



HAL
open science

Pabal® versus Syntocinon®: étude rétrospective et comparative entre la carbétocine et l'ocytocine lors de la délivrance dirigée post-césarienne

Julie Agasse

► **To cite this version:**

Julie Agasse. Pabal® versus Syntocinon®: étude rétrospective et comparative entre la carbétocine et l'ocytocine lors de la délivrance dirigée post-césarienne. Gynécologie et obstétrique. 2013. dumas-00903883

HAL Id: dumas-00903883

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00903883v1>

Submitted on 13 Nov 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.

N = 631

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN

HÔPITAUX DE ROUEN

DEPARTEMENT DES ETUDES DE SAGE-FEMME

PABAL® VERSUS SYNTOCINON® :

Etude rétrospective et comparative entre
la carbétocine et l'ocytocine lors de la
délivrance dirigée post-césarienne

Mémoire présenté par

Mademoiselle Julie AGASSE

Née le 21 octobre 1987

DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

PROMOTION 2013

REMERCIEMENTS

Je remercie,

Monsieur le Professeur Marpeau,

Mon directeur de mémoire qui m'a motivée et guidée dans ce projet

Madame Hebert,

Sage-femme enseignante pour sa patience
et son aide dans la guidance de ce mémoire,

Mes amis,

Pour leur soutien tout au long de ces années,

Ma famille,

Pour leur encouragement et leur dévouement,

Un grand merci à mes proches.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION	p. 1
---------------------	-------------

REVUE DE LA LITTERATURE	p. 2
--------------------------------	-------------

1. L'hémorragie du post-partum immédiat	p. 2
1.1. Rappels physiologiques	p.2
1.2. Mécanismes compensateurs physiologies pendant la grossesse	p.3
1.3. Définition	p.3
1.4. Epidémiologie	p.4
1.5. Les facteurs de risques	p.5
1.6. Les étiologies	p.6
1.7. La prévention de l'HPP	p.7
1.8. Traitement en cas d'HPP	p.8
1.8.1. Traitements médicamenteux	
1.8.2. Traitements invasifs	
2. La carbétocine (Pabal®)	p. 11
2.1. Les modalités d'utilisation	p.11
2.2. Les propriétés pharmacologiques	p.12
2.3. Le coût	p.12
2.4. Les études disponibles	p.13
2.5. Le coût	

MATERIEL ET METHODES	p. 16
-----------------------------	--------------

1. La description de l'étude	p. 16
1.1. Le type de l'étude	p.16
1.2. La population	p.16
1.3. Le recueil des données	p.17

2. La méthode d'analyse	p. 18
-------------------------	-------

PRESENTATIONS DES RESULTATS **p. 19**

1. Les caractéristiques générales de la population	p. 19
--	-------

<u>Tableau I</u> : les caractéristiques générales de la population	p.19
--	------

2. Les caractéristiques de la grossesse et du travail	p.22
---	------

<u>Tableau II</u> : Comparaison du type de grossesse dans les trois groupes	p.22
---	------

<u>Figure 1</u> : Proportion des macrosomes dans chaque groupe	p.22
--	------

<u>Tableau III</u> : Durée de l'ouverture de l'œuf et du travail	p.23
--	------

3. La césarienne	p.25
------------------	------

<u>Tableau IV</u> : Le contexte de la césarienne	p.25
--	------

4. L'hémorragie du post-partum post-césarienne	p.27
--	------

<u>Tableau V</u> : Les facteurs de risque de l'hémorragie du post-partum	p.27
--	------

<u>Tableau VI</u> : Différentiel entre l'hémoglobine et l'hématocrite pré- et post-opératoire	p.29
---	------

<u>Tableau VII</u> : Les prises en charge en cas d'HPP	p.30
--	------

<u>Tableau VIII</u> : Les facteurs de risques d'hémorragies par atonie utérine et sa prise en charge dans les groupes Syntocinon®	p.33
---	------

<u>Tableau IX</u> : Les facteurs de risques d'hémorragies par atonie utérine et sa prise en charge dans le groupe Pabal®	p.36
--	------

<u>Tableau X</u> : Délai entre la délivrance dirigée et la PEC de l'HPP	p.39
---	------

DISCUSSION **p. 40**

1. Discussion de la méthode	p. 40
-----------------------------	-------

1.1. La réalisation du travail de recherche	p.40
1.2. Sélection des dossiers	p.41
1.3. Quelle est la pertinence de cette enquête ?	p.42
2. Discussion des résultats	p.44
2.1. Les facteurs de risques d'HPP	p.44
2.2. L'hémorragie du post-partum	p.47
CONCLUSION	p. 51

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Annexe I : RECOMMANDATIONS pour la PRATIQUE CLINIQUE, élaborées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français en partenariat avec l'ANAES, à la demande du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et de la Direction Générale de la Santé, en cas d'Hémorragies du post-partum immédiat (2004)

Annexe II : Monographie du Pabal®

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIV : Coagulation IntraVasculaire

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CNEMM : Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DD : Délivrance Dirigée

Hb : Hémoglobine

HDD : Hémorragie De la Délivrance

HPP : Hémorragie du Post-Partum

HPPI : Hémorragie du Post-Partum Immédiat

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

Ht : Hématocrite

IV : Intra-Veineux

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Placenta Accreta

PEC : Prise En Charge

pg : picogramme

PP : Placenta Praevia

SA : Semaine d'Aménorrhée

SDC : Suites De Couches

SYNGOF : SYndicat National des Gynécologues et Obstétriciens de France

UI : Unité Internationale

INTRODUCTION

Les hémorragies du post-partum (HPP) représentent, depuis le recul de l'infection, la principale cause de décès maternelle en France. Sa fréquence est d'environ 5 %. (18) Sur la période 2001-2006, le comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM) compte que 15,5% des morts maternelles sont liées à une hémorragie du post-partum dont 90,6% seraient évitables. (17)

Les risques de morbidités et de mortalités maternelles, en cas de césarienne, sont multipliés par un facteur 3,5 par rapport à la voie basse. Ceci est dû aux hémorragies, aux accidents thrombo-emboliques, aux infections et aux complications liées à l'anesthésie. (8, 18)

En 2004, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) rédige des recommandations sur la prévention et la prise en charge de l'hémorragie du post-partum immédiat (HPPI). (18)

Depuis quelques années, la carbétocine est proposée en prévention de l'HPP au cours de césariennes et peut être utilisée en remplacement de l'ocytocine lors de la délivrance dirigée. C'est un analogue de synthèse de l'ocytocine, connu depuis les années 1975, déjà utilisé en médecine vétérinaire, pour le déclenchement du travail, le déclenchement de la montée de lait et en cas d'atonie utérine.

Elle est commercialisée depuis les débuts des années 1990 au Canada pour la médecine humaine. Elle vient d'être commercialisée en France sous le nom de Pabal®. Ce produit a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 2006, en obstétrique, pour la « prévention de l'atonie utérine à la suite d'un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie. » (20)

Depuis cette AMM, il est intéressant de connaître l'efficacité de ce produit sur la prévention de l'atonie utérine versus celle de l'ocytocine, molécule connue et très largement utilisée en obstétrique. C'est pourquoi une étude rétrospective au CHU de Rouen a été réalisée, sur les HPP de toutes les femmes ayant eu une césarienne, programmée ou en cours de travail, de février à juillet 2011.

REVUE DE LA LITTERATURE

1. L'hémorragie du post-partum immédiat

Les HPP sont des pertes de sang provenant de la zone d'insertion placentaire, survenant au moment de la délivrance ou dans les 24 heures qui suivent l'accouchement, anormales par leur abondance et leurs effets sur l'état général. Cette définition élimine les hémorragies d'origine traumatique provenant du tractus génital qui posent, à la même phase, les mêmes problèmes. (1, 2)

L'HPP intervient quand un ou plusieurs mécanismes physiologiques ne se font pas correctement.

1.1. Rappel physiologique (1, 2)

La délivrance normale évolue en trois phases :

- la phase de décollement : le décollement s'amorce sitôt l'expulsion du fœtus avec la rétraction utérine qui provoque un hématome rétro-placentaire physiologique qui finalise le décollement. Il y a donc une hémorragie physiologique comprise entre 50 et 300 millilitres après tout accouchement.

- la phase d'expulsion : sous l'influence des contractions utérines et de son propre poids, le placenta migre à travers la filière génitale avant d'être expulsé.

- l'hémostase : d'abord musculotrope par la contraction utérine, elle est complétée par les mécanismes normaux de la coagulation. Cette phase requiert une vacuité utérine, des fibres musculaires de bonne qualité et une hémostase normale.

Des mécanismes compensent et limitent l'hémorragie "physiologique" de l'accouchement par des augmentations volémiques et un remaniement des équilibres coagulolytiques.

1.2.Mécanismes compensateurs physiologiques pendant la grossesse

(1, 2, 27)

Il existe une augmentation de 35 à 40 % de la volémie soit environ un litre, au terme de la grossesse. Elle est surtout plasmatique permettant de perfuser l'utérus grévde. À chaque contraction, environ 400 ml de sang sont expulsés dans la circulation. La perte sanguine, pour un accouchement normal, est évaluée à environ 500 ml et à 1000 ml pour des jumeaux ou une césarienne. Il existe une autorégulation physiologique pour une perte sanguine inférieure à 1 500 mL, en raison de l'inflation volémique préexistante, mais aussi grâce à l'autotransfusion de 500 ml due à l'involution utérine suivant l'accouchement.

Par ailleurs, le développement de l'unité fœto-placentaire est associé à une hypercoagulabilité, liée à la libération de thromboplastine tissulaire, de facteurs de coagulation et à une hypofibrinolyse importante, qui, en plus de la stase locale, prédispose à un certain degré de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et à la fibrinolyse. L'accouchement se caractérise par une activation de la coagulation, une augmentation significative de l'activité fibrinolytique globale et une diminution de l'agrégabilité plaquettaire.

Au total, après que la grossesse ait préparé un terrain propice à la CIVD, l'accouchement, par le saignement physiologique, la consommation de facteurs et la réactivation de la fibrinolyse physiologique, concourt, au moindre dérèglement des différents systèmes, à l'apparition ou à l'aggravation d'hémorragies.

1.3.Définition (2, 18,28)

Le terme hémorragie du post-partum (HPP) est plus précis que celui d'hémorragie de la délivrance qui inclut uniquement les hémorragies provenant du lieu d'insertion placentaire et non à la non rétraction utérine après la sortie plus ou moins complète du placenta et des membranes.

L'HPP se définit par des pertes sanguines supérieures à 500mL pour un accouchement voie basse et 1000mL pour une césarienne, survenant dans les 24 premières heures suivant l'expulsion fœtale. Elle est considérée comme grave dès que les pertes sanguines sont supérieures ou égales à 1000mL dans les 24 heures qui suivent l'accouchement voie basse, ou à 1500mL pour une césarienne.

Les pertes sanguines sont souvent sous-estimées. L'utilisation d'un sac recueil, gradué ou non, mis en place après la délivrance permet d'en améliorer l'objectivité.

Plusieurs études ont montré que l'estimation clinique de l'hémorragie se révèle imprécise, confrontée à l'évaluation des pertes sanguines à partir des valeurs de l'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite (Ht). Ainsi, l'HPPI pourrait être définie paracliniquement par une chute du taux de l'hématocrite de 10 points ou par une chute du taux de l'hémoglobine supérieure ou égale à 2g/dL ou 4g/dL en cas d'hémorragie grave. (6, 8)

1.4. Epidémiologie (19, 25, 27)

Compte tenu des manières variables utilisées pour poser le diagnostic d'HPP et surtout de la grande subjectivité de l'appréciation visuelle, il n'est pas étonnant que les fréquences rapportées puissent être très différentes. Pour évaluer correctement la prise en charge d'une HPP et comparer les résultats des équipes entre elles, il faut pouvoir se baser sur des indicateurs objectifs comme le taux d'hémoglobine pré- et post-partum ou la quantité de sang perdue mesurée objectivement grâce à un sac recueil. Le taux de transfusion est un indicateur intéressant mais il est très discuté car les indications de transfuser peuvent être liées à des facteurs autres que la quantité de sang perdue ou le taux d'hémoglobine (habitudes de l'équipe médicale, avis de la patiente).

Si l'hémorragie du post-partum représente en France la première cause de mortalité maternelle, elle constitue également une cause importante de morbidité maternelle : anémie sévère, choc hémodynamique, coagulopathies acquises, hystérectomie... (6, 8, 9)

La mortalité maternelle est définie par « le décès d'une femme au cours de la grossesse ou dans un délai de 42 jours après sa terminaison, quelles qu'en soient la durée, la localisation, pour une cause quelconque déterminée ou aggravée par la grossesse ou les soins qu'elle a motivés, mais ni accidentelle, ni fortuite. » (Définition proposée dans la Classification Internationale des Maladies de l'OMS, 1996)

Selon l'OMS, le taux de mortalité en France est supérieur à celui de la plupart des autres pays européens, néanmoins, il chute d'année en année. D'après le Rapport du comité d'experts sur la mortalité maternelle, l'hémorragie représentait 24% des décès pour la période 1996-1998, 21% pour la période de 1999-2001 et 15.5% pour 2001-2006.

Une partie de ces décès sont évitables. Le taux d'« évitabilité certaine » est élevé pour l'hémorragie du post-partum (environ 91 %). Les raisons en sont le plus souvent un traitement inadéquat et retardé ou une erreur thérapeutique.

1.5. Les facteurs de risques (1, 2, 26)

De l'étude de la littérature, plusieurs facteurs de risques semblent être en lien avec une augmentation des hémorragies du post-partum :

- Age > 35 ans
- Obésité soit un indice de masse corporel (IMC) > 30
- Nulliparité ou grande multiparité (> 3)
- Antécédent d'hémorragie du post-partum
- Antécédent de césarienne
- Surdistension du muscle utérin (grossesse multiple, hydramnios)
- Poids de naissance supérieur à 4000g
- Anomalie du muscle utérin (fibrome, malformation utérine)
- Troubles de la coagulation (pouvant faire suite à une prééclampsie, une éclampsie, une cholestase, une stéatose, un HELLP syndrom, un lupus, une chorioamniotite, etc)
- Déclenchement ou stimulation du travail par des ocytociques
- Travail très rapide (< 3 heures) ou travail long
- Rétention placentaire, délai naissance-délivrance supérieur à 30 minutes

- Anomalies placentaires (placenta praevia, cotylédons aberrants, grosse masse placentaire)
- Episiotomie
- Extraction instrumentale

1.6. Les étiologies (1, 2, 28)

Trois grandes étiologies provoquent l'HPPI, associées ou non : la pathologie de la délivrance, les lésions génitales traumatiques et enfin une pathologie de l'hémostase.

La pathologie de la délivrance est la première cause d'HPPI. Elle est provoquée par les rétentions placentaires, une atonie utérine ou encore par une anomalie de la localisation placentaire.

Les rétentions placentaires résultent le plus souvent de plusieurs circonstances :

- les troubles de la dynamique utérine (inertie ou hypertonie), qui sont spontanés ou alors provoqués par un surdosage en ocytociques,
- les anomalies de la caduque comme sur un utérus cicatriciel, en cas d'endométrite ou lors de malformation utérine,
- une anomalie du placenta, en forme (cotylédon aberrant), en insertion ou en implantation (basse sur le segment inférieur, accreta ou percreta), nécessitant dans tous les cas un examen minutieux du placenta et une révision utérine au moindre doute.

L'atonie utérine est un diagnostic d'élimination. Elle est souvent la conséquence d'une rétention placentaire et favorisée par les surdistensions utérines (grossesse multiple, macrosomie fœtale, hydramnios, grande multipare...), le travail dystocique prolongé, la fièvre pendant le travail, les malformations de l'utérus, l'arrêt brutal des ocytociques...

Les **lésions génitales traumatiques** peuvent occasionner une hémorragie, telles que les ruptures utérines, les lésions vaginales, les déchirures cervicales et les thrombus vulvaires.

Une **pathologie de l'hémostase** peut se retrouver, telles les coagulopathies préexistantes à la grossesse ou acquises comme un hématome rétro-placentaire (HRP). Il faut traiter rapidement ces troubles car c'est le plus souvent par l'intermédiaire d'un syndrome de défibrination ou de CIVD qu'a lieu l'hémorragie exposant au risque de mort maternelle.

1.7. La prévention de l'HPP (2, 10, 18)

En France, la prévention repose avant tout sur la prise en charge clinique qui est très largement appliquée. Il s'agit avant tout d'exercer une surveillance étroite dès la naissance de l'enfant (constantes, inspection, palpation de l'utérus) qui entraînera une intervention au moindre doute (délivrance artificielle ou révision utérine). Enfin, il est de règle de réaliser une délivrance artificielle si le placenta n'est pas décollé au bout de 30 minutes, 20 pour certains. Il est bien démontré qu'au-delà de ces 30 minutes, les complications hémorragiques deviennent très fréquentes.

En terme de prévention pharmacologique, une délivrance dirigée est réalisée juste après la naissance. En l'absence de thérapeutique préventive, le taux d'hémorragie du post-partum varie de 11 à 25 % et cette hémorragie serait importante (>1 litre) dans 3 à 4 % des cas. Toujours sans thérapeutique préventive, une anémie inférieure à 9 g/dL se retrouve chez 6 % des accouchées avec un taux de transfusion en cas d'hémorragie du post-partum se situant entre 9,3 et 30 %. Ces résultats montrent la place capitale que tient la prévention pharmacologique dans la prise en charge de la troisième phase du travail.

La place de la délivrance dirigée visant à entraîner un décollement précoce du placenta reste à définir. Elle consiste en une administration d'ocytociques en intramusculaire lors du dégagement de l'enfant, associée à un clampage précoce du cordon, afin d'induire une contracture utérine et de provoquer le décollement prématuré du placenta. Elle diminue le temps moyen de délivrance de façon importante et le saignement d'au moins 40 % mais ses effets secondaires, en particulier la rétention placentaire, ne sont pas négligeables.

Il est recommandé d'administrer des utéro-toniques par une injection prophylactique d'une délivrance dirigée. Cette administration se fait par voie intraveineuse lente de 5 unités internationales (UI) d'ocytocine au moment du dégagement de l'épaule antérieure de l'enfant. Dès la délivrance, son efficacité est prouvée sur la prévention de l'hémorragie du post-partum et la réduction de la morbidité maternelle qui en découle.

En cas de césarienne, un relais d'ocytocine dans la perfusion est mis en place systématiquement entre 5 à 20 UI.

1.8. Traitement en cas d'HPP (2, 18, 28)

Il nécessite une étroite collaboration entre les équipes obstétricales et anesthésiques. Compenser la spoliation sanguine et arrêter l'hémorragie sont deux impératifs indissociables à pratiquer dans le même temps. La conduite du traitement doit être rapide, méthodique, coordonnée et efficace, basée sur la clinique et guidée par la clinique et la biologie. Le principe de base est de rattraper le retard du déséquilibre instable de fin de grossesse et de casser le cercle vicieux de la fibrinolyse.

La prise en charge d'une hémorragie du post-partum immédiat fait l'objet de recommandations de la pratique clinique élaborées par le CNGOF [annexe I].

1.8.1. Traitements médicamenteux (18, 21, 29)

Si, malgré la délivrance dirigée et l'administration d'ocytocine en sus, l'HPP s'aggrave, il faut rapidement utiliser les prostaglandines E2 de synthèse qui augmentent le tonus de base utérin. Le sulprostone (Nalador®) est utilisé comme traitement curatif de première intention en alternative à l'ocytocine ou en traitement de seconde intention dans les hémorragies persistantes.

Dans l'étude de Goffinet et al., sur 91 patientes présentant une hémorragie du post-partum par atonie utérine et résistant aux ocytociques classiques, l'efficacité du sulprostone est de 89 % ; dans 11 % des cas, une transfusion sanguine et/ou une hystérectomie d'hémostase ont été nécessaires.

Surtout, les auteurs ont montré que, lorsque le délai de prescription du Nalador® est supérieur à 30 minutes, il y a beaucoup plus de risque d'enregistrer un échec (OR = 8,3 ; IC à 95 % : 2,2-31,7). Ce traitement doit donc être mis en route rapidement dans les 30 minutes suivant le diagnostic pour être le plus efficace possible et entraîner le moins d'effets secondaires graves.

En pratique, son administration se fait par voie intra-veineux lente : une ampoule de 500 µg dilués dans 50 ml de sérum physiologique à la seringue auto-pousseuse. La première heure, 500µg seront administrés puis 500µg sur 5 heures.

1.8.2. Traitements invasifs (2, 11, 18, 30)

Il faut savoir attendre l'effet des manœuvres réanimatoires (restauration de la volémie, transfusion de culots sanguins et facteurs de la coagulation), des procédés médicamenteux et des gestes locaux. À l'inverse, il faut savoir entreprendre une action radicale au bon moment et non trop tard, notamment en cas de déficit en produits réanimatoires. Tout retard expose à une situation incontrôlable: hémorragie non jugulable, CIVD...

Trois stratégies invasives sont à disposition selon l'état hémodynamique de la patiente.

Si les conditions requises sont réunies (hémodynamique stable, proximité du plateau technique, possibilité de transfert rapide), l'embolisation artérielle est pratiquée. **L'embolisation des artères utérines** nécessitant une équipe spécialisée et une infrastructure lourde. C'est une méthode efficace, reproductible, conservatrice, avec une morbidité réduite. Sélective, elle se pratique sous anesthésie locale par cathétérisme de l'artère fémorale et injection de Spongel® au niveau de l'artère utérine.

Dans différentes études, le taux de succès primaires de l'embolisation artérielle d'hémostase, pratiquée principalement lorsque la cause de l'hémorragie est une atonie utérine, est compris entre 73 et 100 %. Une deuxième séance d'embolisation

est nécessaire dans 8 à 15 % des cas. Le taux de succès secondaires, c'est-à-dire lorsqu'une deuxième embolisation est nécessaire, devient supérieur à 96%.

Elle n'est pas contre-indiquée par l'existence d'une coagulopathie et peut également être discutée en cas d'hémorragie persistant après des ligatures artérielles ou une hystérectomie.

En cas de césarienne, **les ligatures vasculaires**, associées ou non au capitonnage des parois utérines, constituent le geste chirurgical de première intention. Les ligatures peuvent être celles des artères utérines éventuellement associées à celles des ligaments ronds et des utéro-ovariens ou une ligature bilatérale des artères hypogastriques.

L'efficacité varie de 42 à 100 % en fonction des indications. Les résultats seraient meilleurs si elle était effectuée d'emblée et non pas après échec d'une autre méthode.

Dans tous les cas, les ligatures peuvent se pratiquer au fil à résorption rapide permettant une re-perméabilisation au bout de 10 jours et donc une potentialité de grossesse ultérieure.

L'hystérectomie d'hémostase est en général décidée après l'échec de l'embolisation ou des ligatures vasculaires. Elle peut cependant être réalisée d'emblée si la situation l'impose. Elle est préférentiellement subtotalaire, cette technique étant plus simple, plus rapide et aussi efficace que l'hystérectomie totale. Ses principales indications sont le placenta accreta, l'inertie utérine persistante, la rupture utérine délabrante, le pronostic vital à court terme, surtout chez les multipares âgées (fibres utérine de moindre qualité).

Après embolisation ou chirurgie, la surveillance de la patiente dans une structure adaptée dans un service de réanimation, soins intensifs ou salle de surveillance post-interventionnelle est une mesure indispensable.

2. La carbétocine (Pabal®) (20,22)

Depuis quelques années, la carbétocine (Pabal®) est proposée en prévention de l'hémorragie de la délivrance au cours de césariennes et peut être utilisée en remplacement de l'ocytocine lors de la délivrance dirigée.

La carbétocine est une ocytocine de synthèse de durée d'action plus longue (5h) que celle de l'ocytocine naturelle (1h30). Son intérêt potentiel est de permettre le maintien des contractions utérines et la prévention des saignements excessifs après une injection unique, alors que le traitement par l'ocytocine impose des injections répétées ou des perfusions de plusieurs heures. Elle doit être administrée en dose unique après accouchement de l'enfant né par césarienne. Elle doit être administrée le plus tôt possible après l'accouchement, de préférence avant l'expulsion du placenta.

Son activité constrictive sur l'utérus débute rapidement, avec des contractions nettes obtenues en deux minutes. Il n'existe pas de données sur l'administration de doses supplémentaires de carbétocine ni sur son utilisation en cas d'atonie utérine persistante après injection d'ocytocine.

2.1. Les modalités d'utilisation (4, 5, 17)

La carbétocine a une structure analogue à celle de l'ocytocine de ce fait, les modalités d'utilisation peuvent être les mêmes.

La monographie du Pabal® est présentée en annexe [ANNEXE II].

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la carbétocine ou à l'ocytocine, d'insuffisance hépatique ou rénale, de pré-éclampsie et d'éclampsie, d'affections cardiovasculaires graves et en cas d'épilepsie.

Avant la naissance de l'enfant, elle est contre-indiquée, car son activité utéro-tonique persiste pendant plusieurs heures après l'injection unique. Cet effet diffère de l'ocytocine dont l'action diminue très rapidement après l'arrêt de la perfusion. En effet, la demi-vie de la carbétocine est de 40 minutes, alors que celle de l'ocytocine est de 3 à 17 minutes.

2.2. Les propriétés pharmacologiques (20, 21, 23, 25)

La carbétocine possède les mêmes propriétés pharmacologiques et cliniques que celles d'un agoniste de l'ocytocine à action prolongée. Tout comme l'ocytocine, elle se lie de façon sélective aux récepteurs de l'ocytocine du muscle lisse de l'utérus. Elle stimule les contractions régulières de l'utérus, augmente la fréquence des contractions déjà présentes ainsi que le tonus du muscle utérin.

Sur l'utérus en phase post-partum, la carbétocine augmente la fréquence et la puissance des contractions utérines spontanées. Son activité constrictive débute rapidement, avec des contractions nettes obtenues en deux minutes.

Une dose intraveineuse unique de 100 microgrammes, administrée après l'accouchement suffit à maintenir les contractions utérines nécessaires pour prévenir une atonie utérine et des saignements excessifs. Cette action est comparable à celle d'une perfusion d'ocytocine de plusieurs heures.

Après administration intraveineuse, la carbétocine présente une élimination biphasique avec une pharmacocinétique linéaire pour des doses de 400 à 800 microgrammes. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 40 minutes. La clairance rénale de la carbétocine sous sa forme inchangée est faible : moins de 1% de la dose injectée est excrétée sous une forme inchangée par le rein.

Concernant l'allaitement maternel, une étude a été réalisée sur 5 mères. Une concentration plasmatique de carbétocine était détectée dans les 15 minutes avec un pic maximal de 1035 +/- 218 pg/ml atteint dans les 60 minutes. Après 120 minutes, le pic de concentration dans le lait était approximativement 56 fois plus faible que dans le plasma.

2.3. Le coût (22, 25)

Il est important de s'intéresser à l'impact économique lors d'une nouvelle utilisation d'un médicament. Une ampoule de 100µg de carbétocine équivaut, en

activité ocytotique, à 50 UI d'ocytocine, c'est-à-dire qu'une ampoule de Pabal® équivaut à 10 ampoules de Syntocinon®.

Une ampoule de Pabal® coûte 23.96 euros contre 0.87 euros pour une ampoule de Syntocinon®. Or, pour un accouchement par césarienne sans complication, une femme reçoit 25 UI de Syntocinon, soit 5 ampoules, ce qui revient à 4,35 euros.

D'un point de vue économique, l'utilisation de la carbétocine coûte 5,5 fois plus cher que l'ocytocine.

2.4. Les études disponibles

Plusieurs études cliniques ont évalué l'efficacité et la tolérance de la carbétocine dans la prévention de l'atonie utérine dans un accouchement par césarienne, qu'il soit programmé ou en urgence.

Les **études de DANSEREAU et d'ENGSTROM** (7, 12) montrent que l'injection d'une dose unique de carbétocine semble au moins aussi efficace que l'injection continue d'ocytocine. Dansereau montre un recours à l'injection complémentaire d'ocytocine plus important dans le groupe de femmes recevant une injection d'ocytocine pour la délivrance dirigée en cours de césarienne par rapport à celles bénéficiant d'une injection de carbétocine (respectivement 10,1 % contre 4,7 % ; $p < 0,05$). Cependant, les deux groupes n'ont pas les mêmes facteurs de risques d'HPP. ENGSTROM retrouve une affinité de la carbétocine pour les récepteurs à l'ocytocine identique à l'ocytocine elle-même.

De la même manière, l'étude de **BOUCHER** (4) a montré que le recours à d'autres méthodes comme le massage utérin était moins fréquent avec la carbétocine qu'avec l'ocytocine (62,3 % versus 43,4 % ; $p = 0,02$). Cependant, il n'a été mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre une injection unique IV de carbétocine et un bolus IV de 2,5 U.I. suivi de 30 U.I. en perfusion de 16 heures d'ocytocine sur le maintien des contractions utérines et sur la perte de sang au cours d'un accouchement par césarienne. Mais cette étude n'est réalisée que chez des patientes décrites à risque d'HPP, avec un échantillon limité à 57 patientes.

L'étude de **TRIOPON** (16), publiée en décembre 2010, montre que la carbétocine a la même efficacité que l'ocytocine. Cependant, le recours à l'embolisation était inférieur dans le groupe carbétocine, mais cette différence n'était pas significative ($p = 0,06$) et la supplémentation martiale intraveineuse était moins fréquente. La population de femmes incluses dans cette étude était potentiellement faible (ocytocine $n = 155$, carbétocine $n = 154$) donc probablement avec une puissance statistique faible.

SU, CHONG ET SAMUEL (16) ont réunis, en 2012, 11 études, intéressants 2 635 femmes. Six essais comparaient la carbétocine à l'ocytocine ; quatre d'entre eux concernaient les femmes accouchant par césarienne, un concernait les femmes accouchant par voie basse et un n'indiquait pas clairement le mode d'accouchement. La carbétocine était administrée par voie intraveineuse à une posologie de 100 μg dans les différents essais, alors que l'ocytocine était administrée également par voie intraveineuse, mais à des posologies variées. Quatre essais comparaient la carbétocine intramusculaire et la syntométrine intramusculaire chez les femmes accouchant par voie basse. Trois de ces essais étaient réalisés chez des femmes ne présentant aucun facteur de risque d'HPP, alors qu'un essai était réalisé chez des femmes présentant des facteurs de risque d'HPP. Un essai comparait l'administration de carbétocine par voie intraveineuse à un placebo.

La comparaison entre la carbétocine et l'ocytocine montrait qu'il n'y avait aucune différence dans le risque d'hémorragies abondantes, mais que les femmes ayant pris de la carbétocine avaient moins de risque d'avoir un traitement supplémentaire utéro-tonique suite à une césarienne (risque relatif (RR) 0,62 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,44 à 0,88). La carbétocine était liée à une baisse des besoins en massage utérin suite à un accouchement par césarienne (RR 0,54 ; IC à 95 % 0,37 à 0,79).

Certes le Pabal[®] est plus cher que le Syntocinon[®]. Cependant, d'après les études déjà réalisées sur la carbétocine, il semblerait qu'il y ait une efficacité semblable entre ces deux produits mais avec un recours à l'embolisation et à la supplémentation martiale intraveineuse moins fréquent. Comme ces actes ont une répercussion psychologique sur la patiente et un coût non négligeable, cela pourrait relativiser le coût du Pabal[®].

Le Pabal[®] est de plus en plus utilisé dans diverses maternités en France.

Cette étude vise à comparer l'efficacité de la carbétocine versus l'ocytocine comme délivrance dirigée pendant un accouchement par césarienne.

MATERIEL ET METHODES

L'objectif de notre travail consiste à évaluer l'efficacité de deux préventions médicamenteuses aux hémorragies du post-partum immédiat, que sont la carbétocine (Pabal®) et l'ocytocine de synthèse (Syntocinon®) par atonie utérine en cas de césarienne.

1. La description de l'étude

1.1. Le type de d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, réalisée à la clinique d'obstétrique et de gynécologie du CHU de ROUEN. Elle comporte trois périodes de 6 mois chacune :

- Deux périodes « Syntocinon® », du 1^{er} juillet au 31 décembre 2010 et du 1^{er} août 2011 au 31 janvier 2012. Pendant ces périodes, le protocole employé pour la délivrance dirigée était une injection de 5UI d'ocytocine en intraveineux lent suivie par une perfusion d'ocytocine, jusqu'au 12 heures après l'accouchement.

Il n'y avait pas les mêmes facteurs de risque d'HPP, comme le placenta accreta entre le premier groupe « Syntocinon® » et le groupe « Pabal® », ainsi un second groupe « Syntocinon® » a été étudié.

Nous nommons « Syntocinon® I », les dossiers du 1^{er} juillet au 31 décembre 2010 et « Syntocinon® II », les dossiers du 1^{er} août 2011 au 31 janvier 2012.

- Une période « Pabal® », du 1^{er} février au 31 juillet 2011. La délivrance dirigée était 100µg de carbétocine en intraveineux lent, sans relais médicamenteux utéro-toniques.

1.2. La population

Nous avons effectué un recueil exhaustif, ainsi nous avons inclus dans notre étude toutes les patientes césarisées au CHU pendant les périodes d'étude.

Au cours de ces trois périodes, il y a eu :

- 330 patientes recevant du « Pabal® »
- 282 patientes pour « Syntocinon® I »
- 258 patientes pour « Syntocinon® II »

Sur les 330 césariennes de la période « Pabal® », 68 dossiers ont été exclus, ce qui équivaut à 20,6% de perte. Ces dossiers ne répondaient pas aux critères parce qu'il n'y avait pas eu recours à la carbétocine ou un relais d'ocytocine avait été instauré.

1.3. Le recueil de données

Les paramètres étudiés sont :

- L'âge de la patiente
- le terme de naissance
- la parité :
 - primipare,
 - deuxième pare,
 - grande multipare c'est-à-dire supérieure ou égale à 3.
- les antécédents médico-obstétricaux de la patiente :
 - utérus cicatriciel (uni ou multi-cicatriciel),
 - antécédent d'hémorragie de la délivrance,
 - la présence d'une malformation utérine,
 - une coagulopathie antérieure à la grossesse.
- le déroulement de la grossesse :
 - grossesse multiples,
 - survenue d'une pathologie susceptible de provoquer une HPP.
- le poids de naissance de l'enfant (la macrosomie étant définie par un poids de naissance supérieure à 4000g)
- le contexte de la césarienne :
 - programmée,
 - en cours de travail,
 - s'il y a eu déclenchement,

- s'il y a eu une maturation du col utérin,
- la durée totale du travail,
- la durée totale de l'ouverture de l'œuf,
- la quantité totale d'ocytocine injectée pendant le travail.
- la prise en charge de l'HPP :
 - le délai de prise en charge en cas d'HPP
 - utilisation de sulprostone,
 - embolisation,
 - ligatures vasculaires,
 - hystérectomie d'hémostase,
 - transfusions sanguines.
- les paramètres cliniques et biologiques de la patiente :
 - taux d'hémoglobine pré- et post- opératoire,
 - taux d'hématocrites pré- et post-opératoire,
 - perfusion de fer intraveineux,
 - transfusions sanguines.

2. La méthode d'analyse

Nous avons utilisé le logiciel Word® 2007 comme traitement de texte et la réalisation des tableaux et des figures.

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel Stata® version 8.

Les variables quantitatives sont exprimées avec la moyenne arrondie à la décimale supérieure données avec leur écart-type respectif. Les variables qualitatives sont exprimées avec le pourcentage arrondi à la première décimale supérieure.

Nous avons utilisé le test du CHI-2.

Nous considérons qu'il y a une différence significative statistique lorsque le degré de signification « p » est inférieur à 0,05.

PRESENTATION DES RESULTATS

1. Les caractéristiques générales de la population

Tableau I : les caractéristiques générales de la population

	Syntocinon® I N = 282	Syntocinon®II N = 258	Pabal® N = 262
Age maternel moyen (ans)	30,4	30,1	29,9
< 20 ans	4 (1,4 %)	4 (1,6%)	3 (1,2%)
[20-35] ans	217 (76,9%)	200 (77,5%)	200 (76,3%)
> 35 ans	61 (21,7%)	54 (20,9%)	59 (22,5%)
Age gestationnel moyen (SA)	38+4	38+6	38+5
Avant 37 SA	24 (8.5%)	27 (10.5%)	23 (8.8%)
Après 37 SA	258 (91,5%)	231 (89.5%)	239 (91,2%)
Parité moyenne	2,21	1,93	1,94
IP	114 (40,4%)	117 (45,3%)	114 (43,5%)
IIP	73 (25,9%)	72 (27,9%)	72 (27,5%)
≥ IIIP	95 (33,7%)	69 (26,8%)	76 (29,0%)
Antécédent de césarienne	63 (22,3%)	63 (24,4%)	68 (25,9%)
Uni-cicatriciel	45 (71,4%)	43 (68,3%)	47 (69,1%)
Multi-cicatriciel	18 (28,6%)	20 (31,7%)	21 (30,9%)
étendue	5	3	4
Antécédent d'HPP	3 (1,1%)	0	1 (0,4%)
Malformation utérine	2 (0,7%)	1 (0,4%)	0
Anomalie de la coagulation	4 (1,4%)	6 (2,3%)	3 (1,1%)

	P entre Pabal®/ Syntocinon® I	P entre Pabal®/ Syntocinon® II	P entre Syntocinon® I/ Syntocinon® II
Age maternelle	0.34	0.23	0.65
Age gestationnel	0.46	0.27	0.86
Grande multiparité	0.13	0.59	0.11
Antécédent de césarienne	0.43	0.68	0.57
Uni-cicatriciel	0.26	0.57	0.13
Multi-cicatriciel	0.93	0.87	0.69
Antécédent d'HPP	0.35	0.93	0.29
Malformation utérine	0.17	0.47	0.69
Anomalie de la coagulation	0.78	0.20	0.37

Les caractéristiques générales de la population de nos trois groupes sont semblables statistiquement. ($p > 0.05$).

La patiente la plus jeune dans le groupe Pabal® avait 17 ans et 44 ans pour la plus âgée. La plus jeune dans les groupes ayant reçu de l'ocytocine avait 19 ans et la plus âgée, 44 ans.

Le plus petit terme de naissance dans le groupe Pabal® était de 25 SA et 3 jours et 41 SA et 6 jours pour les plus vieux versus 26 SA et 2 jours et 42 SA pour les groupes d'ocytocine.

Concernant la multiparité, la plus grande multipare pour Pabal® est une 6^{ème} pare contre une 7^{ème} pare pour le Syntocinon®.

Parmi les femmes ayant un antécédent d'HPP, une seule qui se trouve dans le groupe Syntocinon I a eu une HPP sévère nécessitant une embolisation des artères utérines.

Pour le groupe Pabal®, aucune patiente n'avait d'utérus malformé diagnostiqué alors que, pour Syntocinon® I, 2 patientes ont une malformation utérine et 1 seule pour Syntocinon® II.

Dans le groupe Syntocinon® I, 4 patientes présentent des troubles de l'hémostase : 2 HELLP syndrom et 2 éclampsies.

Dans le groupe Syntocinon® II, 4 patientes présentaient un HELLP syndrom, 1 avait une maladie de Willebrand et 1 avait une éclampsie.

Dans le groupe Pabal®, 3 femmes avaient des troubles de l'hémostase avec une maladie de Willebrand, un HELLP syndrom et une thrombopénie sévère.

2. Les caractéristiques de la grossesse et du travail

Tableau II : Comparaison du type de grossesse dans les trois groupes

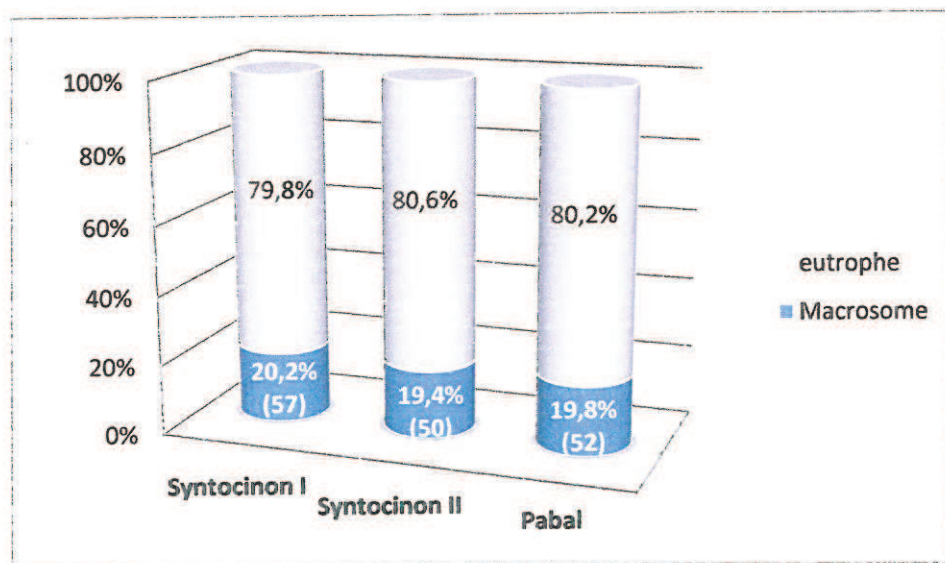
	Syntocinon® I N = 282	Syntocinon®II N = 258	Pabal® N = 262
Singleton	279 (95,6%)	243 (94,2%)	251 (95,8%)
Gemellité	12 (4,3%)	15 (5,8%)	11 (4,2%)
Triplé	1 (0,4%)	0	0

Le degré de significativité :

- Entre Pabal® et Syntocinon® I : $p= 0,61$
- Entre Pabal® et Syntocinon® II : $p= 0,43$
- Entre Syntocinon® I et Syntocinon® II : $p= 0,49$

Nous n'avons eu qu'une seule grossesse triple au cours de cette étude qui a reçu de l'ocytocine.

Figure 1 : Proportion des macrosomes dans chaque groupe



Le degré de significativité :

- Entre Pabal® et Syntocinon® I : p= 0,81
- Entre Pabal® et Syntocinon® II : p= 0,80
- Entre Syntocinon® I et Syntocinon® II : p= 0,35

Tableau III : Durée de l'ouverture de l'œuf et du travail

	Syntocinon® I N = 282	Syntocinon® II N = 258	Pabal® N = 262
Durée moyenne ouverture de l'œuf (heures)	6.1	8.6	7.3
> 18h	9 (3.2%)	7 (2.7%)	10 (3.8%)
Etendue (heures)	175	811	202
Durée moyenne du travail (heures)	8.2	7.7	8.1
Stagnation de la dilatation	71 (25.2%)	70 (27.1%)	75 (28.6%)
> 12h	5 (1.8%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)
Etendue (heures)	14	13.5	15

Le degré de significativité pour la durée d'ouverture de l'œuf :

- Entre Pabal® et Syntocinon® I : p= 0,70
- Entre Pabal® et Syntocinon® II : p= 0,34
- Entre Syntocinon® I et Syntocinon® II : p= 0,59

Dans le groupe Syntocinon® II, une patiente a eu une rupture prolongée des membranes de plus de 33 jours, augmentant ainsi la durée moyenne de l'ouverture de l'œuf de ce groupe.

Le degré de significativité pour la durée du travail :

- Entre Pabal® et Syntocinon® I : p= 0,82

- Entre Pabal® et Syntocinon® II : $p= 0,56$
- Entre Syntocinon® I et Syntocinon® II : $p= 0,72$

Les caractéristiques de la grossesse et du travail de nos trois groupes sont donc semblables statistiquement. ($p>0.05$)

3. La césarienne

Tableau IV : Le contexte de la césarienne

	Syntocinon® I N = 282	Syntocinon®II N = 258	Pabal® N = 262
Césarienne avant travail	90 (31,9%)	92 (35,6%)	101 (38,5%)
Césarienne pendant travail	192 (68,1%)	166 (64,4%)	161 (61,5%)
Travail	n= 192	n= 166	n= 161
Travail spontané	120 (62.5%)	105 (63.3%)	100 (62.1%)
Travail déclenché	72 (37.5%)	61 (36.7%)	61 (37.9%)
Déclenchement	n= 72	n=61	n= 61
Par Propess®	13 (18.1%)	15 (24,6%)	19 (31,1%)
Par Syntocinon®	59 (81,9%)	46 (75,4%)	42 (68,9%)
Ocytocine pendant travail	n= 192	n= 166	n= 161
Oui	133 (69.3%)	127 (76.5%)	122 (75.8%)
Non	59 (30.7%)	39 (23.5%)	39 (24.2%)
Quantité d'ocytocine perfusée (UI)	n= 192	n= 166	n= 161
Moyenne	2,2	2,1	1,8
Etendue	4,6	3,9	4,2

	P entre Pabal®/ Syntocinon® I	P entre Pabal®/ Syntocinon® II	P entre Syntocinon® I/ Syntocinon® II
Césarienne programmée ou non	0,09	0,41	0,25
Travail déclenché	0,18	0,29	0,15
Ocytocine pendant travail	0,86	0,93	0,64
Quantité d'ocytocine perfusée	0,78	0,80	0,68

Les mêmes conditions obstétricales, au moment de la césarienne, des trois groupes de notre études sont semblables statistiquement ($p > 0.05$).

Deux grands contextes de césarienne existent :

- La césarienne avant le début du travail ayant comme principale indication, l'utérus cicatriciel.
- La césarienne pendant le travail qui comprend les césariennes en urgence, sur des femmes qui se sont mises en travail spontané alors que l'indication de césarienne itérative était posée et les césariennes en cours de travail, pour raisons maternelles ou fœtales.

Les indications principales pour les césariennes pendant le travail étaient l'altération du rythme cardiaque fœtal et / ou la stagnation de la dilatation.

Plus de 2/3 des femmes césarisées ont reçu de l'ocytocine pendant leur travail, souvent corrélé avec une stagnation de la dilatation et / ou une macrosomie fœtale.

4. L'hémorragie du post-partum post-césarienne

Tableau V : Les facteurs de risque de l'hémorragie du post-partum

Parmi les facteurs de risque d'HPP, trois grands groupes peuvent être définis : les facteurs d'atonie utérine, les facteurs diminuant la rétraction utérine et les troubles de la coagulation pré-existants ou non à la grossesse.

	Syntocinon I N = 282	Syntocinon II N = 258	Pabal® N = 262
Facteur d'atonie utérine			
grande multipare (>3P)	95 (33,7%)	69 (26,7%)	76 (29,0%)
surdistention utérine	69 (24,4%)	65 (25,2%)	64 (24,4%)
grossesse multiple	13 (4,6%)	15 (5,8%)	11 (4,2%)
macrosomie (PN > 4000g)	57 (20,2%)	50 (19,4%)	53 (19,8%)
chorioamniotite	1 (0,4%)	3 (1,2%)	5 (1,9%)
placenta praevia	10 (3,5%)	9 (3,5%)	10 (3,8%)
stagnation de la dilatation	71 (25,2%)	59 (22,9%)	75 (28,6%)
RSM prolongée (>18h)	9 (3,2%)	5 (1,9%)	10 (3,8%)
Facteur diminuant la rétraction utérine			
placenta accreta	2 (0,7%)	2 (0,8%)	3 (1,1%)
fibrome praevia	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
rupture utérine	3 (1,1%)	5 (1,9%)	4 (1,5%)
malformation utérine	2 (0,7%)	1 (0,4%)	0
Troubles de la coagulation			
HRP	7 (2,5%)	5 (1,9%)	6 (2,3%)
anomalie de la coagulation (Willebrand, thrombopénie, HELLP Sd, eclampsie...)	4 (1,4%)	6 (2,3%)	3 (1,1%)

	P entre Pabal®/ Syntocinon® I	P entre Pabal®/ Syntocinon® II	P entre Syntocinon® I/ Syntocinon® II
Facteur d'atonie utérine			
chorioamniotite	0,10	0,39	0,16
placenta praevia	0,87	0,82	0,91
stagnation de la dilatation	0,38	0,21	0,23
Facteur diminuant la rétraction utérine			
placenta accreta	0,60	0,55	0,78
rupture utérine	0,47	0,62	0,57
Troubles de la coagulation			
HRP	0,48	0,62	0,23

Tous ces facteurs peuvent, bien sûr, s'ajouter entre eux. Ainsi une patiente peut avoir une stagnation de la dilation du col utérin sur un fœtus macrosome et ayant une chorioamniotite.

Nous voyons que notre population n'a pas de différence significative sur les facteurs de risques de l'hémorragie du post-partum.

Tableau VI : Différentiel entre l'hémoglobine et l'hématocrite pré- et post-opératoire

	Syntocinon [®] N = 540	Pabal [®] N = 262	P
Différence d'hémoglobine (g/dL) moyenne	1,8	1,7	0,36
<2	453 (83,9%)	241 (92,0%)	0,002
[2-4[84 (15,6%)	17 (6,5%)	0,00
≥ 4	3 (0,6%)	4 (1,5%)	0,17
Différence de l'hématocrite (%) moyenne	3,32	3,75	0,58
< 10	524 (97,0%)	256 (97,77%)	
≥ 10	16 (3,0%)	6 (2,3%)	

En moyenne, une femme perd 3,52 points d'hématocrite au moment de sa césarienne sous ocytocine (+ / - 2.3) et elle perd 3.75 points sous carbétocine (+ / - 1,9). (p = 0.36)

Il y a une différence significative pour le différentiel du taux de l'hémoglobine avant l'intervention et celui du post-partum, mais pas pour celui du taux d'hématocrite.

Tableau VII : Les prises en charge en cas d'HPP

	Syntocinon	Pabal	P
	N = 540	N = 262	
En cas d'HPP, utilisation de :	N = 117	N = 49	
Fer intra-veineux	75	18	0.004
	(64.1%)	(36.7%)	
Transfusion	19	11	0.327
	(16.2%)	(22.5%)	
Sulprostone	32	23	0.190
	(27.4%)	(46.9%)	
Embolisation – ligatures artérielles	4	4	0.293
	(3.4%)	(8.2%)	
Hystérectomie d'hémostase	4	4	0.293
	(3.4%)	(8.2%)	

Nous constatons qu'il existe une différence significative entre les femmes ayant reçu de la carbétocine ou de l'ocytocine comme délivrance dirigée. En effet, les femmes sous carbétocine reçoivent moins de fer intra-veineux en suites de couches que les femmes qui reçoivent de l'ocytocine comme délivrance dirigée lors d'une césarienne.

La fréquence des autres PEC ne change pas quelque soit la délivrance dirigée utilisée ; la prévention de l'hémorragie du post-partum sévère n'est pas améliorée par ces traitements médicamenteux.

Parmi les 117 femmes qui ont eu une atonie utérine sous ocytocine :

- 17 ont eu du sulprostone seul (14.5%),
- 4 du sulprostone et ont été transfusées (3,4%),
- 7 du sulprostone et une cure de fer intra-veineux en suites de couches (6,0%),
- 2 du sulprostone suivi d'une embolisation artérielle (1,7%)
- 2 du sulprostone suivi d'une embolisation artérielle et / ou une triple ligature artérielle et achevé par une hystérectomie d'hémostase (1,7%)
- 2 ont eu une hystérectomie d'hémostase (1,7%)
- 68 ont reçu du fer intra-veineux en suites de couches (58,1%)
- 15 ont été transfusées en suites de couches (12,8%)

Parmi les 49 femmes sous carbétocine qui ont eu une atonie utérine :

- 15 ont eu du sulprostone seul (30.6%),
- 2 du sulprostone et ont été transfusées (4.1%),
- 3 du sulprostone et une cure de fer intra-veineux en suites de couches (6.1%),
- 1 du sulprostone suivi d'une embolisation artérielle (2.0%)
- 2 du sulprostone suivi d'une embolisation artérielle et / ou une triple ligature artérielle et achevé par une hystérectomie d'hémostase (4.1%)
- 2 ont eu une hystérectomie d'hémostase (4.1%)
- 15 ont reçu du fer intra-veineux en suites de couches (30.6%)
- 9 ont été transfusées en suites de couches (18.4%)

Concernant les 4 cas d'hystérectomie d'hémostase après une délivrance dirigée (DD) de carbétocine :

- 2 ont été réalisées sur des femmes ayant un placenta accreta
 - o Une 3eme pare a terme
 - o Une 4eme pare à terme avec un antécédent d'hémorragie de la délivrance.

La décision d'hystérectomie d'hémostase a été prise devant la découverte de ce type de placentation lors de la césarienne avec des saignements importants.

- 2 ont été réalisées sur deux primipares après une stagnation de la dilatation.
 - o L'une d'elle avait été déclenchée par oxytocine et avait une rupture prolongée des membranes. Cette femme a reçu une cure de sulprostone avant d'avoir une embolisation des artères utérines.
 - o L'autre n'avait pas de facteur de risque surajouté. Cette patiente a reçu du sulprostone, puis a été rapidement embolisé, avant qu'une ligature vasculaire soit finalement effectuée.

Concernant les 4 cas d'hystérectomie d'hémostase après une DD d'oxytocine :

- Une a été réalisée sur une primipare ayant comme seul facteur de risque d'HPP une surdistension utérine avec une grossesse gémellaire. Une triple ligature vasculaire avait auparavant été pratiquée.
- une a été réalisée sur une sixième pare ayant un placenta accreta avec un utérus quinta-cicatricel.
- Deux réalisées sur des mères d'enfants macrosomes avec stagnation de la dilatation
 - o Une primipare qui a reçu en première intention du sulprostone.
 - o Une deuxième pare qui a reçu du sulprostone et a eu une embolisation des artères utérines.

Tableau VIII : Les facteurs de risques d'hémorragies par atonie utérine et sa prise en charge dans les groupes Syntocinon®

PEC (nombre)	parité > 3	age gestationnel < 37 SA	gémellité	macroscopie	ATCD HPP	utérus Cicatriciel	En travail	déclenchement				évènement important	Placenta
								utilisation ocytocine	stagnation dilatation	utilisant	important		
HH (2)	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 PA	
S + E + HH (1)	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	1 HRP	-	
S + LA + HH (1)	-	1	1	-	-	-	0	0	0	0	-	-	
S + E (2)	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	
S + T (4)	1	1	-	3	1	-	3	1	2	2	-	1 PP	
S + F (7)	1	2	-	1	-	2	3	-	2	1	-	-	
S seul (17)	4	5	-	5	-	4	9	1	8	4	-	4 PP	
T (15)	2	4	-	6	-	2	12	1	10	8	1 HRP 1 CHORIO	-	
F (68)	21	18	4	11	1	11	35	9	29	10	2 HRP 1 METRO 1 HELLP Sd 1 ECL	2 PP	
TOTAL	26,5%	27,4%	4,3%	22,2%	1,7%	17,1%	54,7%	9,4%	44,4%	21,4%	6,8%	7,7%	

ECL : Eclampsie ; HRP : Hématome Rétro-Placentaire ; CHORIO : chorioamniotite ; HELLP Sd :

HELLP Syndrom ; METRO : Métorragie ; PA : Placenta Accreta ; PP : Placenta Praevia HH : Hystérectomie

d'Hémostase ; S : Sulprostone ; E : Embolisation ; LA : Ligature Artérielle ; T : Transfusion ; F : Fer intra-veineux

2 des 4 patientes ayant un placenta accreta dans les groupes Syntocinon[®] ont subi une hystérectomie d'hémostase. Contrairement à celles qui n'ont pas fait d'atonie utérine, ces deux femmes présentaient plusieurs facteurs de risques :

- La première était une 6^{ème} pare avec un utérus quinta-cicatriciel.
- La seconde n'avait comme facteur de risque surajouté que la multiparité (3^{ème} pare)

Les deux autres patientes ayant eu une hystérectomie d'hémostase ont eu une prise en charge antérieure pour atonie utérine :

- Sulprostone et embolisation des artères utérines : femme déclenchée par prostaglandines puis ocytocine.
- Sulprostone et ligatures vasculaires : femme césarisée avant travail sur une grossesse gémellaire.

Deux femmes ont reçu du sulprostone IV suivi d'une embolisation des artères utérines, jugulant d'HDD, nécessitant une transfusion sanguine.

- Une primipare césarisée qui a été déclenchée par prostaglandine et ocytocine.
- Une deuxième pare, avec un antécédent d'HPP, césarisée pour stagnation de la dilatation du col utérin sur un fœtus macrosome.

Quatre femmes ont été transfusées au bloc obstétrical ou en suites de couches après avoir eu du sulprostone IV :

- Une cinquième pare avec un placenta praevia, césarisée pour mise en travail spontanée sur un hydramnios.
- une primipare déclenchée par prostaglandine et ocytocine pour terme de grossesse en voie de dépassement, césarisée pour stagnation de la dilatation.
- Une deuxième pare césarisée pour stagnation de la dilatation sur un fœtus macrosome.
- Une primipare césarisée avant la mise en travail pour anomalies du rythme cardiaque fœtal sur un macrosome.

Sept femmes ont reçu du sulprostone pour juguler l'HPP puis une cure de fer intraveineux en suites de couches.

Dix-sept femmes n'ont reçu que du sulprostone. Parmi elles, quatre avaient un placenta praevia et six présentaient une surditension utérine avec cinq fœtus macrosomes et un hydramnios.

Quinze femmes ont eu une transfusion de culots globulaires, et/ou de plasma frais congelé – plaquettes en suites de couches :

- une avait fait un HRP pendant le travail
- une autre, une chorioamniotite.
- 6 de ces femmes ont eu un enfant macrosome, soit 40% d'entre elles.

Soixante-huit femmes ont eu une cure de fer intraveineux en suite de couches :

- 21 étaient des grandes multipares, soit 30,9%
- 4 césarisées sur une grossesse gémellaire
- 11 de ces femmes ont eu un enfant macrosome, soit 16,2%
- 5 femmes avaient une pathologie pouvant induire un trouble de l'hémostase :
2 HRP, 1 Hellp Syndrom, 1 éclampsie et 1 femme ayant des métrorragies pendant le travail.

Tableau IX : Les facteurs de risques d'hémorragies par atonie utérine et sa prise en charge dans le groupe Pabal®

PEC (nombre)	parité > 3	age gestationnel < 37 SA	gémellité	macrosome	ATCD HPP	utérus Cicatriciel	En travail	déclenchement	utilisation ocytocine	stagnation dilatation	événement important	Placenta
HH (2)	2	1	-	-	1	-	1	-	1	-	-	2 PA
S + E + HH (1)	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-
S + E + LA + HH (1)	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1	-	-
S + E (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 PP
S + T (2)	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 PP
S + F (3)	1	1	1	1	-	-	3	1	2	1	-	-
S seul (15)	5	4	-	6	-	8	11	5	8	7	1 RU 1 HRP 1 CHORIO	1 PP
T (9)	1	3	-	1	-	2	5	2	5	3	1 HELLP Sd 1 CHORIO	-
F (15)	6	4	-	1	-	5	9	4	8	4	1 METRO	1 PP
TOTAL	32,7%	30,6%	2,0%	18,4%	2,0%	30,6%	63,3%	22,4%	57,1%	34,7%	12,2%	12,2%

RU : Rupture Utérine ; HRP : Hématome Rétro-Placentaire ; CHORIO : chorioamniotite ;

HELLP Sd : HELLP Syndrom ; METRO : Métorragie ; PA : Placenta Accreta ; PP : Placenta Praevia

HH : Hystérectomie d'Hémostase ; S : Sulprostone ; E : Embolisation ; LA : Ligature Artérielle ;

T : Transfusion ; F : Fer intra-veineux

2 des 3 patientes ayant un placenta accreta des groupes Pabal[®] ont subi une hystérectomie d'hémostase :

- Une 4^{ème} pare ayant un antécédant d'HPP
- Une femme n'accumulant qu'un seul facteur de risque, la grande multiparité (3^{ème} pare)

Les deux autres patientes ayant eu une hystérectomie d'hémostase ont eu une prise en charge antérieure pour atonie utérine :

- Sulprostone et embolisation des artères utérines : femme déclenchée par prostaglandines puis ocytocine, césarisée pour stagnation de la dilatation.

- Sulprostone, puis embolisation des artères utérines et ligatures vasculaires : femme n'ayant que la stagnation de la dilatation du col de l'utérus comme facteur de risque d'HPP.

Une femme, ayant un placenta praevia, césarisée avant travail, a reçu du sulprostone suivi d'une embolisation des artères utérines, jugulant l'HPP, puis a été transfusée.

Deux femmes ont été transfusées au bloc obstétrical ou en suites de couches après avoir eu du sulprostone :

- Une ayant un placenta praevia.
- Une quatrième pare césarisée avant travail

Trois femmes ont reçu du sulprostone pour juguler l'HDD puis une cure de fer intraveineux en suites de couches :

- Une gémellaire déclenchée par ocytocine
- Une femme césarisée pour stagnation de la dilatation sur un fœtus macrosome
- Une 3^{ème} pare n'ayant pas d'autres facteurs de risques

Quinze femmes n'ont reçu que du sulprostone. Parmi elles,

- Un placenta praevia sans autre facteur de risque surajouté
- Un HRP sur un utérus cicatriciel
- Une chorioamniotite sur une 4^{ème} pare ayant un utérus bi-cicatriciel.
- 6 femmes ayant un enfant macrosome, soit 40% d'entre elles.

Neuf femmes ont eu une transfusion de culots globulaires, et/ou de plasma frais congelé – plaquettes en suites de couches :

- une avait fait un HELLP Syndrome,
- une autre, une chorioamniotite
- 1 seule de ces femmes a eu un enfant macrosome, soit 11%.

Quinze femmes ont eu une cure de fer intraveineux en suites de couches :

- 6 étaient des grandes multipares, soit 40%
- 1 seule de ces femmes a eu un enfant macrosome, soit 6,7%
- 1 femme césarisée pour placenta praevia, présentait des métrorragies qui peuvent induire un trouble de l'hémostase.

Tableau X : Délai entre la délivrance dirigée et la PEC de l'HPP

	Syntocinon®	Pabal®	P
	N = 34	N = 25	Value
Délai moyen de PEC de l'HPP (min) étendue	95.5 [23 – 272]	61.1 [19 – 120]	0.28
Délai moyen de PEC ne nécessitant que du sulprostone seul (min)	95.4	52.4	0.27
Délai moyen de PEC nécessitant une PEC plus lourde (min)	96	81	0.22

Pour ces délais, la PEC par du fer intraveineux et d'une transfusion de culots globulaires seule en suites de couches n'ont pas été pris en compte.

Une tendance, pour Pabal®, apparait dans les délais de PEC. En effet, plus cette PEC est précoce, moins le recours aux embolisations, ligatures artérielles et hystérectomie d'hémostase est important. Cependant cette tendance n'est pas démontré statistiquement ($p = 0.22$)

DISCUSSION

Notre étude avait pour but de comparer deux molécules utilisées comme délivrance dirigée lors de césarienne, d'un coté la carbétocine avec Pabal®, de l'autre l'ocytocine avec le Syntocinon®. Pour cela, nous avons comparé trois groupes : un groupe constitué de patientes ayant bénéficié d'une délivrance dirigé par Pabal® et de deux groupes constitués de patientes ayant bénéficié d'une délivrance dirigé par Syntocinon®.

Il s'agissait d'une étude comparative sur la survenue d'hémorragie du post-partum et de sa prise en charge dans ces trois groupes. L'objectif était de rechercher les répercussions biologiques de ces différentes délivrances dirigées via l'étude des différentiels de l'hémoglobine et de l'hématocrite anté- et post-partum.

1. Discussion de la méthode

1.1. La réalisation du travail de recherche

Ce mémoire de fin d'études nous a permis d'approfondir les connaissances acquises pendant les études de sage-femme mais aussi de remettre en question nos pratiques. En effet, comparer l'ocytocine, molécule utilisée quotidiennement en obstétrique et bien connue, à une molécule peu utilisée et récente, nous oblige à remettre à jour nos acquis enfin de proposer la meilleure prise en charge pour nos patientes.

L'étude statistique a permis d'avoir des données tangibles pour mieux apprécier les différences entre ces deux molécules et ainsi diminuer les risques d'hémorragie du post-partum et ces conséquences.

1.2. Sélection des dossiers

Nous avons un effectif de 262 patientes césarisées sur cinq mois de recueil qui ont reçu une dose de carbétocine comme délivrance dirigée et 540 patientes pour l'ocytocine. La taille de notre population est concordante avec ce que nous pouvions attendre.

Pendant la période d'étude sur la carbétocine, plusieurs dossiers ont du être exclus, 68 au total. Parmi ces 68 dossiers :

- 12 patientes ont reçu une délivrance dirigée par ocytocine alors qu'elles pouvaient bénéficier de la carbétocine.

- 23 patientes ont reçu une délivrance dirigée par carbétocine suivi d'une perfusion de 10UI d'ocytocine sur 12h.

- 35 patientes ont reçu une délivrance dirigée d'ocytocine car toutes les ampoules de carbétocine disponibles pour cette étude avaient été utilisées, marquant la fin de l'étude.

Parmi les dossiers qui ont eu de l'ocytocine au lieu de la carbétocine, nous retrouvons seulement deux justifications valides, qui sont une patiente ayant une contre-indication à la carbétocine pour insuffisance rénale sévère et une patiente césarisée au bloc opératoire de cardiologie pour sauvetage maternel.

Sur les 10 patientes restantes, 8 ont des facteurs de risques d'hémorragie du post-partum :

- une maladie de Willebrand de type II,
- une chorioamniotite sur une patiente ayant une maladie de Willebrand de type I,
- un HELLP Syndrom,
- une rupture utérine à terme,
- une grossesse gémellaire à 36 SA et 6 jours,

- trois grandes multipares dont une ayant présenté une stagnation de la dilatation.

Les deux autres patientes n'ont pas de causes retrouvées quant à la non-utilisation de la carbétocine.

Parmi les patientes qui ont reçu de la carbétocine et de l'ocytocine en relais, 9 ont présenté un ou plusieurs facteurs de risque d'hémorragie du post-partum :

- Trois patientes présentaient une surdistension utérine pour macrosomie fœtale,
- Quatre pour stagnation de la dilatation dont une avec une rupture prolongée des membranes,
- Deux grandes multipares.

Sur ces 23 patientes, aucune ne présentait une contre-indication à l'utilisation de la carbétocine.

Ces cas, qui n'ont pas eu de carbétocine en délivrance dirigée, ou alors avec un relais par ocytocine, se sont produits au début de l'enquête. Une explication pourrait être une méconnaissance du produit par l'équipe médicale et donc sa non-utilisation.

1.3. Quelle est la pertinence de cette enquête ?

L'efficacité de la carbétocine au cours de la césarienne a été comparée à celle de l'ocytocine dans plusieurs études.

Dansereau a inclu 694 patientes dans une étude en double aveugle, randomisée, sa conclusion étant que la carbétocine était plus efficace que la perfusion d'ocytocine dans la prévention de l'atonie utérine.

En 2009, Borruto inclu 104 patientes avec au moins un facteur de risque d'HPP dans une étude randomisée. Cette étude a montré que la carbétocine avait la même efficacité que la perfusion d'ocytocine de 10UI sur 2 heures.

L'étude de Boucher est randomisée, en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la carbétocine sur les pertes sanguines et le maintien des contractions utérines au cours d'un accouchement par césarienne chez 57 patientes.

L'étude de Triopon est prospective sur une population de 309 patientes dont 154 sous Pabal®. Elle montre la même efficacité pour la carbétocine et l'ocytocine.

Enfin, la cochrane de 2007 sur l'utilisation possible de la Carbétocine par Su LL, and al., « Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. », prend quatre études qui incluent 1037 femmes, dont trois études sur l'utilisation de la carbétocine comme délivrance dirigée en cas de césarienne. Elle a montré un risque d'HPP identique entre la carbétocine et l'ocytocine.

Le point fort de notre étude étant le nombre important de cas : 262 pour Pabal® et 540 pour Syntocinon® avec la même méthodologie tout au long l'enquête.

Le point faible principal de cette étude est son caractère rétrospectif. De plus, nous ne connaissons pas les volumes des pertes sanguines en per-opératoire et les pertes sanguines des 24 premières heures qui suivent l'intervention, puisqu'il existe des hémorragies latentes non diagnostiquées en post-partum immédiat.

2. Discussion des résultats

Lors de cette étude, nous avons pu démontrer que les caractéristiques des trois groupes de patientes étaient comparables, tant dans leurs caractéristiques générales, que concernant les caractéristiques de la grossesse et les circonstances de la césarienne.

Il y a eu une grossesse triple dans un groupe Syntocinon® qui ne peut pas être comparée avec le groupe Pabal®, puisque cette molécule n'a pas été utilisée sur ce type de grossesse durant cette enquête.

2.1. Les facteurs de risques d'HPP

182 femmes sur les 262 qui ont reçu de la carbétocine en délivrance dirigée (69.4%) présentent un ou plusieurs facteurs de risque d'HPP avec une moyenne de 1.4 facteurs de risque pour ces femmes. 379 femmes sur les 540 sous ocytocine (soit 70.2%) présentent un ou plusieurs facteurs de risques d'HPP avec une moyenne de 1.4 facteurs de risque par femme. Nos différents groupes ont le même nombre de facteurs de risques d'HPP, ils sont donc comparables.

La macrosomie est un facteur de risque d'HPP puisque l'utérus est sur-distendu en fin de grossesse. Par définition, elle concerne 5% des enfants à la naissance dans la population générale. Cependant le taux de césariennes, dans la littérature, en cas de macrosomie fœtale est de 18,3 %. C'est pourquoi, il n'est pas surprenant d'avoir 19,8% d'enfants nés macrosomes dans chacun des groupes de notre étude. Les principales causes de césarienne sont : une stagnation de la dilatation, un défaut d'engagement, une anomalie du rythme cardiaque fœtal.

Nous constatons que les patientes césarisées en cours de travail ont reçu, dans la majorité des cas, de l'ocytocine pendant le travail. Or, la quantité d'ocytocine a été relevée durant cette enquête. Cependant, nous n'avons pas pu retrouver la quantité d'ocytocine perfusée pendant le travail dans certains dossiers. Toutefois, ce chiffre reste, au vu de la quantité de dossiers valides (N=467 sur 540 pour les groupes Syntocinon® et N=231 sur 262 pour le groupe Pabal®), intéressant puisqu'on sait que l'utilisation d'ocytocine durant le travail augmente de manière significative le risque d'hémorragie de la délivrance. Son utilisation pendant le travail, est peu encadrée. Elle permet de déclencher le travail ou de l'accélérer en cas de travail laborieux pour diminuer le recours aux césariennes mais aucune recommandation ne définit les doses exactes à respecter.

D'après la dernière enquête nationale périnatale 2010, 64 % des femmes reçoivent de l'ocytocine alors que seulement 23 % des accouchements sont déclenchés. Cela voudrait dire qu'environ 40 % des femmes présentent une lenteur de dilatation du col utérin pathologique. D'autre part, une étude de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), menée pendant 2 ans en 2004-2006 dans plus de 100 maternités françaises, montre que l'administration d'ocytocine pendant le travail augmente le risque d'hémorragie grave. Ce risque est multiplié par 1,8 lors de prise d'ocytocine et il est de surcroît proportionnel à la quantité administrée. Ceci est dû à une désensibilisation des récepteurs à l'ocytocine en cas de doses fortes ce qui diminuerait l'action de l'ocytocine en post-partum.

Nous pouvons donc nous interroger quant à une utilisation trop systématique ou à mauvaise escient de l'ocytocine lors de travaux spontanés, une sur-utilisation qui néglige sa iatrogénie.

Nos trois groupes ont reçu les mêmes quantités d'ocytocine pendant le travail. Cependant, les femmes sous Pabal® ont un différentiel d'hémoglobine inférieur à celles sous Syntocinon®. Cela pourrait s'expliquer par l'action prolongée de la carbétocine qui pourrait donc agir dès que les récepteurs à l'ocytocine ont retrouvé leur sensibilité.

Dans notre étude, nous retrouvons 4 placentas accreta dans les groupes Syntocinon® (soit 0,74%) et 2 dans le groupe Pabal® (soit 0,8%). Ces chiffres sont bien supérieurs aux données épidémiologiques les plus récentes (selon Wu, 1/533 naissances du à l'augmentation des césariennes et donc des utérus cicatriciels). Cela peut s'expliquer par le fait que le CHU de Rouen est le centre de référence de la région et donc accueille les transferts des autres maternités de la région qui n'ont pas l'équipement adéquat pour la prise en charge de cette pathologie.

En effet, parmi tous les facteurs de risques relevés, le placenta accreta est en relation avec une hystérectomie d'hémostase. Dans ce cas, l'hystérectomie d'hémostase est plus un traitement préventif à l'HPP qu'un traitement curatif.

Par ailleurs, la localisation du placenta est très importante, puisque qu'en cas de placenta bas inséré, il y a, dans 40 à 50 % des cas, une HPP quelque soit le traitement préventif médicamenteux mis en place.

En cas de placenta praevia, le risque hémorragique est aussi clairement augmenté après la délivrance. Selon les études les taux d'hémorragies du post-partum varient énormément, de 1,3% pour Sheiner et al. à 60% pour Zlatnik et al. L'HPP est favorisée par une rétraction imparfaite du segment inférieur, pauvre en tissu musculaire, ou par un décollement placentaire incomplet, voire la présence d'un placenta accreta. Celui-ci correspond à une adhérence anormale du placenta au myomètre due à l'absence de caduque basale. Le placenta accreta est plus fréquent en cas de placenta praevia, auquel il est associé dans plus de deux tiers des cas, et survient souvent en cas d'antécédent de césarienne, expliquant l'insertion souvent antérieure de ces placentas. Ainsi, en cas de placenta praevia, le risque d'accreta est de 25% en cas d'utérus unicitriciel, et de plus de 40% en cas d'utérus multicatriciel.

Ainsi, les femmes ayant un placenta praevia ont un risque augmenté de transfusion (11 à 35% selon les études) et d'hystérectomie (4 à 15% selon les études) en post-partum, et ces risques sont majeurs en cas de placenta recouvrant ou d'accreta.

Le nombre d'hématomes rétro-placentaire (HRP) dans cette étude (13 pour les groupes Syntocinon® soit 2,4% et 6 pour le groupe Pabal® soit 2,3%) sont en accord avec les données épidémiologiques de la population générale, c'est-à-dire 2 à 3% des grossesses qui sont marquées par un HRP.

Les cas de rupture utérine sont importants dans notre population. En effet, dans la population générale, elles sont rares (0,2 à 0,6%). Cependant, nous étudions une population où de nombreuses patientes ont déjà un utérus cicatriciel. Dans ces cas, selon le syndicat national des gynécologues et obstétriciens de France (SYNGOF), l'amincissement extrême de la paroi utérine est retrouvé dans 2 à 5% des cas. Ces pré-ruptures sont intégrées dans nos groupe sous l'appellation générale « rupture utérine », sans distinction.

2.2 L'hémorragie du post-partum

Les marqueurs biologiques sont très importants dans notre étude. En effet, nous avons vu que le différentiel du taux d'hémoglobine avant et après l'intervention était significativement inférieur dans le groupe Pabal® par rapport aux groupes Syntocinon®.

D'après la littérature (6,8), une hémorragie du post-partum est présente quand nous observons une chute du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2g/dL (ce qui équivaut à environ 800mL de pertes sanguines), ou 4g/dL en cas d'hémorragie grave.

La carbétocine diminue les pertes sanguines des 24 premières heures post-césarienne :

- Le nombre d'HPP est moindre de manière significative,
- La fréquence d'HPP modérée (inférieure à 1500cc de pertes sanguines pour une césarienne) est inférieure.

Cependant, concernant les HPP sévères, c'est-à-dire des pertes sanguines supérieures à 1500cc, aucune différence n'a pu être mise en évidence avec cette étude. La carbétocine aurait donc la même efficacité que l'ocytocine vis-à-vis de ce type d'hémorragies.

Une grande tendance ressort dans notre étude. Il semblerait que le délai de prise en charge, en cas d'HPP, serait moins long lors d'une délivrance dirigée par carbétocine que par ocytocine. Ceci pourrait s'expliquer par l'injection unique, non renouvelable, de la carbétocine, sans relai d'ocytocine possible. De ce fait, la délivrance dirigée par Pabal® donnerait plutôt deux possibilités aux risques d' HPP :

- « la rétraction utérine est bonne, alors la surveillance simple de suites de couches immédiates continue »
- « la rétraction utérine est de mauvaise qualité, le délai d'action du Pabal® est passé, le sulprostone doit être mis en place ».

Ce raisonnement expliquerait également le recours au sulprostone plus important avec le Pabal®. En effet, d'après notre étude, 23 femmes sous carbétocine (46,9%) ont reçu du sulprostone, contre 32 sous ocytocine (27,4%). Aucune différence significative n'a pu, néanmoins, être mise en évidence pour ces données.

Cette pratique est différente lors de la délivrance dirigée par ocytocine, car s'il y a un doute sur la bonne rétraction utérine, un relai est possible, retardant parfois la prise en charge de l'atonie utérine.

De plus, d'après l'étude de Goffinet et al., nous savons que le traitement par sulprostone a une meilleure efficacité lorsque le délai de prescription est inférieur à 30 minutes

Ces différents éléments peuvent nous expliquer pourquoi le différentiel d'hémoglobine d'avant et après la césarienne est plus bas pour le Pabal® que pour le Syntocinon®.

Dans les différentes prises en charge de l'HPP, seule la supplémentation martiale intraveineuse en suites de couches a un recours significativement moindre, selon cette étude. Ceci est en relation directe avec l'efficacité supérieure du Pabal® sur les hémorragies modérées, mais pas sur les hémorragies sévères.

Cette constatation a plusieurs implications.

Puisqu'il y a moins de recours au traitement ferrique intraveineux en SDC avec le Pabal®, l'autonomisation de la femme césarisée est favorisée. En effet, cela signifie que le retrait de la perfusion est possible dès le résultat de la numération globulaire post-opératoire. Sans perfusion, les femmes césarisées se mobilisent et donc deviennent autonome plus rapidement. Ceci favorise une reprise de transit et donc pourrait diminuer le risque d'occlusion intestinale post-césarienne. De plus, avec cette autonomie précoce, la femme césarisée peut s'occuper de son enfant plus rapidement, sans être gênée par la perfusion, ce qui est bénéfique pour la relation mère-enfant.

Le Pabal® diminuerait le risque d'HPP modérée, associée à une asthénie maternelle importante pendant les suites de couches à la maternité et à domicile. Or cette asthénie a un impact direct sur la survenue du baby-blues, qui dans 10 à 15% se transforme en dépression du post-partum. Cette asthénie peut également, à court terme, être une raison d'échec d'un allaitement maternel. Cet échec peut être mal vécu par la femme qui peut se sentir « incapable d'être une bonne mère ». Donc, la délivrance dirigée par Pabal® pourrait avoir des répercussions psychologiques positives en suites de couche.

Le recours à une supplémentation martiale intraveineuse a un coût. En effet, une cure complète de 5 ampoules coûte environ 65€. Il faut ajouter également le coût du matériel pour perfuser.

On a vu que le Pabal® coûtait beaucoup plus cher que le Syntocinon® (13 fois plus cher). Par ailleurs, pour 100 femmes césarisées, le recours moindre au fer intraveineux ne comble pas le prix de base d'une ampoule de Pabal® par rapport au Syntocinon® (2000€ pour Pabal® versus 720€ pour Syntocinon®). L'aspect financier est donc malheureusement en défaveur du Pabal®

Enfin, en terme organisationnel du service de suites de couches, cette supplémentation est très chronophage. En effet, la préparation, la perfusion et la surveillance de ce traitement prend un temps non négligeable dans une garde. Ce temps ne peut pas être utilisé pour favoriser les actions de prévention et d'éducation pendant les SDC.

CONCLUSION

Notre étude avait pour objectif de comparer l'efficacité de la carbétocine versus l'ocytocine lors de délivrance dirigée après une césarienne et d'analyser la survenue et la prise en charge des hémorragies du post-partum.

Ces données seraient en faveur d'une meilleure efficacité du Pabal® sur les hémorragies du post-partum modérées, tant sur la quantité des pertes sanguines que sur la fréquence de ces hémorragies. En effet, le différentiel du taux d'hémoglobine, avant et après la césarienne, dans le groupe Pabal® était inférieur aux groupes Syntocinon®. Nous constatons également une supplémentation en fer intraveineux moindre dans le groupe Pabal®.

Néanmoins, lors d'hémorragie sévère du post-partum, aucune différence significative n'a été mise en évidence dans le groupe Pabal® et les groupes Syntocinon®.

Par ailleurs, le prix élevé du Pabal® est à prendre en compte dans la décision de mettre en place ce type de délivrance dirigée. En ces temps de déficit budgétaire de l'Assurance maladie, son prix n'est pas corrélé à une efficacité bien supérieure que celle du Syntocinon®.

Il n'y a donc, pour le moment, pas de molécule « miracle » contre l'hémorragie du post-partum.

Le repérage des facteurs de risque d'hémorragie du post-partum doit être immédiat, bien que l'HPP puisse survenir chez une patiente sans facteur de risque ou dont l'existence n'est pas connue. La vigilance de la sage-femme, en post-partum immédiat, est la première des prises en charge pour diagnostiquer une HPP et ainsi mettre en place un traitement précoce. Il serait intéressant de faire une étude sur les hémorragies sévères du post-partum en analysant les délais de prise en charge et les moyens thérapeutiques mis en place.

BIBLIOGRAPHIE

➤ Livres

1/ LANSAC, MARRET, OURY – Pratique de l'accouchement – Issy-les-Moulineaux – ELSEVIER-MASSON – janvier 2010 – p. 367-382, 463

2 / MARPEAU L. – Traité d'obstétrique – Issy-les-Moulineaux – ELVESIER-MASSON – novembre 2010 – 656 p.

➤ Articles

3/ BELGHITI J, KAYEM G, DUPONT C, RUDIGOZ RC, BOUVIER-COLLE MH, DENEUX-THARAUX C- L'ocytocine pendant le travail et le risque d'hémorragie du post-partum sévère: une basée sur la population, cohorte cas-témoins nichée étude - *BMJ Open* – 2011 – 514

4/ BOUCHER, NIMPROD, TAWAGI, MEEKER, RENNICKS, VARIN - Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial - *Obstet Gynaecol* – 2004- vol. 26 - pp. 481–488

5/ CHAILLOU AL - Ocytocine ou carbétocine, quelle molécule choisir lors de la délivrance dirigée au cours des césariennes ? - *Vocation sage-femme* - mai-juin 2012 - Vol 11 - N° 96 - pp. 40-41

6/ COMBS CA, MURPHY EL, LAROS RK JR - Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries - *Obstet Gynecol* - janvier 1991- vol. 7 – pp. 77-82.

7/ DANSEREAU, JOSHI, HELEWA - Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section - *Obstet Gynecol* – 1999 – vol. 180 - pp. 670–676

8/ DENEUX-THARAUT - Mortalité maternelle associée à l'accouchement par césarienne - *Profession sage-femme* - 01/03/2010 - n° 163 - pp. 20-29

9/ DENEUX-THARAUX C, DUPONT C, COLIN C et al. - Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. - *BJOG* - 2010 – vol. 117- pp. 1278-1287.

10/ DREYFUS, LEFEVRE, MAYAUD - Audit d'une nouvelle stratégie de prise en charge des hémorragies du post-partum : enquête "SPHERE" dans le réseau périnatal de Basse-Normandie – *Profession sage-femme* - 01/08/2009 - n° 157 - pp. 26-34

- 11/ DUCLOY-BOUThORS, PROVOST-HELOU, POUgEOISE, TOURNOYS, DUCLOY, SICOT, DEPRET, SUBTIL, FOURRIER - Prise en charge d'une hémorragie du post-partum - Réanimation urgences - 09/07 - vol. 16, n° 5 - pp. 373-379
- 12/ ENGSTROM, BARTH, MELIN, VILHARDT - Oxytocin receptor binding and uterotonic activity of carbetocin and its metabolites following enzymatic degradation - Pharmacol- 1998 - vol. 355 - pp. 203-210
- 13/ HÄGER RM, DALtVEIT AK, HOFoss D, NILSEN ST, KOLAAS T, OIAN P, HENRIKSEN T. - Complications of cesarean deliveries: rates and risk factors - Obstet Gynecol. - février 2004 - vol. 190 - pp. 428-34.
- 14/ HARVEY T. - Nouveauté dans la prévention de l'atonie utérine - J Gynecol Obstet Biol Reprod - 2008 - vol. 37 - pp. 8-9
- 15/ STEFFEN - La césarienne et ses conséquences pour la mère et l'enfant - Les dossiers de l'obstétrique - 01/05/2001 - n° 294 - pp. 3-11
- 16/ SU L-L, CHONG Y-S, SAMUEL M. - Administration de carbétocine pour la prévention de l'hémorragie du post-partum - Cochrane Database of Systematic Reviews - 2012 - Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4
- 17/ TRIOPON, AGENOR, MARES - Utilisation de la carbétocine lors de la délivrance dirigée au cours des césariennes. Comparaison avec l'ocytocine - Gynécologie obstétrique et fertilité - 12/2010 - vol. 38, n° 12. - pp. 729-734

➤ Textes officiels

18/ Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
FERNANDEZ H., DREYFUS M., PHILIPPE H.-J. - Recommandations pour la pratique clinique - Hémorragies du post-partum immédiate - Journal de gynécologie obstétrique et de biologie de la reproduction - Paris 2004 - vol. 33 (suppl. au n° 8)

[Consulté en août 2012] Disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPP_rapport.pdf

19/ Direction générale de la santé - Rapport du comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM) : 2001 -2006

[Consulté en août 2012] Disponible sur :

http://www.invs.sante.fr/publications/2010/mortalite_maternelle/rapport_mortalite_maternelle.pdf

20/ Haute Autorité de Santé - Avis de la COMMISSION DE LA TRANSPARENCE du 17 janvier 2007 : PABAL 100 µg/ml, solution injectable

[Consulté en février 2012] Disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3445_pabal_.pdf

21/ THERIAQUE[®] – NALADOR[®] 500µg lyoph p us parentér, sulprostone.

[Consulté en octobre 202] Disponible sur :

<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7244>

22/ VIDAL 2012[®] - PABAL[®], carbétocine.

[Consulté en mai 2012] Disponible sur :

<http:// Vidal/monographies/fiches/id10530.htm>

23/ VIDAL 2012[®] - SYNTOCINON[®] 5 UI/1ml solution injectable, oxytocine.

[Consulté en mai 2012] Disponible sur :

<http:// Vidal/monographies/fiches/VIDS2692.htm>

➤ Thèse et mémoire

24/ BERTHAUD C – Prévention par la carbétocine de l'hémorragie du post-partum immédiat par atonie utérine lors d'une césarienne. Etude prospective descriptive menée au CHU de Besançon à propos de 140 dossiers – Mémoire des études de Sage-femme – Besançon - 2009

25/ CHAILLOU AL – L'utilisation de la carbétocine lors de la délivrance dirigée au cours de césariennes présente-t-elle un intérêt par rapport à l'ocytocine ? – Mémoire des études de Sage-femme – NÎMES – 2012

26/ CHEVILLOT M., MARRET H. - Les facteurs de risque d'hémorragie de la délivrance ≥ 1000 ml par atonie utérine : Etude cas/témoin sur 300 dossiers au CHU de Tours - Thèse médecine – Tours – 2002

27/ DEBON J - La délivrance dirigée systématique : Evaluation des pratiques professionnelles au Centre Hospitalier de Verdun –Mémoire des études de Sage-femme - Nancy I - 2010

28/ DELHOM Céline – le sang soucie : intérêts et limites à la quantification systématique des pertes sanguines dans le post-partum immédiat – Mémoire des études de sage-femme - ROUEN – 2006

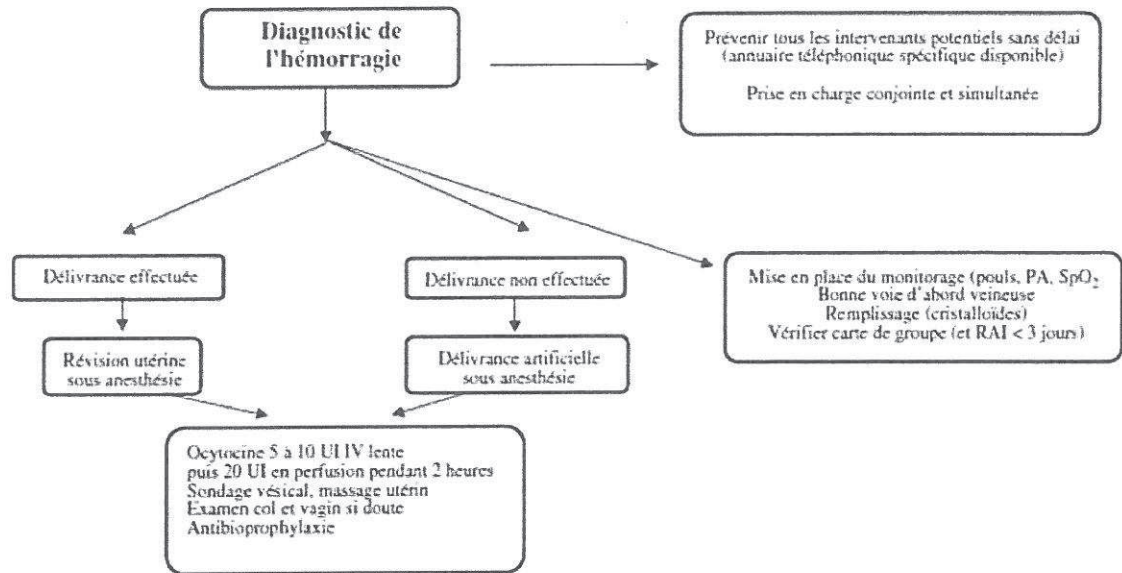
➤ Sites internet

29/ Hémorragies de la délivrance : prise en charge en France et intérêt des prostaglandines - GOFFINET F, BENIFLA JL, PONS JC - <http://pro.gyneweb.fr/Sources/congres/jta/98/divers/hem-del.htm> - consulté en septembre 2012

30/ Principales complications de la grossesse: Hémorragies de la délivrance - <http://lmm.univ-lyon1.fr/internat/download/item17c> - consulté en août 2012

ANNEXES

ANNEXE I : RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE HEMORRAGIE DU POST-PARTUM IMMEDIAT (2004) – CNGOF



Si l'hémorragie persiste plus de 15 à 30 minutes malgré cette prise en charge initiale, se reporter à la figure 2

Figure 1 Prise en charge initiale d'une hémorragie du post-partum immédiat.

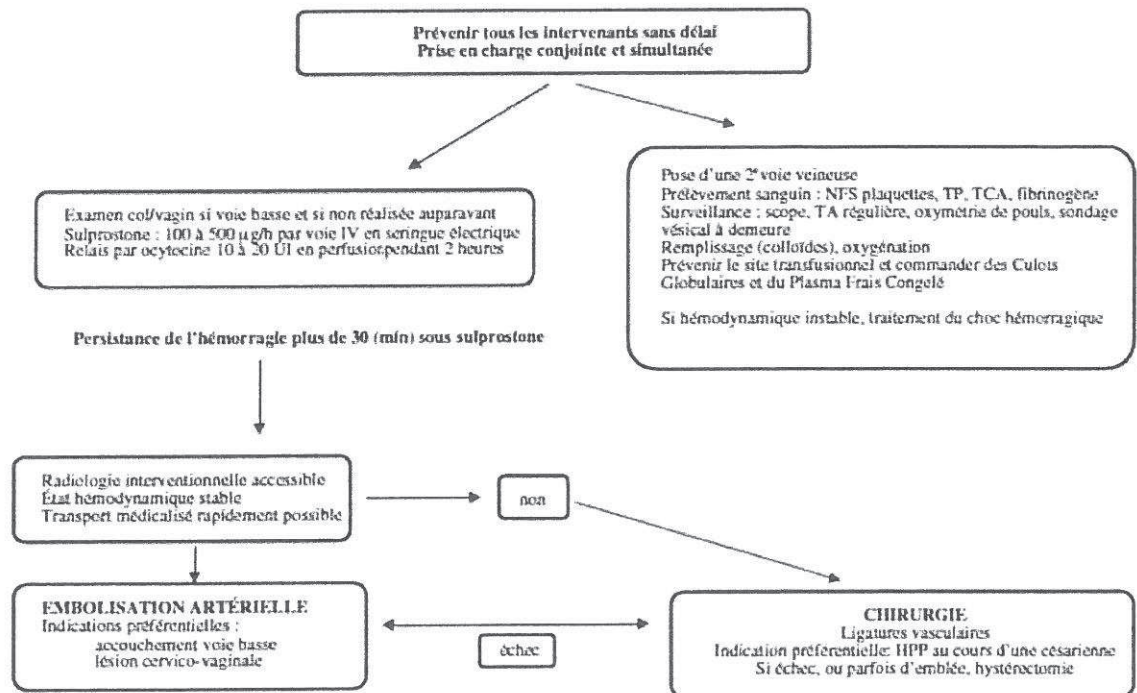


Figure 2 Prise en charge d'une hémorragie du post-partum immédiat qui persiste au-delà de 15 à 30 minutes.

ANNEXE II : MONOGRAPHIE du PABAL®100 µg/ml Solution injectable Boîte de 5 Ampoules de 1 ml

Composition

(exprimée par Ampoule)

Principes Actifs	
Carbétocine	100 µg
Commentaires sur la composition	
Activité ocytocique : environ 50 UI d'ocytocine/ampoule.	
Excipients	
Sodium chlorure	
Acétique acide (E260) glacial (pour ajustement du pH)	
Eau pour préparations injectables	

Contenance totale : 500 µg ou 5 ml

Indications thérapeutiques

PABAL est indiqué dans la prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie.

Posologie et mode d'administration

Prélever 1 ml de PABAL dosé à 100 microgrammes de carbétocine et administrer la dose par voie intraveineuse uniquement, sous surveillance médicale adaptée, en milieu hospitalier.

PABAL doit être administré uniquement après accouchement de l'enfant né par césarienne. La carbétocine sera administrée le plus tôt possible après l'accouchement, de préférence avant l'expulsion du placenta. L'administration de PABAL n'est préconisée qu'en injection unique. Aucune dose supplémentaire de carbétocine ne doit être administrée.

Contre-indications

- Pendant la grossesse et le travail précédant l'extraction de l'enfant.
- Carbétocine ne doit pas être utilisée pour le déclenchement du travail.
- Hypersensibilité à la carbétocine, à l'ocytocine ou à l'un des autres constituants de PABAL.
- Insuffisance hépatique ou rénale.
- En cas de pré-éclampsie et éclampsie.
- Affections cardio-vasculaires graves.

- Epilepsie.

Mises en garde et précautions d'emploi

La carbétocine est destinée à être utilisée uniquement dans les maternités spécialisées et disposant d'un personnel qualifié, expérimenté et disponible en permanence.

Quelle que soit la phase précédant l'accouchement, l'utilisation de la carbétocine n'est pas appropriée car son activité utérotonique persiste pendant plusieurs heures après l'injection unique en bolus. Cet effet diffère de celui de l'ocytocine dont l'activité diminue très rapidement après l'arrêt de la perfusion.

Si les saignements utérins persistent après l'administration de la carbétocine, une recherche étiologique doit être effectuée. Des résidus placentaires, une expulsion incomplète, des lésions utérines ou des troubles de la coagulation sanguine seront plus particulièrement recherchés.

La carbétocine est administrée en dose unique. Elle doit être administrée lentement en une minute.

En cas de persistance de l'hypotonie ou de l'atonie utérine et de saignements excessifs associés, l'association d'ocytocine et/ou d'ergométrine doit être envisagée.

Il n'existe pas de données sur l'administration de doses supplémentaires de carbétocine ni sur l'utilisation de la carbétocine en cas d'atonie utérine persistante après injection d'ocytocine.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une activité antidiurétique de la carbétocine (activité vasopressine : $< 0,025$ UI/ampoule). De ce fait, la survenue d'une hyponatrémie ne peut pas être éliminée, en particulier chez les patientes recevant également des apports liquidiens importants par voie intraveineuse. Les signes précurseurs tels que : somnolence, apathie et céphalées doivent être identifiés afin de prévenir les convulsions voire le coma.

D'une manière générale, la carbétocine doit être utilisée avec prudence chez les patientes souffrant de migraine, d'asthme, de maladies cardiovasculaires, ou toute situation où une surcharge rapide en liquide extracellulaire peut être dangereuse pour un organisme déjà surchargé en liquides. Dans ces cas, le bénéfice/risque sera soigneusement évalué par le médecin avant tout traitement par carbétocine.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patientes souffrant de diabète gestationnel.

L'efficacité de la carbétocine n'a pas été évaluée après un accouchement par voie naturelle (voie vaginale).

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

Aucune interaction n'a été mise en évidence dans les essais cliniques où la carbétocine a été administrée en association avec des analgésiques, spasmolytiques et produits utilisés pour l'anesthésie péridurale ou rachianesthésie. Aucune étude d'interaction spécifique n'a été effectuée.

La carbétocine a une structure analogue à celle de l'ocytocine ; de ce fait, les

interactions connues avec l'ocytocine ne peuvent pas être exclues.

Lors d'une anesthésie péridurale des cas d'hypertension artérielle sévère ont été rapportés après injection d'ocytocine effectuée 3-4 heures suivant l'administration d'un traitement prophylactique vasoconstricteur.

En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle, tels que la méthylergométrine, l'ocytocine et la carbétocine peuvent augmenter la pression artérielle par potentialisation de l'effet de ces produits. Si l'ocytocine ou la méthylergométrine est administrée après la carbétocine, il peut y avoir un risque d'accumulation.

Comme avec l'ocytocine, une potentialisation de l'effet de la carbétocine par les prostaglandines peut survenir.

De ce fait, l'association simultanée de prostaglandines et de carbétocine n'est pas recommandée.

En cas d'administration concomitante, une surveillance stricte de la patiente devra être effectuée.

Quelques anesthésiques inhalés tels que l'halothane et le cyclopropane peuvent potentialiser l'effet hypotenseur et diminuer l'effet de la carbétocine sur l'utérus. Des cas d'arythmies ont été rapportés avec l'ocytocine en cas d'association à ces produits.

Grossesse et allaitement

Grossesse

La carbétocine est contre-indiquée pendant la grossesse et ne doit pas être utilisée pour le déclenchement du travail (voir rubrique *Contre-indications*).

Allaitement

Aucun effet significatif sur la lactation n'a été rapporté au cours des essais cliniques. Le passage de faibles quantités de carbétocine du plasma dans le lait de mères qui allaitent a été rapporté (voir rubrique *Propriétés pharmacocinétiques*). Les petites quantités passant dans le colostrum ou le lait maternel après une injection unique de carbétocine et ingérées par l'enfant sont supposées être dégradées par les enzymes de l'intestin.

Effets indésirables

Lors des essais cliniques réalisés avec la carbétocine administrée après césarienne effectuée sous rachianesthésie ou anesthésie péridurale, les événements indésirables étaient de même nature et même fréquence que ceux observés avec l'ocytocine.

Classification par système d'organes	Très fréquent \geq 1/10	Fréquent \geq 1/100 et $<$ 1/10
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie
Affections du système nerveux	Céphalées, tremblements	Sensation de vertiges
Affections vasculaires	Hypotension, bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Douleur thoracique, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales	Goût métallique, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Sensation de chaleur	Frissons, douleur

Dans les essais cliniques, de rares cas de sueurs et de tachycardie ont été rapportés.

Surdosage

Un surdosage en carbétocine peut provoquer une hyperactivité utérine, due ou non à une hypersensibilité au produit.

Une hyperstimulation avec des contractions fortes (hypertonie) ou prolongées (tétanie) dues à un surdosage d'ocytocine peut provoquer une rupture utérine ou une hémorragie du post-partum.

Un surdosage en ocytocine peut provoquer une hyponatrémie et un syndrome d'intoxication à l'eau dans les cas les plus graves, en particulier en cas d'association à la prise excessive et concomitante de liquide. La carbétocine étant un analogue de l'ocytocine, cette éventualité ne peut pas être exclue.

En cas de surdosage en carbétocine, un traitement symptomatique doit être institué. En cas de signes ou de symptômes de surdosage, une oxygénothérapie doit être mise en place chez la mère. En cas d'intoxication à l'eau, il est essentiel de diminuer les apports hydriques, de majorer la diurèse, de corriger le déséquilibre électrolytique et de traiter les éventuelles convulsions.

Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : ocytocine et analogues

Code ATC: H01BB03

La carbétocine possède les mêmes propriétés pharmacologiques et cliniques que celles d'un agoniste de l'ocytocine à action prolongée.

La carbétocine comme l'ocytocine se lie de façon sélective aux récepteurs de l'ocytocine du muscle lisse de l'utérus. Elle stimule les contractions régulières de l'utérus, augmente la fréquence des contractions déjà présentes ainsi que le tonus du muscle utérin.

Sur l'utérus en phase post-partum, la carbétocine augmente la fréquence et la puissance des contractions utérines spontanées. L'activité constrictive de la carbétocine sur l'utérus débute rapidement, avec des contractions nettes obtenues en deux minutes.

Une dose intraveineuse unique de 100 microgrammes de carbétocine, administrée après l'accouchement suffit à maintenir les contractions utérines nécessaires pour prévenir une atonie utérine et des saignements excessifs. Cette action est comparable à celle d'une perfusion d'ocytocine de plusieurs heures.

Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse, la carbétocine présente une élimination biphasique avec une pharmacocinétique linéaire pour des doses de 400 à 800 microgrammes. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 40 minutes. La clairance rénale de la carbétocine sous sa forme inchangée est faible : moins de 1% de la dose injectée est excrétée sous une forme inchangée par le rein.

Chez 5 mères qui allaitent, la concentration plasmatique de carbétocine était détectée dans les 15 minutes avec un pic maximal de 1035 ± 218 pg/ml atteint dans les 60 minutes. Après 120 minutes le pic de concentration dans le lait était approximativement 56 fois plus faible que dans le plasma.

Données de sécurité précliniques

Les données issues des études habituelles de sécurité pré-clinique, de toxicité chronique et de génotoxicité ne révèlent aucun risque particulier chez l'homme.

Une étude de toxicité sur la reproduction chez les rats avec une administration quotidienne de médicament depuis l'accouchement jusqu'au jour 21^{ième} de la lactation a montré une diminution du gain de poids de la progéniture. Aucun autre effet toxique n'a été observé. L'indication ne justifie pas d'étude sur la fertilité et l'embryotoxicité.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la carbétocine du fait de l'administration d'une dose unique dans l'indication.

Incompatibilités

Voie d'administration : **Voie intraveineuse**
Principe(s) actif(s) : **Carbétocine**

Durée et précautions particulières de conservation

Durée de conservation : 2 ans.

Après ouverture de l'ampoule, le médicament doit être utilisé immédiatement.

Précautions particulières de conservation :

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule (verre de type I), portant un anneau d'identification blanc et un point bleu qui indique la zone de cassure.

Boîte de 5 ampoules.

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

PABAL est à utiliser par voie intraveineuse. Seules les solutions claires, ne présentant aucune particule doivent être utilisées.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste II.

Réservé à l'usage hospitalier.

Aspect

Solution claire incolore.

Fiche d'identité interopérable

Libellé spécialité*	PABAL 100 microgrammes/ml, solution injectable
Code Identifiant Spécialité*	62023123
Libellé présentation*	5 ampoule(s) en verre de 1 ml

Code CIP* 5696443
Code UCD 9296048

Ces libellés et codes officiels sont communs à toutes les banques de données exploitant le fichier référentiel de l'ANSM et permettent d'identifier sans ambiguïté une spécialité pharmaceutique, conformément à la norme AFNOR NF S 97-555.

* source ANSM

Données technico-réglementaires

Titulaire de l'AMM :	FERRING SAS
Laboratoire exploitant :	FERRING SAS
Médicament T2A :	Non
Médicament dopant :	Non
Prix de vente TTC :	-
Taux de TVA :	2,1 %
Code CIP :	5696443
Code UCD :	9296048
Prix par UCD / Nombre d'UCD :	- / 5 UCD

Statut

AMM du 06/07/2006

Agrément collectivités : Oui