

Analyse de la délivrance dirigée par oxytocine dans les interruptions médicales de grossesse au deuxième trimestre: étude prospective randomisée d'octobre 2015 à octobre 2017 à la maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux

Sophie Levrier

► **To cite this version:**

Sophie Levrier. Analyse de la délivrance dirigée par oxytocine dans les interruptions médicales de grossesse au deuxième trimestre: étude prospective randomisée d'octobre 2015 à octobre 2017 à la maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01986229

HAL Id: dumas-01986229

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01986229>

Submitted on 18 Jan 2019

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.

Analyse de la délivrance dirigée par oxytocine dans les interruptions médicales de grossesse au deuxième trimestre: étude prospective randomisée d'octobre 2015 à octobre 2017 à la maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux

Sophie Levrier

► **To cite this version:**

Sophie Levrier. Analyse de la délivrance dirigée par oxytocine dans les interruptions médicales de grossesse au deuxième trimestre: étude prospective randomisée d'octobre 2015 à octobre 2017 à la maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-01986229>

HAL Id: dumas-01986229

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01986229>

Submitted on 18 Jan 2019

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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2018

Thèse n°3009

THESE pour l'obtention du DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} mars 2018 par

Sophie LEVRIER – FIALON

Née le 21 avril 1988 à Pau (64)

**ANALYSE DE LA DELIVRANCE DIRIGÉE PAR OXYTOCINE DANS LES
INTERRUPTIONS MÉDICALES DE GROSSESSE AU DEUXIÈME TRIMESTRE**

Etude prospective randomisée d'octobre 2015 à octobre 2017 à la maternité du Centre Aliénor
d'Aquitaine – CHU de Bordeaux

Directeur de thèse

Docteur Frédéric COATLEVEN

Rapporteur

Docteur Sylvie MAURICE

Jury :

Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES	Président
Monsieur le Professeur Dominique DALLAY	Jury
Madame le Docteur Stéphanie BRUN	Jury
Madame le Docteur Angie NITHART	Jury
Madame le Docteur Cécile LABEAU-GAÛZERE	Jury

Protocole de recherche biomédicale
N°EudraCT : 2016-003143-11

Cette recherche biomédicale a obtenu le financement de la DRCI du CHU de Bordeaux

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine Fœtale,

Maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse,

Je regrette de n'avoir pu pratiquer plus longtemps à vos côtés mais je tiens à vous exprimer ma sincère admiration. Vos connaissances scientifiques sont pour moi un exemple.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Ancien chef de service de Gynécologie-Obstétrique et de la Reproduction,

Maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre bienveillance tout au long de mon internat. Vous m'avez beaucoup appris en particulier grâce à vos compétences chirurgicales que j'admire tant.

Recevez aujourd'hui le témoignage de mon plus profond respect.

A notre Juge,

Madame le Docteur Stéphanie BRUN,

Maitre de conférence universitaire et Praticien Hospitalier

Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse,

Tes qualités humaines et professionnelles m'ont permis d'apprendre énormément à tes cotés.

Merci d'avoir toujours été présente pour me faire progresser et me guider dans mes choix avec une si grande gentillesse.

Sois assurée de mon profond respect et de mon amitié.

A notre juge,

Madame le Docteur Angie NITHART,

Praticien Hospitalier,

Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse,

Apprendre à tes côtés a été un immense plaisir. Merci de m'avoir fait confiance tout au long de mon internat et d'être toujours au bout du fil pour moi. J'espère que nos routes continueront à se croiser autant d'un point de vu professionnel que personnel.

Sois assurée de mon admiration et de mon amitié

A notre juge

Madame le docteur Cécile LABEAU-GAÛZERE,

Gynécologue-Obstétricienne Maternité Clinique Belharra de Bayonne

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse,

C'est toujours un grand plaisir de te remplacer. Tu as largement participé dès mon deuxième semestre à confirmer ma passion pour l'obstétrique de part tes compétences remarquables et ta bonne humeur. Tu m'as guidé dans mes premiers pas et me guide désormais vers la suite.

Merci pour ta présence aujourd'hui.

Sois assuré de mon profond respect et de mon amitié.

A notre directeur de thèse,

Monsieur de Docteur Frédéric COATLEVEN

Praticien Hospitalier, Coordonnateur du CPDPN

Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Tu es à l'origine de ce travail et je t'en suis extrêmement reconnaissante.

Merci de m'avoir tant appris tout au long de mon internat. Tu m'as donné goût à l'obstétrique dès ma première garde. Tu resteras pour moi, le meilleur professeur que l'on puisse avoir.

Merci de m'avoir fait bénéficier de ton savoir et de m'avoir fait confiance.

Sois assuré de mon profond respect et de mon amitié

A notre rapporteur,

Madame le Docteur Sylvie MAURICE,

Maître de conférence universitaire, Praticien Hospitalier

Service d'information médicale, Pôle santé publique, CHU Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse

Je ne vous remercierai jamais assez pour l'aide que vous m'avez apportée et les précieux conseils que vous m'avez donnés.

Merci pour votre disponibilité.

Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jacques HOROVITZ

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon admiration et de mon profond respect.

Merci de m'avoir guidé dès le début de mon internat, vous resterez toujours pour moi un modèle et celui auprès de qui j'ai fait mes premiers pas.

A tous les sages-femmes, merci d'abord pour tout ce que vous m'avez appris pendant mon internat et pour la confiance que vous m'avez accordée. Merci bien sûr pour toutes les inclusions faites grâce à vous pour cette étude.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont appris tant de choses pendant mon internat. Merci à l'équipe de Libourne pour votre gentillesse et pour tout ce que vous m'avez appris. Merci à l'équipe de Bayonne chez qui j'espère faire un bout de chemin. Merci à l'équipe d'urologie de Bordeaux chez qui j'ai passé un super semestre.

A mon mari, Ben, grâce à toi, mon amour, la vie est tout simplement belle.

A mes petits chatons, Joseph et Margot, merci de m'apporter tant de joie.

Merci à tous les trois, je ne pensais pas qu'un tel bonheur était possible.

A mes parents que j'aime tant,

Merci de m'avoir soutenue dans ces longues études et de m'avoir donnée goût à la médecine.

Vous m'avez appris à ne jamais baisser les bras et je vous en remercie.

Merci pour votre présence et votre amour.

A mes frères et sœur : Benoit, Camille et Baptiste, c'est toujours tellement chouette d'être ensemble. On fait une belle équipe !

Aux « pièces rapportées » Seb, Laure et Maud vous complétez le tableau avec brio et le rendez bien plus fun !

A mes petits neveux et nièces chéris : Raphaël, Oscar, Axel, Manon, Léonie et Charlotte.

A Paï, j'aurais aimé que tu sois là pour ce grand jour mais je sais que tu es fier de moi.

A grand-père qui me surveille de la haut.

A mes formidables grands-mères, continuez à garder la pêche !

Merci à mes beaux-parents pour leur présence et leur disponibilité avec toujours autant de gentillesse et de simplicité.

Merci à Adèle super marraine !

A mes précieuses amies du G6... Nora, Jo, Zaza, Vic, Fo, pour les coups durs ou les grandes joies vous serez toujours là. Merci pour votre amitié fidèle et pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Margaux, à quand la prochaine soirée ?? Tellement de supers souvenirs avec toi pendant ces longues études...

A Lise, on ne se voit plus assez mais je sais que ce sera toujours comme si on s'était quitté la veille !

Mélan, ma poulette à quand le cours de surf sur la côte basque en attendant que Nina et Joseph aillent en boîte ensemble ?

Philou même si tu es loin merci pour cette amitié, je me souviendrai toujours de nos sous colles si sérieuses...

Jérem et Claire, merci pour tous ces moments passés ensemble et merci pour l'organisation de la partie festive de cette journée et du WE qui suit ...

Louise et Antoine à quand le prochain cocktail sous le soleil de Tahiti ?

A Jeanne, Audrey, Amélie, Olivia, Inès merci pour ces moments toujours aussi sympa à vos côtés.

A Sarah, vivement que tu arrives dans le coin ma poule !

PH, Fred, Max, Vic, Hugues, Pierre, Pieme, Ribs, Gaspy merci pour toutes nos soirées mémorables, grâce à vous la P1 a été une excellente année !

A Cha, merci d'être toujours là pour moi depuis tout ce temps.

Marie S, ma co-Dianette, c'était tellement bien de faire ces 6 mois avec toi, on va faire en sorte de se voir plus !

Remi, ce semestre sous les cocotiers a été encore plus chouette à tes côtés !

A mes cointernes : Justine c'est toujours un plaisir de te voir et de papoter, à Hugo toujours présent au bout du téléphone quelque soit l'heure, à Fred, merci pour toutes les inclusions faites grâce à toi, c'est toujours un plaisir de te voir. MCS, Marine B et L, Camille, Marion, Marie, Aurélien, et à tous les autres.

A mes sages-femmes préférés bien sûr Alex et Clem, vous avez intérêt à venir me voir sur la côte basque!

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	13
I. GENERALITES	13
II. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE	14
II.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES.....	14
II.1.1. <i>Sur la pathologie</i>	14
II.1.2. <i>Sur les traitements/strategies/procedures de référence et à l'étude</i>	15
II.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS.....	16
II.3. RAPPORT BENEFICE / RISQUE.....	16
III. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	17
III.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	17
III.2. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	18
POPULATION ET METHODE	19
I. SCHEMA DE LA RECHERCHE	19
II. CRITERES D'ELIGIBILITE	19
II.1. MODALITES DE RECRUTEMENT	19
II.2. CRITERES D'INCLUSION	19
II.3. CRITERES DE NON INCLUSION	20
III. METHODES POUR LA RANDOMISATION	20
IV. DEROULEMENT DE L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE	20
V. TRAITEMENT(S) DE LA RECHERCHE	21
V.1. TRAITEMENT A L'ETUDE (28)	21
V.2. GROUPE DE COMPARAISON	22
VI. TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIES	22
VI.1. TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIES.....	22
VII. CRITERES DE JUGEMENT	23
VII.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	23
VII.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES :	23
VIII. ASPECTS STATISTIQUES	24
VIII.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ECHANTILLON.....	24
VIII.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES	24
RESULTATS	26
I. POPULATION DE L'ETUDE	26
II. CARACTERISTIQUES MATERNELLES	27
III. CARACTERISTIQUES DES INTERRUPTIONS MEDICALES DE GROSSESSE	28
IV. CARACTERISTIQUES DE LA DELIVRANCE ET DU TRAVAIL	30
IV.1. LA DELIVRANCE.....	30
IV.2. RETENTION PLACENTAIRE COMPLETE EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES MATERNELLES ET D'IMG	32
IV.3. DELAI EXPULSION FETALE-DELIVRANCE	33
IV.4. CARACTERISTIQUES POST DELIVRANCE	34
V. EVENEMENTS INDESIRABLES	38

DISCUSSION	39
I. LIMITES DE L'ETUDE	39
II. FORCES DE L'ETUDE	39
III. COMPARAISON A LA LITTERATURE	40
III.1. CONCERNANT LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	40
III.2. CONCERNANT LES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	43
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	45
BIBLIOGRAPHIE	46

Liste des figures et tableaux

Liste des figures :

- Figure 1 : Diagramme de flux
- Figure 2 : Proportion de patientes selon les différentes causes d'IMG dans les deux groupes
- Figure 3 : Proportion de patientes selon les différents modes de délivrance dans les 2 groupes
- Figure 4 : Proportion de patientes selon le volume des pertes sanguines dans les 2 groupes

Liste des tableaux :

- Tableau 1 : Caractéristiques maternelles
- Tableau 2 : Caractéristiques des IMG
- Tableau 3 : Caractéristiques de la délivrance dans les 2 groupes
- Tableau 4 : Rétention placentaire complète dans les sous-groupes d'âge, de nombre d'accouchement voie basse (AVB), de terme et de motif d'IMG
- Tableau 5 : Caractéristiques du travail
- Tableau 6 : Caractéristiques post-délivrance

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CHU : centre hospitalier universitaire

CPP : comité de protection des personnes

DRCI : Direction de la recherche clinique et de l'innovation

IMC : Indice de masse corporelle

IMG : Interruption médicale de grossesse

ml : millilitre

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RPC : recommandation pour la pratique clinique

SA : semaines d'aménorrhée

SDN : salle de naissance

µg: microgramme

INTRODUCTION

I. GENERALITES

La majorité des interruptions médicales de grossesse (IMG) s'observent au premier trimestre (près de 90%). Les IMG au deuxième trimestre c'est-à-dire entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée représentent seulement 10 à 15% de la totalité des IMG mais sont responsables de deux tiers des complications majeures dont fait partie la rétention placentaire complète (1)(2).

De nombreuses publications discutent de la stratégie médicamenteuse d'interruption de grossesse à privilégier (2)(3)(4). L'utilisation de la mifépristone suivie du misoprostol avec un délai de 24 à 48h entre ces deux molécules semblerait être la prise en charge la plus courante (4), (5), (6).

La voie d'administration du misoprostol à privilégier (intra-vaginal, oral ou sublingual) n'est cependant pas franchement définie (7), (8).

Il existe par ailleurs peu d'études spécifiques portant sur la prise en charge de la délivrance dans les IMG (9).

Au cours d'un accouchement par voie basse d'enfant vivant, l'administration préventive d'utérotonique (APU) est efficace pour réduire l'incidence des hémorragies du post-partum (HPP) et l'oxytocine est le traitement à privilégier (grade A). Elle peut être administrée soit au dégainement des épaules ou rapidement après la naissance, soit après la délivrance si non réalisée précédemment (grade B). La dose de 5 ou 10 UI (grade A) peut être administrée par voie IV ou IM (10). La supériorité d'une administration préventive d'oxytocine de 10UI plutôt que de 5UI pour prévenir l'HPP n'est pas démontrée et les effets secondaires sont similaires (10).

La rétention placentaire complique environ 2% de tous les accouchements d'enfants vivants (11), (12) contre 30 à 40% des IMG au deuxième trimestre(13),(14),(15).

II. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

II.1.ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

II.1.1. SUR LA PATHOLOGIE

La rétention placentaire dans les IMG au 2^{ème} trimestre est une complication fréquente estimée entre 30 à 40%(13),(14),(15) .

Une étude rétrospective sur les IMG au 2^{ème} trimestre à la maternité du centre Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux a permis de retrouver un taux de rétention placentaire de 35%.

Celle-ci implique (9)(16),(17),(18) :

- Une augmentation des actes à type de délivrance artificielle et révision utérine
- Une augmentation des pertes sanguines
- Une augmentation de l'incidence de l'hémorragie du post-partum
- Une augmentation de l'incidence des transfusions sanguines
- Une augmentation du nombre d'intervention chirurgicale (curetage utérin complémentaire)
- Une augmentation de la durée du séjour hospitalier
- Une morbidité infectieuse et psychologique

Les recommandations actuelles ne concluent pas sur la conduite à tenir quant à la prise en charge de la délivrance dans les IMG contrairement à la prise en charge d'un accouchement d'enfant vivant (19),(20),(3), (10).

Les données de la littérature montrent une prise en charge très différente selon les centres et les pays tant dans les molécules utilisées que dans les délais admis pour attendre une délivrance spontanée(13), (6), (21), (22).

En France, un délai de 30 minutes après l'expulsion fœtale est communément admis, délai au-delà duquel une délivrance artificielle devrait être réalisée. Un saignement abondant raccourcira bien sûr ce délai (10). Des délais tolérés plus longs sont également retrouvés dans la littérature (9)(23)(24)(18).

Certains centres utilisent des prostaglandines afin de favoriser la délivrance, d'autres de l'oxytocine, et d'autres ont une attitude au contraire expectative (9)(24)(21)(23).

Une étude australienne publiée dans AJOG en 2009 compare 3 traitements : pas de thérapeutique *versus* misoprostol *versus* oxytocine 10UI. Les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre les 2 premiers groupes (29 et 30% de rétention placentaire) mais ils retrouvaient significativement moins de rétention placentaire dans le groupe oxytocine (10%) (13).

II.1.2. SUR LES TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE REFERENCE ET A L'ETUDE

L'oxytocine (SYNTOCYNON®) est un ocytocique de synthèse qui augmente la fréquence et l'intensité des contractions utérines favorisant le décollement placentaire. Cette molécule dispose d'une AMM en particulier dans l'interruption de grossesse du fait de son action sur la rétraction utérine. Cette molécule est largement utilisée dans l'activité de soin, en obstétrique et chirurgie obstétricale.

Actuellement, en situation d'interruption médicale de grossesse à la maternité du CHU de Bordeaux, il n'y a pas de protocole établi concernant la prise en charge de la délivrance.

La réalisation d'une délivrance dirigée c'est-à-dire l'injection de 5 ou 10UI de Syntocinon® (oxytocine) en perfusion intra-veineuse après l'expulsion fœtale est laissée à la discrétion de la sage-femme et/ou du médecin.

Il a été ainsi proposé une étude prospective comparative dénommée par l'acronyme « ANDDROID » (Analyse de la Délivrance DiRigée par Oxytocine dans les IMG au Deuxième trimestre), dont le but était de comparer deux prises en charge en situation d'IMG au deuxième trimestre avec une randomisation des patientes en deux groupes :

- Groupe oxytocine : injection de 10UI d'oxytocine en IV dans une perfusion de 50ml sur 1 minute, après l'expulsion fœtale.
- Groupe sans traitement: pas de thérapeutique surajoutée.

II.2.HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

La rétention placentaire lors d'une IMG au deuxième trimestre complique 35% des cas et pourrait être diminuée par la réalisation d'une délivrance dirigée par 10UI d'oxytocine administrée en IV après l'expulsion fœtale.

Le résultat attendu (suggéré par l'étude australienne de 2009) serait un taux de rétention placentaire de 10% avec l'utilisation de SYNTOCINON®. (13)

II.3.RAPPORT BENEFICE / RISQUE

L'Oxytocine (SYNTOCINON®) est un médicament commercialisé et utilisé en pratique courante dans tous les accouchements que ce soit par voie basse ou césarienne afin d'augmenter la contractilité utérine pour favoriser la délivrance et une bonne hémostase après

celle-ci (10), (19),(25). L'absence d'utilisation de l'oxytocine augmenterait le risque de rétention placentaire et d'hémorragie grave du post-partum (25),(26),(10).

Au cours de l'étude, l'oxytocine sera utilisée dans le respect de ses contre-indications et précautions d'emploi telles que listées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du SYNTOCINON®. Les effets indésirables sont connus et listés dans le RCP. La survenue d'effets indésirables graves reste rare au regard de la pratique courante d'utilisation de ce médicament.

L'utilisation de l'oxytocine est moins consensuelle dans les interruptions médicales de grossesse du fait du peu d'études réalisées à ce sujet (27),(21),(22). Son utilisation est donc actuellement laissée à la discrétion de chaque centre.

Le bénéfice attendu est la diminution du risque de complications hémorragiques et d'intervention chirurgicale à l'aide d'un traitement dont les risques restent faibles et maîtrisés du fait de son utilisation quotidienne en obstétrique et chirurgie obstétricale. Le rapport bénéfice/risque de cette recherche serait donc à priori favorable pour les patientes.

III. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

III.1.OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal est de montrer une diminution du taux de rétention placentaire complète et/ou de la nécessité d'une délivrance artificielle avec l'utilisation de 10 UI d'oxytocine IV à l'expulsion fœtale dans les IMG entre 14 et 28 SA.

III.2.OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires sont de montrer :

- une diminution des rétentions placentaires partielles
- une diminution des interventions à type de révision utérine
- une diminution de la nécessité d'un curetage utérin évacuateur
- une amélioration de l'obtention de la vacuité utérine à l'échographie après la délivrance (spontanée ou manuelle)
- une diminution des pertes sanguines : comparaison des pertes sanguines dans les 2 groupes
- une diminution de l'incidence de l'hémorragie du post-partum (HPP) entre les 2 groupes

POPULATION ET METHODE

I. SCHEMA DE LA RECHERCHE

Il s'agissait d'une étude monocentrique, prospective randomisée sans insu comparant la délivrance dirigée *versus* l'absence de délivrance dirigée dans les IMG entre 14 et 28 SA.

Le CPP saisi le 28 octobre 2015 a répondu que « *cette étude observationnelle d'analyse des pratiques professionnelles afin d'uniformiser ces dernières et de diminuer les rétentions placentaires était hors du champ des dispositions du code de la santé publique régissant la recherche biomédicale et les soins courants* ». Une réponse ultérieure a été redonnée le 9 juin 2016 expliquant que « *à la lecture attentive de votre projet, cette recherche est bien une recherche biomédicale puisqu'un traitement est utilisé (oxytocine), même si il est utilisé en « pratique courante » dans votre recherche* ».

II. CRITERES D'ELIGIBILITE

II.1.MODALITES DE RECRUTEMENT

Les participantes étaient recrutées dans le service de gynécologie-obstétrique de la maternité du centre Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux.

Toutes les patientes devaient signer un consentement éclairé ou fiche de non opposition.

Les inclusions ont débuté en novembre 2015. La durée prévue de l'étude était de 2 ans ou plus si besoin, afin d'atteindre le nombre de sujets nécessaires.

II.2.CRITERES D'INCLUSION

- Patiente de plus de 18 ans
- Prise en charge pour une IMG entre 14 et 28SA
- Patiente affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

- Consentement libre, éclairé et écrit signé par la participante et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessaire à la recherche).

II.3.CRITERES DE NON INCLUSION

- Mort fœtale in utéro
- Patiente mineure
- Maladie cardiovasculaire préexistante
- Contre-indications à l'utilisation d'oxytocine telles que listées dans le RCP.

III. METHODES POUR LA RANDOMISATION

La liste de randomisation était établie avant le début de la recherche. Les effectifs des deux groupes de traitement étaient équilibrés.

IV. DEROULEMENT DE L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE

La stratégie d'IMG était la suivante :

Stratégie d'IMG à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux en vigueur en 2015 et 2017

	UTERUS NON CICATRICIEL	UTERUS CICATRICIEL
J0	<ul style="list-style-type: none"> • Consultation, explication du protocole ANDDROID • 1 comprimé (cp) de mifépristone 	<ul style="list-style-type: none"> • Consultation, explication du protocole ANDDROID • 3 cp de mifépristone
J1	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'intervention 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 cp de mifépristone • pose de Dilapans (1 à 3) +/- antalgiques
J2	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusion dans le protocole randomisation • 2cp de Misoprostol intra vaginal toutes les 4h jusqu'à l'expulsion fœtale • Délivrance +/- dirigée selon la randomisation 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusion dans le protocole, randomisation • 1cp de Misoprostol intra vaginal toutes les 4h jusqu'à l'expulsion fœtale • Délivrance +/- dirigée selon la randomisation

Le tableau suivant résume le parcours des patientes tout au long de l'interruption médicale de grossesse.

Tableau récapitulatif du suivi des participantes

	Pré inclusion T -H48	Inclusion T 0	Visite post délivrance T H1
Explication du protocole	✓	✓	
Fiche de non opposition (signée de novembre 2015 à août 2016), consentement éclairé (signé de septembre 2016 à octobre 2017)		✓	
Examen clinique en SDN		✓	✓
Examens para cliniques : Echographie de vacuité (R) par le médecin de garde en SDN			✓

SDN : salle de naissance

V. TRAITEMENT(S) DE LA RECHERCHE

V.1.TRAITEMENT A L'ETUDE (28)

Le traitement expérimental était l'oxytocine SYNTOCINON® présenté sous forme d'ampoule injectable de 1 ml contenant 5 UI d'oxytocine (forme commerciale utilisée, voir RCP). La préparation des injections était réalisée par les sages-femmes en salle de naissance : 2 ampoules soit 2ml soit 10 UI de SYNTOCINON® dans une perfusion de NaCl de 50 ml perfusées sur 1 minute.

V.2.GROUPE DE COMPARAISON

Il n'y avait pas de traitement dans le groupe de comparaison : comparaison à une attitude expectative, maximum 30 minutes sous réserve de l'absence de saignements.

En cas d'absence de délivrance spontanée dans les 30 minutes, une délivrance artificielle manuelle était réalisée.

La délivrance artificielle se faisait en salle d'accouchement sous péridurale. Si l'analgésie était insuffisante : passage au bloc opératoire pour renforcement de l'anesthésie ou si impossibilité de délivrance artificielle manuelle, réalisation d'un curetage au bloc opératoire sous anesthésie générale.

VI. TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIES

VI.1. TRAITEMENTS/PROCEDURES ASSOCIES

Une surveillance tensionnelle et de la fréquence cardiaque était systématiquement réalisée après l'expulsion fœtale et donc après l'injection éventuelle du SYNTOCINON®.

En cas d'hémorragie du post-partum immédiat un remplissage vasculaire était réalisé par un soluté de remplissage dont le choix était laissé à la discrétion de l'anesthésiste (10).

Une perfusion de SYNTOCINON® était ajoutée afin d'obtenir une meilleure rétraction utérine.

En cas d'échec du SYNTOCINON® et de persistance des saignements une mise sous sulprostone (NALADOR®) pouvait s'avérer nécessaire.

Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation du NALADOR® après l'utilisation du Syntocinon®. Il s'agit des dernières recommandations sur la prise en charge de l'hémorragie du post-partum(10).

Une échographie de vacuité utérine par voie sus-pubienne était réalisée après la délivrance spontanée ou manuelle.

L'évaluation des pertes sanguines était réalisée de façon systématique à la fin de la procédure.

VII. CRITERES DE JUGEMENT

VII.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal était le taux de rétention placentaire défini par l'absence de délivrance à 30 minutes et/ou la nécessité d'une délivrance artificielle.

VII.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES :

- Nécessité d'une intervention manuelle à type de révision utérine
- Nécessité d'une intervention instrumentale à type de curetage
- Nécessité d'une chirurgie d'hémostase
- Evaluation des pertes sanguines
- Survenue d'une hémorragie du post-partum (HPP) définie par des pertes sanguines supérieures à 500 ml (10)
- Nécessité d'une transfusion sanguine
- Durée d'hospitalisation
- Nécessité d'une hospitalisation dans le mois suivant l'IMG

VIII. ASPECTS STATISTIQUES

VIII.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ECHANTILLON

L'injection d'oxytocine pourrait permettre de réduire les rétentions placentaires dans les interruptions médicales de grossesse (IMG).

Dans le cadre de cette recherche, on s'attendait à observer 35 % de rétentions placentaires dans le groupe sans traitement et 10 % dans le groupe oxytocine en se basant sur notre étude rétrospective préalable à la maternité de Bordeaux et sur l'étude australienne comparant oxytocine, misoprostol et absence de traitement (13).

Pour une puissance à 80% et un risque alpha à 10%, l'effectif est de 43 patientes par groupe, soit 86 patientes au total.

VIII.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

L'analyse principale a été effectuée en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire que toutes les patientes randomisées étaient incluses dans l'analyse du groupe dans lequel elles avaient été initialement randomisées. Toutes leurs données étaient utilisées quels que soient les changements de prise en charge au cours de la recherche.

Les données ont été recueillies dans un tableau Excel. Les variables qualitatives ont permis de décrire les patientes en termes d'effectif et de pourcentage des différentes modalités. Les variables quantitatives ont permis le calcul de moyennes et écarts types en dehors des pertes sanguines exprimées en médiane et quartile 1 et 3 en raison d'une grande dispersion des valeurs.

Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Student et en cas d'effectif inférieur à 30 par le test de Mann Whitney. Pour les variables qualitatives, les comparaisons ont été effectuées avec un test du Chi2.

Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel TGV STAT en fixant un seuil de significativité statistique à 5%.

RÉSULTATS

I. POPULATION DE L'ETUDE

Les inclusions se sont déroulées d'octobre 2015 à octobre 2017. La figure ci-dessous représente la population de l'étude (figure 1).

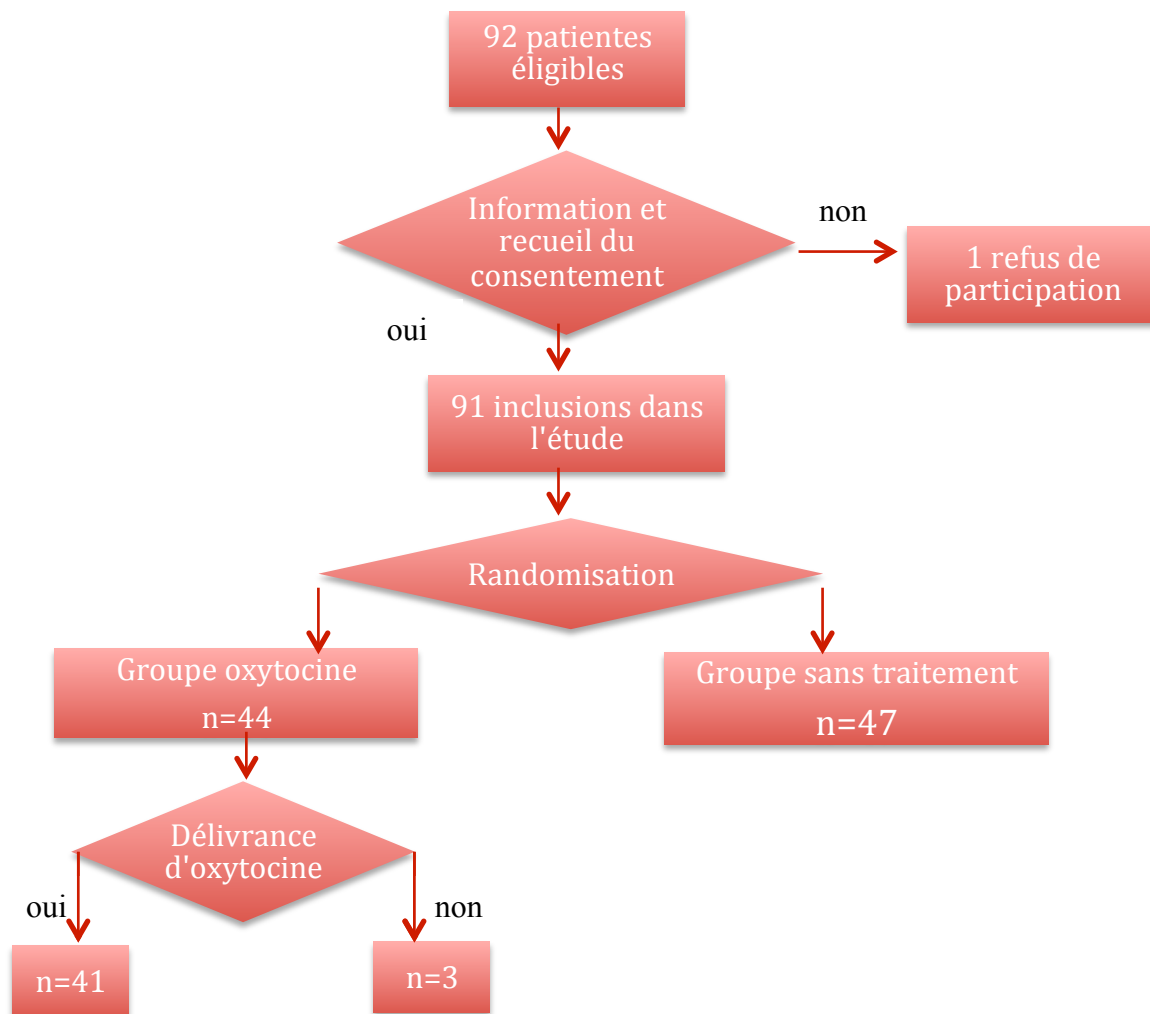


Figure 1 : Diagramme de flux : étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) de 2015 à 2017

Trois patientes du groupe oxytocine n'ont pas pu recevoir le traitement prévu : deux en raison de l'expulsion concomitante du fœtus et du placenta. Une autre en raison d'une rupture utérine en cours de travail ayant nécessité une césarienne en urgence. Comme précisé en méthode, l'analyse sera néanmoins réalisée en intention de traiter sur 44 patientes dans le groupe 1 et 47 dans le groupe 2.

II. CARACTERISTIQUES MATERNELLES

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme d'âge, de gestité, de parité, d'utérus cicatriciel ou d'indice de masse corporelle (IMC) (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques maternelles : étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux sur 91 patientes portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) de 2015 à 2017

Caractéristiques maternelles	Population totale n=91		Groupe oxytocine n=44		Groupe sans traitement n=47		p
	moy (et)	n(%)	moy(et)	n(%)	moy (et)	n(%)	
Age (années)	31,3 (6,2)		32,3 (6,1)		30,3 (6,2)		0,12
	<25	15 (16%)		5 (11%)		10 (21%)	
	25-34	49 (54%)		25 (57%)		24 (51%)	
	≥35	27 (30%)		14 (32%)		13 (28%)	
Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m2)	24,5 (5 ,2)		25,1 (5 ,4)		22,5 (3,4)		0,3
Tabagisme actif		19 (21%)		8 (8%)		11 (23%)	0,54
Gestité	2 ,4 (1,4)		2,6 (1,7)		2,3 (1)		0,24
Parité	0,9 (1,1)		1,1 (1,3)		0,7 (0,8)		0,17
Antécédent d'accouchement voie basse:							
	aucun	53 (58%)		25 (57%)		28 (60%)	
	au moins 1	38 (42%)		19 (43%)		19 (40%)	
Utérus cicatriciel		14 (15%)		5 (11%)		9 (19%)	0,3
Antécédent de curetage		15 (17%)		8 (8%)		7 (15%)	0,67

III. CARACTERISTIQUES DES INTERRUPTIONS MEDICALES DE GROSSESSE

Dans l'ensemble de la population le terme moyen des IMG était de 22,6 semaines d'aménorrhée sans différence entre les 2 groupes (tableau 2). La proportion de patientes dans les différents sous-groupes de termes était également comparable (p=0,2).

Tableau 2 : Caractéristiques des IMG: étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux sur 91 patientes portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) de 2015 à 2017

Caractéristiques des IMG	Groupe oxytocine n=44		Groupe sans traitement n=47		p
	moy (et)	n(%)	moy (et)	n(%)	
Réalisation d'un foeticide		26 (59%)		25 (53%)	0,65
Motif d'IMG* :					
Cause fœtale		34 (77%)		37 (79%)	0,87
Cause placentaire		4 (9%)		6 (13%)	0,57
Rupture prématurée des membranes		7 (16%)		3 (6%)	0,2
Sauvetage maternel		4 (9%)		0	0,03
Terme de l'IMG					
Semaines d'aménorrhée (SA)	22,7(3, 3)		22,5 (3,4)		0,54
Groupe de termes (SA) :					0,2
<17SA		3 (7%)		3 (6%)	
17-20SA		8 (18%)		10 (21%)	
21-24SA		20 (45%)		12 (26%)	
25-28SA		13 (30%)		22 (47%)	

* plusieurs motifs possibles

Le principal motif d'IMG était les causes fœtales, sans différence entre les 2 groupes. On remarque que 4 IMG ont eu lieu pour sauvetage maternel dans le groupe oxytocine et aucune dans le groupe sans traitement (figure 2).

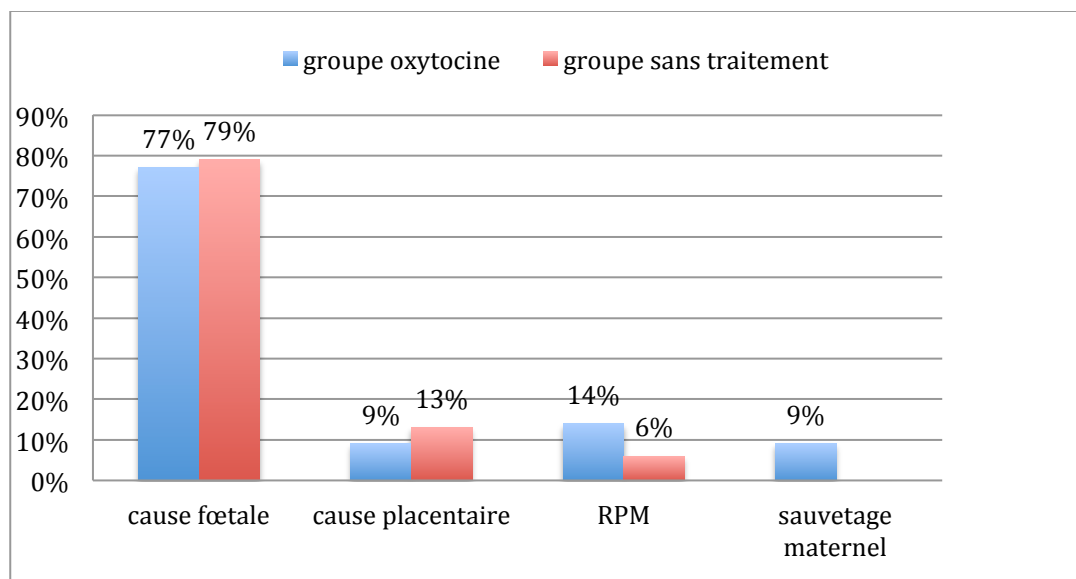


Figure 2 : Proportion de patientes selon les différentes causes d'IMG dans les deux groupes : étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux sur 91 patientes portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) entre 2015 et 2017

RPM : rupture prématurée des membranes

IV. CARACTERISTIQUES DE LA DELIVRANCE ET DU TRAVAIL

IV.1. LA DELIVRANCE

Concernant le critère de jugement principal, en considérant la seule modalité rétention placentaire complète *versus* son absence (rétention placentaire partielle ou délivrance spontanée complète), le taux de rétention placentaire complète était trois fois plus bas dans le groupe oxytocine (5/44 soit 11%) que dans le groupe sans traitement (14 /47 soit 30%, $p=0,04$) (figure 3) (tableau 3).

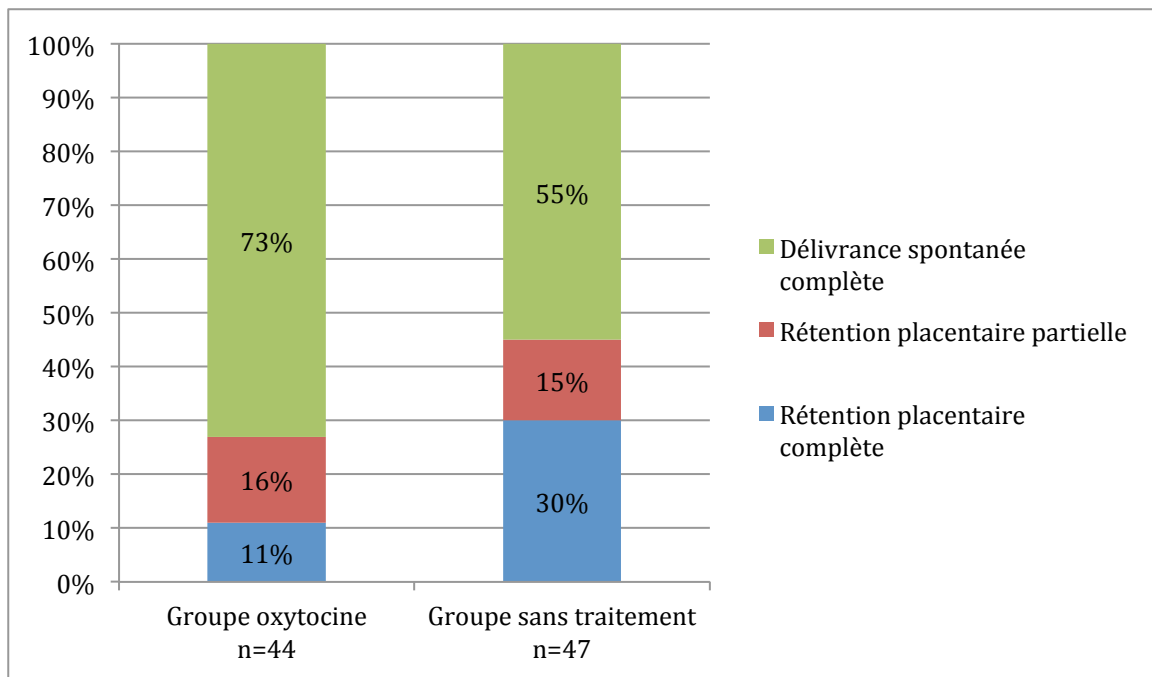


Figure 3 : Proportion de patientes selon les différents modes de délivrance dans les 2 groupes: étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux sur 91 patientes portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) de 2015 à 2017

Tableau 3 : Caractéristiques de la délivrance dans les 2 groupes : *étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux sur 91 patientes portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) de 2015 à 2017*

Caractéristiques de la délivrance	Groupe oxytocine n=44 n (%)	Groupe sans traitement n=47 n (%)	p
Délivrance spontanée complète	32 (73%)	26 (55%)	0,38
Rétention placentaire partielle	7 (16%)	7 (15%)	0,86
Rétention placentaire complète	5 (11%)	14 (30%)	0,03

Caractéristiques des patientes en âge	Groupe oxytocine n=44 âge (années)	Groupe sans traitement n=47 âge (années)	p
Délivrance spontanée complète	31	30	
Rétention placentaire partielle	34	28	
Rétention placentaire complète	38	41	

La moyenne d'âge des patientes ayant eu une rétention placentaire complète dans le groupe oxytocine et dans le groupe sans traitement n'était pas significativement différente (38ans vs 41ans, p=0,1).

Dans les deux groupes, les patientes étaient plus jeunes lorsque la délivrance a été spontanée et complète (31 ans dans le groupe oxytocine et 30ans dans le groupe sans traitement). Elles étaient d'un âge plus avancé lorsqu'il y avait eu une rétention placentaire complète (38 ans dans le groupe oxytocine et 41ans dans le groupe sans traitement).

IV.2. RETENTION PLACENTAIRE COMPLETE EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES MATERNELLES ET D'IMG

Le tableau 4 décrit la fréquence de la rétention placentaire complète selon différentes catégories d'âge, de contexte obstétrical, de terme et de motif d'IMG.

Tableau 4 : Rétention placentaire complète dans les sous-groupes d'âge, de nombre d'accouchement voie basse (AVB), de terme et de motif d'IMG : *étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux sur 91 patientes portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) de 2015 à 2017*

Sous groupes (effectifs N)	Rétention placentaire complète Groupe oxytocine n/N(%)	Rétention placentaire complète Groupe Sans traitement n/N(%)
Effectif total	5 / 44 (11%)	14 / 47 (30%)
Age (années)		
<25	0/5	3/10 (30%)
25-34	1/25 (4%)	5/24 (21%)
≥35	4/14 (29%)	6/13 (46%)
Utérus cicatriciel	1/5 (20%)	5/9 (56%)
Nombre d'AVB :		
0	2/25 (8%)	9/28 (32%)
≥1	3/19 (16%)	5/19 (26%)
Terme (SA) :		
<17SA	1/3 (33%)	3/3 (100%)
17-20SA	0/8	4/10 (40%)
21-24SA	3/20 (15%)	4/12 (33%)
25-28SA	1/13 (8%)	3/22 (14%)
Motif d'IMG* :		
Cause fœtale	2/34 (6%)	12/37 (32%)
Cause placentaire	2/4 (50%)	0/6
Rupture prématurée des membranes	2/7 (29%)	2/3 (67%)
Sauvetage maternel	1/4 (25%)	0

* plusieurs motifs possibles

Il ressort de ce tableau que plus l'âge maternel augmente plus le taux de rétention placentaire est important dans les 2 groupes. On remarque que dans le groupe oxytocine, la quasi totalité des rétentions placentaires complètes a eu lieu chez les patientes d'âge supérieur ou égal à 35 ans. On constate cependant une diminution du taux de rétention placentaire dans toutes les tranches d'âge avec l'utilisation de l'oxytocine.

Les fréquences calculées dans le tableau (n/N) le sont parfois sur des effectifs très faibles ce qui nous conduit à présenter davantage les effectifs que les pourcentages.

L'oxytocine semblerait réduire le taux de rétention placentaire quelque soit le contexte obstétrical (utérus cicatriciel, antécédent ou non d'un ou plusieurs d'accouchements voie basse).

Avant 17 SA, on constate que les 3 personnes du groupe sans traitement ont toutes connu une rétention placentaire complète contre 1 sur 3 dans le groupe oxytocine. Le taux de rétention placentaire a été divisé par trois avec le traitement tout en soulignant que les effectifs dans les sous-groupes étaient très faibles.

De même, dans le sous-groupe 17-20 SA on retrouve 4 patientes sur 10 ayant présenté une rétention placentaire complète dans le groupe sans traitement et aucune parmi les 8 dans le groupe oxytocine.

IV.3. DELAI EXPULSION FŒTALE-DELIVRANCE

Dans ce paragraphe, nous décrivons d'autres caractéristiques du travail et de la délivrance que sont le nombre de comprimés de misoprostol nécessaires à l'expulsion fœtale, la durée du travail et le délai expulsion fœtale-délivrance.

Tableau 5 : Caractéristiques du travail : étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux sur 91 patientes portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) de 2015 à 2017

Caractéristiques du travail	Groupe oxytocine n=44 moy (et)	Groupe sans traitement n=47 moy (et)	p
Nombre total de comprimés de misoprostol	5,11 (2,4)	4 (2,2)	0,03
Délai 1^{er} misoprostol-expulsion (heures)	9,6 (5,8)	8,2 (5,5)	0,23
Délai expulsion-délivrance (minutes)	9,4 (12,1)	13 (10,6)	0,14

Il y avait significativement plus de comprimés de misoprostol donnés dans le groupe oxytocine que dans le groupe sans traitement ($p=0,03$) sans différence significative en terme de délai entre le premier comprimé de misoprostol reçu et l'expulsion fœtale.

L'injection d'oxytocine semblait raccourcir le délai expulsion fœtale-délivrance avec un délai moyen de 9,4 minutes dans le groupe oxytocine et 13 minutes dans le groupe sans traitement mais la différence n'était pas significative ($p=0,14$).

IV.4. CARACTERISTIQUES POST DELIVRANCE

Nous allons trouver dans les tableaux suivants, les critères de jugements secondaires présentés dans la partie méthode.

Tableau 6 : Caractéristiques post-délivrance : étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux sur 91 patientes portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) de 2015 à 2017

Caractéristiques post-délivrance	Groupe oxytocine n= 44 moy(e-t) n(%) med(q1-3)	Groupe sans traitement n= 47 moy(e-t) n(%) med(q1-3)	p
Echographie de vacuité réalisée	40 (91%)	36 (77%)	0,31
Vacuité échographique	38 (95%)	31 (86%)	
Rétention échographique nécessitant une révision utérine	2 (4%)	5 (11%)	
Révisions utérines réalisées avant échographie sur suspicion clinique de rétention	5 (11%)	2 (4%)	
Curetage utérin	1 (2%)	2 (4%)	0,53
Chirurgie d'hémostase	1 (2%)	0 (0%)	0,48
Pertes sanguines (millilitres)	50 (50–150)	100(50-200)	0,02
Hémorragie du post-partum (HPP)	2 (4%)	5 (11%)	0,44
Transfusion	1 (2%)	1 (2%)	1
Durée Hospitalisation (jours)	2, 3 (1,5)	2,1 (1,5)	0,12
Hospitalisation le mois suivant	3 (7%)	1 (2%)	0,27

- **Révision utérine/ curetage utérin**

Il n'y avait pas de différence significative en terme de rétention placentaire partielle ou de nécessité de révision utérine dans les 2 groupes (14% vs 15%, p=0,86).

Trois curetages ont été réalisés (1 vs 2, p=0,53), tous pour échec de délivrance artificielle.

- **Pertes sanguines**

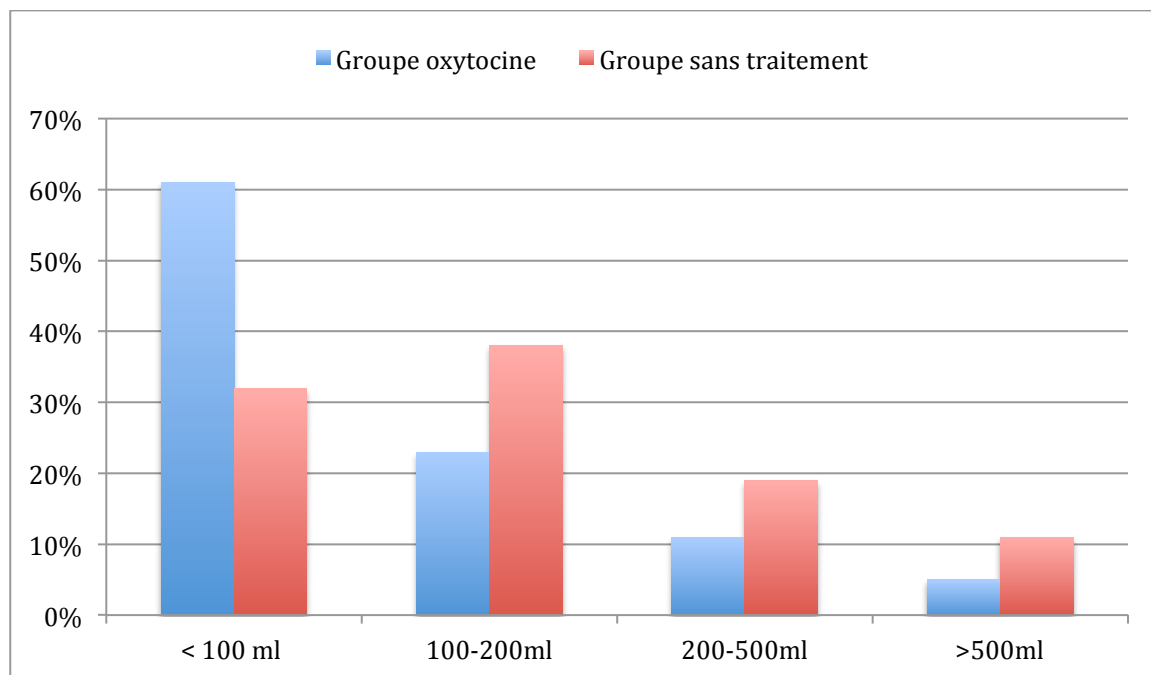


Figure 4 : Proportion de patientes selon le volume des pertes sanguines dans les 2 groupes : étude menée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux sur 91 patientes portant sur la délivrance dans les IMG entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) de 2015 à 2017

Les patientes ayant eu des pertes sanguines inférieures à 100ml sont nettement plus nombreuses dans le groupe oxytocine que dans le groupe sans traitement (61% vs 32%). A l'inverse, les HPP sont deux fois plus nombreuses dans le groupe sans traitement (5% vs 11%) (figure4).

Sans tenir compte de la patiente ayant eu une hémorragie du post-partum à 5,5 litres dans le groupe oxytocine, la moyenne y était de 108 millilitres (ml) contre 193 ml dans le groupe sans traitement. En tenant compte de cette patiente, la moyenne dans le groupe oxytocine était de 230 millilitres.

Une hystérectomie d'hémostase a été réalisée dans le groupe oxytocine chez cette patiente en raison d'une hémorragie du post-partum avec échec de délivrance artificielle. Un placenta percreta a été diagnostiqué au cours de la laparotomie. Les pertes sanguines étaient de 5,5 litres. Aucune chirurgie d'hémostase n'a été réalisée dans le groupe sans traitement ($p=0,48$).

- **Données échographiques et d'hospitalisation**

Nous parlons toujours de critères de jugement secondaires.

76 des 91 patientes ont bénéficié d'une échographie de vacuité utérine post-délivrance sans différence entre les 2 groupes. Si une délivrance artificielle ou un curetage était réalisée, l'échographie était faite après celle-ci. La vacuité utérine a été affirmée par l'échographie pour 95% de ces patientes dans le groupe oxytocine contre 86% dans le groupe sans traitement ($p=0,25$). En cas de rétention échographique, une révision utérine était réalisée : 2 (4%) ont été réalisées dans le groupe oxytocine *versus* 5 (11%) dans le groupe sans traitement ($p=0,44$).

La durée d'hospitalisation était en moyenne de 2,2 jours pour la totalité des patientes sans différence entre les 2 groupes (2,3 vs 2,1, $p=0,12$).

Quatre patientes ont nécessité une nouvelle hospitalisation dans le mois suivant l'IMG : 3 (7%) dans le groupe oxytocine et une (2%) dans le groupe sans traitement ($p=0,27$). La principale cause était des métrorragies sur rétention placentaire partielle. Une des patientes a bénéficié d'un curetage utérin, les trois autres ont reçu du misoprostol.

Parmi les 4 patientes réhospitalisées, toutes avaient bénéficié d'une échographie de vacuité utérine. Chez 3 d'entre elles l'échographie avait indiqué vacuité utérine, dont une après délivrance artificielle et révision utérine pour rétention placentaire complète. Pour la dernière, une révision utérine avait dû être réalisée après l'échographie.

V. EVENEMENTS INDESIRABLES

Au cours de l'étude, nous avons observé deux évènements indésirables.

Une patiente a nécessité une hystérectomie d'hémostase. Celle-ci avait été randomisée dans le groupe oxytocine et avait donc reçu 10UI après expulsion foetale. Une HPP sévère était survenue et, devant l'échec de délivrance artificielle, la patiente avait nécessité la réalisation d'une laparotomie en urgence retrouvant un placenta percreta. Cette complication aurait été très certainement observée si elle n'avait pas eu l'injection. En effet, le diagnostic de placenta percreta ou accreta exclut d'emblée la possibilité de délivrance spontanée. Il existe dans cette situation un très haut risque d'HPP et de devoir recourir à hystérectomie d'hémostase (32). En cas de forte suspicion de diagnostic en période anténatale, une césarienne est alors presque toujours réalisée.

Une autre patiente a présenté une rupture utérine en cours de travail nécessitant une césarienne en urgence. Le traitement avait pu être conservateur. Celle-ci avait été randomisée dans le groupe oxytocine. La rupture ayant eu lieu avant l'expulsion foetale, le traitement n'avait pas été effectué. La complication n'est donc pas imputable à l'oxytocine.

DISCUSSION

I. LIMITES DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée à la maternité Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux. Cette donnée pourrait être considérée comme un biais de sélection des patientes cependant, le CHU de Bordeaux concentre la grande majorité des IMG de la région. De plus, elle a été réalisée en ouvert. Un placebo aurait pu être utilisé mais soulignons que nos critères de jugement sont objectifs.

L'effectif de notre étude est un peu faible. Il avait été calculé pour obtenir une puissance de 80%. Un effectif supérieur permettrait une plus grande puissance dans les analyses en sous groupe

II. FORCES DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective randomisée. Son caractère monocentrique peut être considéré également comme une force puisque le protocole d'IMG est resté le même au cours des deux années de l'étude.

La puissance statistique était suffisante pour montrer une différence significative avec une réduction de 30 à 11% du taux de rétention placentaire complète.

Enfin, il s'agit d'un protocole simple à mettre en place puisque l'injection d'oxytocine en intra veineuse lente (IVL) est déjà utilisée dans tous les accouchements voie basse à terme d'enfants vivants pour diminuer le risque d'HPP. Il n'y avait donc pas d'apprentissage particulier à réaliser.

III. COMPARAISON A LA LITTERATURE

III.1. CONCERNANT LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

- Rétention placentaire complète

Dans notre étude, l'utilisation de l'oxytocine permettait d'observer 3 fois moins de rétentions placentaires complètes qu'en l'absence de traitement. Ce résultat est retrouvé par l'étude publiée dans l'AJOG en 2009 par Dickinson et *al* (13). Ceux-ci comparaient en effet l'injection de 10UI d'oxytocine *versus* pas de traitement *versus* misoprostol en termes de rétention placentaire. L'oxytocine s'était avérée supérieure aux deux autres prises en charge en termes de réduction de 30% à 10% du taux de rétention placentaire. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée monocentrique conduite sur près de 3 ans. L'étude était menée chez des patientes prises en charge pour une interruption médicale de grossesse entre 14 et 24 semaines d'aménorrhée. 251 patientes avaient été randomisées en trois groupes : celles recevant 10 unités d'oxytocine IV après expulsion fœtale, celles recevant 600 microgramme (μg) de misoprostol per os et celles ne recevant aucun traitement. Il n'y avait par contre pas de différence entre misoprostol et absence de traitement.

Quibel et *al* en 2016 se sont intéressés à l'association oxytocine - misoprostol per os. Ils montraient une absence de réduction du taux d'hémorragie du post-partum et même une augmentation d'effets indésirables avec l'utilisation du misoprostol (29). Il s'agissait d'une étude prospective randomisée multicentrique en double aveugle chez des patientes accouchant après 36 SA. Chaque patiente recevait une injection d'oxytocine associée à 400 μg de misoprostol per os ou un placebo selon la randomisation. 1721 patientes ont été incluses. Le taux d'HPP dans le groupe oxytocine + misoprostol était de 8,4% contre 8,3% dans le groupe oxytocine + placebo ($p=0,98$). Les effets adverses de l'association avec le misoprostol étaient l'hyperthermie (30,4% *versus* 6,3%, $p<0,001$) et les tremblements 10,8% *versus* 0,6%, $p<0,001$).

- Délai d'attente d'une délivrance spontanée

Dans notre étude, un délai de 30 minutes était admis avant de parler de rétention placentaire complète. Ce délai est très différent selon les centres et les pays. Il peut varier de 30 minutes à plus de 4 heures (18). D'après Magann et *al*, le risque d'HPP augmente à partir de 15 minutes après expulsion foetale (26). Il s'agissait d'une étude cas témoins comparant 226 patientes ayant eu une délivrance dans les 15 minutes après la naissance et 226 ayant eu une délivrance après 15 minutes. Le risque d'HPP était significativement plus bas chez les patientes ayant délivré dans les 15 minutes. Le meilleur délai pour la délivrance serait de moins de 30 minutes. Passé ce délai, on observerait une augmentation des complications infectieuses, hémorragiques et du risque de nécessité d'un curetage utérin (14), (30).

Ces 30 minutes sembleraient donc raisonnables et en accord avec les données de la littérature.

- Influence de l'âge

Dans notre série, l'âge des patientes ayant eu une rétention placentaire complète nous questionne. En effet, leur moyenne d'âge est de 39,5 ans. La question suivante pourrait alors être soulevée : s'agit-il d'une moindre efficacité de l'oxytocine chez les patientes plus âgées et/ou d'une augmentation du risque de rétention placentaire avec l'âge ? Notre étude montre une réduction de plus de moitié du taux de rétention placentaire chez les plus de 35 ans avec l'utilisation de l'oxytocine. Il semblerait donc que le traitement soit efficace également dans ce sous-groupe.

Il est retrouvé dans la littérature que l'âge est un facteur de risque de rétention placentaire. Coviello et *al* ont notamment réalisé une étude observationnelle portant sur 1047 rétentions placentaires ayant compliqué des accouchements après 24SA. Il ressortait de cette publication que l'âge maternel supérieur à 30 ans était un facteur de risque de rétention placentaire (11).

Mentula et *al*, quant à eux, avaient utilisé les données d'une étude prospective randomisée étudiant les résultats après un délai de 1 *versus* 2 jours entre la prise de mifégyne et de mifépristone en termes de risque de curetage utérin dans des IMG au second trimestre. Ils avaient identifié un âge supérieur à 24 ans comme facteur de risque de besoin de curetage utérin dans cette situation (OR 2,4, IC95% 1,1-5,3) (16). Ces données pourraient donc expliquer dans notre série la prédominance des rétentions placentaires chez les patientes de plus de 35 ans. Cependant, nos effectifs dans les sous-groupes sont trop faibles pour conclure et ces résultats nécessiteraient d'être étayés par des études à plus grande échelle.

- Influence du terme

Les rétentions placentaires complètes se retrouvent dans tous les sous-groupes de terme. Nous remarquons en effet 100% de rétention placentaire avant 17 SA dans le groupe sans traitement. L'oxytocine permet de baisser ce taux à 33% ce qui reste malgré tout important. Cette tendance est retrouvée dans la littérature avec un risque accru de rétention placentaire pour les termes précoces et en particulier avant 17 SA. De façon plus générale, plus l'IMG est réalisée tôt, plus le risque de rétention placentaire augmente (20),(15). Lo et *al* ont notamment réalisé une étude rétrospective sur 280 IMG au second trimestre. Ils retrouvaient que les IMG réalisées avant 17 SA étaient associées à un risque accru de rétention placentaire OR 2,2 ; IC95% (1,07 - 4,61), $p=0,032$) en comparaison à celles réalisées après 20SA.

- Délai de l'injection

L'injection d'oxytocine était faite le plus rapidement possible après l'expulsion fœtale. Nous n'avons pas étudié l'influence du moment précis de l'injection d'oxytocine sur le taux de rétention placentaire. Il semblerait que celui-ci n'ait pas d'influence d'après Soltani et *al* sans toutefois retrouver beaucoup d'études robustes à ce sujet. Une méta analyse s'est intéressée à

l'efficacité de différentes molécules en termes de réduction du nombre de délivrances artificielles une fois le diagnostic de rétention placentaire posé. Les traitements à l'épreuve étaient l'oxytocine, les prostaglandines et la nitroglycérine. D'après cette méta analyse, aucun de ces traitements ne permettrait une réduction des délivrances artificielles lorsqu'ils sont administrés 30 minutes après la naissance. Il paraîtrait donc inutile de réaliser l'injection d'oxytocine une fois le diagnostic de rétention placentaire posé (22).

III.2. CONCERNANT LES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- Délai expulsion fœtale - délivrance

Notre étude n'a pas permis de montrer une différence significative entre les deux groupes en terme de délai expulsion-délivrance. Une tendance à baisser ce délai a toutefois été retrouvée. Dans la littérature, l'injection de prostaglandine IM diminuerait ce délai par rapport au misoprostol rectal d'après Sundaram et *al*. Cependant, ils autorisaient un maximum de 2h pour l'obtention d'une délivrance spontanée (9). L'injection de prostaglandine dans cette étude permettait de réduire le délai de 89 à 49 minutes. Carlan et *al* montraient également un raccourcissement de ce paramètre sous l'effet des prostaglandines IM versus un placebo avec le même ordre de valeurs que l'étude précédente (23). Il s'agissait d'une étude prospective randomisée en double aveugle comparant l'efficacité du 15-méthyl prostaglandine F2 alpha *versus* un placebo en terme de délai pour l'obtention d'une délivrance spontanée. Il y avait une réduction significative avec les prostaglandines (40 *versus* 92,5 minutes, $p=0,02$). Le misoprostol per os serait inutile dans cette situation d'après Leader et *al* (24).

- Pertes sanguines

D'après nos résultats, les pertes sanguines seraient diminuées sous l'effet de l'oxytocine. Ce résultat est retrouvé par Dickinson et *al* en 2009 qui ont également montré une diminution significative des saignements mais également du nombre d'HPP avec ce même traitement. Dans notre étude, le taux d'HPP n'est cependant pas différent entre les deux groupes. Toutefois, les deux hémorragies du post-partum survenues dans le groupe oxytocine et décrites dans la partie « évènements indésirables » ne semblent pas liées au traitement. L'une parce que la patiente n'avait pas reçu l'oxytocine et l'autre parce que la patiente présentait un placenta accreta. Il serait alors possible que l'oxytocine réduise également le nombre d'HPP. Cette donnée aurait probablement pu être étayée par la poursuite de notre étude.

- Echographie de vacuité utérine

L'échographie de vacuité a été réalisée chez 84% de nos patientes. La raison de son absence de réalisation chez 16% d'entre elles semblait être l'indisponibilité du médecin de garde. Dans notre étude, 3 des 4 patientes ayant été réhospitalisées pour rétention placentaire avaient bénéficié d'une échographie concluant à une vacuité utérine. La question de l'interprétation initiale et de la sensibilité de cet examen est posée par notre étude. De Vries et *al* retrouvaient des éléments encourageant concernant cet examen dans cette situation avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 88%. Ils retrouvaient 25% de faux positifs et 8% de faux négatifs (30). Une autre étude menée par Shen et *al* montrerait que l'échographie est certes un bon examen pour affirmer la présence de matériel intra utérin mais un examen décevant pour faire une différence entre une rétention placentaire et une hématométrie (31).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans notre étude, après utilisation d'oxytocine, le taux de rétention placentaire dans les IMG au deuxième trimestre est divisé par 3 mais il persiste 11% de rétentions placentaires complètes. Ce taux reste bien supérieur à celui retrouvé dans les accouchements d'enfants vivants. Les rétentions placentaires restantes sont principalement observées dans le sous-groupe de patientes d'âge supérieur à 35 ans et dans le sous-groupe de patientes ayant eu une IMG à un terme inférieur à 17 SA. Il ressort donc de notre étude et à la lumière des données de la littérature que l'âge avancé et le terme précoce seraient des facteurs de risque de rétention placentaire après une IMG au deuxième trimestre. Une information adaptée des patientes présentant ces facteurs de risque pourrait être alors pertinente et une vigilance accrue au moment de la délivrance serait alors nécessaire. L'âge n'est pas un facteur que l'on peut modifier et il n'est pas éthiquement envisageable de proposer aux patientes d'attendre un terme plus avancé pour réaliser leur IMG. Ainsi, d'autres études étudiant le rôle de l'oxytocine chez ces patientes d'âge avancé et à terme précoce seraient nécessaires. Des facteurs comme la dose ou le moment précis de l'injection pourraient peut-être permettre une optimisation de son efficacité dans ces situations.

L'autre point important qui nécessiterait d'être approfondi est l'échographie de contrôle permettant de documenter la vacuité utérine. En effet, nos résultats sont très différents de la littérature. Nos critères échographiques permettant d'affirmer la vacuité utérine devraient probablement être mieux définis et l'apprentissage des professionnels amélioré.

L'étude pourrait enfin être poursuivie dans le temps afin d'obtenir une plus grande population et donc une plus grande puissance notamment dans les analyses en sous-groupes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Hum Reprod Update*. févr 2007;13(1):37-52.
2. Ho PC, Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Gómez Ponce de León R, Mittal S, Tang OS. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. déc 2007;99 Suppl 2:S178-181.
3. Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD005216.
4. Goldberg AB, Fortin JA, Drey EA, Dean G, Lichtenberg ES, Bednarek PH, et al. Cervical Preparation Before Dilation and Evacuation Using Adjunctive Misoprostol or Mifepristone Compared With Overnight Osmotic Dilators Alone: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. sept 2015;126(3):599-609.
5. Bracken H, Ngoc NTN, Schaff E, Coyaji K, Ambardekar S, Westheimer E, et al. Mifepristone followed in 24 hours to 48 hours by misoprostol for late first-trimester abortion. *Obstet Gynecol*. avr 2007;109(4):895-901.
6. Mentula M, Suhonen S, Heikinheimo O. One- and two-day dosing intervals between mifepristone and misoprostol in second trimester medical termination of pregnancy--a randomized trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. oct 2011;26(10):2690-7.
7. Milani F, Sharami SH, Arjmandi S. Comparison of sublingual and vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy terminations. *J Fam Reprod Health*. mars 2014;8(1):41-4.

8. von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Nguyen TMH, Marions L, Okoiev G, et al. Comparison of vaginal and sublingual misoprostol for second trimester abortion: randomized controlled equivalence trial. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2009;24(1):106-12.
9. Sundaram S, Diaz JP, González-Quintero VH, Verma U. Rectal misoprostol vs 15-methyl prostaglandin F2alpha for retained placenta after second-trimester delivery. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2009;200(5):e24-26.
10. Les hémorragies du post-partum: recommandations pour la pratique clinique – Texte des recommandations (texte court).
11. Coviello EM, Grantz KL, Huang C-C, Kelly TE, Landy HJ. Risk factors for retained placenta. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2015;213(6):864.e1-864.e11.
12. Weeks AD. The Retained Placenta. *Afr Health Sci.* août 2001;1(1):36-41.
13. Dickinson JE, Doherty DA. Optimization of third-stage management after second-trimester medical pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2009;201(3):303.e1-7.
14. Childress KMS, Holloran-Schwartz MB, Wuebker H, Gavard J, Blaskiewicz R. The third stage of labor: a study of outcomes in the second trimester of pregnancy. *J Reprod Med.* août 2014;59(7-8):348-54.
15. Romero R, Hsu YC, Athanassiadis AP, Hagay Z, Avila C, Nores J, et al. Preterm delivery: a risk factor for retained placenta. *Am J Obstet Gynecol.* sept 1990;163(3):823-5.
16. Mentula M, Heikinheimo O. Risk factors of surgical evacuation following second-trimester medical termination of pregnancy. *Contraception.* août 2012;86(2):141-6.
17. van der Knoop BJ, Vandenberghe G, Bolte AC, Go ATJI. Placental retention in late first and second trimester pregnancy termination using misoprostol: a retrospective analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* août 2012;25(8):1287-91.

18. Green J, Borgatta L, Sia M, Kapp N, Saia K, Carr-Ellis S, et al. Intervention rates for placental removal following induction abortion with misoprostol. *Contraception*. oct 2007;76(4):310-3.
19. Soltani H, Hutchon DR, Poulouse TA. Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD006173.
20. Lo TK, Lau WL, Lai FK, Lam H, Tse HY, Leung WC, et al. The effect of gestational age on the outcome of second-trimester termination of pregnancies for foetal abnormalities. *Prenat Diagn*. juin 2008;28(6):508-11.
21. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD007412.
22. Duffy JMN, Mylan S, Showell M, Wilson MJA, Khan KS. Pharmacologic intervention for retained placenta: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. mars 2015;125(3):711-8.
23. Carlan SJ, Gushwa JP, O'Brien WF, Vu T. Effect of intramuscular 15-methyl prostaglandin F2 alpha after second-trimester delivery. *Obstet Gynecol*. janv 1997;89(1):5-9.
24. Leader J, Bujnovsky M, Carlan SJ, Triana T, Richichi K. Effect of oral misoprostol after second-trimester delivery: a randomized, blinded study. *Obstet Gynecol*. oct 2002;100(4):689-94.
25. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD001808.
26. Magann EF, Lutgendorf MA, Keiser SD, Porter S, Siegel ER, McKelvey SA, et al. Risk factors for a prolonged third stage of labor and postpartum hemorrhage. *South Med J*. févr 2013;106(2):131-5.

27. Kirz DS, Haag MK. Management of the third stage of labor in pregnancies terminated by prostaglandin E2. *Am J Obstet Gynecol.* févr 1989;160(2):412-4.
28. Résumé des caractéristiques du produit, OXYTOCINE MEDAC 5 UI/ml, solution injectable, ANSM - Mis à jour le 31/10/2013
29. Quibel T, Ghout I, Goffinet F, Salomon LJ, Fort J, Javoise S, et al. Active Management of the Third Stage of Labor With a Combination of Oxytocin and Misoprostol to Prevent Postpartum Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* oct 2016;128(4):805-11.
30. de Vries JJ, van der Linden RM, van der Linden HC. Predictive value of sonographic examination to visualize retained placenta directly after birth at 16 to 28 weeks. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* janv 2000;19(1):7-12; quiz 13-14.
31. Shen O, Rabinowitz R, Eisenberg VH, Samueloff A. Transabdominal sonography before uterine exploration as a predictor of retained placental fragments. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* juin 2003;22(6):561-4.
32. Mehrabadi A, Hutcheon JA, Liu S, Bartholomew S, Kramer MS, Liston RM, et al. Contribution of placenta accreta to the incidence of postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* avr 2015;125(4):814-21.

Résumé

Analyse de la délivrance dirigée par oxytocine dans les interruptions médicales de grossesse au deuxième trimestre

Introduction : La rétention placentaire complète complique 30 à 40% des interruptions médicales de grossesse au deuxième trimestre impliquant une augmentation des délivrances artificielles, des curetages utérins et des pertes sanguines ainsi qu'une plus forte morbidité infectieuse.

L'objectif principal était de comparer deux prises en charge de la délivrance dans les interruptions médicales de grossesse entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée afin de diminuer les rétentions placentaires complètes.

Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude prospective randomisée monocentrique sans insu comparant l'injection intra veineuse de 10 unités d'oxytocine après expulsion foetale *versus* l'absence de traitement dans les interruptions médicales de grossesse entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée à la maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine du Centre Hospitalier de Bordeaux. Le critère de jugement principal était le taux de rétention placentaire complète à 30 minutes et/ou la nécessité de délivrance artificielle.

Résultats : 91 patientes ont été incluses d'octobre 2015 à octobre 2017. 47 patientes ont été randomisées dans le groupe oxytocine et 44 dans groupe sans traitement. Le taux de rétention placentaire complète était significativement plus bas dans le groupe oxytocine (11% *versus* 30%, $p=0,03$). Il y avait significativement moins de pertes sanguines dans le groupe avec oxytocine (50ml (50-150) *versus* 100ml (50-200) , $p=0,02$).

Conclusion : L'injection préventive de 10 unités d'oxytocine après expulsion fœtale dans les interruptions médicales de grossesse entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée semblerait diminuer le taux de rétention placentaire et les pertes sanguines.

Mots clés : interruption médicale de grossesse au deuxième trimestre, délivrance, oxytocine, rétention placentaire

Intra-venous administration of oxytocin in management of third stage of labor in second trimester medical termination

Introduction: The placental retention rate is 30 to 40% in second trimester medical pregnancy termination. Placental retention may be associated with increased manual or surgical evacuation of the placenta, increased blood loss and a higher infectious morbidity. Our objective was to compare two methods for third-stage management after medical pregnancy termination between 14 and 28 weeks of gestation in order to decrease placental retention.

Study design: A prospective randomized trial compared two deliverance techniques: 10 units of intra-venous oxytocin and no additional medication after fetal expulsion. It concerned pregnancies between 14 and 28 weeks of gestation at *Aliénor d'Aquitaine maternity of Bordeaux*. The principal criteria of evaluation was the incidence of placental retention defined by the absence of spontaneous expulsion of the placenta within 30 minutes or the necessity of manual evacuation of the placenta.

Results: 91 women were randomly assigned to the groups from October 2015 to October 2017. 47 were assigned to oxytocin group and 44 to non-additional medication group. The placental retention rate was significantly lower in oxytocin group (11% versus 30%, $p=0,03$). Blood loss was significantly lower in oxytocin group (50ml (50-150) versus 100 (50-200), $p=0,02$).

Conclusion: Intra-venous administration of 10 units of oxytocin after fetal delivery in medical pregnancy termination between 14 and 28 weeks of gestation could decrease placental retention and blood loss.

Key-words: second trimester medical termination, third stage labor, oxytocin, placental retention

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.