

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|------------------|---|
| a | : Alpha |
| ADH | : Antidiuretic hormone |
| AMIU | : Aspiration manuelle intrautérine |
| AMM | : Autorisation de mise sur le marché |
| ANOVA | : Analysis of variance |
| ASC | : Agent de santé communautaire |
| ATP | : Adénosine triphosphate |
| BDCF | : Bruits du cœur fœtal |
| °C | : Degré Celsius |
| cAMP/PK-A | : C adénosine monophosphate/protéine kinase-A |
| CHRB | : Centre Hospitalier Roi Baudouin |
| Cm | : Centimètre |
| Cmax | : Concentration plasmatique maximale |
| CNGOF | : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français |
| CSRB | : Centre de Santé Roi Baudouin |
| DES | : Diplôme d'Etudes Spéciales |
| DFP | : Disproportion fœto-pelvienne |
| EPS | : Etablissement Public de Santé |
| EP1 | : Prostaglandin E2 receptor type 1 |
| EP2 | : Prostaglandin E2 receptor type 2 |
| EP3 | : Prostaglandin E2 receptor type 3 |
| EP4 | : Prostaglandin E2 receptor type 4 |
| HAS | : Haute Autorité de Santé |
| HELLP | : Hemolysis Elevated liver enzyme low platelets |
| HRP | : Hématome rétroplacentaire |
| HTA | : Hypertension artérielle |
| IC | : Intervalle de confiance |

| | |
|---------------|---|
| JC | : Jésus Christ |
| min | : Minute |
| MLCK | : Myosin Light Chain Kinase |
| MLCP | : Myosin Light Chain Phosphatase |
| MMP | : Matrix métalloprotéinase |
| μg | : Microgramme |
| mL | : Millilitre |
| mUI | : Milli-Unité Internationale |
| PES | : Prééclampsie sévère |
| PGE | : Prostaglandine E |
| PGF | : Prostaglandine F |
| RCIU | : Retard de croissance intra utérin |
| ROM | : Rétention d'œuf mort |
| RPM | : Rupture prématuée des membranes |
| SA | : Semaine d'aménorrhée |
| SOGC | : Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada |
| SPSS | : Statistical Package for Social Science |
| TSAR | : Technicien supérieur en Anesthésie-Réanimation |
| UI | : Unité internationale |
| UM | : Unités Montevideo |
| US FDA | : United States Food and Drug Administration |

LISTES DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Ultrastructure de la cellule myométriale..... | 7 |
| Figure 2: Rôle du calcium dans la contraction myométriale..... | 9 |
| Figure 3: Structure chimique de l'ocytocine | 23 |
| Figure 4:Structure chimique de l'acide prostanoïque..... | 26 |
| Figure 5: Structure chimique de la PGE ₂ | 26 |
| Figure 6: Structure chimique du misoprostol | 31 |
| Figure 7: Cinétique du misoprostol selon les différentes voies d'administration | 33 |
| Figure 8: Structure chimique de la PGF _{2α} | 37 |
| Figure 9 : Situation du Centre Hospitalier Roi Baudouin | 40 |
| Figure 10 : Répartition des patientes selon l'âge | 45 |
| Figure 11: Répartition des patientes selon la gestité..... | 46 |
| Figure 12 : Répartition des patientes selon la parité | 46 |
| Figure 13 : Répartition des patientes selon le terme de la grossesse | 48 |
| Figure 14 : Répartition selon la vitalité fœtale..... | 48 |
| Figure 15 : Répartition des patientes selon l'aspect du liquide amniotique..... | 50 |
| Figure 16 : Répartition des patientes selon le score de Bishop | 51 |
| Figure 17 : Répartition des patientes selon le nombre de poses de misoprostol | 53 |
| Figure 18 : Répartition des patientes selon le délai entre première pose et l'entrée en travail | 54 |
| Figure 19 : Répartition des patientes selon les complications maternelles | 59 |
| Figure 20 : Répartition des nouveau-nés selon les complications fœtales | 60 |

LISTES DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I : Score de Bishop | 13 |
| Tableau II : Concentrations d'ocytocine en mU/minute en fonction de différents débits et dilutions..... | 24 |
| Tableau III : Evolution du déclenchement artificiel du travail sur les trois années de l'étude | 45 |
| Tableau IV : Répartition des patientes selon le motif d'admission | 47 |
| Tableau V : Vitalité foetale en fonction du type de présentation | 49 |
| Tableau VI : Répartition des patientes selon l'état des membranes | 49 |
| Tableau VII: Répartition des patientes selon l'état du bassin..... | 50 |
| Tableau VIII : Répartition des patientes selon la réalisation ou non d'une estimation pondérale | 51 |
| Tableau IX : Répartition des patientes selon l'indication du déclenchement du travail | 52 |
| Tableau X : Répartition des patientes selon l'intervalle de temps entre les poses..... | 53 |
| Tableau XI : Répartition des patientes selon le délai entre la dernière pose et l'entrée en travail | 54 |
| Tableau XII : Répartition des patientes selon la durée de la phase active du travail | 55 |
| Tableau XIII : Répartition des patientes selon le mode d'accouchement..... | 56 |
| Tableau XIV : Répartition des patientes selon le délai entre l'induction et l'accouchement... <td>56</td> | 56 |
| Tableau XV : Répartition des patientes selon l'indication de césarienne..... | 57 |
| Tableau XVI : Répartition des nouveau-nés selon le poids de naissance..... | 58 |
| Tableau XVII : Répartition des nouveau-nés selon le score d'Apgar à la 1 ^{ère} minute | 58 |
| Tableau XVIII : Répartition des nouveau-nés selon le score d'Apgar à la 5 ^{ème} minute | 59 |
| Tableau XIX : Induction du travail en fonction de la parité..... | 61 |
| Tableau XX : Succès du déclenchement en fonction du terme de la grossesse..... | 61 |
| Tableau XXI : Induction du travail en fonction du score de Bishop | 62 |
| Tableau XXII : Induction du travail selon la dose de misoprostol utilisée | 62 |
| Tableau XXIII : Délai d'entrée en travail en fonction du terme de la grossesse..... | 63 |
| Tableau XXIV : Score de Bishop et délai d'entrée en travail..... | 63 |
| Tableau XXV : Délai d'entrée en travail en fonction de la parité..... | 64 |
| Tableau XXVI : Délai d'entrée en travail et doses de misoprostol..... | 64 |
| Tableau XXVII : Doses de misoprostol administrées et rupture utérine | 65 |
| Tableau XXVIII : Survenue d'HRP en fonction du terme de la grossesse | 66 |
| Tableau XXIX : Fréquence de l'HRP selon l'indication du déclenchement du travail | 66 |
| Tableau XXX : Score d'Apgar inférieur à 7 et terme de la grossesse | 67 |
| Tableau XXXI : Score d'Apgar inférieur à 7 en fonction de l'indication du déclenchement.. | 67 |

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE | |
| DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL | |
| 1. Définition..... | 3 |
| 2. Historique..... | 3 |
| 3. Epidémiologie | 5 |
| 4. Mécanismes de déclenchement spontané du travail..... | 6 |
| 5. Déclenchement artificiel du travail..... | 13 |
| 5.1. Appréciation des conditions mécaniques | 13 |
| 5.2. Indications du déclenchement artificiel du travail | 14 |
| 5.3. Contre-indications du déclenchement artificiel du travail | 18 |
| 5.4. Méthodes de déclenchement artificiel du travail..... | 18 |
| 5.5. Implications médico-légales..... | 38 |
| DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE | |
| 1. Objectifs de l'étude..... | 39 |
| 2. Cadre d'étude | 39 |
| 2.1. Site de l'étude..... | 39 |
| 2.2. Locaux | 40 |
| 2.3. Ressources humaines..... | 41 |
| 2.4. Activités | 42 |
| 3. Patientes et méthodes..... | 43 |
| 3.1. Type et durée de l'étude | 43 |
| 3.2. Population d'étude..... | 43 |
| 3.3. Critères d'inclusion | 43 |
| 3.4. Critères de non inclusion | 43 |
| 3.5. Paramètres étudiés | 43 |
| 3.6. Collecte des données | 44 |
| 3.7. Analyse des données | 44 |
| 4. Résultats | 45 |
| 4.1. Résultats descriptifs..... | 45 |
| 4.1.1. Fréquence | 45 |
| 4.1.2. Age | 45 |
| 4.1.3. Antécédents | 46 |
| 4.1.4. Données cliniques et paracliniques à l'admission..... | 47 |
| 4.1.5. Modalités du déclenchement..... | 52 |
| 4.1.6. Résultats du déclenchement | 54 |
| 4.1.7. Caractéristiques du nouveau-né | 58 |
| 4.1.8. Evolution et pronostic | 59 |
| 4.1. Résultats analytiques..... | 61 |
| 4.2.1. Induction du travail | 61 |
| 4.2.2. Induction du travail et dose de misoprostol | 62 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2.3. Délai d'entrée en travail | 63 |
| 4.2.4. Morbidité..... | 65 |
| 5. Discussion | 69 |

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....81

REFERENCES

ANNEXES

INTRODUCTION

La mise en travail ou parturition dans l'espèce humaine correspond à l'apparition de contractions utérines intenses et régulières, associées à des modifications cervicales. Ce processus qui reste en grande partie à élucider, est dépendant de nombreux facteurs encore très mal connus. Les études menées pour mettre en évidence le ou les facteurs du déterminisme de la parturition sont de fait limitées par la dimension éthique de la recherche. Toutefois, le rôle fondamental des prostaglandines a pu être mis en exergue [7].

La prise en charge de la grossesse est de plus en plus médicalisée, tant au niveau de la surveillance qu'au niveau de la gestion de l'accouchement. Ainsi pour divers motifs, l'accouchement est planifié, soit pour raisons de convenance, soit pour raisons médicales [53].

Il existe à la disposition des obstétriciens de multiples modalités de déclenchement de l'accouchement dont la principale consiste en l'utilisation de prostaglandines [53]. Le déclenchement du travail est l'une des interventions les plus pratiquées en Obstétrique. Son objectif principal est la réduction de la morbi-mortalité maternelle et néonatale. Les taux de déclenchement du travail varient selon les pays et les régions, les taux les plus élevés étant retrouvés dans les pays industrialisés [30]. En France, la fréquence du déclenchement a doublé en 20 ans, passant de 10,4 % en 1981 à 20,3 % en 2003 [66]. Aujourd'hui, la dinoprostone est la molécule la plus prescrite dans le déclenchement du travail pour son efficacité et son innocuité. Le misoprostol, analogue synthétique de la prostaglandine E1, est un concurrent de la dinoprostone bien qu'il n'ait pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Il a l'AMM dans la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens [66, 76]. Depuis Margulies en 1992 dans le *Lancet* [52], beaucoup d'auteurs rapportent leur expérience et plus de 120 essais sont répertoriés aujourd'hui, ce qui démontre l'engouement des obstétriciens vis-à-vis de cette molécule [57]. Les essais contrôlés ont montré que ce produit était efficace pour la maturation cervicale et le déclenchement du travail et en

particulier permettait une augmentation significative du nombre d'accouchements dans les 12 ou 24 heures par rapport à la dinoprostone [66].

En Afrique, l'utilisation des prostaglandines se heurte à un obstacle économique : prix élevé (supérieur à 30 euros), un stockage nécessitant une température basse jusqu'au moment de l'utilisation entre autres [59]. Plusieurs avantages du misoprostol militent en faveur de son utilisation surtout dans les pays en développement. Cependant, son innocuité n'a pas été suffisamment évaluée, ce qui fait qu'actuellement le misoprostol n'est pas autorisé à l'usage obstétrical. Néanmoins, force est de constater que son usage à travers le monde est très répandu, les voies d'administration variées et les posologies disparates. Quelques études africaines seulement rapportent leur expérience sur le sujet [1, 22, 28, 44, 58-59]; les données relatives au déclenchement du travail au Sénégal sont inexistantes. Ce constat nous a amené à faire le point sur le déclenchement au misoprostol dans notre structure.

Les objectifs de cette étude étaient les suivants :

- déterminer la fréquence du déclenchement au misoprostol,
- décrire ses indications,
- évaluer son efficacité, et
- déterminer le pronostic maternel et néonatal.

Dans une première partie, nous effectuerons une revue de la littérature sur le déclenchement du travail, nous rapporterons ensuite les résultats de notre travail dans la deuxième partie et nous finirons par une conclusion et des recommandations.

PREMIERE PARTIE :

RAPPELS

1. Définition

Le déclenchement artificiel du travail se définit comme une intervention médicale destinée à induire de manière artificielle des contractions utérines qui provoquent l'effacement progressif et la dilatation du col utérin, aboutissant à la naissance d'un enfant [38].

2. Historique

Hippocrate est le précurseur de l'induction du travail ; ses travaux remontent au V^{ème} avant Jésus Christ (J.C). Il recommandait principalement deux méthodes : la stimulation mammaire et l'*Hippocratic succussion* qui consistait à placer la patiente dans les branches d'un arbre que l'on secouait. Ceci était censé déclencher le travail et guider le fœtus dans la bonne position. A la même époque, des mixtures de médecine traditionnelle étaient utilisées pour la maturation du col et la rupture artificielle des membranes était déjà pratiquée [8].

Ambroise Paré, en 1573, appliquait le principe de "l'accouchement forcé" au traitement des hémorragies de la grossesse en développant un instrument qui permettait une dilatation mécanique du col [24]. Louise Bourgeois, sage-femme, ayant travaillé avec Ambroise Paré, en a été l'une des pionnières en obstétrique [8]. Cependant, ce n'est qu'au milieu du XVIII^{ème} siècle, en Angleterre, lors d'une réunion des obstétriciens les plus célèbres d'Outre-Manche à laquelle participaient Macaulay, C. Kelly, James Barlow et Ramsbotham, qu'étaient définis les principes présidant cette opération. Leurs conclusions étaient entérinées par le Collège Royal des Médecins de Londres [24].

Edward Rigby, en 1779, démontrait l'existence d'une relation entre le mamelon et la contraction utérine. Cet argument était mis en pratique par Friedreich en 1839, qui introduisait à cet effet l'usage des sinapismes et des vésicatoires. En 1853, Hermann Friedrich Kilian et Friedrich Wilhelm Scanzoni, suivant le même principe, annonçaient l'apport des ventouses et des frictions répétées [24].

Par ailleurs, la stimulation interne de l'utérus était réalisée par des moyens les plus variés. La rupture des membranes, proposée par Puzos en 1749, était utilisée par Macaulay et Denman dès le milieu du XVIII^{ème} siècle [8]. Les procédés de dilatation artificielle du col utérin étaient également développés au XIX^{ème} siècle. Ainsi, Schnakenberg de Marbourg, en 1837, mettait au point un appareil appelé "Sphénosiphon"[24]. Par la suite, divers outils étaient élaborés et la sonde de Foley est encore utilisée de nos jours. Quant au décollement des membranes au niveau du pôle inférieur de l'œuf dans le but d'induire le travail, il était mis en pratique en 1800 par Alexandre Hamilton [24].

Au courant du deuxième quart du XX^{ème} siècle, les moyens chimiques prenaient le pas sur les méthodes physiques de déclenchement du travail du fait des risques infectieux et traumatiques de ces derniers [24]. Ainsi, faisait son apparition l'ergot de seigle, premier produit utilisé pour le déclenchement du travail, mais rapidement abandonné du fait de l'hypertonie utérine qui en était la rançon. Il était très vite remplacé par le sulfate de quinine associé aux extraits pituitaires et à la spartéïne. Leur action sur l'induction de contractions utérines leur a valu une utilisation dans ce domaine. La mortalité périnatale restait cependant élevée car l'utilisation d'extraits hypophysaires était responsable d'hypertonies pouvant aller jusqu'à la rupture utérine [8].

La synthèse de l'ocytocine, réalisée en 1953 par Vincent Du Vigneaud, permettait d'obtenir un produit pur aux effets constants et dénués des inconvénients des extraits post-hypophysaires [24].

Enfin, Kurzrock et Lieb, gynécologues de New York, démontraient en 1930 les propriétés utérotóniques du liquide séminal humain. Le terme de prostaglandine était créé par Von Euler en 1934 pensant qu'il s'agissait d'une sécrétion prostatique. Bergström, en 1962, élucidait leur structure chimique et réalisait la biosynthèse des prostaglandines F_{2α} et E₂ à l'Institut Karolinska de Stockholm en 1964. Lors de la même année, leur effet stimulant sur la contraction utérine était mis en évidence par Bygdeman. Ces travaux, repris en 1968, permettaient à

Sultan Karim de réaliser la première induction du travail et de mettre en évidence les propriétés maturantes des prostaglandines E₂ sur le col utérin [24].

En 1987, Rabe rapportait pour la première fois en Allemagne les effets utérotoniques du misoprostol après prise par voie orale et Mariani Neto était le premier à publier au Brésil sur son utilisation dans le déclenchement du travail [24].

Ces prostaglandines sont en passe de devenir l'outil quasi absolu dans le déclenchement artificiel du travail, que l'indication soit médicale ou de convenance.

3. Epidémiologie

Le taux de déclenchement artificiel du travail est en constante augmentation dans le monde ; il est passé :

- de 9 à 21,2 % aux Etats-Unis entre 1989 et 2004 [67] ;
- de 25 à 29 % en Australie entre 1998 et 2007 ; et
- de 0,4 à 22,7 % en France entre 1980 et 2010 [20] avec une grande disparité entre établissements allant de 11 à 56% [36].

La fréquence de l'induction du travail varie de nos jours en fonction des pays et des structures d'accueil. Alors que dans les pays industrialisés elle dépasse 20%, elle est inférieure à 10% en Afrique [30].

En France en 2003, 20% des femmes enceintes avaient bénéficié d'une induction du travail dont 6,3 % d'accouchements programmés [38]. Durant la même année, le taux de déclenchement du travail était assez variable, allant de 10 % en Suède et au Danemark à 32 % en Belgique ou en Irlande du Nord. Cela étant probablement dû à une politique différente de déclenchement entre ces pays [8].

Wing et al., aux Etats Unis en 2011, recensent 22% d'induction du travail et Kundodyiwa et al. rapportent, en 2009, un taux de 20% au Royaume-Uni et au Canada [48, 83].

En Australie, Dodd et al. rapportent une fréquence de déclenchement du travail plus élevée en 2002 (27%). Cette pratique était moins répandue en Chine avec une fréquence de 15% [15,21].

En Afrique, la pratique du déclenchement du travail est moins importante : 2,5% au Mali [22], 2,3 % à Abidjan et 3,3% à Libreville [22,59].

4. Mécanismes de déclenchement spontané du travail

Le processus physiologique de l'accouchement, ou parturition, est complexe. À ce jour, sa compréhension se heurte à des obstacles au plan méthodologique tant par les limites de la recherche chez la femme enceinte que par l'inadéquation des études réalisées sur les modèles animaux. Le déclenchement spontané du travail correspond d'une part à l'apparition d'une activité contractile au niveau du myomètre et d'autre part à des modifications du col utérin. Ces deux phénomènes sont sous la dépendance de plusieurs facteurs.

4.1. Activité contractile du myomètre

La contraction utérine résulte de l'activation de toutes les cellules musculaires lisses du myomètre.

4.1.1. Cellule myométriale

C'est une cellule musculaire lisse, fusiforme, uninucléée qui s'hypertrophie au cours de la grossesse pour atteindre des dimensions de 250 µm de long et 15 µm de large [7]. Elle est formée, entre autres, de filaments constitutifs et de filaments contractiles. Les filaments constitutifs du cytosquelette associent les filaments intermédiaires constitués de cytokératine et les microtubules. Les filaments intermédiaires s'insèrent à la fois sur les corps denses intracytoplasmiques et sur les plaques denses. L'ensemble forme un réseau maillé qui permet le maintien de la forme de la cellule ainsi que sa résistance lors des contractions, sans participer directement au processus contractile. Les filaments contractiles sont faits de fins filaments d'actine et d'épais filaments de myosine. C'est leur interaction qui permet la contraction de la cellule

myométriale. Les filaments d'actine sont arrimés entre eux et à la membrane cellulaire par les plaques denses. Ils forment un réseau orienté en diagonale par rapport au grand axe de la cellule (Figure 1). Les filaments de myosine glissent le long des filaments d'actine grâce à l'activation de ponts transversaux entre les deux molécules. Sous l'effet de la force contractile ainsi générée, la cellule raccourcit [62]. Au cours de la grossesse, sous l'effet des estrogènes, la quantité d'actomyosine augmente. Elle représente, en fin de gestation, 50 % des protéines utérines [7].

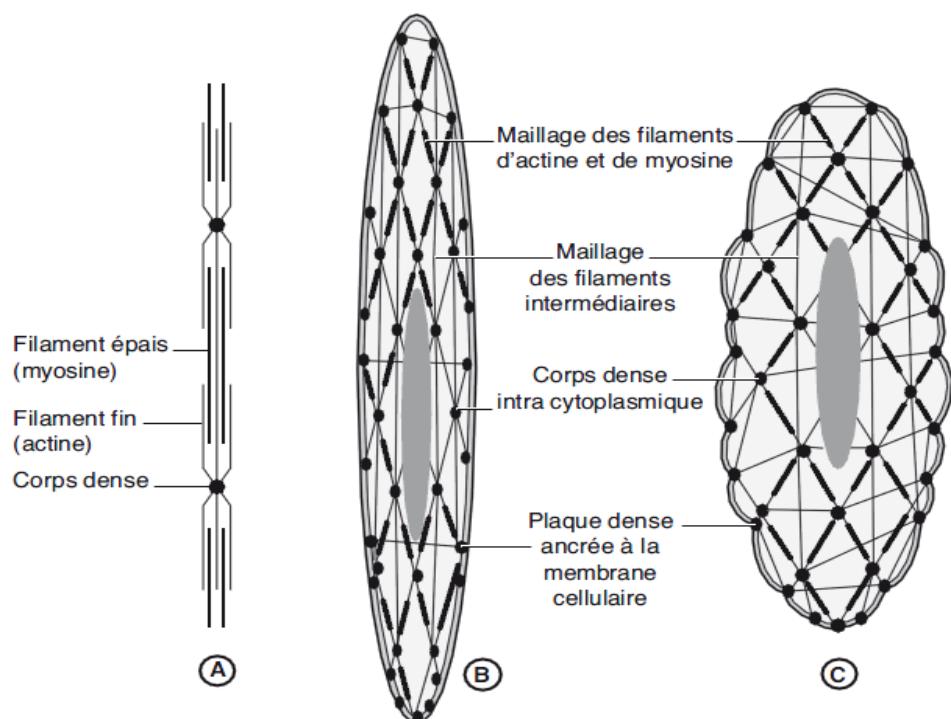


Figure 1 : Ultrastructure de la cellule myométriale[62]

A : filaments d'actine et de myosine

B, C: Organisation des filaments au sein de la cellule myométriale

Les cellules musculaires sont mécaniquement unies. Les desmosomes (jonctions adhérentes) arriment les cellules adjacentes, permettant d'assurer la résistance aux fortes contraintes mécaniques de la contraction [62].

Il existe également des liaisons fonctionnelles, les jonctions communicantes (connexions ou gap junction). Ce sont de fins tunnels constitués de protéines présents dans la membrane cellulaire et placés en regard les uns des autres dans

les cellules adjacentes, ils ne sont pas impliqués dans les propriétés mécaniques, mais dans la conduction du signal électrique [62].

4.1.2. Contraction de la cellule myométriale

La contraction de la fibre musculaire résulte des glissements des filaments d'actine et de myosine les uns par rapport aux autres. La formation de liaisons actine-myosine nécessite de l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP). La phosphorylation d'une chaîne légère de la myosine permettrait l'établissement de points d'ancrage entre les myofilaments [50]. L'étape biochimique pivot de la contraction utérine est l'augmentation du taux de calcium dans le cytoplasme de la cellule myométriale. En effet, lorsque la concentration en calcium libre intracellulaire est supérieure à 10^7 moles, l'activité ATPasique de la myosine est stimulée, quatre ions calcium se lient alors à une molécule de calmoduline. Le complexe calcium-calmoduline ainsi formé se fixe à la Myosine Light Chain Kinase (MLCK) et l'active. La MLCK activée, phosphoryle les chaînes légères de la myosine, qui peuvent dès lors se fixer à l'actine. Les filaments de myosine glissent sur les filaments d'actine. La fibre musculaire raccourcit. Ce phénomène est appelé le cycle des ponts transversaux. La transformation d'énergie chimique en énergie mécanique nécessaire à ce mécanisme est assurée par l'ATPase de l'actomyosine (figure 2). La concentration en calcium ionisé à l'intérieur de la cellule est donc un élément fondamental de la contraction utérine. Au repos, le calcium est surtout extracellulaire en dehors de la membrane plasmique, dans les vésicules de surface, mais aussi séquestré au niveau des mitochondries et du réticulum endoplasmique [7]. Lorsque les conditions d'excitabilité sont réunies, la polarisation de la membrane diminue et atteint une valeur seuil, à laquelle se déclenche un potentiel d'action. Le potentiel d'action ouvre les canaux calciques voltage-dépendants et il se produit une entrée massive de calcium dans la cellule.

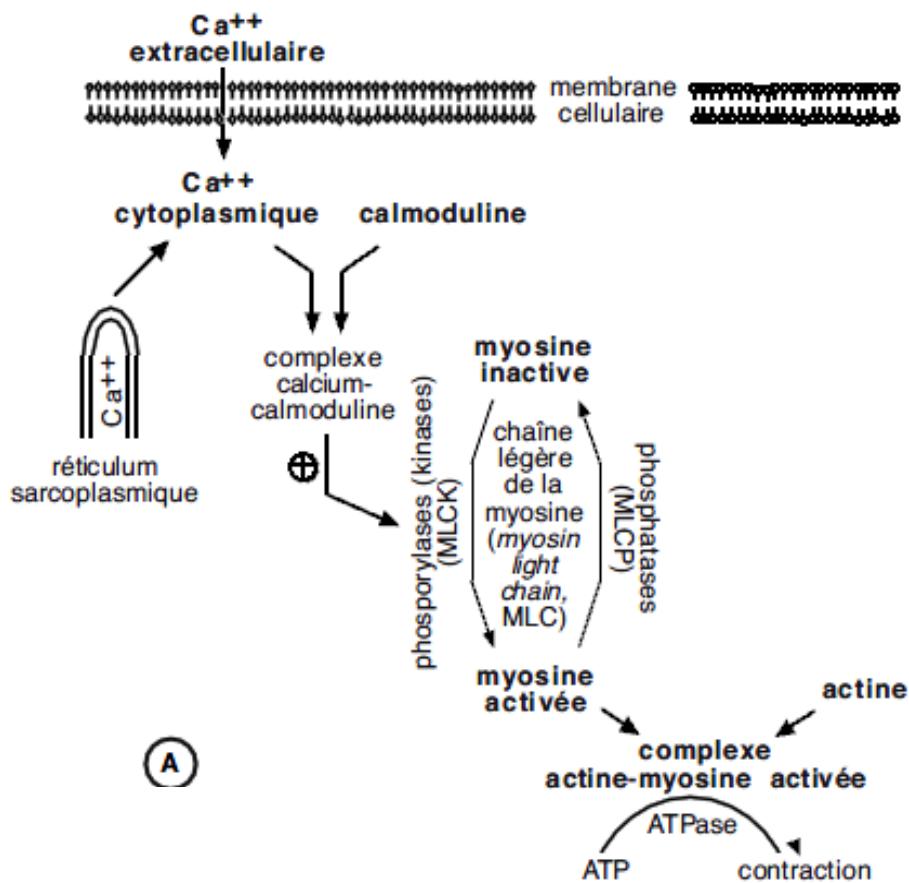


Figure 2: Rôle du calcium dans la contraction myométriale [62]

En fin de contraction, la membrane se repolarise [62]. Les potentiels de membrane des fibres myométriales sont modulés par les hormones stéroïdes. À côté de la pénétration transmembranaire, le calcium peut être libéré dans la cellule à partir des organites intracellulaires [7].

4.1.3. Initiation et propagation du potentiel d'action

La contraction du muscle utérin est myogène. Il existe des cellules auto-excitables habituellement groupées en un endroit particulier. Il s'agit de cellules pace-maker qui ne sont pas contractiles. Le potentiel d'action naît dans ces cellules par modification spontanée de transports ioniques [68].

Aussi, le myomètre étant un muscle lisse unitaire, ses cellules sont réunies électriquement par des jonctions communiquantes les « gap-junctions » [68]. Ces dernières sont des structures intercellulaires faites de canaux hydrophiles,

très perméables aux ions, qui permettent très rapidement la transmission du potentiel d'action d'une cellule excitée à la cellule contiguë [7]. Un tel groupe de cellules formant une unité fonctionnelle est appelé syncytium fonctionnel [68].

4.1.4. Relaxation de la cellule myométriale

La relaxation procède de manière symétrique à la contraction. La fin de la contraction s'accompagne d'une sortie active de calcium et de potassium. Cet efflux entraîne une repolarisation de la cellule [62]. La baisse du taux de calcium intracytoplasmique active la myosin Light Chain phosphatase (MLCP). La MLCP activée déphosphoryle la myosine, qui ne peut plus se lier à l'actine. La cinétique de la relaxation est plus lente que celle de la contraction car le clivage des ponts transversaux entre actine et myosine n'est pas immédiat après la baisse du taux de calcium intracytoplasmique. Ce mécanisme permet une contraction soutenue au prix d'une moindre consommation d'énergie [60].

4.1.5. Régulation hormonale de l'activité contractile du myomètre

Estrogènes

Au cours de la grossesse, ils favorisent la croissance du muscle utérin et l'accumulation des filaments contractiles. En fin de gestation, ils développent la sensibilité du myomètre aux utéronines et la maturation cervicale par :

- une augmentation de l'excitabilité des fibres musculaires du fait d'une élévation du nombre de canaux calciques voltage-dépendants et d'une diminution de l'hyperpolarisation cellulaire (le potentiel de membrane passe de -80 à -55mV à terme) et
- un accroissement de la synthèse des éléments du complexe protéique associé aux contractions [62].

Progestérone

Elle active la C adénosine monophosphate protéine kinase-A (cAMP/PK-A) et déclenche ainsi une série de réactions cellulaires ayant pour résultat une

inhibition de la phospholipase C et ainsi une relaxation myométriale. Elle inhibe la propagation de l'activité électrique du myomètre et bloque l'expression de gènes codant pour les « protéines associées aux contractions utérines » [51,62].

Ocytocine

L'ocytocine est une neurohormone peptidique synthétisée par les noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus et sécrétée par l'hypophyse postérieure [62]. Son nom dérive du grec « okus » qui signifie rapide et « tokoç » qui traduit accouchement. Elle entretient une dépolarisation de la membrane cellulaire. Ceci augmente le courant calcique entrant au cours de la contraction et inhibe la liaison du calcium-ATP dépendante au niveau du réticulum endoplasmique [7].

Prostaglandines

Les prostaglandines E et F provoquent une dépolarisation lente de la membrane qui permet d'initier et d'augmenter la fréquence du potentiel d'action. Les prostaglandines peuvent également libérer le calcium stocké au niveau des organites intracellulaires [7].

4.2. Modifications du col utérin

4.2.1. Composition du cervix

Le col utérin est composé de 90% de tissu conjonctif et de 10% de cellules musculaires lisses. Le tissu conjonctif comporte trois types d'éléments :

- des cellules, en particulier des fibroblastes, responsables de la synthèse des autres éléments;
- des fibres de collagène, d'élastine, de réticuline ; et
- d'une substance fondamentale constituée de protéoglycans qui correspondent à de grosses molécules formées d'une partie protéique et d'une partie glucidique faite de glycosaminoglycans et de glycoprotéines de structure [51].

4.2.2. Processus de maturation cervicale

Les modifications du col utérin surviennent le plus souvent quelques jours avant le début du travail et portent sur les différentes composantes. En effet, on assiste à une diminution du collagène liée à l'augmentation à la fin de la gestation de l'activité enzymatique de certaines peptidases du col utérin. La quantité de glycosaminoglycans diminue légèrement en fin de gestation. Ceci aura pour conséquence une instabilité de la trame collagénique. De plus, on observe une augmentation de la concentration d'acide hyaluronique à la fin de la gestation qui augmenterait l'hydratation du col. Une augmentation importante des glycoprotéines de structure a été également constatée en fin de gestation [7]. Toutes ces modifications auront pour conséquence une maturation cervicale.

4.2.3 Facteurs influençant les modifications cervicales

Les facteurs modifiant la composition chimique du tissu conjonctif cervical sont probablement d'origine hormonale. La diminution de la sensibilité des récepteurs à la progestérone entraîne une augmentation extracellulaire de matrix métalloprotéinases (MMP). Ces dernières sont des peptidases qui dégradent le collagène [65]. La relaxine, les œstrogènes, le sulfate de déhydroépiandrostérone modifient également le tissu conjonctif cervical. Des faits cliniques et expérimentaux ont démontré l'action des prostaglandines dans la maturité du col [7]. Elles conduisent à une série d'événements importants que sont:

- une dilatation des petits vaisseaux du col ;
- une augmentation de la dégradation du collagène ; et
- une augmentation de l'acide hyaluronique, du chimiotactisme des leucocytes et de la libération de l'interleukine [7].

Malgré les nombreuses études, le processus de maturation du col utérin rendant possible son effacement et sa dilatation reste encore mal connu.

5. Déclenchement artificiel du travail

Le déclenchement artificiel du travail est une intervention médicale qui consiste à induire le travail avant que la nature ne l'ait effectué spontanément. Il convient de distinguer d'une part l'induction envisagée peu avant le terme de la grossesse pour des motifs de convenance (accouchement sur rendez-vous ou accouchement programmé) et d'autre part l'induction thérapeutique réalisée sur indication médicale [6].

5.1. Appréciation des conditions mécaniques

Burnett, Bishop, Fields, Friedman, Hughey, Bremme, Lange, autant d'auteurs qui ont proposé des scores permettant d'établir un pronostic de l'induction artificielle du travail. Tous ne s'appliquent qu'aux présentations céphaliques [6]. Malgré le fait qu'il soit souvent remis en question du fait de sa simplicité et de l'absence de pondération entre ses différents éléments, le score de Bishop (tableau I) est, de nos jours, une référence car il est reproductible simple, peu coûteux et reste un bon facteur prédictif [16, 29, 61]. Ce score prend en compte le niveau de la présentation, la longueur, la position, l'ouverture et la souplesse du col utérin.

Tableau I : Score de Bishop [45]

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------------|------------|---------------|-----------|---------|
| Dilatation du col | fermé | 1-2cm | 3-4cm | > 4cm |
| Consistance du col | ferme | intermédiaire | souple | - |
| Position du col | postérieur | centré | antérieur | - |
| Longueur du col | long | mi-long | court | effacé |
| Présentation | mobile | amorcée | fixée | engagée |

Les recommandations françaises estiment que le col est favorable au déclenchement par perfusion d'ocytocine, à partir d'un score de Bishop à 7 [38], garantissant un accouchement par voie basse dans 90 % des cas [45].

Il semble donc avoir une bonne valeur prédictive positive concernant l'accouchement par voie basse. En 2012, Journet a proposé une modification du score de Bishop en prenant en compte la parité. En effet, dans beaucoup d'études portant sur les facteurs pronostiques du déclenchement, il apparaît clairement que la parité est un facteur majeur et indépendant de la maturité cervicale pour prédire le succès du déclenchement [14,61]. Dans ce score de Bishop modifié, 2 points sont ajoutés pour les patientes ayant déjà accouché au moins une fois par voie basse après 24 semaines d'aménorrhée (SA).

Plusieurs autres techniques d'évaluation de la maturité cervicale ont été évaluées, notamment la mesure échographique de la longueur du col utérin [14] ou le dosage dans les sécrétions vaginales de la fibronectine fœtale [61]. Les résultats de ces travaux sont contradictoires et il n'est, pour l'instant, pas recommandé de remplacer le score de Bishop par ces autres techniques pour l'évaluation de la maturité cervicale [45].

5.2. Indications du déclenchement artificiel du travail

Le déclenchement artificiel du travail est justifié lorsque la naissance doit avoir lieu pour des raisons fœtales et/ou maternelles. En outre, on assiste de plus en plus à des indications de convenance personnelle.

5.2.1. Dépassemement de terme

Les résultats de différentes études s'accordent pour montrer une augmentation de la mortalité et de la morbidité périnatale à partir de 42 SA, chez les femmes en bonne santé présentant par ailleurs une grossesse sans complications [38]. La souffrance fœtale est la principale complication de la grossesse prolongée secondaire à l'accentuation des modifications placentaires dégénératives [55].

Le risque de mort fœtale in utero passe de 1 pour 3 000 grossesses à 37 SA à 3 et 6 pour 3 000 grossesses à 42 et 43 SA respectivement. La mortalité néonatale présente, elle aussi, une augmentation similaire [38].

Les études comparant le « déclenchement systématique » à « l'expectative » à partir de 41SA, ont mis en évidence un taux réduit de césariennes dans le groupe « déclenchement systématique » (19,6 % *versus* 21,7 % ; RR : 0,90 ; IC 95 % : 0,81-0,99). Ce taux est resté inchangé quand l'analyse a pris en compte la maturité cervicale. La pratique systématique d'un déclenchement après 41 SA n'a pas d'influence sur les taux d'accouchements instrumentaux, d'analgésies péridurales ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal pendant le travail.

Une réduction de la proportion de cas présentant un liquide teinté a été observée dans le groupe « déclenchement systématique » (20 % *versus* 25,3 % ; RR 0,78 ; IC 95 % : 0,72-0,86). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la « conduite expectative » prolonge le terme des grossesses et contribue ainsi à augmenter le taux de contamination du liquide amniotique par le méconium dans ce groupe. En ce qui concerne la morbidité périnatale, dans le groupe déclenchement à 41 SA, la proportion de nouveau-nés présentant un syndrome d'inhalation méconiale était réduite de manière significative par rapport au groupe expectative (RR 0,29 ; IC 95 % : 0,12-0,68) [38].

5.2.2. Hypertension artérielle, prééclampsie et complications

Pathologie spécifique de la grossesse, la pré-éclampsie est responsable de la libération dans la circulation sanguine maternelle de diverses substances entraînant une activation, voire une lésion endothéliale. Les conséquences sont une hypertension artérielle, une néphropathie glomérulaire, une augmentation de la perméabilité capillaire et une atteinte fœtale [74].

Les complications des syndromes vasculo-rénaux tels que l'hématome rétroplacentaire et l'éclampsie constituent également des indications de déclenchement artificiel du travail. Le pronostic materno-fœtal dépend du terme de survenue de la prééclampsie, de la sévérité de la pathologie, de la qualité de

la prise en charge et enfin de l'existence de pathologie maternelle chronique [73]. L'évolution de la pathologie ne peut être mise à terme que par l'accouchement et la délivrance soit par déclenchement du travail soit par césarienne [73].

5.2.3. Rupture prématurée des membranes

La rupture prématurée des membranes (RPM) survient dans 6 à 19 % des grossesses à terme. En cas de RPM, il y a une augmentation du risque d'infections materno-fœtales, d'interventions instrumentales, de césarienne ainsi que de détresse néonatale avec des scores d'Apgar bas [38].

Les données épidémiologiques montrent qu'après rupture des membranes, la grande majorité des patientes entrent spontanément en travail dans les 24 heures qui suivent. En effet, 86 % des femmes débutent spontanément le travail dans les premières 24 heures après RPM, 91 % dans les 48 heures et 94 % dans les 96 heures ; seulement 6 % ne débutent donc pas un travail spontané avant 96 heures.

Plus le temps écoulé entre la rupture des membranes et la mise en travail de la patiente augmente, plus le risque infectieux maternel et fœtal est important. En effet, le déclenchement du travail après RPM à terme a réduit de manière significative les taux de chorio-amniotites, que le déclenchement ait été réalisé par ocytocine (4,5 % *versus* 7,2 % ; RR : 0,63 ; IC 95 % : 0,51-0,99) ou par prostaglandines (6,5 % *versus* 8,2 % ; RR : 0,78 ; IC 95 % : 0,63-0,98). Une réduction similaire a été constatée pour le taux d'infections néonatales dans le cas d'un déclenchement par ocytocine (1,3 % *versus* 2,4 % RR : 0,65 ; IC 95 % : 0,45-0,95) [38].

5.2.4. Diabète

Le diabète pendant la grossesse peut engendrer des complications très différentes en fonction de son type et de sa sévérité. Le diabète complique environ 2,6 % des grossesses. Ainsi, des études anglaises ont observé un taux de mortalité périnatale 4 à 5 fois plus important chez les femmes présentant un

diabète pré gestationnel que dans la population locale ou nationale [39,40]. Une de ces études a noté par ailleurs un taux de mort fœtale *in utero* cinq fois supérieur à celui observé en population générale [13]. Une autre étude a montré une augmentation des complications maternelles (prééclampsie) souvent à l'origine d'accouchements prématurés [38]. Un plus grand risque de traumatismes à la naissance associé à une croissance fœtale plus importante a aussi été constaté [13,38]. Les enfants de mères diabétiques présentent, en effet, un risque accru de dystocies des épaules et de ce fait, sont plus exposés à des atteintes du plexus brachial [38]. Une étude de cohorte a montré que, pour un même âge gestationnel, les nouveau-nés de mères diabétiques avaient un poids moyen de naissance supérieur de 1,3 DS par rapport à ceux de mères non diabétiques [13]. La conduite à tenir en cas de diabète insulino-dépendant relève d'une décision pluridisciplinaire au cas par cas. Si le diabète est mal équilibré ou avec retentissement fœtal, il est recommandé de ne pas dépasser 38 SA + 6 jours [38].

5.2.5. Mort fœtale *in utero*

Elle représente une indication de déclenchement à cause du risque de complication maternelle (coagulopathie) et du traumatisme psychologique que peut entraîner la rétention du fœtus mort [6].

5.2.6. Autres indications

Le déclenchement artificiel du travail en cas de grossesse gémellaire, de retard de croissance intra-utérin ou de macrosomie est encore discuté car les données ne sont pas suffisantes pour permettre de formuler une appréciation sur les avantages ou les risques [38].

Le déclenchement de convenance est une indication non médicale qui est de plus en plus pratiquée. Il n'y a pas assez de données dans la littérature pour conclure sur les risques associés au déclenchement de convenance réalisé à la demande de la femme enceinte. Un déclenchement pour une indication non médicale ne pourra être envisagé que si les conditions suivantes sont réunies

(utérus non cicatriciel, terme précis, à partir de 39 SA (273 jours), col favorable, demande ou accord de la patiente et information des modalités et des risques potentiels) [38].

Dans les pays où la législation le permet, on peut hâter l'expulsion d'un fœtus qui présente une malformation grave dont le diagnostic est évident et certain, telle qu'une anencéphalie, pour soulager l'état psychologique de la mère [6].

5.3. Contre-indications du déclenchement artificiel du travail

5.3.1. Contre-indications absolues

Il s'agit de toutes les situations qui imposent une césarienne prophylactique. Elles incluent les vaisseaux prævia, la procidence du cordon ombilical (chez les fœtus vivants), la présentation transversale (transversale, oblique, épaule), l'herpès génital en poussée évolutive et l'incision utérine corporéale antérieure. On compte également les rétrécissements du bassin et le placenta prævia [56].

5.3.2. Contre-indications relatives

Elles peuvent être liées à une technique de déclenchement, c'est le cas des ocytociques et des prostaglandines sur utérus fragile (utérus cicatriciel, grande multiparité, grossesse multiple) ou à une hypersensibilité au produit.

Par ailleurs la présentation du siège, l'hydramnios, la pathologie maternelle cardiaque constituent des contre-indications relatives [6].

5.4. Méthodes de déclenchement artificiel du travail

Un ensemble hétéroclite de méthodes mécaniques et médicamenteuses d'induction du travail est de nos jours à la disposition des obstétriciens.

On peut citer parmi les moyens mécaniques :

- le décollement du pôle inférieur de l'œuf,
- les ballonnets,
- la stimulation mammaire, et

- les autres moyens (amniotomie, acupuncture, homéopathie...).

Les moyens médicamenteux de déclenchement artificiel du travail sont :

- l'ocytocine,
- la prostaglandine E₂,
- la prostaglandine F_{2a},
- la mifépristone, et
- le misoprostol.

5.4.1. Moyens mécaniques

Décollement du pôle inférieur de l'œuf

Mc Colgin a démontré que l'altération mécanique des membranes amniochoriales entraîne une augmentation de l'activité des phospholipases A2 et une augmentation de la production locale de prostanglandines F_{2a}, permettant ainsi une entrée en travail [54]. Aussi, selon Delaney, la concentration plasmatique en prostaglandines après un décollement représente environ 10% de celle présente au cours du travail [19].

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a retenu en 2008 que le décollement des membranes raccourcit le délai d'entrée en travail spontané (3 jours), réduit l'incidence des grossesses prolongées, diminue le recours à d'autres moyens pour déclencher le travail (RR : 0,60 ; IC 95 % : 0,51-0,71) mais entraîne un inconfort maternel plus grand. Il peut donc être proposé quand un déclenchement sans raison médicale urgente est envisagé (grade A) sous réserve d'informer la patiente [38].

Ballonnets

Les ballonnets sont utilisés pour la maturation cervicale depuis le XVII^{ème} siècle [24]. Plusieurs types ont été créés mais, actuellement, les sondes vésicales sont les plus utilisées.

Une sonde de Foley numéro 18 stérile est introduite dans le canal cervical, jusqu'à ce qu'elle dépasse l'orifice interne, le ballonnet est gonflé au moyen de 30 à 60 ml d'eau. La sonde est alors laissée en place jusqu'à ce qu'elle soit spontanément expulsée au cours des 24 heures suivantes. Certaines équipes font en sorte d'exercer une légère traction sur la sonde en l'attachant à la face interne de la jambe avec un ruban adhésif ou réalisent une injection extra-amniotique d'une solution saline par la sonde. D'autres utilisent un dispositif à double ballonnet [38]. Le principe du ballonnet introduit entre la présentation et l'orifice interne du col est une stimulation mécanique de l'utérus par une distension soutenue de l'orifice interne du col avec décollement du pôle inférieur de l'œuf. Cette sollicitation mécanique entraîne une sécrétion endogène de PGF [6].

Une contre-indication absolue à la sonde de Foley est l'insertion basse du placenta. Les contre-indications relatives sont le saignement antépartum, la rupture des membranes et la cervicite [38].

L'étude de Karjane et al. a inclus 144 femmes pour évaluer l'efficacité de la sonde de Foley dans le déclenchement artificiel du travail en présence de conditions cervicales défavorables. Le temps nécessaire à l'accouchement a été de $21,47 \pm 9,95$ heures dans le groupe utilisant uniquement la sonde de Foley et de $16,58 \pm 7,55$ heures dans le groupe associant la perfusion saline [46]. Cependant la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) annonçait, en 2001, une grande hétérogénéité des résultats des travaux analysés [17]. Ce fait contrariait des conclusions nettes sur l'efficacité de la sonde de Foley comparée à d'autres méthodes. Son intérêt principal semble résider dans son faible coût [38].

Stimulation mammaire

La stimulation mammaire est la méthode de déclenchement du travail la plus ancienne. Une revue Cochrane parue en 2005 portant sur cette méthode avait pour but d'évaluer si la stimulation des seins, réalisée par la patiente sous forme

de massage ou de manière mécanique par application de tire-lait, pouvait être efficace pour déclencher le travail au cours du troisième trimestre de grossesse [38]. L'analyse a porté sur 6 études incluant 719 grossesses. Les techniques et les fréquences de massage différaient selon les études [38]. La stimulation des seins, comparée à un groupe sans intervention (5 études), a contribué à diminuer la proportion de cas dans lesquels le travail n'avait pas débuté dans les 72 heures (62,7 % versus 93,9 % ; RR : 0,67 IC 95 % : 0,60–0,74). Ce résultat n'était pas significatif dans le sous-groupe des femmes présentant un col immature. De même, la stimulation des seins s'est accompagnée d'une réduction du taux d'hémorragies du post-partum (0,7 % versus 6 % RR : 0,16 IC 95 % : 0,03-0,87) [38]. Aucun cas d'hyperstimulation utérine n'a été observé.

Amniotomie

L'amniotomie est réalisée lorsque la présentation est un sommet et le col déhiscent. Cette méthode est irréversible et le risque d'infection augmente avec le délai d'accouchement. Son action se fait par le biais d'une augmentation des forces de pression sur le col ainsi que de la sécrétion endogène de PGF_{2α}. Lopes a montré que l'amniotomie entraîne une augmentation de l'activité utérine qui passe de 99 unités Montevideo (UM) en moyenne dans la demi-heure qui précède la rupture à 141 UM dans la demi-heure qui lui succède ($p < 0,01$) [6]. Turnbull observait avec cette méthode un taux global d'échecs de 25 %. Ce dernier était d'autant plus important que le col est immature et l'utérus insensible au test à l'ocytocine [6]. Cette méthode est souvent associée à une perfusion d'ocytociques

Autres moyens mécaniques de déclenchement du travail

Alors que les dilatateurs hydroscopiques étaient surtout utilisés en première moitié de grossesse, certains auteurs ont proposé leur utilisation au 3^{ème} trimestre en cas de score de Bishop défavorable [17]. La SOGC estime que plusieurs

études ont rapporté un taux d'infections plus élevé avec cette méthode de maturation cervicale [17].

Les rapports sexuels pourraient avoir un rôle dans le déclenchement du travail. Trois mécanismes seraient mis en jeu :

- les prostaglandines présentes dans le sperme,
- la stimulation mammaire, et
- les contractions utérines lors de l'orgasme [71].

Cependant, les données existantes sont contradictoires et insuffisantes pour recommander cette méthode pour déclencher le travail à terme [20].

Concernant l'acupuncture et l'homéopathie, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de leur utilisation pour induire le travail [20].

La stimulation électrique est maintenant abandonnée [6].

5.4.2 Moyens médicamenteux

Ocytocine synthétique

- Structure

C'est un nonapeptide cliniquement et biologiquement identique à l'ocytocine naturelle extraite de la posthypophyse. Les acides aminés retrouvés sont la tyrosine, l'isoleucine, la glutamine, l'aspartate, la proline, la leucine, la glycine et deux molécules de cystéines reliées par un pont disulfure (figure 3) [55].

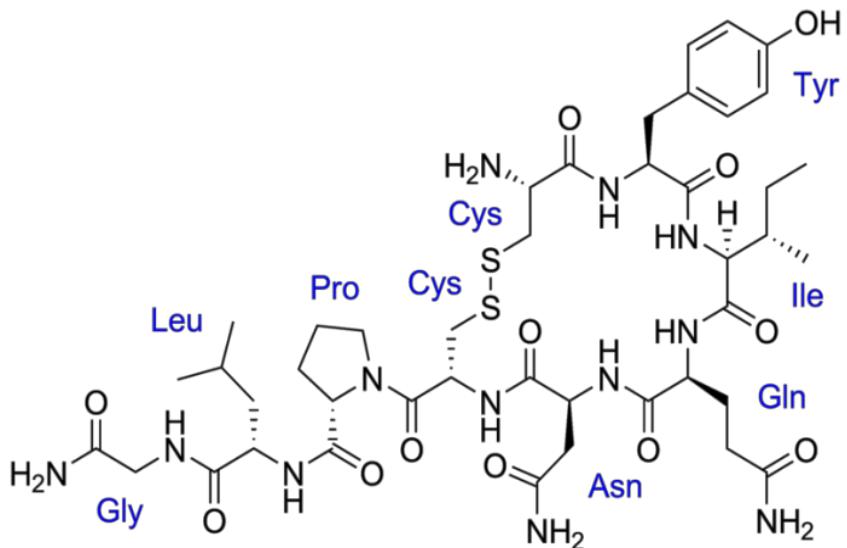


Figure 3: Structure chimique de l'ocytocine [55]

Cette structure moléculaire est proche de celle de la vasopressine ou ADH, ce qui explique certains effets secondaires de l'ocytocine [6].

- Mécanisme d'action

L'ocytocine agit par un double mécanisme. D'une part, elle entraîne des contractions de la fibre musculaire utérine, action proportionnelle à la présence de récepteurs à l'ocytocine dans le myomètre. D'autre part, elle agit sur des récepteurs déciduaux entraînant la sécrétion endogène de prostaglandines qui accentue alors la maturation du col et stimule les contractions utérines. L'ocytocine est donc particulièrement efficace si le nombre de récepteurs est suffisant. Dans le cas contraire, elle ne peut pas déclencher la sécrétion de prostaglandines, ce qui explique ses échecs dans le déclenchement du travail [6].

- Présentation et voie d'administration

L'ocytocine se présente sous forme d'ampoules injectables de 5 unités internationales (UI). Il s'agit d'une hormone peptidique qui peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire

- Posologie

L'ocytocine est administrée en perfusion intraveineuse à faible débit. Le dosage de 5 UI dans 500 millilitres (ml) de soluté glucosé est la concentration la plus

utilisée. Dans ces conditions, 1 goutte/min. correspond à 0,5 milli-unité internationale par minute (mUI/min) [6]. Il est recommandé de commencer par 2,5 mUI/min., d'augmenter progressivement la dose toutes les 20 à 30 minutes. La dose d'ocytocine la plus faible possible est employée en visant à obtenir au maximum trois à quatre contractions par dix minutes. Une bonne dynamique utérine peut être obtenue avec une perfusion de 12 mUI/min. La dose maximum recommandée d'ocytocine est de 20 mUI/min. Si des doses plus importantes sont nécessaires, elles ne doivent pas excéder 32 mUI/min. Après avoir obtenu une bonne dynamique utérine et des contractions régulières, on peut diminuer le débit de la perfusion d'ocytocine ou même l'arrêter. L'ocytocine à doses élevées diminue le temps écoulé entre l'admission et l'accouchement, mais ne semble pas diminuer l'incidence de césariennes comparée aux protocoles à faibles doses [38]. La posologie nécessaire d'ocytocine doit être adaptée de manière individuelle afin d'obtenir une bonne dynamique utérine sans hypertonie préjudiciable [80].

Tableau II : Concentrations d'ocytocine en mU/minute en fonction de différents débits et dilutions [38]

| Perfusion 5UI dans 500ml de solution isotonique | | Perfusion 10UI dans 500ml de solution isotonique | | Seringue 5UI dans 49ml de solution isotonique | |
|---|---------------------------|--|---------------------------|---|---------------------------|
| Débit | Concentration mUI/min. | Débit | Concentration mUI/min. | Débit | Concentration mUI/min. |
| 15ml/heure 5gouttes/min. | 2,5 | 15ml/heure 5gouttes/min. | 5 | 1,5ml/heure | 2,5 |
| 30ml/heure 10gouttes/min. | 5 | 30ml/heure 10gouttes/min. | 10 | 3ml/heure | 5 |
| 60ml/heure 20gouttes/min. | 10 | 60ml/heure 20gouttes/min. | 20 | 6ml/heure | 10 |
| 120ml/heure 40gouttes/min. | 20 | 120ml/heure 40gouttes/min. | 40 | 12ml/heure | 20 |

- Effets secondaires

Les effets antidiurétiques s'observent avec des posologies supérieures à 20 mUI/min. [6].

Les effets cardiovasculaires sont à redouter, surtout en cas d'injection intraveineuse directe.

Le risque d'hypertonie et d'hypercinésie peut être prévenu par une surveillance étroite de l'activité utérine. Il reste le problème de l'hyperbilirubinémie néonatale dont les études sont contradictoires [6].

- Résultats

L'essai randomisé de Zétéroglu, portant sur 97 femmes, retrouvait un délai entre induction et accouchement de $11,57 \pm 1,91$ heures [85]. Trois études portant sur 399 femmes révélaient que l'ocytocine, comparée à l'expectative, réduisait le taux d'échec à l'accouchement par voie basse dans les 24 heures (16/191 versus 112/208; RR 0,16, 95%) [57]. En 2009, une méta-analyse incluant 61 essais et 12 819 patientes confirme sans surprise l'efficacité de l'ocytocine par rapport au placebo ou à l'expectative pour déclencher l'accouchement, avec une diminution du nombre de patientes n'ayant pas accouché dans les 24 heures (RR 0,16, 95 % IC 0,10—0,25) [80].

Une méta-analyse a comparé les faibles doses d'ocytocine (1-4 mU/min avec augmentation progressive de 1-2 mU/min) et les fortes doses (doses initiales de 4 mU/min avec augmentation progressive de 4 mU/min). Cette revue s'est appuyée sur dix essais randomisés portant au total sur 5423 patientes et conclut à une diminution de 15 % du taux de césariennes dans le groupe « forte dose » contre 13 % ($p < 0,05$) dans le groupe « faible dose » (RR 0,85 ; 95 % IC, 0,75-0,97) avec une diminution modérée de la durée du travail (1,54 heures, 95 % IC 2,44 à 0,64). Ces avantages sont contre-balancés par une augmentation significative du risque d'hyperstimulation utérine de 20 % dans le groupe « forte dose » versus 10,5 % dans le groupe « faible dose » (RR, 1,91 ; 95 % IC, 1,49-2,45), mais sans augmentation de la morbidité néonatale [80]. Des études ont

comparé l'utilisation de l'ocytocine seule à l'utilisation de l'ocytocine en association avec une amniotomie chez des femmes à membranes intactes. Aucune différence n'a été constatée pour les taux de césarienne, mais le taux d'accouchement par voie basse dans les 24 heures était plus important quand l'ocytocine était associée à l'amniotomie [38].

Prostaglandine E₂

- Structure chimique

La prostaglandine E₂, tout comme les 4 autres classes de prostaglandines (F, A, C, B), est un acide gras à 20 atomes de carbone, cyclique, polyoxygéné et insaturé, dont le squelette de base se réfère à une molécule hypothétique : l'acide prostanoïque (figure 4) [6].

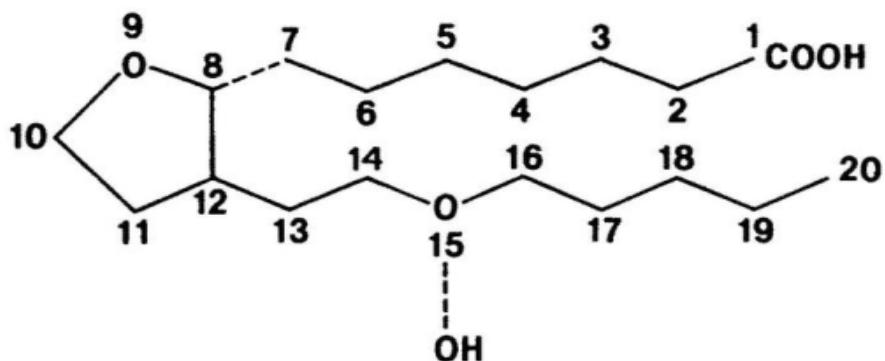


Figure 4:Structure chimique de l'acide prostanoïque[6]

Le chiffre 2 traduit le degré de saturation. Il informe sur l'existence de deux doubles liaisons entre les atomes carbones 13-14 et 5-6 (figure5) [6].

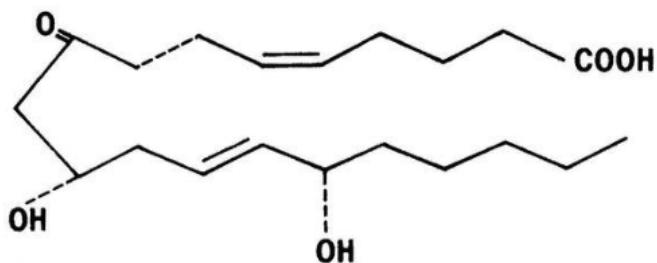


Figure 5: Structure chimique de la PGE₂ [6]

- Mécanismes d'action de la PGE₂

Les prostaglandines semblent agir en augmentant la concentration de calcium ionisé libre à l'intérieur de la cellule par deux mécanismes :

- libération du calcium ionisé à partir des organites intracellulaires (mitochondrie, réticulum endoplasmique et vésicule de surface) et
- dépolarisation de la membrane cellulaire favorisant la pénétration de calcium ionisé extracellulaire.

Ces actions entraînent une contraction utérine. En outre, la PGE₂ augmente la dégradation du collagène au niveau du col utérin ainsi que la quantité de glycosaminoglycans. Elle induit aussi la sécrétion endogène de PGF_{2a} [6].

- Pharmacocinétique

La PGE₂ est fixée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Elle subit un captage tissulaire important au premier passage (80% au niveau hépatique). Sa demi-vie, de par la rapidité de sa biotransformation, ne dépasse pas 1 minute [6].

- Présentations et voies d'administration

Différentes préparations pour administration vaginale ou intra-cervicale des prostaglandines E₂ sont disponibles : gel, comprimés, suppositoires, pessaires ou tampons à libération prolongée. Des ampoules de 750 µg sont également utilisées en administration intraveineuse [38]. Dans certains pays, les voies intracervicales et intraveineuses ne sont plus disponibles [80].

- Posologies

Les posologies recommandées par le CNGOF pour l'administration de PGE₂ vaginales sont :

- PGE₂ en comprimés : 3 milligrammes, comprimé renouvelable à 6-8 heures, avec une dose totale maximale de 6 milligrammes, quelle que soit la parité ;

- PGE₂ en gel : 2 milligrammes chez les primipares avec un col immature (score de Bishop < 4) et 1 milligramme dans les autres cas. Si nécessaire, une autre dose de 1 à 2 milligrammes peut être administrée 6 heures plus tard ;
- la dose maximale à administrer est de 4 milligrammes de PGE₂ pour les primipares avec col immature et de 3 milligrammes dans les autres cas.

Selon le CNGOF, le déclenchement par les PGE₂ doit privilégier la forme intravaginale, car, à efficacité égale, cette voie d'administration se montre moins agressive que la forme intracervicale [38].

- Contre-indications

En plus des contre-indications au déclenchement du travail, il est question de celles spécifiques aux prostaglandines que sont l'antécédent connu d'hypersensibilité aux prostaglandines, les antécédents d'asthme et de bronchite spasmodique, les antécédents vasculaires (en particulier coronariens), l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle sévère et le glaucome [6].

- Effets secondaires

Ses effets secondaires sont à type de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), d'hyperpyrexie, d'hypotension, d'érythème d'origine veineuse, d'hypercontractilité et de rupture utérine [6, 31, 69].

- Résultats

Une méta-analyse qui rassemble 2616 patientes sur 28 essais, a comparé l'utilisation des PGE₂ à l'expectative ou au placebo. Les prostaglandines se sont révélées efficaces sur la maturation du col et sur le pouvoir de favoriser l'entrée en travail (RR 6,43 IC 95 % 2,12-19,48). Cette procédure n'augmentait pas le taux de césariennes (RR 0,80 IC 95 % ; 0,49-1,31), ni la morbidité périnatale jugée sur le score d'Apgar à cinq minutes de vie (RR 0,45 IC 95 %, 0,07-2,93) et sur le taux d'admission en soins intensifs pédiatriques qui n'était pas augmenté par l'utilisation des PGE₂ vaginales (RR 0,32 IC 95 % 0,10-1,03) [23].

Une autre méta-analyse en 2008 (12 études randomisées et 1143 patientes), regroupant des essais comparant les PGE₂ et l'expectative ou le placebo chez des femmes avec col défavorable, confirme leur efficacité sur la maturation du col en modifiant de façon significative le score de Bishop dans les 24 heures (RR 1,45, 95 % IC 1,16-1,86). On retrouve aussi une augmentation par quatre du risque d'hypertonie utérine par les PGE₂ et ses répercussions potentielles sur le rythme cardiaque fœtal (RR 4,47, 95 % IC 2,01-9,93). L'utilisation des PGE2 vaginales permet toutefois d'éviter ou de diminuer les besoins secondaires en oxytocine de 28 % (RR 0,72, 95 % IC 0,61-0,85) et de diminuer la morbidité périnatale en diminuant de 35 % les syndromes d'inhalation méconiale (RR 0,65, 95 % IC 0,47-0,89) sans augmentation des effets secondaires graves maternels (RR 0,97, 95 % IC 0,62-1,51) ni du taux de césariennes (RR 0,87, 95 % IC 0,75-1,02) [38].

Par ailleurs, il faut noter une hétérogénéité des résultats publiés dans la littérature. Ceci est souvent dû à la variabilité de la définition du succès de la maturation cervicale. En effet, pour certains auteurs, il s'agit d'une amélioration du score de Bishop de plus 2 ou 3 points. Pour d'autres, le succès de la maturation est défini comme étant un accouchement vaginal non compliqué ou l'obtention d'un score de Bishop supérieur ou égal à 6 [31].

Mifépristone

- Structure

La mifépristone (RU 486) est un stéroïde synthétique. C'est un dérivé de la 11-bétadiméthyl-amine-phénil noréthindrone [11].

- Mécanisme d'action

Son action est anti-progestative : elle bloque les récepteurs à la progestérone. Elle permet d'obtenir une maturation cervicale favorisant l'induction du travail et augmente l'excitabilité de l'utérus. Son AMM concerne l'interruption volontaire de grossesse avant 49 jours d'aménorrhée, l'interruption médicale de grossesse et l'induction du travail en cas de mort fœtale in utero. Cependant,

certaines équipes ont proposé son utilisation pour le déclenchement artificiel du travail sur fœtus vivant, lorsque les conditions cervicales sont défavorables [38]. La mifépristone se lie également au récepteur des glycocorticoïdes avec une forte affinité [6].

- Pharmacocinétique

Après administration orale d'une dose unique de 600 mg, la concentration maximale de 1,98 mg/l est atteinte après 1 heure 30. La biodisponibilité absolue est de 69 %. Après une phase de distribution, l'élimination est d'abord lente, la concentration diminuant de moitié entre 12 et 72 heures environ, puis plus rapide pour aboutir à une demi-vie d'élimination de 18 heures [6].

- Contre-indications

Les contre-indications liées au produit lui-même sont l'insuffisance surrénale, la corticothérapie au long cours, l'allergie connue à la mifépristone, les troubles de l'hémostase et l'anémie. Par précaution, la mifépristone est déconseillée en cas de diabète insulinodépendant, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique et de malnutrition [6].

- Résultats

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a été menée dans plusieurs centres français pour évaluer l'efficacité de la mifépristone dans la maturation cervicale. Au total, 346 femmes à terme avec un score de Bishop inférieur ou égal à 4 et ayant une indication médicale pour déclencher le travail ont reçu 50, 100, 200, 400, ou 600 mg de mifépristone ou un placebo [38]. Une entrée en travail ou un score de Bishop supérieur à 6 étaient rapportés pour 52,7 % de femmes sans aucune différence significative entre les 6 groupes ($p = 0,730$). L'intervalle de temps entre induction et début du travail, ou entre induction et accouchement, tendait à diminuer avec l'augmentation de la dose de mifépristone, mais la différence n'était significative qu'entre les groupes 600 mg mifépristone et placebo. La durée du travail a également présenté une tendance à

la réduction avec l'augmentation de la dose de mifépristone, la différence étant significative ($p < 0,05$) entre le groupe placebo et les groupes 400 et 600 mg de mifépristone. Le taux d'accouchement dans les 24 heures était similaire pour les 6 groupes. Dans l'ensemble, le taux de césarienne était de 32,2 % et le taux d'exactions instrumentales était de 26 %. Il n'y avait pas de différence pour le score d'Apgar à 1 et 5 minutes ou pour le taux d'admission de nouveau-nés en réanimation [38].

En conclusion, la mifépristone est apparue bien tolérée par la mère et l'enfant, mais quelle que soit la dose administrée, elle ne s'est pas révélée efficace pour induire la maturation cervicale et le travail [38].

Misoprostol

C'est une PGE₁ utilisée dans la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens [76] du fait de ses propriétés antisécrétaires et cytoprotectrices et n'a pas d'AMM en gynécologie-obstétrique [6]. Son utilisation hors AMM dans le déclenchement artificiel du travail est très large depuis une lettre parue dans le *Lancet* en 1992 [66]. En 2002, la United States Food and Drug Administration (US FDA) a retiré le misoprostol des contre-indications absolues au cours de la grossesse [3].

- Structure

Le misoprostol est un méthylester de PGE₁ méthylé en C-16 utilisé dans le traitement de l'ulcère gastroduodenal. Sa formule chimique est le C₂₂H₃₈O₅ (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl PGE1) [66].

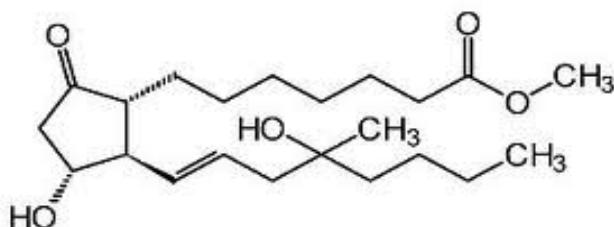


Figure 6: Structure chimique du misoprostol [72]

- Mécanisme d'action

Il existe quatre sous-types de récepteurs aux PGE₂ : EP1, EP2, EP3 et EP4. EP1 et EP3 sont liés à la phospholipase C et aux canaux calciques. Leur activation augmente les concentrations de calcium intracellulaire et déclenche la contraction de la fibre musculaire lisse. Les récepteurs EP2 et EP4 sont liés à l'adénylate cyclase, leur activation augmente les concentrations d'AMPc intracellulaire. L'augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc a pour conséquence l'activation de la protéine kinase A qui inactive la kinase des chaînes légères de myosine (MLCK). La myosine ne peut alors être phosphorylée et l'interaction actine-myosine est impossible. Les récepteurs EP2 et EP4 sont donc responsables de la relaxation de la fibre musculaire lisse. Les quatre sous-types de récepteurs sont présents dans le myomètre humain. Le misoprostol est un agoniste non spécifique, tout comme la PGE₂, des quatre sous-types de récepteurs à la PGE₂, mais son affinité pour le récepteur EP3 (responsable de la contraction myométriale) est beaucoup plus importante que celle pour le récepteur EP4 (contrairement à la PGE2 qui a une affinité comparable pour les quatre récepteurs) [66].

- Présentations et voies d'administration

Les galéniques disponibles sont la forme comprimé de 200, 100 et 50µg et la forme gel à libération contrôlée. Les différentes voies d'administration sont sublinguale, orale, vaginale et rectale [3].

- Pharmacocinétique

La voie d'administration du misoprostol constitue un déterminant du profil pharmacocinétique et ainsi de l'efficacité du produit.

Le misoprostol marqué est absorbé après administration par voie orale en 30 minutes. Sa demi-vie est de 1 heure 30. Soixante-treize pour cent du produit radioactif sont excrétés par les urines, 15 % dans les fèces. Environ 56 % sont éliminés dans les urines dans les 8 heures suivant l'administration [6].

Zieman et al. montrent qu'il existe plusieurs différences entre la voie vaginale et orale concernant la cinétique plasmatique du misoprostol (chez des patientes non gravides). Le maximum du pic plasmatique est obtenu 34 minutes après prise orale et 80 minutes après prise vaginale avec une intensité respective de 277 et 165 pg/ml. Par ailleurs, la concentration sérique reste élevée plus longtemps lorsqu'il s'agit de la voie vaginale [86].

Aronsson retrouve des résultats similaires mais précise une persistance du taux plasmatique de misoprostol après la 6^{ème} heure de prise orale [5].

Après une prise sublinguale, la concentration plasmatique du misoprostol atteint son pic en 30 minutes puis diminue rapidement et devient inférieur à celle de l'administration par voie vaginale en 2 heures [5] (figure 8).

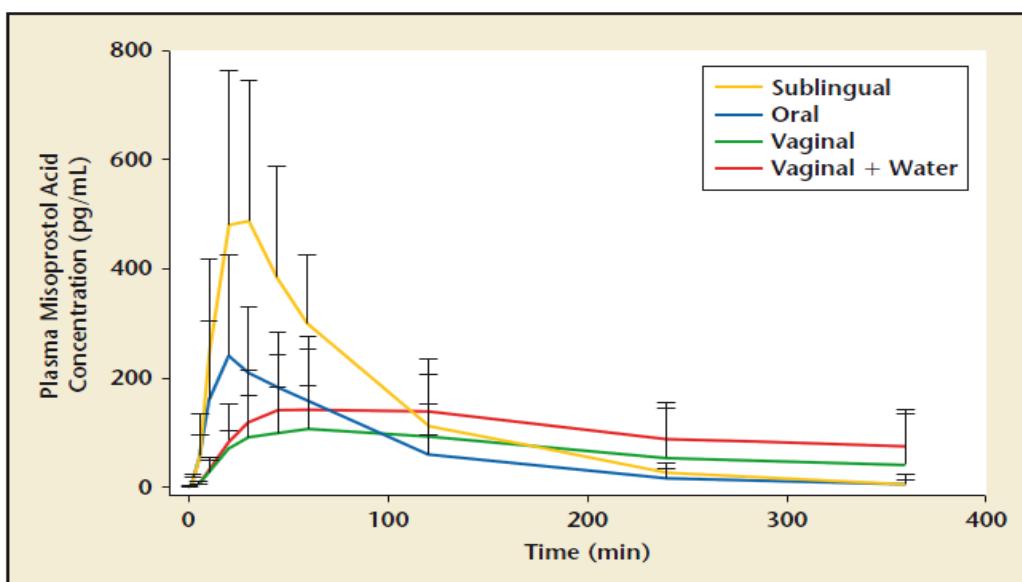


Figure 7: Cinétique du misoprostol selon les différentes voies d'administration [3]

Enfin, les différentes études ont été réalisées avec des doses de misoprostol de 400 à 800 µg, ne correspondant pas à celles utilisées pour le déclenchement artificiel du travail.

- Posologies

Dans les études, on retrouve différentes doses dont l'efficacité et l'innocuité sont analysées (50, 100, 200, 400 et 600 µg) [38,76,83].

- Contre-indications

Selon le dictionnaire Vidal 2011, le misoprostol est contre-indiqué en cas d'allergie connue à la substance et en cas de grossesse. Par ailleurs, les contre-indications sont les mêmes que pour la PGE2 à la différence qu'il n'a pas d'effets coronaires et bronchiques en raison des faibles doses utilisées en obstétrique [6].

- Effets secondaires et complications

Les effets secondaires sont essentiellement gastro-intestinaux, à type de nausées, vomissement, diarrhée et douleurs abdominales. Leur survenue est dose dépendante et est moins fréquente après administration vaginale. Une fièvre et des frissons sont également décrits parce que les prostaglandines ajustent la valeur seuil du thermostat hypothalamique à une température supérieure et amènent l'organisme à mettre en jeu les mécanismes de thermogénèse. L'administration au premier trimestre serait associée à des anomalies des paires crâniennes et des membres. Ces anomalies pourraient être en rapport avec la rupture vasculaire embryonnaire secondaire aux contractions utérines induites par le misoprostol. Les données proviennent principalement du Brésil où l'interruption volontaire de grossesse n'est pas autorisée. Dans ces études, le misoprostol a toujours été pris dans un contexte d'avortement clandestin, et un tiers, voire la moitié, des patientes l'avait associé à d'autres produits. L'utilisation du misoprostol au premier trimestre ne semble pas accroître le risque malformatif même si les données sur son exposition en début de grossesse dans le cadre d'une prescription ne sont pas suffisantes pour conclure à ce jour [75].

- Résultats

- Efficacité

L'analyse des études comparant le misoprostol aux PGE₂ (vaginales et intracervicales) ou à l'ocytocine a permis de conclure que [38,76]:

- le taux de césarienne était plus faible avec le misoprostol qu'avec l'ocytocine;
- le misoprostol permettait d'obtenir une plus grande fréquence d'accouchement par voie basse dans les 24 heures [38] (le taux d'accouchement par voie vaginale de plus de 24 heures est diminué de 20 % avec le misoprostol) [76] ;
- le recours à l'analgésie péridurale était moindre avec le misoprostol [38];
- la probabilité pour que le col reste immature ou inchangé dans les 24-48 heures était moindre avec le misoprostol [38] ; et
- par rapport aux PGE₂, le recours à l'ocytocine était moindre [38].

Concernant la voie d'administration, des protocoles très variés (administration d'un comprimé de 50 microgrammes toutes les quatre heures ou d'un comprimé de 200 microgrammes toutes les six heures) ont été comparés. L'administration orale de misoprostol est apparue être moins efficace que l'administration vaginale. La proportion de femmes n'ayant pas accouché par voie basse 24 heures après la randomisation était plus importante avec la forme orale de misoprostol. Aucune différence n'a été observée pour les taux de césarienne [38]. L'administration sublinguale de misoprostol (50µg) comparée à l'administration orale (50 µg) a été associée à une moindre fréquence d'échecs d'accouchement dans les 24 heures (*12/50 versus 19/50* ; RR : 0,63 ; IC 95 % : 0,34-1,16), de nécessité de recours à l'ocytocine (*17/50 versus 23/50* ; RR : 0,74; IC 95 % : 0,45-1,21) et de césariennes (*8/50 versus 15/50* RR : 0,53 ; IC 95 % : 0,25-1,14); cependant, aucune de ces différences n'était significative [38].

En comparant deux dosages de misoprostol sublingual (50 µg *versus* 100 µg) pour le déclenchement du travail, la proportion d'accouchements par voie basse dans les 12 et 24 heures retrouvée était plus importante avec la dose de 100 µg de misoprostol : (respectivement 28 % et 63 % *versus* 15 % et 36 % ; p = 0,01 et p = 0,001). La proportion de patientes pour lesquelles le recours à l'ocytocine s'est avérée nécessaire était plus importante dans le groupe 50 µg (61 *versus* 81 % p = 0,002) [38].

Une étude randomisée menée en double aveugle a testé l'utilisation d'un dispositif vaginal de misoprostol à libération contrôlée dans le déclenchement du travail, en utilisant des doses de 25, 50, 100 et 200 µg. Au total, 124 grossesses (de plus de 37 SA, col non mature, nullipares exclues) ont été incluses dans l'étude. Le temps nécessaire à l'accouchement était en moyenne de 25,5 ; 19,1 ; 13,1 et 10,6 heures pour des doses de 25, 50, 100 et 200 µg de misoprostol. La proportion de femmes ayant accouché dans les 12 heures était de 9 %, 14 %, 47 % et 53 % (p < 0,001), et la proportion de femmes ayant accouché dans les 24 heures était de 42 %, 79 %, 81 % et 70 % (p < 0,003) [27]. D'autre part, le misoprostol se distingue des autres préparations parce qu'il est stable, facile d'emploi et de coût très faible. Concernant les effets secondaires, il pourrait exister un avantage en faveur du misoprostol [76].

➤ Innocuité

Dans plusieurs études, une augmentation de la fréquence de l'hypercontractilité utérine sans anomalies du rythme cardiaque fœtal était reportée avec le misoprostol par voie vaginale comparé aux prostaglandines (vaginales et intracervicales) et à l'ocytocine. Mais il n'y avait pas de différence significative pour l'hypercontractilité utérine associée à des anomalies du rythme cardiaque fœtal (RR : 0,85 IC 95 % : 0,57-1,29). Comparé à l'ocytocine associée à l'amniotomie, une plus grande fréquence de liquide amniotique méconial était retrouvée dans le groupe misoprostol (RR : 1,72 ; IC 95 % : 1,08-2,74) [38].

En 2004, un essai portant sur 140 patientes, ayant pour la première fois comme critère de jugement principal la tolérance fœtale mesurée par le nombre de pH inférieurs à 7,20, et comparant le misoprostol 50 µg par voie vaginale à la dinoprostone (Propess®), n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes [63].

Le groupe de travail du CNGOF, lors d'une revue systématique portant sur 41 études randomisées incluant 8606 grossesses, n'a retrouvé qu'un seul cas de rupture utérine chez une patiente à terme, multipare, sans antécédent de césarienne avec un score Bishop supérieur à 6 en utilisant 100 µg de misoprostol [38]. Une étude réalisée concernant l'induction du travail sur utérus cicatriciel par du misoprostol en intra-vaginal à la dose de 25ug par 6 heures avec un maximum de quatre doses a été arrêtée prématurément après deux cas de ruptures utérines sur les 17 premières inclusions [79]. Blanchette et al. rapportaient un taux de rupture utérine de 18,8 % (trois cas) dans le sous-groupe des 16 patientes avec antécédent de césarienne [20].

■ Autres méthodes médicamenteuses

La prostaglandine F_{2α} est une prostaglandine naturelle qui partage avec la PGE₂ le cycle pentagonal et le degré de saturation. Leur différence tient à la nature des fonctions oxygénées.

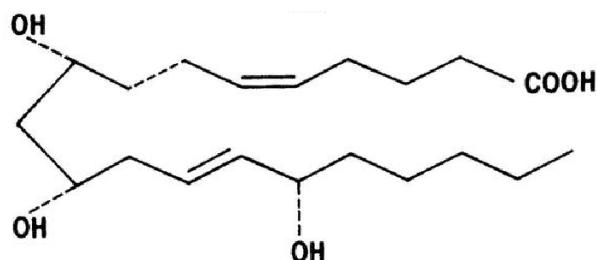


Figure 8: Structure chimique de la PGF_{2α} [6]

Les effets secondaires tels qu'une vasoconstriction et des troubles digestifs, sont plus fréquents qu'avec la PGE₂. Cette molécule n'est de nos jours plus utilisée [6].

La sulprostone analogue de PGE₂ et le géméprost analogue de la PGE₁ sont réservés à l'interruption de grossesse pour motif médical et pour mort fœtale in utero aux premier et deuxième trimestres. Leur emploi pour déclencher l'accouchement est formellement interdit [6].

5.5. Implications médico-légales

La responsabilité de la décision du déclenchement est entièrement assurée par le médecin. La surveillance est effectuée sous la responsabilité conjointe de la sage-femme et du médecin responsable de la salle d'accouchement.

Les règles générales à respecter sont :

- une tenue du dossier avec suivi de grossesse et datation précise ;
- un consentement éclairé ;
- une indication clairement et explicitement reportée dans le dossier par écrit (ou documents télématiques) ;
- une nécessité de réévaluation, au moment du déclenchement, des conditions locales, surtout en cas de déclenchement d'indication non médicale ;
- une certitude de la disponibilité de moyens suffisants tant en matériel qu'en personnel médical et paramédical ;
- une technique rigoureuse de déclenchement avec surveillance transcrise sur le dossier ;
- une surveillance et une disponibilité de l'obstétricien responsable du déclenchement qui doit s'enquérir lui-même régulièrement du déclenchement du travail au moment de l'accouchement et dans ses suites immédiates.

DEUXIEME PARTIE :

Notre étude

1. Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre travail étaient de:

- déterminer la fréquence du déclenchement au misoprostol,
- de décrire ses indications,
- évaluer son efficacité et son innocuité et
- déterminer le pronostic maternel et néonatal.

2. Cadre d'étude

2.1. Site de l'étude

Notre étude s'est déroulée à la maternité du Centre Hospitalier Roi Baudouin (CHRB) de Guédiawaye, district distant d'environ 17 km du centre-ville. Ce centre est situé dans la partie Nord de Guédiawaye où il constitue le centre gynécologique et obstétrical de référence du district sanitaire qui appartient au Département du même nom. Le district sanitaire de Guédiawaye couvre une population de 287 323 habitants et dispose de 12 postes de santé.

Le Centre de Santé Roi Baudouin (CSRB) de Guédiawaye, fruit de la Coopération Sénégalo-Belge, a été inauguré en 1984. Il a pour vocation la prise en charge adéquate des problèmes prioritaires de la commune en matière de santé. Le CSRB dispose d'une maternité chirurgicale qui était la première du Sénégal, avec une moyenne de 5300 accouchements par an.

Il a été érigé en Etablissement Public de Santé (EPS) de niveau 1 en février 2011.

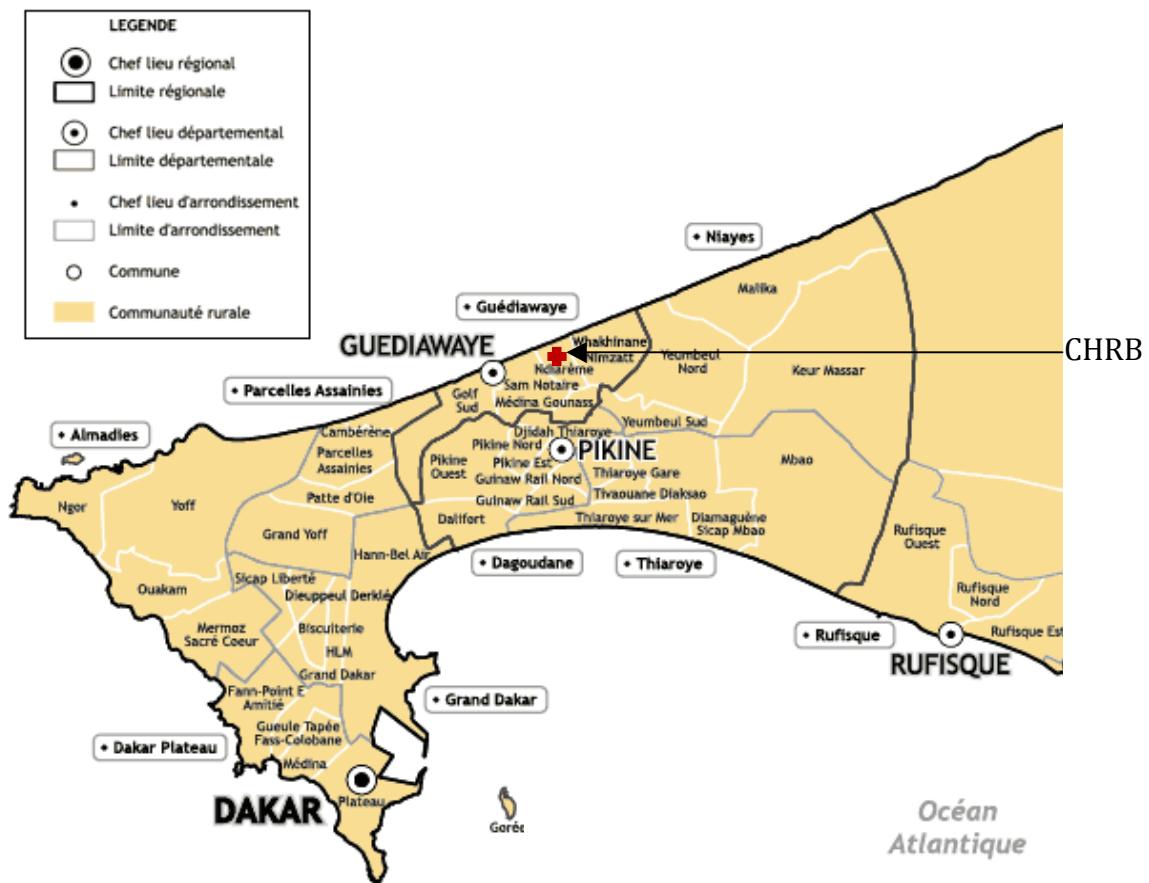


Figure 9 : Situation du Centre Hospitalier Roi Baudouin

2.2. Locaux

Au moment de notre étude, le service de Gynécologie-Obstétrique du Centre de Santé Roi Baudouin comportait 5 unités :

- une salle d'accouchement avec :
 - sept lits de travail,
 - sept tables d'accouchement,
 - une salle de garde, et
 - une table de réanimation pour nouveau-né ;
- une unité d'hospitalisation composée de 43 lits répartis comme suit :
 - une salle de 6 lits destinée aux femmes présentant une grossesse pathologique,

- deux salles de 19 lits réservées aux patientes opérées,
- deux salles de 16 lits réservées aux femmes en suites de couches normales (10 lits) et pathologiques (6 lits), et
- deux cabines de 2 lits chacune ;
- une salle d'aspiration manuelle intrautérine (AMIU) avec :
 - une table d'examen comportant des étriers, et
 - deux lits ;
- une unité de consultation externe avec :
 - quatre box de consultation gynécologique,
 - deux box réservés au suivi prénatal et à la planification familiale, et
 - une salle d'échographie ;
- le bloc opératoire disposait de 3 salles d'intervention répartis comme suit :
 - une salle pour les urgences gynécologiques et obstétricales,
 - une salle pour le programme opératoire, et
 - une salle réservée aux activités chirurgicales mineures.

En outre, le bloc opératoire abrite en son sein une salle de 5 lits destinée aux patientes récemment opérées avant leur transfert en unité d'hospitalisation.

2.3. Ressources humaines

Au moment de notre étude, le service de Gynécologie et d'Obstétrique comptait :

- un Professeur Agrégé en Gynécologie-Obstétrique,
- trois Praticiens Hospitaliers en Gynécologie-Obstétrique,
- deux Internes des Hôpitaux,
- huit Médecins inscrits au Diplôme d'études Spéciales de Gynécologie-Obstétrique qui constituent un personnel non permanent,
- dix-sept Sages-femmes d'Etat,
- trois Techniciens Supérieurs en Anesthésie et Réanimation (TSAR),

- un Infirmier diplômé d'Etat,
- deux infirmiers brevetés,
- douze aides-infirmières, et
- sept agents de santé communautaire (ASC).

2.4. Activités

Le service de Gynécologie-Obstétrique a 3 vocations : les soins, la formation et la recherche.

2.4.1. Activités de soins

Il s'agit d'une activité essentielle et se présente sur plusieurs formes.

Des soins obstétricaux et gynécologiques d'urgence sont assurés 24 heures sur 24 par des équipes de médecins en cours de spécialisation avec des rotations toutes les 48 heures, des équipes de sages-femmes (2) et d'infirmiers. Les gardes se font sous la supervision d'un senior spécialiste en Gynécologie-Obstétrique.

Un suivi et une prise en charge continue des pathologies gynécologiques et obstétricales sont effectués dans le secteur des hospitalisations.

Des consultations externes comportent des suivis pré et post-natals, des consultations de gynécologie et de planification familiale.

Des échographies gynécologiques et obstétricales sont assurées tous les jours ouvrables par les médecins gynécologues et des sages-femmes formées en échographie.

La chirurgie programmée est effectuée sur la base d'un recrutement fait lors des consultations externes, à raison de trois journées opératoires hebdomadaires et incluant la chirurgie gynécologique, carcinologique et mammaire. Toutes les voies d'abord sont utilisées : abdominale, vaginale et endoscopique.

2.4.2. Activités de formation

La formation dispensée est théorique et pratique. Elle cible les médecins en cours de spécialisation, les étudiants en médecine, les sages-femmes et élèves sages-femmes.

2.4.3. Activités de recherche

La recherche en santé de la reproduction est surtout clinique et est orientée vers la maternité à moindre risque et la santé périnatale. La chirurgie gynécologique par voie abdominale, vaginale et endoscopique a fait l'objet de plusieurs recherches.

3. Patientes et méthodes

3.1. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur le déclenchement artificiel du travail au misoprostol. Le recrutement s'est fait entre le 1^{er} Janvier 2009 et le 31 Décembre 2011, soit une période de 3 ans.

3.2. Population d'étude

Elle était composée de patientes admises pour prise en charge de leur accouchement chez qui un déclenchement artificiel du travail a été pratiqué.

3.3. Critères d'inclusion

Etaient incluses dans l'étude, les patientes ayant bénéficié d'un déclenchement artificiel du travail au misoprostol quelle qu'en soit l'issue (accouchement par voie basse ou césarienne).

3.4. Critères de non inclusion

Les dossiers non exploitables et les cas de grossesse gémellaire n'étaient pas inclus dans l'étude (28).

3.5. Paramètres étudiés

Pour chaque patiente, nous avons recueilli et analysé :

- les caractéristiques socio-démographiques,
- les antécédents (médicaux, chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux),
- les données de la grossesse,

- les modalités du déclenchement (dose, nombre de poses, intervalle entre les poses),
- les données du travail et de l'accouchement (délai d'entrée en travail, la durée de la phase active du travail, le mode d'accouchement, la durée de l'expulsion et éventuellement l'indication de césarienne),
- l'issue maternelle, et
- l'issue néonatale en cas de déclenchement sur fœtus vivant.

3.6. Collecte des données

Les données étaient recueillies à travers les dossiers des patientes et du registre d'accouchement. Elles étaient consignées sur une fiche en annexe.

3.7. Analyse des données

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 17.0. Pour les variables en échelle, nous avions calculé les moyennes et les extrêmes. Quant aux variables qualitatives, nous avions établi des pourcentages. Les variables continues ont été comparées à l'aide du test ANOVA et celles en échelle à l'aide du test de Khi 2 ou du test exact de Fisher. Le seuil de signification retenu était de 0,05.

4. Résultats

4.1. Résultats descriptifs

4.1.1. Fréquence

Tableau III : Evolution du déclenchement artificiel du travail sur les trois années de l'étude

| Années | Accouchement | Déclenchement |
|--------------|--------------|------------------|
| | (n) | n (%) |
| 2009 | 6419 | 405 (6,3) |
| 2010 | 5239 | 393 (7,5) |
| 2011 | 4467 | 338 (7,5) |
| Total | 16125 | 1136 (7%) |

Durant les trois années de l'étude, 1136 patientes ont bénéficié d'une induction du travail au misoprostol sur un total de 16.125 accouchements, soit une fréquence de 7%. Cette fréquence est passée de 6,3% en 2009 pour stabiliser à 7,5% les deux années suivantes.

4.1.2. Age

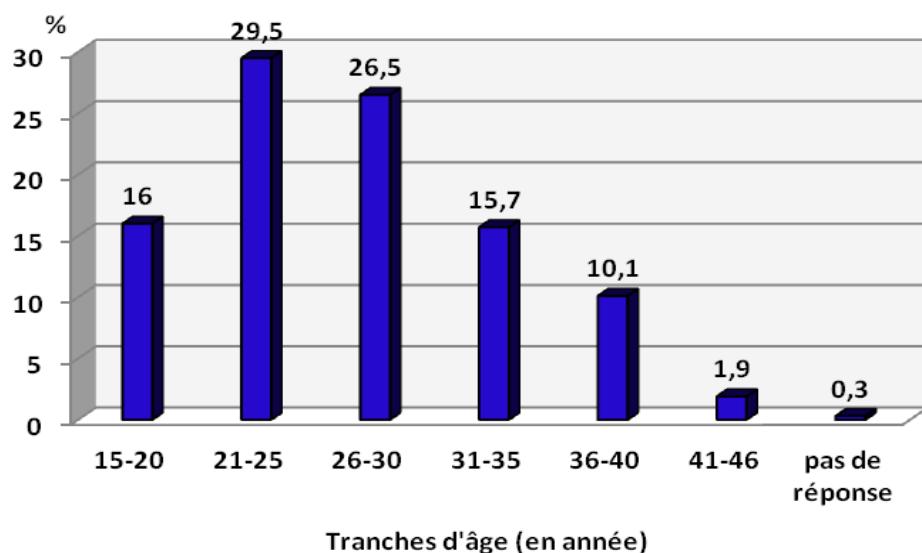


Figure 10 : Répartition des patientes selon l'âge

L'âge moyen des patientes était de 27,2 ans avec des extrêmes de 15 et 46 ans. Plus de la moitié des patientes (56%) avaient un âge compris entre 21 et 30 ans (figure 10).

4.1.3. Antécédents

■ Gestité

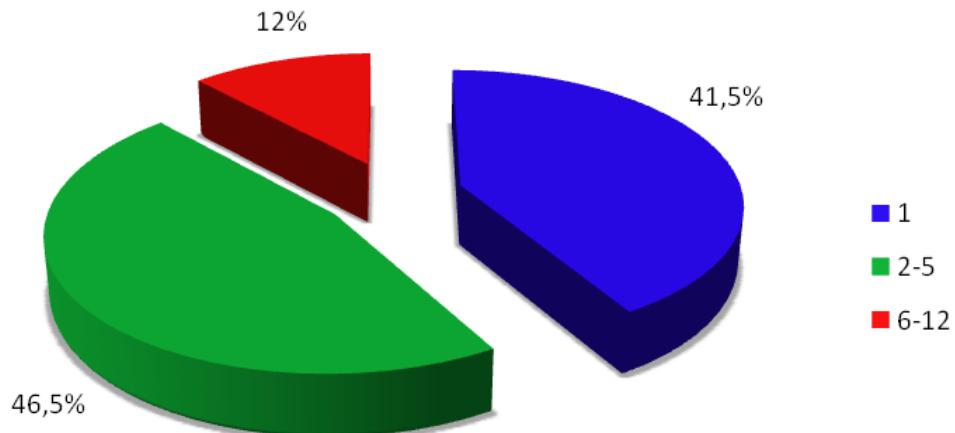


Figure 11: Répartition des patientes selon la gestité

La gestité moyenne était de 2,7 avec des extrêmes de 1 et 12. Près de la moitié de la population (41 %) était constituée de primigestes (figure 11).

■ Parité

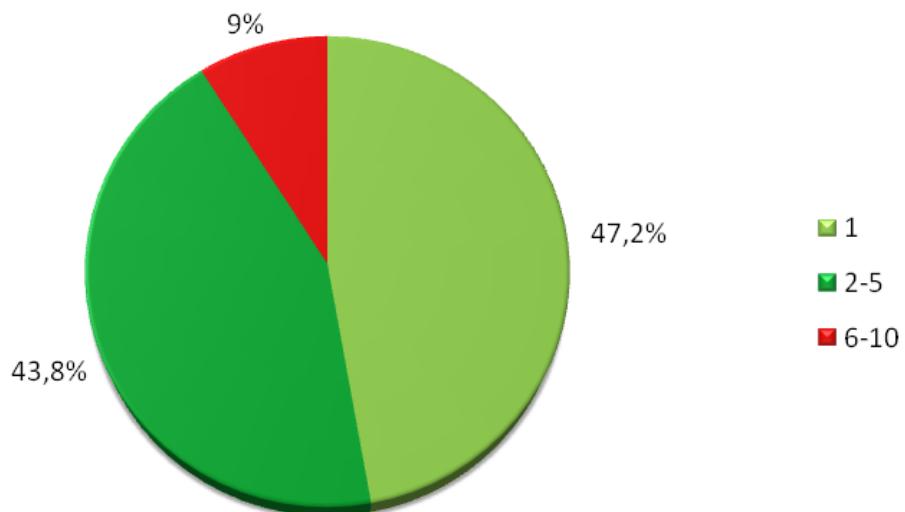


Figure 12 : Répartition des patientes selon la parité

La parité moyenne était de 2,5 avec des extrêmes de 1 et 10. La majorité des patientes étaient des primipares (47,2%) (figure 12).

Nombre d'enfants vivants

Le nombre moyen d'enfants vivants par patiente était de 2,2 avec des extrêmes de 0 et 10.

4.1.4. Données cliniques et paracliniques à l'admission

Motif d'admission

Tableau IV : Répartition des patientes selon le motif d'admission

| Motif d'admission | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|--------------------------|---------------------|------------------------|
| Ecoulement liquidien | 445 | 39,2 |
| Douleurs pelviennes | 207 | 18,2 |
| Prééclampsie | 122 | 10,7 |
| Rétention d'œuf mort | 68 | 6 |
| Céphalées | 39 | 3,4 |
| Dépassemant de terme | 37 | 3,3 |
| Métrorragies | 26 | 2,3 |
| Convulsions | 18 | 1,6 |
| Dyspnée | 3 | 0,3 |
| Procidence du cordon | 2 | 0,2 |
| Dystocie dynamique | 1 | 0,1 |
| Hydramnios | 1 | 0,1 |
| Non précisé | 167 | 14,7 |
| Total | 1136 | 100 |

L'écoulement liquidien constituait le motif d'admission le plus fréquent ($n = 207$, soit 39,2%). Une patiente sur 10 (10,7%) était référée pour prise en charge d'une prééclampsie (tableau IV).

Terme de la grossesse

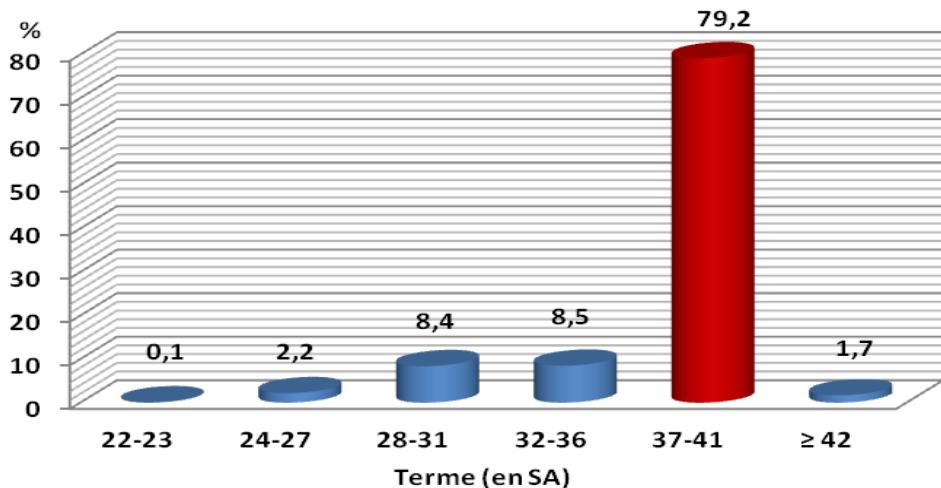


Figure 13 : Répartition des patientes selon le terme de la grossesse

L'âge gestationnel moyen était de 34,7 semaines avec des extrêmes de 22 et 43 SA.

Hauteur utérine

La hauteur utérine moyenne était de 30,8 cm (extrêmes de 17 et 39 cm). Cinq pour cent (5%) des patientes avaient une hauteur utérine supérieure à 36 cm.

Vitalité fœtale

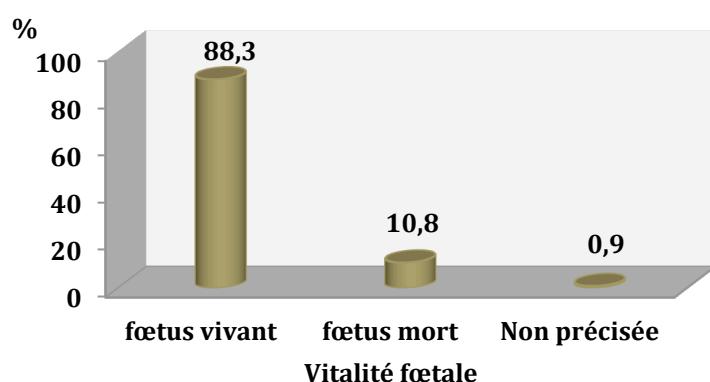


Figure 14 : Répartition selon la vitalité fœtale

L'induction du travail au misoprostol était pratiquée sur fœtus vivant dans 88,3% cas et sur fœtus mort dans 10,8% cas. La vitalité fœtale n'était pas précisée chez 10 patientes (0,9%) (figure 14).

Type de présentation

Tableau V : Vitalité fœtale en fonction du type de présentation

| Présentation | Vitalité fœtale | | | Total |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| | Fœtus vivant | Fœtus mort | Non précisée | |
| Céphalique | 996 (87,7) | 100 (8,8) | 9 (0,8) | 1105 (97,2) |
| Podalique | 7 (0,6) | 16 (1,4) | 0 | 23 (2) |
| Inappréciable | | 7 (0,6) | 1 (0,1) | 8 (0,7) |
| Total | 1003 (88,3) | 123 (10,8) | 10 (0,9) | 1136 (100) |

La présentation était céphalique dans 97,2%, podalique dans 2% des cas et inappréciable dans 0,7% des cas.

Le tableau V répertorie les types de présentation fœtale en fonction de la vitalité fœtale.

Etat des membranes

Tableau VI : Répartition des patientes selon l'état des membranes

| Etat des membranes | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|---------------------------|---------------------|------------------------|
| Membranes rompues | 634 | 55,8 |
| Membranes intactes | 501 | 44,1 |
| Non précisé | 1 | 0,1 |
| Total | 1136 | 100 |

Les membranes étaient rompues chez 630 patientes (55,5%) et intactes chez 501 patientes (44,1%).

La durée moyenne d'ouverture de l'œuf était de 18,62 heures avec des extrêmes de 1 et 720 heures (30 jours). La durée d'ouverture de l'œuf était inférieure ou égale à 6 heures chez 42,4% des patientes.

✚ Aspect du liquide amniotique

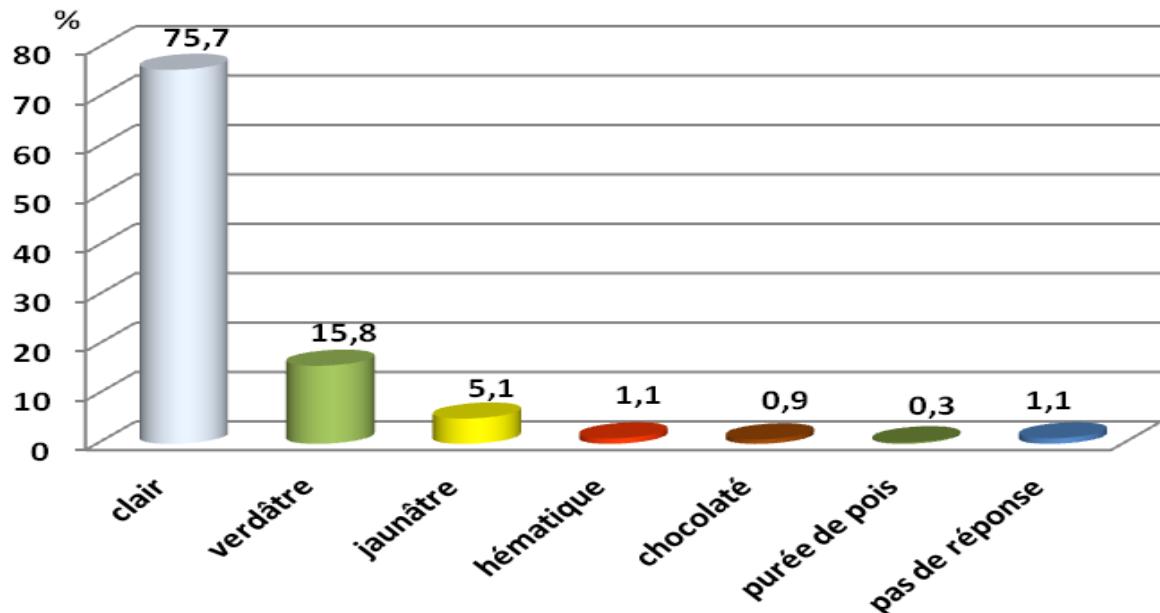


Figure 15 : Répartition des patientes selon l'aspect du liquide amniotique

Le liquide amniotique était clair chez 480 patientes (75,7%), verdâtre chez 100 patientes (15,8%) et jaunâtre chez 32 (5,1) (figure 15).

✚ Pelvimétrie clinique

Tableau VII: Répartition des patientes selon l'état du bassin

| | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|----------------|--------------|-----------------|
| Bassin normal | 1088 | 95,8 |
| Bassin rétréci | 26 | 2,3 |
| Non précisé | 22 | 1,9 |
| Total | 1136 | 100 |

Le bassin maternel était jugé cliniquement normal chez 1088 patientes (95,8%) de la population et rétréci chez 26 femmes (2,3%).

Score de Bishop

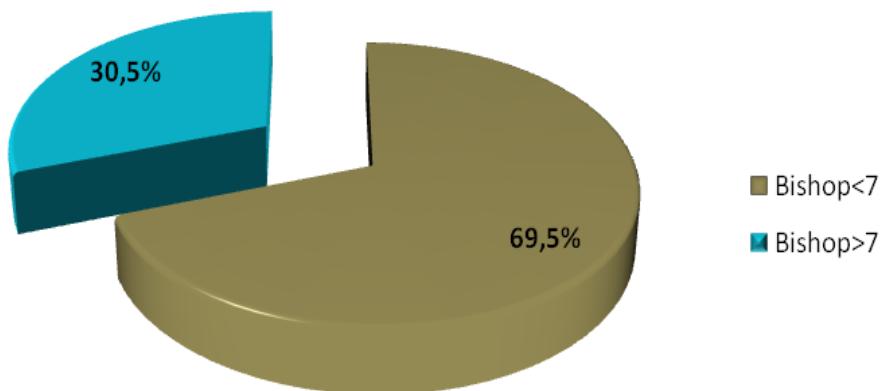


Figure 16 : Répartition des patientes selon le score de Bishop

Chez plus de 2/3 patientes (n=790 ; 69,5%), le score de Bishop était inférieur à 7.

Estimation du poids fœtal

Tableau VIII : Répartition des patientes selon la réalisation ou non d'une estimation pondérale

| Estimation du poids fœtal | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|---------------------------|-----------------|--------------------|
| Oui | 49 | 4,3 |
| Non | 1087 | 95,7 |
| Total | 1136 | 100 |

Moins d'une patiente sur 20 (4,3%) avait bénéficié d'une échographie avec estimation pondérale avant le déclenchement du travail.

4.1.5. Modalités du déclenchement

Indications de l'induction du travail

Tableau IX : Répartition des patientes selon l'indication du déclenchement du travail

| Indications | Effectif | Pourcentage |
|---------------------------------|-----------------|--------------------|
| | (n) | (%) |
| Rupture prématuée des membranes | 588 | 51,7 |
| HTA et grossesse | 342 | 30,1 |
| ROM | 99 | 8,7 |
| Dépassement de terme | 45 | 4 |
| Eclampsie | 27 | 2,4 |
| Opportunité | 23 | 2 |
| Oligoamnios | 5 | 0,4 |
| HRP | 3 | 0,3 |
| RCIU | 3 | 0,3 |
| Placenta prævia | 1 | 0,1 |
| Total | 1136 | 100 |

HTA: hypertension artérielle; HRP: hématome rétroplacentaire; ROM : rétention d'œuf mort; RCIU : retard de croissance intra-utérin.

Les principales indications de déclenchement étaient représentées par la rupture prématuée des membranes (51,7%), l'hypertension artérielle associée à la grossesse (30,1%), la rétention d'œuf mort (8,7%), le dépassement de terme (4%) et l'éclampsie (2,4%).

Doses de misoprostol utilisées

Pour 1073 patientes (94,5%), une dose de 50µg était utilisée alors que le double (100 µg) était utilisé chez 63 patientes (5,5%).

Nombre de poses de misoprostol

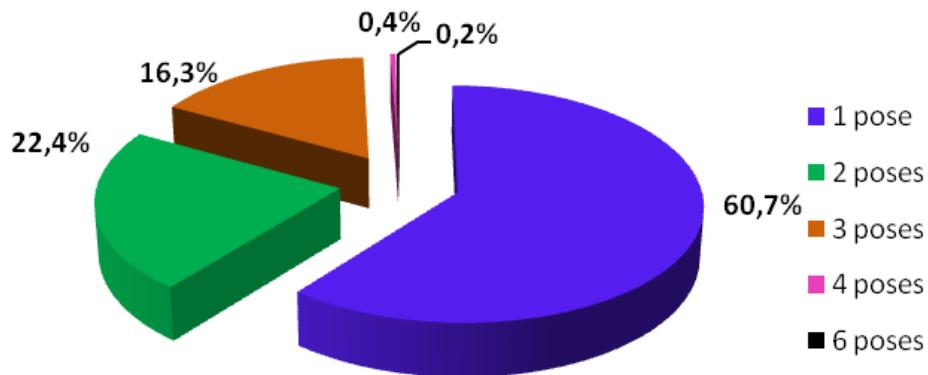


Figure 17 : Répartition des patientes selon le nombre de poses de misoprostol

Le nombre moyen de poses était de 1,57 avec des extrêmes de 1 et 6 poses. Une administration unique était nécessaire pour 690 patientes (60,7%), deux poses pour 254 patientes (22,4%) et 3 poses pour 186 patientes (16,3%). L’administration se faisait exclusivement par voie vaginale.

Intervalle de temps entre les poses

Tableau X : Répartition des patientes selon l'intervalle de temps entre les poses

| Intervalles de temps (heures) | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|----------------------------------|-----------------|--------------------|
| 6 | 438 | 98,2 |
| 5 | 3 | 0,7 |
| 7 | 2 | 0,5 |
| 4 | 1 | 0,2 |
| 9 | 1 | 0,2 |
| 12 | 1 | 0,2 |
| Total | 446 | 100 |

Parmi les patientes dont l’induction du travail a nécessité plus d’une pose, l’intervalle de temps entre deux poses était de 6 heures pour 438 d’entre elles (98,2%).

4.1.6. Résultats du déclenchement

➊ Délai entre première pose et entrée en travail

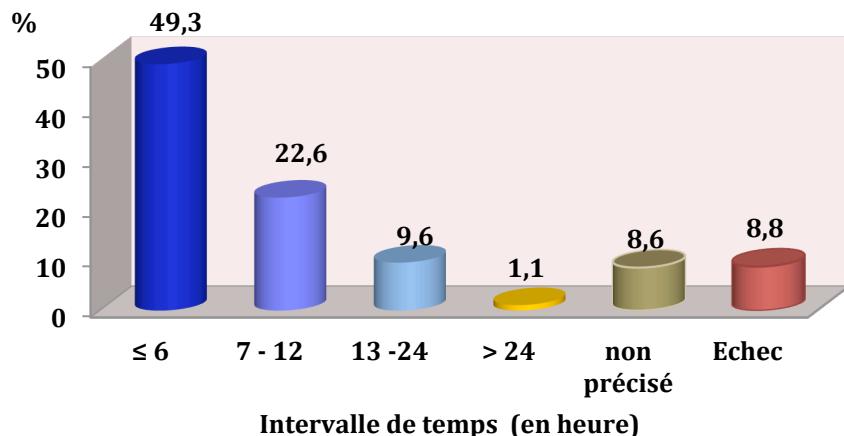


Figure 18 : Répartition des patientes selon le délai entre première pose et l'entrée en travail

Le délai moyen entre la première pose de misoprostol et l'entrée en travail était de 5,9 heures avec des extrêmes de 15 minutes et 51heures. Pour près de la moitié des patientes (49,3 %), le délai d'entrée en travail était de 6 heures au plus. Dans les 24 heures, 81,5% des patientes avaient amorcé leur travail.

➋ Délai entre dernière pose et entrée en travail

Tableau XI : Répartition des patientes selon le délai entre la dernière pose et l'entrée en travail

| Intervalle de temps (heures) | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|---------------------------------|-----------------|--------------------|
| ≤ 6 | 264 | 59,2 |
| 7- 12 | 48 | 10,8 |
| > 12 | 12 | 2,7 |
| Non précisé | 45 | 10 |
| Echec | 77 | 17,3 |
| Total | 446 | 100 |

Chez les patientes dont le déclenchement a nécessité plus d'une pose, le délai moyen entre la dernière administration et l'entrée en travail était de 3,8 heures avec des extrêmes de 1 et 25 heures. Pour deux patientes, la dernière application était faite alors qu'elles étaient déjà en travail. Deux cent soixante quatre patientes étaient entrées en travail dans les 6 heures qui ont suivi la dernière pose (59,2%).

Durée de la phase active du travail

Tableau XII : Répartition des patientes selon la durée de la phase active du travail

| Durée (heures) | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|----------------|--------------|-----------------|
| ≤ 1 | 226 | 19,9 |
| 1,01- 2 | 371 | 32,7 |
| 2,01- 3 | 216 | 19 |
| 3,01- 4 | 69 | 6,1 |
| > 4 | 34 | 3 |
| Non précisé | 99 | 8,7 |
| Non applicable | 121 | 10,6 |
| Total | 1136 | 100 |

La durée moyenne de la phase active du travail était de 2 heures avec des extrêmes de 17 min. et 13 heures. Elle a duré 4 heures ou moins pour 77,7 % des patientes. Ce délai n'était pas appréciable chez 121 patientes (10,6%) parce que le travail ne s'était pas mis en route (échec du déclenchement) ou était interrompu pour une complication maternelle ou fœtale. Dans 8,7% des cas, la durée de la deuxième phase du travail ne pouvait être calculée car ce paramètre n'était pas notifié dans le dossier médical.

4.1.7. Modalités de l'accouchement

Mode d'accouchement

Tableau XIII : Répartition des patientes selon le mode d'accouchement

| Mode d'accouchement | Effectif (<i>n</i>) | Pourcentage (%) |
|----------------------|-----------------------|-----------------|
| Voie basse naturelle | 992 | 87,3 |
| Césarienne | 137 | 12,1 |
| Instrumental | 3 | 0,2 |
| Laparotomie | 4 | 0,4 |
| Total | 1136 | 100 |

Le déclenchement a abouti à un accouchement par voie basse dans 87,5% des cas. Le taux de césarienne était de 12,1%. Une laparotomie était réalisée chez 4 patientes pour rupture utérine (0,4%).

Pour 1,8% des patientes ayant accouché par voie basse, une perfusion d'ocytocine était utilisée au cours de la deuxième phase du travail.

Intervalle entre induction et accouchement

Tableau XIV : Répartition des patientes selon le délai entre l'induction et l'accouchement

| Délai entre induction et accouchement (heures) | Effectif (<i>n</i>) | Pourcentage (%) |
|--|-----------------------|-----------------|
| ≤ 6 | 431 | 43,3 |
| 7 -12 | 287 | 28,8 |
| 13- 24 | 157 | 15,8 |
| > 24 | 21 | 2,1 |
| Pas de réponse | 99 | 10 |
| Total | 995 | 100 |

Chez les 995 patientes ayant accouché par voie basse, la durée moyenne entre l'induction du travail et l'accouchement était de 8 heures avec des extrêmes de 48 minutes et 51,5 heures. Une proportion de 43,3% avait accouché dans les 6 heures.

Indications de césarienne

Tableau XV : Répartition des patientes selon l'indication de césarienne

| Indications de césarienne | Effectif (<i>n</i>) | Pourcentage (%) |
|--|-----------------------|-----------------|
| Echec du déclenchement | 62 | 45,3 |
| Souffrance fœtale aiguë | 31 | 22,6 |
| Défaut d'engagement | 16 | 11,7 |
| HRP | 7 | 5,1 |
| DFP | 8 | 5,8 |
| Dilatation stationnaire | 6 | 4,4 |
| Hypercinésie | 2 | 1,5 |
| PP hémorragique | 2 | 1,5 |
| Etat de mal éclamptique | 1 | 0,7 |
| Procidence du cordon | 1 | 0,7 |
| Présentation de la face en variété postérieure | 1 | 0,7 |
| Total | 137 | 100 |

HRP : hématome rétroplacentaire ; DFP : disproportion fœto-pelvienne ; PP : Placenta prævia

Près de la moitié des indications de césarienne correspondait à un échec du déclenchement du travail défini par une absence de modification du score de Bishop après 3 applications de misoprostol sur fœtus vivant ou après 2 séries de 3 poses espacées de 24 heures en cas de fœtus mort. Une asphyxie fœtale avait interrompu le déclenchement dans 22,6% des cas et un hématome

rétroplacentaire dans 5,1%. Les autres indications de césarienne sont consignées au tableau XV.

4.1.8. Caractéristiques du nouveau-né

Poids du nouveau-né

Tableau XVI : Répartition des nouveau-nés selon le poids de naissance

| Poids (grammes) | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|------------------------|---------------------|------------------------|
| < 2500 | 287 | 25,3 |
| 2500-3999 | 824 | 72,5 |
| ≥ 4000 | 25 | 2,2 |
| Total | 1136 | 100 |

Le poids fœtal moyen était de 2768,5 g avec des extrêmes de 500 et 5550 g. Deux cent quatre-vingts sept nouveau-nés (25,3%) avaient un poids de naissance inférieur à 2500 g ; 72,5% avaient un poids compris entre 2500 et 3999 g.

Etat du nouveau-né à la naissance

- Score d'Apgar à la première minute

Tableau XVII : Répartition des nouveau-nés selon le score d'Apgar à la 1^{ère} minute (M1)

| Score d'Apgar à M1 | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|---------------------------|---------------------|------------------------|
| ≤ 3 | 43 | 4,3 |
| 4-6 | 183 | 18,1 |
| > 7 | 787 | 77,6 |
| Total | 1013 | 100 |

A la première minute de vie, 77,6 % des nouveau-nés avaient un score d'Apgar supérieur ou égal à 7.

- Score d'Apgar à la cinquième minute

Tableau XVIII : Répartition des nouveau-nés selon le score d'Apgar à la 5^{ème} minute (M5)

| Score d'Apgar à M5 | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|--------------------|--------------|-----------------|
| ≤3 | 33 | 3,3 |
| 4-6 | 33 | 3,3 |
| ≥7 | 947 | 93,4 |
| Total | 989 | 100 |

A la 5^{ème} minute de vie, la presque totalité des nouveau-nés (93,4 %) avaient un score d'Apgar supérieur ou égal à 7.

4.1.8. Evolution et pronostic

■ Chez la mère

- Morbidité

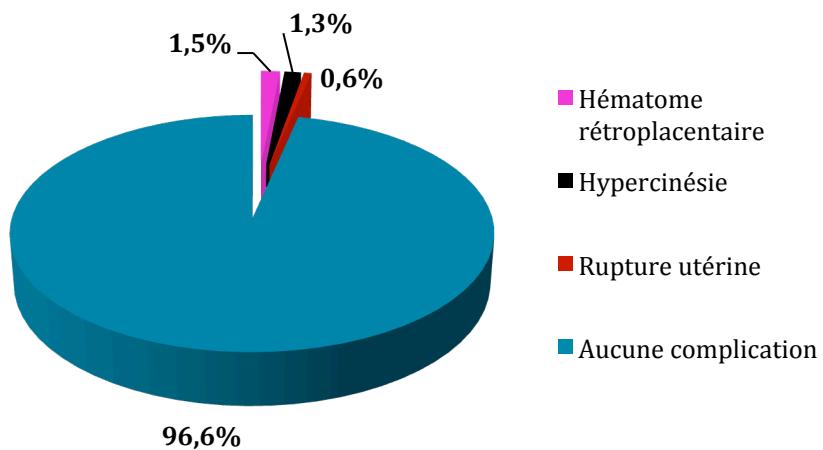


Figure 19 : Répartition des patientes selon les complications maternelles

La morbidité maternelle était représentée par l'hypercinésie (n = 15 ; 1,3%), l'hématome rétroplacentaire (n = 17 ; 1,5%) et la rupture utérine (n = 7 ; 0,6%). Trois cas de rupture utérine ont été découverts au décours de la césarienne et les 4 autres cas étaient diagnostiqués après l'accouchement. Une laparotomie était réalisée, suivie d'une hysterectomie (2/4) ou d'un traitement conservateur (2/4).

Quant aux 3 cas découverts lors d'une césarienne, nous avons retrouvé 2 cas de traitement conservateur et une hystérectomie.

L'hématome rétroplacentaire (HRP) était découvert au cours du travail chez 7 patientes, ce qui avait motivé la réalisation de la césarienne. Pour 10 des 17 cas d'HRP, le diagnostic était rétrospectif.

- **Mortalité**

Nous avons enregistré un décès maternel, soit 0,08 %. Il s'agissait d'une 4^{ème} geste 4^{ème} pare de 36 ans dont l'indication du déclenchement était une rétention d'œuf mort sur grossesse de 32 SA. Cent microgrammes de misoprostol étaient administrés à 6 heures d'intervalle. Une révision utérine après accouchement d'un mort-né macéré de 2200 g mettait en évidence une rupture utérine. Une laparotomie était réalisée et le décès avait eu lieu sur la table opératoire au cours de l'hystérectomie d'hémostase.

Chez le nouveau-né

- **Morbi-mortalité**

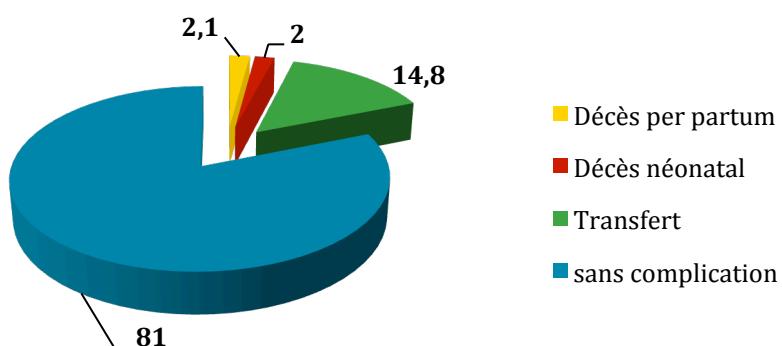


Figure 20 : Répartition des nouveau-nés selon les complications fœtales

Sur les 1003 fœtus vivants à l'examen d'entrée, nous avions enregistré 22 décès intrapartum (2,1%) et 20 décès néonatals précoce (2%). Le taux de transfert en néonatalogie était de 14,8 %.

Les décès intrapartum étaient survenus sur un terrain de prééclampsie dans 81,8% des cas (18/22) avec 4 cas d'hématome rétroplacentaire.

Sur les 20 décès néonatals précoces, 14 étaient liés à une prééclampsie sévère avec 8 cas de prématurité.

4.2. Résultats analytiques

4.2.1. Induction du travail

✚ Induction du travail et parité

Tableau XIX : Induction du travail en fonction de la parité

| Parité | Effectif (n/N) | Pourcentage (%) | p |
|--------------------|----------------|-----------------|-------|
| Primipares | 472/536 | 88,1 | |
| Paucipares | 290/304 | 95,4 | 0,001 |
| Multipares | 183/193 | 94,8 | |
| Grandes multipares | 95/103 | 96,2 | |

Il existait une relation linéaire entre la parité et l'induction du déclenchement au misoprostol dans notre étude. De 88,1 % chez les primipares, ce taux passait à 96,2 % chez les grandes multipares. Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$).

✚ Induction du travail et terme de la grossesse

Tableau XX : Succès du déclenchement en fonction du terme de la grossesse

| Terme de la grossesse | Effectif (n/N) | Pourcentage (%) | p |
|-----------------------|----------------|-----------------|---------|
| A terme | 838/900 | 93,1 | |
| Pré-terme | 186/217 | 85,7 | <0,0001 |
| Post-terme | 16/19 | 84,2 | |

Sur une grossesse à terme, le taux d’induction du travail était de 93,1%. Sur les grossesses avant terme et après terme, le taux d’échec variait entre 14,3% et 15,8%. L’analyse de ces résultats en analyse combinée inter-groupe montre une différence significative avec une valeur de p inférieure à 0,0001.

Induction du travail et score de Bishop

Tableau XXI : Induction du travail en fonction du score de Bishop

| Score de Bishop | Effectif (n/N) | Pourcentage (%) | p |
|-----------------|--------------------|-----------------|---------|
| < 7 | 701/790 | 88,7 | <0,0001 |
| ≥ 7 | 339/346 | 98 | |

Lorsque le score de Bishop était supérieur à 7, l’induction du travail était obtenue dans la quasi totalité des cas (98%). Dans 11,3 % des cas, le déclenchement s’est soldé par un échec quand les conditions locales n’étaient pas favorables (Bishop < 7). Le score de Bishop est prédictif de la réussite du déclenchement avec une différence statistiquement significative ($p <0,0001$).

4.2.2. Induction du travail et dose de misoprostol

Tableau XXII : Induction du travail selon la dose de misoprostol utilisée

| Dose (μg) | Effectif (n/N) | Pourcentage (%) | p |
|------------------------|--------------------|-----------------|-------|
| 50 | 978/1073 | 91,1 | 0,023 |
| 100 | 62/63 | 98,4 | |

L’induction du travail était positivement corrélée à la dose de misoprostol administrée : 98,4% avec 100 μg versus 91,1% avec 50 μg ($p =0,023$).

Induction du travail et vitalité fœtale

La vitalité fœtale n'influait pas sur l'induction du travail. En effet, l'échec du déclenchement du travail était observé dans 5,2% en cas de fœtus mort et dans 8,7 % en cas de fœtus vivant. Cette différence n'était pas significative ($p=0,132$).

4.2.3. Délai d'entrée en travail

Terme de la grossesse

Tableau XXIII : Délai d'entrée en travail en fonction du terme de la grossesse

| Terme de la grossesse | Délai moyen (h) | p |
|-----------------------|-----------------|---------|
| Terme | 5,5 | |
| Pré-terme | 8,58 | <0,0001 |
| Post-terme | 10,4 | |

Il existait une différence statistiquement significative entre le terme de la grossesse et le délai d'entrée en travail ($p < 0,001$).

Score de Bishop

Tableau XXIV : Score de Bishop et délai d'entrée en travail

| Score de Bishop | Délai moyen (min) | p |
|-----------------|-------------------|----------|
| < 7 | 7,7 | < 0,0001 |
| ≥ 7 | 2,5 | |

Le délai moyen de mise en route du travail était de 2,5 heures pour les patientes dont le score de Bishop supérieur à 7 et 7,7 heures pour le reste. Cette différence était fortement significative ($p < 0,00001$).

Parité

Tableau XXV : Délai d'entrée en travail en fonction de la parité

| Parité | Délai moyen (min.) | <i>p</i> |
|--------------------|---------------------------|-----------------|
| Primipares | 6,23 | |
| Paucipares | 5,72 | 0,496 |
| Multipares | 5,53 | |
| Grandes multipares | 5,79 | |

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les délais d'entrée en travail selon la parité ($p = 0,496$).

Dose de misoprostol

Tableau XXVI : Délai d'entrée en travail et doses de misoprostol

| Doses (μg) | Délai moyen (h) | <i>p</i> |
|----------------------------------|------------------------|-----------------|
| 50 | 5,7 | < 0,0001 |
| 100 | 10,2 | |

L'utilisation d'une dose de 100 μ g de misoprostol rallongeait le délai d'entrée en travail de 4,5 heures par rapport à la dose de 50 μ g. Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$).

4.2.4. Morbidité

- **Rupture utérine**

 **Terme de la grossesse**

Le déclenchement du travail avant terme comportait un risque accru de rupture utérine. Sur les 7 ruptures utérines enregistrées, 3 étaient survenues à terme (0,3%) et 4 avant terme (1,8%). Les différences étaient statistiquement significatives ($p = 0,036$).

 **Parité**

Deux ruptures utérines étaient survenues chez les primipares (0,2 %) et 5 chez les multipares (0,4 %). Cependant, cette différence n'était pas significative ($p = 0,2$)

 **Dose de misoprostol**

Tableau XXVII : Doses de misoprostol administrées et rupture utérine

| Dose (µg) | Nombre (n) | Pourcentage (%) | p |
|------------------|-------------------|------------------------|----------|
| 50 | 3/1073 | 0,3 | < 0,0001 |
| 100 | 4/63 | 6,3 | |

La dose de 100µg de misoprostol était fortement corrélée à un plus grand taux de rupture utérine (6,3%) comparée à celle de 50 µg (0,3 %) ($p < 0,0001$).

- **Hypercinésie**

 **Terme de la grossesse**

L'hypercinésie n'était retrouvée que chez les patientes porteuses d'une grossesse à terme, 1,7%.

 **Dose de misoprostol**

Tous les cas d'hypercinésie s'étaient déclarés avec une dose de 50µg de misoprostol.

- **Hématome rétroplacentaire (HRP)**

 **Terme de la grossesse**

Tableau XXVIII : Survenue d'HRP en fonction du terme de la grossesse

| Terme | Effectif (<i>n</i>) | Pourcentage (%) | <i>p</i> |
|------------|-----------------------|-----------------|----------|
| Terme | 5/900 | 0,6 | |
| Pré-terme | 12/217 | 5,5 | <0,0001 |
| Post-terme | 0/19 | 0 | |

Le déclenchement du travail au misoprostol était associé à un risque accru d'hématome rétroplacentaire chez les femmes porteuses d'une grossesse non à terme. Ce risque était statistiquement significatif comparé aux patientes dont le terme avait atteint ou dépassé 37 SA ($p < 0,0001$).

 **Dose de misoprostol**

La survenue d'hématome rétroplacentaire n'était pas liée à la dose utilisée, celle-ci étant de 50µg pour tous les cas d'HRP.

 **Indication du déclenchement du travail**

Tableau XXIX : Fréquence de l'HRP selon l'indication du déclenchement du travail

| Indications | Effectif (<i>n</i>) | Pourcentage (%) | <i>p</i> |
|---------------------|-----------------------|-----------------|----------|
| Prééclampsie et HTA | 15/374 | 4 | < 0,0001 |
| Autres | 2/762 | 0,3 | |

Le déclenchement du travail avec du misoprostol sur une hypertension artérielle associée à la grossesse était en corrélation avec un risque élevé d'hématome rétroplacentaire.

- Score d’Apgar inférieur à 7 à la cinquième minute

 **Terme de la grossesse**

Tableau XXX : Score d’Apgar inférieur à 7 et terme de la grossesse

| Terme de la grossesse | Effectif (<i>n</i>) | Pourcentage (%) | <i>p</i> |
|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------|
| Terme | 21/900 | 2,3 | |
| Pré-terme | 21/217 | 9,7 | <0,0001 |
| Post-terme | 0/19 | 0 | |

Avant terme, 9,7 % des nouveau-nés avaient un score d’Apgar inférieur à 7 contre 2,3 % des nouveau-nés entre 37 et 42 SA ($p < 0,0001$).

 **Indications du déclenchement**

Tableau XXXI : Score d’Apgar inférieur à 7 en fonction de l’indication du déclenchement

| Indications | Effectif (<i>n/N</i>) | Pourcentage (%) | <i>p</i> |
|--------------|-------------------------|-----------------|----------|
| Eclampsie | 6/27 | 22,2 | |
| HTA modérée | 1/9 | 11,1 | |
| Prééclampsie | 20/263 | 7,6 | < 0,0001 |
| RPM | 12/588 | 2 | |

HTA : Hypertension artérielle RPM : Rupture prématurée des membranes

A la 5^{ème} minute de vie, le score d’Apgar était inférieur à 7 chez 22,2% des nouveau-nés dont les mères avaient présenté une crise d’éclampsie, 11,1% s’il s’agissait d’une HTA modérée et 7,6% en cas de prééclampsie sévère. Quant aux femmes qui avaient reçu du misoprostol pour rupture prématurée des membranes, 2% des nouveau-nés avaient un score inférieur à 7 après 5 minutes de vie ($p < 0,0001$).

Le déclenchement du travail au misoprostol pour prééclampsie était associé à une plus grande fréquence de score d'Apgar inférieur à 7 à la cinquième minute, à un taux accru de morts intrapartum et de décès néonatals précoces.

5. Discussion

5.1. Epidémiologie

Sur une période de 3 ans, nous avons recensé 1136 déclenchements du travail au misoprostol pour 16.125 accouchements, soit une fréquence de 7%. Ce taux dépasse ceux que nous avons retrouvés dans la littérature. En 2003, Schmit et Goffinet estimaient que le taux de femmes déclenchées en France avait doublé passant de 10,4 % en 1981 à 20,3 % [35,66]. Toutefois l'induction du travail au misoprostol comptait pour 0,3% des cas [35]. En Guinée, Hyjazi et al. rapportent un taux de 2,7% au Centre Hospitalier Universitaire de Donka en 2 ans [44]. Olé et al. au Gabon [59] ainsi que Dolo et al. au Mali [22] rapportent des taux respectifs de 3,3 et 1,8%.

Ce taux élevé retrouvé dans notre étude pourrait être expliqué par la mise en place, au sein de notre site d'étude, d'un protocole de prise en charge qui préconisait le misoprostol comme moyen de déclenchement du travail surtout en cas de pathologie maternelle contre indiquant la poursuite de la grossesse. L'indisponibilité de la PGE₂ favorise également l'utilisation du misoprostol dans nos conditions d'exercice.

5.2. Profil des patientes

Age

L'âge moyen de nos patientes (27,2 ans) était proche de ceux retrouvés dans la littérature. Il varie entre 26 et 28 ans dans les séries de Hyjazi et al., Dolo et al., Olé et al. ou encore Saeed et al. au Pakistan [22,44,59,64]. L'étude de Kehl et al. menée en Allemagne rapporte une moyenne d'âge de 30 ans [47].

Parité

La parité moyenne était de 2,5 avec des extrêmes de 1 et 10. Quarante-sept virgule deux pour cent des parturientes étaient des primipares. Des moyennes similaires sont retrouvées dans les cohortes d'Olé. et Saeed [59, 64]. Gaffaney rapporte une parité moyenne de 1 aux Etats Unis [34].

5.3. Indications du déclenchement artificiel du travail

La rupture prématuée des membranes (RPM)

Dans notre étude, la RPM était l'indication prédominante (51,7%). La RPM survient dans 6 à 19 % des grossesses à terme. En cas de RPM, il y a une augmentation du risque d'infections materno-foetales, d'interventions instrumentales et des césariennes, ainsi que de détresse néonatale avec des scores d'Apgar bas. Les données épidémiologiques montrent qu'après rupture des membranes, la grande majorité des patientes entrent spontanément en travail dans les 24 heures qui suivent. En effet, 86 % des femmes débutent spontanément le travail dans les premières 24 heures après RPM, 91 % dans les 48 heures et 94 % dans les 96 heures, seulement 6 % ne débutent donc pas un travail spontané avant 96 heures [38].

Plus le temps écoulé entre la rupture des membranes et la mise en travail de la patiente augmente, plus le risque infectieux maternel et foetal est important. Déclencher le travail dans les suites immédiates d'une RPM à terme pourrait donc diminuer ce risque [37,70].

Une revue Cochrane [18] comparant le déclenchement à l'expectative en cas de RPM à terme portant sur 12 études randomisées ne montre aucune différence entre l'expectative et le déclenchement (prostaglandines ou oxytocine) en terme de taux de césarienne : RR= 0,94 ; IC 95 % : 0,82-1,08, (12 études, n = 6 814 grossesses) et d'exactions instrumentales : RR = 0,98 IC 95 % : 0,84-1,16 (7 études, n = 5 511 grossesses).

Cependant, la pratique d'un déclenchement immédiat s'associe à une réduction du taux d'infections chez la mère et l'enfant [38].

D'après les données actuelles, en cas de rupture des membranes (spontanée ou artificielle), le misoprostol apparaît plus performant pour le déclenchement du travail que les prostaglandines ou l'ocytocine [2, 41].

Syndromes vasculo-rénaux et complications

Dans notre étude, les syndromes vasculo-rénaux et leurs complications constituaient la deuxième indication de déclenchement (33%).

La littérature sur l'association hypertension artérielle et déclenchement artificiel du travail au misoprostol est assez pauvre. En 2010, l'étude de Frass comparant l'induction du travail par le misoprostol chez des femmes atteintes de pré-éclampsie sévère à un groupe témoin ne trouvait aucune différence en terme de rythme cardiaque fœtal, de score d'Apgar et de transfert en néonatalogie [33].

Le groupe de travail de la Haute Autorité de Santé Française a émis les recommandations suivantes [38]:

- l'hypertension artérielle isolée, sans signes fonctionnels, de même que l'hyperuricémie ou la protéinurie isolées, ne constituent pas une indication de déclenchement du travail ; une surveillance est cependant nécessaire ;
- la prééclampsie doit conduire à provoquer la naissance de l'enfant (déclenchement ou césarienne).

Autres indications médicales

La rétention d'œuf mort constituait 8% de nos motifs de déclenchement et le dépassement de terme, 4% des cas.

Les mêmes indications sont rapportées dans la littérature avec toutefois des disparités. Alors qu'en Guinée, Hyjazi et al. rapportent une fréquence de 45,2% pour la rétention d'œuf mort et 29% pour la RPM [44], au Nigéria, le

dépassemement de terme est le premier motif de déclenchement du travail avec un taux de 48,7% dans la série d'Ezechi [28]. Wing et al. aux Etats Unis, à travers un essai randomisé portant sur 374 femmes, rapportent 29,6% de déclenchements du travail pour dépassement de terme, 15,7% d'hypertension artérielle et 15% de déclenchement de convenance [83]. Ces dissemblances pourraient être partiellement liées aux réalités sociales, mais également aux diverses conceptions des praticiens. Dans les pays développés, la demande d'accouchement programmé est de plus en plus présente. Aussi, l'accès précoce des patientes aux systèmes sanitaires permet un meilleur diagnostic de pathologies telles que le dépassement de terme. Par ailleurs, Wing considère comme post-mature toute grossesse ayant dépassée 40 semaines de gestation [83].

Déclenchement de convenance

Dans notre étude, pour des raisons d'éloignement ou d'autres considérations psychosociales, une induction du travail était menée chez 2% des patientes. Il s'agissait de patientes vivant dans des localités éloignées du centre de prise en charge et qui auraient des difficultés de déplacement en cas d'amorce du travail, la nuit par exemple. Ailleurs, il s'agissait de patientes dont l'accouchement doit avoir lieu dans un milieu obstétrico-chirurgical et qui risquent d'être perdues de vue si la prise en charge ne se fait pas dans l'immédiat. C'est ce que nous appelons les déclenchements d'opportunité. Au Nigéria, 4,4 % des déclenchements sont pratiqués pour raison psycho-sociale. Pour la Haute Autorité de Santé Française, un déclenchement pour une indication non médicale ne pourra être envisagé que si les conditions suivantes sont réunies [38]:

- utérus non cicatriciel ;
- terme précis : à partir de 39 SA + 0 jours (273 jours) ;
- col favorable : score de Bishop ≥ 7 ;

- demande ou accord de la patiente et
- information des modalités et des risques potentiels.

Des recherches sont donc requises pour évaluer les coûts et les bénéfices d'une politique qui proposerait systématiquement un déclenchement de convenance pour des raisons psychologiques ou sociales.

5.4. Issue du déclenchement

Dans notre étude, le déclenchement a abouti à un accouchement par voie basse dans 87,5% des cas, le taux d'échec était de 8,8%.

Sur les 91 femmes enrôlées, Olé et al. ne comptent aucun cas d'échec du déclenchement [59]. Cette différence pouvait être en rapport avec les protocoles utilisés et les caractéristiques de patientes. Olé considère comme échecs, les cas de patientes qui n'ont pas eu de contractions utérines significatives malgré la cinquième prise de 50µg de misoprostol par voie orale, alors que dans notre étude, il s'agissait d'un maximum de 3 poses par voie vaginale (pour les fœtus vivants). Aussi, pour 70% des patientes incluses dans l'étude d'Olé, le score de Bishop était favorable [59].

Le taux global de césarienne était de 12,1% dans notre étude. Elhassan et al. retrouvent un pourcentage moindre à travers 2 études (6,3 et 7,5%) pour les mêmes doses [25-26]. Dans la série de Silferer et al., le taux de césarienne est de 34,9% [69].

Une méta-analyse de Hofmyer démontre une efficacité supérieure du misoprostol par rapport à la dinosprostone (PGE_2) en termes de délai d'accouchement et de nombre d'accouchements dans les 24 heures. Sur les 21 essais, le taux de césarienne était de 20,7% pour le misoprostol et de 22,9% avec la PGE_2 [42]. L'administration orale de misoprostol est apparue être moins efficace que l'administration vaginale. La proportion de femmes n'ayant pas accouché par voie basse 24 heures après la randomisation était plus importante avec la forme orale de misoprostol. Aucune différence n'a été observée pour les

taux de césarienne. L'hypercontractilité utérine sans anomalies du rythme cardiaque fœtal était moins fréquente avec la forme orale, mais il n'y avait pas de différence concernant l'hypercontractilité utérine avec anomalies du rythme cardiaque fœtal.

En 2005, la revue de Wing [81] a fait le point sur les publications jusqu'en 2005. Malgré les polémiques soulevées autour de son utilisation en obstétrique, le misoprostol vaginal se montre efficace dans la maturation cervicale et le déclenchement du travail.

Comparé au placebo, à l'ocytocine ou à la dinoprostone, le misoprostol vaginal réduit la fréquence du recours à l'ocytocine ainsi que la durée du travail. D'autre part, le misoprostol se distingue des autres préparations parce qu'il est stable, facile d'emploi et de coût très faible, et qu'il réduit la nécessité du recours à l'ocytocine.

Le misoprostol vaginal a été utilisé pour la terminaison de plus de 9000 grossesses à travers le monde, et il semble avoir un niveau de risque équivalent à la dinoprostone vaginale ou intracervicale. Utilisé à des doses supérieures à 50 µg, il présente cependant un risque de complications (tachysystolies, hyperstimulation utérine, rupture utérine) [4].

Tenant compte de l'intérêt et de l'efficacité de cette molécule mais également des répercussions sur le rythme cardiaque fœtal (RCF), des études avec des doses inférieures à 50 µg ont été proposées. Ainsi, en 2008, une étude randomisée multicentrique (626 patientes) compare la dose vaginale de 25 µg de misoprostol ($n = 318$) au dinoprostone 3mg ($n = 308$). Cette étude ne retrouve aucune différence entre les deux bras ni pour le délai « induction-accouchement » ni pour le taux de succès en termes d'accouchement dans les 24 heures ni pour les effets secondaires maternels péri et néonatals [12]. Cette étude comporte toutefois quelques biais puisque les nullipares avec score de Bishop inférieur à 4 avaient une dose initiale de 50 µg et non 25 µg. La randomisation n'était pas en aveugle, le timing des doses n'était pas homogène (3 doses à 4 heures

d'intervalle pour le misoprostol versus 2 doses à 6 heures d'intervalle pour la dinoprostone). Le fait de baisser les doses de misoprostol (de 50 à 25 µg) augmentait le recours ultérieur à l'ocytocine mais divisait par deux le risque d'hyperstimulation compliqué d'anomalies du RCF (sept études sur 1035 patientes) (3,3 % versus 6,1 %, p = 0,033 avec RR 0,54 IC 95 % ; 0,31-0,95) [43].

Pour cette raison, le Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues recommande d'utiliser des protocoles à faibles doses de misoprostol (25 µg au départ, renouvelable toutes les 3 à 6 heures si nécessaire) [4].

L'administration de misoprostol à des femmes antérieurement césarisées paraît augmenter le risque de rupture utérine et ne doit pas être utilisée. Des cas de rupture utérine chez des femmes sans antécédents d'utérus cicatriciel ont été rapportés avec du misoprostol par voie vaginale. Il est donc indispensable de réaliser un monitorage adéquat après administration de misoprostol. Bien que l'usage du misoprostol vaginal en ambulatoire pour la maturation du col tende à se répandre, cet usage ne peut pas actuellement être recommandé en dehors de protocole d'évaluation, en raison des doutes sur sa sécurité pour la mère et le fœtus [38].

Selon nos résultats, l'efficacité du misoprostol en termes d'induction du travail dépend de l'âge gestationnel. Le taux de césarienne était significativement plus faible dans le groupe des grossesses de 37 à 42 SA (6,9%), les résultats de ElHassan vont dans le même sens [25]. Le taux de césarienne en cas d'accouchement prématuré était de 14,3% et de 15,8 % au-delà de 42 semaines de gestation. En 2004, Crane identifiait l'âge gestationnel comme un élément prédictif de la réussite du déclenchement du travail au misoprostol [16].

En ce qui concerne les voies d'administration, une revue a comparé l'administration orale et l'administration vaginale du misoprostol [41]. Dans cette revue, les différentes études utilisaient des protocoles très variés pour la forme orale de misoprostol, allant de l'administration d'un comprimé de 50

microgrammes toutes les 4 heures à l'administration d'un comprimé de 200 microgrammes toutes les 6 heures. L'administration orale de misoprostol est apparue être moins efficace que l'administration vaginale. La proportion de femmes n'ayant pas accouché par voie basse 24 heures après la randomisation était plus importante avec la forme orale de misoprostol. Aucune différence n'a été observée pour les taux de césarienne. L'hypercontractilité utérine sans anomalies du rythme cardiaque fœtal était moins fréquente avec la forme orale, mais il n'y avait pas de différence concernant l'hypercontractilité utérine avec anomalies du rythme cardiaque fœtal. Le taux de liquide amniotique méconial était plus fréquent avec la forme orale de misoprostol. On dispose de très peu de données concernant l'administration concomitante des formes orale et vaginale de misoprostol [41].

5.5. Pronostic maternel

• Morbidité

Le taux de rupture utérine dans notre étude était fortement corrélé à la dose de misoprostol utilisée. La dose de 100 µg engendrait plus de ruptures utérines. Cependant, toutes ruptures utérines confondues, le taux que nous avons enregistré semble très élevé comparé aux taux rapportés dans la littérature. Des cas de rupture utérine chez des femmes sans antécédents d'utérus cicatriciel ont été rapportés avec du misoprostol par voie vaginale.

Une revue Cochrane incluant 41 études randomisées (8 606 grossesses) visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du misoprostol dans le déclenchement du travail au cours du troisième trimestre de grossesse. Dans cette revue systématique, on a observé un seul cas de rupture utérine chez une patiente à terme, multipare, sans antécédent de césarienne avec un score de Bishop supérieur à 6 en utilisant 100 µg de misoprostol [2]. Bien que l'usage du misoprostol vaginal en ambulatoire pour la maturation du col tende à se répandre, cet usage ne peut pas actuellement être recommandé en dehors de

protocoles d'évaluation, en raison des doutes sur sa sécurité pour la mère et le fœtus [38].

L'administration de misoprostol à des femmes antérieurement césarisées paraît augmenter le risque de rupture utérine et ne doit pas être utilisée. Une étude analysant l'usage du misoprostol chez les femmes ayant eu antérieurement une césarienne a rapporté deux cas de rupture utérine [82].

Nous n'avons retrouvé de lien entre la parité et le risque de rupture utérine.

Selon la Haute Autorité de Santé Française [38], chez les grandes multipares (≥ 5 accouchements antérieurs), le déclenchement du travail par l'ocytocine peut être associé à une augmentation du risque de rupture utérine. Cependant, la grande multiparité n'est pas une contre-indication absolue au déclenchement artificiel du travail, sous réserve d'une indication médicale, d'une information appropriée de la femme enceinte et d'une utilisation prudente de l'ocytocine. Ces recommandations ne concernent cependant pas le déclenchement au misoprostol.

Le risque d'hématome rétrhoplacentaire en cas de déclenchement du travail par misoprostol chez des femmes hypertendues semble plus important comparé à la PGE₂ selon Fontenot [32].

Cependant en 2010, Tejada dans une étude rétrospective concernant deux grandes maternités suisses ne trouve pas plus d'HRP en cas de déclenchement du travail au misoprostol comparé à la PGE₂ [73] et pense que les réserves émises vis-à-vis du misoprostol en cas de prééclampsie ne sont pas justifiées. A notre avis, en l'absence d'études randomisées, des précautions doivent être prises eu égard à nos résultats. En effet, 15 des 17 HRP enregistrés dans notre étude étaient survenus sur un terrain d'hypertension artérielle associée à la grossesse.

La plupart des études suggèrent une bonne efficacité du misoprostol pour le déclenchement du travail. Celui-ci a l'avantage d'un très faible coût. Cependant,

les risques d'hyperstimulation ne sont pas nuls et mériteraient d'être mieux étudiés.

- **Mortalité**

Nous avons enregistré un décès maternel secondaire à une rupture utérine malgré l'hystérectomie d'hémostase réalisée. Une mort maternelle par embolie du liquide amniotique a été signalée dans une étude [84]. Cette même étude a rapporté deux cas d'hystérectomies d'hémostase après césarienne.

5.6. Pronostic néonatal

- Transfert en Néonatalogie

Le transfert en néonatalogie après déclenchement du travail est diversement apprécié dans la littérature. L'étude de Brochard [9] montre un taux de transferts à la suite d'un déclenchement d'indication médicale inférieur au nôtre (11 % versus 14,8%). Des taux plus élevés sont retrouvés par d'autres études : 21,1% à la maternité de Port-Royal [10], 24% pour Vrouenraets [77].

- Décès périnatals

Nous avons enregistré dans notre étude 22 morts intrapartum (2,1%) et 20 décès néonatals précoces (2%). Les décès périnataux étaient liés pour l'essentiel à la prééclampsie et à la prématurité. En effet, il s'agit de fœtus fragiles et la terminaison de la grossesse doit tenir compte de cet aspect. A posteriori, une césarienne pour terminer la grossesse est préférable dans ce contexte.

- Hyperbilirubinémie néonatale

La bilirubinémie néonatale n'était pas évaluée dans notre étude. Lange [49] a mené une étude prospective randomisée chez 739 enfants nés après déclenchement par perfusion de Syntocinon®, PGE₂ per os et ocytocine orale,

en ayant éliminé tous les cas où un facteur pouvait induire une hyperbilirubinémie (vacuum extractor, présentation du siège, césarienne). Il a montré que l'augmentation du risque d'ictère néonatal en cas de déclenchement du travail provenait de l'immaturité fœtale, spécialement de l'immaturité en glycuronyltransférase hépatique. Le travail spontané, au contraire, survient en général lorsqu'une certaine maturité fœtale est atteinte. En revanche, l'ocytocine ne joue aucun rôle particulier, pas plus d'ailleurs que la durée du travail ou l'âge maternel. L'hémolyse des globules rouges fœtaux n'a pas été retrouvée dans son étude. Les résultats étaient identiques dans la série déclenchée par Syntocinon® et dans la série déclenchée avec prostaglandines. L'ictère néonatal n'est qu'une question de maturité et ne semble pas lié à une technique particulière de déclenchement.

5.7. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour efficace qu'il soit et sous réserve de son innocuité, la diffusion éventuelle du misoprostol dans le déclenchement du travail pose divers problèmes qu'il faut envisager. En effet, cette molécule ne dispose pas d'une AMM en obstétrique. En octobre 2000, les laboratoires Searle ont informé les médecins que le misoprostol est contre-indiqué en cas de grossesse et ne doit pas être utilisé pour l'induction du travail. Cette position a été contestée par le Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues dans la mesure où le misoprostol est un médicament sûr et efficace pour la maturation cervicale et l'induction du travail. Goldenberg et ses collaborateurs ont revu la littérature concernant l'utilisation du misoprostol : ils ont trouvé plus de 200 études portant sur plus de 16000 femmes enceintes, les résultats de ces études étaient en faveur de l'usage du misoprostol, dès lors son utilisation hors AMM en cas de grossesse n'est plus interdit aux Etats-Unis [78].

Pour des raisons de cinétique, de pratique et de sécurité, il serait intéressant de disposer d'une posologie et d'une forme galénique différentes, la disponibilité d'un gel pourrait répondre à ce besoin [3].

Toutes ces études concernant le misoprostol sont complémentaires et apportent leur contribution à la connaissance de la molécule. Leur approche progressive rappelle les travaux réalisés sur les PGE₂ avant leur utilisation en routine, ainsi entre les premières publications et l'utilisation des PGE₂, vingt ans se sont écoulés, durant lesquels, la dose, le mode d'administration, les complications à type d'hypercinésie voire de rupture utérine ont été discutés.

L'étude du misoprostol semble donc suivre le même cheminement et les modalités de son utilisation en routine doivent être déterminées dans les prochaines années.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La prise en charge de la grossesse est de plus en plus médicalisée, tant au niveau de la surveillance qu'au niveau de la gestion de l'accouchement. Ainsi, pour divers motifs, l'accouchement est planifié, soit pour raisons de convenance, soit pour raisons médicales. Il existe à la disposition des obstétriciens de multiples modalités de déclenchement de l'accouchement, dont la principale consiste en l'utilisation de prostaglandines. Les taux de déclenchement du travail varient selon les pays et les régions, les taux les plus élevés étant retrouvés dans les pays industrialisés. Aujourd'hui, la dinoprostone est la molécule la plus prescrite dans le déclenchement du travail pour son efficacité et son innocuité. Le misoprostol, analogue synthétique de la prostaglandine E₁, est un concurrent de la dinoprostone bien qu'il n'ait pas d'AMM en Obstétrique. Les essais contrôlés ont montré que ce produit est efficace pour la maturation cervicale et le déclenchement du travail.

En Afrique, l'utilisation des prostaglandines se heurte à un obstacle économique. Plusieurs avantages du misoprostol militent en faveur de son usage. Cependant, son innocuité n'a pas été suffisamment évaluée, ce qui fait qu'actuellement cette molécule n'est pas autorisée en Obstétrique. Néanmoins, force est de constater que son utilisation à travers le monde est très répandu, les voies d'administration variées et les posologies disparates. Quelques études africaines seulement rapportent leur expérience sur le sujet ; les données relatives au déclenchement du travail au Sénégal sont inexistantes. Ce constat nous a amené à faire le point sur le déclenchement au misoprostol dans notre structure.

Cette étude s'est déroulée du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2011, soit sur une période de 3 ans. Elle avait pour objectifs de déterminer la fréquence du déclenchement au misoprostol dans notre structure, de décrire ses indications, d'évaluer son efficacité et sa tolérance.

Durant les trois années de l'étude, 1136 patientes ont bénéficié d'une induction du travail au misoprostol sur un total de 16.125 accouchements, soit une fréquence de 7%.

L'âge moyen des patientes était de 27,2 ans avec des extrêmes de 15 et 46 ans.

La gestité moyenne était de 2,73 (extrêmes de 1 et 12), la parité moyenne de 2,47 (extrêmes de 1 et 10) avec 47,2% de primipares. Le nombre moyen d'enfants vivants par patiente était de 2,2.

L'écoulement liquidien constituait le motif d'admission le plus fréquent (39,2%). Une patiente sur 10 (10,7%) était référée pour prise en charge d'une pré-éclampsie.

La hauteur utérine moyenne était de 30,8 cm (extrêmes de 17 et 39 cm). L'induction du travail au misoprostol était pratiquée sur fœtus vivant dans 88,3% cas et sur fœtus mort dans 10,8% cas. La présentation était céphalique dans 97,2%, podalique dans 2% des cas et inappréciable dans 0,7% des cas.

Les membranes étaient rompues chez 630 patientes (55,5%) et intactes chez 501 patientes (44,1%). La durée moyenne d'ouverture de l'œuf était de 18,62 heures avec des extrêmes de 1 heure et 30 jours.

Le liquide amniotique était clair chez 480 patientes (75,7%), verdâtre teinté de méconium chez 100 patientes (15,8%) et jaunâtre pour 32 patientes (5,1%).

Le bassin maternel était jugé cliniquement normal chez 95,8% de la population d'étude et rétréci chez 2,3%.

Chez plus de 2/3 patientes (69,5%), le score de Bishop était inférieur à 7.

La principale indication de déclenchement était représentée par la rupture prématurée des membranes (51,7%), suivie de l'hypertension artérielle associée à la grossesse (30,1%).

Pour 94,5% des patientes, une dose de 50 μ g était utilisée alors que le double (100 μ g) était appliqué chez 63 patientes (4,5%). Le nombre moyen de poses était de 1,57 avec des extrêmes de 1 et 6 poses. Une administration unique était

nécessaire pour 60,7% des patientes, deux poses pour 254 patientes (22,4%) et 3 poses pour 186 patientes (16,3%). L'administration se faisait exclusivement par voie vaginale.

Parmi les patientes dont l'induction du travail a nécessité plus d'une pose, l'intervalle de temps entre deux poses était de 6 heures (98,2%).

Le délai moyen entre la première pose de misoprostol et l'entrée en travail était de 5,9 heures avec des extrêmes de 15 minutes et 51 heures. Pour près de la moitié des patientes (49,3 %), le délai d'entrée en travail était de 6 heures au plus. Dans les 24 heures, le travail avait débuté chez 81,5% des patientes.

La durée moyenne de la phase active du travail était de 2 heures (extrêmes de 17 min et 13 heures). Elle a duré 4 heures ou moins pour 77,7 % des patientes.

Le déclenchement a abouti à un accouchement par voie basse dans 87,6% des cas. Le taux de césarienne était de 12,1% avec 3 ruptures utérines découvertes en per-opératoire. Une laparotomie était réalisée chez 4 patientes pour rupture utérine (0,4%).

Chez les 995 patientes ayant accouché par voie basse, la durée moyenne entre l'induction du travail et l'accouchement était de 8 heures avec des extrêmes de 48 minutes et 51,5 heures. Une proportion de 43,3% avait accouché dans les 6 heures.

Pour 1,8% des patientes ayant accouché par voie basse, une perfusion d'ocytocine était utilisée au cours de la deuxième phase du travail.

Près de la moitié des indications de césarienne correspondait à un échec du déclenchement du travail défini par une absence de modification du score de Bishop après 3 applications de misoprostol sur fœtus vivant ou après 2 séries de 3 poses espacées de 24 heures en cas de fœtus mort.

Le poids fœtal moyen était de 2768,5 g avec des extrêmes de 500 et 5550 g. A la première minute de vie, 77,6 % des nouveau-nés avaient un score d'Apgar supérieur ou égal à 7 et 93,4 % à la 5^{ème} minute.

La morbidité maternelle était représentée par l'hypercinésie dans une proportion de 1,3%, la rupture utérine 0,6 % et l'hématome rétroplacentaire 1,5%. L'hypercinésie n'était retrouvé que dans les grossesses à terme. La survenue d'un hématome rétroplacentaire était surtout associée aux grossesses non à terme (5,5% contre 0,6% pour les grossesses à terme) et au déclenchement artificiel du travail pour prééclampsie (4% contre 0,3% pour les autres indications).

Un décès maternel secondaire à une rupture utérine était enregistré, soit 0,08 %. Sur les 1003 fœtus vivants à l'examen d'entrée, nous avions enregistré 22 décès intrapartum (2,1%) et 20 décès néonatals précoces (2%). Le taux de transfert en néonatalogie était de 14,8 %. Le devenir des nouveau-nés transférés n'a pu être étudié.

Au décours de cette étude, nous pouvons conclure que :

- il existe une relation linéaire entre la parité et l'induction du déclenchement au misoprostol ;
- le taux de succès du déclenchement artificiel du travail est lié au terme de la grossesse mais n'est pas influée par la vitalité fœtale ;
- un score de Bishop supérieur à 7 est prédictif de la réussite du déclenchement au misoprostol ;
- l'induction du travail est positivement corrélée à la dose de misoprostol administrée ;
- l'utilisation d'une dose de 100 µg de misoprostol est associée à un délai d'entrée en travail plus long (parce qu'elle était surtout réservée aux grossesses non à terme avec donc moins de récepteurs utérins) et à un risque accru de rupture utérine ;
- l'utilisation du misoprostol sur un terrain de prééclampsie est associée à un taux élevé d'hématome rétroplacentaire pour les grossesses de moins de

37 SA, à un score d’Apgar inférieur à 7 à la cinquième minute, à un taux accru de morts intrapartum et de décès néonatals précoces.

Au vu de ces résultats, nous émettons les recommandations suivantes :

- rendre accessible le misoprostol dans les pharmacies des hôpitaux et des centres de santé de référence ;
- utiliser la dose minimale efficace (50µg), au mieux des doses inférieures (25µg) ;
- respecter un intervalle d’au moins 4 à 6 heures entre 2 poses afin d’éviter les effets cumulatifs du produit et par conséquent une hyperstimulation utérine ;
- tenir compte de l’âge gestationnel avant l’utilisation du misoprostol ;
- renforcer la surveillance du travail par un partogramme, mieux avec un cardiotocographe après déclenchement artificiel du travail au misoprostol ;
- en cas de prééclampsie, l’évaluation du bien-être fœtal doit précéder la décision de déclenchement au misoprostol et préférer la césarienne pour des fœtus fragiles ;
- disposer d’une posologie et d’une forme galénique différentes de celles actuellement disponibles, la mise au point d’un gel pourrait répondre à ce besoin ;
- évaluer les coûts et les bénéfices d’une politique qui proposerait systématiquement un déclenchement de convenance pour des raisons psychologiques ou sociales ; et
- mener des études prospectives à grande échelle afin de mieux évaluer son innocuité et d’harmoniser les pratiques.

REFERENCES

1. Abassi M.

Intéret du Misoprostol dans le déclenchement du travail. Thèse. FES:Université Sidi Mohamed Ben Abdallah, 2011,N°136.

2. Alfirevic Z.

Oral misoprostol for induction of labour (Review).
Cochrane Database Syst Rev 2001; Issue 2.

3. Allen R, O'Brien BM.

Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology.
Rev Obstet Gynecol 2009; 2:159-68.

4. American College of Obstetricians and Gynecologists.

ACOG Committee opinion n° 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on cytotec (misoprostol) use and pregnancy.
Int J Gynaecol Obstet 2003;82:137-8.

5. Aronsson A, Fiala C, Stephansson O et al.

Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol.
Hum Reprod 2007;22:1912–8.

6. Berland M.

Déclenchement artificiel du travail.
Encycl Méd Chir, Obstétrique, 5-049-D-28, 1997:35p.

7. Berland M.

Physiologie du déclenchement spontané du travail.
Encycl Méd Chir, Obstétrique, 5-049-D-22, 1995:16 p.

8. Blanchot J.

Déclenchement artificiel du travail à terme à Port-Royal : Evaluation des pratiques professionnelles entre 1999 et 2009 en regard des recommandations de la HAS de 2008.

Mémoire, Université Pari-Descartes;2011, N°2011PA05MA03.

9. Brochard A.

Déclenchement artificiel du travail à terme à la maternité de Port-Royal.
Mémoire, Université René Descartes, 2001, 36 p.

10. Cabrol D.

Rapport d'activité 2009 des sites Port-Royal et Saint-Vincent de Paul : service de gynécologie-obstétrique à orientation obstétricale, Paris 2010.

11. Cadepond F, Ullmann A, Baulieu EE.

RU486 (mifépristone): Mechanisms of Action and Clinical Uses.
Annu Rev Med 1997;48:129-56.

12. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW.

Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-labelstudy of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone.
Br J Obstet Gynaecol 2008;115:1279-88.

13. Casson IF, Clarke CA, Howard CV.

Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study.
BMJ 1997;315:275-8.

14. Chandra S, Crane JMG, Hutchens D, Young DC.

Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting sucessfull labor induction.
Obstet Gynecol 2001;98:2-6.

15. Cheng S-Y, Chen T-C.

Pilot study of labor induction with titrated oral misoprostol.
Taiwanese J Obstet Gynecol 2006;45:225-9.

16. Crane JMG, Delaney T, Butt KD, Bennett KA, Hutchens D, Young DC.

Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol.
J Matern Fetal Neonatal Med 2004;15:319-323.

17. Crane JMG, Saint John's TN.

Le déclenchement du travail à terme; directives de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada.
J Obstet Gynecol Can 2001;107:1-13.

18. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B.

Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more) (Review).
Cochrane Database Syst Rev 2006; Issue 1.

19. Delaney M, Saint John's TN, Roggensack A.

Directives cliniques sur la prise en charge de la grossesse entre la 41+0 et la 42+0 semaines de gestation.

J Obstet Gynaecol Can 2008;204:811-23.

20. Deruelle P, Lepage J, Depret S, Clouqueur E.

Mode de déclenchement du travail et conduite du travail en cas d'utérus cicatriciel.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2012;41:788-802.

21. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS.

Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial.

Brit Med J 2006;332:509-11.

22. Dolo M.

Déclenchement du travail d'accouchement : utilisation du Misoprostol dans la maternité du Centre de santé de référence de la commune V.

Thèse Med., Bamako;2010, n°42.

23. Dowswell T, Kelly AJ, Livio S, Norman JE, Alfirevic Z.

Different methods for the induction of labour in outpatient settings.

Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 8.

24. Duchatel F.

Evolution des méthodes actuelles de déclenchement du travail.

Histoire des Sciences Médicales 1996;251-8.

25. Elhassan EM, Mirghani OA, Adam I.

Cervical ripening and labor induction with 25 Mg vs. 50 Mg of intravaginal misoprostol.

Int J Gynecol Obstet 2005;90:234-5.

26. Elhassan EM, Mirghani OA, Adam I.

Misoprostol vs. oxytocin for induction of labor.

Int J Gynecol Obstet 2005;91:254-5.

27. Ewert K, Powers B, Robertson S, Alfirevic Z.

Controlled-release misoprostol vaginal insert in parous women for labor induction. A randomized controlled trial.

Obstet Gynecol 2006;108:1130-7.

- 28. Ezechi OC, Kalu BKE, Njokanma FO, Nwokoro CA, Okeke GCE.**
Vaginal misoprostol induction of labour: a Nigerian hospital experience.
J Obstet Gynaecol 2004; 24:239-42.
- 29. Faltin-Traub EF, Boulvain M, Faltin DL, Extermann P, Irion O.**
Reliability of the Bishop score before labour induction at term.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;112:178-81.
- 30. Fawole AO, Adegbola O, Adeyemi AS, Oladapo OT, Alao MO.**
Misoprostol for induction of labour: a survey of attitude and practice in southwestern Nigeria.
Arch Gynecol Obstet 2008;278:353-8.
- 31. Fekih M, Zina NB, Jnifen A, et al.**
Comparaison de deux régimes d'administration intracervicale de Prépidil® dans le déclenchement artificiel du travail à terme : essai prospectif randomisé.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2009;38:335-40.
- 32. Fontenot T, Lewis DF, Brent Barzon C, et al.**
Abruptio placenta associated with misoprostol use in women with preeclampsia.
J Reprod Med 2005;50:653-658.
- 33. Frass KA, Shuaib AA, Al-Harazi AH.**
Misoprostol for induction of labor in women with severe preeclampsia at or near term.
Saudi Med 2011;32:679-84.
- 34. Gaffaney CAL, Saul LL, Rumney PJ, et al.**
Outpatient Oral Misoprostol for Prolonged Pregnancies: A Pilot Investigation.
Am J Perinatol 2009;26:673-8.
- 35. Goffinet F, Dreyfus M, Carbonne B, Magnin G, Cabrol D.**
Enquête des pratiques de maturation du col et de déclenchement du travail en France.
La Revue Sage-femme 2004; 3:32-40.
- 36. Grandjean H.**
Déclenchement de l'accouchement.
journal de pédiatrie et de puériculture 1996;1:49-51.

37. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al.

Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term.

N Engl J Med 1996;334:1005-10.

38. Haute Autorité de Santé.

Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Recommandations professionnelles.

Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.

39. Hawthorne G, Irgens LM, T LR.

Outcome of pregnancy in diabetic women in northeast England and in Norway, 1994-1997.

BMJ 2000;321:730-1.

40. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, P WM.

Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the northern diabetic pregnancy Audit, 1994.

BMJ 1997;315:279-81.

41. Hofmeyr GJ, GÜLMEZOGLU AM.

Vaginal misoprostol for induction of labour (Review).

Cochrane Database Syst Rev 2001; Issue 2.

42. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM.

Vaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction in late pregnancy.

Cochrane Database Syst Rev 2005; Issue 2.

43. Hofmeyr GJ, GÜLMEZOGLU AM, Pileggi C.

Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.

Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 10.

44. Hyjazi Y, Keïta N, Fenieys D, Diallo MH, Balde MD, Tolno D, et al.

Misoprostol use for labor induction in developing countries: a prospective study in Guinea.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;122:40-4.

45. Journet D, Gaucherand P, Doret M.

Score de Bishop modifié par la parité pour le déclenchement du travail à terme : une étude rétrospective.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2012;41:339-45.

46. Karjane NW, Brock EL, Walsh SW.

Induction of labor using a foley balloon with and without extra-amniotic saline infusion.

Obstet Gynecol 2006;107:234-9.

47. Kehl S, Ehard A, Berlit S, Spaich S, Sutterlin M, Siemer J.

Combination of misoprostol and mechanical dilation for induction of labour: a randomized controlled trial.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;159:315-9.

48. Kundodywa TW, Alfirevic Z, Weeks AD.

Low-Dose Oral Misoprostol for Induction of Labor.

Obstet Gynecol 2009;113:374-83.

49. Lange AP, Secher NJ, Westergaard JG, Skovgard I.

Neonatal jaundice after labour induced or stimulated by prostaglandin E2 or oxytocin.

Lancet 1982;1:991-994.

50. Liggins GC.

Initiation of parturition.

Br Med Bull 1979;35:145-150.

51. Ludmir J, Sehdev H.

Anatomy and physiology of the uterine cervix.

Clin Obstet Gynecol 2000;43:433-9.

52. Margulies M, Campós Perez G, Voto LS.

Misoprostol to induce labour.

Lancet 1992;339:64.

53. Mazouni C, Provansal M, Ménard J-P, et al.

Utilisation du dispositif vaginal Propess® dans le déclenchement du travail : efficacité et innocuité.

La Revue Sage-femme 2006;5:200-3.

54. Mc Colgin SW, Bennett WA, Roach H.

Parturitional factors associated with membrane stripping.

Am J Obstet Gynecol 1993;169:71-7.

55. Merger R, Levy J, , Melchior J .

Précis d'obstétrique, 6^{ème} édition, Masson, Paris, 2001; 597p.

56. Moléti CA.

Trends and controversies in labor induction.
MCN Am J Matern Child Nurs 2009;34:40-7.

57. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, et al.

Methods of induction of labour: a systematic review.
BMC Pregnancy Childbirth 2011;11:1-19.

58. Olagbuji BN, Ezeanochie MC, Kubeyinje W, Dunsin T, Ande AB.

Pregnancy outcome following induction of labor with intravaginal misoprostol for decreased fetal movements at term.
J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:1225-7.

59. Ole BS, Mayi-Tsonga S, Ntamack JB, Meye JF.

Déclenchement du travail d'accouchement par le misoprostol à 50 µg par voie orale : étude prospective menée à Libreville (Gabon).
Santé 2011;21:73-7.

60. Proceedings from the Uterine Contractility Symposium. Oxford UK, May 3, 2000.

Exp Physiol 2001;86:211-318.

61. Reis FM, Gervasi MT, Florio P, Bracalente G, Fadalti M, Severi FM.

Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix and fetal fibronectin assay.

Am J Obstet Gynecol 2003;189:1361-7.

62. Rotten D, Baraille A.

La contraction utérine. In: Marpeau L, Lansac J, Teurnie F, Nguyen F, editors. Traité d'Obstétrique. Paris: Masson; 2010. p. 36-49.

63. Rozenberg P, Chevret S, Senat MV, Bretelle F, Paule Bonnal A, Ville Y.

A randomized trial that compared intravaginal misoprostol and dinoprostone vaginal insert in pregnancies at high risk of fetal distress.

Am J Obstet Gynecol 2004;191:247-53.

64. Saeed GA, Fakhar S, Nisar N, Alam AY.

Misoprostol for term labor induction: A randomized controlled trial.
Taiwanese J Obstet Gynecol 2009;50:15-9.

- 65. Schlembach D, MacKay L, Shi L, Maner WL, Garfield RE, Maul H.**
Cervical ripening and insufficiency: From biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;144S:S70-S6.
- 66. Schmitz T, Goffinet F.**
Contre l'utilisation du misoprostol dans le déclenchement du travail à terme en routine.
Gynécol Obstét Fertil 2006;34:161-5.
- 67. Schott K, Anderson J.**
Early Postpartum Hemorrhage After Induction of Labor.
Journal of Midwifery & Women's Health 2008; 53:461-6.
- 68. Sherwood L.**
Physiologie humaine. 2e édition ed.
Bruxelles: De Boeck Université; 2006.
- 69. Silfeler DB, Tandogan B, Ayvaci H, Silfeler I, Yenidede I, Dayicioglu V.**
A comparison of misoprostol, controlled-release dinoprostone vaginal insert and oxytocin for cervical ripening.
Arch Gynecol Obstet 2011;284:1331-7.
- 70. Tan BP, Hannah ME.**
Prostaglandins versus oxytocin for prelabour rupture of membranes at term (Review).
Cochrane Database Syst Rev 1997; Issue 2.
- 71. Tan PC, Yow CM, Omar SZ.**
Effet of coital activity on onset of labor in women scheduled for labor induction.
Obstet Gynecol 2007;110:820-6.
- 72. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC.**
Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects.
Int J Gynecol Obstet. 2007;99:S160-7.
- 73. Tejada BMD, Martillotti G, Lapaire O, Hoesli I, Irion O.**
The risk of placental abruption when using prostaglandins for cervical ripening in women with preeclampsia: Comparing misoprostol versus dinoprostone.
J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23:988-93.

74. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N.
Physiopathologie de la prééclampsie.
J Obstet Gynaecol Biol Reprod 2008;37:16-23.

75. Vauzelle-Gardier C, Assari-Merabtene F, Cournot M-P, Elefant E.
Cytotec (misoprostol) au premier trimestre : doutes sur un effet malformatif.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004; 33:337-8.

76. Vayssi  re C.
Pour l'utilisation du misoprostol dans le d閙encheme  nt du travail  terme en routine.
Gynecol Obstet Fertil 2006;34:155-60.

77. Vrouenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, et al.
Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women.
Obstet Gynecol 2005;105(4):690-7.

78. Wagner M.
Cytotec induction and off-label use.
Midwifery Today Int Midwife 2003;31-3.

79. Weeks A, Alfirevic Z, Fa  ndes A, Hofmeyr GJ, Safar P, Wing D.
Misoprostol for induction of labor with a live fetus.
Int J Gynecol Obstet 2007;99:194-7.

80. Winer N.
Modalit  s du d閙encheme  nt dans les grossesses prolong  es.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2011;40:796-811.

81. Wing DA, Gaffaney CAL.
Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction.
Clin Obstet Gynecol 2006;49:627-41.

82. Wing DA, Lovett K, Paul RH.
Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery.
Obstet Gynecol 1998;91:828-30.

83. Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF.
Misoprostol Vaginal Insert for Successful Labor Induction.
Obstet Gynecol 2011;117:533-41.

84. Wing DA, Paul RH.

A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction.
Am J Obstet Gynecol 1996;175:158-64.

85. Zeteroglu S, Engin-Ustun Y, Ustun Y, Guvercinci M, Sahin G, Kamaci M.

A prospective randomized study comparing misoprostol and oxytocin for premature rupture of membranes at term.
J Matern Fetal Neonatal Med 2006;19(5):283-7.

86. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Bansker D, Darney PD.

Absorption Kinetics of Misoprostol With Oral or Vaginal Administration.
Obstet Gynecol 1997;90:88-92.

ANNEXES

**EFFICACITE ET INNOCUITE DU MISOPROSTOL DANS LE DECLENCHEMENT
ARTIFICIEL DU TRAVAIL : ETUDE PORTANT SUR 1136 PATIENTES AU
CENTRE HOSPITALIER ROI BAUDOUIN A DAKAR**

N° Dossier : |_____|_____|_____|_____|____|

Année :

1/ Etat civil

Age :ans

Gesté :

Parité :

Enfants vivants :

2/ Données à l'accueil

Terme de la grossesse :mois ouSA Température : °C

Tension artérielle : CmHg Poids :Kg Taille :Cm

Motif de consultation ou de référence : Hauteur utérine :Cm

Vitalité fœtale : fœtus vivant fœtus mort pas de réponse

Type de présentation : céphalique siège inappréciable pas de réponse

Etat des membranes : rompues intactes pas de réponse

Si rupture des membranes préciser la durée :heures

la texture du liquide amniotique : clair hématifque verdâtre

jaunâtre purée de pois chocolaté

Pelvimétrie : normal bassin rétréci

Score de Bishop : <7 >7 pas de réponse

Estimation échographique du poids fœtale : oui non

3/ Déclenchement

Indication : Dose : 50µg 100µg

Nombre de pose : Intervalle de pose :

Délai entre première pose et entrée en travail :min

Délai entre dernière pose et entrée en travail :min

4/ Accouchement

Entrée en travail : oui non

Si oui, préciser la tenue du partogramme : oui non

Si entrée en travail, préciser la durée de la phase active du travail :min

Utilisation d'ocytociques synthétiques : oui non

Mode d'accouchement : naturel forceps césarienne

Si accouchement par voie basse, préciser la durée de la phase expulsive :min

Si césarienne, en préciser l'indication :

Bruits du cœur fœtal à l'accouchement : normaux tachycardie bradycardie

irrégularité

Température à l'accouchement :°C

Liquide amniotique à l'accouchement : clair hématifque verdâtre
jaunâtre purée de pois chocolaté

5/ Issue fœtale

Poids fœtal :Gr

Score d'Apgar à la première minute : <7 >7

Score d'Apgar à la cinquième minute : <7 > 7

Réanimation néonatale : oui non

Transfert en unité de néonatalogie : oui non

Mort fœtale per partum : oui non Décès néonatal précoce : oui non

6/ Issue maternelle

Complications maternelles : oui non

Si oui préciser laquelle : rupture utérine hypercinésie
hématome rétroplacentaire autres à préciser

Si rupture utérine, préciser le traitement reçu : conservateur hysterectomie

Décès maternel : oui non Si oui, en préciser la cause

Observations :

RESUME

Objectifs : Déterminer la fréquence du déclenchement au misoprostol dans notre structure ; décrire ses indications et évaluer son efficacité et sa tolérance.

Patientes et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur 1136 cas de déclenchement du travail au misoprostol par voie vaginale au CH Roi Baudouin du le 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2011, soit sur une période de 3 ans.

Pour chaque patiente, nous avons recueilli et analysé les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents, les données de la grossesse, les modalités du déclenchement, les données du travail et de l'accouchement, l'issue maternelle et néonatale en cas de déclenchement sur fœtus vivant. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 17.0. Les variables continues ont été comparées à l'aide du test ANOVA et les variables en échelle à l'aide du test de Khi 2 ou du test exact de Fisher. Le seuil de signification retenu était de 0,05.

Résultats : Sur 3 ans, 1136 patientes ont bénéficié d'une induction du travail au misoprostol sur un total de 16.125 accouchements, soit une fréquence de 7%.

L'âge moyen était de 27,2 ans, la gestité moyenne de 2 et la parité moyenne de 2,47. L'induction du travail était pratiquée sur fœtus vivant dans 88,3% cas. La présentation était céphalique dans 97,2%. Les membranes étaient rompues chez 55,5% des patientes. Chez plus de 2 patientes sur 3 (69,5%), le score de Bishop était inférieur à 7.

La principale indication de déclenchement était représentée par la rupture prématurée des membranes (51,7%) suivie de l'hypertension artérielle associée à la grossesse (30,1%).

Pour 94,5% des cas, une dose de 50µg était utilisée alors que le double (100 µg) était prescrit chez 63 patientes (5,5%). Le nombre moyen de poses était de 1,57 ; une administration unique était nécessaire pour 60,7% des patientes, deux poses pour 254 patientes (22,4%) et 3 poses pour 186 patientes (16,3%). Le délai moyen entre la première pose de misoprostol et l'entrée en travail était de 5,9 heures avec des extrêmes de 15 minutes et 51 heures. Le déclenchement a abouti à un accouchement par voie basse dans 87,6% des cas. Le taux de césarienne était de 12,1%. Une laparotomie était réalisée chez 4 patientes pour rupture utérine (0,4%).

Le poids fœtal moyen était de 2768,48 g avec des extrêmes de 500 et 5550 g. A la première minute de vie, 77,6 % des nouveau-nés avaient un score d'Apgar supérieur ou égal à 7 à la 1^{ère} minute et 93,4 % à la 5^{ème} minute. La morbidité maternelle était représentée par l'hypercinésie (soit 1,3%), l'hématome rétroplacentaire (1,5%) et la rupture utérine (0,6 %). Un décès maternel secondaire à une rupture utérine était enregistré, soit 0,08 %. Sur les 1003 fœtus vivants à l'examen d'entrée, nous avions enregistré 22 décès intra partum (2,1%) et 20 décès néonatals précoces (2%). Le taux de transfert en néonatalogie était de 14,8 %.

Conclusion : Le misoprostol est une molécule efficace et sûre dans le déclenchement artificiel du travail sous réserve d'utiliser des doses inférieures à 50 µg. L'augmentation de la dose rallonge le délai d'entrée en travail et est associée à un risque important de rupture utérine. Le déclenchement au misoprostol sur prééclampsie est associé à un risque élevé d'hématome rétroplacentaire, à un score d'Apgar inférieur à 7 à la 5^{ème} minute et à un taux accru de morts intrapartum et de décès néonatals précoces.

Mots clés : Déclenchement du travail, Misoprostol, Efficacité, Tolérance, Dakar