

# Stimulation du travail par l'ocytocine et risque d'Hémorragie grave du PostPartum

## Etude cas-témoin en population

J Belghiti<sup>a</sup>, G Kayem<sup>a</sup>, C Dupont<sup>b</sup>, R Rudigoz<sup>b</sup>, MH Bouvier-Colle<sup>a</sup>, C Deneux-Tharaux<sup>a</sup>  
pour le groupe PITHAGORE 6

<sup>a</sup> INSERM U953, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants, Paris,

<sup>b</sup> Réseau périnatal AURORE, Hospices Civils de Lyon, Université Lyon 1, Lyon, France.



### Contexte Hémorragie du Post partum (HPP)

- Fréquence:
    - 5-15% des accouchements, formes graves 1%
    - Cause importante de morbidité et de mortalité
    - Augmentation de la fréquence des HPP dans plusieurs pays développés
  - Cause principale : atonie utérine, ~ 60% des HPP
  - Nombreux facteurs de risque décrits, MAIS:
    - n'expliquent qu'une faible part du risque
    - n'expliquent pas l'augmentation de fréquence
- ⇒ Autres facteurs de risque ?
- ⇒ Facteurs liés aux pratiques obstétricales?

## Ocytocine pendant le travail

- Hormone endogène
  - Pdt le travail: stimule contractions utérines pour progression travail
  - Après la naissance: stimule contractions utérines → expulsion placentaire/rétraction utérine/hémostase mécanique
  
- Administration médicamenteuse **pendant le travail**
  - Indication
    - Travail dystocique, afin d'éviter le besoin de recours à la CS
  - Fréquence
    - **63.9%** des accouchements en France (ENP 2010)
  
- Administration **après la naissance**= « délivrance dirigée »
  - ↓ de 60% du risque d'HPP (*Cochrane R, Begley et al 2011*)
  - Recommandations internationales/nationales

3

## ■ Ocytocine pendant le travail et risque d'HPP

- Rationnel physiopathologique
  - Récepteur à l'ocytocine: récepteur couplé à une protéine G
- Etudes expérimentales
  - in vitro: ↓ contractilité de cellules de myomètre de rat après une exposition à l'ocytocine (*Magalhaes et al 2009*)
  - ex vivo: ↓ concentration du récepteur et du taux d'ARNm après exposition prolongée à l'ocytocine (*Phaneuf et al 2000*)
- Etudes cliniques non concluantes
  - Etudes FDR d'HPP
    - Association significative MAIS biais de confusion
    - Absence d'association MAIS puissance limitée et considérée en O/N
  - Essais randomisés sur conduite « active » du travail,
    - HPP parfois CJ secondaire, mais puissance limitée
    - Dans 1 essai: Augmentation du risque de Transfusion dans le groupe où doses élevées (*Breart et al 1992, Fraser et al 1998*)

4

## ■ Objectif =

Étude de l'association entre la **stimulation du travail** par l'ocytocine et le risque d'**HPP grave**.

## ■ Soutiens/Financements

- PHRC national (essai Pithagore6)
- CNAMTS (étude « Hempeco » recrutement concomitant d'un échantillon témoin) sur une demande du CIANE
- APHP (bourse J Belghiti)

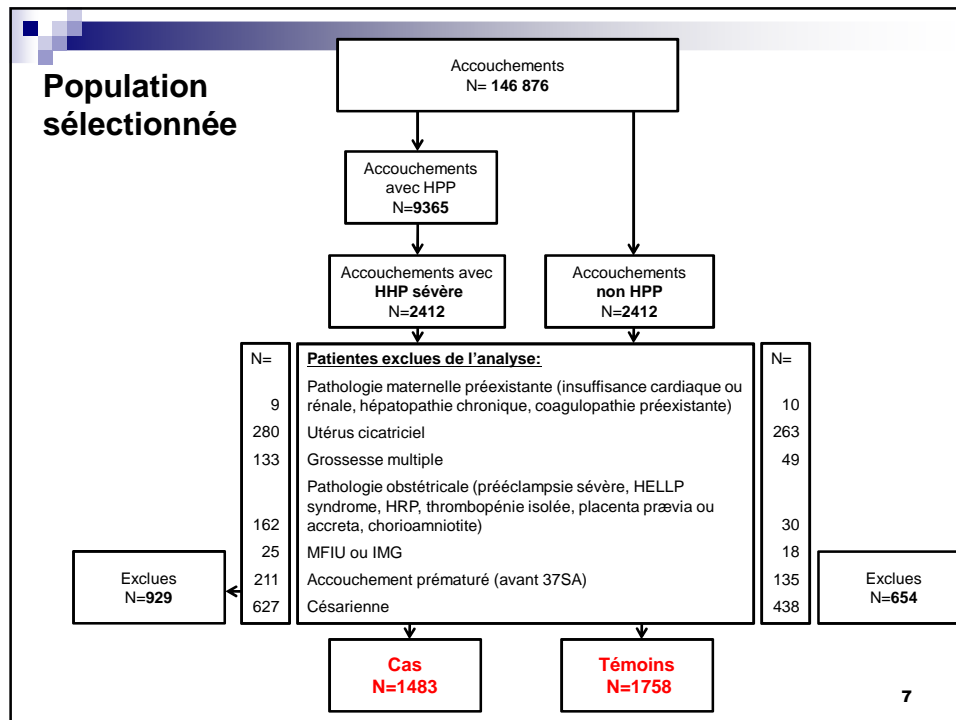
*(Belghiti J et al. Oxytocin during labor and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study BMJ Open 2011)*

5

## Méthode

- **Type d'étude:** Étude Cas-Témoins en population
- **Population source:**
  - Population de l'essai PITHAGORE 6: 147 000 accouchements dans 106 des 109 maternités de 6 réseaux de périnatalité en 2005/2006
  - Identification prospective de toutes les HPP (N= 9365)
  - Constitution d'un échantillon représentatif des accouchements non hémorragiques dans les mêmes maternités (N=2412)
- **Cas:** HPP grave : baisse du taux d'hémoglobine  $\geq 4\text{g/dl}$  et/ou transfusion sanguine
- **Témoins:** Accouchements non hémorragiques
- Sélection d'une population d'accouchements à terme par voie basse de grossesses uniques non compliquées.

6



## Analyse

- Association entre l'ocytocine pendant le travail et le risque d'HPP grave après ajustement sur les **facteurs de confusion potentiels, notamment durée du travail**, par régression logistique multiniveau
- Administration d'ocytocine pendant le travail
  - Oui/Non
  - Dose totale, débit maximal, durée totale et durée à débit maximal
- Recherches d'**interactions** pertinentes cliniquement (*parité, déclenchement, administration préventive d'ocytocine après l'accouchement*)

**Calcul de puissance:** P=80% pour montrer un OR=1.3

## Résultats

Interaction entre  
l'administration d'ocytocine pendant le travail  
et l'administration préventive après l'accouchement

sur le risque d'HPP grave ( $p=0.004$ )

⇒ **Stratification des résultats**

9

### ABSENCE d'injection Préventive d'ocytocine après l'accouchement

		Cas (n,%)		Témoins (n,%)		OR brut, IC <sub>95%</sub>	OR ajusté†, IC <sub>95%</sub>
		n=593		n=518			
Ocytocine pendant le travail:		413	(70)	256	(49)	2.3 [1.8; 3.0]	<b>1.8 [1.3;2.6]</b>
Dose totale d'ocytocine (UI)	Pas d'ocytocine	180	(31)	262	(53)	Ref	Ref
	<1	155	(26)	124	(25)	1.8 [1.3 ;2.5]	<b>2.0 [1.3 ;2.9]</b>
	[ 1 ; 2 [	79	(13)	63	(13)	1.8 [1.2 ;2.7]	1.4 [0.8 ;2.4]
	[ 2 ; 4 [	101	(17)	30	(6)	4.9 [3.1 ;7.7]	<b>3.3 [1.8 ;5.9]</b>
	≥4	74	(13)	12	(2)	9.0 [4.7 ;17.0]	<b>5.7 [2.5 ;12.9]</b>
Débit max d'ocytocine (mUI/min)	Pas d'ocytocine	180	(31)	262	(54)	Ref	Ref
	< 7.5	138	(23)	101	(21)	2.0 [1.4; 2.7]	<b>1.9 [1.2; 2.9]</b>
	[ 7.5; 10 [	83	(14)	48	(10)	2.5 [1.7; 3.8]	<b>1.8 [1.1; 3.1]</b>
	[10 ; 15 [	99	(17)	52	(11)	2.8 [1.9; 4.1]	<b>2.2 [1.3; 3.8]</b>
	≥15	88	(15)	25	(5)	5.1 [3.2; 8.3]	<b>3.2 [1.7; 6.1]</b>

Après ajustement sur: Parité, IMC, déclenchement, apd, durée de la phase active, durée des efforts expulsifs, VBI, épisiotomie, déchirure périnéale, poids fœtal  
Régression logistique multiniveau : Niveau 1 patientes, niveau 2: centre

10

10

### AVEC Injection Préventive d'ocytocine après l'accouchement

		Cas (n,%)		Témoins (n,%)		OR brut, IC <sub>95%</sub>	OR ajusté, IC <sub>95%</sub>
		n=890		n=1240			
Ocytocine pendant le travail:		675	(76)	821	(66)	1.6 [1.3;1.9]	1.1 [0.8;1.4]
Dose totale d'ocytocine (UI)	Pas d'ocytocine	215	(25)	419	(37)	<i>Réf</i>	<i>Ref</i>
	<1	222	(25)	387	(34)	1.1 [0.9 ;1.4]	1.0 [0.8 ;1.4]
	[ 1 ; 2 [	150	(17)	144	(13)	2.0 [1.5 ;2.7]	<b>1.5 [1.1 ;2.2]</b>
	[ 2 ; 4 [	143	(16)	127	(11)	2.2 [1.6 ;2.9]	1.4 [0.9 ;2.0]
	≥4	143	(16)	71	( 6)	3.9 [2.8 ;5.5]	<b>2.1 [1.3 ;3.3]</b>
Débit max d'ocytocine (mUI/min)	Pas d'ocytocine	215	(25)	419	(37)	<i>Réf</i>	<i>Ref</i>
	< 7.5	216	(25)	312	(28)	1.3 [1.1; 1.7]	1.1 [0.8; 1.5]
	[ 7.5; 10 [	101	(12)	139	(12)	1.4 [1.0; 1.9]	0.9 [0.6; 1.3]
	[10 ; 15 [	194	(22)	161	(14)	2.3 [1.8; 3.1]	<b>1.7 [1.2; 2.4]</b>
	≥15	149	(17)	103	( 9)	2.8 [2.1; 3.8]	<b>1.7 [1.1; 2.5]</b>

Après ajustement sur: Parité, IMC, déclenchement, apd, durée de la phase active et durée des efforts expulsifs, VBI, épisiotomie, déchirure périnéale, poids fœtal  
Régression logistique multiniveau : Niveau 1 patientes, niveau 2: centre

11

### DONC

- Association indépendante et dose-dépendante entre administration d'ocytocine pdt le travail et risque d'HPP grave
- Sur-risque significatif pour des doses de pratique courante
- Effet « atténué » chez les femmes recevant une injection prophylactique d'ocytocine après la naissance.

12

### ■ Atouts

- Taille
- Etude en population
- Efforts pour contrôler biais de sélection, et de confusion

### ■ Limites

- Confusion résiduelle?

13

## Implications

- Evaluation nécessaire des pratiques d'administration de l'ocytocine pendant le travail
- Nécessité de recommandations pour définir
  - les indications
  - et les modalités d'administration de l'ocytocine pendant le travail

Au vu des bénéfices -risques pour la mère et l'enfant

14

## Ce d'autant que....

### ■ Pratique dans d'autres pays ? Très peu de données

- UK: 23% des accouchements (*Knight 2008*)
- Suède: 20% à 50% (*Selin 2008*)

### ■ Preuves d'efficacité (réduction du taux de CS) ?

Cochrane Review 2011 "Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labour." (*Bugg et al*)

"For women making slow progress in spontaneous labour, treatment with oxytocin as compared with no treatment or delayed oxytocin treatment **did not result in any discernable difference in the number of caesarean sections performed**"

### ■ Question soulevée aussi dans d'autres pays

15