement des durées du travail. Nous nous sommes interrogés sur la pertinence du maintien des touchers vaginaux horaires. En effet, l'espacement des examens vaginaux est conseillé par les recommandations de l'OMS de 2009 sur les soins liés à la grossesse, à l'accouchement et à la période néonatale (56), et par celles du NICE sur le suivi des parturientes (30). Ces deux instances préconisent des touchers vaginaux toutes les 4 heures lors de la première phase du travail, à moins que des anomalies de progression soient suspectées ou que la patiente en exprime le souhait. Cette prise en charge, plus appropriée à des durées de travail allongées, permettrait probablement également une diminution du risque infectieux et une amélioration du confort des parturientes.

4.4 Le rôle de la sage-femme

La sage-femme est autorisée à prescrire le Syntocinon[®] depuis les années 1990. Elle est un professionnel autonome dans le suivi de la femme et de l'accouchement eutocique. Ses compétences l'autorisent à « *pratiquer l'ensemble des actes techniques et cliniques nécessaires au suivi et à la surveillance des situations non pathologiques, et au dépistage de la pathologie concernant [...] les femmes pendant la grossesse, l'accouchement, et la période post-natale* » (57). Elle a donc un rôle

diagnostique et décisionnel prépondérant lors du suivi d'une parturiente, dans le dépistage précoce des anomalies de progression et peut donc, en première intention, avoir recours à la perfusion d'ocytocine de manière à résoudre ces anomalies.

La sage-femme est également responsable de la sécurité de la mère et du fœtus, ainsi que de leur bien-être au cours du travail. Elle a des devoirs envers les patientes et les nouveau-nés qui sont explicitement notifiés dans le code de déontologie. Elle s'engage notamment à « *assurer personnellement, avec conscience et dévouement, les soins conformes aux données scientifiques du moment que requièrent la patiente et le nouveau-né* » (57). Elle se doit donc d'avoir les connaissances essentielles relatives au suivi du travail et à l'administration du Syntocinon[®] lorsque cela est nécessaire, de manière à assurer des soins adaptés et dénués de risques.

Selon l'Institut pour l'amélioration des soins (Institute for Healthcare improvement), quatre éléments principaux doivent être pris en compte lorsque la sage-femme se trouve dans une situation où l'utilisation du Syntocinon[®] est nécessaire au cours du travail (58) :

- Elle doit bénéficier d'une estimation échographique et clinique correcte du poids fœtal.
- Elle doit pratiquer l'examen clinique du bassin maternel.

Ces deux éléments doivent être corrélés, afin de dépister une éventuelle disproportion fœto-pelvienne et la pertinence de la poursuite du travail malgré les anomalies de progression, en fonction des chances d'accouchement par voie basse.

- Elle doit savoir reconnaître et prendre en charge la tachysystole.
- Elle doit maîtriser l'analyse du rythme cardiaque fœtal et prendre en charge de manière adaptée les situations à risque d'acidose fœtale.

Par ailleurs, la sage-femme a un rôle d'accompagnement auprès des patientes en travail. Une revue récente de la littérature a montré que la présence continue d'une personne au cours de l'accouchement permettait une amélioration des issues maternelles et néonatales, avec des chances plus élevées d'accouchements par voie basse et un meilleur état clinique du nouveau-né à la naissance. Ce suivi n'influçait toutefois pas les doses d'ocytocine de synthèse administrées. Par

contre, il améliorerait grandement le vécu et la satisfaction maternelle de l'accouchement (59).

Cet accompagnement est ainsi recommandé par l'Association pour la santé des femmes (Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses) (60).

Cette prise en charge semble toutefois actuellement compliquée face à des structures où le nombre de sages-femmes présentent en salle de naissance n'est pas suffisant pour permettre cet accompagnement en continu.

La sage-femme détient ainsi un rôle essentiel dans le suivi des parturientes. Elle analyse la progression du travail, met en place les thérapeutiques adaptées en cas de dystocie. Son accompagnement est indispensable à des soins de qualité et au bon vécu de l'accouchement par les patientes.

Conclusion

Les données actuelles sur l'ocytocine de synthèse permettent d'affirmer son bénéfice sur le raccourcissement de la durée du travail mais pas sur la réduction des taux de césariennes. De plus, l'ocytocine a été associée à la survenue d'hyperstimulations utérines au cours du travail et à un risque accru d'hémorragie de la délivrance. Pour ces raisons, un protocole restrictif d'utilisation de l'ocytocine a été mis en place à la maternité Louis-Mourier et l'objectif de ce mémoire était d'en évaluer l'impact sur le pronostic obstétrical et néonatal.

L'application du protocole a permis de diviser de moitié l'usage non indiqué d'ocytocine et de diminuer les doses totales et les débits maximums administrés. Le nombre d'hyperstimulations utérines a été significativement diminué. Le taux d'hémorragie de la délivrance a été similaire sur les deux périodes. Nous avons observé une augmentation non significative du nombre de césariennes et d'extractions instrumentales sur la période où le protocole était testé, en particulier chez les primipares.

La problématique de diminution de l'usage de l'ocytocine rejoint celle, toujours controversée, de la durée « normale » du travail. En effet, l'objectif de restreindre le recours à l'ocytocine de synthèse sans accroître le taux de césariennes, va de pair avec l'acceptation de phases de stagnation plus importantes et d'un allongement de la durée du travail.

Une piste potentielle serait de mener une réflexion sur les normes de progression du travail, tenant compte de l'administration ou non d'ocytocine, dans le but d'adapter nos pratiques pour maximiser les chances d'accouchement par voie basse.

L'évaluation d'un protocole de réduction de l'usage d'ocytocine de synthèse, associée à une adaptation des exigences de progression du travail, serait nécessaire sur une période plus longue et un nombre plus important de patientes, afin d'en évaluer la balance bénéfice-risque.

Bibliographie

1. Blondel B. et al, Enquête nationale périnatale 2010, Inserm, U. 953, mai 2011
2. Simpson KR, Knox GE. Oxytocin as a high alert medication, MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing. janv 2009;34(1):8- 15.
3. Marpeau L, Lansac J, Teurnier F, Nguyen F, Collège national des sages-femmes (France), Association des sages-femmes enseignantes françaises. Traité d'obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.
4. Sherwood L. Physiologie humaine. Bruxelles: De Boeck; 2006.
5. Ganong WF, Jobin M. Physiologie médicale. Bruxelles: De Boeck; 2005.
6. Rozenberg P, Bardou D. Ocytociques. EMC (Elsevier Masson SAS), Obstétrique, 5-049-Q-10, 1996
7. Thoulon J-M, Pasquier J-C, Audra P. Surveillance du travail: avant, pendant et après l'accouchement. Paris: Masson; 2003.
8. Schaal J-P. Mécanique et techniques obstétricales. Montpellier: Sauramps médical; 2007.
9. Simpson KR. Clinicians' guide to the use of oxytocin for labor induction and augmentation. J Midwifery Womens Health. juin 2011;56(3):214- 221.
10. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol. août 2009;114(2 Pt 1):386- 397.
11. Haute Autorité de Santé - Syntocinon, Commission de la transparence, avis du 22 juillet 2009, [en ligne]. [cité 4 mars 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_834962/syntocinon
12. Cabrol D, Carbonne B, Lucidarme P, Rouxel C. Dystocie dynamique. EMC (Elsevier Masson SAS), Obstétrique, 5-064-A-10, 1997
13. Carbonne, B. Indications de césarienne en cas de dystocie. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2000; 29 (suppl. n°2): 68-73
14. ACOG Practice Bulletin Number 49, December 2003: Dystocia and augmentation of labor. Obstet Gynecol. déc 2003;102(6):1445- 1454.
15. Neal JL, Lowe NK, Patrick TE, Cabbage LA, Corwin EJ. What is the Slowest-Yet-Normal Cervical Dilation Rate Among Nulliparous Women With Spontaneous Labor Onset? Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing. 13 juill 2010;39(4):361- 369.
16. Global Library of Women's Medicine, Normal Labor and Delivery, [en ligne]. [cité 23 févr 2013]. Disponible sur: http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=127

17. Brown HC, Paranjothy S, Dowswell T, Thomas J. Package of care for active management in labour for reducing caesarean section rates in low-risk women. The Cochrane Collaboration, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008
18. Costley PL, East CE. Oxytocin augmentation of labour in women with epidural analgesia for reducing operative deliveries. The Cochrane Collaboration, Cochrane Database of Systematic Reviews ,2012
19. Zhang J, Troendle JF, Yancey MK. Reassessing the labor curve in nulliparous women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* oct 2002;187(4):824- 828.
20. Neal JL, Lowe NK, Ahijevych KL, Patrick TE, Cabbage LA, Corwin EJ. « Active Labor » Duration and Dilation Rates Among Low - Risk, Nulliparous Women With Spontaneous Labor Onset: A Systematic Review. *Journal of Midwifery & Women's Health.* 24 déc 2010;55(4):308- 318.
21. Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A, et al. Postpartum haemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF (December 2004)]. *Gynecol Obstet Fertil.* avr 2005;33(4):268- 274.
22. Cotter AM, Ness A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour, The Cochrane Collaboration, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001
23. Wei S-Q, Luo Z-C, Xu H, Fraser WD. The effect of early oxytocin augmentation in labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* sept 2009;114(3):641- 649.
24. Bugg GJ, Siddiqui F, Thornton JG. Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labour. The Cochrane Collaboration, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011
25. Tribe RM, Crawshaw SE, Seed P, Shennan AH, Baker PN. Pulsatile versus continuous administration of oxytocin for induction and augmentation of labor: two randomized controlled trials. *Am. J. Obstet. Gynecol.* mars 2012;206(3):230.e1- 8.
26. Mori R, Tokumasu H, Pledge D, Kenyon S. High dose versus low dose oxytocin for augmentation of delayed labour. The Cochrane Collaboration, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011
27. Wei S-Q, Luo Z-C, Qi H-P, Xu H, Fraser WD. High-dose vs low-dose oxytocin for labor augmentation: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* oct 2010;203(4):296- 304.
28. Zhang J, Branch DW, Ramirez MM, Laughon SK, Reddy U, Hoffman M, et al. Oxytocin regimen for labor augmentation, labor progression, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* août 2011;118(2 Pt 1):249- 256.
29. Lazor LZ, Philipson EH, Ingardia CJ, Kobetitsch ES, Curry SL. A randomized comparison of 15- and 40-minute dosing protocols for labor augmentation and induction. *Obstet Gynecol.* déc 1993;82(6):1009- 1012.

30. NICE. CG55 Intrapartum care: NICE guideline [en ligne]. [cité 20 janv 2013]. Disponible sur: <http://publications.nice.org.uk/intrapartum-care-cg55>
31. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol.* juill 2009;114(1):192- 202.
32. Gauge SM, Henderson C, Symon A, Carbonne B, Nguyen A. Analyse pratique du RCF, rythme cardiaque foetal. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.
33. Simpson KR, James DC. Effects of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. *Am. J. Obstet. Gynecol.* juill 2008;199(1):34.e1- 5.
34. Bakker PCAM, Kurver PHJ, Kuik DJ, Van Geijn HP. Elevated uterine activity increases the risk of fetal acidosis at birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* avr 2007;196(4):313.e1- 313.e6.
35. Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rabilloud M, Touzet S, Lansac J, et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. *BJOG.* sept 2010;117(10):1278- 1287.
36. Rapport du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM) [en ligne]. [cité 21 janv 2013]. Disponible sur: http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000908/index.shtml#book_sommaire
37. Gayat E, Morel O, Daaloul W, Rossignol M, Le Dref O, Payen D, et al. Hémorragies en obstétrique, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-820-A-10, 2009
38. Phaneuf S, Rodríguez Liñares B, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, López Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J. Reprod. Fertil.* sept 2000;120(1):91- 97.
39. Robinson C. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* févr 2003;188(2):497- 502.
40. Magalhaes JKRS, Carvalho JCA, Parkes RK, Kingdom J, Li Y, Balki M. Oxytocin pretreatment decreases oxytocin-induced myometrial contractions in pregnant rats in a concentration-dependent but not time-dependent manner. *Reprod Sci.* mai 2009;16(5):501- 508.
41. Grotegut CA, Paglia MJ, Johnson LNC, Thames B, James AH. Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* janv 2011;204(1):56.e1- 56.e6.
42. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, Deneux-Tharoux C. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open.* 2011;1(2):e000514.

43. Holmes P, Oppenheimer LW, Wen SW. The relationship between cervical dilatation at initial presentation in labour and subsequent intervention. *BJOG*. nov 2001;108(11):1120- 1124.
44. Bailit JL, Dierker L, Blanchard MH, Mercer BM. Outcomes of women presenting in active versus latent phase of spontaneous labor. *Obstet Gynecol*. janv 2005;105(1):77- 79.
45. Ustunyurt E, Ugur M, Ustunyurt BO, Iskender TC, Ozkan O, Mollamahmutoglu L. Prospective randomized study of oxytocin discontinuation after the active stage of labor is established. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*. déc 2007;33(6):799- 803.
46. Girard B, Vardon D, Creveuil C, Herlicoviez M, Dreyfus M. Discontinuation of oxytocin in the active phase of labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. janv 2009;88(2):172- 177.
47. Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am. J. Obstet. Gynecol*. janv 2009;200(1):35.e1- 6.
48. Endler M, Grünewald C, Saltvedt S. Epidemiology of retained placenta: oxytocin as an independent risk factor. *Obstet Gynecol*. avr 2012;119(4):801- 809.
49. Cheng YW, Shaffer BL, Bryant AS, Caughey AB. Length of the First Stage of Labor and Associated Perinatal Outcomes in Nulliparous Women. *Obstetrics & Gynecology*. nov 2010;116(5):1127- 1135.
50. Rouse DJ, Owen J, Savage KG, Hauth JC. Active phase labor arrest: revisiting the 2-hour minimum. *Obstet Gynecol*. oct 2001;98(4):550- 554.
51. Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Active-phase labor arrest: oxytocin augmentation for at least 4 hours. *Obstet Gynecol*. mars 1999;93(3):323- 328.
52. Henry DEM, Cheng YW, Shaffer BL, Kaimal AJ, Bianco K, Caughey AB. Perinatal outcomes in the setting of active phase arrest of labor. *Obstet Gynecol*. nov 2008;112(5):1109- 1115.
53. Hayes EJ, Weinstein L. Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. juin 2008;198(6):622.e1- 622.e7.
54. Clark S, Belfort M, Saade G, Hankins G, Miller D, Frye D, et al. Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol*. nov 2007;197(5):480.e1- 5.
55. Neal JL, Lowe NK. Physiologic partograph to improve birth safety and outcomes among low-risk, nulliparous women with spontaneous labor onset. *Med. Hypotheses*. févr 2012;78(2):319- 326.
56. OMS, Soins liés à la grossesse, à l'accouchement et à la période néonatale: guide de pratiques essentielles, 2^{ème} édition, 2009

57. Conseil National de l'Ordre des sages-femmes, Le code de déontologie [en ligne]. [cité 21 févr 2013]. Disponible sur: http://www.ordre-sages-femmes.fr/NET/fr/document/2/exercice_de_la_profession/deontologie_et_responsabilite/le_code_de_deontologie_/index.htm
58. Institute for Healthcare Improvement, How-to Guide: Prevent Obstetrical Adverse Events, Cambridge, 2012
59. Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ, Sakala C. Continuous support for women during childbirth. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD003766.
60. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN) [en ligne]. [cité 21 févr 2013]. Disponible sur: <http://www.awhonn.org/awhonn/store/productDetail.do?productCode=SG-910>
61. ANSM, Résumé des caractéristiques du produit, Syntocinon [en ligne]. [cité 4 mars 2013]. Disponible sur: <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63355694&typedoc=R&ref=R0210063.htm>
62. Jolivald A., Le droit de prescription des sages-femmes : son évolution, ses règles et ses exigences. Réalisation d'une enquête à la maternité régionale de Nancy. Mémoire pour l'obtention du diplôme d'état de sage-femme, Université Henry Poincaré, Nancy I, 2007, 81 p.

Annexes

Annexe I : Résumé des caractéristiques du Syntocinon®

D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
(ANSM) (61)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 23/05/2012

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SYNTOCINON 5 U.I/1 ml, solution injectable en ampoule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Oxytocine 5
U.I.

Pour 1 ml de solution injectable.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Insuffisance des contractions utérines, en début ou en cours de travail.
- Chirurgie obstétricale (césarienne, interruption de grossesse....): obtention d'une bonne rétraction utérine.
- Atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance.

4.2. Posologie et mode d'administration

Insuffisance des contractions utérines au début ou au cours du travail :

5 U.I. en perfusion I.V. lente (5 U.I. dilués dans 500 ml de sérum glucosé isotonique en perfusion I.V. continue, ou de préférence par le biais d'une pompe à perfusion à vitesse variable pendant plus de 5 minutes).

La vitesse de perfusion doit être strictement contrôlée et adaptée à la réponse utérine, en commençant par 2 à 8 gouttes par minute (correspondant à 1 à 4 mU.I. ou 0,1 à 0,4 ml par minute) avec un maximum de 40 gouttes/minute (soit 20 mU.I. ou 2 ml par minute).

A chaque fois que cela sera possible, le rythme de la perfusion sera contrôlé par une pompe de haute précision. Si les contractions régulières ne sont pas établies après perfusion de 500 ml (soit 5.U.I.), la perfusion sera interrompue et pourra être rétablie le jour suivant.

Chirurgie obstétricale (césarienne, interruption de grossesse ...) : obtention d'une bonne rétraction utérine : immédiatement après l'accouchement, 5 à 10 U.I. en perfusion I.V. lente (5 U.I. dilués dans 500 ml de sérum glucosé isotonique à 10 U.I. dilués dans 1000 ml de sérum glucosé isotonique en perfusion I.V. continue, ou de préférence par le biais d'une pompe à perfusion à vitesse variable pendant plus de 5 minutes).

Rarement, en cas de césarienne, la voie intra-murale peut être utilisée à la dose de 10 à 15 U.I.

Atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance :

5 à 10 U.I. par voie I.M. ou 5 U.I. en perfusion I.V. lente (5 U.I. dilués dans 500 ml de sérum glucosé isotonique en perfusion I.V. continue, ou de préférence par le biais d'une pompe à perfusion à vitesse variable pendant plus de 5 minutes).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants;

- Dystocies;
- Fragilité ou distension excessive de l'utérus;
- Hypertonie utérine ou souffrance fœtale quand l'accouchement n'est pas imminent;
- Troubles cardiovasculaires et toxémie gravidique sévères;
- Prédilection à l'embolie amniotiques (mort fœtale in utero, hématome rétroplacentaire);
- Placenta praevia.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

En cas de surdosage, risque d'hypertonie utérine et de souffrance fœtale réversibles (cf. Précautions d'emploi).

Précautions d'emploi

SYNTOCINON ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide en raison du risque d'hypotension immédiate transitoire avec flush et tachycardie réflexe.

Afin d'éviter des changements significatifs au niveau de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, SYNTOCINON doit être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés à une ischémie myocardique due à une maladie cardiovasculaire préexistante (telle qu'une cardiomyopathie hypertrophique, maladie valvulaire et/ou maladie ischémique du cœur incluant les vasospasmes des artères coronaires).

SYNTOCINON doit être administré avec prudence aux patients présentant un « syndrome QT long » ou des symptômes apparentés.

En cas d'accouchement dirigé, l'injection directe I.M. ou I.V. est formellement déconseillée.

Ce médicament doit être administré par perfusion I.V. et sous contrôle médical très strict. Il est indispensable de monitorer l'activité de l'utérus et l'état du fœtus du début à la fin de l'accouchement, pour prévenir une souffrance fœtale ou une hypertonie utérine réversible à l'arrêt du traitement.

En cas d'hémorragie de la délivrance et atonie du post-partum, il est nécessaire de s'assurer de la vacuité utérine avant d'administrer le médicament.

Les prostaglandines peuvent potentialiser l'effet de l'oxytocine et réciproquement. En conséquence, l'utilisation simultanée des deux produits doit être faite avec précaution.

L'induction pharmacologique du travail par dinoprostone ou oxytocine augmente le risque de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) en post-partum, dans de très rares circonstances.

Le risque est augmenté d'autant plus que la femme présente d'autres facteurs de risque de CIVD tels que : 35 ans ou plus, complications pendant la grossesse et âge gestationnel supérieur à 40 semaines.

Chez ces femmes, l'oxytocine ou autre alternative thérapeutique, doit être utilisée avec prudence et le praticien doit être alerté par des signes de CIVD (fibrinolyse).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Certains anesthésiques volatils tels que l'halothane peuvent aggraver l'effet hypotenseur de l'oxytocine et réduire son action utérotonique. En cas d'administration concomitante, des troubles du rythme ont aussi été rapportés.

Pendant ou après une anesthésie péridurale, l'oxytocine peut potentialiser l'effet vasoconstricteur des sympathomimétiques.

4.6. Grossesse et allaitement

Sans objet.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Rarement, nausées, vomissements, troubles du rythme, coagulation intra-vasculaire disséminée ([voir rubrique 4.4.](#)).

Très rarement, une perfusion trop prolongée de ce médicament peut entraîner un effet antidiurétique qui se manifeste par une intoxication par l'eau transitoire avec céphalées et nausées. Une hyponatrémie est également possible chez le nouveau-né.

Une hypotension immédiate transitoire avec flush et tachycardie réflexe peut être observée après injection intraveineuse rapide.

Ce changement hémodynamique rapide peut provoquer une ischémie myocardique en particulier chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire préexistante.

Une injection intraveineuse rapide d'oxytocine à des doses s'élevant à plusieurs U.I. peut aussi conduire à l'allongement de l'intervalle QT_C.

Exceptionnellement, possibilité de rash, réaction anaphylactoïde, voire de choc anaphylactique.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, possibilité de:

- Souffrance fœtale (ralentissement du rythme cardiaque, hypoxie, présence de méconium dans le liquide amniotique);
- Hypertonie utérine (risque de contracture, rupture utérine et exceptionnellement rupture placentaire et embolie amniotique).

Le traitement d'un surdosage nécessite l'arrêt immédiat de la perfusion de SYNTOCINON et la mise en place d'une oxygénothérapie chez la mère.

En cas d'intoxication par l'eau, le traitement est symptomatique; en particulier, il est essentiel de réduire les apports liquidiens et de corriger les troubles électrolytiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

HORMONE POST-HYPOPHYSAIRE

(H: Hormones systémiques, Hormones sexuelles exclues)

Le SYNTOCINON est un ocytocique de synthèse, de constitution et de propriétés pharmacologiques identiques à celle de l'hormone ocytocique post-hypophysaire naturelle. Il augmente la fréquence et l'intensité des contractions utérines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration I.V ou I.M, l'oxytocine agit rapidement avec une latence d'action inférieure à 1 minute pour la voie I.V et de 2 à 4 minutes pour la voie I.M, la réponse utérine dure de 30 à 40 minutes après injection IM et peut être plus courte après administration I.V.

En perfusion intraveineuse continue, aux doses appropriées, la réponse utérine est progressive et atteint un plateau en 20 à 40 minutes. Les taux plasmatiques d'oxytocine sont comparables à ceux observés au cours de la première période du travail spontané. Après arrêt ou diminution sensible de la vitesse de perfusion (en cas de stimulation excessive), l'activité utérine décroît rapidement, mais peut être facilement maintenue à un niveau inférieur acceptable.

L'oxytocine possède une demi-vie courte (de 3 à 17 minutes) ce qui permet le contrôle aisé de l'effet utérotonique par perfusion I.V. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. L'élimination est essentiellement hépatique et rénale.

Moins de 1 % de la dose administrée est excrété sous forme inchangée dans les urines. Le volume de distribution apparent est d'environ 0,3 l/kg dans l'espèce humaine et la clairance métabolique est de l'ordre de 20 ml/kg/min. y compris chez la femme enceinte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acétate de sodium, chlorobutanol hémihydraté, alcool, acide acétique glacial, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule (verre). Boîte de 3, 10 ou 50 ampoules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DEFIANTE FARMACEUTICAL L.D.A.

RUA DOS FERREIROS N° 260

900-082 FUNCHAL

PORTUGAL

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 310 301-9: 1 ml en ampoule (verre incolore). Boîte de 3.
- 562 198-8: 1 ml en ampoule (verre). Boîte de 10.
- 551 491-0: 1 ml en ampoule (verre incolore). Boîte de 50.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

Annexe II : Liste des médicaments autorisés aux sages-femmes

Décret du 10 novembre 1989 fixant la liste des médicaments autorisés aux sages-femmes (d'après Jolival) (62)

Annexe I	Annexe II
<p>Liste des médicaments ne renfermant pas de substances vénéneuses autorisés aux sages-femmes pour leur usage professionnel ou leur prescription</p> <p>(Liste modifiée, Arrêté du 10 octobre 1989, publié au Journal officiel Numéro Complémentaire du 7 novembre 1989)</p> <p>1. Analeptiques cardio-vasculaires</p> <p>Heptaminol et ses sels (formes orales). Nicéthamide (formes orales).</p> <p>2. Antiacides gastriques</p> <p>Aluminium (hydroxydes, phosphates ou silicates). Diméticone. Magnésium (trisilicate).</p> <p>3. Antihémorragiques</p> <p>Etamsylate. Vitamin K1.</p> <p>4. Antiseptiques</p> <p>Alcool à 70 degrés dans la limite de 250 ml par ordonnance. Cetrimonium et dérivés. Chlorhexidine au titre maximum de 5 %. Nonoxinol. Pommade à l'oxyde de zinc. Soluté neutre dilué d'hypochlorite de soude (soluté dit de Dakin). Solution aqueuse et alcoolique d'éosine. Tridocaban. Polyvidone iodée au titre maximum de 10 %. Hexomicine présentée en solution ou en poudre.</p> <p>5. Antispasmodiques</p> <p>Pholroglucinol et dérivés. Dipropylène. Tiémonium.</p> <p>6. Laxatifs</p> <p>7. Sels de fer (formes orales)</p> <p>8. Solutés injectables</p> <p>Soluté de bicarbonate de sodium isotonique. Soluté de bicarbonate de sodium, en solution semi-molaire, en ampoules de 10 ml, contenant 0,420 g du produit, soit 5 mEq de tampon et 5 mEq de sodium. Soluté de chlorure de sodium isotonique. Soluté de gluconate de calcium à 10 %. Soluté de glucose isotonique. Soluté de glucose à 30 % en ampoules de 20 ml. Soluté de sulfate de magnésie à 15 % dans la limite de 20 ml. Soluté de remplissage vasculaire (gélatine modifiée uniquement) en cas d'urgence pour usage professionnel ; Immunoglobuline anti-D dans le post-partum des femmes Rhésus négatif.</p> <p>9. Toxiques à usage externe</p> <p>Solutions salines sursaturées. Cataplasme à base de kaolin.</p>	<p>Econazole (à doses exonérées) ; Miconazole (à doses exonérées) ; Nystaline (tableau C) ; Collyres contenant les substances suivantes inscrites au tableau A ; Isoxuridine et ses sels à une teneur maximum de 0,12 % ; Trifluridine et ses sels à une teneur maximum de 1 %.</p> <p>4. Antiseptiques</p> <p>Mercurbutol (à doses exonérées) ; Soluté alcoolique d'iode officinal (à doses exonérées).</p> <p>5. Antispasmodiques</p> <p>Aminopromazine et ses sels (tableau C) ; Atropine, ses sels et ses esters (tableau A) ; Bromure de N-butylhyoscine (tableau A) ; Bromure de tropenziline (tableau A) ; Bromure de propylromazine (tableau C) ; Papaverine et ses sels (tableau A) ; Scopolamine et ses sels (tableau A).</p> <p>6. Hémostatiques utérins</p> <p>Méthylergométrine (tableau A) Cette préparation ne peut être administrée par les sages-femmes qu'en cas d'hémorragie post-partum et après l'évacuation totale de la cavité utérine (enfant et placenta).</p> <p>7. Laxatifs</p> <p>(Médicaments laxatifs contenant des substances vénéneuses à doses exonérées).</p> <p>8. Ocytociques</p> <p>L'emploi des médicaments renfermant de l'oxytocine n'est autorisé que : a) Pendant le travail sous perfusion à débit contrôlé et sous réserve d'une surveillance cardio-tocographique permanente ; b) En cas d'hémorragie post-partum et après l'évacuation totale de la cavité utérine (enfant et placenta).</p> <p>9. Antiplactine</p> <p>Bromocriptine (mesilate) à une teneur maximum de 2,5 mg (tableau A).</p> <p>2/ Prescriptions d'examens de santé</p> <p>Arrêté du 17 octobre 1983 relatif à la liste des examens radiologiques, de laboratoire et de recherche que les sages-femmes peuvent prescrire. (Publié au Journal officiel Numéro Complémentaire du 30 octobre 1983)</p> <p>Article 1^{er}. (Arrêté 10 octobre 1989). Les sages-femmes peuvent prescrire les examens radiologiques, de laboratoire et de recherche ci-après.</p> <p>I. En ce qui concerne la mère :</p> <ol style="list-style-type: none">Echographie.Radiographie du contenu utérin dans les deux derniers mois de la grossesse.Radiopelvimétrie dans les deux derniers mois de la grossesse.Diagnostic biologique de grossesse.Glycémie.Sérodiagnostic : rubéole, syphilis, toxoplasmose.Groupe sanguin, avec phénotype Rhésus complet et Kell.Facteur Rhésus.Agglutinines irrégulières.(Arrêté 30 septembre 1997) Examen cytologique du sang (hémogramme)Examens cyto bactériologique des urines.Prélèvement vaginal et examen bactériologique des sécrétions vaginalFrottis cervico-vaginaux.Dosage de l'uricémie.Dosage de la créatinémie.Recherche des marqueurs de virus de l'hépatite B chez la femme enceinteSérodiagnostic V.I.H. pendant la grossesse.(Arrêté du 30 septembre 1997) Hémoglobine glycosylée (dans le cadre la surveillance, à l'exclusion du dépistage) <p>II. En ce qui concerne l'enfant :</p> <ol style="list-style-type: none">Groupe standard et Rhésus.(Arrêté du 30 septembre 1997) Examen cytologique du sang (hémogramme)Bilirubine dans le sang du cordon.Test de Guthrie.Test de Coombs.Bilirubine chez l'enfant.

Annexe IV : Protocole d'utilisation du Syntocinon® au cours du travail spontané

SYNTOCINON : REGLES D'UTILISATION EN CAS DE TRAVAIL SPONTANE

La prescription d'ocytocine ne doit pas être systématique ; elle ne se justifie qu'en cas de stagnation de la dilatation sauf exception justifiée.

1 ampoule de 5 UI dans 500 ml de G5 (soit 10 milliUnités/ml) à la pompe uniquement.
Commencer par un débit de 10 ml/h et augmenter de 10 ml/h toutes les 30 minutes jusqu'à l'obtention d'une dynamique régulière de 4 CU/10 minutes.

Noter à la fin du partogramme la dose totale de Syntocinon® (en mUI) reçue pendant le travail.

Utérus sain : indications de l'ocytocine

1. Stagnation de la dilatation pendant 1 heure à membranes rompues
 - *Appel du chef de garde* : après 1 heure sous ocytocine en cas de non dilatation
 - *Indication de césarienne* : au-delà de 5 cm: après 2 heures de stagnation avec une dynamique correcte sous ocytocine depuis au moins 1 heure. Ne pas tolérer plus de 4 heures à la même dilatation.
 - *NB* : au-delà de 5 cm de dilatation, en cas de dynamique correcte, l'ocytocine peut être arrêtée ou les doses divisées par 2 à l'appréciation de la SF.
2. A dilatation complète : non progression de la présentation depuis 1 heure
 - Débuter les efforts expulsifs au plus tard après 3 heures à dilatation complète, dont 1 heure sous ocytocine
Si la patiente recevait déjà l'ocytocine avant d'arriver à dilatation complète, début des efforts expulsifs après 2 heures à dilatation complète.

Annexe V : Check-list pour l'utilisation de l'ocytocine (d'après Clark) (1) (54)

Check-list à effectuer avant l'initiation de la perfusion d'ocytocine

TABLE 2
Pre-oxytocin checklist



HCA

HCA Perinatal Safety Initiative Pre-Oxytocin Checklist For Women with Term-Singleton Babies

"This Pre-Oxytocin checklist represents a guideline for care: however, individualized medical care is directed by the physician"

If the following checklist cannot be completed, Oxytocin should not be initiated

Date and time completed _____

1. Physician or Midwife Order on chart
2. Current history and physical on the chart*
3. Prenatal Record on chart*
4. Indication for induction is documented
5. Pelvis is documented by physician to be clinically adequate (should be on prenatal record)*
6. Estimated fetal weight within past week (clinical or ultrasound) less than 4500grams in a non-diabetic woman or less than 4250 grams in a diabetic woman*
7. Gestational age documented
8. Consent signed (General L&D consent)
9. Physician with C-section privileges is aware of the induction and readily available and this is documented in the medical record
10. Status of the cervix is assessed and documented
11. Presentation is assessed and documented (physician required to come in if nurse unable to determine)
12. Fetal Assessment completed and indicates: (complete all below)
 - A minimum of 30 minutes of fetal monitoring is required prior to starting Oxytocin
 - At least 2 accelerations (15 bpm x 15 sec) in 30 minutes are present, or a biophysical profile of 8 of 10 is present within the past 4 hours or adequate variability.**
 - No late decelerations in the last 30 minutes
 - No more than 2 Variable deceleration exceeding 60 seconds and decreasing greater than 60 bpm from baseline within the previous 30 minutes prior to starting Oxytocin infusion.

*May be delayed for non-elective admissions.

** This document does not apply to a formal Oxytocin challenge test without the intent to induce or augment labor.

**There will be some situations in which alterations in management from that described in the protocol are clinically appropriate. If, after reviewing the fetal heart rate strip and course of labor the responsible physician feels that in his or her judgment, continued use of Oxytocin is in the best interest of the mother and baby, the physician should write or dictate a note to that effect and order the Oxytocin to continue. The RN will continue to provide safe, high quality nursing care.

FINAL: September 8, 2005

Check-list pour l'utilisation de l'ocytocine (d'après Clark) (2)

Check-list à effectuer au cours du traitement par ocytocine

TABLE 3
"In use" oxytocin checklist



HCA Perinatal Safety Initiative

Recommended Oxytocin "In Use" Checklist for Women with Term Singleton- Babies

"This Oxytocin "In Use" Checklist represents a guideline for care: however, individualized medical care is directed by the physician."

Checklist will be completed every 30 minutes. Oxytocin should be stopped or decreased if the following checklist cannot be completed.

Date and time completed _____

Fetal Assessment indicates:

At least 1 acceleration of 15 bpm x 15 seconds in 30 minutes or adequate variability for 10 of the previous 30 minutes.

No more than 1 late deceleration occurred.

No more than 2 Variable decelerations exceeding 60 seconds in duration and decreasing greater than 60 bpm from the baseline within the previous 30 minutes.

Uterine Contractions

No more than 5 uterine contractions in 10 minutes for any 20minute interval

No two contractions greater than 120 seconds duration

Uterus palpates soft between contractions

If IUPC is in place, MVU** must calculate less than 300 mm Hg and the baseline resting tone must be less than 25 mm Hg.

***If Oxytocin is stopped the Pre-Oxytocin Checklist will be reviewed before Oxytocin is reinitiated.**

**** MVU = Montevideo Units**

Ocytocine de synthèse et travail spontané : Evaluation d'un protocole.

Objectifs : Cette étude consiste en l'évaluation d'un protocole restreignant l'usage du Syntocinon[®] au cours du travail spontané.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude unicentrique, avant-après l'instauration d'un protocole restrictif de l'usage de l'ocytocine, réalisée à l'hôpital Louis-Mourier. Ont été incluses 2174 patientes en travail spontané, à terme avec un utérus non cicatriciel, présentant un fœtus singleton en présentation céphalique.

Résultats : 1235 ont été incluses sur la période « avant » et 939 « après ». L'usage restrictif d'ocytocine a été associé à un allongement la durée du travail ($5,2 \pm 2,7$ h *versus* $6,0 \pm 3,3$ h, $p < 0,01$), à une diminution du taux d'hyperstimulations utérines ($6,6$ *versus* $2,7\%$, OR 0,4 IC 95% 0,2-0,8, $p = 0,01$) et de pH inférieurs à 7,15 ($15,6$ *versus* $8,5\%$, $p < 0,01$), mais n'a pas modifié le taux d'hémorragies du post-partum. Le taux de césariennes pour stagnation tendait à être plus élevé chez les primipares au cours de la deuxième période (OR_a 1,4 IC 95% 0,9-2,2).

Conclusion : L'instauration d'un protocole restrictif en ocytocine n'a pas été associée à une augmentation significative du taux de césariennes et a permis de diminuer le taux d'hyperstimulations utérines. Face à l'allongement de la durée du travail, une adaptation de la gestion des parturientes et des critères définissant la dystocie en cas d'utilisation restreinte d'ocytocine pourrait être envisagée.

Mots-clés : Ocytocine, parturition, protocoles cliniques,

Oxytocin and spontaneous labour: evaluation of a protocol

Objective: The purpose of this study was to examine the effects of a protocol for restricting oxytocin administration on maternal and newborn outcomes.

Material and method: This study was a single center pre-test / post-test study. Outcomes were evaluated before and after implementation of the protocol. 2174 women with singleton cephalic foetal presentation and spontaneous labour at term without prior caesarean history were included.

Results: 1235 women were included in the pre-test period and 939 in the post-test. For the pre and post-protocol group, the mean duration of labour increased from $5,2 \pm 2,7$ h to $6,0 \pm 3,3$ h ($p < 0,01$), the rate of hyperstimulation ($6,6$ *versus* $2,7\%$, OR 0,4 IC 95% 0,2-0,8, $p = 0,01$) and pH $< 7,15$ ($15,6$ *versus* $8,5\%$, $p < 0,01$) got lower. No difference was observed on postpartum haemorrhage. The caesarean delivery rate for dystocia seemed to be increased for primiparous women but this difference didn't reach statistical significance (OR_a 1,4 IC 95% 0,9-2,2).

Conclusion: Implementation of this protocol resulted in decreased rate of hyperstimulations, but it seemed to increase caesarean delivery rate for labour arrest. It might be interesting to revise criteria of labour dystocia in order to reduce oxytocin use and maximize chance of vaginal delivery.

Keywords: Oxytocin, parturition, clinical protocols