

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N°136/11

# INTERET DU MISOPROSTOL DANS LE DECLENCHEMENT DU TRAVAIL

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/10/2011

PAR

Mme ABBASSI MARIAM

Née le 2/12/1982 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

**MOTS-CLES :**

Misoprostol – induction du travail – grossesse à partir de 28SA.

**JURY**

M. MELHOUF MY ABDELILAH

Professeur agrégé de gynécologie et d'obstétrique

Mme. CHAARA HEKMAT

Professeur agrégée de gynécologie et d'obstétrique

Mme. BOUGUERN HAKIMA

Professeur agrégée de gynécologie et d'obstétrique

Mme. BOUCHIKHI CHEHRAZAD

Professeur agrégée de gynécologie et d'obstétrique

Mme. FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA

Professeur assistante de gynécologie et d'obstétrique

PRESIDENT

ET

RAPPORTEUR

JUGES

MEMBRE ASSOCIE

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah  
Faculté de médecine et de pharmacie de Fès

DOYEN HONORAIRE

Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ.

ADMINISTRATION

Doyen

Pr. MY HASSAN FARIH

Vice doyen chargé des affaires pédagogiques

Pr. EL AMINE EL ALAMI MOHAMED NOUR-DINE

Vice doyen chargé de la recherche

Pr. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI

Secrétaire général

M. SBAI ABDENABI

# Liste des enseignants

## Professeurs de l'enseignement supérieur

AIT TALEB KHALID	Chirurgie Générale
AMARTI RIFFI AFAF	Anatomie pathologique
AMEZIANE LOTFI	Traumatologie-orthopédie
BANANI ABDELAZIZ	Gynécologie Obstétrique
BENJELLOUN MOHA MED CHAKIB	Pneumo-phtisiologie
BOUHARROU ABDELHAK	Pédiatrie
CHAKOUR KHALID	Anatomie
CHAQUI EL FAIZ MOHAMMED	Neurochirurgie
CHERKAOUI MALKI MOHAMMED	Radiologie
EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE	ORL
FARIH MOULAY HASSAN	Urologie
HIDA MOUSTAPHA	Pédiatrie
IBRAHIMI SIDI ADIL	Gastro-entérologie
KANJAA NABIL	Anesthésie réanimation
MELHOUF MY ABDELILAH	Gynécologie Obstétrique
NEJJARI CHAKIB	Epidémiologie clinique
TAHRI HICHAM	Ophtalmologie
ZTOT SAMIR	Cardiologie

## Professeurs agrégés

AFIFI MY ABDRAHMANE	Chirurgie pédiatrique
AKOUDAD HAFID	Cardiologie
AMARA BOUCHRA	Pneumo-phtisiologie
ATMANI SAMIR	Pédiatrie
BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI	Neurologie
BONO WAFAA	Médecine interne
BOUABDALLAH YOUSSEF	Chirurgie pédiatrique
BOUCHIKHI CHEHRAZED	Gynécologie Obstétrique
BOUGUERN HAKIMA	Gynécologie Obstétrique
BOUTAYEB FAWZI	Traumatologie-orthopédie
CHAARA HEKMAT	Gynécologie Obstétrique
CHAOUKI SANA	Pédiatrie
EL ABKARI MOHAMMED	Gastro-entérologie
EL BIAZE MOHAMMED	Pneumo-phtisiologie
EL FASSI MOHAMMED JAMAL	Urologie
ELMRINI ABDELMAJID	Traumatologie-orthopédie
HARANDOU MUSTAPHA	Anesthésie réanimation
HASSOUNI KHALID	Radiothérapie
KHATOUF MOHAMMED	Anesthésie réanimation
MAZAZ KHALID	Chirurgie Générale
MERNISSI FATIMA ZAHRA	Dermatologie
MESSOUAK OUAFAE	Neurologie
MIKOU OUAFAE	Dermatologie
OUDIDI ABDELLATIF	ORL
TIZNITI SIHAM	Radiologie

## Professeurs habilités

ER-RASFA MOURAD  
BOUJRAF SAID

Pharmacologie  
Biophysique

## Professeurs assistants

AALOUANE RACHID	Psychiatrie
ABOURAZZAK SANA	Pédiatrie
ACHOUR SANAE	Toxicologie
ARRAYHANI MOHAMED	Néphrologie
AITLAALIM SAID	Chirurgie générale
AJDI FARIDA	Endocrinologie et maladies métaboliques
AMRANI HASSANI MONCEF	Hématologie
AQODAD NOURDIN	Gastro-entérologie
ARROUD MOUNIR	Chirurgie pédiatrique
BADIDI MOULAY EL MEHDI	Cardiologie
BENAJAH DAFR-ALLAH	Gastro-entérologie
BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS	Ophthalmologie
BENJELLOUN EL BACHIR	Chirurgie générale
BENMANSOUR NAJIB	Oto-Rhino-Laryngologie
BENNANI BAHIA	Microbiologie
BENNIS SANAE	Biologie cellulaire
BENZAGMOUT MOHAMMED	Neurochirurgie
BERRAHO MOHAMED	Epidémiologie clinique
BOUARHROUM ABDELLATIF	Chirurgie Vasculaire Périphérique
BOUSLIMANE YASSIR	Toxicologie
CHABIR RACHIDA	Physiologie
CHBANI LAILA	Anatomie Pathologique
CHIKRI MOHAMED	Biochimie
DAOUDI ABDELKRIM	Anatomie
EL AMMARI JALAL EDDINE	Urologie
EL FAKIR SAMIRA	Epidémiologie clinique
ELFATEMI HINDE	Anatomie Pathologique
ELIBRAHIMI ABDELHALIM	Traumatologie Orthopédie
EL KOUACHE MUSTAPHA	Anatomie
EL MESBAHI OMAR	Oncologie médicale
EL OUAZZANI HANANE	Pneumo-phtisiologie
EL RHAZI KARIMA	Médecine communautaire (Médecine préventive, santé public et hygiène)
EL YOUSFI MOUNIA	Gastro-entérologie
ERRARHAY SANAA	Gynécologie Obstétrique
ER-RAMI MOHAMMED	Parasitologie Mycologie
FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA	Gynécologie Obstétrique
HARMOUCH TAOUFIQ	Histologie embryologie cyto génétique

HARZY TAOUFIK	Rhumatologie
ISMAILI ALAOUI NADIA	Médecine Nucléaire
KAMAOUI IMANE	Radiologie
KASMAOUI EL HASSANE	Urologie
KASMAOUI EL HOUSSINE	Traumatologie
KHALLOUK ABDELHAK	Urologie
KHATTALA KHALID	Chirurgie pédiatrique
LABIB SMAEL	Anesthésie réanimation
LAHLOU IKRAM	Cardiologie
LAHRICHI ANISSA	Chimie
LAKHDAR IDRISSE MOUNIA	Pédiatrie
LOUCHI ABDELLATIF	Chirurgie Générale
MAAROUFI MUSTAPHA	Radiologie
MARZOUKI ZEROUALI AMINE	Traumatologie Orthopédie
MEHSSANI JAMAL	Psychiatrie
MELLOUKI IHSANE	Gastro-entérologie
MENFAA MOHAMMED	Chirurgie générale
MESSOUAK MOHAMMED	Chirurgie Cardiovasculaire
MEZIANE MARIAME	Dermatologie
MUSTAPHA MAHMOUD	Microbiologie-Virologie
OUAHA LATIFA	Cardiologie
OUFKIR AYAT ALLAH	Chirurgie Réparatrice et plastique
OULDIM KARIM	Génétique
OULMAATI ABDALLAH	Pédiatrie
OUSADDEN ABDELMALEK	Chirurgie Générale
RABHI SAMIRA	Médecine interne
RAFIK REDDA	Neurologie
RAMI MOHAMED	Chirurgie pédiatrique
RAMMOUZ ISMAIL	Psychiatrie
RIDAL MOHAMMED	O.R.L
SAADI HANANE	Gynécologie Obstétrique
SBAI HICHAM	Anesthésie réanimation
SEDKI NABIL	Chirurgie Vasculaire Périphérique
SEMLALI SIHAM	Radiologie
SERRAJ MOUNIA	Pneumo-phtisiologie
SMAHI MOHAMED	Chirurgie Thoracique
SOUILMI FATIMAZOHRA	Pédiatrie
SQALLI HOUSSAINI NADIA	Radiologie
SQALLI HOUSSAINI TARIQ	Néphrologie
TAHIRI LATIFA	Rhumatologie
TAZI MOHAMMED FADL	Urologie

TOUGHRAY IMANE  
ZNATI KAOUTAR  
ZOUHEIR ZAK

Chirurgie générale  
Anatomie Pathologique  
O.R.L

## Enseignants missionnaires

F. FERNET	Médecine du travail
L. DUBOURG	Physiologie
M. LHERITIER	Histologie
P. BRINGUIER	Biologie Cellulaire
Y. ROSSETTI	Physiologie
F. TARGE	Embryologie
F. DE MONBRISON	Parasitologie
G. BRICCA	Pharmacologie
J. GAUTHEY	Français Médical
L. BENALI	Médecine légale
M. MARIE-CARDINE	Psychologie Médicale
R. ITTI	Biophysique
S. TIGAUD	Microbiologie Bactériologie
J. TROUILLAS	Embryologie
Y. MOREL	Biochimie



## Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Touts les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le  
respect et la reconnaissance....*

*Ainsi tout simplement je dédie cette thèse*

A  
Mes très chers parents

*Aucune dédicace, aucun mot ne saurait exprimer  
tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que  
je vous porte.*

*Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous  
les imprévus de la vie.*

*Que ce travail, qui représente le couronnement de  
vos sacrifices généreusement consentis, de vos  
encouragements incessants et de votre patience, soit  
de mon immense gratitude et de mon éternelle  
reconnaissance qui si grande qu'elle puisse être ne  
sera à la hauteur de vos sacrifices et vos prières pour  
moi.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de  
vous procurer santé, bonheur et longue vie.*



*A ma sœur*

*Salma*

*Rien ne pourrait exprimer l'affection que j'ai pour toi.*

*Tu as toujours été  
présente pour moi et collaboré dans ma joie.*

*Tes encouragements sont témoins de  
mon amour.*

*Puisse Dieu te protéger et t'accorder réussite dans ta vie personnelle et  
professionnelle.*

## *A mon mari*

*Merci pour ta générosité, ta patience  
et ta gentillesse, pour tous les bons  
moments qu'on a vécus ensemble ...*

*J'espère que tu trouveras dans ce  
travail l'expression de mon grand  
estime et ma profonde affection.*

*Que Dieu te garde et t'accorde tout le  
bonheur du monde.*

*A mon adorable fils*



*Azedine*

*Ta naissance a changé toute ma vie, ta présence l'a rempli de bonheur et d'affection, ton sourire m'a donné tant d'espoir et de joie et m'a aider à affronter toutes les difficultés.*

*Que Dieu te garde et t'accorde tout le bonheur et tout le succès du monde.*

*A mes beaux parents*

*Merci pour votre soutien, Je vous remercie du fond du cœur et je vous souhaite santé et bonheur.*

*A mon beau frère et belles sœurs*

*A ma grand-mère paternelle et à la mémoire de mon grand père paternel*

*et mes grands parents maternels*

*A tous les membres de la famille Abbassi, Azzouzi et El hmidi*

*Qui m'ont soutenu de près ou de loin*





Remerciements

A

Notre maître, président et rapporteur de la thèse

Monsieur MELHOUF

Professeur de Gynécologie Obstétrique

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre  
équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du  
devoir nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse  
considération et notre profonde admiration pour  
toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner  
notre profonde gratitude.*



A  
Notre maître, juge de thèse  
Madame CHARA  
Professeur agrégée de Gynécologie Obstétrique


*C'est un grand honneur de vous avoir  
parmi le jury de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression  
de mon estime  
et de ma considération.*

*Veuillez accepter ce travail maître, en expression de  
notre grand respect et notre profonde  
reconnaissance.*

*A*  
*Notre maître, juge de thèse*  
*Madame BOUGVERN*  
*Professeur agrégée de Gynécologie Obstétrique*

*C'est un grand honneur de vous avoir*  
*parmi le jury de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression*  
*de mon estime*  
*et de ma considération.*

*Veuillez accepter ce travail maître, en expression de*  
*notre grand respect et notre profonde*  
*reconnaissance.*



*A*  
*Notre maître, juge de thèse*  
*Madame BOUCHIKHI*  
*Professeur agrégée de Gynécologie Obstétrique*

*C'est un grand honneur de vous avoir*  
*parmi le jury de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression*  
*de mon estime*  
*et de ma considération.*

*Veuillez accepter ce travail maître, en expression de*  
*notre grand respect et notre profonde*  
*reconnaissance.*

*A*  
*Notre maître,*  
*Madame FDILI*  
*Professeur assistante de Gynécologie Obstétrique*

*Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.*

*Vos conseils nous ont été du plus profitable dans l'élaboration de ce travail en consacrant avec beaucoup d'amabilité, une partie de votre temps précieux.*

*Veillez accepter nos remerciements les plus sincères.*



**plan**

<b>INTRODUCTION</b> .....	7
<b>ETUDE THEORIQUE</b> .....	9
I. <b>Déclenchement artificiel du travail</b> .....	10
II. <b>Misoprostol</b> .....	19
A. <b>Identification de la molécule</b> .....	19
B. <b>Propriétés pharmacologiques</b> .....	20
C. <b>Mécanisme d'action</b> .....	20
D. <b>Pharmacocinétique</b> .....	21
E. <b>Voies d'administration</b> .....	22
F. <b>Indications</b> .....	22
G. <b>Contre-indications</b> .....	23
H. <b>Effets secondaires et complications</b> .....	24
<b>ETUDE PRATIQUE</b> .....	26
I. <b>matériels et méthodes</b> .....	27
II. <b>Résultats</b> .....	33
III. <b>Discussion</b> .....	55
A. <b>Misoprostol et son histoire</b> .....	56
B. <b>Maturation cervicale et induction du travail</b> .....	57
C. <b>Indications du déclenchement</b> .....	59
1. <b>Indications fœtales</b> .....	59
2. <b>Indications materno-fœtales</b> .....	66
D. <b>Situations particulières du déclenchement</b> .....	71

1. Déclenchement sur utérus cicatriciel.....	71
2. Déclenchement sur macrosomie.....	73
3. Déclenchement chez la grande multipare.....	74
4. Déclenchement sur grossesse gémellaire.....	74
E. <u>Dose du misoprostol</u> .....	75
1. Comparaison entre 25 et 50ug du misoprostol.....	76
2. Comparaison de la dose de 25ug à la dinoprostone vaginale...	78
3. Comparaison de la dose de 25ug au cathéter de Foley + ocytocine.....	80
F. <u>Recours à l'ocytocine</u> .....	81
G. <u>Délai insertion accouchement</u> .....	83
1. Misoprostol versus autres ( dinoprostone, ocytocine, cathéter).....	83
2. Les différents protocoles utilisés.....	86
H. <u>Mode d'accouchement</u> .....	88
I. <u>Echec du déclenchement par misoprostol</u> .....	92
J. <u>Complications maternelles</u> .....	92
1. Effets secondaires du misoprostol.....	92
2. Hypercinésie utérine.....	93
3. Rupture utérine.....	95
4. Chorioamniotite.....	96
5. Hémorragie de la délivrance.....	96

K. <u>Complications fœtales</u> .....	98
1.    Virage du liquide amniotique.....	98
2.    Anomalies du rythme cardiaque fœtal.....	100
L. <u>Complications néonatales</u> .....	100
M. <u>Autorisation de mise sur le marché</u> .....	102
<u>CONCLUSION</u> .....	104
<u>RESUMES</u> .....	106
<u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....	110

### Liste des abréviations

AG : âge gestationnel.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français.

HAS : haute autorité sanitaire.

HTA : hypertension artérielle.

HRP : hématome rétro-placentaire.

LA : liquide amniotique.

MFIU : mort fœtale in- utero.

PA : pression artérielle.

PG : prostaglandine.

RCF : rythme cardiaque fœtal.

RCIU : retard de croissance intra- utérin.

RPM : rupture prématurée des membranes.

SA : semaine d'aménorrhée.

SFA : souffrance fœtale aigue.

USIN : unité de soins intensifs de néonatalogie.

# **Introduction**

Le déclenchement du travail a pour but d'obtenir un accouchement aussi court que possible sans augmenter les risques maternels et fœtaux. Il peut être réalisé pour des motifs de convenance ou lorsqu'une indication médicale s'impose, en cas de col défavorable une maturation cervicale s'avère indispensable.

Depuis les années 1970, la prostaglandine E2 a été utilisée avec succès, d'ailleurs c'est la seule prostaglandine ayant l'AMM en obstétrique, cependant son coût élevé et sa modalité de conservation nécessitant une réfrigération limitent son utilisation dans les pays en voie de développement.

Depuis 1987, le misopostol, analogue synthétique de la prostaglandine E1, a été commercialisé pour la prévention et le traitement des ulcères gastro-duodénaux. Compte tenu de son effet utérotonique majeur, il a été progressivement utilisé dans les avortements du premier puis du deuxième trimestre.

Plus récemment des travaux ont cherché à établir son intérêt dans le déclenchement du travail d'indication médicale, et beaucoup d'auteurs ont rapporté leur expérience avec plus de 500 essais répertoriés aujourd'hui, ce qui montre l'engouement des obstétriciens vis-à-vis de cette molécule pour la maturation cervicale, en plus son coût peu élevé et sa facilité d'utilisation pourraient rendre son intérêt comparable ou supérieur aux PGE2, bien qu'il n'ait pas l'AMM dans cette indication.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'accessibilité du misoprostol dans l'induction du travail pour raison médicale en présence de conditions obstétricales défavorables.

**Etude théorique**

## I. Déclenchement artificiel du travail

### A. Définition

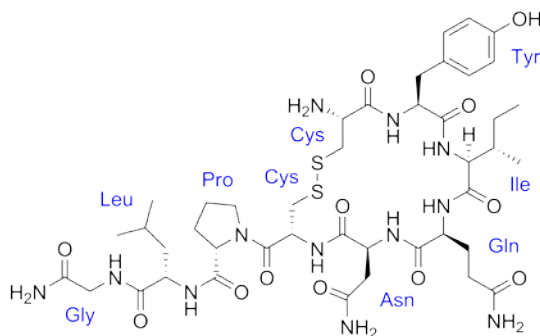
Le déclenchement artificiel du travail consiste à agir par des méthodes mécaniques ou hormonales afin de provoquer l'accouchement plutôt que la nature ne l'aurait fait spontanément (1).

### B. Moyens du déclenchement

#### 1. Méthodes du déclenchement médicamenteuses

##### 1-1. L'ocytocine

L'ocytocine est un polypeptide contenant neuf acides aminés, il est sécrété par les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus puis stocké dans le lobe postérieur de l'hypophyse d'où il est sécrété de façon pulsatile. (1)



Structure chimique de l'ocytocine

Cette hormone a un fort effet contractile sur l'utérus en augmentant la concentration intra-cellulaire du calcium ionisé au niveau du muscle utérin, elle agit surtout après les transformations cervicales dues aux prostaglandines, sa sécrétion est stimulée par l'œstrogène et inhibée par la progestérone. (1)

Son taux atteint son maximum au cours du travail au fur et à mesure de la distension utérine qui stimule les mécanorécepteurs du col et déclenche le réflexe utéro-hypothalamique ou réflexe de Ferguson induisant ainsi l'augmentation de la sécrétion d'ocytocine. (1)

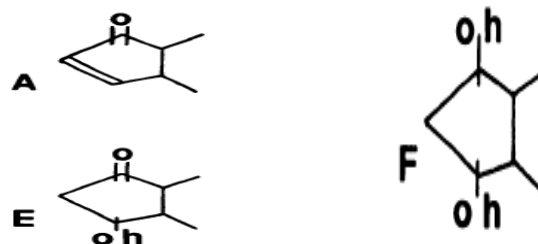
Le synthocinon en perfusion intraveineuse est identique à l'ocytocine naturel, il a été réalisé par Du Vigneaud et Tuppy en 1953(1), le dosage de 5UI dans 500ml du sérum glucosé est la concentration la plus utilisée, une goutte par minute correspond à 0,5 mUI/min, on commence par 4mUI/min et on augmente la posologie progressivement sans dépasser 30 à 40 UI/min en raison de son effet antidiurétique pouvant entraîner une intoxication à l'eau expliqué par sa structure moléculaire proche de celle de la vasopressine. Cette perfusion exige une surveillance stricte. (2)

## 1-2. Les prostaglandines

L'apparition des prostaglandines en 1970 a considérablement amélioré la prise en charge de l'évacuation utérine, on distingue :

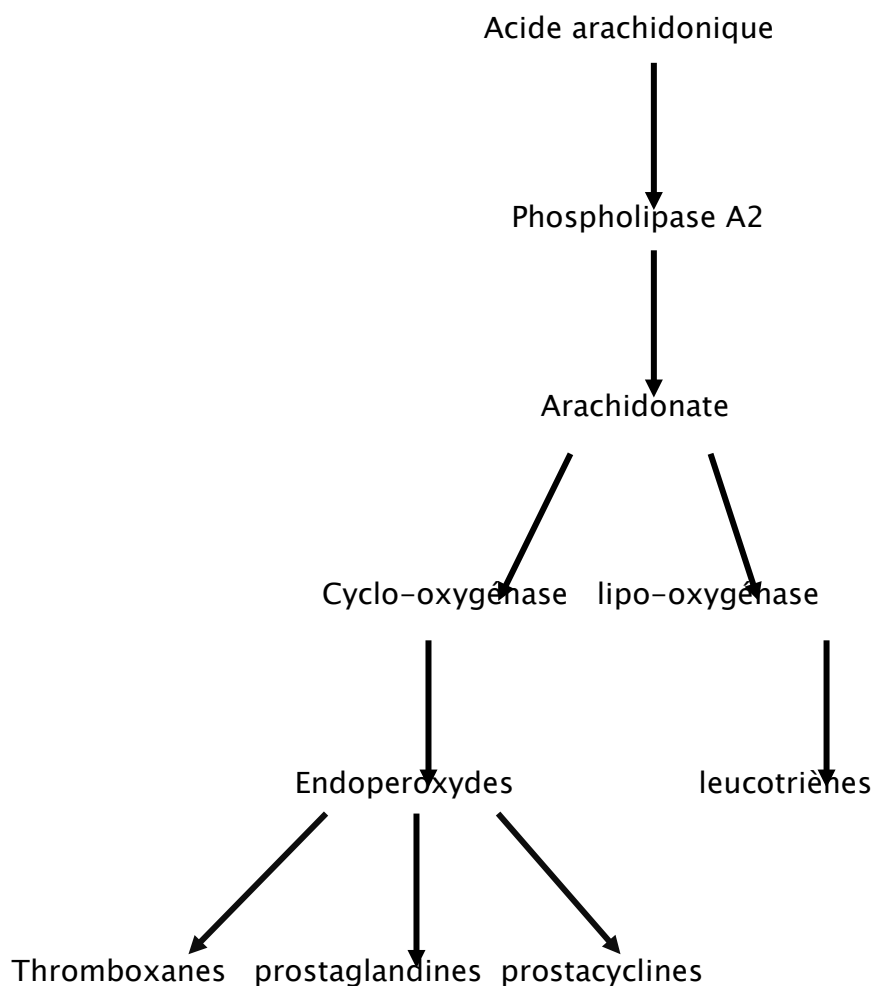
### ✓ Les prostaglandines naturelles :

les prostaglandines A, E et F sont des médiateurs cellulaires largement répandus dans l'organisme, elles font partie d'une même famille d'acides gras polyinsaturés à 20 atomes de carbone, les prostanoides qui dérivent de l'acide arachidonique.(1)



### les prostaglandines A,E,F (3)

L'acide arachidonique est contenu dans les membranes cellulaires catalysé par la phospholipase A2 et libéré sous forme d'arachidonate. L'arachidonate par la voie de la lipo-oxygénase conduit aux leucotriènes et par la voie de la cyclo-oxygénase à la formation d'endoperoxydes qui sont à l'origine des prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. (4)



**Schéma du métabolisme de l'acide arachidonique (4)**

Les prostaglandines sont synthétisées sur le lieu où elles seront actives et ne sont pas stockées, leur durée de vie est très brève et elles sont détruites par une 15 hydroxy-deshydrogénase puis une réductase au niveau du poumon et du placenta.(1)

Elles sont largement utilisées dans le déclenchement du travail grâce à leur effet maturant sur le col par la dégradation du collagène sous l'effet de divers enzymes (collagénase, élastases leucocytaires) et contracturant du muscle utérin par la mobilisation intracellulaire du calcium ce qui explique leur participation au système contractile des fibres musculaires lisses, il en résulte des effets secondaires sur le tractus gastro-intestinal : nausées, vomissements, diarrhée et sur l'appareil cardiovasculaire : elles entraînent une baisse de la PA conséquence de l'effet vasodilatateur au niveau des artérioles périphériques ,en

particulier du rein, du système mésentérique et des artères musculaires et cutanées des membres. (2)

Leurs contre-indications sont (2):

- Allergie connue aux prostaglandines.
- Antécédent d'asthme ou de bronchite spasmodique en raison de leur effet bronchoconstricteur.
- Antécédent cardiovasculaire en particulier coronarien en raison de leur action sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux.

✓ **Les analogues des prostaglandines :**

Ils possèdent une plus grande sélectivité d'action sur l'utérus et moins d'effets secondaires donc plus d'efficacité et de sécurité mais il faut craindre le risque d'hyperstimulation utérine. Les produits utilisés sont : la sulprostone (analogue de la PG E2), généprost (analogue de la PGE1) et le misoprostol (analogue de la PGE1). (2)

### **1-3. La mifépristone :**

La mifépristone (mifégyne<sup>®</sup>) est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative, elle agit par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs, la saturation des récepteurs à la progestérone provoque la rupture des capillaires maternels dans la caduque et la synthèse des prostaglandines E par les glandes déciduales. (2)

Elle sensibilise également le myomètre aux contractions utérines induites par les prostaglandines et multiplie par cinq la sensibilité de l'utérus aux analogues des prostaglandines d'où l'intérêt de son administration avant ces derniers. (2)

Ses contre indications sont : allergie connue à la mifépristone, l'insuffisance surrénalienne, les troubles de l'hémostase et un traitement corticoïde au long court car la

mifépristone se lie aux récepteurs des glyco-corticoides avec une forte affinité ce qui entraîne une hypercortisolémie (2).

## **2. Méthodes du déclenchement non médicamenteuses :**

### **2-1. Le décollement du pôle inférieur de l'œuf :**

À lui seul, il ne peut représenter qu'une ébauche du déclenchement, il semble efficace dans la pratique quotidienne, mais ses bénéfices ne sont pas démontrés par des études bien menées. (2)

### **2-2. Les bougies, les lamineuses, les ballonnets :**

Ils exercent une stimulation mécanique de l'utérus par la distension de l'orifice interne et le décollement du pôle inférieur de l'œuf, cette sollicitation mécanique entraîne la sécrétion endogène de la prostaglandine F.

Ils ne sont plus utilisés actuellement. (2)

### **2-3. L'amniotomie :**

L'amniotomie semble intervenir dans le déclenchement du travail par deux mécanismes : l'amélioration des forces de pression sur le col en appliquant la présentation contre le segment inférieur donc une meilleure efficacité de la dilatation du col et une meilleure stimulation du col entraînant la sécrétion endogène de la PGE2 et la sécrétion post hypophysaire d'ocytocine. (1)

Elle est réalisée en général dès l'obtention d'une bonne activité utérine à l'aide d'un crochet ou d'une pince de Kocher au moment d'une contraction utérine, il faut que le col soit déhiscent et la présentation fixée ou au moins amorcée, c'est une activation plutôt qu'un déclenchement. (1)

Les contre indications de l'amniotomie sont les présentations mobiles et non céphaliques en raison du risque de procidence du cordon et la MFIU en raison du risque infectieux. (1)

Il faut signaler que la rupture artificielle des membranes expose au risque d'infection qu'il faut prévenir par une asepsie rigoureuse, le risque de traumatisme fœtal reste négligeable. (1)

## **B. Indications**

Il faut distinguer le déclenchement de nécessité d'indication médicale, et le déclenchement programmé d'indication non médicale.

### **1. Indications médicales :**

Dans ce cas, l'accouchement est provoqué de façon prématurée lorsque la santé de la mère ou celle de l'enfant, ou les deux à la fois sont compromises par la continuation de la grossesse, on cite dans ce cadre :

#### ✓ Indications materno-fœtales:

La pré-éclampsie, l'HTA chronique en raison des complications materno-fœtales et le diabète, après avoir étudié soigneusement la confrontation foeto-pelvienne en raison de la macrosomie fœtale. (2)

#### ✓ Indications fœtales:

Elles sont représentées par le cas où la continuation de la grossesse risque d'entraîner une souffrance ou une complication fœtale (2):

La RPM qui expose au risque d'infection néonatale.

La grossesse prolongée en raison du risque de souffrance fœtale.

Anomalies ou malformations fœtales létales pour lesquelles la grossesse n'a pas lieu d'être poursuivie.

La MFIU.

#### ✓ Indications maternelles :

Les indications dans l'intérêt maternel sont relativement rares :

Certaines néphrites chroniques qui s'aggravent au cours de la grossesse en raison de l'augmentation de la filtration glomérulaire en rapport avec l'hypervolémie, ce qui justifie le déclenchement vers 38SA en l'absence de complications ou avant terme en cas d'altération de la fonction rénale maternelle.(2)

Certaines cardiopathies comme les cardiopathies valvulaires, les myocardopathies, la tétralogie de fallot où l'accouchement par voie basse présente moins de risques maternels en diminuant les pertes sanguines et les complications thromboemboliques en plus le déclenchement du travail permet de fixer l'heure de l'accouchement avec la présence de cardiologues, d'obstétriciens et de pédiatres.(1)

## **2. Indications non médicales :**

Ces indications tendent à se développer, soit pour mieux organiser le fonctionnement des salles de naissance, soit à la demande de certaines femmes près du terme pour des raisons de convenance personnelle. (1)

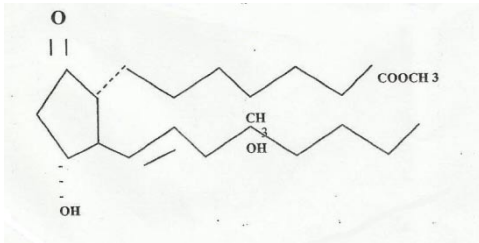
## II. Misoprostol :

### A. Identification de la molécule :

Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1, sa formule chimique (4) :

« DIHYDROXY - 11 - ALPHA, 16 METHYL - 16 OXO - 9 PROSTENE

- 13 EOATE - 1 DE METHYLE”



Il est commercialisé sous le nom de cytotec<sup>®</sup>, c'est un médicament de la liste1, cette liste comprend les médicaments dits toxiques qui peuvent provoquer des effets indésirables graves dose dépendants et qui nécessitent une surveillance médicale. (5).

### B. Propriétés pharmacologiques :

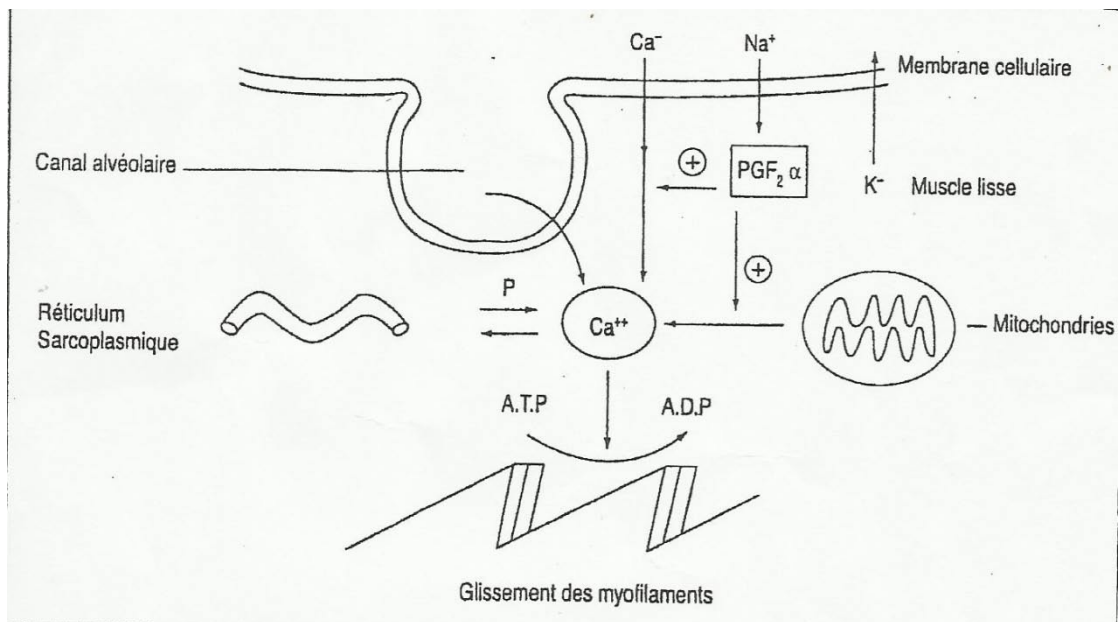
Le misoprostol a des propriétés anti-ulcéreuses, anti-sécrétoires et cytoprotectrices, il est utilisé dans la prise en charge des ulcères évolutifs, le traitement et la prévention des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, il a à ce dernier titre l'AMM.

Il a également un effet immunosuppresseur qui est une propriété pharmacologique secondaire. (2)

### B. Mécanisme d'action :

Le misoprostol est un analogue de synthèse de la prostaglandine E1. Il stimule les fibres myométriales par libération du calcium intracellulaire puis activation de la kinase des chaînes légères de myosine provoquant la contraction utérine. Il exerce également une action sur le tissu conjonctif cervical à l'origine de son ramollissement. Ainsi par ces deux mécanismes, le

misoprostol entraîne la maturation cervicale et l'entrée en travail. Il est relativement résistant du point de vue métabolique et a ainsi une action prolongée. (2,5)



Ca :calcium , Na :sodium, k :potassium, ATP :adénosine triphosphate,  
ADP :adénosine diphosphate

### Augmentation de la concentration intra cellulaire du calcium sous l'effet des prostaglandines (1)

#### C. Pharmacocinétique :

Après administration orale, le pic de concentration plasmatique est obtenu au bout de 30 minutes, puis le taux plasmatique diminue de moitié environ une heure après la prise et disparaît 6 heures plus tard. Après administration vaginale, le pic de concentration plasmatique est plus tardif : 60 minutes mais le taux plasmatique diminue progressivement sur 3 à 4 heures et disparaît après 8h, l'administration vaginale permet une meilleure biodisponibilité et une action plus durable.

Après administration sublinguale, on observe une augmentation rapide de pointe du pic de concentration qui est plus élevé qu'après administrations orale et vaginale, ce pic diminue significativement de plus de la moitié après 2h et disparaît après 6h, donc la voie

sublinguale a une meilleure biodisponibilité que la voie vaginale mais cette dernière a un taux sérique soutenue plus longtemps que la voie sublinguale.

Sur l'utérus grvide, une pression intra-utérine maximale de 80-90mmHg est obtenue au bout de 25 minutes et se maintient en plateau pendant une heure après administration orale de 400ug de misoprostol, elle est obtenue 45 minutes après l'administration vaginale de la même dose et persiste pendant 4 à 6 heures, la voie sublinguale est semblable à la voie vaginale. (1,6,7)

#### **D. Voies d'administration :**

Les principales voies d'administration sont la voie orale, la voie sublinguale et la voie vaginale, le misoprostol se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 200ug.

#### **E. Indications :**

Les principales indications thérapeutiques reconnues par la littérature sur l'utilisation du misoprostol sont : (2)

- ✓ L'ulcère gastrique et duodéal.
- ✓ La prévention des ulcérations gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- ✓ Les fausses couches, l'interruption volontaire de la grossesse avant 9SA (7) et le déclenchement du travail sur fœtus vivant, sur fœtus malformé dans le cas où la grossesse n'a pas lieu d'être poursuivie et sur MFIU bien que le misoprostol n'a pas d'AMM en obstétrique (8).
- ✓ L'hémorragie du post partum.

## **F. Contre indications :**

Peu de contre-indications au misoprostol sont décrites dans la littérature médicale : (2)

- Allergie connue au misoprostol ou à d'autres prostaglandines.
- Grossesse évolutive en raison de son fort effet contractile sur l'utérus, il risque d'interrompre la grossesse en plus de l'effet malformatif en cas de prise au premier trimestre.

Les contre indications obstétricales (2) :

- Certaines sont absolues, ce sont les contre indications à l'accouchement par voie basse : disproportion foetopelvienne, souffrance fœtale, présentation transverse.
- D'autres sont relatives en rapport avec le risque de rupture utérine: utérus cicatriciel, présentation du siège, grossesse multiple, hydramnios, grande multiparité.

## **G. Effets secondaires et complications :**

Les effets secondaires sont essentiellement gastro-intestinaux dont la survenue est dose dépendante et moins fréquente après administration vaginale, ils sont à type de : nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale.

La fièvre et les frissons ont également été 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. (2)

A la différence des prostaglandines E2 et F2alpha, le misoprostol n'a pas d'effets coronaires et bronchiques en raison des faibles doses utilisées en obstétrique et qui ne sont pas susceptibles d'induire ces effets même par voie orale.(2)

Les complications sont peu décrites avec le traitement au misoprostol, mais on note un effet tératogène lors des naissances vivantes après un échec d'avortement avec le misoprostol administré au premier trimestre, le risque de ces complications est estimé à moins de 1%, la majorité des anomalies se situent au niveau du système nerveux central ou des membres à type de :

- ✓ Syndrome de Moebius : associant une diplégie faciale centrale à une paralysie de la latéralité du regard.
- ✓ Anomalies des membres : pieds bots, agénésie ou hypoplasie des phalanges, des métacarpes, des doigts et syndactylies.
- ✓ Déficit de la voûte crânienne.
- ✓ Quelques cas d'hydrocéphalie ont été décrits mais toujours associés aux atteintes sus citées.
- ✓ Extrophie vésicale.

Ces malformations sont expliquées par l'infarctus placentaire et la rupture vasculaire embryonnaire secondaire aux contractions utérines induites par le misoprostol. (1,7,9)

**Etude pratique**

## **I. Matériels et méthodes :**

### **A. Population d'étude :**

Notre étude est rétrospective s'étendant sur une période de deux ans, allant du premier janvier 2007 au 31 décembre 2008 au service de gynéco-obstétrique du centre Hospitalier universitaire Hassan II de Fès, Cette étude concerne 113 patientes.

#### **1. Critères d'inclusion :**

- ❖ Age gestationnel  $\geq 28$ SA.
- ❖ Score de bishop  $< 6$ .
- ❖ Enregistrement du RCF normal.
- ❖ Indication médicale ou obstétricale d'induction du travail.
- ❖ Grossesse mono-fœtale en présentation céphalique.

#### **2. Critères d'exclusion :**

- ❖ Les utérus cicatriciels en raison du risque de rupture utérine.
- ❖ Les patientes ayant une contre indication absolue à l'accouchement par voie basse.
- ❖ Allergie connue aux prostaglandines.
- ❖ Une présentation non céphalique.

### **B. Protocole thérapeutique :**

Le misoprostol, analogue de la PGE1 est commercialisé sous le nom de cytotec<sup>®</sup>. Introduit dans le marché en 1987 par les laboratoires Searle, il se présente sous forme de comprimé sécable, chaque comprimé se compose d'une dispersion du misoprostol à 1% dans l'hydroxyméthyl - cellulose correspondant à 200ug. Son prix est de 20 Euros, soit 220 Dh pour un étui de 60 comprimés.(4)

Dans notre protocole du déclenchement, une dose désigne un huitième du comprimé de cytotec<sup>R</sup> soit 25ug du misoprostol.

Après la réalisation d'un examen obstétrical complet, d'un RCF et d'une échographie obstétricale, la scannopélvimétrie n'a pas été toujours réalisée par faute de moyens, le protocole débute par l'administration intra-vaginale d'une dose placée dans le cul de sac vaginal postérieur, cette dose sera répétée au besoin toutes les 6 heures, jusqu'à l'obtention d'une activité utérine suffisante (3 contractions utérines / 10 minutes) ou l'amélioration du score de Bishop sans dépasser 4 doses soit 100ug.

En cas d'apparition d'anomalies du rythme cardiaque fœtal détectées par monitoring fœtal ou d'une hyperactivité utérine détectée cliniquement au cours du travail, le protocole sera interrompu et la patiente sera placée en décubitus latéral gauche, sous oxygénothérapie avec une surveillance étroite du RCF et de l'activité utérine, la décision du moment et de la voie d'extraction fœtale seront rediscutés en fonction du RCF et de l'activité utérine.

L'absence d'entrée en travail 6 heures après la quatrième pose du misoprostol a été considérée comme un échec du déclenchement.

Une perfusion intra-veineuse de synthocinon<sup>R</sup> a été placée pour les patientes présentant une hypokinésie contractile (moins de 3 CU / 10 minutes) et l'amniotomie n'était réalisée qu'en cas de dystocie dynamique en phase active du travail dès l'obtention d'une dilatation cervicale de 3cm.

La surveillance du travail intéresse la prise des constantes hémodynamiques et de la température, l'établissement du partogramme, la surveillance de l'activité utérine par la clinique, la recherche d'effets secondaires du traitement à type de nausée, vomissement, diarrhée, hyperstimulation utérine et l'évaluation du coefficient d'Apgar à la naissance.

### C. Gestion des données et analyse des résultats :

Les données requises par notre protocole du déclenchement sont :

- ❖ Les caractéristiques de la population étudiée.
- ❖ Les indications du déclenchement.
- ❖ La dose moyenne nécessaire pour l'induction du travail.
- ❖ Le recours à une thérapeutique adjuvante.
- ❖ Le déroulement du travail.
- ❖ Les complications et les effets secondaires du misoprostol.
- ❖ L'échec du déclenchement.
- ❖ Le mode d'accouchement.
- ❖ Le devenir néonatal.

La collecte des données a été réalisée en se basant sur les dossiers obstétricaux, les informations recueillies ont été transcrites sur une fiche de données préétablie.

Pour l'analyse statistique, les résultats ont été analysés par le logiciel SPSS 17.0, ils sont exprimés en moyenne ou en pourcentage.

## Fiche d'exploitation

### Utilisation de Misoprostol (Cytotec) dans le déclenchement

#### Artificiel du travail

Identité :

Nom :

Prénom :

N° d'hospitalisation :

Date d'admission :

Age : ans.

Poids : Kg.

Taille : m.

IMC :

#### Antécédents :

Géstité :

Parité :

Accouchement : Voie basse

Spontané

Ventouse

Forceps

Césarienne

Indication :

FC/ Avortement :

ATCDs médicaux :

Chirurgicaux :

#### Caractéristiques de la grossesse :

Age gestationnel : SA.

DDR précise

Echo précoce

Echo tardive

Suivi CPN : oui

non

Indication du déclenchement :

RPM

RCIU

Grossesse prolongée

Prééclampsie

Diabète

SFC

Oligoamnios

Hydramnios

MFIU

Autre :

Examen :

TA : cmhg.

T : °C.

HU : cm.

Bishop :

PDE : Intacte

Rompue

Nbre d'heures de la RPM : h.

LAC

LAT fluide

Echographie :

EPF : g.

#### Déclenchement :

Misoprostol 25ug au niveau du cul de sac vaginal postérieur

(Soit 1/8 de comprimé de 200ug)

Nombre de poses :

1ere pose : le / / à h min.

2eme pose : le / / à h min.

3eme pose : le / / à h min.

4eme pose : le / / à h min.

Début du travail : le / / à h min.

(Apparition des contractions efficaces et/ou changement du Bishop>8)

Utilisation d'ocytocine : oui

non

Déroulement du travail :

▪ Echec du déclenchement

▪ Eucinésie

Dyscinésie corrigée   
Dyscinésie non corrigée

▪ 1-Hypercinésie  (> 5CU/10min)  
2-Hypertonie  (CU>2min)  
3-Hyperstimulation  (1ou 2 avec anomalie du RCF)

▪ RCF : Normal   
Douteux   
SFA

▪ Liquide amniotique à l'expulsion :  
Clair   
Teinté fluide   
Teinté épais

Accouchement :

Date et heure : le / / à h min.

Mode d'accouchement :

Voie basse : Spontanée   
Ventouse   
Forceps   
Césarienne

Indication : SFA

DFP   
Procidence du cordon   
Chorioamniotite   
Sd de prérupture   
Rupture utérine   
Autre .....

Complications :

Chorioamniotite   
Hémorragie de la délivrance   
Transfusion   
Rupture utérine   
Endométrite

Effets secondaires du misoprostol :

Vomissements   
Trouble visuels   
Autre :

**Devenir néonatal :**

Score d'apgar : 1min : 5min :

Poids : g.

PH au cordon :

Séjour en NICU : jours.

Prématurité   
Asphyxie   
Sd d'inhalation   
Infection néonatale  Ictère

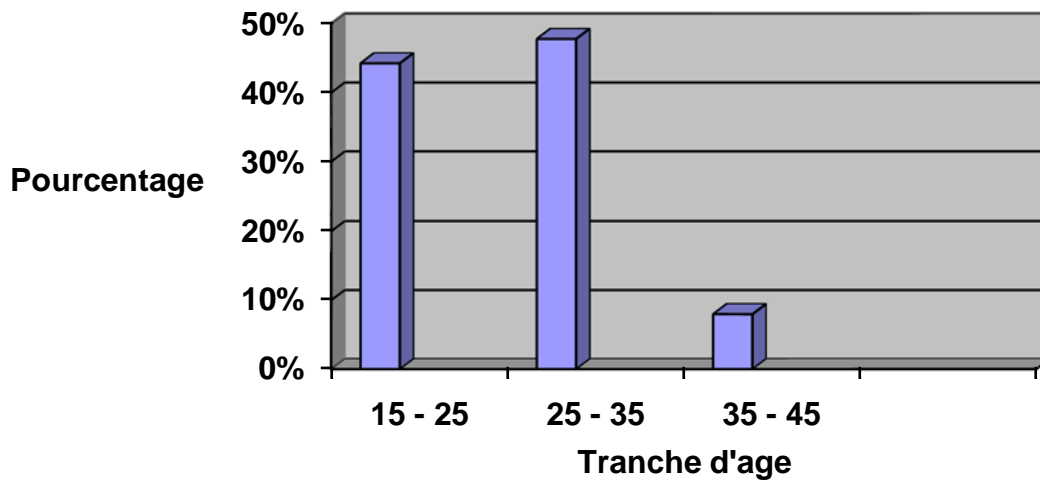
## II. Résultats :

### A. Profil de la population d'étude :

#### 1. Age :

Notre étude a concerné 113 patientes, dont la moyenne d'âge était aux alentours de  $27,69 \pm 5,43$  avec des extrêmes allant de 15 à 43 ans.

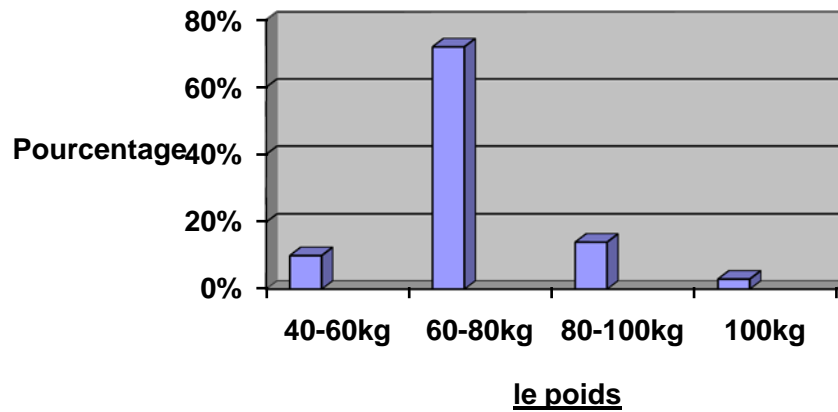
Nous avons noté une prédominance de la classe d'âge comprise entre 25 et 35 ans (47,78 %).



## 2. Poids :

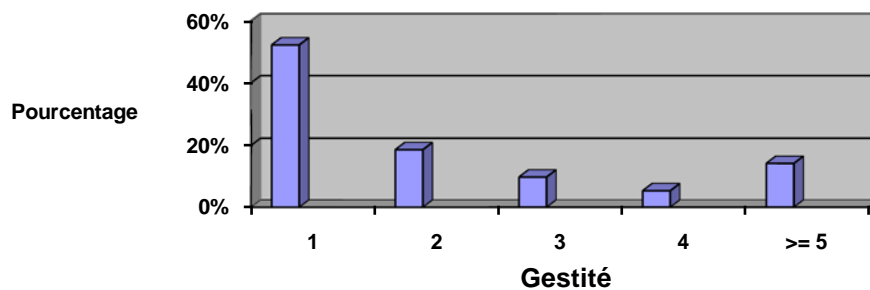
Le poids était calculé chez 102 patientes, pour les 11 restantes, il n'était pas mentionné dans le dossier obstétrical.

Le poids moyen de ces patientes était de  $73,26 \pm 13,6$  kg.



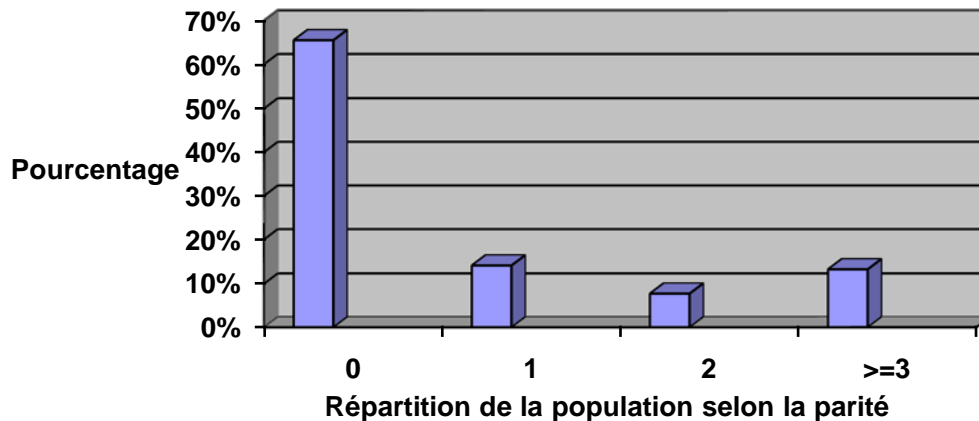
## 3. Gestité :

La gestité moyenne de nos patientes était de  $2,27 \pm 2$ , les primigestes représentaient plus de la moitié de la population étudiée avec un pourcentage de 52,21%.



#### 4. Parité :

La parité moyenne de la population étudiée a été de  $0,84 \pm 1,55$ , notre étude a concerné 74 nullipares, soit un taux de 65,48%.



#### 5. Antécédents :

Six patientes ont été suivies pour une pathologie médicale chronique :

- Deux patientes pour HTA sous régime sans sel.
- Deux cas de diabète : insulino-dépendant et non insulino-dépendant.
- Deux patientes pour un syndrome néphrotique, l'une dans un contexte de néphrose lipidique et l'autre avait une glomérulonéphrite extra-membraneuse. Les deux étaient bien suivies chez leur néphrologue et elles sont tombées enceintes après une période de rémission sous corticothérapie à base de prédnisone. La grossesse s'est bien déroulée sans rechute.

Une patiente avait un antécédent de tuberculose pulmonaire déclarée guérie.

ATCD Médicaux	Nombre	Pourcentage %
HTA	2	1,76
Syndrome néphrotique	2	1,76
Diabète	2	1,76
Tuberculose	1	0,88
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>6,16</b>

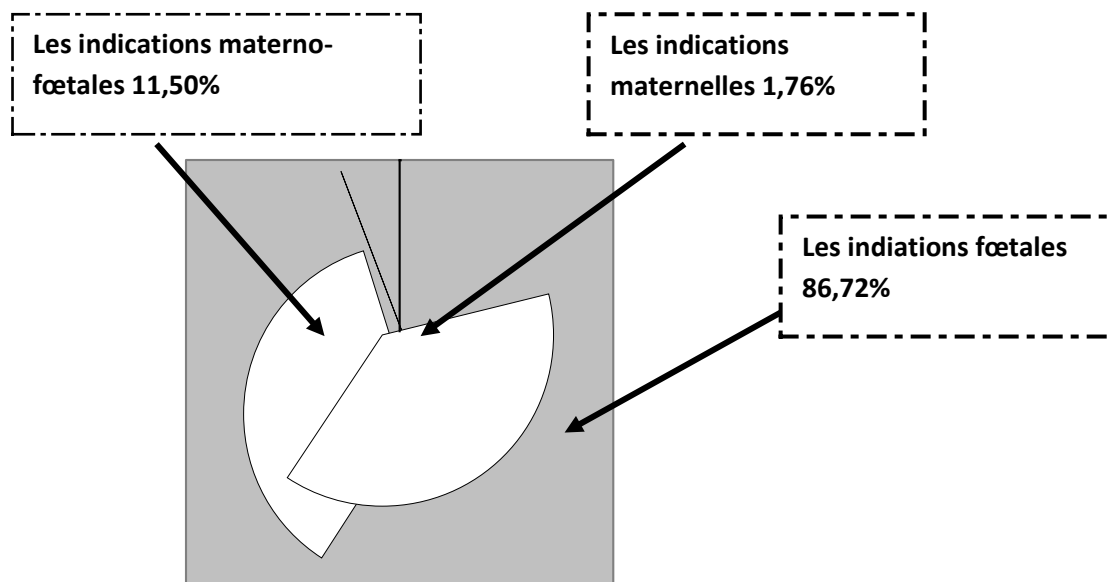
**Les antécédents médicaux**

Concernant les ATCD chirurgicaux, une patiente a été cholécystectomisée, une autre opérée pour un nodule bénin du sein et une troisième pour une péritonite tuberculeuse, donc un total de trois patientes soit un taux de 2,65%.

On a noté 28 patientes présentant un antécédent de fausse couche sans cause évidente, soit un taux de 24,77%, et deux patientes avec un antécédent de mort fœtale in utéro dans un contexte de prééclampsie à 29 et 32SA, soit un taux de 1,76%.

## B. Indications du déclenchement :

Nous avons classé les indications du déclenchement en trois groupes :



## 1. Déclenchement d'indication fœtale :

Il représente la majorité des indications du déclenchement avec 98 cas, soit 86,72%.

Indications	Nombre	Pourcentage (%)
RPM	42	42,85
Grossesse prolongée	34	34,69
MFIU	20	20,40
RCIU	1	1,02
Hydramnios + Anencéphalie	1	1,02
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100</b>

*Indications du déclenchement*

La RPM venait en tête des indications fœtales avec 42 cas soit 42,85%.

Toutes les patientes présentant une RPM ont bénéficié d'un bilan infectieux comprenant une NFS, une CRP, un prélèvement vaginal et un examen cyto-bactériologique des urines avec une surveillance du RCF.

La durée d'ouverture de la poche des eaux était comprise entre 6 et 72 heures, la majorité des patientes avaient une durée comprise entre 12 et 24 heures. En ce qui concerne le terme de la grossesse, 38 patientes étaient à terme (plus de 37SA) soit un taux de 90,47% de l'ensemble des RPM.

Pour les RPM à terme, la durée d'expectative adoptée par notre service était de 24h en cas de bilan infectieux négatif avec absence de chorioamniotite, les patientes présentant une hyperleucocytose ou une CRP élevée ont été déclenchées avant les 24h. Quatorze patientes ont consulté après plus de 24h d'ouverture de la poche des eaux ce qui explique le retard du déclenchement.

Trois patientes ont été déclenchées à 35SA, elles étaient hospitalisées au service pour RPM de 32SA, 33SA et 33SA+4j sous surveillance materno-fœtale, on a instauré chez elles la corticothérapie anténatale à base de Béthamétasone : deux injections intra-musculaires de 12mg à 24h d'intervalle pendant 48h, leur bilan infectieux initial était négatif mais à 35SA, leurs CRP s'est élevée à 28,30 et 40 mg/l, les leucocytes étaient à 12000, 12500 et 13200/mm, et un prélèvement vaginal positif à streptocoque  $\beta$  pour les deux premières patientes et à E.Coli pour la troisième malgré l'instauration d'une antibiothérapie à base d'amoxicilline : 1g trois fois par jour qui a été maintenue pour les deux premières patientes (strepto  $\beta$  sensible à l'amoxicilline) alors qu'elle a été changée par la ceftriaxone à raison de 1g par jour pour la troisième qui avait un E.coli résistant à l'amoxicilline.

L'estimation du poids fœtal échographique était de 2505g, 2800g et 2311g alors que le poids de naissance était de 3100g, 3650g et 2800g respectivement.

Une seule patiente était à 29SA, elle a été admise dans un tableau de chorioamniotite : fièvre à 39, sensibilité abdominale, tachycardie maternelle à 100bpm, liquide amniotique

fétide compliquée d'une mort fœtale in utéro, elle a été déclenchée dès l'admission après 26h de rupture de la poche des eaux.

AG \ Duré	Duré			Total
	6 - 12 H	12 - 24 H	>24 H	
≥ 37 SA	8	16	14	38
34 - 37 SA	-	-	3	3
< 34 SA	-	-	1	1
Total	8	16	18	42

#### Durée d'ouverture de la poche des eaux et âge gestationnel des RPM

La grossesse prolongée est définie comme une grossesse dépassant 42SA, elle venait en deuxième lieu de l'ensemble des indications avec un taux de 34,69%, son diagnostic a été basé sur la date des dernières règles, aucune de nos patientes n'avait une échographie de datation à 12SA.

Toutes les patientes qui n'ont pas accouché à 41SA, ont été surveillées par RCF et échographie obstétricale pour dépister un dépassement du terme.

En l'absence de signes de souffrance fœtale, elles étaient déclenchées à 42SA, c'est le cas de 16 patientes, deux autres patientes étaient également déclenchées à 42SA mais avec un index amniotique limite à 6 et 7cm.

Huit patientes ont été déclenchées à 41SA devant un index amniotique situé entre 5 et 7cm.

Huit patientes ont consulté tard après 42SA, dont deux avaient un oligoamnios : index amniotique à 5cm, les autres avaient un index amniotique normal.

La MFIU représentaient 20,40% des indications fœtales.

Elle compliquait une pré-éclampsie sévère dans trois cas, un dépassement du terme sur grossesse prolongée avec oligoamnios : index amniotique à 3cm et un cas de diabète non insulino-dépendant mal équilibré connu avant la grossesse.

On a procédé au déclenchement après stabilisation de la TA chez les patientes pré-éclampsiques dont l'âge gestationnel était de 30, 31 et 33SA, et équilibration des chiffres glycémiques de la patiente diabétique.

Pour les cas restants, aucune cause n'a pu être mise en évidence.

<b>Etiologie de la MFIU</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Pré-éclampsie	3	15%
Dépassement du terme	2	10%
Diabète	1	5%
Indéterminée	14	70%
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>

Un RCIU a été diagnostiqué chez une seule patiente à 30SA, elle a été hospitalisée avec une surveillance du RCF, de l'échographie fœtale avec évaluation de l'index amniotique, du doppler des artères utérines et de l'artère ombilicale et établissement des courbes de croissance fœtale, le bilan de pré-éclampsie et le test d'Ossulivan étaient normaux, aucune étiologie expliquant ce RCIU n'a été décelée.

Les échographies réalisées tous les 15j avec établissement des courbes de croissance fœtale ont révélé un RCIU dysharmonieux.

Après une attitude d'expectative, la patiente a été déclenchée à 37SA après avoir objectivé un index de résistance élevé au doppler des artères ombilicales, le doppler utérin était sans anomalies, l'index amniotique était normal à 10cm.

Enfin un cas d'anencéphalie associée à un hydramnios à été déclenché à 35SA+1j, la hauteur utérine était de 37cm, l'échographie obstétricale a objectivé un index amniotique à 26cm et le test d'Ossulivan était normal.

## 2. Déclenchement d'indication materno-fœtale :

Ce groupe représente 13 cas, soit 11,5%. La pré-éclampsie se trouve en tête des indications avec un taux de 69,23%.

Indications	Nombre	Pourcentage %
Pré-éclampsie	9	69,23
Diabète	4	30,76
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

Toutes les patientes pré-éclamptiques ont

été hospitalisées et ont bénéficié d'un bilan comprenant : NFS, transaminases, uricémie, urée, créatininémie, fibrinogène, ionogramme, phosphatases alcalines, lactate déshydrogénase, bilirubine totale, TP-TCK, proteinurie de 24h, échographie fœtale avec doppler des artères utérines et de l'artère ombilicale et une surveillance rigoureuse de la tension artérielle, des signes cliniques, des signes biologiques, des signes échographiques et du RCF.

La plupart des patientes étaient des primipares (6 patientes), une patiente avait un antécédent de MFIU et une autre était suivie pour HTA.

Parmi les neuf patientes, trois étaient classées comme présentant une pré-éclampsie sévère compliquée de MFIU avec des chiffres tensionnels  $\geq 16/10$ , leurs âges gestationnels étaient toutes à 36SA, ces patientes ont été déclenchées après stabilisation de la TA par un

traitement à base de Méthyl Dopa (500mg trois fois par jour), Nicardipine (1 cp/12h) en plus de la perfusion de Nicardipine.

Une seule patiente présentait une HTA avec une pré-éclampsie surajoutée et des chiffres tensionnels atteignant 16/10, la patiente était à terme, elle était mise sous Méthyl Dopa(500mg trois fois par jour), Nicardipine (1 cp/12h), en plus de la perfusion de Nicardipine ce qui a stabilisé ses chiffres tensionnels, puis elle a été déclenchée.

La cinquième patiente était à terme également, sa tension artérielle à 15/9, le doppler a objectivé chez elle des artères utérines pathologiques : encoche proto-diastolique sans retentissement fœtal.

Pour les quatre patientes restantes, elles étaient toutes à terme, leurs chiffres tensionnels se sont équilibrés sous un traitement anti-hypertenseur à base de Méthyl Dopa (500 mg trois fois par jour).

Le diabète représente une indication materno-fœtale chez quatre patientes soit 30,76%.

La première patiente avait un diabète insulino-dépendant sous insulinothérapie depuis deux ans, elle était à 38SA, elle a été déclenchée après stabilisation des chiffres glycémiques, son poids fœtal échographique était estimé à 3700g, le poids de naissance était de 4200g.

Les trois autres patientes avaient un diabète gestationnel, la première était à 38SA, son diabète a été diagnostiqué à 31SA, son poids fœtal échographique était estimé à 3600g, le poids de naissance était de 4300g.

Pour les deux autres patientes, le diabète a été découvert à 28SA, elles étaient à 37 et 38SA, l'estimation du poids fœtal était de 3200 et 3500g respectivement, leurs poids de naissance étaient de 3400g et 3800g .

### 3. Déclenchement d'indication maternelle :

Ce déclenchement ne représente que deux cas soit 1,76%, les deux patientes étaient à terme et présentaient une dystocie de démarrage avec un bishop défavorable et absence d'entrée en phase active du travail.

#### C. Analyse descriptive :

##### 1. Dose du misoprostol :

- ❖ La dose moyenne reçue du misoprostol était 1,81 dose, soit 45ug.
- ❖ Le coût moyen par déclenchement a été de 0,82dhs.
- ❖ 50 patientes n'ont nécessité qu'une seule dose du misoprostol, soit un taux de 44,24%.

Nombre de doses		Nombre	Pourcentage
h	1	50	44,24
é	2	35	30,97
r	3	20	17,69
a	4	8	7,07
p			
e			
u	<b>TOTAL</b>	113	100

##### ique adjuvante :

La perfusion intraveineuse de synthocinon<sup>®</sup> a été nécessaire chez 20 cas soit 17,69%, devant l'hypocinésie contractile pour activer le travail.

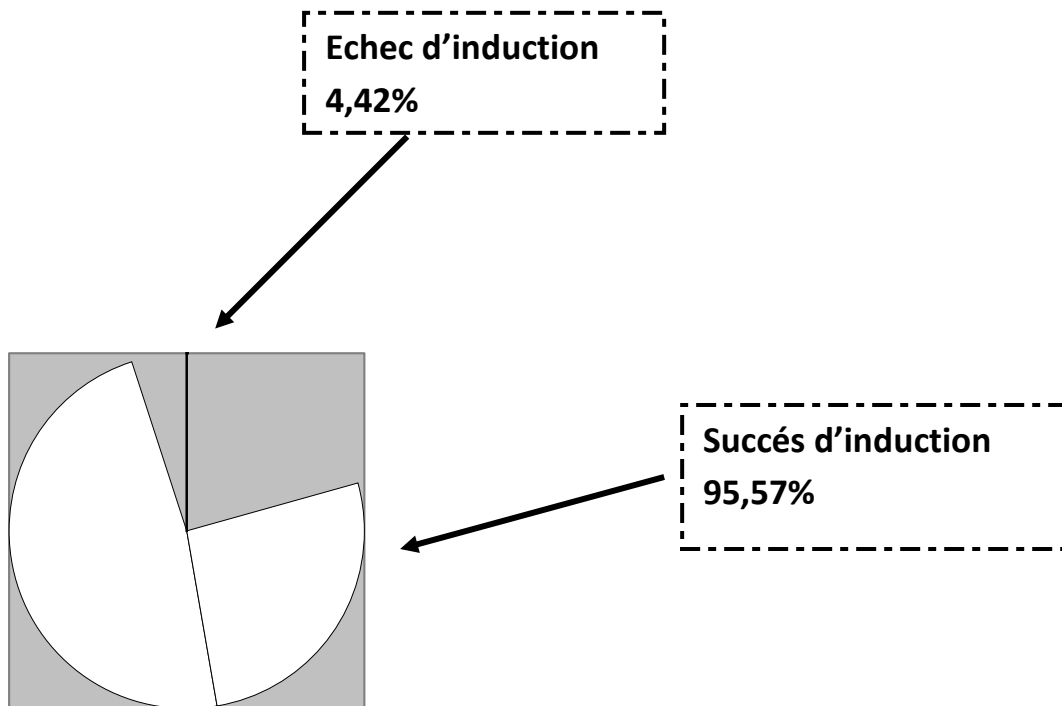
### 3. Echec du déclenchement par misoprostol :

Nous avons défini l'échec du déclenchement par l'absence d'entrée en travail 6 heures après la quatrième pose du misoprostol.

Dans notre étude nous avons eu 5 cas d'échec d'induction soit 4,42%, les cinq patientes ont été césarisées.

Les cas	AG en SA	Indications	Apgar à 5 min de vie	Poids en grammes
1 <sup>er</sup> cas	29	MFIU	0/10	1000
2 <sup>ème</sup> cas	35+1j	Hydramnios +Anencéphalie	0/10	2000
3 <sup>ème</sup> cas	36+4j	Préclampsie	10/10	3250
4 <sup>ème</sup> cas	42	Grossesse prolongée	10/10	4150
5 <sup>ème</sup> cas	38+4j	RPM de 28 heures	10/10	3000

#### Les cas d'échec du déclenchement par misoprostol



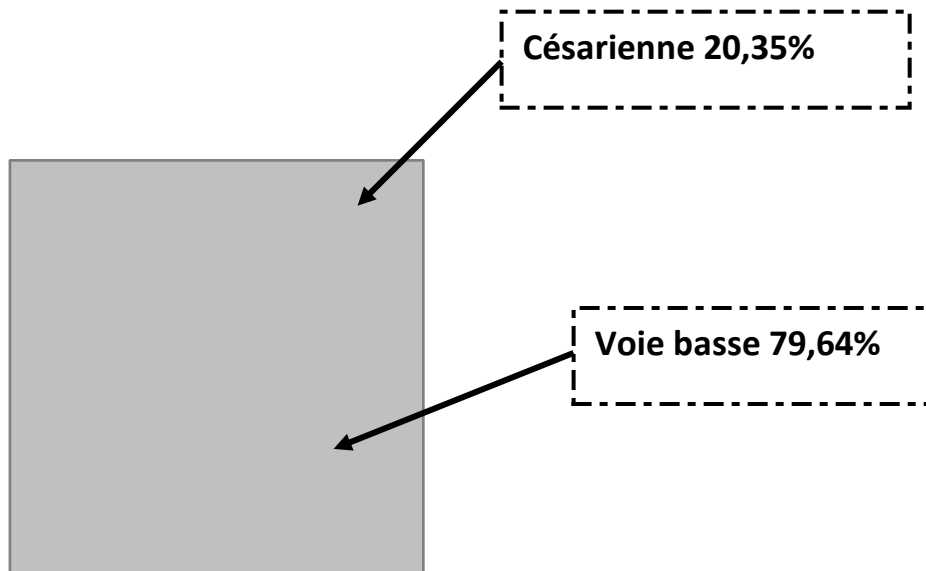
#### 4. Délai déclenchement – accouchement :

Le délai moyen entre le début du protocole et l'entrée franche en phase active du travail était de  $9,04 \pm 1,54$  heures alors que le délai moyen entre l'administration de la première dose et l'accouchement était de  $15,92 \pm 2,67$  heures, 90 patientes ont accouché avant 24 heures, soit un taux de 79,64% dont 46 patientes avant les 12 heures soit 40,7%.

Le délai moyen entre le début du protocole et l'entrée en phase active du travail était plus court pour les RPM de  $7,42 \pm 2,23$  h, ainsi que le délai moyen entre l'administration de la première dose et l'accouchement qui était de  $12,8 \pm 1,98$ h, 92% des patientes présentant une RPM ont accouché dans les 24h, dont 57,14% ont accouché avant les 12h.

La plupart des RPM ont nécessité une seule dose du misoprostol soit 24 cas (57,14%), 10 cas ont nécessité deux doses soit 23,8%, 5 cas ont répondu après trois doses et 3 cas après quatre doses soit 0,42%.

5. Modalités d'accouchement :



**Modalités d'accouchement**

L'accouchement par voie basse a eu lieu dans 90 cas, soit 79,64%, dont 8 cas ont nécessité une extraction instrumentale par ventouse obstétricale soit 7,07% devant la variété postérieure dans 5 cas, la suspicion de SFA dans deux cas à dilatation complète tête engagée et un cas de fatigue maternelle avec insuffisance des efforts expulsifs.

Accouchement par voie basse	Nombre	Pourcentage %
Spontané	82	91,11s
Instrumental	8	8,88x
Total	90	100

**Modalités d'accouchement par voie basse**

Le recours à la césarienne a été nécessaire chez 23 patientes soit un taux de 20,35%, la SFA révélée par des anomalies du RCF représente l'indication majeure avec 16 cas soit 69,56%.

Indications	Nombre	Pourcentage par rapport au nombre de patientes césarisées %	Pourcentage par rapport au nombre global des patientes %
SFA	16	69,56	14,15
Echec du déclenchement	5	21,73	4,42
Chorioamniotite	1	4,34	0,88
Présentation du front	1	4,34	0,88
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>20,35</b>

### Indications de la césarienne

#### 6. Complications maternelles :

##### a) Hyperactivité utérine :

L'hypercinésie utérine désigne un nombre supérieur ou égal à six contractions par dix minutes ou la durée de la CU dépasse 2 min sans anomalies du RCF, tandis que le syndrome d'hyperstimulation associe des anomalies du RCF à type de décélérations tardives répétées à une hypercinésie ou à une hypertonie.

Dans notre étude, aucun cas d'hyperactivité utérine n'a été signalé, mais il faut noter qu'on n'avait pas une tocographie pour chaque patiente.

### **b) Effets secondaires du misoprostol :**

On a noté des vomissements chez deux patientes, soit 1,76%, chez qui l'absence d'une étiologie évidente expliquant ces vomissements plaide en faveur d'une origine médicamenteuse, ces vomissements se sont manifestés après trois poses chez les deux patientes, ce qui a motivé à interrompre le protocole. A noter que les deux cas étaient des cas d'échec du déclenchement.

La fièvre et la diarrhée n'ont été notées chez aucune patiente.

### **c) Autres complications :**

Nous avons eu un cas de chorioamniotite compliquée de MFIU, secondaire à une RPM de 35 SA, la patiente a été admise après 26h d'ouverture de la poche des eaux.

Aucun effet indésirable grave (décès maternel, rupture utérine, hémorragie de la délivrance) n'a été noté.

<b>Complications</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Hyperactivité utérine</b>	0	0
<b>Effets secondaires du misoprostol</b>	2	1,76
<b>Chorioamniotite</b>	1	0,88
<b>Total</b>	3	2,65

***Complications maternelles***

## **7. Complications fœtales :**

### **a. Virage du liquide amniotique**

Lors de la surveillance du travail, nous avons noté deux cas du virage du liquide amniotique, soit 1,76% apparus après la troisième pose.

### **b. Anomalies du RCF**

La surveillance de l'état fœtal par monitoring du RCF a montré 16 cas de SFA soit 14,15% qui ont tous été césarisés.

Nous rappelons que 20 cas de MFIU ont été inclus dans notre étude avec deux cas de malformations fœtales : anencéphalie et hydrocéphalie plus spina-bifida.

## **8. Devenir néonatal :**

Le devenir néonatal a été évalué par l'étude des paramètres suivants :

- Poids de naissance ;
- Score d'Apgar à une et cinq minutes ;
- L'admission en USIN ;

Le poids moyen de naissance était de  $3200 \pm 1044$ g.

L'Apgar moyen à une minute de vie des enfants viables est de  $9,47 \pm 0,45$  avec des extrêmes allant de sept à dix.

Seuls deux nouveaux-nés avaient un score d'Apgar inférieur à sept à une minute, tous les deux sont nés par une césarienne pour SFA sur RPM de 28h et 18h respectivement.

Les deux nouveaux-nés ont bénéficié d'une réanimation en salle de naissance avec une bonne évolution, ils ont atteint un score à dix à cinq minutes de vie après aspiration nasopharyngée et oxygénothérapie, ils ont bénéficié également d'une numération de formule sanguine qui a objectivé des leucocytes à 22000 et 23000/mm et d'une CRP qui était de 15 et 17mg/l respectivement.

Concernant la morbidité néonatale, un seul nouveau-né a été hospitalisé en USIN pour omphalocèle, il est décédé à la suite d'une infection néonatale.

# **Discussion**

### III. Discussion :

#### A. Prostaglandines et leur histoire :

Les prostaglandines sont des molécules qui font partie de la classe des lipides et qui ont un rôle très important comme médiateur cellulaire, elles agissent de manière similaire à celle des hormones mais différent de ces derniers parce qu'elles agissent localement près de leur site de synthèse, ne passent pas dans le sang et sont catabolisées très rapidement. (2)

La particularité des prostaglandines est que les mêmes molécules agissent de façon complètement différente selon les tissus touchés. (2)

Elles ont été découvertes la première fois dans le sperme, leur nom dérive de la glande prostatique d'où on croyait qu'elles étaient originaires. (10)

Leur histoire remonte à 1930 aux USA avec la publication de Kuzrok et Lieb qui décrivent pour la première fois les propriétés utérotoniques du sperme sur l'utérus humain. (10)

En 1935, Von Euler donna le nom de prostaglandine à cette substance en pensant qu'il s'agissait d'une sécrétion de la prostate. (10)

Il faut attendre les années 60 et les recherches de Bygdeman et Karim pour que soient publiés les premiers travaux sur les effets des prostaglandines dans le déclenchement du travail en obstétrique.

L'utilisation de la PGE2 a été décrite la première fois par Calder et Embrey en 1973 et dès 1964, E.H. bishop démontrait qu'un col immature était une cause d'échec du déclenchement.

A l'heure actuelle, seule la PGE2 (dinosprostone) a l'AMM pour maturer le col et déclencher le travail sur enfant viable.

Depuis plusieurs années, le misoprostol a fait son apparition, les conséquences utérines de sa prise per os ont été rapportées la première fois en Allemagne en 1987 par Rabe et ses collaborateurs, il a été utilisé avec succès par voie vaginale dans le déclenchement du

travail sur mort fœtale in utero, dans l'interruption volontaire de la grossesse et dans l'interruption médicale du second trimestre.

En 1987, Mariani Neto est le premier à publier au Brésil sur l'utilisation du misoprostol dans le déclenchement du travail. (10)

### **B. Maturation cervicale et induction du travail :**

Le col est composé principalement du tissu conjonctif extra-cellulaire, les molécules prédominantes dans cette matrice extra-cellulaire sont le collagène type 1 et 3 avec une petite quantité du collagène type 4 dans la membrane basale, ces différents types de collagène diffèrent par l'ordre d'alignement des acides aminés dans les trois chaînes polypeptidiques qui les constituent. (2,11)

Les glycoaminoglycanes et les protéoglycanes sont intercalés entre les molécules de collagène principalement le sulfate de dermatane, l'acide hyaluronique et le sulfate d'héparine, la fibronectine et l'élastine existent également entre les fibres du collagène. (11)

La maturation du col est le résultat d'une série de processus biochimiques complexes qui se terminent par un réarrangement des molécules du collagène, le col de l'utérus s'amincit, se ramollit et s'ouvre en réponse aux contractions utérines. (11)

En fin de la grossesse, la teneur en acide hyaluronique augmente dans le col de l'utérus, cela conduit à une augmentation des molécules d'eau intercalées entre les fibres de collagène, la quantité de sulfate de dermatane diminue, ce qui conduit à la réduction des ponts entre les fibres de collagène et par conséquent une diminution de la fermeté du col utérin. (11)

Donc la maturation du col utérin est associée à une diminution de l'alignement et de la résistance des fibres de collagène et une diminution de la résistance à la traction de la matrice extra-cellulaire. (11)

La maturation du col utérin est associée à une activité accrue des méllanoprotéinases matricielles 2 et 9, des enzymes qui dégradent les protéines de la matrice extra-cellulaire, la

collagénase et l'élastase du col augmentent également, ce qui conduit à la dégradation du collagène du col utérin. (11)

On observe également une dégradation du collagène par les méllanoprotéinases matricielles libérées par les neutrophiles qui pénètrent dans le stroma cervical par l'activité de certaines prostaglandines et interleukines en causant la dilatation des vaisseaux sanguins et l'augmentation de la perméabilité vasculaire aux neutrophiles. (11)

Ainsi les prostaglandines conduisent à une série d'événements importants liés à la maturation cervicale dont les suivants :

- La dilatation des petits vaisseaux du col.
- Augmentation de la dégradation du collagène.
- Augmentation de l'acide hyaluronique.
- Augmentation du chimiotactisme des leucocytes.
- Augmentation de la libération de l'interleukine.

Le col mur, se laisse ainsi distendre sous l'effet des contractions utérines qui appuient sur la présentation fœtale contre le col de l'utérus. (11)

### **C. Indications du déclenchement**

#### **1. Indications fœtales :**

##### **a. Rupture prématurée des membranes :**

La RPM vient en tête des indications fœtales avec 42cas soit un taux de 42,85%.

La littérature et la pratique clinique distinguent deux situations : d'une part la RPM avant terme et d'autre part la RPM à terme.

Près du terme, le seul risque à considérer est le risque infectieux, loin du terme, il faut s'efforcer de gagner le temps pour diminuer le degré de prématurité, on distingue schématiquement trois périodes : avant 35SA, entre 35et37SA et après 37SA.

Avant 35 semaines, le risque de mortalité et de morbidité néonatales liées à la prématurité est élevé et impose la tocolyse en l'absence d'infection amniotique et de

souffrance fœtale, la corticothérapie s'avère également nécessaire pour diminuer le risque de la maladie des membranes hyalines. Une antibiothérapie antistreptococcique à titre préventive doit être instaurée et adaptée secondairement aux résultats du prélèvement vaginal. (13)

Entre 35 et 37 semaines, deux options sont possibles selon le CNGOF : soit le déclenchement immédiat du travail, soit une attitude d'expectative, le choix se fera en fonction du contexte, du terme de la RPM et du score du Bishop, à cette période, on n'entreprend ni tocolyse, ni corticothérapie. (50)

Après 37SA, le déclenchement artificiel du travail est admis par tous les auteurs (15), avec instauration d'une antibiothérapie après 12 heures d'ouverture de la poche des eaux (16), la durée d'expectative ne doit pas dépasser 24 heures comme le montre l'étude de Chiraz (48) qui recommande un délai de 24h en cas de RPM à terme avec un Bishop défavorable, puisque ce délai n'augmente pas le taux d'infections amniotiques, le taux de morbidité néonatale ni le taux de césarienne, selon la HAS (16) le délai d'expectative ne devrait pas excéder 48h, cependant lorsque le score de Bishop est favorable, le déclenchement immédiat par la perfusion d'ocytocine est recommandé. (16,48)

Une étude de Mozurkewich (17) comparant l'induction du travail à l'attitude d'expectative en cas de RPM à terme, montre que le déclenchement réduit l'incidence de chorioamniotite, d'endométrite du post partum et d'admissions néonatales en USIN en plus de la satisfaction des patientes par le déclenchement par rapport à l'attitude d'expectative.

Une étude réalisée par Eric(18) comparant le misoprostol intra-vaginal à la dose de 50ug/6h avec un maximum de deux doses à la dinoprostone intra-vaginale à la dose de 2,5mg/6h avec un maximum de deux doses en cas de RPM de plus de 34SA, montre que le misoprostol est plus efficace que la dinoprostone puisqu'il réduit l'intervalle induction-accouchement (16,4h vs 22h), augmente le nombre de patientes accouchant dans les 12h (41% vs 16%) et réduit le taux de césarienne (15% vs 26%), par contre la tachysystolie ( plus de 6 CU pendant 20min) était plus fréquente dans le groupe misoprostol (20% vs 6%) .

## **b. Grossesse prolongée :**

La GP était la deuxième indication la plus fréquente du déclenchement avec un taux de 34,69%.

Avant d'intervenir dans cette indication, il faut vérifier l'exactitude du terme de préférence par une échographie du premier trimestre entre 11 et 13SA qui permet la détermination précise de l'âge gestationnel, chose qui n'a été réalisée chez aucune de nos patientes dont la plupart étaient mal suivies. (1)

La souffrance fœtale est la principale complication de la grossesse prolongée secondaire à l'accentuation des modifications placentaires dégénératives ce qui gêne les échanges foeto-maternels, la mort fœtale est d'autant plus fréquente que la grossesse est plus prolongée, elle survient par asphyxie brutale due à une inondation alvéolaire par inhalation méconiale. (1)

Donc la grossesse prolongée impose une surveillance très attentive de la vitalité fœtale dès 41SA, certains auteurs proposent un déclenchement systématique à 41SA. (19)

L'étude de Mozurkewitch (17) montre que le déclenchement systématique du travail à 41SA réduit la mortalité périnatale et le syndrome d'inhalation méconiale sans augmentation du taux de césarienne par rapport au suivi périnatal même en cas de col défavorable.

Selon la HAS (16), il est recommandé d'instaurer une surveillance fœtale toutes les 48h si la patiente n'a pas accouché à 41SA+0j. En l'absence d'accouchement à 41SA+6j, il est recommandé de déclencher le travail. Le déclenchement à 41+0j peut être effectué si le col est favorable après information de la patiente et obtention de son accord, cette attitude peut être motivée par une impossibilité de surveillance régulière, une demande de la patiente ou une nécessité d'organisation des soins.

### c. Mort fœtale in utéro :

La MFIU vient au troisième rang des indications fœtales avec 20 cas soit un taux de 20,40%, elle impose l'extraction fœtale afin d'éviter les complications maternelles : infectieuses, hémorragiques, thrombo-emboliques et psychologiques.

La MFIU complique les syndromes vasculo-rénaux, le diabète, la maladie hémolytique du nouveau né par incompatibilité foeto-maternelle rhésus, certaines maladies infectieuses maternelles comme la listériose, la rickettsiose et la syphilis.

Elle se voit également dans les anomalies funiculaires, les malformations fœtales, les maladies génétiques et le dépassement du terme, dans une proportion avoisinant 30% aucune cause n'est mise en évidence.

L'intégrité des membranes doit être respectée en cas de MFIU parce qu'elle protège contre l'infection, une fois elles sont rompues, le risque d'infection amniotique devient important. (1,20)

La MFIU expose également aux complications hémorragiques secondaires à une rétention placentaire, à une inertie utérine ou à une coagulopathie par libération de thromboplastines dans le sang maternel provoquant une coagulation intra-vasculaire disséminée, en plus des complications sus citées, on retrouve également les complications psychologiques chez la mère. (20).

En général, l'évacuation utérine survient spontanément dans les 15j suivant la MFIU dans 80% des cas et rarement la rétention peut être longue de un à deux mois.

L'émergence des prostaglandines a rendu l'évacuation utérine possible dès le diagnostic, surtout lorsque la patiente est au courant, elle comprend mal qu'on puisse laisser un fœtus mort sans intervenir, d'autant plus que cela diminue la fréquence de la coagulopathie et de la fibrinolyse, facilite l'extraction fœtale en l'absence de macération et améliore les possibilités du diagnostic étiologique par l'examen du fœtus et du placenta. (20)

#### **d. Retard de croissance intra-utérin :**

Une seule patiente a été déclenchée pour un RCIU.

Le RCIU est une anomalie dynamique de la croissance fœtale qui se traduit par un fœtus de taille insuffisante par rapport à l'âge gestationnel, d'où l'importance de déterminer ce dernier avec précision de préférence par une échographie du premier trimestre. (1)

Les courbes de poids de référence sont exprimées en percentile, on tend à considérer tout fœtus dont la biométrie à l'échographie est inférieure au dixième percentile par rapport à l'AG, comme suspect de RCIU. (1)

On distingue 2 types de RCIU : (52)

- Le RCIU harmonieux, qui est précoce, rapidement sévère et qui touche tous les paramètres (tête, abdomen, membres). Il fait craindre une anomalie génétique.
- Le RCIU dysharmonieux, qui survient plus tardivement, touche au début les paramètres abdominaux, il est souvent d'origine vasculaire.

Le RCIU est souvent la conséquence d'une souffrance fœtale chronique, qui peut être de cause maternelle représentée essentiellement par les syndromes vasculo-rénaux, de cause fœtale comme le cas des anomalies chromosomiques, des grossesses multiples et de certaines maladies infectieuses occasionnant des malformations ou de cause placentaire comme le cas d'une insertion vélamenteuse et d'anomalies placentaires. (1)

La prise en charge dépend essentiellement de l'âge gestationnel, après 34SA le déclenchement ou la césarienne sont recommandés parce que le maintien de la grossesse ne permet plus d'améliorer la survie du nouveau né de manière significative, avant 34SA, une attitude d'expectative doit être adoptée avec une surveillance intensive par échographie fœtale, étude du RCF, échographie des artères utérines et de l'artère ombilicale.(52)

L'étude réalisée par Boers (21) comparant l'induction du travail à l'attitude d'expectative en cas de suspicion de RCIU à partir de 36SA était en faveur de l'induction en vue

de prévenir la morbidité fœtale et néonatale représentées par la souffrance fœtale, l'hypoglycémie, les convulsions ainsi que la mortalité néonatale.

La HAS (16) trouve que les éléments apportés par la littérature portent sur des séries trop courtes ce qui ne permet pas de formuler une appréciation sur les avantages et les risques du déclenchement artificiel du travail en cas de RCIU.

L'arrêt de la croissance est une situation à haut risque périnatal qui doit conduire à provoquer la naissance par déclenchement ou césarienne après concertation avec le pédiatre.

#### **e. Hydramnios :**

Un cas d'hydramnios avec anencéphalie.

L'hydramnios se définit par un sac membraneux intact qui contient plus de 2 litres du liquide amniotique, elle est secondaire soit à un défaut de la résorption devant toute anomalie anatomique ou fonctionnelle empêchant la déglutition ou le transit digestif de fœtus, soit un excès de la production qui se voit au cours des anomalies urinaires fœtales ou des malformation du système nerveux central.

L'échographie est l'examen capital qui permet de confirmer la suspicion clinique par la mesure de l'index amniotique  $\geq 25\text{cm}$  ou de la grande citerne  $> 8\text{cm}$  et peut orienter le diagnostic étiologique par la recherche de malformations fœtales.(23)

Lorsque l'hydramnios est associé à une malformation incompatible avec la vie, le déclenchement de l'accouchement est légitime soit par les prostaglandines ou par la perfusion d'ocytocine en fonction des conditions cervicales, lorsque l'hydramnios est important, on réalise une ponction évacuatrice avant l'administration des prostaglandines en raison du risque de rupture utérine et parce que la distension rend les CU moins efficaces ce qui gêne l'effacement et la dilatation du col (23), dans notre cas l'hydramnios n'était pas sévère c'est pourquoi la patiente n'a pas été ponctionnée.

## 2. Indications materno- fœtales

### a. La pré-éclampsie :

La pré-éclampsie vient en tête des indications materno-fœtales avec un taux de 69,23%.

La pré-éclampsie se définit par l'association d'une hypertension artérielle gravidique (PAS  $\geq$  140 mm Hg et PAD  $\geq$  90 mm Hg) et d'une protéinurie  $\geq$  300 mg /24h après 20 SA, les œdèmes sont inconstants.

La gravité de cette pathologie réside dans ses complications maternelles qui sont : le hellp syndrome, l'éclampsie, les troubles de l'hémostase, l'insuffisance rénale, l'œdème aigu de poumon, l'hématome rétro-placentaire, la rupture capsulaire du foie et périnatales : hypotrophie, prématurité induite, MFIU, asphyxie périnatale. (22)

Le seul traitement curatif est actuellement représenté par l'arrêt de la grossesse et la délivrance du placenta, l'objectif du traitement conservateur est de gagner le temps nécessaire pour augmenter les chances fœtales sans prendre de risques maternels.

Les critères décisionnels pour la naissance sont le terme, l'estimation du poids fœtal, le doppler des artères utérines et de l'artère ombilicale et l'état maternel. (22)

Entre 24 et 34 SA, l'objectif est de prolonger la grossesse pour diminuer la morbidité néonatale liée à la prématurité sans prendre de risque démesuré pour la mère, ainsi en l'absence de signes de gravité, les attitudes permettant de prolonger la grossesse sont : le repos, le contrôle de la tension artérielle par un traitement modérément hypotenseur sans trop baisser la perfusion utéro placentaire et la corticothérapie pour accélérer la maturité pulmonaire fœtale.

En présence de complications graves telles que : l'éclampsie, l'œdème pulmonaire, l'insuffisance rénale aiguë, la coagulation intra vasculaire disséminée, le hellp syndrome, la thrombopénie ou un bien être fœtale non rassurant, l'extraction doit être envisagée.

Après 34 SA et en cas de pré-éclampsie sévère, l'accouchement doit être effectué sans délai après la corticothérapie, toute fois plus le terme est précoce plus l'expectative

devient bénéfique pour le fœtus sous réserve d'une extrême surveillance et l'absence de critères de gravité justifiant l'interruption de la grossesse, par contre lorsque la pré-éclampsie est modérée, il n'est pas nécessaire d'interrompre la grossesse à 34SA, il semble préférable de temporiser jusqu'à 36SA sous surveillance materno-fœtale.(25)

Les indications d'interruption de la grossesse sont soit maternelles : éclampsie, HTA sévère non contrôlée, céphalées ou troubles visuels persistants, œdème aigu du poumon, HRP, plaquettes < 100.000/ml, ASAT ou ALAT > deux fois la normale, ou fœtales : RCF pathologique, RCIU sévère, oligoamnios sévère, diastole ombilicale artérielle inversée. (24)

Quand l'interruption de la grossesse est décidée sans qu'il y ait une nécessité absolue d'arrêt immédiat qui impose une césarienne en urgence, on déclenche après maturation cervicale par misoprostol, c'est le cas d'anomalie du doppler ombilical : diastole nulle, oligurie persistante malgré un remplissage adapté, céphalée, troubles visuels et douleurs épigastriques persistantes. (25)

Les situations imposant une extraction immédiate sans attendre la corticothérapie sont : œdème aigu du poumon, HRP, thrombopénie < 50.000/ml après la transfusion de concentrés plaquettaires, RCIU important et de terme suffisamment avancé. (25)

L'étude de Mozurkewitch (17) montre que l'attitude d'expectative en cas de pré-éclampsie à distance du terme augmente le poids de naissance et réduit la morbidité néonatale, la comparaison de l'induction du travail par rapport à la césarienne dans ce cas est associée à une augmentation du taux de césarienne dans le groupe induction mais ce taux reste modéré par rapport à la césarienne élective.

Dans notre étude, trois patientes étaient loin du terme et présentaient une pré-éclampsie sévère compliquée de MFIU, les autres patientes étaient à terme, toutes les patientes ont été déclenchées après équilibration des chiffres tensionnels.

Le but du traitement antihypertenseur est de prévenir les complications maternelles en particulier neurologiques, la Dihydralazine et la Méthyl-dopa sont restées longtemps les molécules de référence, actuellement les inhibiteurs calciques sont de plus en plus utilisés en

première intention. Le sulfate de magnésium est surtout indiqué en cas de pré-éclampsie sévère en prévention de la crise d'éclampsie et de sa récurrence. (22)

#### **b. Le diabète :**

Il vient en deuxième position des indications materno-fœtales avec un taux de 30,76%.

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable survenant ou étant diagnostiqué la première fois au cours de la grossesse.

Ses conséquences maternelles sont représentées par l'hypertension artérielle gravidique, la sensibilité aux infections, et le développement d'un diabète non insulino-dépendant. (1)

Les conséquences fœtales et néonatales sont : la macrosomie, l'hydramnios, les malformations fœtales, la MFIU, la dystocie des épaules avec le risque de traumatisme fœtal, la détresse respiratoire et les complications métaboliques néonatales comme l'hypoglycémie. (1)

Le diabète gestationnel, n'ayant aucune manifestation d'appel, doit être dépisté systématiquement à 24-28 SA par le test d'Ossullivan qui consiste à doser la glycémie une heure après ingestion de 50g du glucose, le dépistage est considéré comme positif si la glycémie est supérieure à 1,30g /l après deux heures.

En cas de dépistage positif, il est nécessaire de réaliser le test diagnostique qui repose actuellement sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale : HPVO, toutefois si le test d'Ossullivan est  $\geq 2g /l$ , le diagnostic de diabète gestationnel ne nécessite pas d'HPVO.

L'HGPO à 100g de glucose doit être réalisée le matin à jeun, une glycémie veineuse doit être mesurée aux temps : 0, 60, 120 et 180 min, le test est positif en cas de présence de deux valeurs supérieures ou égales aux seuils suivants : 0,95- 1,80 - 1,55 et 1,40 g/l.

L'OMS propose de réaliser une HGPO à 75g de glucose, la glycémie veineuse mesurée à 0, 60 et 120 min ne doit pas dépasser 1,40g/l à jeun et 2g/l à 1 heure et 2 heures. Le test est positif si la glycémie est supérieure aux valeurs seuils. (51)

Une fois le diagnostic posé, une prise en charge doit être instaurée comportant un régime diététique, une auto-surveillance glycémique quotidienne et des consultations prénatales fréquentes toutes les semaines ou par quinzaine.

Une insulinothérapie doit être envisagée si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10j de règles hygiéno-diététiques, l'objectif actuellement validé est d'obtenir une glycémie à jeun < 0,95g/l et une glycémie post prandiale à 2h moins de 1,20g/l. (51)

Lorsque les objectifs glycémiques sont atteints et en l'absence de complications, la surveillance de la grossesse et l'accouchement ne présentent pas de particularités.

En cas de mauvais contrôle glycémique ou de suspicion de macrosomie ou d'hydramnios, il est nécessaire d'étudier la croissance et la vitalité fœtales par échographie en vue d'une éventuelle extraction fœtale. (1)

Toutes nos patientes étaient à terme sans suspicion de macrosomie fœtale, elles ont été déclenchées après équilibration des chiffres glycémiques, à noter que lorsque l'estimation du poids fœtal excède 4250g ou 4500g, il paraît raisonnable de proposer une césarienne selon le CNGOF devant le risque de dystocie des épaules et de paralysie du plexus brachial. (51)

L'étude de Mozurkewitch (17) montre que le déclenchement du travail en cas de diabète gestationnel à 38SA, réduit le risque de macrosomie par rapport à l'attitude d'expectative, il y avait également moins de dystocie des épaules dans le groupe déclenché mais la différence n'était pas significative.

Selon la HAS (16), la conduite à tenir en cas de diabète gestationnel relève d'une décision pluridisciplinaire. Si le diabète est mal équilibré avec retentissement fœtal, il est recommandé de ne pas dépasser 38SA+6j, en cas de diabète bien équilibré et sans retentissement fœtal, il n'y a pas d'arguments qui justifient une conduite à tenir différente de celle d'une grossesse normale.

## D. Situations particulières du déclenchement

### 1. Déclenchement sur utérus cicatriciel

L'utilisation du misoprostol en cas d'utérus cicatriciel est largement remise en cause en raison du risque de rupture utérine rapportée par plusieurs études.

Une étude réalisée par Wing concernant l'induction du travail sur utérus cicatriciel par misoprostol 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. (27)

Dans une étude rétrospective réalisée par Swartz, la rupture utérine a été notée chez 5,6% des femmes avec utérus cicatriciel dont le travail a été déclenché par misoprostol contre 0,2% des femmes déclenchées par dinoprostone. (27)

En contre partie, d'autres études rapportent des taux faibles de rupture utérine. Dans une étude rétrospective réalisée par Raynor, aucun cas de rupture utérine n'a été signalé après l'induction du travail par 50ug du misoprostol intra-vaginal administré chaque quatre heures chez les patientes présentant un utérus cicatriciel. (27)

Dans une autre étude de Raynor, il y avait deux cas de rupture utérine parmi 142 patientes avec un utérus cicatriciel déclenchées par misoprostol soit un taux de 1,4%, dans cette étude, différents dosages du misoprostol ont été utilisés et les patientes incluses avaient un utérus doublement cicatriciel, le taux de rupture utérine avec le misoprostol n'était pas statiquement différent de celui observé avec l'ocytocine seule. (27)

Il y a moins de preuves concernant le misoprostol par voie orale, dans une étude de Guerman utilisant le misoprostol par voie orale pour l'induction du travail, le taux de rupture utérine était de 10%. (27)

Vue ces résultats contradictoires, il est vaut mieux éviter le déclenchement du travail par misoprostol en cas d'utérus cicatriciel, qui est considéré une contre indication par certains auteurs.

## **2. Déclenchement sur macrosomie**

La prise en charge de la suspicion de macrosomie est largement controversée, l'induction du travail a été proposée afin de stopper la croissance fœtale dans le but de prévenir les complications maternelles ( accouchement instrumental, césarienne, traumatisme périnéal) et néonatales ( fractures, dystocie des épaules, paralysie du plexus brachial, asphyxie périnatale) (1), en fait, l'étude de la croissance fœtale estime un gain de 280g par semaine durant les trois à quatre dernières semaines de la grossesse. (28)

Dans une étude d'Olivier et Michel (28) incluant trois essais randomisés portant sur 372 patientes et comparant l'attitude d'expectative contre le déclenchement du travail soit par ocytocine ou PGE2 selon le statut cervical en cas de macrosomie, aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les deux groupes concernant le taux de césarienne, l'accouchement instrumental et la mortalité néonatale, cependant l'un des essais a rapporté deux cas de lésions du plexus brachial et quatre cas de fractures dans le groupe d'expectative.

Une autre étude de Mozurkewitch (17) incluant deux essais concernant l'induction du travail en cas de macrosomie, montre que cette attitude n'améliore pas les résultats maternels et néonataux et peut même augmenter le taux de césarienne (16,6% vs 8,4%).

Cependant ces résultats ont une faible puissance en raison de la petite taille de l'échantillon, des études plus larges sont nécessaires.

## **3. Déclenchement chez la grande multipare :**

La grande multiparité fragilise l'utérus et expose au risque de rupture utérine et d'hémorragie du post partum, d'où la crainte de déclencher le travail par misoprostol, on parle de grande multipare au-delà de la quatrième pare.(29)

Cependant, dans une étude de Zeteroglu (30) comparant l'induction du travail par 50ug du misoprostol intra-vaginal chaque quatre heures avec un maximum de quatre doses à l'ocytocine chez la grande multipare, aucune différence significative n'a été notée entre les deux médicaments concernant le taux d'accouchement par voie basse, le décollement

placentaire, l'hémorragie du post partum et les résultats néonataux. Aucun cas de rupture utérine n'a été noté.

Cela fait du misoprostol une bonne méthode du déclenchement chez la grande multipare en cas de col défavorable tant sur le plan efficacité que sur le plan sécurité, mais d'autres études sont nécessaires.

#### **4. Déclenchement sur grossesse gémellaire :**

La question qui se pose est de savoir si le déclenchement sur grossesse gémellaire réduit la mortalité et la morbidité néonatales ou bien présente des risques ?

Mozurkewitch (17) rapporte dans son étude un essai comparant l'attitude d'expectative au déclenchement chez 36 patientes avec grossesse gémellaire à 37SA, les résultats n'ont pas révélé de différence concernant le poids de naissance, la voie d'accouchement et la santé maternelle et néonatale, mais cette étude manque de puissance.

Une autre étude de Bush et Lsaba (31) comparant le misoprostol à la dose de 25ug/6h avec un maximum de quatre doses à la perfusion d'ocytocine pour l'induction du travail chez 134 patientes présentant une grossesse gémellaire, ne trouve pas de différence concernant la sécurité et l'efficacité des deux médicaments. Toutefois les données actuelles restent insuffisantes et d'autres études sont nécessaires.

#### **E. Dose du misoprostol**

Bien que l'efficacité du misoprostol a été confirmée par plusieurs études, la dose optimale, le régime et la voie d'administration nécessitent des recherches.

Pour la maturation cervicale et l'induction du travail, le misoprostol peut être utilisé par voie vaginale, orale et sublinguale, bien qu'il ya des différences dans l'efficacité en fonction de la voie d'administration s'expliquant par les données pharmacologiques et l'état de la contractilité utérine.

Les études pharmacologiques comparant la voie orale et la voie vaginale montrent que cette dernière est associée à une absorption plus lente, un pic de concentration plasmatique plus bas et une clairance plus lente semblable à une préparation à libération prolongée, donc l'exposition globale au médicament est plus grande avec plus d'effets sur le col et sur l'utérus.(7)

La voie sublinguale a une absorption plus rapide et un pic de concentration plus élevé par rapport aux administrations vaginale et orale, ce qui se traduit par un taux élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux, néanmoins la contractilité utérine est similaire à celle de la voie vaginale. (7)

Plusieurs études se sont focalisées à identifier la dose efficace sans augmentation des anomalies contractiles de l'utérus, le consensus actuel selon le collège américain des obstétriciens et gynécologues est d'utiliser la dose de 25ug chaque quatre à six heures avec un maximum de quatre doses. (32)

Le misoprostol peut être administré sous forme de comprimé ou dilué dans un sérum salé ou de l'eau stérile: on dilue un comprimé de 200ug dans 200ml pour que 1ml soit équivalent à 1ug.

On peut administrer la solution soit par voie vaginale à raison de 25ml par 4 à 6 heures, ou par voie orale à raison de 20ml/h avec un maximum de quatre doses ou 25ml/2h sans dépasser trois doses. (7)

### **1. Comparaison entre 25 et 50 ug du misoprostol**

Dans une étude effectuée par Szczesny (33) chez 181 patientes, deux protocoles ont été comparés chez deux groupes de nullipares : le groupe A, a reçu initialement la dose de 50ug en intra-vaginal suivie de 25ug/6h avec un maximum de trois doses, alors que le groupe B, a reçu des doses égales de 25ug/6h en intra-vaginal avec un maximum de quatre doses.

Les résultats de cette étude ont montré une prévalence élevée de l'accouchement par voie basse dans les 48heures après la première pose chez les nullipares traitées par 25ug que dans le groupe qui a reçu 50ug initialement (75% vs 58%), en plus le taux de césarienne dans

ce dernier groupe était significativement plus élevé (33% vs 20%), probablement en rapport avec les anomalies contractiles utérines. Le nombre de nouveaux nés admis en USIN était plus important dans le groupe 50ug (16% vs 6%).

Dans une autre étude de A.Nigam (34) incluant 120 patientes randomisées en deux groupes : le groupe A recevant 25ug du misoprostol intra-vaginal chaque quatre heures avec un maximum de cinq doses et le groupe B recevant 50ug en intra-vaginal chaque quatre heures avec un maximum de cinq doses.

Le résultat de cette étude montre une efficacité similaire entre les deux doses concernant le taux d'accouchement dans les 24heures (92% dans chacun des groupes), avec une réduction du taux de césarienne en faveur de la dose de 25ug, par contre il n'y avait pas de différence significative concernant le taux d'hyperstimulation ( 0% contre 1,3% dans le groupe B)

Dans notre étude, utilisant la dose de 25ug/6h avec un maximum de quatre doses, le taux d'accouchement dans les 24heures était de 79,64%, le recours à la césarienne était nécessaire dans 20% des cas. Il n'y avait pas d'anomalies contractiles utérines.

Ces résultats confirment la supériorité de la dose de 25ug par rapport à 50ug, avec un taux élevé d'accouchement dans les 24heures et taux bas de césarienne, conformément aux recommandations de la littérature.

## **2. Comparaison de la dose de 25ug à la dinoprostone vaginale**

M.Prager (35) a comparé, dans une étude prospective randomisée, le misoprostol intra-vaginal à la dose de 25ug/4h avec un maximum de six doses au gel vaginal de la dinoprostone dosé à 2mg administré chaque 6 à 8heures avec un maximum de quatre doses.

Le résultat de cette étude concernant le temps moyen entre le début du travail et l'accouchement était relativement plus court dans le groupe misoprostol par rapport au groupe dinoprostone (16,8h vs 17,3h) mais le temps nécessaire à l'accouchement par voie basse était similaire entre les deux groupes.

Le taux de césarienne était similaire entre les deux groupes : 28% vs 26% pour le misoprostol et la dinoprostone respectivement, ainsi que le taux d'hyperstimulation utérine qui était de 3% faible et similaire entre les deux groupes.

Concernant les résultats néonataux, la souffrance fœtale aigüe était plus fréquente dans le groupe dinoprostone (60% vs 45%), ainsi que les admissions en USIN (7% vs 4% pour la dinoprostone et le misoprostol respectivement).

Dans une autre étude réalisée par Tan (36) comparant deux groupes de patientes : un groupe recevant 3mg de dinoprostone vaginale chaque 6 heures avec un maximum de deux doses et un deuxième groupe recevant le misoprostol intra-vaginal à la dose de 25ug/6h avec un maximum de deux doses, l'intervalle de temps entre l'induction et l'accouchement était similaire entre les deux groupes (19,1h vs 19,5h pour la dinoprostone et le misoprostol respectivement), le taux de césarienne était également comparable entre les deux groupes (17,5% vs 17,2% respectivement). Les anomalies contractiles étaient notées chez 3,5% des cas dans le groupe dinoprostone contre 5,27% pour le misoprostol.

En ce qui concerne les résultats néonataux, il y avait un nouveau né admis en USIN dans le groupe dinoprostone et aucun cas dans le groupe misoprostol.

Dans une troisième étude de Calder(32), comparant le misoprostol intra-vaginal à la dose de 25ug/4h avec un maximum de quatre doses à la dinoprostone vaginale à la dose de 3mg/6h avec un maximum de trois doses, le taux d'accouchement par voie basse dans les 24h était de 43% pour le groupe misoprostol contre 47% pour la dinoprostone, le taux de césarienne était de 28% et 22% respectivement.

Le taux de tachysystolie était de 3% pour les deux groupes et le taux d'hyperstimulation était de 6% dans les deux groupes, les résultats néonataux représentés par le score d'Apgar à la naissance et les admissions en USIN étaient également similaires entre les deux groupes.

Ces trois études concluent à une efficacité et une sécurité similaires entre la dinoprostone et le misoprostol à la dose de 25ug malgré des petites différences dans les

proportions d'accouchement par voie basse et les taux de césarienne qui étaient considérées non significatives.

Donc on conclue que la dose de 25ug administrée toutes les 4à6 heures en intra-vaginal doit être recommandée, avec cette posologie, on semble avoir le meilleur compromis innocuité/efficacité.

### **3. Comparaison de la dose de 25ug au cathéter de Foley+ocytocine**

Une étude randomisée contrôlée réalisée par Olimpio (37) comparant deux groupes de patientes : le premier a reçu le misoprostol intra-vaginal à la dose de 25ug/6h avec un maximum de quatre doses et le deuxième a été déclenché par le cathéter de Foley avec installation de la perfusion d'ocytocine une fois le ballon du cathéter est expulsé.

Le taux d'accouchement par voie basse était de 57,1% pour le groupe misoprostol contre 52,9% dans le groupe cathéter, le taux de césarienne était élevé dans le groupe cathéter de 36,4% contre 26,9% pour le misoprostol et le taux d'échec d'induction était également plus élevé dans le groupe cathéter (21,5% vs 7,6%).

Cela confirme encore une fois la supériorité de la dose de 25ug du misoprostol au cathéter de Foley plus ocytocine pour l'induction du travail sur col défavorable.

## F. Recours à l'ocytocine :

Auteurs	Utilisation d'ocytocine en %	
	Misoprostol	Dinoprostone
O.Ozkan 2009 (38)	35,7	62,5
AA.Calder 2008 (32)	49	49
A.Deborah 2008 (39)	68,5	69
G.Papanicolaou 2004 (40)	65,8	80,7
L.Fonseca 2008 (41)	88	-
S.Santo 2009 (42)	71	-
JM.Dodd 2007 (43)	55,6	47,6
<b>Notre série</b>	17,69	-

La plupart des essais randomisés comparant le misoprostol à la dinoprostone montrent une réduction statistiquement significative du recours à l'ocytocine chez les patientes traitées par misoprostol, comme le confirme une méta-analyse récente (12) effectuée par Austin et Sanchez ramos incluant onze essais cliniques randomisés contrôlés comparant les insertions vaginales du misoprostol et de la dinoprostone pour la maturation cervicale et l'induction du travail qui objective que l'utilisation d'ocytocine était plus fréquente avec la dinoprostone.

En comparant ces différents résultats, on remarque que le taux du recours à l'ocytocine diffère d'une étude à l'autre, ceci s'explique par deux choses :

La première c'est que l'indication de l'installation de la perfusion d'ocytocine diffère selon les auteurs, certains l'utilisent devant l'hypocinésie contractile en phase active du travail et d'autres l'utilisent dès que la maturation cervicale est acquise.

La deuxième explication, c'est l'utilisation de protocoles différents, les protocoles utilisant des doses réduites du misoprostol ( 25ug) nécessitent le recours à l'ocytocine plus fréquemment que ceux utilisant des doses plus élevées (100ug et50ug).

Dans notre série nous avons utilisé l'ocytocine chez 17,69% de nos patientes devant l'hypocinésie contractile.

## **G. Délai insertion – accouchement :**

### **1. Misoprostol versus autres(dinoprostone, ocytocine, cathéter)**

La plupart des études contrôlées, ayant comparé le misoprostol à la dinoprostone avaient montré une réduction significative du délai induction accouchement par voie basse en faveur du misoprostol.

Austin et Sanchez ramos (12) ont réalisé une méta-analyse à partir des résultats de onze essais randomisés incluant 1572 patientes comparant les insertions vaginales du misoprostol et de la dinoprostone, cette méta-analyse montre que le misoprostol intra-vaginal augmente de manière significative le nombre de patientes accouchant dans les 24heures, comme le montre les résultats sur le tableau.

<b>Etude</b>	<b>Dinoprostone</b>	<b>Misoprostol</b>
Hams et al	60%	72,1%
Bolnick et al	81,1%	81,8%
Ramsay et al	47,4%	60,5%
Wing et al	45,9%	51,5%
Sanchez-Ramos et al	60,8%	71,3%
Khoury et al	43,6%	47,5%
Garry et al	38,2%	68%
Rozenberg et al	45,7%	72,9%
Ozkan et al	64,3%	73,2%
Tanir et al	61,4%	58,1%

**Résultats de la méta-analyse concernant le taux d'accouchement dans les 24 heures après induction par misoprostol vs dinoprostone**

Une étude réalisée par S.Ozkan (38) comparant l'efficacité et la sécurité du misoprostol intra-vaginal à la dose de 50ug/4h avec une dose maximale de 250ug à 10mg de dinoprostone intra-vaginale à libération prolongée sur 12heures chez 112 patientes à terme, montre une réduction de l'intervalle séparant l'induction et l'accouchement chez les femmes traitées par le misoprostol par rapport à la dinoprostone, avec un taux d'accouchement dans les 12heures de 66% et 44,6% et un taux d'accouchement dans les 24heures de 96,4% et 85,7% respectivement, concernant les doses du misoprostol, 25% des patientes ont nécessité une seule dose et 48,21% ont nécessité deux doses .

Même la comparaison du misoprostol avec d'autres agents a montré la supériorité du misoprostol, comme le montre un essai randomisé contrôlé effectué par Olimpio (37) comparant le misoprostol 25ug/6h avec une dose maximale de 100ug au cathéter de Foley suivi de la perfusion d'ocytocine.

Cet essai a objectivé un taux d'accouchement dans les 12heures de 23,5% pour le misoprostol et 7,4% pour le cathéter et un taux d'accouchement dans les 18heures de 42% et 25,6% respectivement.

Une autre étude réalisée par Osman (44) comparant le misoprostol administré en dose unique de 50ug suivi de la perfusion d'ocytocine si nécessaire à l'ocytocine seul chez les patientes à terme avec un col défavorable, montre que l'intervalle moyen entre l'induction et l'accouchement était plus court chez les patientes recevant le misoprostol ( 9,36h vs 11,08h).

## 2. Les différents protocoles du misoprostol :

Auteurs	Protocoles	Délai insertion- accouchement par voie basse en heures
M.Prager 2008 (35)	25ug/4h max 150ug	15,5
T.C Tan 2010 (36)	25ug/6h max 50ug	19,5
S.Santo 2009 (42)	25ug/6h max 75ug	15,5
L.Fonseca 2008 (41)	25ug/6h max 75ug	16,3
AA.Calder 2008 (32)	25ug/4-8h max 50ug	24,67
S.Ozkan 2009 (38)	50ug/4h max 250ug	10,48
Daoudi 2008 (4)	50ug/6h max 200ug	10,9
<b>Notre série</b>	25ug/4h max 100ug	15,9

### *Délai insertion- accouchement par voie basse en fonction du protocole utilisé.*

Avec notre protocole de 25ug/6h, le délai moyen entre l'insertion de la première dose et l'accouchement était de  $15,9 \pm 2,67$ h, proche de celui retrouvé dans les protocoles utilisant 25ug/4-6h.

Les protocoles utilisant 50ug/4-6h avaient mené à l'accouchement par voie basse dans un délai plus court de 10heures environ mais avec plus d'anomalies contractiles. On constate que les protocoles moins agressifs avec une dose similaire à la notre avaient conduit à l'accouchement par voie basse dans un délai plus long mais avec plus de sécurité, cela nous suggère une réponse dose dépendante.

Dans une étude effectuée par A.Nigam (34) comparant deux doses du misoprostol intra vaginal : 25ug/4h et 50ug/4h, l'intervalle induction-accouchement était plus court pour la dose de 50ug de  $11,72 \pm 6,74$  heures contre  $12,52 \pm 7,05$  mais cette différence a été considéré statiquement non significative.

En plus de la dose administrée, l'intervalle induction-accouchement est influencé par des facteurs maternels comme l'âge de la mère, la parité, la hauteur et le poids maternels et des facteurs fœtaux comme le poids de naissance, la position de la tête fœtale, comme le confirme une étude réalisé par Pevzner et William (45), en tant que tel, ce n'est pas surprenant que les résultats concernant l'intervalle entre l'induction et l'accouchement soient différents d'une étude à l'autre. Ainsi dans la méta analyse de Austin et Sarchez Ramons (12) incluant 11 essais randomisés avec des doses et des intervalles de pose différents, le taux d'accouchement par voie basse dans les 24h avec le misoprostol variait entre 47,5% et 81,8%.

Dans notre série, 90 patientes ont accouché dans les 24h soit un taux de 79,64% dont 46 ont accouché avant les 12h soit un taux de 40,7% ce résultat est similaire à celui retrouvé dans d'autres séries, cela nous ramène à déduire que le taux d'accouchement dans les 24h et même dans les 12h reste satisfaisant avec notre protocole de 25ug/6h malgré une légère augmentation du délai insertion-accouchement.

## H. Mode d'accouchement :

Auteur	Taux de césariennes	
	Misoprostol	Dinoprostone
M. Prager 2008 (35)	41%	34%
T.C. Tan 2010 (36)	17,2%	17,5%
Deborah 2008 (39)	27,8%	26,4%
S. Ozkan 2009 (38)	14,3%	7,1%
AA. Calder 2008 (32)	28%	22%
S.Santo 2009 (42)	18,8%	-
Olimpio 2010 (37)	26,9%	-
Notre série	20,35%	-

### *Modalités d'accouchement: misoprostol VS dinoprostone.*

Le taux de césarienne après déclenchement du travail par misoprostol est de 14,3% à 41%, variant essentiellement avec le taux global de césarienne d'un pays à l'autre et avec les différents protocoles utilisant des doses du misoprostol et intervalles de pose variables.

On constate également que le taux de césarienne dans le groupe misoprostol est supérieur à celui du groupe dinoprostone, dans l'étude d'Ozkan(38) (14,3% VS 7,1%) et celle de Calder (32) (28% VS 22%), cela peut avoir plusieurs explications :

- Les patientes ayant un haut risque de césarienne ont été randomisées par hasard au groupe misoprostol, par exemple les patientes avec une obésité morbide, et un score de Bishop inférieur à 3.

- La césarienne peut être effectuée à un stade précoce ou en préférence à d'autres interventions chez les patientes recevant le misoprostol considéré comme un agent de recherche contrairement à la dinoprostone qui est un agent familier pour le praticien, ainsi dans l'étude de Calder (32), l'intervalle entre le début de l'induction et la césarienne variait entre 20 et 38h pour le groupe misoprostol alors qu'il était entre 20 et 86h pour la dinoprostone.
- 
- L'influence du clinicien par la relation entre un agent et l'augmentation de la susceptibilité de production d'un événement particulier, comme le risque des anomalies contractiles utérines avec le misoprostol.

Cependant ces variations sont considérées non significatives par la plupart des auteurs qui concluent à une efficacité similaire dans les modalités d'accouchement entre le misoprostol et la dinoprostone.

La comparaison des modalités d'accouchement entre les doses de 25ug et 50ug du misoprostol montre un taux de césarienne significativement supérieur dans le groupe 50ug, comme le montre une étude de Szczesny (33) qui trouve un taux de césarienne de 19,7% et 33,3% pour 25ug et 50ug respectivement, ainsi qu'une autre étude récente réalisée par A. Nigam (34) qui trouve un taux de césarienne de 16,66% pour la dose 25ug contre 28,33% pour la dose 50ug.

Notre taux de césarienne de 20,35%, est similaire à celui rapporté par la littérature, nos indications de césarienne ont été dominées par les anomalies du RCF, rejoignant ainsi les autres séries.

## I. Echec du déclenchement par misoprostol :

Auteur	Misoprostol	Dinoprostone
Olimpio 2010 (37)	7,6%	-
AA. Calder 2008 (32)	10,4%	13,2%
Deborah 2008 (39)	3,4%	3,5%
S. Ozkan 2009 (38)	5,35%	12,5%
L. Fauseca 2008 (41)	6,6%	-
Notre série	4,42%	-

### *Taux d'échec d'induction misoprostol VS dinoprostone*

La plupart des études comparant les taux d'échec d'induction entre le misoprostol et la dinoprostone trouvent un taux faible d'échec avec le misoprostol comme le montre les résultats sur le tableau.

Le taux d'échec d'induction pour le misoprostol varie entre 3,4% et 10,4%, c'est une variation en rapport avec les différents protocoles utilisés et ainsi que les différentes définitions d'échec du déclenchement adoptées par chacun des auteurs.

Nous avons défini l'échec du déclenchement par l'absence d'entrée en travail 6h après la quatrième pose de misoprostol, notre taux d'échec était de 4,42%, c'est un taux plus faible que les taux rapportées dans la littérature concernant les protocoles utilisant la dose de 25ug par 6h.

## **J. Complications maternelles :**

### **1. Effets secondaires du misoprostol :**

Les effets secondaires systémiques essentiellement dominés par les symptômes gastro-intestinaux chez la mère sont rares et très bien supportés sans aucune thérapeutique, ils sont dus à l'effet contracturant du misoprostol sur les fibres musculaire lisses du tractus gastro-intestinal.

L'apparition de ces effets secondaires dépend de la dose du misoprostol et de sa fréquence d'administration d'où l'intérêt des doses faibles qui réduisent ces effets.

Dans l'étude de A.Calder (32) comparant le misoprostol et la dinoprostone, on retrouve une augmentation du taux des nausées et des vomissements dans le groupe dinoprostone par rapport au misoprostol avec des incidences de 13% VS 20% et 18% VS 23% respectivement, par contre le taux de diarrhée était similaire dans les deux groupes avec une incidence de 1%.

Dans notre série, la survenue de vomissement a été noté chez deux patientes soit 1,72%, cette fréquence est basse par rapport à celle rapportée par A. Calder(32) et Olimpio(37) qui est de 18% et 5,9% respectivement, par contre elle est proche de celle rapportée par Osman(44) qui est de 2%.

### **2. Hypercinésie utérine:**

L'hyperactivité utérine, risque majeur de tout déclenchement artificiel du travail, a suscité un intérêt considérable de la part des auteurs qui ont étudié l'induction du travail par misoprostol.

Bien que l'incidence de l'hypercinésie utérine est communément considérée comme augmentée après l'administration du misoprostol, la plupart des études récentes comparant le misoprostol à la dinoprostone ne montrent pas de différence significative dans la survenue de cette complication comme le confirme la méta analyse de Austin et Sanchez Ramos (12) comparant onze essais cliniques randomisés, qui trouve des taux similaires de tachysystolie entre les deux médicaments.

Dans notre série, aucun cas d'hypercinésie de fréquence n'a pas été signalé.

Auteurs	Protocole	Hypercinésie utérine%
A Nigam 2010 (34)	25ug / 4h max 100ug	0
A Nigam 2010 (34)	50ug / 4h max 200ug	1,67%
AA Calder 2008 (32)	25ug / 4-8h max 100ug	3%
M Prager 2008 (35)	25ug / 4h max 150ug	3%
T C Tan 2010 (36)	Une seule dose de 25ug	3,5%
B Olimpio 2010 (37)	25ug / 6h max 150ug	1,7%
Osman 2010 (44)	Une seule dose de 50ug	2%
S Ozkan 2009 (38)	50ug / 4h max 250ug	3,6%
<b>Notre série</b>	25ug / 6h max 100ug	0

**Hypercinésie utérine**

Il faut prêter une attention particulière aux hyperstimulations, dont les différentes définitions adoptées, les méthodes de surveillance du travail, la variabilité d'effectifs des populations étudiées et des indications du déclenchement expliquent la divergence dans l'incidence de cette complication d'une série à l'autre, c'est un syndrome qui met en jeu le pronostic fœtal et impose une extraction fœtale de toute urgence.

Toutefois, la fréquence de cette complication est significativement beaucoup plus élevée après des protocoles utilisant des doses élevées du misoprostol en comparaison avec la dinoprostone ou l'ocytocine, donc le risque d'hyperstimulation semble dépendant de la dose du misoprostol, chose qui peut être expliquée par des niveaux cumulatifs plus élevés avec les

doses fortes qui conduisent à la survenue d'hyperstimulation, ainsi avec la dose de 25ug / 6h par voie intra vaginale le taux d'hyperstimulation est moindre.

Dans notre série aucun cas d'hyperstimulation n'a été noté, chose qui peut être expliquée par l'absence de tocographie interne. Néanmoins, même en présence de cette technique, l'incidence du syndrome d'hyperstimulation utérine dans l'étude de A. Nigam(34) était nulle pour la dose de 25ug / 4h.

### **3. Rupture utérine :**

Le risque de rupture utérine concerne surtout les patientes ayant un antécédent d'utérus cicatriciel, par contre le misoprostol intra- vaginal est bien toléré en cas d'utérus non cicatriciel comme le confirme de nombreuses études cliniques malgré quelques cas de rupture utérine sur utérus sain après déclenchement par misoprostol rapportés dans la littérature sous forme de cas cliniques sans identification de pourcentage. (49)

Dans notre série aucun cas de rupture utérine n'a été noté ce qui rejoint les autres séries, à noter qu'on n'a pas déclenché sur utérus cicatriciel.

### **4. chorioamniotite :**

Le risque de survenue d'une chorioamniotite est souvent l'apanage des RPM ou des amniotomies réalisées précocement dans le but d'induire le travail.

Dans notre série, un seul cas de chorioamniotite compliquée de MFIU sur RPM de 35SA a été noté chez une patiente qui n'a consulté qu'après 26h de l'ouverture de la poche des eaux, ce risque de 0,88% est moins élevé que celui rapportée par Deborah(39) qui est de 3,2%.

### **5. Hémorragie de la délivrance :**

La définition de l'hémorragie du post partum adoptée depuis 1962, est la perte de plus de 500ml du sang après l'accouchement, une autre définition proposée par le collège américain des obstétriciens et gynécologues est le déclin du taux d'hématocrite de 10% après l'accouchement. Comme aucune de ces méthodes n'est systématiquement pratiquée pour le

diagnostic dans les salles de naissance, l'hémorragie de la délivrance reste clinique selon une évaluation approximative subjective de la perte du sang ainsi que son impact hémodynamique.

Une étude réalisée par Elsedek (46) ayant comme but d'évaluer objectivement la perte du sang après déclenchement par misoprostol en comparaison avec l'ocytocine chez 150 patientes à terme, en se basant sur la mesure du sang prélevé par une série d'aspirations et sur la mesure d'hématocrite avant et après l'accouchement.

Cette étude a objectivé que la perte du sang après induction par misoprostol est significativement plus élevée qu'après induction par ocytocine ( $573 \pm 207$ ml et  $473 \pm 154$ ml respectivement) et une différence entre l'hématocrite d'avant et d'après l'accouchement de  $6,9 \pm 3,04$  et  $4,83 \pm 1,74$  respectivement.

Cette étude rapporte une corrélation positive significative entre la perte du sang du post partum et le score initial du Bishop et une corrélation négative significative entre le même variable et la durée du travail dans les deux groupes, chose qui a été expliqué par la modification de l'expression adéquate de certaines molécules régulatrices comme l'ocytocine et ses récepteurs qui sont nécessaires au contrôle effectif de la perte du sang placentaire après l'accouchement au cours d'un travail non physiologique à progression rapide, en outre la glyco-génolyse excessive dans la zone du bas segment inférieur et du col, et la vasodilatation induite par le misoprostol interfèrent avec la rétraction efficace nécessaire pour l'arrestation du saignement après l'accouchement.

Donc la gamme du score du Bishop initial qui était de  $4,2 \pm 1,37$  et  $4,37 \pm 1,25$  pour le misoprostol et l'ocytocine respectivement, et la durée du travail significativement plus courte avec le misoprostol (7,18h vs 8,58h), expliquent les résultats obtenus avec ce dernier.

Comme la plupart des études étudiant l'induction du travail par misoprostol incluent des patientes avec un score de Bishop défavorable, elles rapportent un taux faible d'hémorragie de la délivrance comme l'étude d'Osman (44) dont l'incidence de l'hémorragie du post partum était de 1% et celle de Daoudi (4) qui était de 0%.

Une étude réalisée par A.Calder (32) comparant le misoprostol à la dinoprostone intra-vaginales, rapporte une incidence similaire d'hémorragie du post partum entre ces deux traitements de 15,8% et 15,2% respectivement.

Dans notre étude, aucun cas d'hémorragie de la délivrance n'a été noté

#### **K. Complications fœtales :**

##### **1. Virage du liquide amniotique :**

Dans notre étude, le taux de virage du LA était de 1,76%, ce taux est faible par rapport à ceux rapportés par la littérature, il a été noté chez deux patientes présentant une RPM de 24h et 26h, les deux patientes ont été césarisées.

<b>Auteur</b>	<b>Taux de virage du LA</b>
T.C Tan (36) 2010	10,4%
B.Olimpio (37) 2010	4,2%
Osman (44) 2010	12%
S.Ozkan (38) 2009	8,9%
<b>Notre série</b>	<b>1,76%</b>

#### **Pourcentage de virage du LA**

A.Calder (32), dans une étude randomisée, comparant le misoprostol intra-vaginal à la dose de 25ug/4-8h avec un maximum de 250ug à 3mg de la dinoprostone intra-vaginale par 6 heures avec un maximum de deux doses, ne trouve pas de différence concernant le taux du virage du liquide amniotique qui était respectivement de 15% et 14%.

Dans une autre étude de Prager (35) comparant le misoprostol intra-vaginal à la dose de 25ug/4h avec un maximum de quatre doses à la dinoprostone intra-vaginale à la dose de 2mg/4h avec un maximum de quatre doses, le taux du virage du liquide amniotique était élevé dans le groupe misoprostol par rapport au groupe dinoprostone (26% vs 22%).

Plusieurs études rapportent un taux élevé du liquide amniotique méconial avec le misoprostol, certains auteurs l'attribuent aux effets du misoprostol sur le tractus gastro-intestinal fœtal plutôt qu'un signe de souffrance fœtale.

Ce taux paraît en relation proportionnelle avec la dose du médicament, comme le montre l'étude de A.Nigam (34) comparant les doses de 25ug et 50ug du misoprostol intra-vaginal administré chaque 4h avec un maximum de quatre doses pour les deux protocoles, qui trouve un taux du virage du liquide amniotique de 15% et 21,7% respectivement. Peut être que la dose de 50ug cause des niveaux cumulatifs plus élevés qui peuvent conduire au passage du méconium.

## 2. Anomalies du RCF :

La plupart des études comparant le misoprostol à la dinoprostone, objectivent un taux d'anomalies du RCF moindre dans le groupe traité par misoprostol.

Auteurs	Pourcentage des anomalies du RCF	
	Misoprostol	Dinoprostone
A.A Calder (32) 2008	14,9	10,2
A.Deborah (39) 2008	39,7	38,3
S.Ozkan (38) 2009	10,7	0
A.Nigam (34) 2010	15	-
<b>Notre série</b>	14,15	-

Dans notre série, le pourcentage des anomalies du RCF était de 14,15%, ce pourcentage est faible par rapport à ceux rapportés par la littérature, mais ce taux peut être sous estimé, parce qu'on ne disposait pas d'un enregistrement continu pour toutes les patientes.

#### K. Complications néonatales :

Dans notre étude, l'état néonatal des enfants nés après déclenchement par misoprostol était satisfaisant, le score d'Apgar moyen à 1 min était de  $9,47 \pm 0,45$  et de 10 à 5min, ce résultat va dans le sens des données de la littérature, en effet la plupart des études randomisées ne retrouvent pas de conséquences néonatales néfastes de l'utilisation du misoprostol.

Concernant la morbidité néonatale, un seul nouveau-né a été hospitalisé en USIN pour omphalocèle soit un taux de 0,88%, il est décédé à la suite d'une infection néonatale.

Ce résultat, démontre l'excellente tolérance du produit, en effet et jusqu'à présent, aucune morbidité particulière imputable au déclenchement par misoprostol n'a été rapportée.

Auteur	Score d'Apgar moyen à 1 min	Score d'Apgar moyen à 5 min	Admissions en USIN en %
A.Nigam (34) 2010	8,34	9,1	0
Deborah (39) 2008	8	9	4,7
M.Prager (35) 2008	-	9,6	4
Osman (44) 2010	7,24	9,02	4
<b>Notre étude</b>	9,47	10	0,88

## K. Autorisation de mise sur le marché :

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 vu que les laboratoires Searle ne sont pas intéressés d'élargir son utilisation dans ce domaine vu que c'est une molécule de bon marché, en octobre 2000, ces derniers 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 usage hors AMM en cas de grossesse n'est plus interdit.(47)

Si son efficacité et son innocuité dans le déclenchement du travail à terme est proche de la dinoprostone, peut être même avec moins d'anomalies contractiles avec le misoprostol vaginal 25ug, il persiste des avantages à utiliser le misoprostol en terme du coût pharmacologique et de facilité de conservation sans réfrigération.

Pour des raisons cinétiques, de pratique et de sécurité, il serait intéressant de disposer d'une posologie et d'une forme galénique différente de celle actuellement disponible pour la gastro-entérologie, la mise au point d'un gel pourrait répondre à ce besoin. (7)

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 PGE 2 avant leur utilisation en routine, ainsi entre les premières publications et l'utilisation des PGE 2, vingt ans se sont écoulés, durant lesquels, la dose, le mode d'administration, les complications à type d'hypercinésie voire de rupture 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**

Le misoprostol (cytotec<sup>®</sup>) est un produit efficace et bien toléré sur le plan materno-fœtal et néonatal.

En effet notre étude a démontré ses avantages dans le déclenchement du travail en raccourcissant la durée du travail, le délai insertion accouchement par voie basse, la nécessité du recours à l'ocytocine et un taux d'accouchement par césarienne similaire à celui retrouvé dans les inductions par dinoprostone en plus de l'absence d'anomalies contractiles utérines avec une bonne tolérance fœtale.

L'administration d'une dose de 25ug toutes les 4 heures, nous parait un protocole adapté pour l'induction artificielle du travail dans des conditions obstétricales défavorables, cependant des études pharmacocinétiques et chimiques contrôlés et randomisées sont nécessaires avant d'intégrer définitivement cette molécule dans l'arsenal des méthodes d'induction du travail.

Son coût très modique et sa grande maniabilité feront son aucun doute du misoprostol l'un des produit de choix pour l'induction artificielle du travail.

# Résumés

## Résumé

Ce travail est une étude rétrospective portant sur 113 parturientes à partir de 28 semaines d'aménorrhée présentant une indication d'induction artificielle du travail jugée de nécessité, effectuée un service de gynécologie et d'obstétrique du CHU Hassan II de Fès, entre Janvier 2007 et décembre 2008.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'innocuité du misoprostol (cytotec<sup>®</sup>) (analogue de PGE1) comme inducteur du travail dans des conditions obstétricales défavorables (Bishop <6), le misoprostol a été administré en intra-vaginal à nos parturientes suivant le protocole de 1/8cp (25ug) toutes les 6 heures, avec un maximum de quatre doses (100ug). L'échec d'induction du travail par le misoprostol est défini comme l'absence d'entrée en travail 6 heures après la quatrième pose.

Vu les résultats de notre étude et leur comparaison aux données de la littérature, le misoprostol a démontré qu'il est un produit efficace avec un taux d'échec d'induction ne dépassant pas 4,42%.

Son utilisation a réduit le recours à l'ocytocine (17,69% des cas seulement), ainsi que le délai insertion accouchement par voie basse qui était de  $15,92 \pm 2,67$  heures et 40,7% des patientes ont accouché par voie basse en moins de 12 heures.

Le taux d'accouchement par césarienne était de 20,35%, ce taux ne diffère pas de celui retrouvé dans les inductions par la dinoprostone. La dose moyenne reçue du misoprostol était de 1,81 dose (45ug) avec un coût moyen par déclenchement de 0,82 DH.

Aucun cas d'hypercinésie utérine n'a été noté. La tolérance maternelle, fœtale et néonatale était jugée bonne et similaire à celle de la dinoprostone.

Nos résultats, joint à ceux de la littérature confirment l'excellente efficacité et la bonne tolérance du misoprostol intra-vaginal dans l'induction du travail chez les parturientes à terme ayant des conditions obstétricales défavorables.

## Summary

This is a retrospective study of 113 patients from 28 weeks requiring induction of labor, performed a service of Gynecology and Obstetrics in the university Hospital Hassan II of Fez, between January 2007 and December 2008.

Our study was undertaken to evaluate the efficacy, tolerability and safety of misoprostol (cytotec R) (PGE1 analogue) as an inducer of labor in the presence of an unfavorable cervix (Bishop <6), misoprostol was administered intra-vaginally, the patients received a 1/8 tablet (25ug) every 6 hours, with a maximum of four doses (100ug). The failure of labor induction with misoprostol is defined as the absence of entry into work 6 hours after the fourth pose.

Given the results of our study and compared to literature data, has shown that misoprostol is an effective product with a failure rate of induction does not exceed 4.42%.

Its use has reduced the use of ocytocine (17.69% of cases), and the interval from start of induction to delivery which was  $15.92 \pm 2.67$  hours and 40.7% of patients delivered within 12 hours.

The rate of cesarean delivery was 20.35%, this rate does not differ from that found in the dinoprostone induction. The average dose of misoprostol was 1.81 dose (45ug) with an average cost per trip to 0.82 dirhams.

No cases of tachysystole was observed. Tolerance maternal and fetal was considered good and similar to that of dinoprostone.

Our results, together with those in the literature confirm the excellent efficacy and tolerability of intra-vaginal misoprostol in labor induction at term for patients with unfavorable cervix.

## ملخص

إن هذا العمل هو دراسة ميدانية بصدد 113 امرأة حامل ابتداء من الأسبوع 28 للحمل تحتاج لمخاض محرض اصطناعيا . هذه الدراسة تمت بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس وذلك بين يناير 2007 وديجنبر 2008 إن الهدف من هذه الدراسة يتمثل في تقييم فعالية ، تقبل وعدم ضرر الميزوبروستول ( سيتوتيك ) كدواء محرض للمخاض في ظروف توليد غير ملائمة .

تلقت جميع المريضات الخاضعات للدراسة ثمن قرص أي ما يعادل 25 ميكروغرام عن طريق المهبل كل ست ساعات دون تجاوز 100ميكروغرام ، عرف فشل التحريض بعدم الدخول في المخاض 6 ساعات بعد تلقي أربع جرعات أي 100 ميكروغرام . تبعا للنتائج المحصل عليها وبالمقارنة مع الدراسات التي أجريت من قبل على الميزوبروستول يتبين انه دواء فعال لتحريض المخاض اذ لم تتعد نسبة الفشل 4.42 في المائة ، كما ان استعماله قلل من نسبة اللجوء إلى السانتوسينون الذي تلفته 17.69 في المائة من المريضات .

كما أن الميزوبروستول خفض المدة الزمنية الفاصلة بين تلقي الجرعة الأولى و الولادة الطبيعية التي كان معدلها  $2.69 \pm 15.92$  ساعة ، كما أن 40.7 في المائة ولدن طبيعيا في اقل من 12 ساعة . بلغ معدل الولادة القيصرية 20.35 في المائة ، وهذا لا يختلف عن المعدل المحصل عليه باستعمال الدينوبروتون .

أما معدل الجرعات المستعملة فكان 1.81 أي ما يعادل تكلفة 0.82 درهم لكل تحريض .

لم يسجل أي فرط حركي رحمي ، وقدرة تحمل الدواء كانت جيدة بالنسبة للام و الجنين ومماثلة لدينوبروتون .

إن نتائج دراستنا والدراسات السابقة تؤكد فعالية وتقبل الميزوبروستول كمحرض للمخاض في ظروف ولادة غير ملائمة .

# **Bibliographie**

1) JEAN MELCHIOR, JEAN LEVY, ROBERT MERGER.

Précis d'obstétrique, sixième édition, Elsevier Masson 1995.

2) P.ROZEMBERG, M.BERLAND, PHILLIP.

Ocytociques, déclenchement de l'accouchement. EMC 2006,

5-049-D-10 ; 5-049-D-26 ; 5-049-Q-10.

3) YVES LEFEVBRE, MD

Les prostaglandins. Canadian family physician; August 1975. Pages:103-105q

4) DAOUDI FZ.

Déclenchement du travail a terme par misoprostol etude prospective. THESE.  
Méd. Rabat. 2008. N° 97.

5) EL MARJANI MOUHSSIN.

Intérêt et critères de succès du traitement médical par misoprostol des fausses couches du premier trimestre de la grossesse ( à propos de 100 cas). Mémoire médicale 2008.

6) A.ARONSSON, C.FIALA, O.STEPHANSSON, F.GRANATH.

Pharmacokinetic profiles up to 12h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. Human reproduction vol.22, No 7 pp.1912-1918, 2007.

7) REBECCA ALLEN, MD, MPH, BARBARA M. O'BRIEN, MD.

- Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. Rev obstet gynecol. 2009; 2(3): 159–168.
- 8) ALISA B. GOLDBERG, MARA B. GREENBERG.  
Misoprostol and pregnancy. N Engl J Med, Vol. 344, No. 1.  
January 4, 2001.
- 9) C.V GARDIER, F.A MERABTENE, M-P COURNOT.  
Cytotec (misoprostol) au premier trimestre : doutes sur un effet malformatif. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 : 337–338.
- 10)JEAN BUENDIA.  
Encyclopædia universalis 2004 ; Les prostaglandines.
- 11)JODIE RAI, MD.  
Cervical ripening. , Washington University School of Medicine;  
Medscape's resource center, Aug 2008.
- 12)S. C AUSTIN, MD; L SANCHEZ-RAMOS, C. D ADAIR.  
Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert:a systematic review and metaanalysis.. Am J Obstet Gynecol 2010;202:624.e1–9
- 13)A.AUDRA, JC. PASQUIER.  
RPM avant 34SA- RPM à terme. EMC 2006. 5-072-B-10 ; 5-072-B-20.
- 14)STEINFELD,J,C.LENKOSKI,T.LERER, JOSEPH.R.  
Neonatal morbidity at 34–37 weeks: the role of ruptured membranes. Obstet Gynecol (99) PII S0029–7844 ;00257–4
- 15)JOELLE.M, GYNTHIA.G, WALDEMAR.C, PATRICK.S.  
Preterm premature rupture of membranes: is there an

optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 2005;105:12–7. 2005 by The American College of Obstetricians and Gynecologists.

16) HAUTE AUTORITE DE SANTE.

Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Recommandations professionnelles. Avril 2008.

17) MOZURKEWITCH, J CHILIMIGRAS, E KOEPKE.

Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 2009;116:626–636.

18) ERIC.W, S.SIMMONS, S.J.CARLAN

Prostaglandin E2 gel versus Misoprostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks. Vol. 99, NO. 2, February 2002

19) W.SAHRAOUI, S.HAJJI, M.BIBI, N.NOUIRA, H.ESSAIDI.

Prise en charge obstétricale des grossesses prolongées au delà de 41 semaines d'aménorrhée avec un score de Bishop défavorable. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2005 ; 34 : 454–462.

20) MOULAY HICHAM ACHRAF.

Induction du travail par misoprostol intra-vaginal dans les morts fœtales in utéro. Thèse médicale Casa. 1999. No 266.

21) KE. BOERS, C.VIGEN, D.BIJLENGA, VAN DER POST.

Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term : randomised equivalence trial. *BMJ* 2010; 341 : c 7087.

22) N.WINER, V.TSASARIS

Etat des connaissances : prise en charge thérapeutique de la prééclampsie. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2008. 37, 5–15.

23)XANVIER CODACCIONI.

Hydramnios, oligoamnios. EMC 2006. 5-021-A-10.

24)B.HADDAD, M.BEAUFILS, F.BAVOUX.

Prise en charge de la prééclampsie. EMC 2006. 5-036-A-20.

25)T.POTTECHER, D.LUTON, V.ZUPAN, M.COLLET.

Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de la prééclampsie.

Recommandations formalisées d'experts communes SFAR/ CNGOF/SFMP/SFNN.

Janvier 2009.

26)A.FOURNIE, LE DIGABEL, F.BIQUARD, C.VASSEUR.

Les indications obstétricales dans le diabète gestationnel : déclencher ou ne pas déclencher. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31(suppl. au n 6) : 4S21-4S29.

27)A.WEEKS, A.ALFIREVIC, A.FAUNDES, G.J HOFMEYR.

Misoprostol for induction of labor with a live fetus. International of gynecology and obstetrics (2007). 99; S194-S197.

28)OLIVIER, MICHEL.

Induction of labour for suspected fetal macrosomia. The Cochrane Collaboration 2009, Issue 2.

29)HORACE.R, YVES ROBILLARD, E.VERSPYCK, THOMAS.

Obstetric and neonatal outcomes in grand multiparity. ACOG. Vol 103, N 06, June 2004.

30)ZETEROGLU S, SAHIN HG, SAHIN HA.

Induction of labor in great grandmultipara with misoprostol. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.](#) 2006 May 1;126(1):27-32. Epub 2005 Aug 29.

31) BUSH MC, LSABA A, EDDLEMAN KA, SAPHIER CJ.

Is misoprostol safe for labor induction in twin gestations, *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Jan;19(1):35–8.

32) AA.CALDER, AD LOUGHNEY, CJ WEIR, JW BARBER.

Induction labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicenter, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *Br.J.Obst.gynec.* 2008,115:1279–1288.

33) WITOLD SZCZESNY & LEIV SANDVIK.

Pre-induction cervical ripening with 25ug and 50ug vaginal misoprostol in 181 nulliparous parturients. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine,* March 2009; 22(3): 265–268.

34) A. NIGAM M. MADAN M. PURI S. AGARWAL. SAGAR.

Labour induction with 25 micrograms versus 50 micrograms intravaginal misoprostol in full term pregnancies. *TROPICAL DOCTOR* 2010; 40; 53–55.

35) M PRAGER, E ENEROTH-GRIMFORS, M EDLUND.

A randomized controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction. *BJOR* 2008;115: 1443–1450.

36) T-C TAN, SY YAN, TM CHUA, A BISWAS, Y-S CHONG.

A randomised controlled trial of low-dose misoprostol and dinoprostone vaginal pessaries for cervical priming. *BJOG* 2010; 117:1270–1277.

37) OLIMPIO B, M FILHO, RIVALDO M, ALBUQUERQUE.

A randomized controlled trial comparing vaginal misoprostol versus foley catheter plus oxytocin for labor induction. *Acta obstetrician et gynecologica* 2010; 89: 1045–1052.

38)S OZKAN, E CALISKAN, E DOGER, I YUCESoy.

Comparative efficacy and safety of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert in labor induction at term: a randomized trial. Arch Gynecol Obstet 2009; 280: 19–24.

39)A DEBORAH, WING.

Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert. OBSTET GYNECOL 2008; 112:801–12.

40) G.PAPANOKOLAOU, N. PLACHOURAS, A. DROUGIA

Comparison of Misoprostol and Dinoprostone for elective induction of labour in nulliparous women at full term: A randomized prospective study. Reproductive Biology and Endocrinology 2004, 2:70.

41)L FONSECA, MD, HILIAIRE C. WOOD, MJ LUCAS.

Randomized trial for preinduction cervical ripening: misoprostol vs oxytocin. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:305.e1–305.e5.

42)S.SANTO, R.LURENCO, M.CENTENO, L.PARGANA.

Labor induction with 25–ug misoprostol vaginal capsules. Gynecol obstet invest 2009; 68:272–275.

43)J M DODD, CAROLINE A CROWTHER, J S ROBINSON.

Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. BMJ 2006;332;509–513.

44)OSMAN B, ALAA S.MAHMOUD, S OZDEMIR, A ACAR;

Induction of labor with vaginal misoprostol plus oxytocin versus oxytocin alone. International journal of gynecology and obstetrics 2010; 110:64–67.

45)LEO PEVZNER, MD, WILLIAM F, RAYBURN, PANELA R.

Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. Obstetrics & gynecology. Vol 114, No 2, Part 1, August 2009.

46)MSHE ELSEDEEK, EE AWAD, SM ELSEBAEY.

Evaluation of postpartum blood loss after misoprostol–induced labour. BJOG 2009; 116:431 – 435.

47)MARSDEN WAGNER.

Misoprostol induction and off–label use. Midwifery Today [Issue 67](#), Fall 2003.

48)EI FEKIH CHIRAZ, OUERDIANE NADIA, MREZGUIA.

[Rupture](#) prématurée des membranes à terme sur col défavorable. La Tunisie Médicale – 2009 ; Vol 87 ( n°09 ) : 703 – 706.

49)MICHAEL.F, MAZZONE, JONATHON WOOLEVER .

Uterine rupture in a patient with an unscarred uterus: a case study. Wisconsin Medical Journal 2006. Vol 105 No 2.

50)RESEAU PERINATALITE EN FRANCHE CONTE.

RPM et absence de chorioamniotite clinique ( $AG \geq 35SA$  et  $< 37SA$ ) : prévention du risque infectieux anténatal. DA 003–003. Date M à J : 20/1/2009.

51)CNGOF.

Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique. Décembre 2010.

52)CNGOF.

Retard de croissance intra–utérin. Item 21, module 2. MAJ 31/7/2006.