



Article Original

Détermination de la Dose Minimale Efficace d'Ocytocine en Intraveineux Lors d'une Césarienne Programmée

Determination of the lowest effective dose of intravenous oxytocin at a scheduled cesarean section

Marie Elombila ¹, Joseph Koné ¹, Oussama Benzaira ¹, Mohssine Doumiri ¹, Nezha Oudghriri ¹, Anas Saoud Tazi ¹

RÉSUMÉ

¹ Service d'anesthésie réanimation de l'Hôpital Maternité Souissi, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc

Auteur correspondant:
Marie Elombila

E-mail:
elombila@gmail.com

Mots clés : césarienne programmée, dose minimale efficace, oxytocine, Rabat, Maroc.

Key words: caesarean delivery, minimum effective dose, oxytocine. Rabat, Morocco

Objectif. Déterminer la dose minimale efficace d'ocytocine en bolus intraveineux (IV) au cours de la césarienne programmée. **Matériels et méthodes.** Nous avons réalisé une étude randomisée en double aveugle sur une période de 6 mois. Cinquante parturientes, programmées pour césarienne sous rachianesthésie à l'hôpital de Maternité Souissi de Rabat, ont été réparties en 5 groupes de 10 selon la dose d'ocytocine : 0 (UI); 0,5 UI; 1 UI; 3 UI et 5 UI administrées en bolus IV après clampage du cordon ombilical. La qualité du globe utérin était évaluée par l'échelle de 0 à 10 (0- atonie et 10-tonus utérin satisfaisant) à 2, 4, 6 minutes et en fin d'hystérorraphie. Les paramètres étudiés étaient : la tonicité du globe utérin, les besoins supplémentaires en utéro-toniques, les effets indésirables et les pertes sanguines peropératoires. L'analyse statistique a été faite avec SPSS 17.0, la valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. **Résultats.** L'âge moyen des patientes était de $31,20 \pm 4,8$ ans avec un terme moyen de grossesse de $39,68 \pm 1,4$ SA. Les caractéristiques des parturientes étaient statistiquement similaires dans les 5 groupes. Le globe utérin était satisfaisant avec des doses petites d'ocytocine (0,5-3 UI). Il n'y avait de différence significative de tonus utérin à 4 minutes d'administration d'ocytocine dans tous les groupes. La différence était significative entre le groupe 0 UI et 3 UI à 2 minutes avec un $p = 0,04$. L'incidence de l'hypotension était élevée dans le groupe 5 UI versus groupe 0 UI (80% vs 10%). Il n'y avait pas de différence significative entre les 5 groupes en ce qui concerne les pertes sanguines peropératoires. **Conclusion.** Les doses de 0,5 à 3UI ont été jugées suffisantes pour obtenir un bon tonus utérin au cours de la césarienne programmée chez une patiente primipare sans facteur de risque d'HHP.

ABSTRACT

Aim. To define a minimum effective intravenous dose bolus of oxytocin during elective caesarean section. **Patients and Methods.** This was a randomized double-blind of 6 months. Fifty pregnant patients scheduled for caesarean section under spinal anesthesia in the Souissi Maternity Hospital were divided into 5 groups of 10: placebo 0 IU; 0.5 IU; 1 IU; 3 IU and 5 IU of oxytocin administered by IV bolus after clamping of the umbilical cord. The quality of the uterine globe tone was evaluated from 0 to 10 (0- for sluggishness and 10-satisfactory uterine tone) at two, four and six minutes from the oxytocin injection and at the end of hysterorraphy. The parameters studied were: tone of the uterine additional needs in uterotonic, adverse effects and intraoperative blood loss. Statistical analysis was done by SPSS 17.0; p value $< 0,05$ was considered significant. **Results.** The uterine globe was satisfactory with small doses of oxytocin (0.5-3IU). There was no significant difference in uterine tone at four minutes of oxytocin among patients regardless of the dose. The difference was significant between the 0 IU and 3 IU group in two minutes of IV bolus with $p = 0.04$. The incidence of hypotension was higher after administration of 5 IU of oxytocin versus 0 IU (80% vs 10%). There was no statistical difference in intraoperative blood loss. **Conclusion.** A dose of 0.5-3 IU of oxytocine is sufficient for a good uterine tone on planned caesarean section in primiparous patient without postpartum hemorrhage risk factors.

INTRODUCTION

L'accouchement par césarienne représente 15 à 20% des naissances [1]. Les complications hémorragiques, thromboemboliques, infectieuses et anesthésiques expliquent sa morbi-mortalité plus élevée par rapport à l'accouchement par voie basse [2]. L'utilisation des utérotoniques est courante dans la prévention et la prise en

charge des hémorragies du post-partum [3]. L'ocytocine est l'agent utérotonique le plus utilisé, toutefois de nombreux effets secondaires doses dépendantes ont été décrits dans la littérature [4]. La dose usuelle est d'environ 5 UI à 20 UI avec des protocoles d'administration assez différents selon les centres [5]. La détermination d'une dose minimale efficace serait souhaitable afin de réduire

ces effets indésirables. L'objectif de notre étude était de déterminer la dose minimale permettant une bonne contractilité utérine avec le moins d'effets secondaires. Les résultats de cette première étude dans notre contexte permettront de diminuer la morbidité périopératoire propre et de réduire les doses d'ocytocine.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'est agi d'une étude prospective randomisée en double aveugle, réalisée sur une période de six (06) mois allant de février à août 2014, au bloc opératoire central de l'hôpital de Maternité Souissi de Rabat.

L'accord du comité éthique local de l'hôpital de Maternité Souissi de Rabat (Maroc) a été obtenu.

Ont été incluses dans notre étude les parturientes primipares programmées pour une césarienne sous rachianesthésie qui ne présentaient aucun facteur de risque d'atonie utérine. Le consentement éclairé était obtenu pour toutes les parturientes incluses dans cette étude.

Après la consultation pré-anesthésique, les dossiers étaient analysés, sur les 63 parturientes programmées durant cette période d'étude, nous avons retenu 50 parturientes qui remplissaient tous les critères. L'inclusion n'était pas systématique. Les groupes étaient définis en fonction des doses d'ocytocine. L'affectation au groupe était faite par tirage aléatoire sur l'effectif de 50 participantes potentielles. Un numéro était affecté à chaque parturiente, et la randomisation était faite avec l'application Random Number Generator, utilisée pour tirer au hasard à chaque fois 10 numéros. Les 10 derniers numéros non tirés après 4^{ème} tirage étaient automatiquement réservés au groupe 5. Les groupes ont été définis en fonction de la dose d'ocytocine administrée comme suit : groupe 1 (0 UI), groupe 2 (0,5 UI), groupe 3 (1 UI), groupe 4 (3 UI) et groupe 5 (5 UI).

Les parturientes étaient hospitalisées la veille et avaient reçues un protocole de préparation identique. Au bloc opératoire, un pré-remplissage vasculaire était réalisé par 500 ml de sérum salé isotonique (SSI 0,9%).

La rachianesthésie était faite en position assise en L3-L4, avec injection du mélange « bupivacaine 10 mg + fentanyl 25 µg + morphine 100 µg », suivie de la mise en décubitus dorsale avec déviation de la table de 15°. Une oxygénothérapie par lunette nasale était administrée à 3 litres/minute.

Le volume de la solution d'ocytocine administrée en IV était identique quelle que soit la dose d'ocytocine soit de

5 ml. L'anesthésiste de la salle, l'obstétricien et la patiente n'étaient pas informés de la dose d'ocytocine administrée. La principale variable étudiée était la réponse utérine au bolus intraveineux initial d'ocytocine. La tonicité utérine (TU) était évaluée par l'obstétricien par la palpation manuelle à l'aide d'une échelle quottée de 0 à 10 (0 pour atonie utérine et 10 pour un tonus utérin satisfaisant), à la 2^{ème}, 4^{ème}, 6^{ème} minute de l'injection IV du bolus d'ocytocine, et aussi en fin d'hystérorraphie. Dès l'obtention d'un globe utérin satisfaisant, le maintien était assuré par une perfusion de 10 UI d'ocytocine dans 250 ml de SG 5% perfusé à raison de 45 gouttes par minute. Des doses supplémentaires d'ocytocine de 2,5 UI en bolus IV étaient ajoutées au besoin (globe utérin non satisfaisant à la 2^{ème} minutes). Le protocole de gestion de l'atonie utérine du service était démarré si un globe utérin satisfaisant n'était pas obtenu à la 4^{ème} minutes après la dose supplémentaire d'ocytocine.

Les autres variables étudiées étaient : la survenue d'une hypotension ou d'événements cardiovasculaires, les effets secondaires rapportés à l'ocytocine (nausées, vomissements, vertiges, « flush », etc), les délais entre l'incision et l'extraction du fœtus, les doses supplémentaires d'ocytocine, les pertes de sang calculées (PSC) à partir des variations de l'hématocrite selon la formule : $PSC = (Ht_{préop} - Ht_{postop} / Ht_{préop}) \times P \times 0,81$.

L'analyse des données était faite à l'aide du logiciel SPSS 17.0 avec les tests statistiques selon les caractéristiques et la distribution des variables. Un test de régression logistique a été utilisé pour l'association entre dose et effet. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée statistiquement significative.

RÉSULTATS

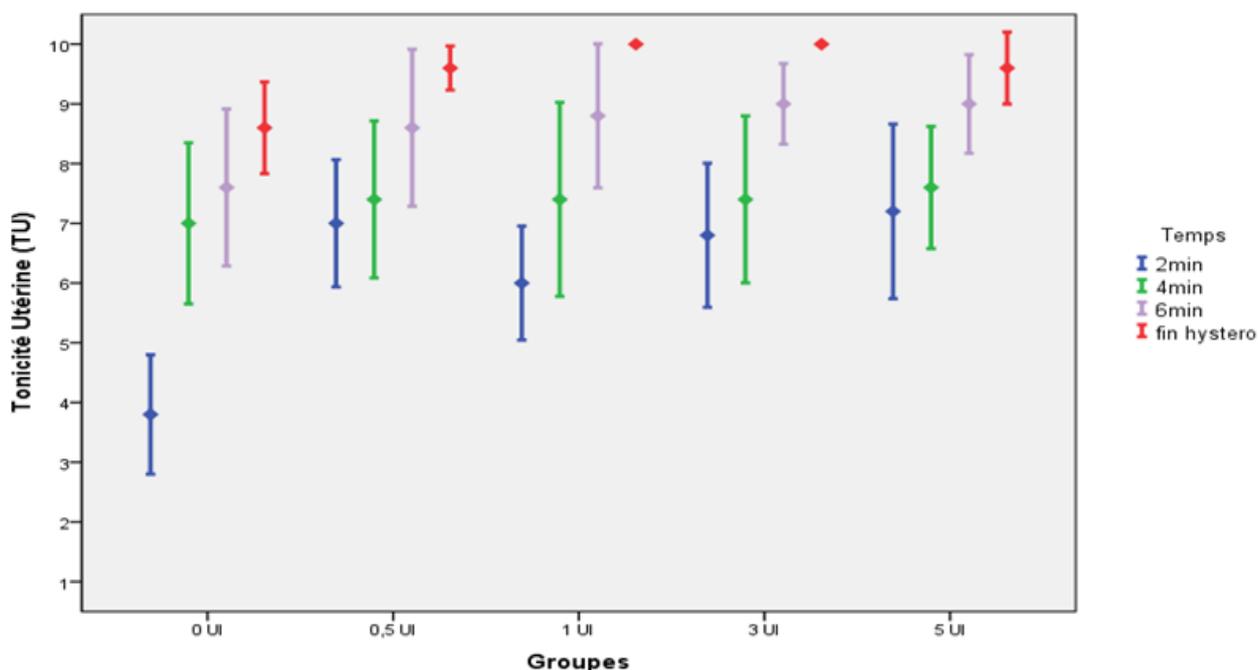
Au terme de notre étude, nous avons noté que l'âge moyen de nos patientes était de $31,20 \pm 4,8$ ans avec des extrêmes allant de 17 à 44 ans, le terme moyen de grossesse était de $39,68 \pm 1,4$ semaines d'aménorrhées (SA). Les caractéristiques cliniques des parturientes étaient similaires dans tous les groupes (**tableau 1**)

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des parturientes, en fonction des groupes

Variabes	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	p
Âge	30,0±5,3	28,5±4,9	29,5±4,7	31,3±2,9	30,3±5,0	0,07
Âge gestationnel	39,3±1,8	40,2±1,0	40,3±1,1	39,5±1,5	39,7 ±1,0	0,11
Ht préop	33,7±2,5	34,2±1,7	35,1±1,0	34,5±1,5	33,9±2,3	0,07
TIE (min)	05,2±1,7	06,3±2,7	05,6±1,0	06,0±2,9	05,9±1,8	0,09

Ht préop= hématocrite préopératoire ; TIE= temps incision-extraction

La tonicité du globe utérin à la 2^{ème}, 4^{ème}, 6^{ème} minute et en fin d'hystérorraphie après administration du bolus d'ocytocine bolus IV est représentée dans le **graphique 1**.



Graphique 1: Tonicité du globe utérin à la 2^{ème}, 4^{ème}, 6^{ème} minutes et en fin d'hystérorraphie en fonction des groupes

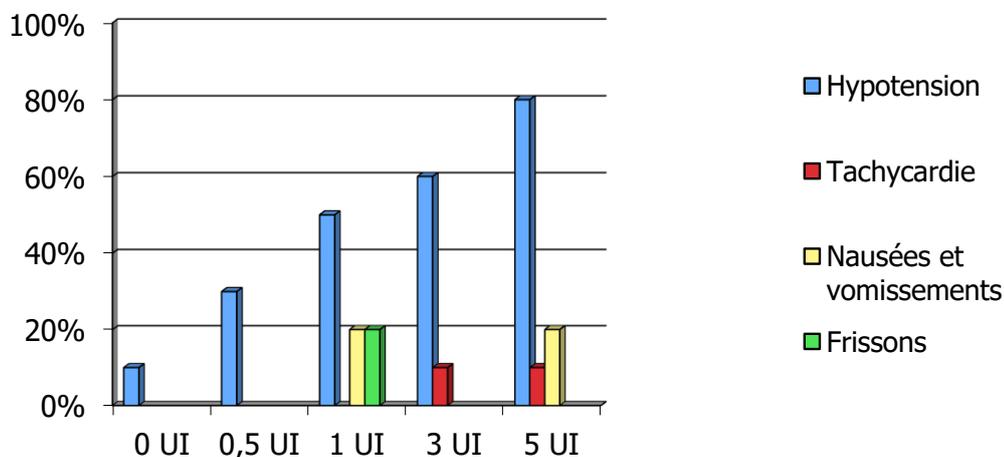
Un tonus utérin satisfaisant était obtenu dès la 2^{ème} minute dans les groupes 4 (3 UI) et 5 (5 UI) versus groupe 1 (0 UI) avec une différence statistiquement significative ($p=0,04$). Les pourcentages d'obtention d'un tonus utérin satisfaisant à la 2^{ème}, 4^{ème}, 6^{ème} minute et en fin d'hystérorraphie sont représentés dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Pourcentage d'obtention d'un globe utérin satisfaisant à la 2^{ème}, 4^{ème}, 6^{ème} minutes et en fin d'hystérorraphie, en fonction des groupes

Temps (min)	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
2 ^{ème}	6/10(60%)	7/10(70%)	7/10(70%)	8/10(80%)*	9/10(90%)
4 ^{ème}	7/10(70%)	8/10(80%)	8/10(80%)	9/10(90%)	10/10(100%)
6 ^{ème}	9/10(90%)	10/10(100%)	9/10(90%)	10/10(100%)	10/10(100%)
FH	10/10(100%)	10/10(100%)	10/10(100%)	10/10(100%)	10/10(100%)

Nous avons noté une différence statistiquement significative par rapport au recours à des doses supplémentaires d'ocytocine entre les groupes 1 (0 UI) et le groupe 4 (3 UI) avec un $p=0,035$ (**tableau 3**).

Dans notre série, nous avons observé une survenue des effets secondaires telles que l'hypotension, les nausées et vomissements, la tachycardie et les frissons, qui était proportionnelle en dose d'ocytocine reçue. Le **graphique 2** illustre la répartition des complications observées après administration du bolus IV d'ocytocine en fonction des groupes



Graphique 2: Répartition des complications observées après administration d'ocytocine en bolus IV, en fonction des groupes

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	P*
D.S.O	4/10*	3/10	2/10	0/10*	0/10	0,035

D.S.O.= dose supplémentaire d'ocytocine

Les besoins moyens en vasoconstricteur était de 12 mg dans le groupe 3 (1 UI) versus 6 mg dans les groupes 1 (0 UI), 2 (0,5 UI), 5 (5 UI) et les pertes sanguines étaient comparables dans tous les groupes (**tableau 4**). Nous n'avons observé aucun cas d'arythmie, de « flush », de dyspnée, de douleurs thoraciques ou de somnolence. Durant la période d'étude, nous n'avons pas eu recours au protocole d'atonie utérine dans notre série.

Variables	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
P.S.C. (ml)	445,9±10	554,55±90	568,36±110	443,04±65	543,90±80
E.V.T(ml)	750,0±20	730±25	720±40	750±50	700±25
D.T.E(mg)	6,0	6,0	12,0	6,0	6,0

PSC = pertes sanguines calculées ; EVT= expansion volémique totale ; DTE= dose totale d'éphédrine

DISCUSSION

Il s'agit d'une première étude dans notre contexte et elle a présenté des limites dont la petite taille de la population étudiée. L'atonie utérine est reconnue comme la cause la plus fréquente d'hémorragie du postpartum dans plus de 30% des cas [6,7], lors d'un accouchement par voie basse ou par césarienne, justifiant l'utilisation d'utérotoniques dont l'ocytocine [8]. Des effets secondaires dose et débit dépendants ont été décrits dans la littérature [9, 10, 11]. Mockler *et al.* ont trouvé que 97 % des obstétriciens utilisaient 10 UI (66 %) et 5 UI (31 %) en bolus IV lors des césariennes programmées [12]. Dans notre étude, nous avons obtenu un tonus utérin (TU) satisfaisant avec des doses de 0,5 à 3 UI d'ocytocine administrées en bolus IV. Une étude menée par George RB *et al.*, avait montré que la DE 90 pour l'ocytocine en perfusion était de 0.29 UI/minute [13]. Butwick *et al.* dans une étude similaire avait retrouvé chez 73% des patientes ayant reçues 0 UI d'ocytocine un tonus utérin satisfaisant à la 2^{ème} minutes, et que le taux de recours aux doses supplémentaires d'ocytocine était de 50% [10]. Dans notre série, la prévalence d'obtention d'un tonus utérin satisfaisant était de 60% à la 2^{ème} minutes dans le groupe 1 (0 UI). Le tonus utérin était satisfaisant dans tous les groupes à partir de la 4^{ème} minutes. Ces résultats nous laissent suggérer que certaines patientes ne nécessiteraient pas d'administration d'ocytocine pour l'obtention d'une bonne tonicité utérine. Nous avons cependant noté que les patientes du groupe 1 (0 UI) ont eu des besoins plus élevés en doses supplémentaires d'ocytocine par rapport au groupe 3 UI. Bien que le tonus utérin fût satisfaisant dans le groupe 0 UI à la 2^{ème} minutes, ces résultats ne justifient pas d'omettre l'administration d'une dose d'entretien d'ocytocine en perfusion lente afin de limiter le risque d'atonie utérine. Sartain *et al.* avaient comparé l'efficacité de deux doses d'ocytocine, 2 UI versus 5 UI d'ocytocine

lors de la césarienne. Ils avaient retrouvé que le tonus utérin, les pertes sanguines et les besoins supplémentaires en utéro toniques étaient similaires dans les deux groupes [14]. L'étude faite au Royaume-Uni « The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom » a indiqué qu'une perfusion IV lente de 5 UI d'ocytocine a moins de répercussions hémodynamiques que la dose de 10 UI, mais que des doses supplémentaires d'ocytocine étaient nécessaires dans ce cas-là [5, 15,16].

Une relation entre la dose d'administration d'ocytocine et des effets indésirables a été mise en évidence par Pinder *et al.* [16], ainsi les perturbations hémodynamiques étaient plus marquées après injection de 10 UI d'ocytocine versus 5 UI. L'augmentation du débit cardiaque était de 80% après injection de 10 UI pendant qu'elle était de 50% après 5 UI ($p < 0,05$). Dans notre série, l'incidence de l'hypotension était plus élevée pour les doses de 5 UI d'ocytocine avec 47% des cas. Le besoin en vasoconstricteurs était plus important chez les parturientes du groupe 3 (3 UI) versus les autres groupes (12 mg vs 6 mg) dans notre série, cela pourrait s'expliquer par une hypovolémie due à des pertes sanguines plus marquées dans ce groupe. Le recours plus élevé aux vasoconstricteurs indépendamment des effets de la rachianesthésie a été observé dans plusieurs études, en rapport avec la dose d'ocytociques [11,17]. Nos résultats sont superposables à ceux d'autres auteurs qui ont enregistré des baisses importantes de la pression artérielle après l'administration de l'ocytocine en bolus IV [10]. Nous n'avons pas enregistré des cas d'arythmie, de « flush » ou de douleurs thoraciques, les nausées et vomissements ont été rares. Cette différence pourrait s'expliquer par la population étudiée qui n'était pas importante. Dans l'étude de Svanström *et al.* une dose de 10 UI d'ocytocine était associée à la survenue de douleurs

thoraciques, de tachycardie transitoire, d'une baisse de la pression artérielle moyenne (PAM) de 90 à 57 mm Hg et des signes d'ischémie myocardique [17]. La notion de vitesse d'administration a été soutenue par McLeod *et al.* qui ont trouvé l'absence totale d'effets secondaires pour une dose de 30 UI en perfusion lente [18]. Dans notre série la vitesse d'administration n'a pas été évaluée.

Ce travail laisse suggérer que la dose minimale efficace d'ocytocine pour obtenir un bon globe utérin se situe entre 0,5 et 3 UI, suivie d'une dose d'entretien de 10 UI en perfusion continue pour une césarienne programmée en dehors de tout facteur de risque d'hémorragie du postpartum (HPP). Une étude sur un échantillon plus important devrait permettre une meilleure estimation de la dose minimale efficace.

CONCLUSION

Les résultats de ce travail nous permettent de dire qu'une dose d'une dose d'ocytocine de 0,5 à 3 UI en bolus IV après clampage du cordon ombilical est efficace pour obtenir une contractilité utérine chez les parturientes primipares sans facteurs de risques d'HPP. Cette dose minimale d'ocytocine en plus d'un bon globe utérin épargne des effets secondaires décrits. Une étude sur un échantillon plus important et incluant des parturientes présentant des facteurs de risques d'HPP devrait permettre une meilleure estimation de la dose minimale efficace et d'induire un protocole adapté à ce type de patientes.

État des connaissances actuelles sur le sujet

- L'accouchement par césarienne est un facteur de risque de survenue de certaines complications notamment hémorragiques.
- L'utilisation de l'ocytocine reste d'actualité dans la prévention et le traitement de l'HPP au dépend des effets secondaires qu'ils engendrent.
- Plusieurs études ont montrés que l'administration des doses minimales d'ocytocine permettrait d'obtenir une contraction utérine satisfaisante avec le moins d'effets indésirables.

Contribution de notre étude à la connaissance

Notre étude est la première réalisée au Maroc sur la détermination d'une dose minimale efficace d'ocytocine lors d'une césarienne programmée.

Dans le groupe 1 (0 UI) l'obtention d'un bon globe utérin était dès la 2^{ème} minutes, mais nécessitait des doses supplémentaires d'ocytocine. Une perfusion continue est souhaitable quelque soit la dose d'ocytocine administrée en IV bolus pour limiter le risque d'atonie utérine.

La dose d'ocytocine de 0,5 UI en IV bolus semble être la plus efficace avec moins d'effets secondaires.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont activement contribués à l'élaboration de cet article.

RÉFÉRENCES

1. Black C, KayeJA, Jick H. Cesarean delivery in the United Kingdom: time trends in the general practice research database. *ObstetGynecol.* 2005; 106 (1): 151-155.
2. Deneux-Tharoux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH *et al.* Postpartum maternal mortality and caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (3): 541-548.
3. Soltani H, Hutchon DR, Opuses TA. Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. *Cochrane Database of Syst Rev* 2010; 4 (8): CD006173.
4. Chang CC, Wang IT, Chen YH *et al.* Anesthetic management as a risk factor for postpartum hemorrhage after cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205 (5): 462 e1-7.
5. 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 Anesth* 2002 ; 89 (3): 499-508.
6. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L *et al.* Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG* 2008; 115 (10): 1265-1272.
7. Dupont C, Touzet S, Colin C, *et al.* Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18 (4): 320-327.
8. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 30 (10): CD001808.
9. Clark SL, Simpson KR, Knox GE *et al.* Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (1): 35, e1-6.
10. Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE *et al.* Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2010; 104 (3): 338-343.
11. PinderAJ, Dresner M, Calow *Cet al.* Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2002; 11 (3): 156-159.
12. Mockler JC, Murphy DJ, Wallace EM. An Australian and New Zealand survey of practice of the use of oxytocin at elective caesarean section. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50 (1): 30-35.
13. George RB, McKeen D, Chaplin AC *et al.* Up-down determination of the ED90 of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing cesarean delivery. *Can J Anesth* 2010; 57 (6): 578-582.
14. Sartain JB, Barry JJ, Howat PW *et al.* Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective caesarean section. *Br J Anaesth* 2008; 101 (6): 822-826.
15. Wildsmith J.A. Confidential enquiries into maternal deaths, 1997-1999. *Br J Anaesth.* 2003; 90 (2): 257.
16. Wedisinghe L, Macleod M, Murphy DJ. Use of oxytocin to prevent haemorrhage at caesarean section—a survey of practice in the United Kingdom. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137 (1): 27-30.
17. Svanström MC, Biber B, Hanes M *et al.* Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth* 2008; 100 (5): 683-689.
18. McLeod G, Munishankar B, MacGregor H *et al.* Maternal haemodynamics at elective caesarean section: a randomised comparison of oxytocin 5-unit bolus and placebo infusion with oxytocin 5-unit bolus and 30-unit infusion. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19 (2): 155-160