Oxytocine : effets chez la mère et chez le nouveau-né
Administration au cours du travail spontané

SFMP - TABLE RONDE 16/11/2018

MÉDICAMENTS ET GROSSESSE : PRESCRIRE EN PLEINE CONSCIENCE

Antoine Burguet – Pédiatre (CHU Dijon)
Anne ROUSSEAU – MCF Maïeutique(UVSQ)

Introduction – l'oxytocine aujourd'hui

- Utilisation banalisée de l'oxytocine : 64% des femmes en travail en France

Belghiti J, J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod 2013

Clark SL, Am J Obstet Gynecol 2009

- Utilisation inadéquate et/ou imprudente

Berglund S, BJOG 2010

- Sur la liste des médicaments potentiellement à risque par *l'Institute for Safe Medication Practices*

Oxytocine et effets indésirables

- Le Résumé des caractéristiques du produit = effets indésirables toutes doses et tous modes d'administration confondus
  - ➢ nausées, céphalées, œdème pulmonaire aigu, choc anaphylactique, rupture utérine, flushing, décès néonatal

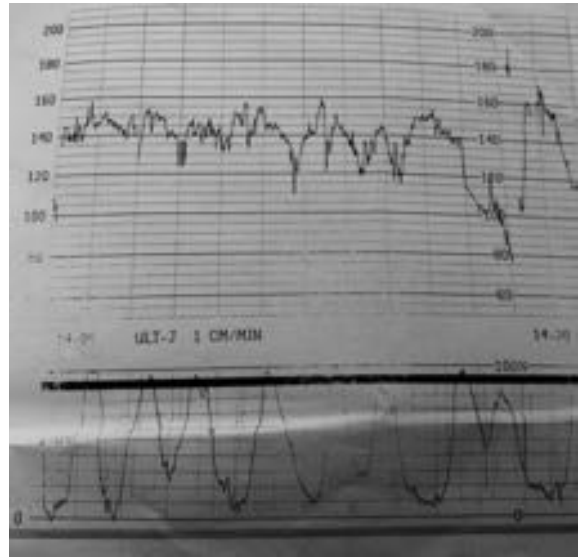
- Dans la littérature, résultats selon la méthodologie employée ...
  - Méta-analyse, essais randomisés
  - Études observationnelles

Oxytocine au cours du travail spontané
Hyperactivité utérine

Hyperactivité utérine :

- Anomalie de la fréquence des CU

Hypercinésie de fréquence, tachysystolie



- Anomalie de la durée des CU

Hypercinésie de durée

- Anomalie de l'amplitude des CU

Hypercinésie d'intensité

JP Schaal, CNGOF 2007
Schaal J-P, MTO 2012

Oxytocine au cours du travail spontané
Hyperactivité utérine

Hyperactivité utérine (NP3)

Effet dose-dépendant

+/- Anomalies du RCF, acidose néonatale (NP3)

Frey HA, J Matern Fetal Neonatal Med. 2014
Smith S, J Matern Fetal Neonatal Med. 2014
Heuser CC, Am J Obstet Gynecol. 2013
Jonsson M, Acta Obstet Gynecol Scand. 2008
Simpson KR, Am J Obstet Gynecol. 2008

Oxytocine au cours du travail spontané HPP – HPP sévère

HPP (NP3)

Facteur de risque indépendant d'HPP sévère

Loscul C, J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016
Ekin A, Arch Gynecol Obstet 2015
Grotegut CA, Am J Obstet Gynecol 2011
Belghiti J, BMJ Open 2011
Sheiner E, J Matern Fetal Neonatal Med 2005

	Type d'étude	**Description**	**Oxytocine : FDR HPP / HPP sévère**
Sheiner et al 2005	Etude cas-Témoins (666 HPP / 153 645)	Israel	FdR HPP ORa : 1,4 [1,2 ; 1,7]
Belghiti et al 2011	Etude cas-témoins (1483 HPP sévère / 1758)	France	FdR HPP sévère ORa : 1,8 [1,3 ; 2,6]
Loscul et al 2016	Etude de cohorte rétrospective 454 travail dirigé	France	Intervalle court de pallier <20min FdR HPP ORa : 3,48[1,45 ; 8,34]

Oxytocine au cours du travail spontané
HPP – HPP sévère

Risque majoré si :

- La dose utilisée est élevée pendant le travail
- Les intervalles d'augmentation sont courts
- La patiente ne bénéficie pas d'administration prophylactique d'oxytocine (APO) au moment de la naissance

(NP3)

Loscul C, J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016
Ekin A, Arch Gynecol Obstet 2015
Grotegut CA, Am J Obstet Gynecol 2011
Belghiti J, BMJ Open 2011
Sheiner E, J Matern Fetal Neonatal Med 2005

Oxytocine au cours du travail spontané
Rupture utérine

- Il semble exister une association entre administration d'oxytocine et rupture utérine sur **utérus sain** (NP4)

Al Zirqi I, AJOG 2017
Gibbins KJ, Am J Obstet Gynecol 2015
Thisted DLA, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015
Catanzarite V, Obstet Gynecol 2006

- Les taux de ruptures utérines associés à l'administration d'oxytocine sur **utérus cicatriciel** se situent entre 0,86% et 1,91%.

Le risque de rupture utérine est multiplié par 2 à 4 par rapport au travail spontané

Al Zirqi I, AJOG 2017
Dekker GA, BJOG 2010
Kwee A, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006
Macones GA, Am J Obstet Gynecol 2005
Landon MB, N Engl J Med 2004

Oxytocine au cours du travail spontané
Autres effets indésirables

- Douleur et satisfaction

La littérature ne permet pas d'établir de relation de causalité entre administration d'oxytocine pendant le travail et douleur/satisfaction des femmes (NP4)

Dencker A, BJOG 2009
Hinshaw K, BJOG 2008
Sadler LC, BJOG 2000
Blanch G, Br J Obstet Gynaecol 1998

Oxytocine au cours du travail spontané Recommandations

➔ Il est recommandé d'administrer l'oxytocine :

- selon des indications strictes
- à dose minimale efficace
- en tenant compte de la réponse utérine et du rythme cardiaque fœtal

Grade C

➔ Il est recommandé, lors des réunions collégiales dites « RMM/Reprises de cas » portant sur des observations d'HPP sévère, d'analyser l'existence d'une perfusion d'oxytocine et ses modalités d'administration.

Accord Professionnel

Dupont C, Gynecol Obstet Fertil Senol 2017

Oxytocine au cours du travail spontané Recommandations

Il est recommandé de respecter des intervalles d'au moins 30 min avant chaque augmentation de dose de l'oxytocine

Grade B

Il est recommandé

- de débuter à une dose initiale de 2 mUI/min *(12ml/h si 5UI/500mL)*
- d'augmenter par dose de palier de 2 mUI/min
- sans dépasser un débit absolu de 20 mUI/min *(120ml/h si 5UI/500mL)*

et d'arrêter l'augmentation des doses dès l'obtention d'une modification cervicale

Accord professionnel

Dupont C, Gynecol Obstet Fertil Senol 2017

Oxytocine au cours du déclenchement du travail

Effet dose-dépendant

Travail déclenché par oxytocine versus travail spontané :

- Hyperactivité utérine
  - ORa 1,16 (1,10 ; 1,24) — Heuser CC, AJOG 2013
  - Augmentation de l'hyperactivité utérine : travail déclenché versus travail spontané (p=0,01) / travail déclenché versus travail dirigé (p=0,003) — Smith S, J Matern Fetal Neonatal Med 2014
- HPP – HPP sévère
  - ORa 1,22 [1,04 ; 1,42] — Khireddine I, PlosOne 2013
  - OR 1,71 [1,56 ; 1,88] — Al-Zirqi I, AJOG 2009
- Rupture utérine sur utérus cicatriciel
  - OR 2.8 (1.5 ; 5.2) / 6.5 (3.2 ; 13.4) (utérus sain) — Al Zirqi I, AJOG 2017
  - OR 4,22 (1,65 ; 10,82) — Dekker GA, BJOG 2010
  - OR 3.01 (1,66 ; 5,46) — Landon MB, N Engl J Med 2004

Oxytocine au cours du 3ème stade du travail

- Effets indésirables mineurs rares (5-10UI, IV-IM) : nausées, vomissements, céphalées

Ezeama CO, Int J Gynaecol Obstet 2014
Orji E, Int J Gynaecol Onstet 2008

- Troubles cardiovasculaires : hypotension artérielle, tachycardie, modification électrocardiographiques
  - Selon dose et vitesse d'administration (bolus)
  - Observé au décours de césarienne

Moertl MG, BJOG 2011
Jonsson M, BJOG 2010
Langesaeter E, Br J Anaesth 2009

➔ RPC CNGOF 2014 (cf RCP) : Injection IVL sur 1 à 5 min

Cinq Effets indésirables pédiatriques

1) Mauvaise adaptation à la vie extra-utérine

2) Ictère néonatal

3) Hyponatrémie néonatale

4) Perturbations de la succion

5) Trouble du spectre de l'autisme

(Troubles envahissant développement, Autisme,)

1) Oxytocine mauvaise adaptation à la vie extra-utérine

a) Essais randomisés, utérus non-cicatriciel, singleton, céphalique,

population nord-américaine, publication revues nord-américaines.

➔ **Pas d'effet**

b) Enquêtes en population, indications qui ne sont pas toujours celles des essais randomisés, publications européennes ou autres.

➔ **Il se passe peut-être quelque-chose**,

l'oxytocine marqueur d'une situation à risque

ou elle-même facteur de risque.

1) Oxytocine mauvaise adaptation à la vie extra-utérine - Recommandations

Il est recommandé, lors des réunions collégiales dites « RMM/Reprises de cas » portant sur des observations de mauvaises adaptation à la vie extra-utérine,

d'analyser l'existence d'une perfusion d'oxytocine et ses modalités d'administration.

Accord Professionnel

Dupont, Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017

2) Oxytocine et Ictère néonatal

Par où ça passe ?

Hémolyse par produits de dilution de l'oxytocine

et

Effet hémolysant direct de l'oxytocine

Observations anciennes…

Peu d'implications pratiques

Oral E Arch Gynecol Obstet 2003

3) Oxytocine et hyponatrémie néonatale

Par où ça passe ?

Excès de dilution maternelle

Observations anciennes…

Peu d'implications pratiques

Tarnow-Mordi W BMJ 1981

Aldana-Valenzuela C Ginecol Obstet Mex 2010

4) Oxytocine et Perturbation de la succion

Par où ça passe ? :

Expérimentation chez l'animal,

passage transplacentaire de l'oxytocine

utilisée durant un travail,

Expérimentation qui interroge

Exposition du cerveau fœtal à l'oxytocine lors de son développement -> empreinte ?

Odent MR Medical Hypothesis 2013
Kenkel WM J Neuroendocrinol 2014
Gonzalez-Valenzuela MJ, Dev Psycholbiol 2015
Bell AF Early Human Dev 2013

Qu'est-ce qu'il se passe ?

1) Enquête de Malaga : moins d'allaitement à trois mois si mère a reçu de l'oxytocine

Olza-Fernandez I, Acta Paediatrica 2012

2) Etude par vidéo des réflexes de succion chez des nouveau-nés de mères traitées et non traitées par oxytocine;

Altération de réflexes de succion dans le groupe des enfants de mère traitées

4) Oxytocine et Perturbation de la succion

Mais : les circonstances qui ont conduit à la prescription d'oxytocine ne sont pas détaillées,

Autrement dit : l'existence de difficultés néonatales de la succion a été mise en évidence chez les nouveau-nés exposés à l'oxytocine durant le travail, sans qu'un lien de causalité puisse être établi

➔ **Il se passe peut-être quelque-chose**,

l'oxytocine marqueur d'une situation à risque
ou elle-même facteur de risque.

5) Oxytocine développement de trait autistique (troubles du spectre autistique)

Oui, il y a débat …

Publications Nord-Américaines

Cas témoins (Kurth L – J Atten Disord 2011)

Croisements de Registres

(Gregory S JAMA Ped 2013, Freeman D J Affect Disord 2015)

Publications scandinaves

Croisement de registres

(Henriksen L - Pediatrics 2015)

(Weisman O - Behav Brain Res 2015)

Posent la question d'une augmentation des désordres si exposition per-natale à l'oxytocine.

Mais …

Problèmes de définition (évolution des DSM), mélanges de définition dans la même étude …

Indications oxytocine non détaillées …

Impossibilité d'établir une relation causale …

(Complexité de la mise en évidence des facteurs de risques peu puissants, mais très fréquent, sur une maladie rare)

Vania M Psychiatry Research 2017

5) Oxytocine développement de trait autistique (troubles du spectre autistique)

Accélération des publications sur le thème – Autisme et Oxytocine

Smallwood M et al. ASN Neuro 2016
Seelke AM et al. Environ Epigenet. 2016
Baran NM et al. Horm Behav. 2016
Carter CJ et al. Neurochemistry International 2016
Sunday M et al . Front Neurosci. 2016

…

Augmentation de fréquence des désordres de nature autistique :

USA : x 2,2 période 2000-2010 (Wingate M et al. MMWR 2014)
UK : x 5,0 période 1990-2010 (Taylor B et al. BMJ 2013)

5) Oxytocine développement de trait autistique (troubles du spectre autistique)

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA)

Incidence 2-20/10 000 enfants

Les troubles du spectre de l'autisme sont des troubles neurologiques
qui affectent principalement les relations sociales et la communication chez l'enfant.
Manifestations polymorphes,

Définition Difficile, Variable dans le temps …

On parlait auparavant de « troubles envahissants du développement » (TED), expression générique référencée dans le DSM-IV,
utilisée dans le texte de l'HAS 2010 et qui englobait les troubles suivants :

le trouble autistique (ou autisme),
le syndrome d'Asperger,
le trouble envahissant du développement – non spécifié (TED-NS),
le syndrome de Rett (SR) et le trouble désintégratif de l'enfance (TDE).

Dans le DSM-V, le syndrome de Rett et le trouble désintégratif de l'enfance
ne font plus partie de la catégorie des troubles du spectre de l'autisme.

http://cenopfl.com/troubles-apprentissage/TSA_troubles_spectre_autistique.php

5) Oxytocine développement de trait autistique (troubles du spectre autistique)

Troubles du spectre de l'autisme (TSA) et Oxytocine – par où ça passe ?

Extrêmement complexe

Chez certains patients, un polymorphisme génétique prédispose pendant des moments clés du développement cérébral,

à une interaction entre environnement et l'expression de gène codant pour certain neuro-transmetteurs ou récepteurs de ces neuro-transmetteurs

(D'Amelio M et al. Molecular Psychiatry (2005)

ex : gène PON – 1 (paraoxonase) – associé à l'autisme si exposition aux organophosphorés
- non associé à l'autisme si aucune exposition aux organophosphorés.

5) Oxytocine développement de trait autistique (troubles du spectre autistique)

Oxytocine et troubles du spectre de l'autisme (TSA)

-> Il en est de l'Oxytocine avec les TSA, comme il en est d'une Foultitude d'agents environnementaux
(Carter CJ et al. Neurochemistry International 2016)

Particules fines,
Pesticides,
Métaux lourds,
Tabac …
Traitements durant grossesse
(Valproate, antidépresseurs recapteurs sérotonine, oxytocine …)

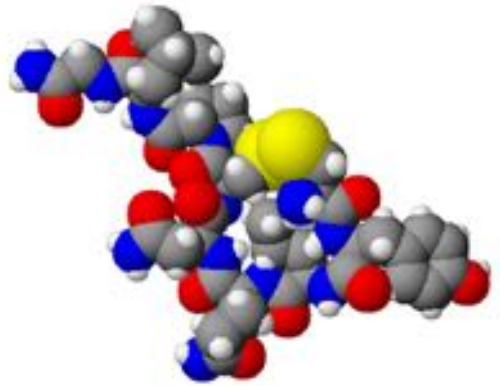
-> Rôle des perturbateurs endocriniens à des étapes clés du développement
(autisme, obésité , diabète)…

5) Oxytocine développement de trait autistique (troubles du spectre autistique)

Oc(x)ytocine

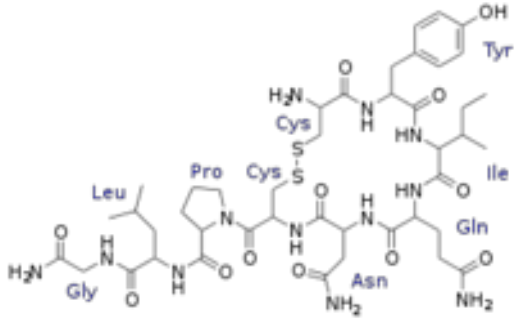
L'ocytocine est un nanopeptide

sécrété par les noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus
et stockée dans l'hypophyse postérieure (neurohypophyse)



qui agit
non seulement sur les muscles lisses de l'utérus
sur la lactation,

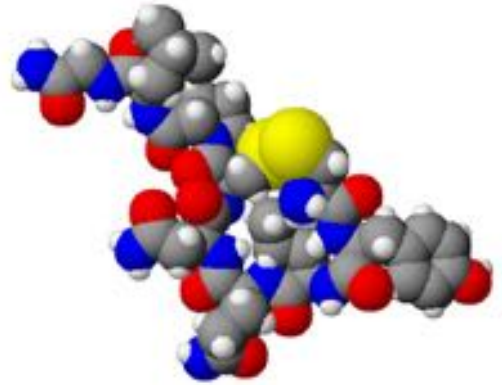
mais aussi sur le comportement
(attachement maternel,
humeur, sociabilisation …)



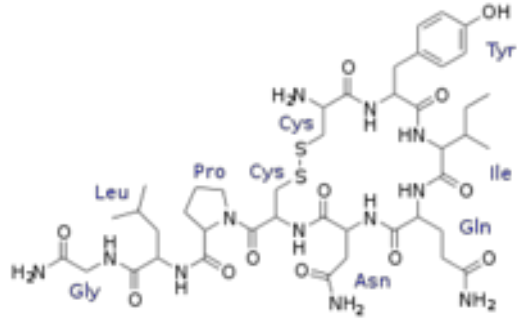
5) Oxytocine développement de trait autistique (troubles du spectre autistique)

Les questions posées dans la relation Oxytocine – TSA

Est-ce qu'une exposition brève, aux doses utilisées est susceptible de perturber le fonctionnement de différents neuromédiateurs et de leur récepteurs …



Accepter que l'on ne sait pas répondre en 2018 …



En conclusion, côté pédiatrique, que reste-t-il ?

Il est recommandé, lors des réunions collégiales dites « RMM/Reprises de cas » portant sur des observations de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, d'analyser l'existence d'une perfusion d'oxytocine et ses modalités d'administration.

(Accord Professionnel)

Garder à l'esprit une certaine curiosité sur les travaux,

qui sortiront sur ces effets comportementaux de l'oxytocine

- effets non démontrés à l'heure actuelle.