

OCYTOCIQUES ET CÉSARIENNE

Agnès Rigouzzo

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Trousseau, 26, Rue du Dr Netter, 75012 PARIS

INTRODUCTION

La prévention des hémorragies du péri-partum (HPP) par atonie utérine est une préoccupation constante au cours des césariennes. L'accouchement par césarienne présente un risque augmenté d'HPP comparé aux accouchements par voie basse et ce risque est majoré s'il s'agit d'une césarienne en urgence [1].

L'ocytocine reste la première ligne d'ocytocique utilisée au cours des césariennes : des études récentes ont permis de mieux définir son intervalle thérapeutique. Une désensibilisation des récepteurs myométriaux peut survenir après utilisation prolongée ou de concentrations importantes d'ocytocine en pré-partum ou en post-partum immédiat, augmentant ainsi le risque d'atonie utérine secondaire. Dans ce cas l'administration rapide de prostaglandines (PG), représente la seconde ligne médicamenteuse d'utéro-toniques pour le traitement des atonies.

1. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET MÉCANISMES D'ACTION DES OCYTOCIQUES

1.1. PHYSIOLOGIE DE LA CONTRACTION DU MUSCLE LISSE UTÉRIN

Le muscle utérin, comme tous les muscles lisses, possède un système de protéines contractiles moins bien organisé que les muscles striés squelettiques. Les myofilaments fins d'actine sont composés d'une isoforme spécifique du muscle lisse et sont liés à la tropomyosine ; les myofilaments épais sont composés de myosine, mais d'un type différent de celui du muscle strié et qui ne peut se lier à l'actine que si sa chaîne légère est phosphorylée (ce phénomène ne se produit pas dans le muscle squelettique). Une enzyme joue donc un rôle central dans la régulation de l'interaction actine-myosine : la kinase de la chaîne légère de la myosine ou MLCK (myosin light chain kinase) [2].

Bien que les ions Ca^{++} provoquent la contraction dans la cellule musculaire lisse comme dans le muscle strié, le contrôle de leurs mouvements est différent. Dans le muscle lisse relâché, les ions Ca^{++} libres sont séquestrés dans le réticulum sarcoplasmique et sont libérés dans le cytoplasme au moment de l'excitation où ils vont se fixer à une protéine appelée calmoduline. C'est le

complexe calcium-calmoduline qui activera MLCK pour phosphoryler la chaîne légère de la myosine, lui permettant de se lier à l'actine.

L'activité de la MLCK dépend elle-même de deux facteurs aux effets opposés : la concentration intracellulaire du calcium libre $[Ca^{2+}]_i$ et celle de l'adényl monophosphate cyclique (AMPc). Lorsque $[Ca^{2+}]_i$ est supérieur ou égal à 1 μM , le calcium se fixe à la calmoduline, formant un complexe calcium-calmoduline. Ce dernier se lie à la MLCK et l'active en modifiant sa conformation. À l'inverse, l'élévation de l'AMPc intracellulaire active une protéine kinase AMPc-dépendante, capable de phosphoryler la MLCK, ce qui la rend inactive par diminution de son affinité pour la calmoduline, et s'oppose donc à la contraction. De la même façon, la diminution du calcium libre cytoplasmique est responsable de l'inactivation de la MLCK et de la déphosphorylation des chaînes légères par une phosphatase spécifique aboutissant à la relaxation [3].

La concentration du calcium libre intracellulaire $[Ca^{2+}]_i$ est ainsi le principal facteur de régulation de la contraction utérine via l'ouverture ou la fermeture des canaux calciques présents dans la membrane plasmique. Certains de ces canaux sont activés par la dépolarisation de la membrane (canaux voltages dépendants), d'autres le sont par des hormones (canaux ligands dépendants). La contraction du muscle utérin peut ainsi être modulée par des récepteurs de surface activant des systèmes messagers secondaires internes (Inositol triphosphate ou IP3).

Les récepteurs à l'ocytocine sont ainsi couplés à la protéine G et utilisent en tant que second messenger l'IP3. Les fibres myométriales sont, par ailleurs, douées d'une activité mécanique spontanée, fortement influencée par l'environnement hormonal, et accompagnée d'un témoin électrique sous la forme d'une dépolarisation ample et brève appelée potentiel d'action.

Le potentiel de repos est d'environ -50 mV dans la cellule myométriale (-35 à -60 mV selon les espèces et les conditions physiologiques). Il est influencé par les stéroïdes sexuels, diminué par l'œstradiol et augmenté par la progestérone, et il s'abaisse au cours de la grossesse. Pendant la grossesse, l'utérus est quiescent et présente des contractions de faible intensité, incoordonnées et « inefficaces ». À l'inverse le déclenchement du travail se caractérise par l'apparition de contractions intenses, régulières et coordonnées, qui affectent de façon synchrone l'ensemble des cellules musculaires lisses du myomètre. Les gap-jonctions (GJ), sites de passage ionique privilégiés entre les cellules, assurent un couplage électrique intercellulaire, et permettent la transmission des potentiels d'action d'une cellule à l'autre. Des études ultra-structurales chez les rongeurs révèlent que la superficie des GJ augmente immédiatement avant le terme. Atteignant un maximum au début du travail, elle diminue ensuite rapidement. Dans l'utérus humain, l'augmentation est plus graduelle tout au long de la gestation. La surface des GJ est augmentée par les œstrogènes et diminuée par la progestérone. Les récepteurs à l'ocytocine apparaissent simultanément avec les GJ [4].

Les β_2 -mimétiques ont l'effet inverse des ocytociques et sont utilisés pour réduire les contractions utérines en cas de menace d'accouchement prématuré. Ils agissent en augmentant la concentration d'AMP cyclique intracellulaire.

La relaxine sécrétée par le corps jaune diminue également les contractions utérines.

1.2. MÉCANISME D'ACTION DES OCYTOCIQUES SUR LA CONTRACTION UTÉRINE

1.2.1. OCYTOCINE

L'ocytocine est un nanopeptide formé au niveau des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus, puis transporté et stocké par la posthypophyse qui le libère dans la circulation sanguine.

Cette hormone est synthétisée dans les neurones hypothalamiques sous la forme d'un précurseur nommé « préproocytocine ». Ce précurseur possède, à la suite du peptide signal, deux domaines correspondant respectivement à l'ocytocine, et à un polypeptide associé : ocytocine -neurophysine I, dont l'ocytocine se détache au cours de la migration axonale des grains de sécrétion. La neurophysine est une protéine de transport d'un poids moléculaire de 10000.

La neurohypophyse ou posthypophyse sécrète deux hormones présentant de grandes analogies structurales : l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine et l'ocytocine (OT). Il s'agit en effet dans les deux cas de peptides de 9 ou 10 acides aminés dont la structure générale est restée extrêmement conservée chez les vertébrés.

La demi-vie de l'ocytocine dans le plasma est de cinq à dix minutes. Elle est éliminée par le rein et dégradée par une aminopeptidase ou ocytocinase.

L'ocytocine agit sur plusieurs organes, principalement sur l'utérus. Les effets de l'ocytocine sur l'utérus et la glande mammaire résultent de la stimulation de récepteurs membranaires liés aux protéines G conduisant à l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire par activation de la phospholipase C [5].

En se fixant à son récepteur, l'ocytocine augmente la force et la fréquence des contractions en élevant la concentration de Ca^{2+} intracellulaire dans les cellules myométriales, en augmentant l'influx de calcium via les canaux calciques et en inhibant l'activité de l'enzyme ATPase $Ca^{++} Mg^{++}$ dépendante responsable de l'expulsion des ions Ca^{++} hors de la cellule. Tous ces effets conduisent à l'augmentation de la concentration intracellulaire du Ca^{++} et induisent une contraction [6].

L'efficacité de l'ocytocine augmente au cours de la gestation, l'utérus devenant plus sensible du fait d'une augmentation régulière du nombre de récepteurs à l'ocytocine, particulièrement marquée en fin de grossesse. L'étude de la concentration et de la distribution des récepteurs à l'ocytocine, analysées sur le myomètre au cours de césariennes ou d'hystérectomies réalisées à différents stades de la grossesse montre une concentration de récepteurs multipliée par 80 en fin de grossesse comparée à l'utérus non gravide et par douze entre le premier trimestre et le dernier mois de la grossesse. La concentration de fin de grossesse est encore doublée voire triplée en début du travail puis diminue en fin de dilatation. La distribution des récepteurs à l'ocytocine en fin de grossesse n'est pas homogène : leur concentration au niveau du fond utérin et de la partie supérieure du segment inférieur est significativement supérieure à celle retrouvée au niveau de l'isthme ou de la partie basse du segment inférieur ($p < 0,001$). Les plus faibles concentrations sont observées au niveau du col utérin [7, 8].

Cette sensibilité augmentée du myomètre à l'ocytocine en fin de grossesse a pour conséquence des besoins en ocytociques inversement proportionnels au terme de la grossesse, pour le déclenchement artificiel du travail. Par ailleurs, le déclenchement artificiel du travail par ocytocine n'est efficace que si l'activité

contractile provoquée, s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de prostaglandine F2 α . Les récepteurs endométriaux à l'ocytocine seraient impliqués dans cette sécrétion simultanée de prostaglandines [9, 10]. L'endomètre serait le lieu de synthèse de ces prostaglandines en réponse à un stimulus ocytotique [11].

L'augmentation des taux de prostaglandine F2 α a été ainsi mise en évidence chez des parturientes ayant été déclenchées avec succès tandis que chez les patientes ayant présenté un échec de déclenchement cette augmentation n'était pas retrouvée [12].

1.2.2. CARBÉTOCINE

La carbétocine est un nouvel analogue synthétique dérivé de l'ocytocine qui possède les mêmes propriétés pharmacologiques et cliniques que celles d'un agoniste à action prolongée. Comme l'ocytocine, elle se lie de façon sélective aux récepteurs de l'ocytocine du muscle lisse de l'utérus, augmente la fréquence des contractions ainsi que le tonus du muscle utérin. Plus lipophile que l'ocytocine, elle a une demi-vie 4 à 10 fois plus longue et sa durée d'action est d'environ 5 heures. Son indication principale (AMM) est la prévention de l'atonie utérine après césarienne sous anesthésie locorégionale. Elle s'administre par voie intraveineuse en une injection lente unique de 100 μ g [13].

1.2.3. PROSTAGLANDINES

Les prostaglandines (PG) sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique lui-même dérivé des phospholipides membranaires. Les principales sources de prostaglandines endogènes (PGE2 et PGF2 α) sont, au moment du travail, les membranes (chorion et amnios), l'endomètre et le myomètre.

Le chorion et l'amnios produisent essentiellement PGE2 tandis que l'endomètre peut synthétiser PGE2 et PGF2 α . Leur concentration est maximale au moment de la délivrance contribuant ainsi à une bonne rétraction utérine, une fois la vacuité de l'utérus assurée. Il a été mis en évidence un effet inhibiteur du liquide amniotique sur la synthèse de PG : cet effet, médié par une protéine ou gravidine, est important pendant la première moitié de la grossesse et diminue à l'approche du terme [14]. Les œstrogènes stimulent la production de PGF2 α tandis que la progestérone l'inhibe.

Comme l'ocytocine, les prostaglandines endogènes augmentent le tonus et la fréquence des contractions en élevant la concentration de Ca²⁺ intracellulaire dans les cellules myométriales (effet prédominant avec PGF2 α). Elles contribuent également à la maturation cervicale (action prolongée de PGE2).

Les récepteurs des prostaglandines sont les membres d'une même famille de récepteurs couplés aux protéines G.

Les effets des PG sur le myomètre sont utilisés en pratique clinique dans trois principales situations : le déclenchement du travail à terme (PGE2 ou dinoprostone), l'interruption de grossesse (par PGE1 ou misoprostol) et l'hémorragie du péri-partum (par PGE2 ou sulprostone).

C'est un dérivé synthétique, analogue de la PGE2, la sulprostone, qui est donc utilisé en France, par voie intraveineuse stricte, dans les atonies utérines résistantes à l'ocytocine : elle agit au niveau des récepteurs EP1 et EP3 des

prostaglandines [15]. Dans d'autres pays, le misoprostol par voie vaginale ou intra-rectale a été utilisé pour la prévention et le traitement des HPP par atonie : la dose minimale efficace permettant de moindres effets secondaires reste à déterminer [16].

2. INFLUENCE DU CONTEXTE OBSTÉTRICAL

En cas de déclenchement artificiel du travail ou de travail dirigé par ocytocine, il a été montré, *in vitro*, mais aussi *in vivo*, une diminution significative du nombre de récepteurs à l'ocytocine avec pour corollaire une diminution très importante des concentrations du mRNA codant pour ce récepteur (de 60 à 300 fois moins) [17, 18]. La stimulation prolongée du récepteur après administration d'ocytocine entraîne donc une désensibilisation de ce dernier. La durée d'exposition à l'ocytocine, conduisant *in vitro*, à l'inactivation de la moitié des récepteurs a été retrouvée à 4,2 heures [19].

Par ailleurs une densité insuffisante, au cours du travail, des récepteurs à l'ocytocine peut aider à comprendre certaines situations dystociques : il a été ainsi montré chez des patientes ayant subi une césarienne après échec de déclenchement pour dépassement de terme, une concentration de récepteurs à l'ocytocine significativement inférieure à celle retrouvée habituellement en début de travail mais comparable à celle rencontrée en fin de grossesse [5, 7, 20].

Si plusieurs études ont documenté la concentration des récepteurs à l'ocytocine dans le myomètre avant terme, et leur augmentation notable juste avant le travail, il a été montré simultanément une variabilité interindividuelle importante de cette concentration, avec pour conséquence une sensibilité variable à l'ocytocine à des âges gestationnels comparables. Seule une titration soigneuse de l'ocytocine intégrant ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (dynamique utérine) permet de s'affranchir de cette variabilité et de trouver la dose minimale efficace la plus adaptée [21].

Une méta analyse regroupant 11 études randomisées a montré que de faibles doses de Syntocinon administrées en titration avec des paliers de 30 min, entraînaient moins d'épisodes d'hypertonie, moins d'hémorragies du péri-partum et moins d'infections fœto-maternelles, comparées à des débits d'ocytocine plus importants [22, 23].

3. EFFETS INDÉSIRABLES

3.1. OCYTOCINE

Les principaux effets indésirables sont des effets cardiovasculaires (hypotension, ischémie myocardique, arythmies), des céphalées, malaises, nausées, vomissements ainsi que plus rarement des effets antidiurétiques avec risque d'intoxication à l'eau.

Il n'a pas été décrit, à ce jour, de différences entre l'ocytocine de synthèse et son analogue d'action prolongée, la carbétocine, concernant l'incidence et le type d'effets indésirables retrouvés.

3.1.1. EFFETS CARDIOVASCULAIRES ET HÉMODYNAMIQUES

Les effets indésirables cardiovasculaires à type d'hypotension et de tachycardie après injection rapide (IVD) d'ocytocine sont connus et décrits depuis plus de 30 ans [24]. Les mécanismes en cause sont complexes, intriqués et pour certains

mal compris. L'hypotension est liée en partie à l'effet vasodilatateur direct de l'ocytocine sur la fibre musculaire lisse vasculaire avec libération de NO au niveau de l'endothélium. Par ailleurs, du fait de la présence au niveau myocardique, de récepteurs spécifiques en faible quantité, l'ocytocine provoque également une libération de peptide natriurétique d'origine cardiaque ANP (Atrial Natriuretic Peptide) qui contribue à la vasodilatation avec diminution de la pression artérielle et diminution de la réactivité vasculaire aux agents vasoconstricteurs [25].

Des études récentes, réalisées au cours de césariennes à l'aide de moniteurs de type « analyseur de l'onde de pouls », ont pu étudier les modifications hémodynamiques et ont montré une baisse marquée des résistances vasculaires périphériques après injection d'un bolus de 5 UI d'ocytocine, compensée par une augmentation du volume d'éjection, de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque (94 %) avec une chute de la pression artérielle systolique d'environ 30 % [26, 27].

L'étude randomisée menée par Pinder et al. en 2002 a comparé le profil hémodynamique après injection de 10 UI d'ocytocine versus 5 UI chez 34 patientes, au cours de césariennes programmées : l'analyse des modifications hémodynamiques, par bio impédance thoracique, montre bien la mise en place des phénomènes compensateurs avec une baisse de la PAM survenant 30 secondes après le bolus d'ocytocine, suivie 30 secondes plus tard de l'augmentation marquée de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque. Par ailleurs cette étude a mis également en évidence une relation dose effet avec des perturbations hémodynamiques beaucoup plus marquées après injection de 10 UI d'ocytocine versus 5 UI (augmentation de 80 % du débit cardiaque après injection de 10 UI versus 50 % après 5 UI ; $p < 0,05$) [28]. Cette relation dose effet au cours de césariennes programmées, a été également retrouvée pour des doses plus faibles : dans une étude randomisée récente, les effets hémodynamiques ont été comparés après un bolus de 2 UI d'ocytocine versus un bolus de 5 UI, les deux groupes bénéficiant ensuite d'une perfusion continue de 10 UI.h⁻¹ d'ocytocine. Les effets hémodynamiques ainsi que l'incidence des nausées étaient significativement diminués dans le groupe ayant reçu un bolus de 2 UI, sans différence par ailleurs entre les deux groupes concernant les besoins supplémentaires en ocytociques, le tonus utérin ou les pertes sanguines [29].

Les effets hémodynamiques décrits plus haut sont également plus marqués après un bolus de 5 UI d'ocytocine comparé à l'administration lente en 5 minutes de la même dose [30].

Ces perturbations hémodynamiques sont donc à la fois dose et débit dépendantes, et sont d'autant plus mal tolérées que les mécanismes compensateurs ne peuvent se mettre en place, du fait d'une cardiopathie sous jacente associée, de type fonction ventriculaire altérée, valvulopathie aortique ou mitrale ou du fait d'une hypovolémie.

C'est le cumul des effets hémodynamiques à l'injection de 10 UI d'ocytocine avec, soit une hypovolémie, soit des effets hémodynamiques marqués au cours d'une rachi-anesthésie qui serait à l'origine de trois décès maternels retrouvés dans les registres de mortalité maternelle Anglais et Sud Africain [31].

Les effets de l'ocytocine sur les vaisseaux coronaires sont au contraire de type vasoconstricteur. Des enregistrements continus par Holter ECG, au cours de césariennes programmées, ont retrouvé un sous décalage du segment ST

plus marqué après une injection de 10 UI d'ocytocine qu'après l'injection de 5 UI. Cependant, ces modifications électriques s'accompagnent rarement d'une augmentation significative de la Troponine IC et peuvent également survenir, indépendamment de l'injection d'ocytocine, lors d'épisodes d'hypotension en rapport avec la rachianesthésie : la prévention et le traitement rapide des épisodes d'hypotension quelle que soit leur cause doit permettre de réduire au maximum l'incidence de ces manifestations ischémiques [32-34]. Une étude récente randomisée a ainsi montré une atténuation significative des effets hémodynamiques induits par l'injection d'ocytocine quand cette dernière était co-administrée avec de la phényléphrine, la pression artérielle étant maintenue, sans augmentation importante de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque [35].

Un effet inotrope et chronotrope négatif de l'ocytocine sur le myocarde a été mis en évidence dans des études animales : ces effets seraient sous la dépendance des récepteurs à l'ocytocine présents au niveau myocardique, des afférences cardiaques de type cholinergique et des voies de libération du NO [36].

Les autres effets cardiovasculaires de l'ocytocine comprennent des arythmies souvent en rapport avec des épisodes d'hypotension [37] ainsi qu'une augmentation de la PAP après 10 UI d'ocytocine et persistante au moins 10 min [38]. La prévention de ces effets cardiovasculaires et hémodynamiques passe par une administration lente de la dose minimale efficace initiale et ce d'autant plus qu'il existe une pathologie cardiaque sous-jacente ou une hypovolémie associée.

3.1.2. EFFETS ENDOCRINIENS

Du fait d'une parenté structurelle avec la vasopressine (ADH), l'ocytocine a un effet antidiurétique mineur qui peut, en cas d'excès d'administration et si la dilution est faite dans des solutés hypotoniques, provoquer un excès d'eau libre avec hyponatrémie pouvant entraîner convulsions et coma. La rapidité d'installation du trouble hydro-électrolytique détermine la gravité des symptômes. L'activité antidiurétique de l'ocytocine est due à son action rénale directe, de type ADH like, au niveau des cellules du tube contourné distal et du tube collecteur. L'effet dépend moins de la dose totale que du débit de perfusion d'ocytocine : l'activité antidiurétique de l'ocytocine (naturelle ou synthétique) apparaît chez les femmes pour un débit de perfusion de 15 mU.min⁻¹ et augmente de manière débit dépendante pour devenir identique à celui de l'ADH pour un débit de 45 mU.min⁻¹ [39].

3.2. PROSTAGLANDINES

Les principaux effets indésirables sont des effets cardiovasculaires, allergiques et neurologiques. Leur fréquence globale est estimée à 0,25 pour mille.

3.2.1. EFFETS INDÉSIRABLES CARDIO-VASCULAIRES

Les accidents coronariens représentent la principale complication cardiaque. Il s'agit de spasme coronarien ou d'infarctus du myocarde pour lesquels l'ECG n'est pas toujours contributif. La sulprostone a une action vasodilatatrice systémique modérée compensée par l'augmentation du rythme et du débit cardiaques, un effet coronarodilatateur [40] et très exceptionnellement coronaroconstricteur [41].

Plusieurs cas cliniques d'accident circulatoire rapporté à la sulprostone ont été publiés à type d'arrêt cardiaque [42], d'ischémie myocardique transitoire cédant spontanément ou sous dérivés nitrés [43], d'infarctus du myocarde ou

de troubles du rythme ventriculaire [44]. Les décès observés concernent des interruptions de grossesse à distance du terme.

Le mécanisme retenu de ces accidents, parfois sans exploration, est le plus souvent le spasme coronarien sur coronaires saines [42, 43], ou pathologiques [44].

Il existe cependant un paradoxe entre l'action de la sulprostone qui est coronarodilatatrice et l'hypothèse du spasme. Des études expérimentales ont montré que les PGE sont en effet surtout coronarodilatatrices et posséderaient même un effet cytoprotecteur propre surtout en présence de facteurs d'ischémie : elles sont capables de limiter la taille de l'infarctus [45]. L'activation de récepteurs spécifiques entraîne en effet *in vitro* l'inhibition de l'adénylcyclase et la diminution des réponses inotropes aux adrénérgiques, ce qui est compatible avec l'action anti-ischémique des PG cardiaques [46]. L'hypothèse d'un vol comparable à celui provoqué par le dipyridamole a été avancée.

La sulprostone, principalement coronarodilatatrice pourrait cependant se révéler coronaroconstrictrice sur certains terrains (âge > 35 ans, tabagisme important et pré-éclampsie), en cas d'erreur de mode d'administration (voie intramusculaire ou intra-myométriale) ou en cas d'association à d'autres prosta-glandines [47].

Par ailleurs, dans un contexte d'hémorragie obstétricale, l'anémie, les troubles hémodynamiques et métaboliques potentiels sont autant de facteurs de risques additionnels pour la survenue d'une augmentation des résistances coronaires lors de l'administration de sulprostone.

Les autres effets indésirables cardio-vasculaires décrits sous sulprostone sont représentés par des troubles du rythme (bradycardie, fibrillation ventriculaire, BAV), des œdèmes pulmonaires par insuffisance cardiaque gauche ou des ischémies périphériques du membre perfusé régressant à l'arrêt de la perfusion.

Enfin on note une stimulation de la libération de rénine à forte dose à l'origine de poussées hypertensives.

3.2.2. EFFETS INDÉSIRABLES MINEURS

Les plus fréquents : conséquences de la contraction des fibres musculaires lisses, des nausées, des vomissements et des épisodes de diarrhée peuvent survenir.

La vasodilatation cutanée induite est à l'origine de céphalées, de flush cutané et de frissons.

L'hyperthermie aux alentours de 38°5 C est fréquente du fait de l'action des PG sur le centre de la thermorégulation.

L'absence d'effet bronchoconstricteur de la sulprostone contrairement à la PGF_{2α} mérite d'être soulignée.

4. QUEL OCYTOCIQUE ET A QUELLE POSOLOGIE ?

4.1. OCYTOCINE

Tous les effets négatifs importants de l'ocytocine [48], en particulier au cours des césariennes sont liés à la dose administrée et au débit : une approche fondée sur la sécurité des patientes a conduit à la réalisation d'études randomisées destinées à rechercher la dose minimale efficace d'ocytocine [21].

Une première étude randomisée, comparant l'efficacité de 5 UI, 10 UI, 15 UI et 20 UI d'ocytocine injectée à la vitesse de 1 UI.min⁻¹, a permis de montrer qu'il n'y avait aucun avantage en termes de tonicité utérine et de pertes sanguines à administrer plus de 5 UI d'ocytocine à des patientes bénéficiant de césariennes programmées sous rachianesthésie [49].

Toujours au cours de césariennes programmées, une étude dose réponse a recherché la dose minimale efficace d'ocytocine pour l'obtention d'un tonus utérin satisfaisant : l'ED 90 par la méthode de l'« up and down » était de 0,35 UI. En tenant compte des intervalles de confiance, les auteurs concluaient à une dose minimale efficace située entre 0,5 et 1 UI d'ocytocine. Aucune patiente dans cette étude n'avait nécessité un bolus supérieur à 1 UI d'ocytocine. A noter que même à ces faibles doses des effets indésirables de type nausées ou « flush » étaient retrouvés chez 60 % des patientes [50].

Avec la même méthodologie, une autre étude s'est intéressée aux césariennes réalisées, non pas de manière programmée, mais après un travail dystocique long et dirigé par ocytocine (durée de perfusion moyenne de 9 h). La dose minimale efficace (ED 90) était dans ce cas retrouvée à 3 UI d'ocytocine. Cette dose, 9 fois supérieure à celle déterminée dans les césariennes programmées, témoigne de la désensibilisation des récepteurs après perfusion prolongée d'ocytocine au cours du travail. Les auteurs recommandent donc, dans ce contexte, en cas de tonus utérin insuffisant, le recours rapide à un autre utéro tonique, de mécanisme d'action différent, plutôt que la réinjection itérative de bolus supplémentaires d'ocytocine [51].

C'est cette même dose de 3 UI d'ocytocine en bolus qui a été retrouvée comme dose minimale efficace, dans une étude randomisée récente comparant des doses d'ocytocine de 0,5 UI, 1 UI, 3 UI et 5 UI suivies de perfusion continue. Dans cette étude, réalisée au cours de césariennes programmées, aucun bénéfice en termes de tonicité utérine et de pertes sanguines n'a été retrouvé au-delà de 3 UI d'ocytocine, tandis que l'incidence des épisodes d'hypotension était significativement augmentée dans le groupe ayant reçu un bolus de 5 UI [52].

Enfin, dans une étude randomisée en double aveugle, réalisée au cours de césariennes dans une population à risque de patientes présentant au moins un facteur de risque hémorragique, il n'a pas été retrouvé de différence en termes de pertes sanguines ou de besoins additionnels en utéro toniques que la perfusion continue d'ocytocine soit précédée ou non d'un bolus initial de 5 UI d'ocytocine [53].

Au vu de ces travaux et des avancées qu'ils ont permis, un récent éditorial a formulé des recommandations pour aider les praticiens à la rédaction de nouveaux protocoles d'administration de l'ocytocine au cours des césariennes [54] :

- L'ocytocine doit être administrée initialement à une dose de moins de 5 UI : une dose initiale de 3 UI est suffisante pour obtenir un tonus utérin satisfaisant au cours d'une césarienne qu'elle soit programmée ou réalisée en cours de travail.
- Une seconde injection lente de 3 UI supplémentaire peut être administrée si le tonus utérin reste insuffisant au bout de 3 minutes.
- Cette dose de 3 UI d'ocytocine doit être administrée lentement (15 sec minimum) plutôt qu'en bolus et suivie d'une perfusion d'entretien pendant au plus 8 h.

- Si dans ces conditions le tonus utérin obtenu n'est pas satisfaisant après l'injection initiale, il faut envisager le choix d'un autre utéro-tonique de mode d'action différent.

4.2. CARBÉTOCINE

L'administration de cet analogue synthétique de l'ocytocine, à action prolongée se fait par injection unique intraveineuse d'un bolus de 100 µg.

L'indication principale de la carbétocine en France (AMM) est la prévention des HPP au cours de la césarienne sous anesthésie locorégionale.

Trois études randomisées se sont employées à comparer les effets bénéfiques comme les effets indésirables observés après administration d'ocytocine (bolus de 5 UI suivi d'une perfusion continue) versus carbétocine (bolus de 100 µg) au cours de césariennes [55-57].

Le critère principal dans ces trois études était le nombre d'interventions supplémentaires pour l'optimisation du tonus utérin. La notion d'intervention incluait l'administration de bolus d'ocytocine supplémentaires ou la réalisation de massage utérin. Dans deux études, des bolus additionnels d'ocytocine ont été significativement (OR = 2) plus souvent requis dans les groupes ocytocine comparés aux groupes carbétocine [55-57] ; dans la troisième étude la différence retrouvée portait uniquement sur des interventions pour massage utérin [56].

Dans ces études aucune différence n'était retrouvée concernant les pertes sanguines estimées ou calculées à partir des hématocrites ou les effets indésirables en particulier hémodynamiques.

On peut cependant noter que l'objectif principal et donc le dessin initial de ces trois études n'était pas la comparaison des pertes sanguines ou des besoins transfusionnels pas plus que l'incidence des effets indésirables.

Seules de nouvelles études randomisées, dont l'objectif principal serait la comparaison des pertes sanguines et des besoins transfusionnels permettraient de comparer ces deux ocytociques sur un paramètre objectif et déterminant dans le cadre de la prévention des HPP.

De même, la comparaison de ces deux molécules pour la survenue des effets indésirables reste à étudier, en tenant compte en particulier des nouvelles recommandations pour l'administration initiale de plus faibles doses d'ocytocine.

A ce jour, il n'existe donc pas d'argument décisif pour le choix de la molécule ocytocique (ocytocine ou carbétocine) et le choix est laissé aux praticiens, dans l'attente de nouvelles études cliniques [58].

4.3. SULPROSTONE

Dans le traitement de l'HPP par atonie, c'est la sulprostone, dérivé synthétique de la PGE2 qui est communément utilisée en France en raison d'effets secondaires moindres et d'une bonne utéro-sélectivité. Il n'existe par ailleurs pas d'argument important concernant le choix d'un type molécule PGE2 ou PGF2α.

L'efficacité thérapeutique est directement liée à la rapidité d'administration par rapport au début des signes hémorragiques et au constat d'inefficacité de l'ocytocine : un délai supérieur à 30 min multiplie par 8 le risque d'échec.

La sulprostone ne s'administre que par perfusion intraveineuse contrôlée par seringue électrique : l'administration intramusculaire ou intra-myométriale

est contre-indiquée du fait du risque de pic plasmatique, incriminé dans un arrêt cardiaque au cours d'une interruption de grossesse.

La première administration consiste en une perfusion d'une ampoule (500 µg) en 1 heure minimum, l'augmentation des doses étant source de plus d'effets secondaires sans gain en termes d'efficacité (AMM).

La poursuite du traitement se fait par la perfusion plus lente d'une seconde ampoule (500 µg) en 5 heures.

Il est recommandé une dose maximale de 3 ampoules (1500 µg) sur 24 h (AMM) mais l'administration de la 3^{ème} ampoule n'est pas systématique et ne doit être envisagée qu'après évaluation des autres techniques d'hémostase (chirurgie, embolisation). Il n'existe à ce jour aucune évidence sur l'intérêt de l'administration d'une 3^{ème} ampoule « d'entretien » en cas d'arrêt d'une hémorragie après une prise en charge efficace comprenant la perfusion de 2 ampoules de sulprostone.

CONCLUSION

Une meilleure connaissance de l'intervalle thérapeutique de l'ocytocine doit permettre de diminuer les doses administrées encore couramment au cours des césariennes, et de limiter ainsi la survenue d'effets indésirables potentiellement graves : la dose initiale de 3 UI d'ocytocine est la dose minimale efficace au cours des césariennes. Les avantages, en termes de prévention des hémorragies obstétricales de l'ocytocine d'action prolongée n'ont pas encore été démontrés. Le relais par prostaglandines en cas d'inefficacité de l'ocytocine doit être rapide et tenir compte de la possible désensibilisation des récepteurs myométriaux après utilisation prolongée ou de concentrations importantes d'ocytocine.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:15-8
- [2] Egarter CH, Husslein P. Biochemistry of myometrial contractility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992;6:755-69
- [3] Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:455-6
- [4] Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980;238:C81-9
- [5] Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:948-67
- [6] Ivell R, Kimura T, Muller D, Augustin K, Abend N, Bathgate R, Telgmann R, Balvers M, Tillmann G, Fuchs AR. The structure and regulation of the oxytocin receptor. *Exp Physiol* 2001;86:289-96
- [7] Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:734-41
- [8] Fuchs AR, Fuchs F, Soloff MS. Oxytocin receptors in nonpregnant human uterus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:37-41
- [9] Husslein P, Kofler E, Rasmussen AB, Sumulong L, Fuchs AR, Fuchs F. Oxytocin and the initiation of human parturition. IV. Plasma concentrations of oxytocin and 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2 alpha during induction of labor by artificial rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:503-7
- [10] Fuchs AR, Fields MJ, Freidman S, Shemesh M, Ivell R. Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin-induced prostaglandin F2 alpha and E2 release. *Adv Exp Med Biol* 1995;395:405-20

- [11] Zlatnik MG, Copland JA, Ives K, Soloff MS. Functional oxytocin receptors in a human endometrial cell line. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:850-5
- [12] Husslein P, Fuchs AR, Fuchs F. Oxytocin and the initiation of human parturition. I. Prostaglandin release during induction of labor by oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:688-93
- [13] Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:15-20
- [14] Wilson T, Liggins GC, Aimer GP, Skinner SJ. Partial purification and characterisation of two compounds from amniotic fluid which inhibit phospholipase activity in human endometrial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;131:22-9
- [15] Goffinet F, Haddad B, Carbonne B, Sebban E, Papiernik E, Cabrol D. Practical use of sulprostone in the treatment of hemorrhages during delivery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1995;24:209-16
- [16] Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Novikova N, Linder V, Ferreira S, Piaggio G. Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bull World Health Organ* 2009;87:666-77
- [17] Phaneuf S, Asboth G, Carrasco MP, Linares BR, Kimura T, Harris A, Bernal AL. Desensitization of oxytocin receptors in human myometrium. *Hum Reprod Update* 1998;4:625-33
- [18] Phaneuf S, Rodriguez Linares B, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, Lopez Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fertil* 2000;120:91-7
- [19] Robinson C, Schumann R, Zhang P, Young RC. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:497-502
- [20] Clark S, Belfort M, Saade G, Hankins G, Miller D, Frye D, Meyers J. Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:480 e1-5
- [21] Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:35 e1-6
- [22] Crane JMG YD. Meta-analysis of low-dose versus high-dose oxytocin for labour induction. *J Society Obstet Gynaecol Can* 1998;20:1215-23
- [23] Hourvitz A, Alcalay M, Korach J, Lusky A, Barkai G, Seidman DS. A prospective study of high-versus low-dose oxytocin for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:636-41
- [24] Hendricks CH, Brenner WE. Cardiovascular effects of oxytocic drugs used post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:751-60
- [25] Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:11704-9
- [26] Archer TL, Knape K, Liles D, Wheeler AS, Carter B. The hemodynamics of oxytocin and other vasoactive agents during neuraxial anesthesia for cesarean delivery: findings in six cases. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:247-54
- [27] Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Haemodynamic effects of repeated doses of oxytocin during Caesarean delivery in healthy parturients. *Br J Anaesth* 2009;103:260-2
- [28] Pinder AJ, Dresner M, Calow C, Shorten GD, O'Riordan J, Johnson R. Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2002;11:156-9
- [29] Sartain JB, Barry JJ, Howat PW, McCormack DI, Bryant M. Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective Caesarean section. *Br J Anaesth* 2008;101:822-6
- [30] Thomas JS, Koh SH, Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *Br J Anaesth* 2007;98:116-9
- [31] Thomas TA, Cooper GM. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from Why mothers die 1997-1999, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *Br J Anaesth* 2002;89:499-508
- [32] Dogan R, Birdane A, Bilir A, Ekemen S, Tanriverdi B. Frequency of electrocardiographic changes indicating myocardial ischemia during elective cesarean delivery with regional and general anesthesia: detection based on continuous Holter monitoring and serum markers of ischemia. *J Clin Anesth* 2008;20:347-51

- [33] Fortner CL, Manley ES, Jr., Woodbury RA. Effects of synthetic oxytocin with and without preservatives upon coronary blood flow in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;165:258-66
- [34] Jonsson M, Hanson U, Lidell C, Norden-Lindeberg S. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial. *BJOG*; 117:76-83
- [35] Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, Arcache MJ, Hodges O, Lombard CJ, Greenwood J, James MF. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111:753-65
- [36] Mukaddam-Daher S, Yin YL, Roy J, Gutkowska J, Cardinal R. Negative inotropic and chronotropic effects of oxytocin. *Hypertension* 2001;38:292-6
- [37] Johnstone M. The cardiovascular effects of oxytocic drugs. *Br J Anaesth* 1972;44:826-34
- [38] Secher NJ, Arnsbo P, Wallin L. Haemodynamic effects of oxytocin (syntocinon) and methyl ergometrine (methergin) on the systemic and pulmonary circulations of pregnant anaesthetized women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978;57:97-103
- [39] Bergum D, Lonnee H, Hakli TF. Oxytocin infusion: acute hyponatraemia, seizures and coma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:826-7
- [40] Hughes WA, Hughes SC. Hemodynamic effects of prostaglandin E2. *Anesthesiology* 1989;70:713-6
- [41] Kalra PA, Litherland D, Sallomi DF, Critchley HO, Falconer GF, Holmes AM. Cardiac standstill induced by prostaglandin pessaries. *Lancet* 1989;1:1460-1
- [42] Chen FG, Koh KF, Chong YS. Cardiac arrest associated with sulprostone use during caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 1998;26:298-301
- [43] Meyer WJ, Benton SL, Hoon TJ, Gauthier DW, Whiteman VE. Acute myocardial infarction associated with prostaglandin E2. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:359-60
- [44] Delay M, Genestal M, Carrie D, Livrek B, Boudjema B, Bernadet P. [Cardiocirculatory arrest after administration of combined mifepristone (Mifegyne) and sulprostone (Nalador) for induced abortion. Possible role of coronary vasospasm]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992;85:105-7
- [45] Hide EJ, Thiemermann C. Sulprostone-induced reduction of myocardial infarct size in the rabbit by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Br J Pharmacol* 1996;118:1409-14
- [46] Hohlfeld T, Zucker TP, Meyer J, Schror K. Expression, function, and regulation of E-type prostaglandin receptors (EP3) in the nonischemic and ischemic pig heart. *Circ Res* 1997;81:765-73
- [47] Ulmann A, Silvestre L. RU486: the French experience. *Hum Reprod* 1994;9 Suppl 1:126-30
- [48] Why Mothers Die. The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: RCOG Press 2001
- [49] Sarna MC, Soni AK, Gomez M, Oriol NE: Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. *Anesth Analg* 1997;84:753-6
- [50] Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, Windrim R. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 2004;104:1005-10
- [51] Balki M, Ronayne M, Davies S, Fallah S, Kingdom J, Windrim R, Carvalho JC. Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol* 2006;107:45-50
- [52] Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, Riley ET, Carvalho B. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2010;104:338-43
- [53] King KJ, Douglas MJ, Unger W, Wong A, King RA. Five unit bolus oxytocin at cesarean delivery in women at risk of atony: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;111:1460-6
- [54] Tsen LC, Balki M. Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio? *Int J Obstet Anesth* 2010;19:243-5
- [55] Attilakos G DT. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section. *British journal of obstetric and gynecology* 2010;117:929-936
- [56] Boucher M HG, Griffin P. Double-blind comparison of the effect carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing caesarean section. *J Perinatal* 1998;18:202-207
- [57] Dansereau M JA, Helewa ME. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in preventing uterine atony post caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:670-6
- [58] Su LL CY, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD005457. Review