

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| RAPPEL..... | 2 |
| MISOPROSTOL..... | 2 |
| SCORE DE BISHOP | 3 |
| METHODOLOGIE..... | 4 |
| Matériels et méthodes | 4 |
| Inclusion..... | 4 |
| Condition d'application | 4 |
| Paramètre d'étude | 5 |
| Protocole | 5 |
| RESULTATS | 6 |
| Répartition des parturientes selon l'âge..... | 6 |
| Répartition des parturientes selon la parité..... | 7 |
| Répartition des parturientes selon le score de Bishop à l'entrée | 8 |
| Répartition des parturientes selon la durée du travail..... | 9 |
| Répartition des parturientes selon le moyen de déclenchement | 10 |
| Répartition des parturientes selon l'utilisation de l'anesthésie péridurale pour les accouchements par voie basse | 11 |
| Répartition des parturientes selon l'indication de déclenchement..... | 12 |
| Répartition des parturientes selon la voie d'accouchement..... | 13 |
| Répartition des parturientes selon le poids de leur bébé..... | 14 |
| Répartition des parturientes selon le score d'Apgar de leur bébé..... | 14 |
| COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS | 15 |
| Le moyen de déclenchement..... | 15 |
| Voie d'administration et posologie..... | 15 |
| Posologie | 15 |
| Voie d'administration..... | 17 |
| Evolution du travail..... | 20 |
| Indication de déclenchement..... | 21 |
| Complications | 22 |
| CONCLUSION | 24 |

LISTE DES ABREVIATIONS

- AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APD : Anesthésie (ou Analgésie) Péri Durale
FDA : Food and Drug Administration
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
RPM : Rupture Prématuration des membranes
SA : Semaines d'Aménorrhées
 μg : Microgramme

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Répartition des parturientes selon l'âge | 6 |
| Tableau 2 : Répartition des parturientes selon la parité | 7 |
| Tableau 3 : Répartition des parturientes selon le score de Bishop à l'entrée..... | 8 |
| Tableau 4 : Répartition des parturientes selon la durée du travail | 9 |
| Tableau 5 : Répartition des parturientes selon le moyen de déclenchement..... | 10 |
| Tableau 6 : Répartition des parturientes selon l'utilisation de l'APD | 11 |
| Tableau 7 : Répartition des parturientes selon l'indication de déclenchement..... | 12 |
| Tableau 8 : Répartition des parturientes selon la voie d'accouchement | 13 |
| Tableau 9 : Répartition des parturientes selon le poids de leur bébé..... | 14 |
| Tableau 10 : Répartition des parturientes selon le score d'Apgar de leur bébé..... | 14 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Concentration plasmatique de misoprostol..... | 2 |
| Figure 2 : Tonus utérin après administration de misoprostol..... | 3 |
| Figure 3 : Répartition des parturientes selon l'âge..... | 6 |
| Figure 4 : Répartition des parturientes selon la parité..... | 7 |
| Figure 5 : Répartition des parturientes selon le score de bishop a l'entree..... | 8 |
| Figure 6 : Répartition des parturientes selon la duree de travail..... | 9 |
| Figure 7 : Répartition des parturientes selon le moyen de declenchement..... | 10 |
| Figure 8 : Répartition des parturientes selon l'utilisation de l'anesthésie péridurale pour les voies basses | 11 |
| Figure 9 : Répartition des parturientes selon l'indication de declenchement | 12 |
| Figure 10: Répartition des parturientes selon la voie d'accouchement..... | 13 |

DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL
AU PAVILLON
SAINTE FLEUR EN 2 ANS

INTRODUCTION

Le déclenchement artificiel du travail est par définition une intervention médicale qui consiste à induire le travail avant que la nature l'ait effectué spontanément [1]. Un de ses intérêts, selon Abricached F ou plutôt une des conditions essentielle est de réunir au moment de la naissance une équipe médicale suffisante pour apporter le maximum de sécurité à la mère et au nouveau-né. Il doit permettre d'aboutir à une réduction de la morbidité fœtale et néonatale [2].

Il existe le déclenchement pour pathologie (maternelle, fœtale, obstétricale) et le déclenchement de convenance ou de principe qui entre dans le cadre d'accouchement programmé [3].

L'appréciation clinique des conditions locales, mécaniques et cervicales constitue un des préalables essentiels à toute induction artificielle du travail.

Dans les pays développés, comme en France sa fréquence est passée de 8,5 à 20% entre 1975 et 1995. Dans les années 1980 en Pologne 15%, le pays de Galles 30%, en Finlande 17- 29% [1].

Nous l'avons pratiqué dans le service depuis plusieurs années déjà et on a utilisé différents protocoles.

Notre objectif est d'analyser notre protocole actuel face aux autres méthodes décrites dans la littérature. Nous étudions les indications, le déroulement du travail et les complications.

RAPPEL

LE MISOPROSTOL [4]

Le misoprostol est un analogue de prostaglandine I, utilisé pour la prévention des ulcères gastroduodénaux au cours de traitement par AINS. Il devient aussi un médicament important en obstétrique pour son action sur la maturation cervicale et son effet utérotonique.

C'est un médicament présenté sous forme de comprimé. Après son administration orale, le misoprostol est rapidement absorbé et converti en son métabolite actif qui est le misoprostol acide. Le pic plasmatique est atteint au bout de 30mn environ et puis la concentration de misoprostol acide décroît rapidement. La biodisponibilité est diminuée par la prise concomitante d'aliment ou d'antiacide. Le misoprostol est métabolisé par le foie et moins de 1% de son métabolite actif est éliminé dans les urines.

Les principaux effets secondaires sont la nausée, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales, frisson, tremblement, fièvre et tous ses effets sont dose-dépendant. Le misoprostol ne provoque pas d'infarctus de myocarde ni de bronchospasme comme d'autres prostaglandine (Prostaglandine E2).

Lorsque le comprimé est pris par voie vaginale les effets sur l'appareil génital augmentent tandis que les effets au niveau de l'estomac et les autres effets secondaires diminuent.

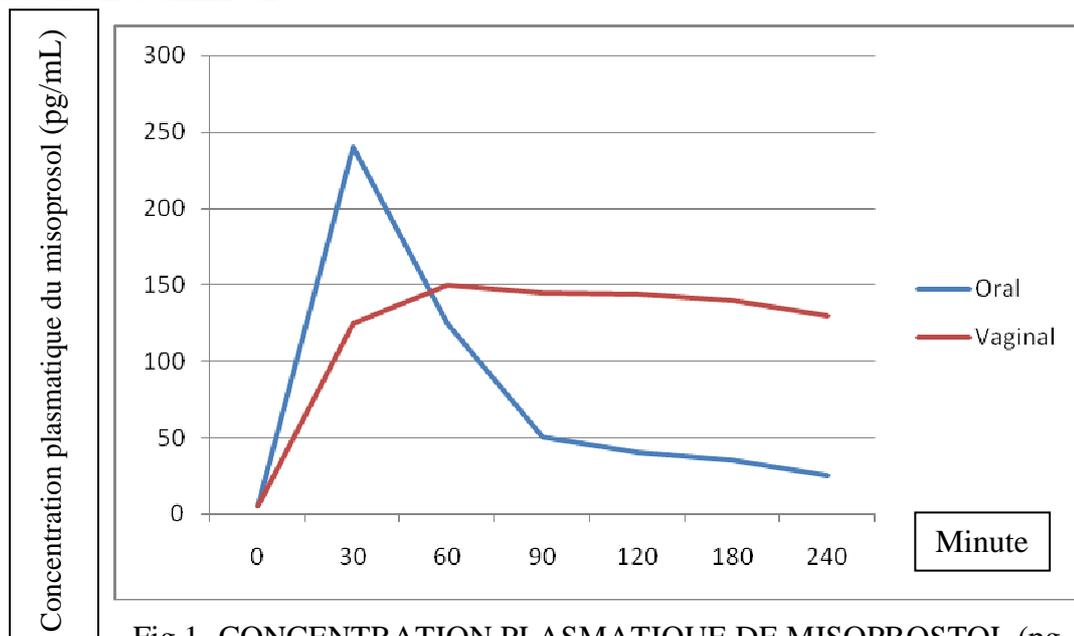


Fig 1- CONCENTRATION PLASMATIQUE DE MISOPROSTOL (pg

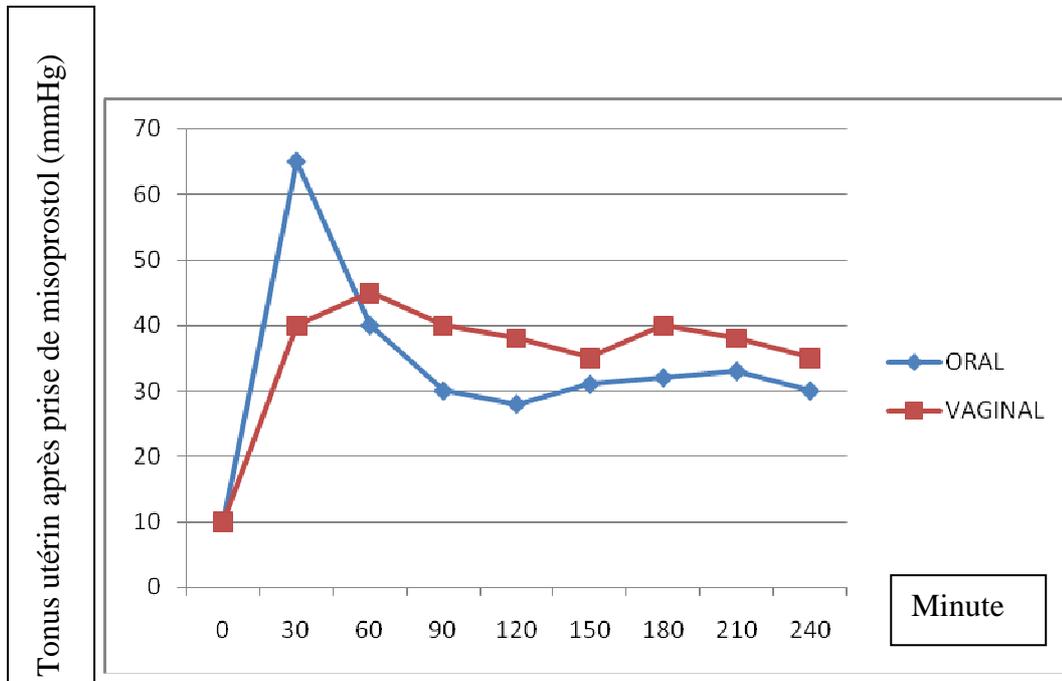


Fig 2- TONUS UTERIN APRES ADMINISTRATION DE MISOPROSTOL

SCORE DE BISHOP

Le score de Bishop est le score le plus répandu et le plus utilisé pour évaluer le degré de maturation du col. Ce score a été publié en 1964. Elle tient compte de l'état du col c'est-à-dire sa position, sa longueur, sa consistance et son ouverture ainsi que niveau de la présentation par rapport à l'épine sciatique. Le col est dit favorable lorsque ce score est > 6 [5].

| Critères | Valeur de points | | | |
|--|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Dilatation | fermé | 1-2 | 3-4 | ≥ 5 |
| Effacement | 0-3 | 40-50% | 60-70% | ≥ 80 |
| Consistance | ferme | moyenne | molle | ----- |
| Position | postérieure | centrale | Antérieure | ----- |
| Présentation (par rapport aux épines sciatiques) | mobile (3cm au-dessus) | amorcée (2cm au-dessus) | fixée (≤ 1 cm au-dessus) | engagée (1 à 2 cm au-dessous) |

METHODOLOGIE

Matériels et méthodes

L'étude, de type rétrospectif est effectuée dans le complexe mère-enfant Pavillon Sainte Fleur du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo. Elle porte sur les dossiers des femmes admises pour déclenchement artificiel du travail, à terme ou pré terme pendant une période de deux ans s'étalant du 1^{er} avril 2005 au 31 mars 2007.

Nous avons inclus dans notre étude

➤ Tout déclenchement du travail aussi bien d'indication médicale telle que la rupture prématurée des membranes, dépassement de terme, la prééclampsie, diabète gestationnel que le déclenchement par convenance personnelle.

Conditions d'application :

- La grossesse est monofœtale
- La présentation est céphalique
- L'utérus n'est pas cicatriciel
- Absence de souffrance fœtale aiguë
- L'insertion du placenta est normale
- Absence de disproportion foeto-pelvienne prouvée

Autrement dit tout accouchement qui devrait se dérouler normalement par voie naturelle.

Ils intéressent aussi bien les primipares que les multipares, L'administration d'ocytocine n'est pas systématique mais est discutée en fonction de la réponse thérapeutique.

Le toucher vaginal à l'entrée évalue le score de Bishop (qui détermine le degré de maturation du col en précisant sa position, sa longueur, sa consistance, son ouverture, et le niveau de la présentation), l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal et tocographique est systématique pendant 30mn avant l'application du médicament. L'examen et le monitoring fœtal ont été réeffectués dans les quatre heures. Lorsque la dilatation du col atteint 4 ou 5 cm, la parturiente ne sort plus de la salle d'accouchement

et l'examen est horaire. L'analgésie péridurale est systématiquement proposée à toutes nos parturientes. Une césarienne est indiquée devant une apparition des signes de souffrance fœtale aiguë, stagnation de la dilatation pendant plus de deux heures malgré les contractions utérines régulières, apparition d'hémorragie, présence des signes de pré rupture utérine.

Paramètres d'étude

Seront étudiés avec l'indication de déclenchement l'âge de la parturiente, la parité, le score de Bishop à l'entrée, la durée de travail, l'utilisation de l'anesthésie péridurale, le moyen de déclenchement, l'issue de l'accouchement, l'état du fœtus à la naissance et l'indication de césarienne lorsqu'elle est décidée.

Nous sommes partis du cahier de registre du bloc obstétrical pour repérer les cas de déclenchement artificiel du travail et nous avons examiné un à un tous les dossiers médicaux de chaque parturiente pour recueillir les paramètres.

Sont exclus de cette étude les dossiers incomplets ne permettant pas de recueillir tous les éléments nécessaires à l'étude et les déclenchements pour mort fœtale in utero.

L'échantillon est alors représenté par 371 dossiers parmi 456 cas de déclenchement du travail sur 2663 accouchements. Toute parité confondue, l'âge des parturientes est compris entre 16 et 43 ans.

Protocoles

Nous utilisons le Misoprostol qui est un dérivé stable de prostaglandine E1 et un cytoprotecteur. Une dose de 50 µg soit un quart de comprimé 200µg était mis en place dans le cul-de-sac vaginal postérieur. Une deuxième dose était administrée le lendemain si le travail ne se déclenche pas. La perfusion d'ocytocine était discutée au cas par cas selon la réponse au misoprostol.

Lorsque le score de Bishop est très favorable nous utilisons ocytocine et amniotomie.

Nous avons utilisé le logiciel Excel aidé par le logiciel « R » pour l'analyse des résultats.

RESULTATS

Tableau 1 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON L'AGE

| AGE | | |
|----------------|----------|-------------|
| Age | Effectif | Pourcentage |
| Moins de 18ans | 9 | 2,43 |
| 18 à 25 ans | 106 | 28,57 |
| 26 à 35 ans | 213 | 57,41 |
| Plus de 35ans | 43 | 11,59 |
| TOTAL | 371 | 100,00 |

L'âge moyen est de 28,6 : 16 à 43 ans

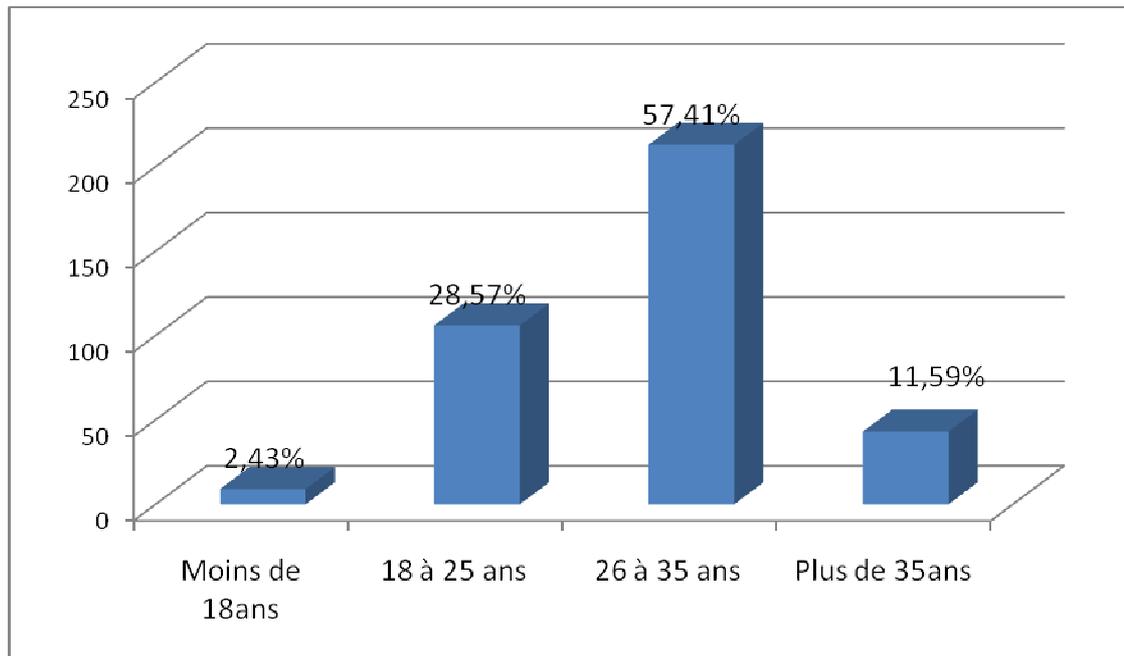


Fig 3: REPARTITION DES PARTURIENTES SELON L'AGE

Tableau 2 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LA PARITE

| Parité | Effectif | Pourcentage |
|------------------|----------|-------------|
| Primipare | 216 | 58,22 |
| Paucipare | 135 | 36,39 |
| Multipare | 20 | 5,12 |
| Grande multipare | 1 | 0,27 |
| Total | 371 | 100 |

Parité moyenne 1,66 : 1 à 7

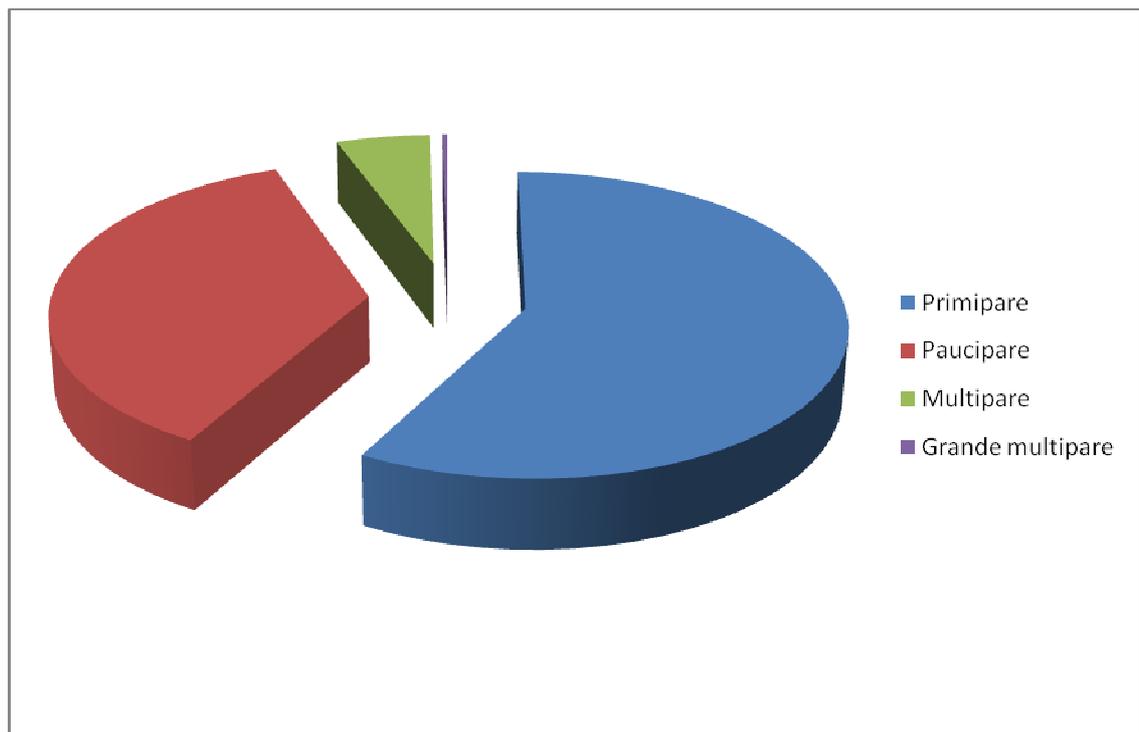


Fig 4: REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LA PARITE

Tableau 3 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LE SCORE DE BISHOP A L'ENTREE

| Score de Bishop | Effectif | Pourcentage |
|-----------------|----------|-------------|
| 1 à 4 | 141 | 38,01 |
| 5 à 6 | 182 | 49,06 |
| 7 et plus | 48 | 12,94 |
| Total | 371 | 100 |

Score moyen 5 : 2 à 10

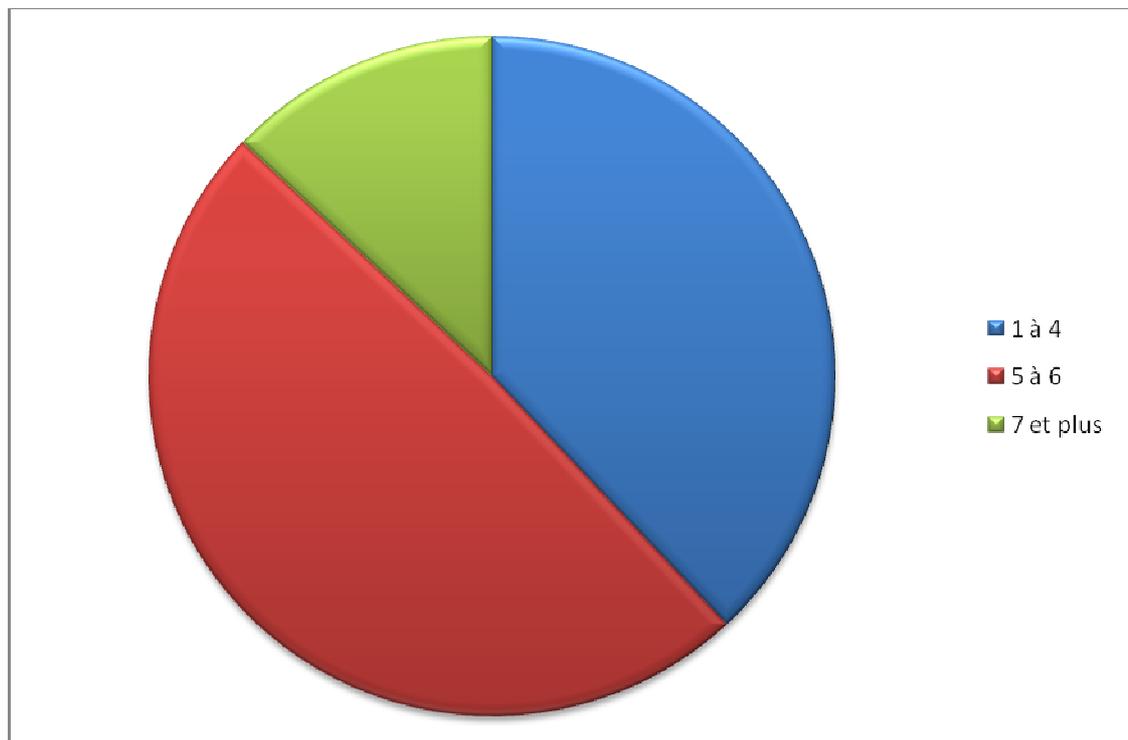


Fig 5: REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LE SCORE DE BISHOP A L'ENTREE

Tableau 4 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LA DUREE
DE TRAVAIL

| Durée de travail | Effectif | Pourcentage |
|------------------|----------|-------------|
| Moins de 6h | 71 | 19,14 |
| 6 à 12h | 156 | 42,05 |
| 13 à 24h | 114 | 30,73 |
| Plus de 24h | 30 | 8,09 |
| Total | 371 | 100 |

Durée moyenne de travail 12,36h : 2 à 53 heures

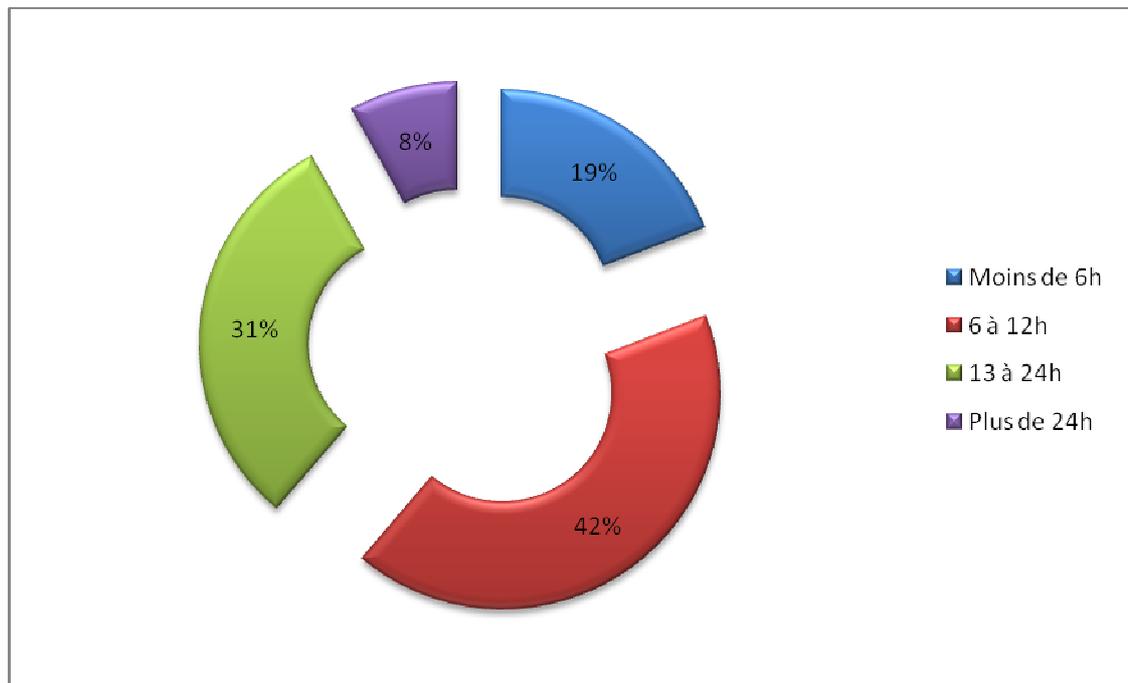


Fig 6: REPARTITION DES PARTURIENTES SELON
LA DUREE DU TRAVAIL

Tableau 5 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LE MOYEN DE DECLENCHEMENT

| Moyen de déclenchement | Effectif | Pourcentage |
|-------------------------|----------|-------------|
| Misoprostol 50µg | 311 | 83,83 |
| 2 fois Misoprostol 50µg | 26 | 7,01 |
| 3 fois Misoprostol 50µg | 9 | 2,43 |
| Misoprostol 100µg | 13 | 3,50 |
| Ocytocine seule | 12 | 3,23 |
| Total | 371 | 100 |

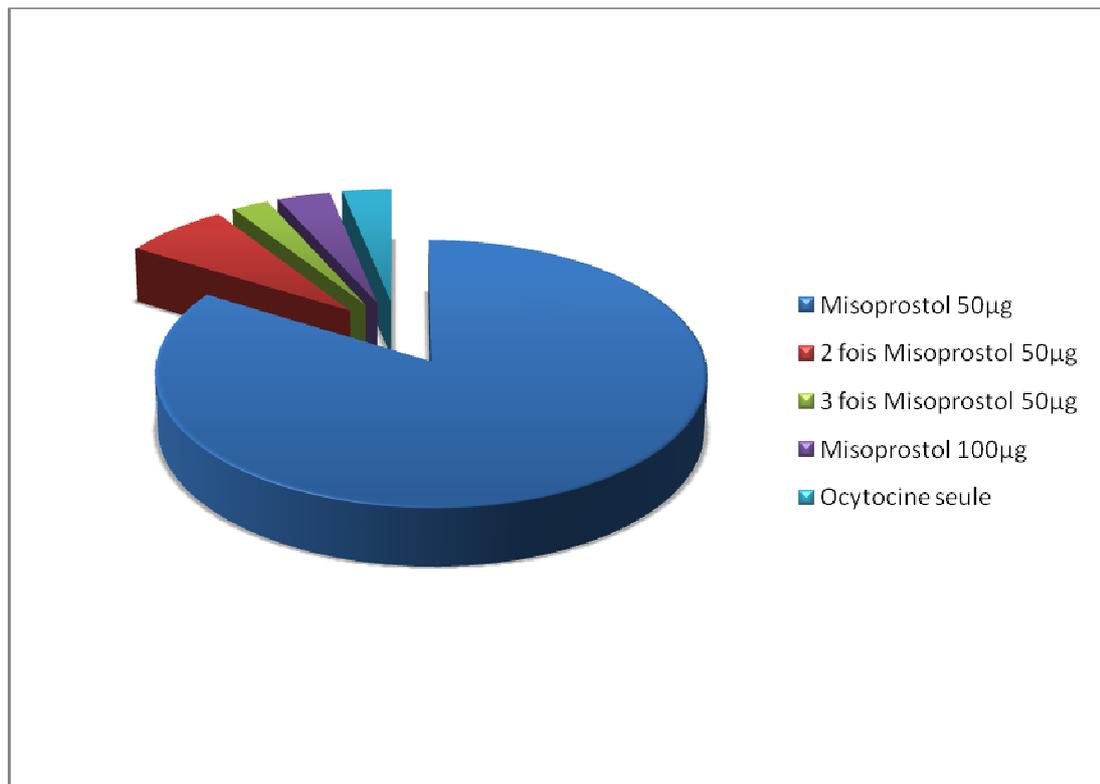


Fig 7: REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LA TECHNIQUE DE DECLENCHEMENT

Tableau 6 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON
L'UTILISATION DE L'ANESTHESIE PERIDURALE POUR LES VOIES BASSES

| APD | Effectif | Pourcentage |
|-------|----------|-------------|
| Oui | 122 | 37,89 |
| Non | 200 | 62,11 |
| Total | 322 | 100 |

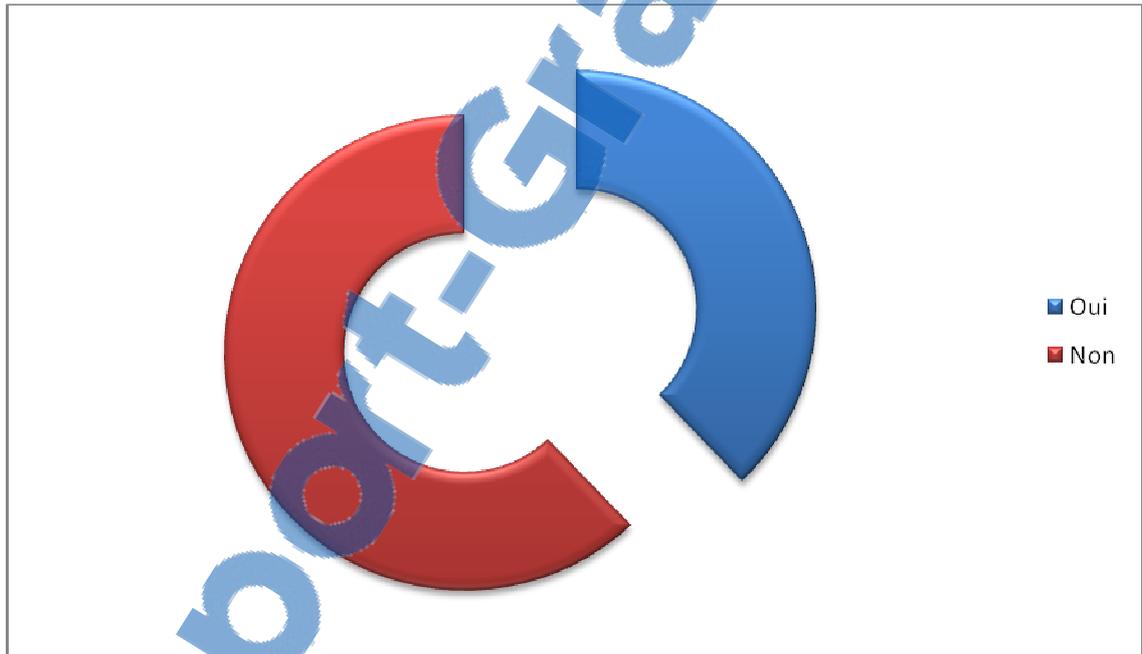


Fig 8: REPARTITION DES PARTURIENTES SELON
L'UTILISATION DE L'APD

Tableau 7 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON
L'INDICATION DE DECLENCHEMENT

| Indication de déclenchement | Effectif | Pourcentage |
|-----------------------------|----------|-------------|
| Convenance personnelle | 185 | 49,87 |
| RPM | 95 | 25,6 |
| Dépassement de terme | 46 | 12,4 |
| Hypertension artérielle | 30 | 08,09 |
| Diabète gestationnel | 7 | 01,88 |
| RCIU | 4 | 01,08 |
| Autre | 4 | 01,08 |
| Total | 371 | 100 |

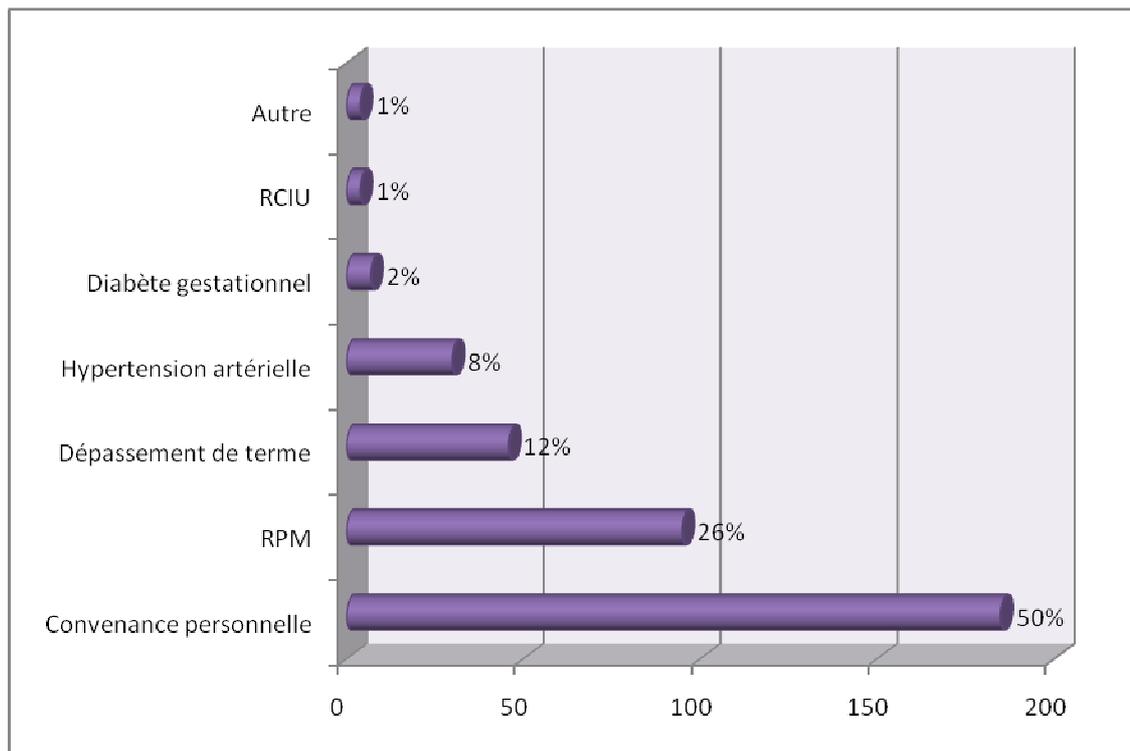


Fig 9: REPARTITION DES PARTURIENTES SELON
L'INDICATION DE DECLENCHEMENT DU TRAVAIL

Tableau 8 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LA VOIE
D'ACCOUCHEMENT

| Voie d'accouchement | Effectif | Pourcentage |
|---------------------|----------|-------------|
| Voie basse | 322 | 86,79 |
| Césarienne | 49 | 13,21 |
| Total | 371 | 100 |

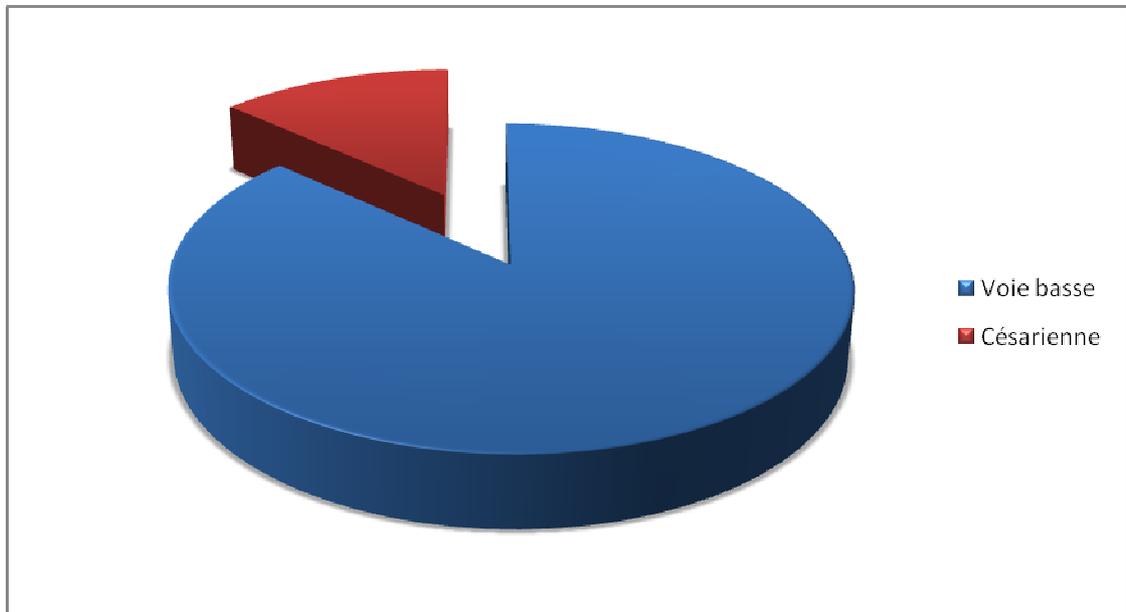


Fig 10: REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LA
VOIE D'ACCOUCHEMENT

Tableau 9 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LE POIDS
DE LEUR BEBE

| Poids | Effectif | Pourcentage |
|----------------|----------|-------------|
| Moins de 2500g | 16 | 4,31 |
| 2500 à 3900g | 339 | 91,38 |
| 3900g et plus | 16 | 4,31 |
| Total | 371 | 100,00 |

Tableau 10 : REPARTITION DES PARTURIENTES SELON LE SCORE
D'APGAR A LA NAISSANCE

| Score d'Apgar | Effectif | Pourcentage |
|---------------|----------|-------------|
| Apgar 1 à 6 | 16 | 4,31 |
| 7 et plus | 355 | 95,69 |
| Total | 371 | 100,00 |

Complications

4 mort-nés, 3 cas de rupture utérine dont 2 hystérectomies d'hémostase et une hystérorraphie. Un cas d'hystérectomie d'hémostase concerne une jeune femme de 22 ans primipare. Au cours de l'accouchement le bébé est né avec un indice d'Apgar 6 ; son état s'est détérioré est il est décédé dans les heures qui suivent.

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

I- Le moyen de déclenchement

Nous avons utilisé dans 97% des cas le misoprostol pour déclencher le travail. Dans 84% une dose unique de 50µg ou 1/4 de comprimé de misoprostol à 200µg était suffisante. Seulement dans 3% l'ocytocine avec amniotomie a été effectuée lorsque le col est suffisamment ouvert pour permettre l'accès aux poches des eaux.

Le misoprostol, utilisé pour la prévention des ulcères gastriques au cours des traitements par les AINS a depuis plusieurs années sa place en Obstétrique. Depuis 1992, date d'apparition de la lettre de Lancet [6] plusieurs auteurs ont rapporté l'utilisation de cette molécule chez les femmes enceintes.

Cet analogue de prostaglandine E1 est largement utilisé en gynécologie et obstétrique à cause de son effet utérotonique et son action sur la maturation cervicale. Il est utilisé pour l'avortement médicamenteux, pour maturation avant un acte chirurgical sur le col, évacuation de grossesse arrêtée, et déclenchement de travail et aussi dans les hémorragies de la délivrance. Aux Etats-Unis d'Amérique la FDA (Food and Drug Administration) n'approuve pas toutes ces indications de ce médicament mais elle reconnaît que le misoprostol est très efficace dans ces circonstances [2] [4].

Nous étudierons spécialement son indication dans l'induction du travail avec fœtus vivant.

Voie d'administration et posologie

Durant cette période d'étude nous avons utilisé 50µg de misoprostol en intra vaginal et nous la comparons avec les études publiées dans la littérature.

Posologie

En 1997-1998 au Gabon, Chiesa Moutandou-Mboumba a fait une étude prospective sur l'utilisation de misoprostol pour induction de travail. En cas de fœtus vivant son protocole était de 50µg dans le cul-de-sac vaginal postérieur à répéter toutes

les 4 heures jusqu'à obtention des contractions utérines. Il a observé que la dose totale n'a pas excédé 200µg (4 doses) et que 80% des parturientes n'ont eu besoin que d'une seule dose. Cette étude prouve alors l'efficacité d'une seule dose de 1/4de comprimé [7].

Assez récemment au Guinée, Yolande H et coll a publié leur étude sur l'utilisation de misoprostol 50µg en intravaginal. Leur étude visait à évaluer son efficacité. Remarquons que 50µg était la dose de départ renouvelable jusqu'à 4 fois toutes les six heures. Ils concluent que ce médicament apparaît pertinent dans les pays en voie de développement [8]. Par rapport aux autres prostaglandines le misoprostol n'est pas cher, sa conservation et sa maniabilité ne posent aucun problème [2].

Au Nigeria en 2004 Ezechi a utilisé par voie vaginale 100µg de misoprostol (1/2 comprimé) sur 339 parturientes. Cette dose initiale peut être renouvelée après 12h si nécessaire [9].

Nous pensons que cette dose de 100µg est assez forte parce qu'actuellement les praticiens ont même tendance à diminuer la dose à 25µg (1/8 de comprimé). Tel est l'étude de Shetty A et coll en 2003. Ils ont fait une étude randomisée comparant l'efficacité de 100µg (1/2 comprimé) voie orale versus 25µg (1/8 comprimé) en intra vaginal. Leur conclusion étant qu'à cette dose de 25µg la voie vaginale est très efficace [10].

Une revue de la littérature faite par Hofmevr et coll concernant l'induction de travail par le misoprostol confirme qu'une dose de 25µg toutes les six heures a la même efficacité que 50µg toutes les six heures avec diminution des risques d'hyperstimulation utérine. Ainsi ils recommandent une faible dose de 25µg renouvelable après 3 à 6heures [11].

En 2003 une étude randomisée réalisée par l'équipe de Meydanli en Turquie chez 120 femmes enceintes de plus de 41SA et dont le score de Bishop est inférieur à 5 a comparé l'efficacité de 25µg versus 50µg par voie vaginale. Le médicament est réadministré toutes les 4 heures jusqu'à obtention de 3 contractions en 10mn. Il n'y avait pas de différence significative entre l'intervalle induction-

accouchement dans les deux groupes. Par contre dans le groupe 50µg 41 parturientes sur 47 accouchements par voie basse n'ont eu besoin que d'une seule dose contre 0 sur 49 dans le groupe 25. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de césarienne, la survenue de souffrance fœtale aiguë et d'hyperstimulation utérine. Ainsi les auteurs pensent que lorsque le misoprostol est utilisé par voie vaginale la dose de 25µg est aussi efficace que la dose de 50µg [12].

Nous sommes de même avis qu'eux et pensons qu'on va, dans le service diminuer à la dose de 25µg ou 1/8^{ème} de comprimé. L'évaluation de ce protocole sera effective dès qu'on aura suffisamment d'échantillon. C'est la dose recommandée actuellement aux Etats-Unis d'Amérique par American College of Obstetricians and Gynecologists [13], la dose peut être renouvelée toutes les 3 à 6 heures.

Et encore avec 25µg de misoprostol intravaginal un cas de rupture utérine a été rapporté [14].

Voie d'administration

Plusieurs études suscitées ont prouvé l'efficacité et la sécurité de l'administration de misoprostol en intra vaginal. Comme nous l'avons utilisé dans notre étude.

Des auteurs ont étudié d'autres voies telles que la voie sublinguale ou voie orale (comprimé à avaler).

Alfirevic, dans sa revue de la littérature dans Cochrane Database en 2000 a évalué l'efficacité de misoprostol par voie orale pour induction de travail. Il a souligné pourtant le risque d'hyperstimulation utérine par excès de dose. Il a rassemblé tout essai randomisé de l'utilisation par voie orale de misoprostol par rapport à d'autres voies ou par rapport à un placebo pour le déclenchement du travail et fœtus vivant. Un essai randomisé concernant 80 cas de rupture prématurée des membranes montre que par rapport à un placebo le misoprostol par voie orale diminue l'utilisation d'ocytocine et réduit de 8,7 heures le temps d'accouchement [15].

Une autre étude récente menée à Jérusalem prouve l'efficacité de misoprostol voie orale par rapport à un placebo. Levy R et coll a fait cette étude randomisée à double aveugle sur 130 femmes ayant une rupture prématurée des

membranes à terme avec col défavorable. Ils ont divisé les femmes en deux groupes, l'un (64 parturientes) reçoit 50µg de misoprostol orale et l'autre (66 femmes) reçoit un placebo. La dose est reprise toutes les 4 heures sans dépasser trois prises. Ils ont trouvé que l'intervalle RPM-accouchement s'est significativement raccourci dans le groupe misoprostol (13,7h vs 20,3h) [16].

Par contre par rapport à la voie vaginale la voie orale n'a pas montré de bénéfice ni d'effets néfastes supplémentaires [12].

Sur six études randomisées incluant 1042 femmes les auteurs concluent que la voie orale paraît moins efficace que la voie vaginale. Moins de femmes ont accouché dans les 24 heures. Il n'y a pas de différence significative sur les hyperstimulations utérines et la souffrance fœtale aiguë [12].

En 2001, Fischer et coll ont prouvé qu'à même dose de départ de 50µg de misoprostol la voie orale paraît moins efficace que la voie vaginale. Ils ont fait une étude randomisée à double aveugle sur 126 parturientes au Canada. L'intervalle moyen induction- accouchement est significativement court dans le groupe vaginal (14,3h vs 23,1h) Le premier groupe reçoit 50µg par voie orale toutes les 3 heures et le deuxième 50µg en intravaginal toute les 6 heures [17].

Ces études montrent donc qu'à dose égale la voie orale n'est pas une bonne méthode, à dose double elle donne à peu près la même efficacité que la voie vaginale.

Une autre voie d'administration a été étudiée en 2006 par l'équipe de Bartusevicius A et coll. C'est une étude randomisée contrôlée en double aveugle visant à comparer l'efficacité de misoprostol 50µg en sublingual versus 25µg en intravaginal pour l'induction du travail à terme. 140 femmes ont été incluses dans l'étude, divisées en deux groupes ; un recevait misoprostol 50µg en sublinguale et placebo en intravaginal et l'autre placebo sublingual avec misoprostol 25µg intravaginal. Dans les deux groupes plus de 75% des femmes ont accouché dans les 24 heures. L'intervalle induction- accouchement était significativement court dans le groupe sublingual (15.0 +/- 3.7 h) comparé avec le groupe intravaginal (16.7 +/- 4.1 h, P = 0.03). Il n'y avait pas de différence significative quant au mode d'accouchement, à l'hyperstimulation utérine et à la souffrance fœtale aiguë [18].

Cette voie nous paraît une bonne alternative à la voie vaginale. La difficulté qui peut être rencontrée serait l'acceptabilité des parturientes.

Feitosa FE a fait au Brésil une étude non randomisée chez 40 parturientes enceintes de 37 SA ou plus et le score de Bishop à 7 ou moins. Il a utilisé 25µg de misoprostol en sublinguale éventuellement renouvelable toutes les six heures jusqu'à 4 fois sans dépasser 4 doses. L'intervalle induction- accouchement varie de 8 à 31 heures. 75% des femmes ont accouché par voie basse et 95% de ces accouchements se sont faits dans les 24 heures. Les auteurs concluent que cette voie est efficace et acceptable mais mérite une étude randomisée contrôlée comparée avec la voie vaginale [19].

Avec son équipe il a fait l'étude randomisée et il conclue que utilisée à dose égale la voie sublinguale n'est ni plus efficace ni plus en sécurité que l'administration vaginale. C'est ce qu'a montré l'étude randomisée à double aveugle réalisée par Feitosa FE et coll au Brésil sur 150 parturientes. Il n'y avait donc pas de différence significative sur tous les paramètres étudiés [20].

Pour cette voie d'administration de misoprostol, l'équipe de Wolf SB a fait à l'université de Floride aux Etats Unis d'Amérique un essai clinique randomisé sur 203 parturientes à terme. Pour un groupe ils ont donné 50µg de misoprostol et pour le deuxième 100µg. La proportion des femmes qui ont accouché dans les 12 et 24 heures est significativement élevée dans le groupe de 100µg (28% et 63% dans le groupe de 100µg vs 15% et 36% dans le groupe 50µg) ; 61% des femmes du groupe 100µg ont eu besoin de perfusion d'ocytocine vs 81% dans le groupe 50µg. L'incidence de l'hypertonie est plus grande dans le groupe 100µg [21]. La conclusion est que 100µg de misoprostol par voie sublinguale est plus efficace que 50µg mais expose plus au risque d'hyperstimulation utérine.

Une autre étude randomisée a été faite en Turquie par l'équipe de Caliskan, comparant l'efficacité de misoprostol 50µg par voie vaginale avec 50µg en sublinguale. 160 femmes ont été incluses et randomisées pour recevoir 50µg de misoprostol soit en intravaginale soit en sublinguale. La dose est donnée toutes les 4 heures sans dépasser 6 fois. Le temps moyen entre induction et accouchement était de 748+/-379mn dans le groupe vaginal et de 711+/- 425mn dans le groupe sublingual. La dose totale moyenne utilisée était significativement élevée dans le groupe sublingual (1,9+/-1,2 contre 1,1+/- 0,4 dans le groupe vaginal). Plus de femmes du groupe sublingual ont fait

d'hypercinésie (17,5% vs 3,8%). Les autres paramètres étaient similaires dans les deux groupes. La voie sublinguale est alors aussi efficace que la voie vaginale à condition que la dose soit plus forte, mais le risque d'hypertonie utérine est à cette posologie plus grand [22].

Lorsque le misoprostol est administré par voie orale ou sublinguale, leur action est plus rapide tandis que la voie vaginale et sublinguale permet une action prolongée et une meilleure biodisponibilité. La voie sublinguale a donc les deux propriétés, seulement cette voie mérite encore des recherches quant aux doses efficaces mais n'exposant pas aux risques d'hyperstimulation et d'élévation du taux de césarienne [22].

En un mot l'action de misoprostol dans la maturation cervicale et l'induction de travail est prouvée par toutes les équipes. Même si cette molécule n'a pas d'AMM pour l'utilisation en obstétrique elle est très largement utilisée aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les Pays industrialisés. Une dose de 25µg est efficace par voie vaginale et à partir de 50µg par voie sublinguale ou par voie orale.

Notre service, pendant la période d'étude opte pour la voie vaginale à la dose de 50µg et nous ne renouvelons pas la dose avant 24heures pour mieux éviter le risque d'hypertonie et de souffrance fœtale.

Evolution du travail

Avec le misoprostol nous avons trouvé que plus de 92% de nos parturientes ont accouché dans les 24 heures et environ 84% n'ont eu besoin que d'une seule dose (comme nous ne renouvelons pas avant 24heures). L'intervalle induction-accouchement est de 12,36h.

Comme dans l'étude de Chiesa Moutandou-Mboumba au Gabon, nous avons confirmé l'efficacité d'une dose unique de 50µg de misoprostol. En effet chez eux, le protocole était de 50µg en intravaginal toute les 4 heures mais dans 80% des cas la nouvelle prise n'était pas nécessaire. 93% des parturientes ont accouché dans les 24 heures et l'intervalle moyen induction- accouchement était de 10,80 heures [7]. Le test statistique montre que ces deux études donnent le même résultat quant à l'efficacité de

misoprostol 50 μ g une fois ainsi que la proportion des femmes ayant accouché dans les 24 heures.

L'étude de Meydanli a trouvé qu'avec 25 μ g et 50 μ g de misoprostol intravaginal la différence entre l'intervalle induction- accouchement n'est pas statistiquement significative. Cet intervalle était de 11,4 heures pour le groupe 25 μ g versus 10,45 heures dans le groupe 50 μ g [12]. Mais il faut dire que pour le groupe de 25 μ g, au moins deux prises étaient nécessaires pour arriver à cet intervalle assez court.

Notre étude retrouve les mêmes résultats que celle de Caliskan qui, avec la voie vaginale de 50 μ g de misoprostol, a obtenu l'accouchement après 12,47 heures [21].

Avec une dose assez forte de 100 μ g pour les RPM, l'équipe de Ezechi OC a trouvé un intervalle moyen de 9h 23mn [9] entre induction et accouchement. Ce court intervalle est tout de même associé à six cas d'hypercinésie sur 339 déclenchements et un cas de rupture utérine.

Un intervalle moyen de 12,36 heures est donc acceptable et ne sera jamais un motif pour augmenter ni la dose ni la fréquence des prises.

Indication des déclenchements

Dans notre étude environ 50% des femmes n'ont pas eu d'indication médicale d'induction du travail. On parle alors de déclenchement de convenance ou de principe, souvent dans le cadre d'accouchement programmé.

Nous savons que ceci est une tendance mondiale et concerne surtout les femmes assez cultivées.

En France par exemple le taux de déclenchement du travail atteint 20% des accouchements en 1995 s'il n'était que 8% dans les années 70. Les auteurs remarquent que le taux de déclenchement de cause médicale est relativement stable mais l'élévation de taux est due au déclenchement de convenance. Les femmes veulent accoucher à une

date précise. Elles veulent et exigent la présence de leur conjoint, elles veulent aller à l'hôpital la journée mais pas la nuit en urgence.

Dans la pratique actuelle, certaines maternités réalisent une systématisation de déclenchement artificiel du travail de convenance. Le taux peut atteindre 50 à 60% des accouchements [2]. Ceci pour que l'équipe obstétricale soit complète.

Complications

Dans notre étude nous avons eu 4 morts-nés, trois cas de rupture utérine qui représentent environ 0,79% des femmes déclenchées. Parmi 2663 accouchements dans la période de notre étude, les trois cas de rupture utérine sont survenus après déclenchement artificiel de travail et aucun cas sans déclenchement. Ceci nous fait penser qu'elles pourraient être liées au déclenchement de travail. En effet tous les cas observés survenaient après utilisation de misoprostol.

Dans deux cas on a eu recours à l'hystérectomie d'hémostase.

Dans la série de Moutandou-Mboumba au Gabon, sur 72 parturientes ils déplorent deux cas de rupture utérine survenant chez des femmes multipares. Les deux cas ont bénéficié d'une hystérectomie d'hémostase [7].

Quelques cas ont été publiés dans la littérature après utilisation de misoprostol. Citons par exemple celui de Benett. Il s'agit d'un déclenchement du travail à 39SA chez une multipare âgée de 34ans par misoprostol 25µg deux fois. Une bradycardie fœtale brusque a amené l'équipe à faire une césarienne en urgence et on a observé une rupture utérine de 15cm sur la paroi utérine postérieure. Avec les multipares il faudra bien faire attention car l'utérus est assez fragile [14].

L'équipe de Akhan ST en Turquie a rapporté également un cas sur utérus sain après administration de misoprostol par voie vaginale. Les auteurs soulignent que ce risque existe et est plus grand avec le misoprostol. Leur cas concerne une multipare [23].

Aux Etats-Unis, un cas a été récemment publié après déclenchement de travail à terme par misoprostol chez une multipare [24].

Tous ces cas rapportés concernent des multipares. Dans notre étude ce n'était pas toujours le cas, une chez une primipare et les deux chez des troisièmes pares.

L'étude de Zeterogmu menée en Turquie sur les grandes multipares compare le misoprostol par rapport à l'ocytocine. Sur 64 parturientes avec un score de Bishop <6 et grossesse à terme, 32 reçoit 50µg de misoprostol toutes les 4 heures et 32 ocytocine en perfusion commençant à 2mUI/mn. Tous les paramètres étudiés sont l'intervalle induction- accouchement, taux de césarienne, score d'Apgar du nouveau-né, survenue de complication telle que rupture utérine ou décès néonatal. Aucun cas de rupture utérine n'a été observé dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur tous les paramètres pour les deux groupes et les auteurs concluent que même chez des grandes multipares on peut utiliser misoprostol pour déclencher le travail [25].

D'après cette étude donc la grande multiparité ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation de misoprostol.

Une étude faite par l'équipe de Plaut MM au Canada est centrée sur les utérus cicatriciels. Sur 89 parturientes dont le travail a été induit par misoprostol et portant un utérus cicatriciel, cinq ont eu une rupture utérine. Ils concluent que la différence de cas de rupture utérine sur utérus cicatriciel en cas d'utilisation de misoprostol ou non est statistiquement significative (5.6% avec misoprostol vs 0.2% travail spontané ; p=0.0001).

L'utérus cicatriciel est donc un facteur de risque de rupture utérine en cas d'induction de travail par misoprostol. Il constitue une contre-indication pour plusieurs équipes [6].

D'après toutes ces études, il faut retenir que le misoprostol n'est pas à risque zéro pour les ruptures utérines. Son utilisation doit être menée avec prudence et la surveillance doit être rigoureuse.

CONCLUSION

Le misoprostol est efficace pour la maturation cervicale et le déclenchement artificiel du travail. Il est surtout possible de l'utiliser dans les Pays en voie de développement du fait de son moindre coût et de sa facilité de transport et de conservation.

Notre étude confirme alors son efficacité. Une dose de 50µg inséré dans le cul de sac vaginal postérieur est souvent efficace. Mais pour toute induction, le travail doit bénéficier d'une surveillance rigoureuse et il faut seulement pratiquer cette induction dans un centre hospitalier équipé d'appareil d'enregistrement du rythme cardiaque fœtal et de contraction utérine (monitoring fœtal et maternel). Le centre qui la pratique doit également pouvoir réaliser une césarienne en urgence dans le cas où celle-ci s'avère nécessaire.

L'information de la parturiente sur les avantages, les risques et notamment la possibilité d'échec (conduisant à une césarienne) devrait être appliquée à la lettre pour que le personnel soignant soit protégé d'éventuelle poursuite. Ceci concerne surtout le déclenchement de convenance personnelle.

Nous présenterons dans une étude ultérieure l'utilisation de misoprostol à la dose de 25µg ou 1/8 de comprimé en intra vaginal.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Berland M. Déclenchement artificiel du travail. Encyclopédie Médico-Chirurgical. Obstétrique [5-049-D-28] : 1- 10
- 2 - Abricached F, Haddad B, Cabrol D. Déclenchement artificiel du travail à terme. Traité d'obstétrique. Flammarion 2003 : 781-793.
- 3 - Poitel B. Programmation de l'accouchement : Les sirènes de toute puissance.
- 4 - Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy N Engl J Med. Massachusetts Medical Society. 2001; 344: 38-47
- 5 - Pierre F, Bertrand J. Mémento Obstétrique. Mamoine ; 2003 : 342
- 6 - Margulies M, Campos Perez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor [letter]. Lancet, 1992; 339: 64
- 7 – Moutandou-Mboumba C, Mounanga M, Mayi S. Déclenchement artificiel du travail par le misoprostol en intravaginal : étude prospective au Gabon chez 97 patientes. Médecine d'Afrique Noire : 1999 ; 46 : 571-575
- 8 – Yolande H, Namory K, Delphine F, Mamadou Hady D, Mamadou Diouldé B, Daniel T, Patrick T. Misoprostol use for labor induction in developing countries : a prospective study in Guinea. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005; 122(1): 40-44
- 9 - Ezechi OC, Kalu BK, Njokanma FO, Nwokoro CA, Okeke GC. Vaginal misoprostol induction of labor: a Nigerian hospital experience. J Obstet Gynecol. 2004; 24(3): 239-242.

- 10 - Shetty A, Livingstone I, Acharva S, Rice P, Danielian P, Templeton A. Oral misoprostol (100µg) versus vaginal misoprostol (25µg) in term labor induction: a randomized comparison. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(12): 1103-1106.
- 11- Hofmevr GJ, Gülmezoglu AM, Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106: 798-803.
- 12- Meydanli MM, Caliskan E, Burak F, Narin MA, Atmaca R. Labor induction post-term with 25 micrograms vs. 50 micrograms of intravaginal misoprostol. *Int Gynaecol Obstet.* 2003; 81(3): 249-255.
- 13- Wing DA, Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(3):627-641
- 14- Bennet BB. Uterine rupture during induction of labor at terme with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynaecol.* 1997; 89(5): 832-833
- 15- Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 4: CD001338.
- 16- Levy R, Vaisbuch E, Furman B, Brown D, Volach V, Hagay ZJ. Induction of labor with oral misoprostol for premature rupture of membranes at term in women with unfavorable cervix: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Perinat Med.* 2007; 35 (2): 126-129.
- 17- Fischer SA, Mackenzie VP, Davies GA. Oral versus vaginal misoprostol for induction labor : a double-blind randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(4): 906-910.
- 18- Bartusevicius A, Barcaite E, Krikstolaitis R, Gintautas V, Nadisauskiene R. Sublingual compared with vaginal misoprostol for labour induction at term: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2006; 113(12):1431-7

- 19- Feitosa FE, de Amorim MM, Alencar Junior CA, Coutinho IC, Sampaio ZS. New formulation of sublingual misoprostol (25µg) for induction of labor. *Rev Assoc Med Bras.* 2006; 52: 251-255.
- 20- Feitosa FE, Sampaio ZS, Alencar CA Jr, Amorim MM, Passini R Jr. Sublingual vs. vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;94(2):91-95.
- 21- Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(2): 365-371.
- 22- Caliskan E, Bodur H, Ozeren S, Corakci A, Ozkan S, Yucesoy I. Misoprostol 50µg sublingually versus vaginally for labor induction at term: a randomized study. *Gynecol Obstet Invest.* 2005; 59(3): 155-161.
- 23- Akhan SE, Iyibozkurt AC, Turfanda A. Unscarred uterine rupture after induction of labor with misoprostol: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2001; 28(2):118-120.
- 24- Mazzone ME, Woolever J. Uterine rupture in a patient with an unscarred uterus: a case study. *WMJ.* 2006 Mar;105(2):64-6.
- 25- Zeteroglu S, Sahin HG, Sahin HA. Induction of labor in great grandmultipara with misoprostol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126(1):27-32.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président du mémoire

Signé : Professeur KAPISY Jules Flaubert

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de

Médecine d'Antananarivo

Signé : Pr. RAJAONARIVELO Paul

