

Université d'Angers

Unité de formation et de recherche de médecine

École de sages-femmes d'Angers René Rouchy

Les dystocies de démarrage : quelles conséquences pour quelle prise en charge ?

Étude rétrospective comparative unicentrique réalisée au CHU d'Angers
du 01/11/2011 au 01/11/2013

LENOGUE Clément

Sous la Direction du Dr Florence Biquard, Gynécologue-Obstétricien

Année 2013 - 2014

Soutenu le 23 Avril 2014 en vue de l'obtention du Diplôme d'État de sage-femme

Université d'Angers

Unité de formation et de recherche de médecine

École de sages-femmes d'Angers René Rouchy

Les dystocies de démarrage : quelles conséquences pour quelle prise en charge ?

Étude rétrospective comparative unicentrique réalisée au CHU d'Angers
du 01/11/2011 au 01/11/2013

LENOGUE Clément

Sous la Direction du Dr Florence Biquard, Gynécologue-Obstétricien

Année 2013 - 2014

Soutenu le 23 Avril 2014 en vue de l'obtention du Diplôme d'État de sage-femme

Remerciements

- Au Dr Florence Biquard
- À Anne Laure
- À Mme Catherine Gaudin et Mme Cécile Rouillard
- Aux personnes qui m'ont formé au fil des années
- À mes parents
- À mes amies et amis

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e), déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'Internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :

Cet engagement de non plagiat doit être inséré en première page de tous les rapports, dossiers, mémoires.

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE	4
1 INTRODUCTION	5
2 GENERALITES	7
2.1 PHASE DE LATENCE ET PHASE ACTIVE DU TRAVAIL	8
2.1.1 LA PHASE DE LATENCE	8
2.1.2 LA PHASE DE LATENCE PROLONGEE OU DYSTOCIE DE DEMARRAGE	9
2.1.3 LA PHASE ACTIVE	10
2.2 LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DU TRAVAIL : FAUX TRAVAIL ET DYSTOCIE DE DEMARRAGE	11
2.3 ETIOLOGIES	12
2.4 LES PRINCIPES DES PRISE EN CHARGE D'UNE DYSTOCIE DE DEMARRAGE	13
2.4.1 REST THERAPY OU TRAITEMENT PAR LE REPOS	13
2.4.1.1 Alternatives à la Nalbuphine	13
2.4.1.2 Nalbuphine (13,17-22)	13
2.4.1.3 Autres méthodes	14
2.4.2 ACTIVE MANAGEMENT OU TRAVAIL DIRIGE	14
2.4.2.1 L'APD (25-27)	14
2.4.2.2 Le travail dirigé (28,29)	15
3 MATERIELS ET METHODE	17
3.1 PRESENTATION DE L'ETUDE	18
3.1.1 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	18
3.1.2 METHODOLOGIE ET POPULATIONS	18
3.1.2.1 Flow Chart de la première étude	20
3.1.2.2 Flow Chart de la seconde étude	21
3.2 CRITERES D'ÉTUDE ET RECUEIL DE DONNEES	22
3.2.1 CRITERES DE JUGEMENTS PRINCIPAUX	22
3.2.2 CRITERES DE JUGEMENTS SECONDAIRES	23
3.2.3 TESTS STATISTIQUES	23
4 RESULTATS	24
4.1 CARACTERISTIQUES MATERNELLES	25
4.2 LA PHASE DE LATENCE	27
4.3 LE TRAVAIL	28
4.4 L'ACCOUCHEMENT	29
4.5 LES NOUVEAU-NES	30
4.5.1 CARACTERISTIQUES GENERALES	30
4.5.2 CONSEQUENCES NEONATALES	31
5 DISCUSSION	32
5.1 ANALYSE DE LA METHODOLOGIE	33
5.1.1 OBJECTIFS	33
5.1.2 LIMITES DE L'ETUDE	33
5.2 ANALYSE DES RESULTATS DE L'ETUDE	35
5.2.1 CARACTERISTIQUES GENERALES	35
5.2.2 LA PHASE DE LATENCE ET LE TRAVAIL	37

5.2.2.1	L'évaluation de la douleur	39
5.2.3	CARACTERISTIQUES DE L'ACCOUCHEMENT	39
5.2.4	CARACTERISTIQUES NEONATALES	40
5.3	QUE POURRIONS NOUS APPORTER DE PLUS ? LA PLACE DE LA SAGE-FEMME	41
6	<u>CONCLUSION</u>	43
<u>TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES</u>		45
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		46

GLOSSAIRE

APD	Analgésie Péridurale
ARCF	Anomalie(s) du Rythme Cardiaque Fœtal
AVB	Accouchement Voie Basse
Ca ²⁺	Calcium
CAT	Conduite(s) À Tenir
cm	centimètre(s)
CSP	Code de Santé Publique
CU	Contractions Utérines
DDD	Dystocie De Démarrage
EI	Effet(s) Indésirable(s)
ELD	Épisiotomie Latérale Droite
EN	Échelle Numérique
FDR	Facteur(s) De Risque(s)
FT	Faux Travail
h	heure(s)
HDD	Hémorragie De la Délivrance
j	Jour(s)
min	Minute(s)
NR	Non Renseigné
NS	Non Significatif
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RPM	Rupture Précoce des Membranes
SA	Semaines d'Aménorrhées
UI	Unités Internationales
UME	Unité Mère Enfant (=Unité Kangourou)
vs	Versus

1 INTRODUCTION

Le motif de consultation d'urgence lié aux douleurs des contractions utérines (CU) à terme est récurrent. La sage-femme est au premier plan dans l'accompagnement de ces parturientes. En effet, elle fera le diagnostic de travail et conseillera les futures mères quant à la gestion de ces douloureuses CU.

Nous nous intéresserons ici plus particulièrement au diagnostic suivant : « dystocie de démarrage » (DDD). Ce diagnostic n'est pas aisé car il est fait a posteriori et il est difficile à différencier du faux travail (FT). Ce cas obstétrical constitue aussi un problème quant à sa prise en charge (PEC). Aucun consensus n'a été clairement établi par les sociétés savantes et différentes PEC peuvent être discutées.

La littérature semble parfois se contredire quant aux conséquences des DDD. Actuellement deux pratiques cliniques sont essentiellement proposées. La première repose sur l'accompagnement et le traitement de la douleur (Nalbuphine notamment). La deuxième, plus active, consiste à diriger précocement le travail sous analgésie péridurale (APD).

Nous nous sommes alors intéressés aux conséquences maternelles, obstétricales et néonatales. L'objectif était d'analyser les conséquences de la PEC d'une DDD sur l'accouchement, l'adaptation à la vie du nouveau-né et le déroulement des suites de couches immédiates. Cette problématique semble d'autant plus importante, que les DDD représenteraient 2 à 3% des accouchements. Cela concernerait 80 à 130 parturientes par an pour une maternité comme celle du CHU d'Angers (\pm 4300 accouchements par an).

Le but de l'étude est d'évaluer notre PEC pour la mère, l'accouchement et le nouveau-né. Ceci nous permettra par la suite de discuter de notre pratique et de proposer une prise en charge encore plus individualisée aux parturientes.

Avant de décrire notre étude, nous ferons quelques rappels et nous décrirons les différentes PEC les plus fréquemment utilisées. Ensuite nous présenterons les résultats obtenus avant d'en discuter et de les comparer à la littérature.

2 GENERALITES

2.1 PHASE DE LATENCE ET PHASE ACTIVE DU TRAVAIL

La première partie du travail se décompose en 2 phases : la phase de latence suivie de la phase active. Leurs définitions ont évolué depuis les années 1970 et sont encore discutées.

2.1.1 La Phase de Latence

La première phase, ou phase de latence, correspond à une phase préparatoire du col (modification du tissu conjonctif) et de coordination des cellules musculaires lisses. En pratique le diagnostic de travail est fait une fois cette phase achevée, généralement aux alentours de 3-4 centimètres (cm). C'est à dire au début de la phase active. Mais certains la décrivent jusqu'à 5 voire 6 cm comme l'ont fait Zhang et al (1).

EA Friedman démontre en 1981(2) que la durée moyenne de la phase de latence est de 6,4 heures (h) chez la nullipare et 4,8 h chez la multipare. Il explique dans cette même étude que la fin de la phase de latence est concomitante au début de la phase active du travail. C'est à dire au moment où la cinétique de dilatation cervicale atteint 1 à 2 cm/h chez la nullipare contre 1,5 cm/h chez la multipare (figures 1 et 2).

	Phase de latence	Phase active
Nullipare		
Moyenne (h)	6,4	4,6
5°/ 95° c (h)	20,1	11,7
Multipare		
Moyenne (h)	4,8	2,4
5°/ 95° c (h)	13	5,2

Figure 1 : Durée des phases de la première partie du travail d'après EA Friedman

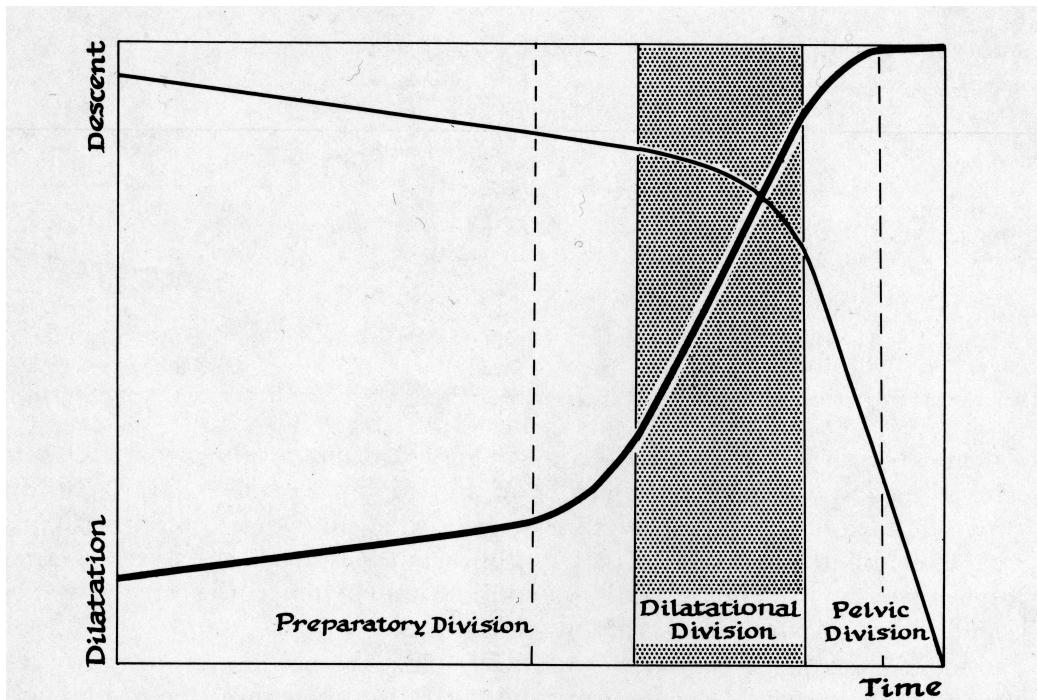


Figure 2 : Évolution de la vitesse de dilatation cervicale d'après EA Friedman

En 2003 (3), l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la définit comme la phase précédant la phase active. Ce qui correspondrait cliniquement à une dilatation cervicale inférieure ou égale à 4cm en présence de CU régulières (la notion de fréquence n'est pas développée dans la définition). En d'autres termes cela correspond à la période entre le début des CU régulières et le début de la phase active.

2.1.2 La phase de latence prolongée ou dystocie de démarrage

Dès 1975, EA Friedman commence à travailler sur ce sujet et cherche à étudier la durée de cette phase (4,5). Il décrit que chez 95% des nullipares la phase de latence s'étale sur une durée inférieure à 20 h contre 14 h chez les multipares. D'après lui une phase de latence anormalement longue est dans 45% des cas due à une sédation trop importante. Il remarque par la même occasion que la phase de latence est particulièrement sensible aux narcotiques tels que les morphiniques. Pour lui, 85% des parturientes en DDD seront en travail après l'injection de morphiniques. Ceci permettrait également de faire le diagnostic de FT chez 10% des patientes. C'est à cette période que l'on commence à parler de DDD ou phase de latence prolongée pour les anglo-saxons.

Dix ans plus tard, A Treisser (6) considère comme DDD une absence de dilatation cervicale (ou minime) entre deux examens effectués par le même clinicien et espacés de deux heures, en présence de CU régulières et douloureuses (au moins 5 CU / 5 minutes (min))

En 1990, on peut retrouver la définition suivante de la DDD dans un dictionnaire de gynécologie-obstétrique (7): « allongement de la durée du début du travail, excédant six heures pour obtenir une dilatation de 2 cm. Elle s'observe surtout chez la primipare. »

En 1993, Chelmow et al (8) fixent une limite horaire à 12 havant de parler de DDD.

En 2003, Cabrol et al (9) décrivent la DDD comme une absence de modification objective du col utérin en présence de CU régulières et douloureuses. Cette définition rejoint donc celle d'A Treisser. Pour eux, les DDD représentent 2% des accouchées dont 75% de nullipares.

Par soucis d'homogénéité, nous utiliserons par la suite la définition de la DDD proposée par l'OMS (3). C'est à dire l'absence de dilatation cervicale en présence de CU régulières (au moins 2 CU / 10 min) depuis au moins 8 h.

2.1.3 La Phase active

La définition de la phase active découle de celle de la phase de latence et inversement. Elle marque l'entrée en travail. D'un point de vue fonctionnel, elle correspond à la phase de dilatation. En pratique, on considère souvent qu'elle débute aux alentours de 3 à 4 cm, selon les auteurs, avec un col effacé ou presque. Ceci correspond à la définition de l'OMS.

2.2 LES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DU TRAVAIL : FAUX TRAVAIL ET DYSTOCIE DE DEMARRAGE

L'association de CU régulières et de modifications cervicales définit l'entrée en travail. Néanmoins, des CU peuvent être ressenties (ou non) tout au long de la grossesse sans qu'elles ne soient douloureuses. Courtes en durée et éparses ce sont les contractions dites de « Braxton Hicks ». Selon les experts elles permettent le maintien du tonus utérin et préparent le col à l'accouchement en fin de grossesse. En cas de modifications cervicales avant le terme de 37 semaines d'aménorrhées (SA), s'il s'agira une menace d'accouchement prématuré. Nous ne traiterons pas de ce cas ici.

Au terme de la grossesse, face à des CU régulières et douloureuses et en l'absence de modifications cervicales, la sage-femme doit envisager les diagnostics de FT et de DDD. Ces diagnostics ne sont pas toujours faciles à établir. Ils ne sont posés qu'à postériori. Si l'épisode de CU cesse il s'agit d'un FT. En revanche s'il aboutit à une entrée en travail ou ne cesse pas il s'agit d'une DDD. Schématiquement, nous pouvons donc retrouver les trois situations décrites dans le tableau ci-dessous (figure 3).

	Début de travail	DDD	FT
Contractions Utérines	-de plus en plus régulières -intensité croissante -intensité augmentée par la marche	-de plus en plus régulières -intensité croissante -intensité augmentée par la marche	-fréquence irrégulière -intensité variable -intensité non augmentée par la marche -l'épisode cesse spontanément
Col	Col modifié	Pas ou minimes modifications	Pas ou minimes modifications

Figure 3 : Situations cliniques et diagnostics différentiels du travail

2.3 ETIOLOGIES

D'un point de vue physiopathologique, et selon les théories corporéale et cervico-segmentaire, les DDD pourraient être dues à un défaut des gaps jonction et donc à un défaut de transmission de l'action des CU au niveau du segment inférieur. Ajouté à un retard de maturation du tissus conjonctif, ceci engendrerait une résistance au niveau du col (10). De même, Cibils (11) écrivait que l'intensité des CU nécessaires pour que le travail puisse démarrer doit être quatre fois plus importante sur un col défavorable que sur un col favorable.

Certains auteurs ont tenté de trouver quelques facteurs de risques (FDR) et étiologies aux DDD, nous les citons ci-dessous (5, 6, 12–14).

➤ Facteurs mécaniques :

- variétés postérieures
- variétés transverses
- accommodation fœto-pelvienne médiocre
- col défavorable
- douleur

➤ Facteurs médicamenteux

- sédation excessive
- direction d'un FT

2.4 LES PRINCIPES DES PRISE EN CHARGE D'UNE DYSTOCIE DE DEMARRAGE

De la même façon que sa définition reste problématique, la prise en charge de la DDD n'en est pas pour le moins discutable. Dans ces premiers travaux, Friedman proposait déjà les deux principes thérapeutiques encore aujourd'hui utilisés.

2.4.1 Rest therapy ou traitement par le repos

2.4.1.1 Alternatives à la Nalbuphine

Initialement, EA Friedman propose dans son étude de 1962 (12), une PEC type de la DDD. Il suggère d'utiliser la morphine comme antalgique et de réévaluer la situation dès que les CU redeviennent douloureuses. Puis en fonction de l'examen clinique, EA Friedman propose de réitérer l'injection de morphine ou de diriger le travail.

La Pethidine (Dolosal*) et/ou la Chlorpromazine (Largactil*) ont aussi été utilisées. La Pethidine ne figure plus parmi la liste des stupéfiants autorisés aux sages-femmes depuis Février 2004. La Chlorpromazine est un neuroleptique, il n'a jamais été possible pour les sages-femmes de la prescrire.

Ensuite, après les travaux de Rudoch (15), l'utilisation de bêtamimétiques (Salbumol, Salbutamol*) s'est répandue. Il n'est désormais plus recommandé de les utiliser en raison d'un rapport bénéfices/risques défavorable dans le cadre obstétrical. Ils ont d'ailleurs été retirés du marché depuis le 2 Décembre 2013 (16) pour cette raison.

2.4.1.2 Nalbuphine (13,17-22)

La Nalbuphine (Nubain*) est un analgésique morphino-mimétique agoniste/antagoniste proche de la Naloxone (Narcan*).

D'un point de vue pharmacodynamique son efficacité débute après 2-3 minutes lors d'une injection intraveineuse et après 15 minutes lors d'une injection intramusculaire. Le pic analgésique est obtenu 30 minutes après l'injection. Son effet plafond se situe aux alentours de 0,3 à 0,5 mg/kg. Le métabolisme de cette molécule est hépatique via une glycuroconjuguaison avant d'être éliminé par voie urinaire.

La demi-vie de la Nalbuphine est entre 3 et 5 heures, sa durée d'action varie entre 4 et 6 heures.

Le passage transplacentaire présente un ratio materno-fœtal proche de 1 environ 20 minutes après l'injection. Certaines études ont montré que les nouveau-nés et mères présentant des effets indésirables (EI) avaient un ratio supérieur à 1 (23).

La posologie usuelle chez l'adulte ne doit pas dépasser 160mg/j par l'intermédiaire d'injections de 10 à 20 mg renouvelées toutes les 4 à 6 heures. Lors de la grossesse et plus particulièrement du travail, la sage-femme est autorisée à prescrire au maximum 20mg (24), une prescription faite par un obstétricien ou anesthésiste est ensuite nécessaire.

À ce propos, l'injection de Nalbuphine est contre-indiquée devant des anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) ou chez des patientes présentant des addictions ou antécédents d'addictions médicamenteuses et/ou toxiques. De plus elle est déconseillée (contre-indication relative) dans des contextes de prématurité ou grossesses multiples. Son antidote est la Naloxone (Narcan*).

Les EI sont principalement respiratoires et cardiovasculaires. Ils peuvent être présents chez la mère et le nouveau-né.

L'objectif de ces traitements antalgiques / sédatifs est de diminuer la perception douloureuse des parturientes. Ceci permettrait donc d'orienter le diagnostic tout en évitant une attitude directive sur un FT.

2.4.1.3 Autres méthodes

Le bain, la déambulation, les antispasmodiques, les anxiolytiques, l'acupuncture, l'homéopathie sont souvent utilisés avant l'administration de Nalbuphine. Cependant, aucune étude démontrant leur efficacité n'a été retrouvée.

2.4.2 Active management ou travail dirigé

2.4.2.1 L'APD (25-27)

L'analgésie péridurale est la méthode antalgique la plus efficace et la plus utilisée au cours du travail. Elle ne présente pas de risques majeurs pour la mère et le fœtus. Son objectif est de proposer une solution antalgique efficace à la parturiente tout en évitant de diminuer la contractilité utérine spontanée. Classiquement la péridurale est posée au début de la phase

active du travail, ce qui correspond cliniquement à 3-4 cm de dilatation. Dans le cas de la DDD, elle peut être posée précocement sur indication médicale pendant la phase de latence.

Les médicaments utilisés sont des anesthésiques locaux (Naropeïne, Lidocaïne). Ils ont pour but d'interrompre l'influx nerveux de la douleur. La Naropeïne agit dans les 10 à 20 minutes après l'injection et pendant environ 80 minutes. Elle permet d'obtenir une bonne analgésie avec un faible bloc moteur. En revanche la Lidocaïne agit plus rapidement (5 minutes) mais donne un bloc moteur plus important risquant d'être délétère lors des efforts expulsifs. Elle est de ce fait fréquemment utilisée en cas d'extraction instrumentale ou de césarienne. Ces anesthésiques locaux associés aux morphiniques tel que le Sufentanil ont un délai d'action raccourci et une durée d'action augmentée. Ceci permet donc de diminuer les doses d'anesthésiques locaux. Comme tous les morphiniques le Sufentanil entraîne un prurit.

L'hypotension artérielle due au bloc sympathique systémique est le principal EI de l'APD. Il peut être prévenu par un remplissage vasculaire et le positionnement de la parturiente en décubitus latéral gauche. À postériori, un autre EI est la brèche dure-mérienne. Elle est traitée par blood-patch.

Les contre-indications sont peu fréquentes et plus ou moins discutables selon leur sévérité. Il peut s'agir du refus de la patiente ; d'un syndrome d'anoxo-ischémie fœtale pernatal nécessitant une extraction en urgence ; d'anomalies de l'hémostase par crainte d'un hématome péri-médullaire ou d'états fébriles ou infections de la zone de ponction par crainte d'étendre une potentielle infection au liquide céphalo-rachidien et aux méninges voir même de neuropathies évolutives ou traumatismes du rachis.

L'APD va donc soulager la patiente efficacement et permettre ainsi de diminuer son stress lié à la douleur des CU.

2.4.2.2 Le travail dirigé (28,29)

La direction du travail repose sur la rupture artificielle des membranes lorsqu'elles sont intactes. Associée à des ocytociques (Syntocinon*) en vue de régulariser et d'augmenter l'intensité et la fréquence des CU, cette attitude réduit la durée du travail. Son indication principale est le travail dystocique (30,31). Utilisée à bon escient elle permettra de réduire le taux de césarienne (32,33).

Le mode d'administration recommandé (Vidal) de l'ocytocine est de diluer 5 Unités Internationales (UI) soit 1 ampoule dans 500 ml de sérum glucosé isotonique en perfusion continue contrôlée par une pompe de façon à adapter le débit en fonction de la dynamique utérine. Il est préconisé de débuter la perfusion avec un débit compris entre 1 et 4 mUI/min sans dépasser un maximum de 20 mUI/min.

Les complications possibles lors d'une administration excessive d'ocytocine sont l'hyperstimulation utérine, la rupture utérine et/ou les ARCF.

Les EI pouvant être rencontrés sont principalement cardiovasculaires, antidiurétiques ou allergiques.

L'oxytocine est contre indiquée (29) dans les circonstances telles qu'une fragilité ou distension excessive de l'utérus, une hypertonie utérine, devant la présence d'ARCF, de troubles cardiovasculaires ; d'une pré-éclampsie sévère, d'un placenta praevia ou encore d'une prédisposition à l'embolie amniotique (mort fœtale in utero, hématome rétroplacentaire).

3 MATERIELS ET METHODE

3.1 PRESENTATION DE L'ETUDE

L'objectif était de comparer les PEC des DDD. Pour ce faire, une étude rétrospective observationnelle comparative a été réalisée. Elle s'est déroulée à la maternité (type III) du CHU d'Angers du 1^{er} Octobre 2010 au 1^{er} Octobre 2013 soit sur une période de trois ans.

3.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le principal critère d'inclusion était la DDD. Nous avons utilisé la définition proposée par l'OMS selon laquelle une DDD est une absence de modification cervicale en présence de CU régulières depuis au moins 8 heures. Nous considérerons la présence de CU régulières avec au moins trois CU par dix minutes.

Les patientes recrutées ont présenté une grossesse singleton ou multiple. Le travail avait débuté spontanément à terme (dès 37 SA) et en présentation céphalique. Les utérus cicatriciels ont également été inclus.

Les patientes ont été incluses, quelle que soit la PEC qui leur a été proposée.

Les patientes présentant des éléments susceptibles de modifier le mode d'accouchement ou le devenir néonatal ont été exclues. Les critères d'exclusions étaient donc les suivants : les déclenchements pour des raisons médicales (diabète, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, etc), les présentations non céphaliques et les accouchements prématurés.

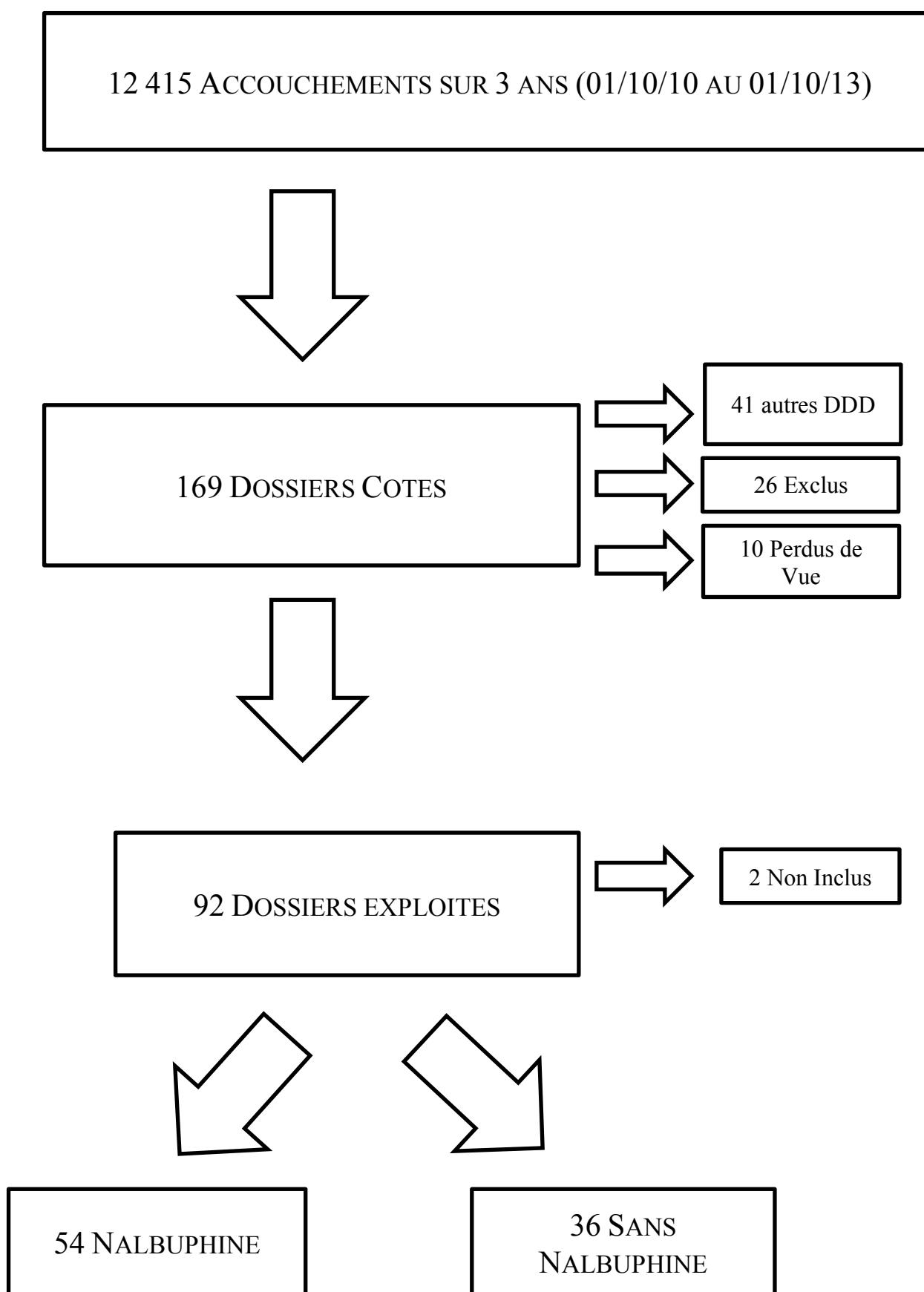
De même nous avons exclu les patientes répondant aux critères d'inclusion, mais dont la phase de latence, inférieure à huit heures, ne correspondait pas à la définition de la DDD que nous utilisons pour cette étude. Cela concernait 41 patientes. Nous les avons placées dans le groupe « autres DDD» dans les Flow Chart ci-dessous.

3.1.2 Méthodologie et populations

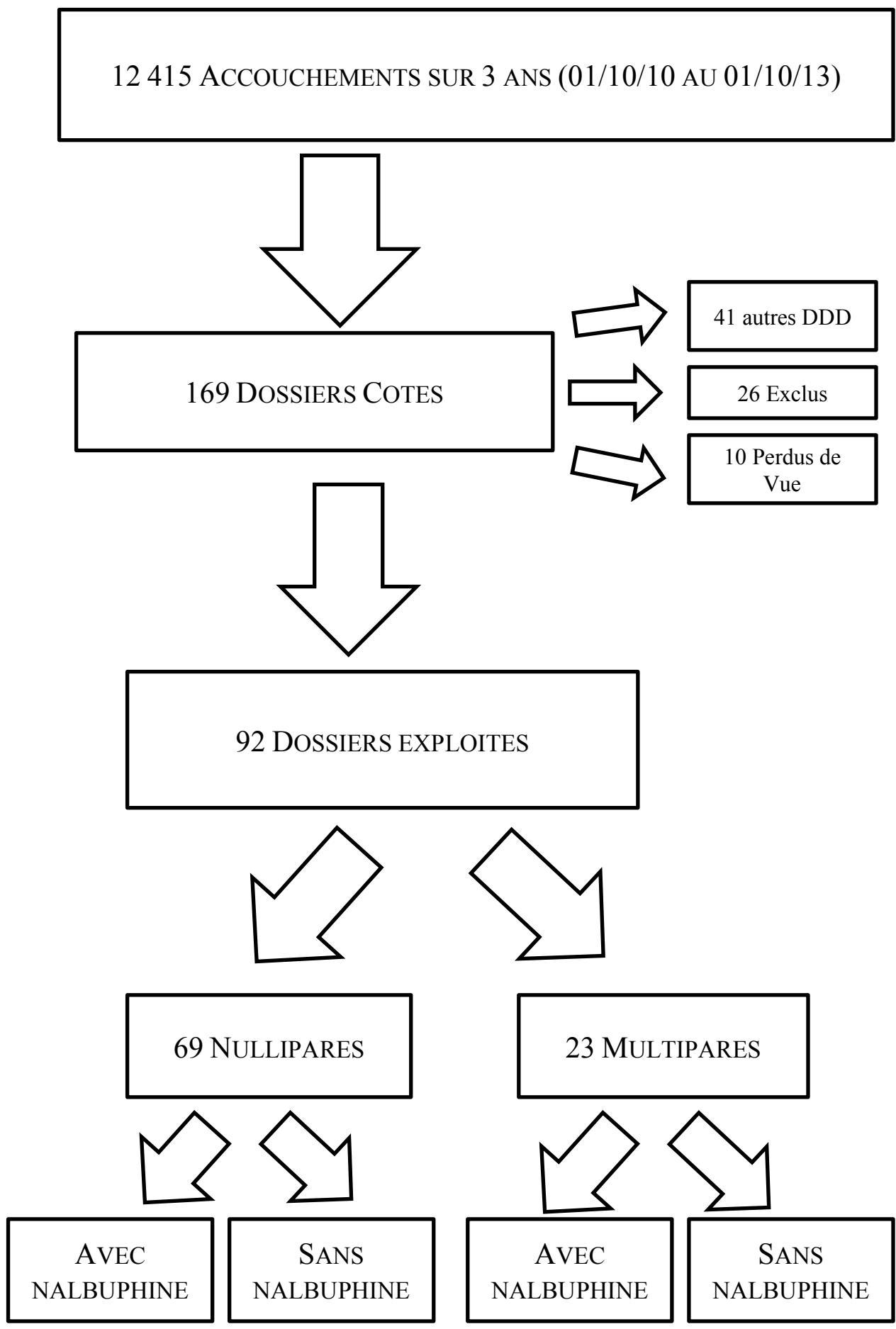
Les patientes ont été recrutées par l'intermédiaire d'une liste de dossiers obtenue grâce aux cotations faites sur les résumés d'unité médicale (RUM) de la maternité du CHU d'Angers. Le code diagnostic utilisé est le O62.0 : « Dystocie de démarrage ».

L'ensemble des patientes incluses constitue la population de l'étude. Nous avons ensuite réalisé une étude de population globale sur les critères avec Nalbuphine / sans Nalbuphine. Pour cette analyse, il ne nous a pas été possible d'inclure deux patientes par soucis de représentativité. En effet, aucune d'entre elles n'avaient reçu d'APD. Elles constituaient ainsi à elles seules des populations différentes. Puis nous avons effectué une analyse en sous-groupes selon la parité sur les mêmes critères. Cette analyse est d'autant plus intéressante que le facteur parité influence directement le déroulement du travail (34) et les conduites à tenir (CAT) des professionnels. De plus la population était majoritairement composée de nullipares.

3.1.2.1 Flow Chart de la première étude



3.1.2.2 Flow Chart de la seconde étude



3.2 CRITERES D'ETUDE ET RECUEIL DE DONNEES

Toutes les données maternelles et pédiatriques ont été recueillies à partir des éléments fournis dans les dossiers obstétricaux. Nous avons également utilisé les dossiers pédiatriques de suites de couches des nouveau-nés.

Après avoir décrit nos populations, nous avons observé la PEC qui leur a été proposée, les modalités d'accouchement et l'état des nouveau-nés à la naissance.

3.2.1 Critères de jugements principaux

Nous nous sommes principalement intéressés aux différentes PEC et à leur influence sur les patientes le fœtus et l'accouchement. Nous nous sommes basés sur l'évaluation des critères suivants :

- la méthode d'analgésie et évaluation de la douleur
- le score de Bishop à l'arrivée
- le mode d'accouchement et la durée des efforts expulsifs
- les complications obstétricales (lésions périnéales, hémorragies de la délivrance)
- la durée des phases de latence, active et la durée totale du travail
- l'intervalle entre le début de la PEC et le début de la phase active
- l'intervalle entre la PEC et l'accouchement

3.2.2 Critères de jugements secondaires

Dans un second temps nous nous sommes intéressés aux nouveau-nés à travers les critères suivants :

- le poids de naissance
- l'évolution du Score d'APGAR
- le pH et le taux de lactates artériel au cordon
- la couleur du liquide amniotique
- le lieu et la durée d'hospitalisation

3.2.3 Tests Statistiques

Toutes les données ont été reportées dans un masque de saisie via le logiciel Excel (Microsoft).

Les données quantitatives ont été comparées grâce au test paramétrique de Student depuis le site «biostaTGV ». Nous avons utilisé le test du chi² corrigé de Yates ou le test exact de Fisher (lorsque l'une des valeurs attendues était inférieure à 5), pour comparer les données qualitatives, à partir du site «Open Epi».

Pour les trois calculs utilisés, nous avons fixé le seuil de significativité à p < 0,05.

Les données obtenues ont été arrondies au dixième.

4 RESULTATS

4.1 CARACTERISTIQUES MATERNELLES

L'âge moyen de la population était de $27,2 \pm 5,3$ ans. La médiane était de 27 ans avec des extrêmes de 18 et 43 ans.

Tableau I : Caractéristiques générales

Variables	GLOBAL (N=90)			NULLIPARES (N = 69)			MULITIPARES (N=23)		
	Avec Nalbuphine (n=54)	Sans Nalbuphine (n=36)		Avec Nalbuphine (n=46)	Sans Nalbuphine (n=23)		Avec Nalbuphine (n=9)	Sans Nalbuphine (n=14)	
Age moyen (ans)	26,1 ± 4,8	28,8 ± 5,4	0,02	25,6 ± 4,3	27,1 ± 4,5	NS‡	28,7 ± 6,3	32 ± 5,8	NS
Médiane(min;max)	25 (18;41)	29 (19;43)		25 (18 ; 38)	28 (19 ; 36)		25 (23 ; 41)	31 (21 ; 43)	
Tranche d'âge									
-18-24 ans	21 (38,9)	7 (19,4)	0,04	20 (43,5)	6 (26,1)		2 (22,2)	1 (7,1)	
-25-30 ans	26 (48,1)	17 (47,2)	NS	22 (47,5)	12 (52,2)	NS	4 (44,4)	5 (35,7)	NS
->30 ans	7 (13,0)	12 (33,3)	0,02	4 (8,7)	5 (21,7)		3 (33,3)	8 (57,1)	
Origine géographique									
-Europe	44 (81,5)	32 (88,9)		27 (80,4)	20 (87,0)		7 (77,8)	13 (92,9)	
Non européennes	9 (16,6)	5 (11,1)	NS	8 (17,4)	3 (13,0)	NS	2 (22,2)	1 (7,1)	NS
-Non renseigné (NR)	1 (1,9)	0		1 (2,2)	0		0	0	
Catégorie d'IMC²									
-Maireur (<18,5)	4 (7,4)	2 (5,5)		4 (8,7)	2 (8,7)		0	0	
-Normal (18,5-24,9)	33 (61,1)	22 (61,1)	NS	30 (65,2)	14 (60,9)	NS	4 (44,4)	9 (64,3)	NS
-Surpoids (25-29,9)	13 (24,1)	7 (19,4)		9 (19,6)	2 (8,7)		4 (44,4)	5 (35,7)	
-Obésité (>30)	4 (7,4)	5 (13,9)		3 (6,5)	5 (21,7)		1 (11,1)	0	

‡ NS : Non significatif

Les IMC moyens respectifs étaient de $23,5 \pm 4,0$ avec Nalbuphine vs $23,7 \pm 4,5$ sans Nalbuphine dans la population globale. Chez les nullipares, ils étaient de $23,2 \pm 4$ vs $23,7 \pm 5$ et de $25,1 \pm 3,7$ vs $23,7 \pm 3,3$ chez les multipares. Aucune différence significative n'a été constatée.

Tableau II : Caractéristiques de la grossesse

<u>Variables</u>	GLOBAL (N= 90)		NULLIPARES (N = 69)		MULITIPARES (N=23)	
	Avec Nalbuphine (n=54)	Sans Nalbuphine (n=36)	Avec Nalbuphine (n=46)	Sans Nalbuphine (n=23)	Avec Nalbuphine (n=9)	Sans Nalbuphine (n=14)
Antécédents obstétricaux						
- DDD	0	3 (8,3)			0	3 (21,4)
- Dystocie de la dilatation	2 (3,7)	2 (5,5)	/	/	2 (22,2)	3 (21,4)
- Macrosomie	0	1 (2,8)			0	1 (7,1)
- Utérus cicatriciel	7 (13,0)	8 (22,2)			7 (77,8)	9 (64,3)
Parité						
- Nullipares	45 (83,3)	23 (63,9) 0,03	/	/	/	/
- Multipares	9 (16,7)	13 (36,1) 0,03				
Type de grossesse						
- Monofœtale	54 (100)	35 (97,2)	NS	46 (100)	22 (95,7)	NS
- Gémellaire	0	1 (2,8)		0	1 (4,3)	0
Evènements de la grossesse						
- Prise de poids excessive [‡]	26 (48,1)	19 (52,8) NS	23 (50,0)	9 (39,1)	4 (44,4)	11 (78,6)
- Diabète gestationnel	3 (5,5)	3 (8,3) NS	3 (6,5)	0	NS	0
- FT	17 (31,5)	6 (16,6) NS	13 (28,5)	4 (17,4)	4 (44,4)	3 (21,4)
- RPM [#]	14 (25,9)	3 (8,3) 0,03	12 (26,1)	3 (13)	2 (22,2)	1 (7,1)
Tabagisme						
- < 10 cigarettes/j	17 (31,5)	6 (16,6)	15 (32,6)	3 (13,0)	1 (11,1)	3 (21,4)
- ≥ 10 cigarettes/j	2 (3,7)	1 (2,8) NS	2 (4,3)	0	0	1 (7,1) NS

[‡] prise de poids supérieure à 12 kg à terme.

[#] Rupture précoce des membranes

4.2 LA PHASE DE LATENCE

Tableau III : Caractéristiques de la phase de latence

	Global		NULLIPARES		MUTIPARES	
	N= 90		(N= 69)		(N=23)	
	Avec Nalbuphine (n=54)	Sans Nalbuphine (n=36)	Avec Nalbuphine (n=46)	Sans Nalbuphine (n=23)	Avec Nalbuphine (n=9)	Sans Nalbuphine (n=14)
Variables	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p
Score de Bishop à l'arrivée 1	3,8 ± 1,5	4,5 ± 1,6	0,03	3,9 ± 1,5	4,9 ± 1,2	<0,01
Médiane (min;max)	4 (1;6)	5 (0;7)		4 (1;6)	5 (3;7)	
Type d'analgésie						
- APD classique	22 (40,7)	15 (41,7)	NS	19 (41,3)	9 (39,1)	3 (33,3)
- APD précoce	32 (59,3)	21 (58,3)		26 (56,5)	14 (60,9)	6 (66,7)
- Aucune APD	/	/		1 (2,2)	0	NS
- Nombre d'injections de Nalbuphine*	1,2 ± 0,4 1 (1;3)	/		1,2 ± 0,5 1 (1;3)	/	1,1 ± 0,3 1 (1;2)
Durée de la phase de latence (h)	17,4 ± 9,6	11,5 ± 4,5 <0,01		17,9 ± 10,2	12,5 ± 5,1 <0,01	14,3 ± 5,4
- APD précoce	18,2 ± 10,8	11,1 ± 2,3 <0,01		19,0 ± 11,6	11,4 ± 3,1 0,03	14,6 ± 6,3
- APD classique	16,2 ± 7,5	11,9 ± 5,9 NS		16,5 ± 7,8	14,0 ± 7,1 NS	13,3 ± 1,8
Délais entre la PEC et le début du travail (h)	11,8 ± 10,9	2,3 ± 1,5 <0,01		11,8 ± 11,4	2,4 ± 1,5 <0,01	11,9 ± 7,4
- APD précoce	12,2 ± 10,9	2,5 ± 1,6 <0,01		12,0 ± 11,6	2,5 ± 1,5 <0,01	12,7 ± 8,0
- APD classique	11,3 ± 11,1	1,8 ± 1,3 <0,01		11,5 ± 11,4	2,2 ± 1,5 <0,01	8,0

* La dose de Nalbuphine lors de chaque injection était de 20 mg.

Les scores de douleur (Echelle Numérique (EN)) ont été mesurés avant chaque PEC antalgique. Ils étaient semblables dans les deux populations ($8,3 \pm 1,1$ chez les nullipares vs 8 ± 1 chez les multipares).

4.3 LE TRAVAIL

Tableau IV : Caractéristiques du travail

	Global		NULLIPARES		MULITIPARES				
	Avec Nalbuphine (n=54)	Sans Nalbuphine (n=36)	Avec Nalbuphine (n=46)	Sans Nalbuphine (n=23)	Avec Nalbuphine (n=9)	Sans Nalbuphine (n=14)			
Variables	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p
Mode d'entrée en travail									
- Spontanée	22 (40,7)	16 (44,4)	NS	20 (43,5)	9 (39,1)	NS	3 (33,3)	7 (50,0)	NS
- Dirigé	32 (59,3)	20 (55,6)		26 (56,5)	14 (60,9)		6 (66,6)	7 (50,0)	
Durée de la phase active (h)	5,4 ± 1,9	4,9 ± 3,0	NS	5,1 ± 2,0	5,5 ± 3,3	NS	6,8 ± 1,8	3,4 ± 2,3	0,01
- APD précoce	5,3 ± 1,7	3,4 ± 2,6	0,02	5,3 ± 1,8	3,9 ± 2,9	NS	5,7 ± 1,0	1,8 ± 1,2	<0,01
- APD classique	5,5 ± 2,2	6,5 ± 2,7	NS	4,9 ± 2,2	7,4 ± 2,7	<0,01	8,6 ± 1,1	5,0 ± 2,0	0,04
Durée totale du travail (h)	22,2 ± 10,0	16,5 ± 6,5	<0,01	22,7 ± 10,4	18,1 ± 7,3	NS	20,7 ± 5,4	12,9 ± 2,7	0,02
- APD précoce	23,8 ± 11,5	20,6 ± 7,3	<0,01	24,4 ± 12,0	15,0 ± 4,0	<0,01	20 ± 7,3	11,9 ± 3,1	NS
- APD classique	20,6 ± 7,3	18,9 ± 8,0	NS	20,5 ± 7,7	22,1 ± 8,8	NS	21,8 ± 2,9	14,0 ± 2,1	NS
Délais entre la PEC et l'accouchement (h)	17,1 ± 12,1	6,2 ± 2,8	<0,01	16,6 ± 12,3	6,6 ± 2,8	<0,01	19,1 ± 10,0	5,5 ± 2,7	NS
- APD précoce	12,2 ± 10,9	2,5 ± 1,6	<0,01	17,4 ± 12,2	5,7 ± 1,6	<0,01	19,9 ± 14,0	4,1 ± 1,6	
- APD classique	11,3 ± 11,1	1,8 ± 1,3	0,001	15,5 ± 12,8	9,4 ± 4,2	NS	17,3	7,4 ± 3,0	

4.4 L'ACCOUCHEMENT

Le terme moyen d'accouchement est de $40\text{SA} \pm 1 \text{ SA}$. Il n'existe pas de différences significatives entre les populations.

Tableau V : Caractéristiques de l'accouchement

Variables	GLOBAL (N= 90)		NULLIPARES (N = 69)		MULITIPARES (N=23)	
	Avec Nalbuphine (n=54)	Sans Nalbuphine (n=36)	Avec Nalbuphine (n=46)	Sans Nalbuphine (n=23)	Avec Nalbuphine (n=9)	Sans Nalbuphine (n=14)
Voie basse spontanée	31 (57,4)	20 (55,5)	30 (65,2)	12 (52,2)	2 (8,7)	9 (19,7)
- APD précoce	19 (35,2)	12 (33,3)	NS	17 (36,9)	9 (39,1)	NS
- APD classique	12 (22,2)	8 (22,2)		13 (28,3)	3 (13,0)	0
Voie basse instrumentale	12 (22,2)	7 (19,5)		9 (19,6)	6 (26,1)	3 (13)
- APD précoce	6 (11,1)	2 (5,6)	NS	5 (10,9)	1 (4,3)	NS
- APD classique	6 (11,1)	4 (13,9)		4 (8,7)	5 (21,7)	2 (8,7)
Césarienne	11 (20,4)	9 (25,0)		7 (15,2)	5 (21,7)	4 (17,4)
- APD précoce	7 (13,0)	6 (16,7)	NS	4 (8,7)	4 (17,4)	NS
- APD classique	4 (7,4)	3 (8,7)		3 (6,5)	1 (4,3)	1 (4,3)
Durée des efforts Expulsifs (min)	19,1 \pm 13,7	17,1 \pm 10,7		17,8 \pm 13,8	19,3 \pm 11,3	27,0 \pm 10,2
- APD précoce	20,5 \pm 14,7	17,0 \pm 8,5	NS	20,2 \pm 15,3	17,4 \pm 8,1	22,7 \pm 11,2
- APD classique	17,0 \pm 12,4	17,3 \pm 13,1		14,5 \pm 11,0	21,8 \pm 14,6	33,5 \pm 4,9
Complications Obstétricales						
- Lésions périnéales*	44 (81,5)	26 (72,2)		36 (78,3)	18 (78,3)	5 (21,7)
- Rétention placentaire	1 (1,8)	0	NS	1 (2,2)	0	0
- Difficultés aux épaules	0	2 (5,5)		0	0	2 (4,3)
- HDD	14 (25,9)	8 (22,2)		13 (28,3)	6 (26,1)	1 (4,3)
- Transfusion	1 (1,8)‡	0		1 (2,2)	0	0

* comprend : déchirures périnéales simples, épisiotomies

‡ de 2 culots globulaires pour une HDD de 2500ml

Les résultats ne montrent pas de différences significatives quant au mode d'accouchement en fonction du score de Bishop (inférieur à 5 vs supérieur ou égal à 5) dans l'analyse de population et de sous-groupes.

4.5 LES NOUVEAU-NES

4.5.1 Caractéristiques générales

Tableau VI : Caractéristiques néonatales

	Global (N= 90)		NULLIPARES (N = 69)		MULITIPARES (N=23)	
	Avec Nalbuphine (n=54)	Sans Nalbuphine (n=36)	Avec Nalbuphine (n=46)	Sans Nalbuphine (n=23)	Avec Nalbuphine (n=9)	Sans Nalbuphine (n=14)
Variables	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p
Sexe						
- Masculin	28 (51,8)	20 (55,5)	NS	25 (54,3)	12 (52,2)	NS
- Féminin	26 (48,2)	16 (44,4)		21 (45,7)	11 (47,8)	
Mensurations						
- Poids (g)	3356 ± 387,3	3406,3 ± 476,5	NS	3310,3 ± 376,3	3347,4 ± 432,5	NS
- PC (cm)	34,4 ± 1,2	34,6 ± 1,5		34,5 ± 1,3	34,5 ± 1,5	
Trophicité						
- Eutrophes	52 (96,3)	35 (97,2)		44 (95,7)	23 (100)	
- Petit Poids pour l'âge gestationnel*	2 (3,7)	0	NS	2 (4,3)	0	NS
- Macrosomes [‡]	0	1 (2,7)		0	0	

*Poids isolé inférieur au 10^e percentile

[‡] Macrosomes : poids de naissance supérieur au 90^e percentile des courbes Audipog en fonction de l'âge gestationnel et du sexe.

4.5.2 Conséquences néonatales

Tableau VII : Conséquences néonatales

	Global (N= 90)		NULLIPARES (N = 69)		MULITIPARES (N=23)				
	Avec Nalbuphine (n=54)	Sans Nalbuphine (n=36)	Avec Nalbuphine (n=46)	Sans Nalbuphine (n=23)	Avec Nalbuphine (n=9)	Sans Nalbuphine (n=14)			
Variables	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p	Moyenne±ET Effectif (%)	Moyenne±ET Effectif (%)	p
pH au cordon	7,22 ± 0,1	7,22 ± 0,1							
- 7,00 à 7,10	3 (5,6)	1 (2,8)	NS	5 (10,9)	1 (4,3)		0	0	
- 7,10 à 7,20	11 (20,4)	11 (30,6)		11 (23,9)	6 (26,1)	NS	1 (11,1)	6 (42,9)	NS
- >7,20	37 (68,5)	22 (61,1)		30 (65,2)	16 (69,6)		8 (88,9)	8 (57,1)	
Lactates au cordon (mmol/L)	4,6 ± 2,1	4,0 ± 1,6	NS	4,6 ± 2,1	4,1 ± 1,8	NS	4,1 ± 1,4	4,0 ± 1,0	NS
APGAR < 7 à 5 minutes	1 (1,9)	0	NS	1 (2,2)	0	NS	0	0	NS
Détresse respiratoire transitoire	4 (7,4)	0	NS	3 (6,5)	0	NS	1 (11,1)	0	NS
Infection materno- fœtale	3 (5,6)	0	NS	2 (4,3)	0	NS	1 (11,1)	0	NS
Liquide amniotique									
- Clair	40 (74,1)	22 (61,1)	NS	33 (71,7)	16 (69,6)		8 (88,9)	7 (50,0)	
- Teinté	14 (25,9)	10 (27,8)	NS	13 (28,3)	5 (21,7)	NS	1 (11,1)	5 (35,7)	NS
- Méconial	0	4 (11,1)	0,02	0	2 (8,7)		0	2 (14,3)	
Lieu d'hospitalisation									
- Suites de couches	49 (90,7)	36 (100)		42 (91,3)	23 (100)		8 (88,9)	14 (100)	
durée (j)	4,5 ± 0,9	4,4 ± 1		4,4 ± 0,8	4,6 ± 1,0		4,9 ± 1,2	4,2 ± 0,8	
- Unité mère-enfant *	3 (5,6)	0	NS	3 (6,5)	0	NS	0	0	NS
durée (j)	7,7 ± 1,5	/		7,7 ± 1,5	/		/	/	
- Néonatalogie *	2 (3,7)	0		1 (2,2)	0		1 (11,1)	0	
durée (j)	7,0 ± 1,4	/		8,0	/		7,0	/	

*Les motifs d'hospitalisation dans les unités mère-enfant et néonatalogie étaient des infections materno-fœtales (IMF).

5 DISCUSSION

5.1 ANALYSE DE LA METHODOLOGIE

5.1.1 Objectifs

L'étude avait pour objectif principal d'observer dans quelle mesure la PEC obstétricale de la DDD influence le déroulement du travail, de l'accouchement et des suites de couches immédiates.

L'objectif secondaire était de comparer l'adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés.

Nous n'avons retrouvé aucune étude qui comparait les deux types de PEC selon les critères étudiés. Nous n'avons rassemblé que peu d'études récentes concernant la DDD. En effet, la Nalbuphine est une molécule ancienne dont les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sont bien établies, il en est de même concernant ses données cliniques. Les études comparaient soit les données pédiatriques soit les données maternelles mais jamais de façon concomitante.

5.1.2 Limites de l'étude

L'étude est limitée car il s'agit d'une étude rétrospective (NP4 selon le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français). Élaborer une étude prospective avec un protocole de recherche défini aurait permis une analyse plus complète et de meilleure qualité.

Un biais de sélection est présent au sein de l'étude du fait du peu de dossiers retrouvés via les cotations PMSI faites par les professionnels de santé. Nous n'avons donc pas pu étudier tous les dossiers concernés. L'incidence de la DDD est d'environ 2%, ce qui équivaut à environ 252 dossiers pour la période étudiée sur une maternité comme celle du CHU d'Angers. Nous en avions initialement recruté que 169. De plus, les auteurs n'utilisaient pas tous la même définition de la DDD. Il en est de même pour les professionnels. De ce fait, certains dossiers cotés comme DDD ont été exclus car ils ne correspondaient pas à la définition utilisée (durée de la phase de latence < à 8h). Les injections de Nalbuphine ou la pose d'APD précoce n'étant pas cotées, nous n'avions pas été en mesure de compléter notre recrutement de cette manière. Et 10 dossiers n'ont pas pu être retrouvés malgré une recherche active.

Il existe également un biais lié à la population. Les sous-groupes avec Nalbuphine et sans Nalbuphine ne sont pas homogènes par leur âge, leur parité et leur score de Bishop différents. Ce biais limite la comparaison et les résultats obtenus seront donc à prendre avec précaution.

L'étude a une faible puissance statistique car les populations sont de faibles effectifs et l'analyse était faite en sous-groupes. Nous aurions pu anticiper ce biais et prévoir une analyse statistique par régression logistique. Ceci nous aurait permis une analyse de population avec des effectifs plus importants par rapport aux sous-groupes. Nous aurions probablement ainsi pu conclure plus fréquemment.

Un biais d'évaluation lié à la subjectivité des informations recueillies limite l'analyse (toucher vaginal, évaluation de la douleur, etc). De plus, certaines données étaient manquantes. Elles n'ont de cette façon pas pu être prises en compte car elles n'ont pas été reportées dans les dossiers des patientes (EN, délais, etc).

Un biais de confusion peut également être retrouvé. Les patientes ont de façon concomitante à la PEC antalgique, probablement usé d'autres thérapeutiques telles que l'acupuncture, le bain, la marche ou encore des anxiolytiques.

5.2 ANALYSE DES RESULTATS DE L'ETUDE

5.2.1 Caractéristiques générales

Certaines données démographiques de l'analyse globale nous ont révélé des différences significatives.

La première différence concerne l'âge des parturientes. Nous retrouvons un âge moyen de 26,1 ans dans le groupe avec Nalbuphine vs 28,8 ans dans le groupe sans Nalbuphine. Cette différence était significative ($p=0,02$).

Nous remarquons aussi que la distribution d'âge est significativement différente entre ces deux groupes. Les patientes jeunes (18-24ans) ont majoritairement reçu de la Nalbuphine ($p=0,04$) alors que les patientes plus âgées (>30 ans) en ont moins reçue ($p =0,02$). Ceci peut probablement s'expliquer par le fait que les 18-24 sont plus souvent des nullipares et que les plus de 30 ans sont plus souvent des multipares. De plus, à score de Bishop égal, les professionnels sont moins réticents à diriger une patiente dont le bassin a déjà fait ses preuves. Avec ce raisonnement nous sommes donc censés retrouver plus d'APD précoce chez les multipares. Nous retrouvons cette tendance mais elle n'est pas significative ; probablement du fait des faibles effectifs.

L'âge moyen de la population est de 27,2 ans pour une médiane de 27 ans. Treisser et al (6) retrouvaient un âge moyen de 24,8 ans. Pour Chelmow (8) et al il était de 26,9 ans. Dans l'étude de Nachum et al (28), les patientes avaient en moyenne 28,2 ans avec une valeur médiane à 28 ans. Les différences retrouvées entre les études peuvent probablement s'expliquer par le recul progressif de l'âge des premières grossesses (35). En effet, 29 ans séparent l'étude de Treisser (6) et de Nachum (28). Ceci explique peut-être pourquoi nos résultats se rapprochent davantage de ceux de Nachum et al. Finalement, nous pouvons dire que les deux groupes de la première étude ne sont pas homogènes en terme d'âge.

La seconde différence constatée concerne la parité. Nous retrouvons significativement plus de nullipares dans le groupe avec Nalbuphine ($p=0,03$) et plus de multipares dans le groupe sans Nalbuphine ($p=0,03$). De même la population est essentiellement constituée de nullipares (75%). Cette donnée rejette la littérature qui retrouve principalement la DDD chez les nullipares. Treisser et al (6) remarquaient dans leur étude 87% de nullipares vs 13% de multipares et ils constataient des différences significatives par rapport à leur population de référence. Il en était de même pour Chelmow (8) qui retrouvait

20,9% de multipares soit 78,1% de nullipares. La population globale n'est donc pas homogène sur le critère parité.

Nous ne retrouvons aucune de ces différences dans l'étude en sous-groupes. Les autres critères démographiques ne rapportent pas de différence.

La majorité des patientes recrutées sont d'origine Européenne (de 77,8 à 92,9%). Treisser et al (6) retrouvaient 56% de françaises et 44% d'étrangères. Chelbow (8) constatait 66,2% de blanches vs 11% de noires, 10% d'hispaniques, 12,8% d'autres ethnies. Or les études ont été réalisées dans des lieux différents.

Il n'y a pas de différence significative entre les IMC moyens dans l'étude (de 23,2 à 25,1). La population de Nachum (28) et al avait un IMC moyen de 25,4. Nous observons dans notre population tout confondu 21,7% de surpoids et 9,8% d'obésité. Ces caractéristiques morphologiques n'ont pas été étudiées par les auteurs. Néanmoins, nos résultats se rapprochent de la population générale d'après les résultats de l'enquête périnatale de 2010 (35).

Dans l'analyse globale, nous remarquons que les patientes présentant une RPM ont plus souvent reçu de la Nalbuphine ($p=0,03$). Nous aurions pu penser qu'une attitude active leur aurait été proposée plus fréquemment. La direction du travail implique de rompre la poche des eaux avant de débuter l'injection d'ocytociques. Ces patientes ayant rompu spontanément, il serait tout à fait envisageable de débuter rapidement une direction précoce du travail par rapport aux patientes n'ayant pas rompu et avec un col utérin ne permettant pas une amniotomie artificielle.

Dans l'analyse en sous-groupes, nous ne retrouvons pas de différence sur les évènements de la grossesse. Ce critère n'a pas été étudié dans la littérature.

5.2.2 La phase de latence et le travail

Comme nous l'avons vu précédemment la définition de la DDD n'est pas unanime. D'autre part cette définition repose sur des éléments subjectifs tels que le début des CU, leur régularité, etc. Donc, compte tenu de la variabilité et de la subjectivité inhérente à la définition de la DDD, il ne paraît pas opportun de comparer la durée de la phase de latence avec celles de la littérature. Par contre, ceci n'interdit pas la comparaison de résultats au sein d'une notre étude puisqu'elle se fonde sur une seule définition. Il en est de même pour la phase active et la durée totale du travail.

Dans l'analyse globale, la phase de latence est en moyenne plus courte chez les patientes qui n'ont pas reçu de Nalbuphine ($p<0,01$). On retrouve cette différence de façon significative pour les patientes qui ont bénéficié d'une APD précoce ($p<0,01$). Dans l'analyse en sous-groupes, nous pouvons observer la même tendance (tableau III). L'allongement de la phase de latence en présence de Nalbuphine s'explique par sa pharmacodynamie et sa pharmacocinétique. Elle permet d'aider la patiente à mieux gérer ses CU en lui proposant une analgésie d'environ 4 à 6 h. En revanche l'APD précoce est associée à l'utilisation d'ocytociques en vue d'optimiser la dynamique utérine pour faire progresser le travail. Ceci explique probablement pourquoi la durée est réduite en présence d'une APD précoce sans Nalbuphine à contrario de l'utilisation de Nalbuphine quel que soit le type d'APD.

D'autre part, les scores de Bishop étaient inférieurs dans les groupes avec Nalbuphine (tableau III). Selon Cibils (11), l'intensité des CU nécessaire doit être supérieure sur un col non favorable pour aboutir à la phase active du travail. Nous pouvons donc supposer que ces parturientes avaient dès leur arrivée un travail plus long à effectuer. Ceci, ajouté à une ou plusieurs injections de Nalbuphine, peut être un moyen d'expliquer l'allongement de la phase de latence, de la phase active et donc du travail dans le groupe Nalbuphine.

La durée du travail est supérieure lorsque les patientes ont bénéficié de Nalbuphine dans l'analyse globale ($p<0,01$) et chez les multipares ($p=0,02$) dans l'analyse en sous-groupes. Nous retrouvons la même tendance chez les nullipares sans qu'elle ne soit significative.

Si l'on s'intéresse au type d'APD, la durée du travail est raccourcie lorsqu'elle est posée précocement dans l'analyse globale ($p<0,01$) et chez les nullipares ($p<0,01$). La tendance est identique chez les multipares, mais les effectifs insuffisants ne nous permettent pas de

conclure ($p>0,05$).

Dans le contexte d'une DDD, la phase de latence constitue la majorité du travail en comparaison à la phase active ($p<0,01$). C'est probablement pourquoi les données de la phase de latence et du travail sont superposables.

Nous remarquons également les mêmes différences avec la phase active. Elle est plus courte lorsque les patientes n'ont pas reçu de Nalbuphine.

Il aurait été intéressant de pouvoir analyser l'évolution du score de Bishop à un même instant « t » chez toutes les patientes en fonction de la PEC qui leur aurait été proposée. Ceci nous aurait permis d'aborder la question de l'influence de la méthode analgésique sur la l'évolution du score de Bishop et/ou la dynamique utérine. Ce paramètre n'étant pas étudiable dans le cadre d'une analyse rétrospective, les délais entre la PEC et le début du travail et entre la PEC et l'accouchement ont été étudiés.

Le délai entre la PEC et le début du travail est plus court chez les patientes qui n'ont pas reçu de Nalbuphine, dans les deux analyses, ce quel que soit le type d'analgésie (tableau III). Le délai entre la PEC et l'accouchement tend également à diminuer lorsque les patientes n'ont pas reçu de Nalbuphine. Les résultats ne sont cependant pas tous significatifs, probablement à cause des effectifs trop faibles.

Nachum et al (28) retrouvaient des durées plus courtes pour toutes les phases que nous venons d'analyser. Ceci s'explique par le moment de recrutement des parturientes et les différences entre les définitions utilisées. Néanmoins, les résultats de notre étude vont dans le même sens que ceux de Nachum. Les durées de la phase de latence, active, du travail, des délais entre la PEC et le travail et entre la PEC et l'accouchement sont plus courtes lorsque les patientes ont bénéficié d'une direction précoce du travail par rapport à leurs groupes témoins. Ces différences sont significatives dans leur étude, exception faite pour la phase active. Cette donnée rejoint également les résultats d'autres études (36,37).

5.2.2.1 L'évaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur ne nous rapporte pas de différence avant la PEC antalgique et aucune évaluation n'a été reportée dans les dossiers obstétricaux des patientes après la PEC. Cet élément aurait été intéressant pour évaluer son efficacité.

De même une étude portant sur la satisfaction, le vécu et l'évaluation de la douleur ressentie par les patientes au cours d'une DDD en fonction de la PEC pourrait compléter l'étude. Plusieurs études de la littérature concluent sur la supériorité de l'APD en terme d'analgésie et de satisfaction des patientes par rapport aux opioïdes. Elles ne retrouvent aucune différence sur les modalités d'accouchement (36,38).

5.2.3 Caractéristiques de l'accouchement

Da façon générale, l'étude ne nous rapporte aucune différence significative quant aux modes d'accouchement et leurs complications. Ceci rejoint les résultats retrouvés par Wong et al (36) qui comparaient l'APD précoce vs l'Hydromorphone ; hors contexte de DDD. Chelbow (8) et Treisser (6) retrouvaient quant à eux des taux d'AVB moins importants, des taux d'AVB instrumentaux plus élevés et des taux de césariennes variables par rapport à ceux que nous avons retrouvés. Il faut cependant rappeler que ces études ne sont pas comparables puisqu'elles n'étudient pas les mêmes populations (origines ethniques différentes) aux mêmes moments (époques différentes).

Nos résultats diffèrent également de ceux de Nachum et al (28). Ils décrivaient des taux d'AVB spontanés plus importants et des taux d'exactions instrumentales et de césariennes moindres. Mais les durées des phases du travail décrites par Nachum sont plus courtes que celles retrouvées dans notre population. Or d'après les résultats de Maghoma et Buchmann (39), plus la phase de latence est longue, plus le risque de césarienne augmente ($p<0,05$). Ces derniers ne s'étaient pas intéressés aux AVB instrumentaux.

5.2.4 Caractéristiques néonatales

La population des nouveau-nés est homogène en terme de mensurations et de sexe.

Nachum et al (28) ne retrouvaient pas de différences dans la population traitée par une direction précoce. Il en est de même pour les résultats de Wong et al (36). Les seules données néonatales analysées par Treisser et al (6) étaient les scores d'APGAR. Leurs résultats ne montraient pas de différences avec leur population référente. Les résultats de nos analyses se rapprochent de la littérature ci-dessus. Nous ne retrouvons pas de différences sur les paramètres étudiés entre les patientes exposées et non exposées à la Nalbuphine.

Seuls Chelmow et al (8) retrouvaient plus de liquide amniotique méconial. Cependant, ils avaient inclus les termes dépassés alors que notre population n'en comptabilise aucun. En ce qui concerne les scores d'APGAR < 7 à 5 min et les durées d'hospitalisation, nos résultats sont semblables.

Néanmoins, sans que cela ne soit significatif, tous les cas d'IMF retrouvés appartenaient aux groupes exposés à la Nalbuphine. Comme nous l'avons vu précédemment les durées des phases de latence, active et donc du travail étaient augmentées en présence de Nalbuphine. Ceci peut probablement expliquer les IMF car l'on peut supposer que le nombre d'examens ou que la durée d'ouverture de l'œuf sont plus importants lorsque le travail est allongé. Cela rejoint les résultats de Bailit (40) qui conclut que les parturientes arrivant en phase de latence ont un risque accru de chorioamniotite par rapport à celles qui arrivent en phase active.

5.3 QUE POURRIONS NOUS APPORTER DE PLUS ? LA PLACE DE LA SAGE-FEMME

La sage-femme est au premier plan dans l'accompagnement de la parturiente. En effet, depuis son accueil aux urgences obstétricales jusqu'à l'accouchement et aux suites de couches, elle sera la première interlocutrice à la conseiller. C'est donc la sage-femme qui fera le diagnostic de DDD. Mais peut-elle la prendre en charge ? Il est important de rappeler que le domaine de compétence de la sage-femme reste la physiologie. Or pouvons-nous considérer qu'une DDD reste physiologique ? Par définition le mot « dystocie » nous inciterait à dire non. Effectivement, le préfixe « dys -» fait étymologiquement référence à une notion de difficulté ou d'anomalie ; donc non physiologique.

Le code de santé publique (CSP) permet aux sages-femmes de prescrire certains antalgiques (24). On retrouve notamment ceux de palier I (Paracétamol), II (Codéine), ou III (Nalbuphine, dans la limite de 20mg par patiente en début de travail). L'administration de Nalbuphine doit être faite en collaboration avec un médecin anesthésiste-réanimateur ou dans le cadre d'un protocole de service établi.

La sage-femme est également en mesure de demander aux médecins anesthésistes la mise en place d'une analgésie locorégionale (41). Mais le CSP stipule qu'elle est en mesure le faire lorsque la patiente est en travail. Or dans le contexte d'une DDD, les patientes ne sont pas en travail (définition de l'OMS). Donc, la sage-femme doit avoir l'aval de l'obstétricien de garde pour demander la mise en place d'une APD précoce.

Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'une préparation psychoprophylactique à l'accouchement participe également à la PEC antalgique. En 2010, 72,9% des nullipares et 28,4% des multipares en ont fait une (35).

De même, l'accompagnement au cours du travail peut être un complément, en vue d'aider les parturientes à gérer les douleurs physiques (positionnement, massages, bain, homéopathie, acupuncture etc) et psycho-affectives (composante culturelle, émotionnelle, personnelle etc). Le rôle de la sage-femme est ici primordial.

La définition (OMS) de la DDD impose 8 h de CU régulières et douloureuses. Ceci ne signifie bien évidemment pas que la patiente ne peut pas bénéficier d'une PEC antalgique avant ce délai. Les méthodes dites « douces » (telles que le bain, la déambulation, l'acupuncture ou l'homéopathie) associées à des antalgiques de palier I et II peuvent être utilisées en première intention pour laisser le déroulement spontané du travail se produire. Se pose ensuite la question de la Nalbuphine et de la direction précoce du travail. Pour aider les cliniciens à proposer une CAT la plus adéquat aux patientes, il semble indispensable de prendre en compte les critères parité, score de Bishop, évaluation de la douleur et projet parental. Effectivement, il serait inopportun de proposer une PEC active à un couple dont le projet d'accouchement est de respecter, autant que faire se peut, le déroulement spontané du travail. D'autre part, comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe pas de différence sur les modes d'accouchement entre les PEC quelles que soient les analyses. Même si les résultats sont à prendre avec précaution de part les différents biais et limites de l'étude, l'utilisation de Nalbuphine semble allonger la durée du travail et peut potentiellement laisser part à une hyperalgésie secondaire. Son utilisation semble alors critiquable. Mais cette molécule aura cependant le mérite de soulager, au moins temporairement, les patientes lorsqu'elles ne peuvent pas avoir accès à une direction précoce du travail. De même, la parité influençant directement le déroulement du travail, il sera toujours préférable de proposer une direction précoce du travail à une multipare plutôt qu'à une nullipare à score de Bishop égal. Quoi qu'il en soit, il est difficile de définir une PEC antalgique type dans le contexte d'une DDD. Chaque cas est unique et doit faire l'objet d'échanges entre la patiente, la sage-femme, l'obstétricien et l'anesthésiste.

6 CONCLUSION

Les résultats de l'étude suggèrent que la Nalbuphine augmente la durée des différentes phases du travail. L'étude ne retrouve pas de différence sur l'accouchement et ses complications, et ce quelle que soit la PEC. Il en est de même pour l'adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés. Il semblerait donc qu'une attitude d'emblée activiste associée à une analgésie à type d'APD réduirait les durées des phases du travail. Toutefois les résultats doivent être pris avec précaution de part les limites et biais de l'étude.

La PEC des parturientes présentant une DDD reste complexe. Elle doit être faite au cas par cas, après discussion entre les différents professionnels.

La réalisation d'une étude prospective de plus grande puissance statistique et d'une enquête relative au vécu des patientes permettrait de confirmer et compléter les résultats obtenus. Le but n'étant pas de bannir la Nalbuphine mais bien de proposer la meilleure PEC possible aux patientes, tout en limitant les risques de complications obstétricales et néonatales.

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

<i>Tableau I : Caractéristiques générales</i>	25
<i>Tableau II : Caractéristiques de la grossesse</i>	26
<i>Tableau III : Caractéristiques de la phase de latence.....</i>	27
<i>Tableau IV : Caractéristiques du travail.....</i>	28
<i>Tableau V : Caractéristiques de l'accouchement</i>	29
<i>Tableau VI : Caractéristiques néonatales</i>	30
<i>Tableau VII : Conséquences néonatales.....</i>	31
<i>Figure 1 : Durée des phases de la première partie du travail d'après EA Friedman</i>	8
<i>Figure 2 : Évolution de la vitesse de dilatation cervicale d'après EA Friedman.....</i>	9
<i>Figure 3 : Situations cliniques et diagnostics différentiels du travail.....</i>	11

BIBLIOGRAPHIE

1. Zhang J, Landy HJ, Ware Branch D, Burkman R, Haberman S, Gregory KD, et al. Contemporary Patterns of Spontaneous Labor With Normal Neonatal Outcomes: *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1281-87.
2. Friedman E. The Labor Curve. *Clin in Perinatol.* 1981;8(1):15-25.
3. OMS | Prise en charge des complications de la grossesse et de l'accouchement [Internet]. WHO. [cité 28 juill 2013]. Disponible sur: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241545879/fr/
4. Friedman E. The functional divisions of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 15 janv 1975;109(2):274-80.
5. Friedman EA. An objective approach to the diagnosis and management of abnormal labor. *B New York Acad Med.* 1972;48(6):842.
6. Treisser A, Bréart G, Blum F, Jouhet P, Pigné A, Barrat J. Dystocie de démarrage du travail Evaluation des différentes thérapeutiques. *J Gynecol Obst Bio Reprod.* 1981;10:91-8.
7. Mavel A. Dictionnaire de Gynécologie et d'Obstétrique : termes usuels d'hier et d'aujourd'hui. Arnette. 1990.
8. Chelmow D, Kilpatrick SJ, Laros Jr RK. Maternal and neonatal outcomes after prolonged latent phase. *Obstet Gynecol.* 1993;81(4):486-91.
9. Cabrol D, Pons J, Goffinet F, Maria B. Première période du travail : la dilatation du col. *Traité d'obstétrique.* Flammarion. 2003. p. 741-63.
10. Cabrol D, Carbonne B, Lucidarme P, Rouxel C. Dystocie Dynamique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris). 1997;9p.
11. Cibils L. Enhancement and induction of labor. Risks in the practice of modern obstetrics. Aladjem S. St Louis; 1975. p. 126-53.
12. Friedman E. management of the prolonged latent phase of labor. *Bulletin of the Sloane Hospital for Women in the Columbia-Presbyterian Medical Center.* 1962;(8):77-81.
13. Pottecher J, Benhamou D. Douleur et analgésie obstétricale. *J Gynecol Obst Bio Reprod.* 2004;33(3):179-91.
14. Cabrol D, Germain G, Nessmann-Emmanuelli C, Baverel F, Sureau C. Le tissu musculaire cervical chez la femme et le singe macaque gravide. *J Gynecol Obst Bio Reprod.* 1980;9:189-92.
15. Rudoch J, Cheynier J, Cheynier-Auget C. Les dystocias de démarriages et leur traitement par un bétasympathomimétique. *J Gynecol Obst Bio Reprod.* 1978;7:87-9.

16. Béta-2 mimétiques d'action courte : restriction de l'utilisation de ces médicaments en obstétrique - Point d'information [Internet]. ANSM; 2013 [cité 29 janv 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Beta-2-mimetiques-d-action-courte-restriction-de-l-utilisation-de-ces-medicaments-en-obstetrique-Point-d-information>
17. Podlas J, Breland BD. Patient-controlled analgesia with nalbuphine during labor. *Obstet Gynecol.* 1987;70(2):202-04.
18. Frank M, McAteer EJ, Cattermole R, Loughnan B, Stafford LB, Hitchcock AM. Nalbuphine for obstetric analgesia. A comparison of nalbuphine with pethidine for pain relief in labour when administered by patient-controlled analgesia (PCA). *Anaesthesia.* 1987;42(7):697-703.
19. François C, Gouyon JB, Tenenbaum D, Sgro C. [Neonatal effects of nalbuphine administrated during labor]. *Arch Fr Pediatr.* déc 1990;47(10):764.
20. Wilson SJ, Errick JK, Balkon J. Pharmacokinetics of nalbuphine during parturition. *Am J Obstet Gynecol.* août 1986;155(2):340-44.
21. Desjeux L. Utilisation de la Nalbuphine en obstétrique. *Les dossiers de l'obstétrique.* 2005;338:15-17.
22. Anderson D. A Review of Systemic Opioids Commonly Used for Labor Pain Relief. *J Midwifery Wom Heal.* 2011;56(3):222-39.
23. Wilson SJ, Errick JK, Balkon J. Pharmacokinetics of nalbuphine during parturition. *Am J Obstet Gynecol.* août 1986;155(2):340-44.
24. Article L4151-4 [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr>
25. Wang F, Shen X, Guo X, Peng Y, Gu X, Xu S. Early labor neuraxial analgesia: effects on the progress and outcome of labor. *Anesthesiology.* 2010;112(4):1054-5.
26. Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, McCarthy RJ, Sullivan JT, Diaz NT, et al. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *New Engl J Med.* 2005;352(7):655-65.
27. Wang F, Shen X, Guo X, Peng Y, Gu X. Epidural Analgesia in the latent phase of labor and the cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111(4):871-80.
28. Nachum Z, Garmi G, Kadan Y, Zafran N, Shalev E, Salim R. Comparison between amniotomy, oxytocin or both for augmentation of labor in prolonged latent phase: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrin.* 2010;8(1):136.
29. Vidal. Résumé des Caractéristiques du produit (RPC) : Syntocinon 5 U.I/1 ml, solution injectable en ampoule [Internet]. Vidal 2014; 2012 [cité 1 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.vidal.fr.buadistant.univ-angers.fr/showProduct.html?productId=15916>

30. Bugg GJ, Siddiqui F, Thornton JG. Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labour. In: The Cochrane Collaboration, Bugg GJ, éditeurs. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cité 24 juill 2013]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007123.pub2>
31. Lauzon L, Hodnett ED. Labour assessment programs to delay admission to labour wards. In: The Cochrane Collaboration, Lauzon L, éditeurs. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001 [cité 18 oct 2013]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000936>
32. Wei S, Wo BL, Xu H, Luo Z-C, Roy C, Fraser WD. Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2009 [cité 24 juill 2013];2. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006794.pub2/pdf/standard>
33. Carbonne B. Indication de césarienne en cas de dystocie. *J Gynecol Obst Bio Reprod.* 2000;29:68-73.
34. Vahrtian A, Hoffman MK, Troendle JF, Zhang J. The impact of parity on course of labor in a contemporary population. *Birth.* 2006;33(1):12-7.
35. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010 : Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Paris: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. mai 2011;132.
36. Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, McCarthy RJ, Sullivan JT, Diaz NT, et al. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *New Engl J Med.* 2005;352(7):655-65.
37. Ohel G, Gonen R, Vaida S, Barak S, Gaitini L. Early versus late initiation of epidural analgesia in labor: Does it increase the risk of cesarean section? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2006;194(3):600-05.
38. Halpern SH, Leighton BL, Ohlsson A, Barrett JR, Rice A. Effect of epidural vs parenteral opioid analgesia on the progress of labor: A meta-analysis. *JAMA.* 1998;280(24):2105-10.
39. Maghoma J, Bruchmann E. Maternal and foetal risks associated with prolonged latent phase of labour. *J Obstet Gynaecol.* 1993;81:486-91.
40. Bailit JL, Leroy D, Blanchard M, Mercer B. Outcomes of women presenting in active versus latent phase of spontaneous labor. *Obstet Gynecol.* 2005;105:77-9.
41. Article R4127-318 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr>