

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**INTERET DU MISOPROSTOL
DANS LE DECLENCHEMENT DU TRAVAIL A TERME
Etude prospective a propos de 160 cas**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur **ELMOUNTAHI Adil**
né le 24 Juin 1974 à Berrechid

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE**

Sous la direction de :
Professeur MELHOUF MY ABDELILAH

Juin 2011

SOMMAIRE

page

Introduction	1
Matériel et méthodes.....	4
I. Population d'étude	5
II. Critères de sélection.....	5
III. Stratégie du déclenchement	6
A. Bilan thérapeutique	6
B. Protocole du déclenchement du travail	6
C. Surveillance du travail	8
IV. Gestion des données et analyse des résultats	8
Résultats	10
I. Profil de la population d'étude	11
A. Age	11
B. Poids.....	11
C. Gestite.....	11
D. Parité.....	11
E. Antécédents médicaux.....	14
F. Antécédents gynéco-obstétricaux	14
II. Caractéristiques de la grossesse et bilan pré-thérapeutique	15
A. Suivi de la grossesse.....	15
B. Pathologie gravido-maternelle détectée en prépartum.....	15
C. Age gestationnel.....	15
D. Hauteur utérine	15
E. Estimation de la quantité du liquide amniotique.....	16
F. Etats des membranes amniotiques	16
G. Présentations fœtales	16
H. Biométrie fœtale	16

III. Indications du déclenchement du travail	17
A. Déclenchement d'indication fœtale	18
B. Déclenchement d'indication materno-fœtale.....	18
IV. Résultats proprement dits	19
A. Dose reçue de misoprostol	19
B. Thérapeutique adjuvante	19
C. Echec du déclenchement par misoprostol	20
D. Chronologie du travail.....	20
E. Modalités d'accouchement.....	22
F. Complications	23
1. Hyperactivité utérine.....	23
2. Complications fœtales au prepartum.....	24
3. Complications maternelles.....	24
G. Résultats néonataux	25
Discussion	27
Première partie : rappel sur l'induction spontanée et artificielle	
du travail	28
I. Induction spontanée du travail	28
A. Maturation cervicale	28
B. Déterminisme du déclenchement spontané	30
II- induction artificielle du travail	31
A. Indications.....	32
B. Contre-indications et précautions	32
C. Méthodes	33
Deuxième partie : étude analytique	36
I-Maturation cervicale et induction du travail.....	36
II- Dose du misoprostol	37
III- recours à l'ocytocine (syntocinon)	38
IV-Amniotomie.....	39
V- délai insertion-accouchement	40

VI- modalités d'accouchement	42
VII-hyperactivité utérine.....	43
VIII-complications fœtales.....	46
IX-complications néonatales	46
X-complications maternelles.....	46
XI-relation dose-effet	47
Conclusion	51
Résumés
Bibliographie.....

Liste des abréviations

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ATCD	: Antécédent
BCF	: bruits cardiaques fœtaux
CU	: contraction utérine
DFP	: disproportion foeto-pelvienne
DH	: Dirham
DLG	: Décubitus latéral gauche
FF	: Franc Français
GEU	: Grossesse extra-utérine
HU	: hauteur utérine
HTA	: Hypertension artérielle
HRP	: Hématome rétro placentaire
INN	: Infection néonatale
LA	: Liquide amniotique
MFIU	: mort fœtale in utero
(Moy+ -DS)	: Moyenne = ou - déviation standard
PDE	: poche des eaux
PG	: Prostaglandine
PTAI	: purpura thrombopénique auto-immun
RCF	: Rythme cardiaque fœtal
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
RPM	: rupture prématurée de membranes
SA	: Semaine d'aménorrhée
SFA	: Souffrance fœtale aigue
SNN	: Souffrance néonatale
TA	: Tension artérielle
VS	: Versus

Introduction

Il existe de nombreuses situations médicales et obstétricales nécessitant une introduction artificielle du travail. L'ocytocine par voie intraveineuse est couramment employée depuis de nombreuses années pour déclencher artificiellement le travail. Cependant, si le col est immature, il en résulte une dystocie cervicale, qui peut être une cause d'échec du déclenchement.

Telles conditions obstétricales défavorables suggèrent la recherche de méthodes de maturation cervicale avant d'induire le travail, en augmentant la ressemblance avec un accouchement naturel dans un délai de temps acceptable et sans induire des effets adverses materno-fœtaux ou néonataux.

Il est désormais bien admis que les prostaglandines présentent plus d'avantages que l'ocytocine, d'une part par leur action locale induisant une maturation cervicale nécessaire, et d'autre part par l'induction de l'activité myométriale qu'elles engendrent.

La dinoprostone, PGE₂ est actuellement la seule prostaglandine ayant l'AMM dans l'indication de déclenchement du travail sur col immature, mais son coût est onéreux, et certaines présentations posent des problèmes de conservation lors du stockage du fait de leurs instabilités à température ambiante.

Récemment, le misoprostol (cytotec), un analogue synthétique de la PGE₁, a été utilisé par voie vaginale pour l'induction du travail à terme ses avantages résident dans son coût modique et sa grande maniabilité ; il devait être, par conséquent, particulièrement intéressant et indiqué dans notre contexte pour l'induction du travail.

L'objectif principal de notre étude prospective ouverte était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'accessibilité du misoprostol intra vaginal dans le déclenchement du travail : les publications préliminaires sur ce sujet sont rassurantes conduisant à des résultats semblables à ceux obtenus avec la PGE 2.

Il nous a semblé intéressant dans un 2^{ème} temps de comparer les résultats de notre protocole à ceux de la littérature dans le but d'établir un régime optimal de déclenchement du travail par misoprostol pour plus d'efficacité et moins d'effets secondaires.

Matériel

&

Méthodes

I- Population d'études :

Notre étude est prospective ouverte. Elle concerne 160 patientes admises au service de gynécologie obstétrique 2 CHU HASSAN Fès (Pr. MELHOUF).

Pour déclenchement artificielle du travail d'indication médicale ou obstétricale.

La période d'étude s'étale sur 24 mois, du 2 Décembre 2008 au Décembre 2010

II- critères de sélection :

A -critères d'inclusion :

- Indication médicale ou obstétricale d'induction de travail.
- Score de bishop inf à 5.
- Age gestationnel sup. ou égal à 36 SA.
- Enregistrement du RCF normal.
- Accord préalable de la patiente.
- Les patientes ayant une grossesse gémellaire, une présentation de siège ou une suspicion de macrosomie sont exclues.

B- critères d'exclusion :

- Contre indication absolue de l'accouchement par voie basse
- Utérus cicatriciel.
- Malformation fœtales létales.
- MFIU (mort foetal in utero).
- Refus de la patiente.

III- stratégie du déclenchement

A- Bilan pré thérapeutique :

Ce bilan est fait au cours d'une courte hospitalisation dans le service des grossesses à haut risque (GHR), et comprend systématiquement :

-Un examen clinique minutieux : prise des constantes usuelles (poids, taille, pouls, température).

-Un examen obstétrical détaillé : BCF, HU, présentation fœtale, état du bassin, état de la PDE, évaluation du score cervical.

-Un bilan biologique standard : groupage Rh, glycémie, hémogramme, bilan rénal et hépatique.

-Une échographie obstétricale.

-Un monitoring obstétrical.

D'autres examens para cliniques sont demandés en fonction du contexte clinique (écho-Doppler, scanopelvimétrie...)

Pour les cas difficiles, les dossiers sont présentés à la réunion quotidienne du staff en vue de discussion de la stratégie de la prise en charge.

Une fois le déclenchement du travail décidé, le médecin informe la patiente sur le protocole du déclenchement et obtient son consentement oral.

B- Protocole du déclenchement du travail :

1-Misoprostol (cytotec)

Le misoprostol, analogue synthétique de la PGE1 et commercialisé sous le nom de Cytotec, se présente sous forme hexagonale, de couleur blanche ; chaque comprimé se compose d'une dispersion de misoprostol à 1°/dans l'hydroxypropylmethyl-cellulose correspondant à 200ug. Introduit sur le marché en

1987 par les laboratoires SEARLE pour ses propriétés de protection de la muqueuse gastroduodénale, son prix est de 197dhs pour un étui de 60 comprimés.

Le choix de la dose et du délai d'insertion donc de protocole nous a été dicté par les données de la littérature et par les contraintes du suivi du dit en rapport surtout avec les modalités et les moyens

De surveillance des parturientes .du reste, le manque d'expérience en matière de déclenchement par analogues de prostaglandines E1Cytotec, nous a incité à agir par tâtonnement en prenant le moins de risques possibles pour un maximum d'efficacité.

Dans notre protocole de déclenchement, une dose désigne un huitième de comprimé de Cytotec, soit 25 ug du misoprostol.

Le protocole débute par l'administration intravaginale d'une dose placée dans le cul de sac vaginal postérieur. Cette dose sera répétée au besoin toutes les 6h, jusqu'à l'obtention d'une activité utérine suffisante entraînant une progression de l'effacement et de la dilatation cervicale, sans dépasser 4 doses, soit 100 ug.

En cas d'apparition d'anomalies du RCF ou une hyperactivité utérine au décours du travail, le protocole sera interrompu et la parturiente placée en DLG, sous oxygénothérapie, avec éventuellement un traitement tocolytique sous surveillance étroite du RCF et de l'activité utérine. La décision et la voie d'extraction sont alors rediscutées.

Si le travail ne se déclenche pas 24h après le début du protocole (soit 6h après l'administration de la 4^{ème} dose), nous concluons à un échec de déclenchement par misoprostol et une perfusion d'ocytocine est installée en vue d'induire le travail. L'extraction par césarienne pour échec du déclenchement reste le dernier recours.

2-thérapeutique adjuvante :

a- ocytocine :

Une perfusion intraveineuse de syntocinon pour activer le travail est indiquée en cas d'hypocinésie contractile (moins de 3 CU/10min). La dilatation cervicale inf ou égal à 3cm doit être de mise.

b- Amniotomie :

L'amniotomie n'est réalisée qu'en cas de dystocie dynamique alors que la patiente est franchement en travail.

C -surveillance du travail :

Quand la phase active du travail est atteinte, la patiente est transférée en salle de naissance pour surveillance de travail et accouchement.

La surveillance du travail se fait selon les procédures habituelles :

- la prise des constantes hémodynamiques et de la température.
- L'établissement d'un partogramme.
- La surveillance de l'état fœtal par l'enregistrement du RCF.
- La surveillance de l'activité utérine basée sur la clinique et éventuellement la tocographie externe.
- La recherche d'effets adverses du traitement et l'évaluation du score d'Apgar à la naissance.

IV- gestion des données et analyse des résultats :

Les données requises par notre protocole de 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.
- La tolérance du produit.

- La chronologie du travail.
- Les modalités d'accouchement.
- Les complications materno-fœtales.
- Les résultats néonataux.

Ces informations sont recueillies par le médecin responsable de déclenchement au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites d'une façon rigoureuse dans une fiche de données préétablie qui sera rendue au médecin responsable de l'étude pour l'analyse des résultats.

Pour l'analyse statistique, les résultats sont exprimés en moyenne avec des déviations standards ou en pourcentage.

RESULTATS

I- PROFIL DE LA POPULATION D'ETUDE :

A- AGE : (fig.1)

L'âge moyen de la population étudiée est de 30 ans, avec des extrêmes allant du 18 à 42 ans.

Nous avons noté une prédominance de la classe d'âge comprise entre 25 et 35 ans (48%).

B- POIDS : (fig.2)

Le poids moyen de nos patientes est de 74 Kg, avec des extrêmes allant de 43 à 110 Kg.

La surface corporelle moyenne est de 1.8 m²

C- GESTITE : (fig.3)

La gentilé moyenne est de 2.2 gestes.

Les primigestes représentent plus de la moitié de la population étudiée (51%)

D- PARTIE : (fig.4)

La parité moyenne est de 2 pares.

Notre étude concerne 121 primipares, soit un taux de 75%.

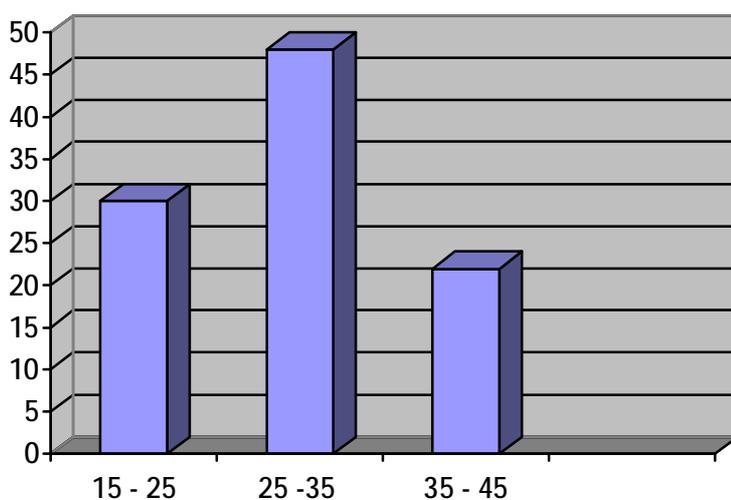


Fig1 : Répartition de l'âge de la population étudiée

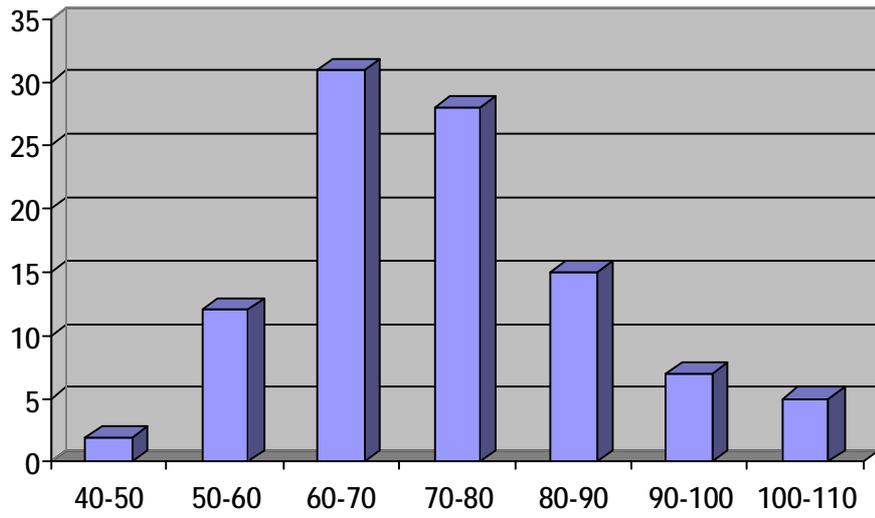


Fig.2 : Répartition du poids de la population étudiée

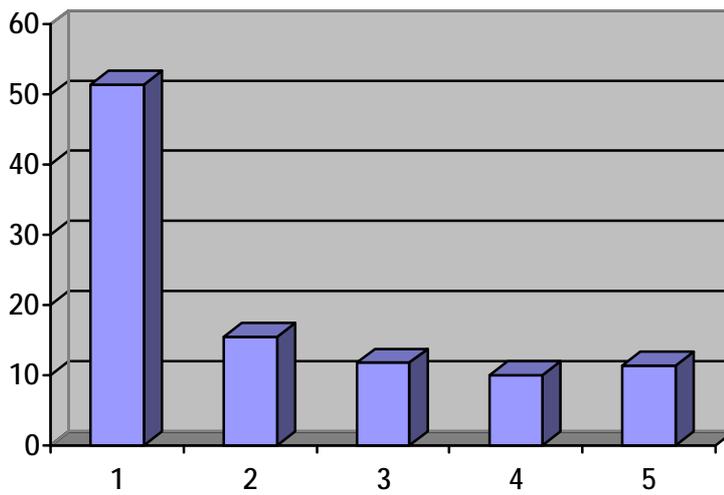


Fig.3 : Gentilé de la population étudiée

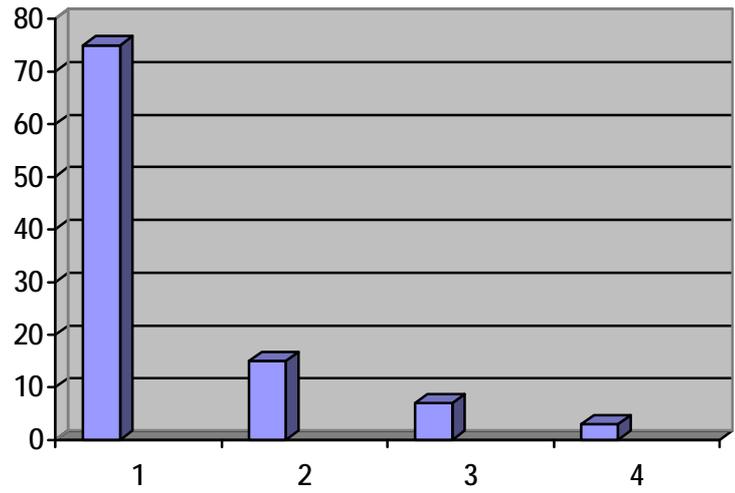
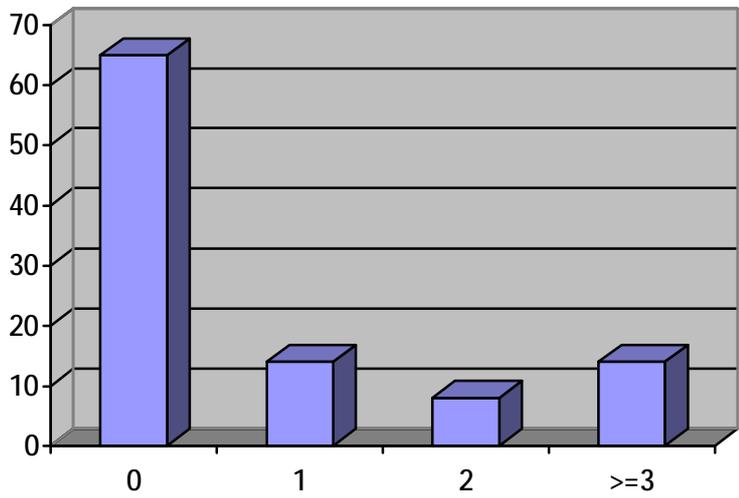


Fig.4 : Parité de la population étudiée

2. Parité :

La parité moyenne de la population étudiée a été de 0.84, notre étude a concerné 74 nullipares, soit un taux de 65.48%.



Répartition de la population selon la parité

3. Antécédents médicaux :

6 patientes ont été suivies pour une pathologie médicale chronique et une patiente ayant un antécédent de tuberculose pulmonaire déclarée guérie.

ATCD Médicaux	Nombre	Pourcentage %
HTA	2	1.25
Syndrome néphrotique	2	1.25
Diabète	2	1.25
Tuberculose	1	0.625
TOTAL	7	4.37

E-Antécédents gynéco-obstétricaux : (TabI)

Trente et une patiente (14%) ont eu au moins une fausse couche.

Nous avons relevé d'autres antécédents gynéco-obstétricaux chez 16 patientes (8%).

Tableau I : Antécédents gynéco-obstétricaux

ATCD Médicaux	Nombre	Pourcentage %
Fausse couches	31	14
Macrosomie	4	2
Infertilité	4	2
Pré éclampsie	2	1
GEU	2	1
Utérus myomateux	2	1
Kyste ovarien	2	1
TOTAL	47	22

II- Caractéristiques de la grossesse et bilan pré-thérapeutique :

A- Suivi de la grossesse :

Malgré le bas niveau socio-économique de nos patientes, deux grossesses sur trois sont suivies mais en fait souvent mal (moins de trois consultations prénatales).

B- Pathologie Gravi do-maternelle détectée en perpartum : tableau II

Tableau II : Pathologie détectée en perpartum

Pathologie	Nombre	Pourcentage %
Pré éclampsie	10	6.25
Diabète gestationnel	3	1.8
Pyélonéphrite	2	1.25
thrombophlébite	1	0.62
TOTAL	16	9.92

L'évolution de la grossesse a été marquée par la survenue d'une pathologie gravi do-maternelle dans 16 cas (9.92%) , représentée dans la majorité des cas par une pré-éclampsie.

C-Age Gestationnel :

L'âge gestationnel moyen est de 40.7 SA, avec des extrêmes allant de 36 à 43 SA.

Dans 56% des cas, l'âge gestationnel est \geq à 38 SA.

D- Hauteur utérine

La hauteur utérine moyenne est de 30 cm.

Dans 5 cas (3.12%), elle est jugée excessive, ≥ 34 cm, en rapport avec :

- L'hydramnios dans 5 cas.

E-Estimation de la quantité du liquide amniotique :

L'estimation échographique de la quantité du liquide amniotique est en faveur de :

- L'Oligoamnios modéré dans 14 cas (8.75%)
- Et l'hydramnios dans 5 cas (3.12%).

F-Etat des membranes amniotiques : Fig.5

98 patientes (61.25%) ont une PDE rompue, dont 90 (91.83%) au-delà de 24 heures.

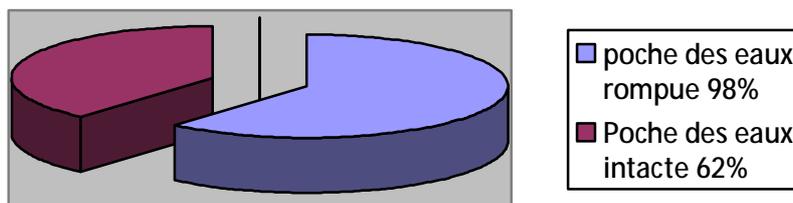


Fig5. Etat des membranes amniotiques

F-Présentations fœtales :

Une présentation céphalique est retrouvée dans 160 cas (100%)

G-Biométrie fœtale : Fig.6

L'échographie obstétricale a montré une biométrie fœtale en faveur :

- D'une eutrophie dans 152 cas (95%)
- D'une hypotrophie dans 8 cas (5%)

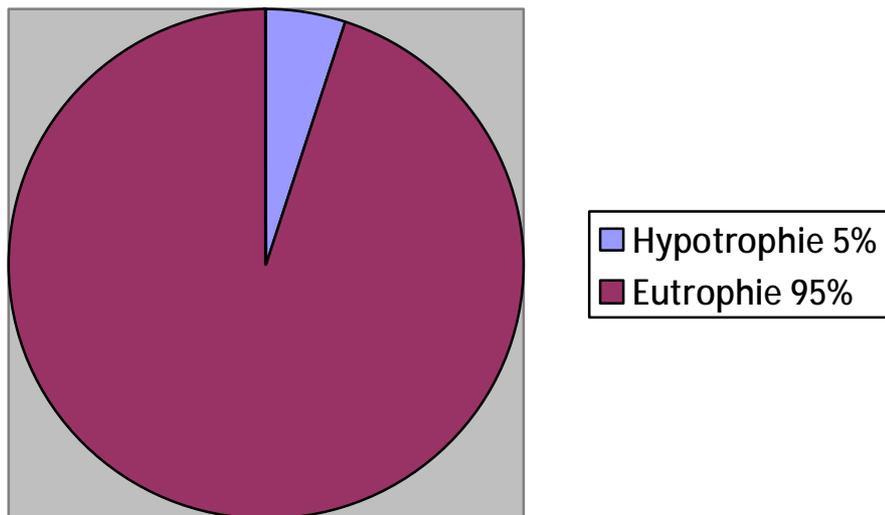


Fig. 6 : Biométrie fœtale

III- Indications du déclenchement du travail :

Schématiquement, nous avons classé les indications de déclenchement en deux groupes (fig.7) :

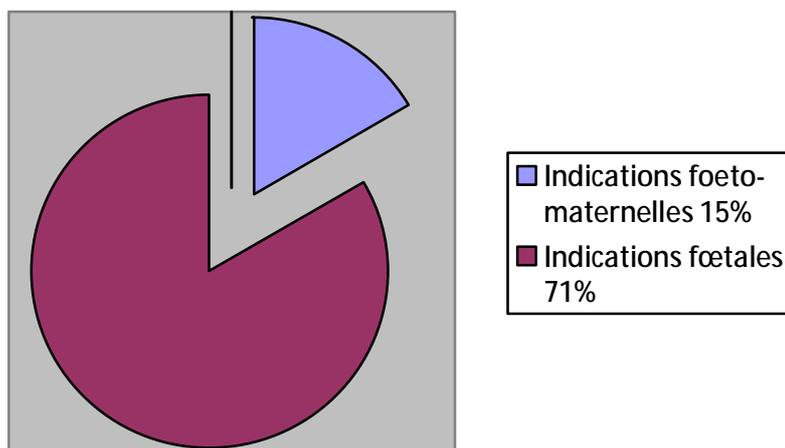


Fig7 : Indications du déclenchement du travail.

A- Déclenchement d'indication fœtale (Tab III)

Ce groupe représente 135 cas, soit 85%.

Le dépassement de terme est retrouvé dans 59 cas (43.70 %).

Tableau III : Indications fœtales

Indications	Nombre	Pourcentage %
Dépassement de terme	34	25.18
RPM	78	57.77
Oligoamnios isolé	1	0.74
MFIV	20	14.81
RCIU Sévère isolé	1	0.74
Hydramnios+ anencéphalie	1	0.74
Suspicion de macrosomie	1	0.6
TOTAL	135	100

B- Déclenchement d'indication materno-fœtale : (Tableau IV)

Tableau IV : Indications materno-fœtales.

Indications	Nombre	Pourcentage %
Pré éclampsie	15	60
Diabète	07	28
HTA	03	12
TOTAL	25	100

Dans ce groupe, figurent 25 cas de déclenchement d'indication materno-fœtale (15%)

La pré éclampsie représente l'indication prédominante.

C- Déclenchement d'indication maternelle :

Le déclenchement d'indication maternelle ne représente que 11 cas, soit 5% du total.

IV- Résultats proprement dits :

A- Dose reçue de misoprostol : (Fig. 8)

La dose moyenne reçue est de 1.3 doses, soit 66 ug de misoprostol.

Le coût moyen par déclenchement est de 0.6 FF, soit 1Dh

34% de nos patientes ont nécessité deux doses pour l'induction du travail.

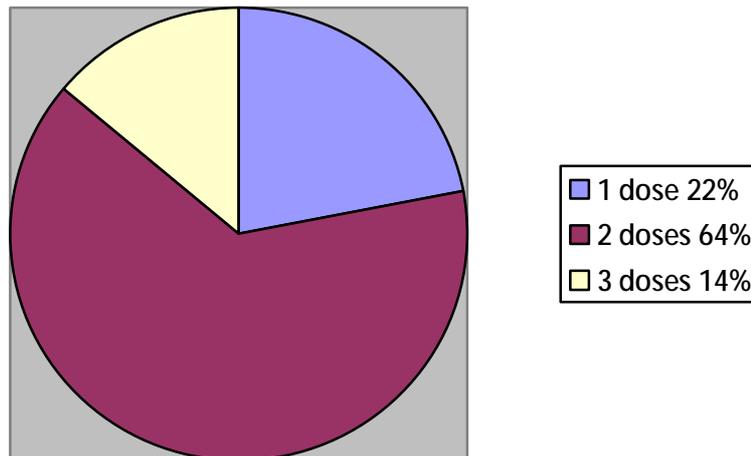


Fig8 : Nombre de doses reçues du misoprostol.

B- Thérapeutique adjuvante :

1- Utilisation d'ocytocine (syntonisons) :

Une perfusion intraveineuse de Syntonisons a été nécessaire chez 89 patientes, soit 55.6% : devant l'hypocinésie contractile (moins de 3 CU/10 mn) dans 35% des cas pour activer le travail, alors que la dilatation cervicale est ≥ 3 cm

2- Réalisation d'une amniotomie

une rupture artificielle des membranes a été réalisée dans 39 cas (18%) devant une dystocie dynamique.

C-Echec du déclenchement par misoprostol : Fig. 9

Nous définissons l'échec de l'induction du travail par misoprostol comme étant l'absence de stigmates du travail (apparition de 3 CU/10 mn et amélioration du score de Bishop) 6 heures après l'administration de la 4^{ème} dose, soit 24h après le début du protocole.

Nous avons eu 21 cas d'échec, soit 13.12% des patientes. Toutes les patientes ont été césarisée.

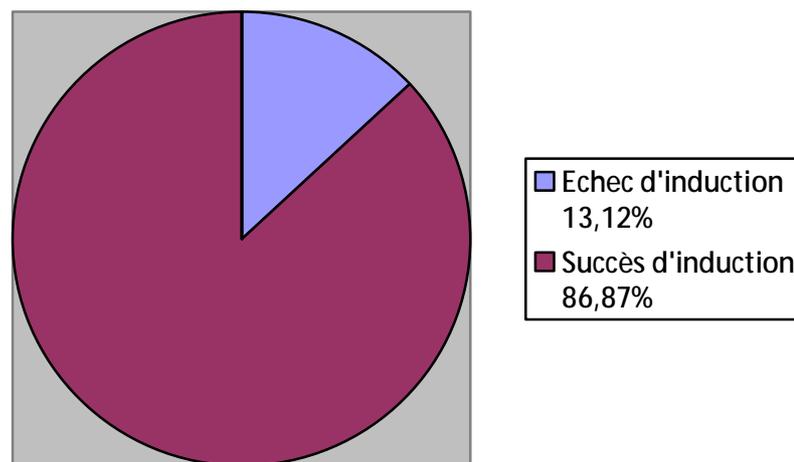


Fig9 : Echec d'induction par le misoprostol

C- Chronologie du travail :

1- Délai entre le début du protocole et l'entrée en phase active du travail :

Le délai moyen entre le début du protocole et l'entrée franche en phase active du travail est de 8.1 = ou - 5.3 h.

2- Délai entre le début du protocole et la rupture de la PDE :

Le délai moyen entre l'insertion de la 1^{ère} dose du misoprostol et la rupture spontanée ou artificielle de la PDE est de 10.6 + ou - 8.9 h

3- Délai entre le début du protocole et la naissance

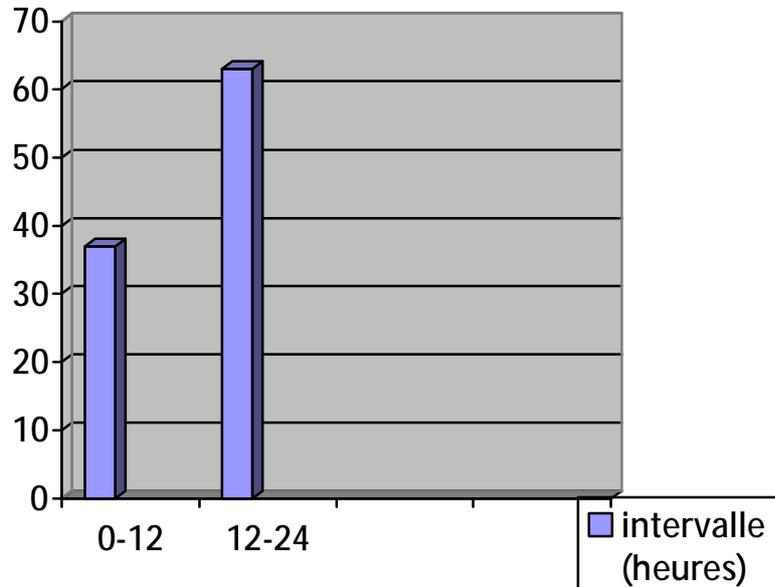


Fig10 : Pourcentage d'accouchement en fonction du temps

Le délai moyen entre l'administration de la 1^{ère} dose du misoprostol et la naissance est de 14 = ou - 12h.

La majorité des patientes déclenchées a accouché en moins de 24h (63%).

4- Délai entre le début du protocole et l'accouchement par voie basse :

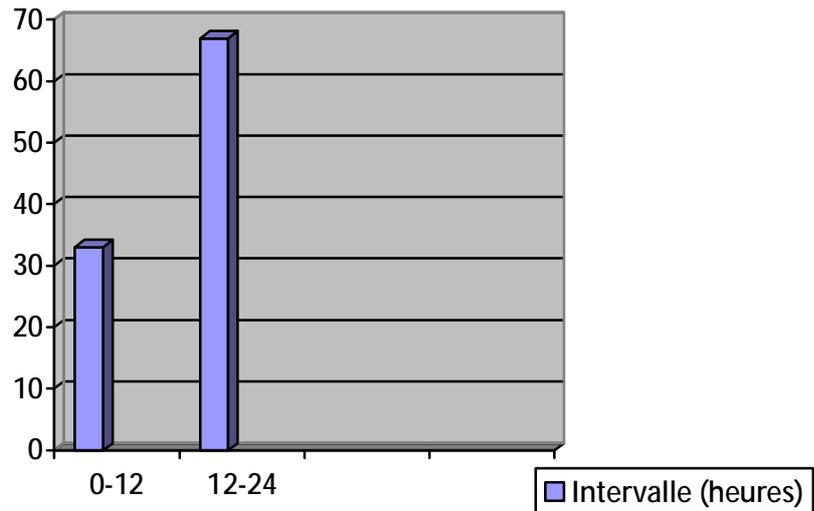


FIG.11 : Pourcentage d'accouchement par voie basse en fonction du temps

Le délai moyen entre l'insertion de la 1^{ère} dose du misoprostol et l'accouchement par voie basse est de 13.3 + ou- 11.1h.

La majorité des naissances par voie basse a eu lieu dans un délai inférieur à 24h (67%).

D- Modalités d'accouchement : Fig. 12

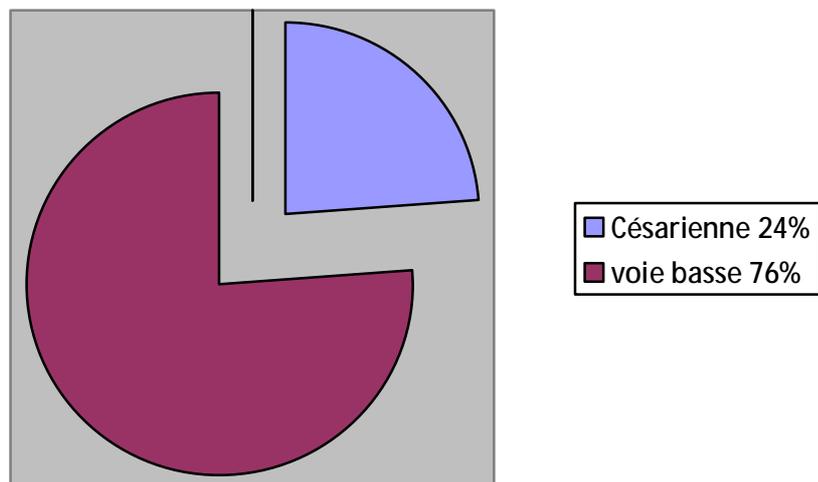


Fig. 12 : Modalités d'accouchement

Tableau VI : Accouchement par voie basse

ACC. Par voie basse	Nombre	Pourcentage (%)
Spontané	94	70
Instrumentale	27	22
TOTAL	121	100

L'accouchement par voie basse a eu lieu dans 121 cas, soit un taux de 76%.

Le recours à une extraction instrumentale a été jugé nécessaire dans 27 cas, soit 22%, devant l'apparition d'anomalies du RCF ou le retard d'expulsion.

3- Accouchement par césarienne

Tableau VII : Indications de la césarienne

Indications	Nombre	Pourcentage (%)
Anomalies du RCF	13	33.33
DFP	3	7.69
Présentation de front *	1	2.56
Suspicion d'HRP	1	2.56
Echec du déclenchement	21	53.84
TOTAL	39	100

*Non diagnostiquée initialement

L'accouchement par césarienne a été indiquée dans 39 cas soit un taux de 24%

La suspicion de SFA, devant les anomalies du RCF et l'échec de déclenchement représente les indications les plus fréquentes : 34 cas (87.17%)

F-Complications :

1- Hyperactivité utérine

Nous adoptons comme définitions :

Hypercinésie utérine : un nombre ≥ 5 contractions utérines /10mn sans altération du RCF.

Syndrome d'hyperstimulation : une hypercinésie ou une hypertonie utérine associée à des anomalies du RCF.

Nous avons eu 5 cas d'hyperactivité utérine, soit 3.12% :

- L'hypercinésie utérine dans 3 cas, soit 1.8%
- Et le syndrome d'hyperstimulation dans 2 cas, soit 1.25%

2- Complications fœtales du perpartum :

a- Virage du liquide amniotique :

Lors de la surveillance du travail, nous avons constaté un virage du liquide amniotique dans 3 cas (1.87%).

b- Anomalies du RCF :

Lors du travail, la surveillance de l'état fœtal par monitoring du RCF a montré 13 anomalies, soit 8.12%.

Les décélérations variables ont été notées dans presque la moitié des cas. L'association d'au moins 2 anomalies a été observée dans 10 cas. Nous avons noté 3 RCF a réactifs, mais tous associés à d'autres anomalies.

3- Complications maternelles :

Tableau VIII : complications maternelles

Complications	Nombre	Pourcentage (%)
Effets secondaires du misoprostol	4	2.5
Chorioamniotite-endométrite	2	1.25
Hémorragie de délivrance	2	1.25
Hématome rétro placentaire	1	0.62
TOTAL	9	5.62

a- Effets secondaires du misoprostol :

On a noté des vomissements chez 4 patientes soit 2.5%, chez qui l'absence d'une étiologie expliquant les vomissements plaide en faveur d'une origine médicamenteuse.

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

b- Endométrite :

Nous avons noté 02 cas secondaires à une RPM.

c- Hémorragie de la délivrance :

Nous avons noté 2 cas secondaires à une inertie utérine ayant bien évolué sous traitement médical.

d- Hématome rétro placentaire :

Nous avons noté un cas compliquant une pré éclampsie ayant nécessité le recours à la césarienne avec extraction d'un nouveau-né d'APGAR 7/10 à 1mn rapidement passé à 10/10.

Nous n'avons noté aucun décès maternel ni rupture utérine. Aucune patiente n'a nécessité une hystérectomie d'hémostase ni une transfusion sanguine.

G- Résultats néonataux :

Les 160 patientes ont donné naissance à 160 nouveau-nés.

Nous avons apprécié les résultats néonataux par l'étude du poids de naissance. L'évaluation du score d'APGAR à 1mn et à 5mn, ainsi que la morbidité et la mortalité néonatales.

1- Poids de naissance :

Le poids moyen de naissance est de 3400g.

Macrosomie (poids \geq 4000g) : 35 nouveau-nés, soit 15.6%.

L'hypertrophie (poids \leq 2500g) : 8 nouveau-nés, soit 5%

2- Score d'APGAR à 1 mn et à 5 mn :

Tableau IX : Score d'APGAR à 1 mn et à 5 mn

Score d'APGAR	1mn		5mn	
	Nombre	%	Nombre	%
>=7	152	95	160	100
4 - 7	8	5	0	0
<=3	0	0	0	0

8 nouveau-nés avaient un score d'APGAR à 1mn inférieur à 7 ayant nécessité une réanimation en salle du travail, mais aucun n'a gardé un score inférieur à 7 après 5 mn de vie.

3- Morbidité néonatale :

Tableau X : Morbidité néonatale

Morbidité néonatale	Nombre	Pourcentage (%)
INN	8	3.6
SNN	4	1.8
Ictère néonatal	2	0.9
TOTAL	14	6.3

Nous avons transféré 14 nouveau-nés, soit 6.3% en unité de soins néonatalogiques.

a- Suspicion d'INN :

8 nouveau-nés ont été transférés pour suspicion d'INN devant la survenue d'une Chorioamniotite compliquant une RPM. Le bilan biologique et bactériologique est pathologique chez 6 nouveau-nés et normal chez les 2 autres. La durée moyenne de leur hospitalisation est de 5 jours.

b- Souffrance néonatale :

4 nouveau-nés ont été transférés pour souffrance néonatale, leur évolution est favorable sous simple oxygénothérapie, la durée moyenne de leur hospitalisation est de 2 jours.

c- Ictère néonatal :

2 nouveau-nés ont développé un ictère néonatal précoce dont le bilan étiologique est négatif, et ayant bien évolué sous photothérapie.

Discussion

Première partie : rappel sur l'induction spontanée et artificielle du travail :

Même si le déterminisme de la maturation du col est encore obscur. Il est à présent généralement admis que les modifications du tissu conjonctif précèdent l'apparition de l'activité utérine. Une meilleure connaissance de ce processus actif devrait permettre d'appréhender les mécanismes même du déclenchement spontané du travail et de mieux maîtriser l'induction artificielle du travail.

I-INDUCTION SPONTANEE DU TRAVAIL :

A-MATURATION CERVICALE :

1-Aspects histologiques et biochimiques du col utérin:14 39 49

Le stroma cervical est essentiellement formé de tissu conjonctif. Le tissu musculaire lisse ne se présente que moins de 10 prc de la masse tissulaire totale.

Ce tissu conjonctif est constitué de trois types d'éléments :

- des cellules, essentiellement des fibroblastes intervenant dans le métabolisme du collagène.
- Des fibres de collagène, d'élastine et de fibronectine, mais c'est la trame collagénique la plus prépondérante qui est responsable des propriétés mécaniques du col utérin.
- Une substance fondamentale composée essentiellement des glycoprotéines de structure et de protéotycanes avec leur fraction glycanique, les
- glucosamine-glycanes de ce stroma.

Ce système est riche en un équipement enzymatique impliqué dans le métabolisme de ce tissu.

2- modifications histologiques et biochimiques liées à la maturation

cervicale : 11 13 14 16 45 46 53

La maturation cervicale tient à des modifications dans la structure et la composition biochimique de tissu conjonctif, ces changements étant décelables plusieurs semaines avant terme.

Histologiquement, on observe une augmentation de la vascularisation, un afflux de polynucléaires et de mastocytes, et une multiplication de fibroblastes.

Les études ultra structurales montrent une dispersion de la trame collagénique, les fibres deviennent plus fines et quasiment isolées.

Au plan biochimique, on assiste à une activité enzymatique accrue avec dégradation du collagène, une importante augmentation de la concentration des protéines de structure et d'acide hyaluronique responsable de l'hydratation accrue du col, ainsi qu'une diminution de la concentration des glycosamino-glycanes.

3- régulation de la maturation cervicale : 8 15 27 29 31 35 40 53

La maturation cervicale résulte très probablement d'une régulation endocrinienne coordonnée mettant en jeu essentiellement les hormones stéroïdes et les prostaglandines.

Les oestrogènes semblent avoir un rôle important dans la maturation cervicale, leur application locale chez la femme en fin de grossesse est capable d'accélérer la maturation du col et d'induire un accroissement de sa désensibilisé.

La progestérone s'oppose à la dégradation du collagène et réduit les effets des oestrogènes. L'administration de la mifépristone (substance anti-progestérone puissante) permet d'induire le travail.

Concernant le rôle de la relaxine dans ce processus, il n'y a pas d'évidence convaincante dans l'espèce humaine malgré quelques études montrant l'induction de modifications cervicales en pratique clinique.

Les prostaglandines, produites par le chorion, les caduques et le myomètre, sont les principaux agents capables d'induire in vivo et in vitro des modifications biochimiques du col, comparables qualitativement et quantitativement à celles de la maturation physiologique. Leur utilisation, plus particulièrement les PGE2, permet une maturation cervicale indépendante de leur effet sur la concentration utérine.

4- techniques d'appréciation de la maturation : 7 12 34

De nombreuses méthodes cliniques d'étude des paramètres physiques du col ont été proposées, la plus répandue est celle décrite par Bishop.

Ces méthodes, imprécises et subjectives, gardent un intérêt fondamental en l'absence d'une mesure objective, pratique et reproductible des caractéristiques du col.

B-DETERMINISME DE DECLENCHEMENT SPONTANE DU TRAVAIL : 6 14

26 29 30 34 36 44 48 53

Outre les changements déjà décrits au niveau de col, le myomètre subit lui aussi d'importantes modifications histologiques et biochimiques dépendantes en grande partie des mécanismes impliqués dans la maturation cervicale décrits ci-dessus. On note une hyperplasie et une hypertrophie liées notamment à l'augmentation des protéines contractiles : l'actine et la myose.

Les relations intracellulaires se modifient par l'intermédiaire des gap-Junction afin de coordonner la contraction utérine. On assiste à une augmentation de la réceptivité à l'ocytocine par multiplication du nombre de récepteurs. Il en résulte que l'utérus, qui était en état de quiescence au cours de la gestation, devient propice à un état contractile.

Bien que la compréhension des médicaments d'initiation du travail dans l'espèce humaine reste très imparfaite, certaines avancées significatives ont vu le jour ces dernières décennies. La principale d'entre elles, est certainement la mise en

évidence du rôle fondamental des prostaglandines dans le déroulement normal du travail. La levée à terme de l'inhibition liée au – bloc progestéronique – proposé par CSAPO n'est pas étayée chez la femme par diminution du taux de la progestéronémie. Cependant, l'efficacité des produits à action anti progestative dans l'induction du travail semble confirmer l'importance de ce mécanisme. Plus récemment, la mise en évidence des facteurs contenus dans le liquide amniotique influençant la production des prostaglandines par les membranes ovulaires, semble confirmer le rôle du fœtus dans l'induction du travail ; d'autres facteurs de la réponse immune maternelle semblent être impliqués.

Le travail se caractérise par l'apparition de contractions utérines intenses, régulières et coordonnées, qui affectent de façon synchrone l'ensemble des cellules musculaires lisses du myomètre ; ainsi, deux échelons sont nécessaires : l'un au niveau cellulaire caractérisé par le glissement des filaments d'actine entre ceux de la myosine faisant intervenir des transferts ioniques inter membranaires, l'autre au niveau de l'organe nécessitant la synchronisation de la contraction des cellules musculaires, assurée par la présence des gap-Junction.

Ces phénomènes sont soumis à une régulation complexe essentiellement hormonale, le contrôle nerveux n'a qu'un rôle secondaire.

II-INDUCTION ARTIFICIELLE DU TRAVAIL :

L'induction artificielle du travail consiste à stimuler l'activité utérine avant sa survenue spontanément dans le but d'accomplir l'accouchement.

Il convient de distinguer d'une part, l'induction envisagée pour des motifs de convenance –dite de principe- et d'autre part, l'induction réalisée sur l'indication médicale seule qui fera l'objet de ce chapitre.

A- INDICATIONS : 3 18 20 28 50

L'induction de l'indication médicale est envisagé »e chaque fois qu'il y a un risque pour la mère et/ ou le fœtus lors de la poursuite de la gestation. L'analyse de la relation risque/ bénéfice est nécessaire avant tout déclenchement de travail.

Les indications ne sont pas limitées, incluant les situations foetales et / ou maternelles suivantes :

- les grossesses prolongées.
- Les syndromes vasculo-rénaux.
- Les ruptures prématurées de membranes et les Chorioamniotite.
- Les pathologies maternelles (diabète, cancer évolutif, cardiopathie décompensée...)
- Les MFIU et malformations foetales létales.
- Et autres telles : RCIU . iso immunisation...
- **B-CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS : 3 12 18 28**

Les contre-indications absolues de l'induction du travail ne diffèrent pas de celles de l'accouchement par voie basse, ou une cause maternelle, foetales ou ovulaire impose la césarienne telles : les disproportions foeto-pelviennes majeures, la présentation transverse, le placenta prævia, l'infection génitale herpétique active... , cependant, certaines conditions obstétricales requièrent une attention particulière et ne constituent pas nécessairement une contre-indication de l'induction du travail telles :

- les grossesses multiples.
- Les présentations du siège.
- Les utérus cicatriciels.
- Les HTA sévères.
- les anomalies du RCF ne nécessitant pas l'extraction foetale d'urgence

Après s'être assuré de l'état et de la maturité fœtale, de l'existence d'une indication, et de l'absence de contre-indications, le choix de la technique du déclenchement sera fonction des conditions cervicales.

La surveillance stricte du travail induit est assurée par l'enregistrement en continu et simultanément du RCF et de l'activité utérine, en présence sur place de l'obstétricien et de l'anesthésiste.

C-METHODES :

La diversité des techniques de l'induction du travail nous offre le choix en fonction de l'indication mais surtout des conditions obstétricales, notamment le score cervical.

1- rupture artificielle des membranes : 5 12 24 28 37 56

L'amniotomie pratiquée isolément ou associée à une perfusion d'ocytocique, a été longtemps considérée comme une méthode de choix notamment par les auteurs anglo-saxons. Elle nécessite une accessibilité des membranes et une présentation bien appliquée pour réduire le risque de procidence du cordon.

Quand le col est immature, le taux d'échec de cette méthode irréversible dépasse 25%, exposant ainsi à un risque accru d'infections maternelles et fœtales.

L'amniotomie, entraînant une libération des prostaglandines et une sécrétion d'ocytocine, permet d'augmenter l'activité utérine. Actuellement, elle demeure un geste essentiel lors du déclenchement du travail par l'ocytocine ou les prostaglandines.

2-perfusion intraveineuse d'ocytocine : 12 25 28 41

La perfusion intraveineuse d'ocytocine synthétique (syntocinon) reste actuellement la technique de choix dans l'induction du travail à terme lorsque les conditions cervicales sont favorables ; aucune autre méthode n'ayant, montré sa supériorité par rapport à l'ocytocine dans ces cas. De plus, moins onéreuse, mieux contrôlable, elle présente moins d'effets secondaires.

La dose la plus usuellement utilisée est de 5ggt/min soit (0,5) ; le débit initial doit être faible puis augmenté progressivement par paliers jusqu'à l'obtention d'une utérine suffisante. Des dispositifs adaptant automatiquement le débit aux caractéristiques de l'activité myométriale ont été développés afin d'obtenir un débit constant et précis.

Les effets adverses de l'ocytocine sont dose-dépendante, dont le plus fréquent est la survenue d'une hyperstimulation utérine accompagnée de troubles du RCF ; complication qui peut être prévue par une surveillance étroite de l'activité utérine.

Les autres effets secondaires sont en rapport avec la structure moléculaire de l'ocytocine proche de celle de la vasopressine et peuvent conduire exceptionnellement à une intoxication à l'eau.

3-prostaglandines : 3 12 16 21 33 38 43 46 47 53 55

Dans de nombreuses situations où l'induction du travail est indiquée et le col est immature, le recours à des agents mûrissant le col est bien recommandé.

Dans ces conditions, les prostaglandines avec leur double impact sur la maturation cervicale et l'induction du travail ont prouvé leur supériorité intolérables, doit être abandonnée au profit des applications locales secondaires assez fréquents, n'a pas donné de résultats satisfaisants surtout quand le col est immature et n'a pas

fait preuve de sa supériorité par rapport à l'ocytocine quel que soit l'état du col contrairement à la PGE2.

La PGE2 est la plus utilisée à l'heure actuelle. Son efficacité dans la maturation cervicale est bien démontrée in vivo comme in vitro. Elle est utilisée essentiellement en applications locales, seule ou associée à d'autres méthodes.

La voie extra amniotique semble très efficace, mais n'est pas d'utilisation pratique et peu de publications ont concerné cette voie. Les voies vaginales et intra cervicale d'utilisation pratique sont les plus étudiées, avec des doses respectivement de 2-6mg et 0,2-0,5 mg.

KEIRSE, dans une méta-analyse sur l'évaluation de l'emploi de la PGE2 dans la maturation cervicale entre 1971 et 1990, note que les patientes ayant reçu des PG comparées à des patientes sous placebo ou sans thérapeutique ont un score de Bishop rapidement plus élevé, moins d'échec au déclenchement, moins d'accouchement par césarienne et moins de prescription de péridurale, avec des résultats néonataux comparables sur le plan morbidité et mortalité.

Avec les applications locales, les effets systémiques maternels sont négligeables, et la fréquence de l'hyperstimulation utérine de 1% dans la voie intra cervicale et de 5% en cas d'application vaginale.

Cette complication, si détectée et traitée à temps, ne s'accompagne pas d'effets néfastes ni sur le fœtus ni sur la mère.

Etre prévenue par une surveillance étroite de l'activité utérine. Les autres effets secondaires sont en rapport avec la structure moléculaire de l'ocytocine proche de celle de la vasopressine et peuvent conduire exceptionnellement à une intoxication à l'eau.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE ANALYTIQUE

Pour mener notre étude analytique à bon escient, nous avons revu toutes les publications sur l'induction du travail d'indication médicale ou obstétricale par misoprostol intra vaginal, en présence de conditions obstétricales défavorables, incluant uniquement les grossesses à terme et excluant les MFIU.

Si les premières études avaient pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité et la tolérance du produit, les études ultérieures, en plus de cet objectif se sont intéressées à la détermination de la dose optimale à utiliser, ce qui explique la diversité des protocoles adoptés.

I- MATURATION CERVICALE ET INDUCTION DU TRAVAIL

FLETCHER a conduit un essai randomisé en double aveugle, misoprostol vs placebo, pour établir l'efficacité de cette molécule dans la maturation cervicale et l'induction du travail. Utilisant une seule dose de 100 µg, il a évalué 12h après les modifications du score de Bishop et le pourcentage de recours à l'ocytocine pour induire le travail. L'amélioration du score cervical était significativement plus élevée dans le groupe misoprostol que dans le groupe placebo et le pourcentage de recours à l'ocytocine pour induire le travail était statistiquement moins important dans le groupe misoprostol. En utilisant le même protocole, cet auteur a comparé le misoprostol à la dinoprostone dans un essai randomisé, rapportant ainsi que le changement moyen dans le score de bishop était significativement plus important parmi les patientes recevant le misoprostol.

WING a réalisé une étude randomisée, comparant le misoprostol intra vaginal à la dinoprostone intra cervicale, incluant 275 patientes. La misoprostol a été utilisée à la dose 25µg/3H alors que la dinoprostone a été utilisée à la dose de 0,5µg/6H. Après avoir reçu le maximum de doses, 1,1 % des patientes du groupe misoprostol et de 63% du groupe dinoprostone avaient nécessité le recours à

l'ocytocine pour induire le travail. Le pourcentage des patientes césarisées pour échec de l'induction du travail était moins important dans le groupe misoprostol. Ces résultats, joints à ceux d'autres séries, témoignent de l'efficacité beaucoup plus élevée du misoprostol intra vaginal dans la maturation cervicale et l'induction du travail quel que soit le protocole utilisé.

Dans la série du CHRAIBI, l'induction du travail par misoprostol était efficace dans 95% des cas. Seules 11 patientes, soit 5% avaient nécessité, pour induire le travail, le recours au Syntocinon qui était efficace chez 10 parmi elles ; probablement par l'amélioration de leur score cervicale. Seule une patiente a été césarisée pour échec d'induction du travail.

II-DOSE DU MISOPROSTOL

Dans notre protocole, en utilisant une dose de 25µg/6H, la dose moyenne reçue était de 1,3 dose, soit 3µg du misoprostol et 64% de nos patientes avaient répondu à la 2^{ème} dose ; ce résultat est similaire à celui rapporté par WICKER en utilisant une dose de 25µg/6H (67%).

BUGALHO, dans sa première série incluant 404 patientes en utilisant une dose de 5µg/18H, a constaté que %des patientes avaient accouché après une seule dose ; et a confirmé ce résultat dans une seconde étude incluant 666 patientes.

CHUCK, en utilisant une dose de 50 µg/4H a noté que la dose moyenne nécessaire était de 1,8 doses et chez 51 % des patientes, une seule dose était suffisante pour induire le travail.

WING n'utilise que 25µg, mais /3H, la dose moyenne était de 2,6 doses et seulement 37% des patientes avaient besoin de 3 doses ou plus.

Nous remarquons que dans les protocoles utilisant 50µg ; la majorité des patientes avait répondu à la première dose.

Concernant le cout par déclenchement, tous les auteurs insistent sur le prix très modique du misoprostol par rapport à la dinoprostone(environ 200 fois plus cher).

III-RECOURS A L'OCYTOCINE(SYNTOCINON)

Tableau XIV : pourcentage de recours au syntocinon : misoprostol vs dinoprostone

Utilisation de l'ocytocine		
Auteurs	Misoprostol	Dinoprostone
MUNDLE	20	41
SANCHEZ RAMOS	22	-
FLETCHER	22	45
CHUCK	23	55
WING	33,8	65 ,7
TABOR	41	73
VARAKLIS	44,4	87,9
Notre série	55.6%	

Tous les essais randomisés comparant le misoprostol à la dinoprostone montrent une différence statistiquement significative de l'utilisation de l'ocytocine en faveur des patientes traitées par misoprostol.

Le pourcentage de recours au Syntocinon varie entre 20 et 55.6% selon les séries, et cela peut avoir deux explications :

- La première est que l'indication de l'utilisation de Syntocinon diffère selon les auteurs CHUCK et MUNDLE ne l'utilisent qu'en cas d'hypocinésie contractile en

phase active du travail alors que TABOR l'utilise dès que la maturation cervicale est acquise.

- La deuxième explication, c'est l'utilisation de protocoles très différents ; en effet, protocoles utilisant uniquement 25µg^{2H} ou 25µg^{3H}, le recours au Syntocinon est plus fréquent comparativement aux protocoles utilisant une seule dose de 100µg ou 50µg^{4H}.

Dans notre série, nous l'avons utilisé chez 55.6 % de nos patientes devant l'hypocinésie contractile dans 35 %des cas et devant l'échec de l'induction du travail par misoprostol dans 5 %des cas seulement.

IV-AMNIOTOMIE

Elle demeure un geste thérapeutique essentiel lors du déclenchement du travail par l'ocytocine ou les prostaglandines. La majorité des auteurs la réalise dès l'obtention d'une activité utérine suffisante tout en exigeant un minimum de dilatation cervicale et une présentation bien appliquée ; ainsi, elle permet d'augmenter l'activité utérine et de réduire la durée du travail spontané ou induit.

CHUCK, prenant en considération les résultats décrits par FRASER et COLL de l'amniotomie précoce, exige un col complètement effacé et une dilatation ≥ 3 cm.

BUGALHO et CHUCK rapportent une efficacité beaucoup plus élevée du misoprostol chez les patientes ayant une PDE rompue avant l'induction, jugée sur un délai induction accouchement plus court par rapport à la population globale étudiée. Cette constatation suggère que le pH alcalin n'interfère pas

avec l'action du misoprostol et si cela se confirme, l'amniotomie gagnerait à être réalisée très précocement.

Pour mieux évaluer les résultats de notre protocole de déclenchement par misoprostol, l'amniotomie n'a été réalisée qu'en cas de dystocie dynamique alors que la patiente est en phase active du travail.

V- DELAI INSERTION-ACCOUCHEMENT

Toutes les études contrôlées, ayant comparé le misoprostol à la dinoprostone, excepté celle utilisant une dose de 100µg, avaient montré une réduction significative du délai induction-accouchement par voie basse.

TABLEAU IV: Délai insertion -accouchement par voie basse en fonction du protocole utilisé.

Auteurs	Protocoles	Délai d'insertion-ACC voie basse
SANCHEZ RAMOS	50µg4H Max:600µg	11,0±7,3
CHUCK	50 µg4H Jusqu'à induction	11,4±5,9
TABOR	50µg4H Max:600µg	12,0±5,0
MUNDLE	50µg4H Max:800µg	12,5±9,8
WING	50µg3H Max:800µg	15,1±8,0
VARAKLIS	25µg2H Max:150µg	15,7±8,1
FLETCHER	100µg en 1 seule application	21,8±29,3
WICKER	25µg6H Max:75µg	37,6
NOTRE SERIE	25µg6H Max:100µg	

Avec notre protocole de 25µg de misoprostol/6H. le délai entre l'insertion de la 1^{ère} dose et l'accouchement par voie basse était de 13,3±11,1H proche de celui retrouvé dans les protocoles utilisant 50µg/4H. Les différents protocoles de misoprostol, 50µg/3H et 25µg/2H avec dose cumulative similaire, avaient mené à l'accouchement par voie basse dans un délai de 15,1±8,0H et 15,7±8,1H, respectivement. Des protocoles moins agressifs, une dose de 100µg en une seule application 23 ou 25µg/3H ou 25µg/6H avaient conduit à un accouchement par voie vaginale dans un délai plus long, cela nous suggère une réponse dose-dépendante.

MARGULIES, dans un seul essai prospectif ouvert, utilisant le misoprostol à la dose de 50µg/2H, rapporte que 73% des patientes avaient accouché en moins de 8H, dans notre série, 58% de nos patientes avaient accouché en moins de 12h.

WING, définissant le succès de l'induction du travail par la survenue de l'accouchement par voie basse dans les 24h suivant l'administration de la 1^{ère} dose, rapporte que 65%des patientes avaient achevé avec succès leur induction du travail par misoprostol, ce résultat est similaire à celui retrouvé dans notre série (67%).

VI-MODALITES D`ACCOUCHEMENT

**TABLEAU XVI : taux de césarienne en fonction des pays ,
misoprostol vs dinoprostone.**

Auteurs	Pays	Taux de césarienne	
		misoprostol	dinoprostone
FLETCHER	Jamaica	3,1	9,7
BUGALHO	Mozambique	8,7	
MUNDLE	Canada	13	10
WING	U .S.A	14 ,7	19,4
CHUCK	U.S.A	20	20
VARAKLIS	U.S.A	22,2	9,1
TABOR	U.S.A	25	24
NOTRE SERIE	MAROC	24%	

Toutes les séries comparant le misoprostol à la dinoprostone ne montrent pas de différence significative dans les modalités d'accouchement.

Le taux de césarienne après déclenchement du travail par misoprostol est de 3,1% à 25% variant essentiellement avec le taux global de césarienne d'un pays ; en effet, il atteint 25% dans les séries américaines alors qu'il est bas dans les séries du tiers monde.

Notre taux de césarienne de 24% plus élevé par rapport à celui de la littérature et par rapport au taux global de césarienne dans notre établissement , s'explique d'une part par l'inclusion des patientes ayant des conditions obstétricales beaucoup

plus défavorables, et d'autres part l'excès de prudence dans l'interprétation du RCF chez ces patientes à risque.

VII-HYPERACTIVITE UTERINE

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.

Les différentes définitions adoptées de l'hyperstimulation utérine, les méthodes de surveillance du travail, la variabilité d'effectifs des populations étudiées et les différents protocoles utilisés, expliquent la divergence dans l'incidence de cette complication d'une série à l'autre.

Toutes les séries, comparant le misoprostol à la dinoprostone, ne montrent pas de différence significative dans l'incidence de survenue d'une hypercinésie utérine ; exceptée la série de WING où cette complication est beaucoup plus fréquente dans le groupe misoprostol.

TABLEAU XVII: Hyperactivité utérine.

Auteurs	Protocole	Surveillance RCE/toco interne	Hyperstimulation	Hypercinésie
SANCHEZ RAMOS	50µg/4H max:600µg	+ / +	10,9	34
FLETCHER	100µg/une seule dose	- / -	9 ,4	?
WING	25µg/3H max:200µg	+ / +	5,8	17,4
MARGULIES	50µg/2H max:600µg	?	3 ,6	17
VARAKLIS	25µg/2H max:150µg	+ / +	2,7	2,7
CHUCK	50µg/4H INDUCTION	+ / +	2	?
NOTRE SERIE	50µg/H max:150µg	+ / -	1.25	1.8

?: Non précisé.

Dans notre série, l'incidence de 1.25% du syndrome d'hyperstimulation risque d'être sous-estimée du fait de l'absence de tocographie interne. Néanmoins, cette incidence est à rapprocher de celle de CHUCK et de VARAKLIS qui utilisent cette technique dans la surveillance de l'activité utérine.

Le syndrome d'hyperstimulation menace le pronostic fœtal et par conséquent, requiert une intervention urgente qui peut être l'extraction par la voie la plus rapide

ou la réduction de l'activité utérine par un traitement tocolytique et ablation du produit restant, associé à des mesures générales telles que la mise de la patiente en position de DLG et l'instauration d'une oxygénothérapie. En cas de doute sur l'état fœtal, une pH-métrie au niveau du scalp peut être réalisée.

Dans la série de MUNDLE, les résultats néonataux évalués par le score d'Apgar, l'analyse de la gazométrie du cordon et les critères de l'ACOG définissant l'asphyxie intrapartale ne révèlent aucun problème particulier lié à l'induction du travail par misoprostol.

Les résultats concernant le misoprostol et le syndrome d'hyperstimulation sont en accord avec ceux concernant la PGE2 et le syndrome d'hyperstimulation.

VIII-COMPLICATIONS FOETALES:

A-VIRAGE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE:

Le taux de 1.87% de virage du liquide amniotique dans notre série entre deux extrêmes ; celui de FLETCHER de 1.5% et celui de MUNDLE de 31,5% .

WING dans une étude comparative, misoprostol vs dinoprostone, ne retrouve pas de différence significative dans le taux de virage du LA ; alors que dans une autre publication, ce taux est nettement plus élevé dans le groupe traité par misoprostol.

B- ANOMALIES DU RCF :

Les anomalies du RCF dans la série de WING ont été notées dans 23,9% du groupe des patientes traitées par misoprostol et dans 31,1% du groupe traité par dinoprostone. Dans notre série, elle est de 8.12%

IX-COMPLICATIONS NEONATALES:

MUNDLE, dans une étude contrôlée comparant le misoprostol à une approche standard(dinoprostone+ ocytocine+ amniotomie), rapporte que l'incidence des complications néonatales était similaire dans les deux groupes et qu'aucun nouveau-né n'avait développé un syndrome de détresse respiratoire ou d'inhalation méconiale ou des troubles neurologiques évocateurs d'une asphyxie intrapartale répondant aux critères de l'ACOG.

TABLEAU XVIII: COMPLICATIONS NEONATALES.

Auteurs	Apgar<7à1mn %	Apgar<7à5mn %	Transfert en USI%	Ictère néonatal%	Inhalation méconiale%
WING	10,9	0	12,3	7,2	0,7
CHUCK	12	0	0	-	8
MUNDLE	15,3	1,8	0	0	0
VARAKLIS	19,4	2,8	0	-	-
NOTRE SERIE	5	0	6.3%	0.9	0

Notre étude ne met pas non plus en évidence d'effet nocif du misoprostol sur le plan néonatal. Ce résultat, joint à ceux des essais contrôlés, démontre l'excellente tolérance du produit, par ailleurs confirmée par le fait que, jusqu'à présent, aucune morbidité particulière ou mortalité périnatale imputables au déclenchement par misoprostol n'a été rapportée.

X-COMPLICATIONS MATERNELLES:

Sur le plan maternel, toutes les études cliniques confirment la bonne tolérance du misoprostol intra vaginal ; en effet, aucun événement indésirable grave (décès, rupture utérine, état de choc,...) n'a été rapporté.

Les effets secondaires systémiques à type de fièvre ou de symptômes gastro-intestinaux sont rares et très bien supportés sans aucune thérapeutique ; leur fréquence de 2.5% dans notre série est de 2.8 et 3.5 respectivement.

Le risque de survenue d'une Chorioamniotite ou d'une endométrite est souvent l'apanage des RPM ou des amniotomies réalisées précocement dans le but d'induire le travail. Ce risque de 1.25% dans notre série est moins élevé que celui rapporté par WING.

Le risque d'hémorragie de délivrance en cas de déclenchement artificiel du travail ne constitue pas un risque réel comme cela a été avancé par BREART et coll. ; CHUCK, dans une étude randomisée, rapporte un risque de 2% aussi bien avec le misoprostol qu'avec la dinoprostone. Dans notre série, nous avons noté deux cas d'inertie utérine ayant rapidement cédé à une perfusion intraveineuse de Syntocinon.

XI-RELATION DOSE-EFFET:

Il nous parait fondamental, même si difficile, d'établir une relation dose-effet ; fondamental car établir cette relation est synonyme de recherche de meilleure efficacité avec minimum d'effets secondaires ; difficile car outre que la recherche clinique et pharmacologique sur ce sujet n'est qu'à un stade de début, il y a une multitude de facteurs pouvant biaiser notre étude

analytique tels les différents dans la méthodologie de recherche d'un auteur à l'autre, la variabilité des effectifs de la population étudiée ainsi que le choix des critères d'inclusion des patientes.

Les deux paramètres qui nous semblent les plus importantes dans l'analyse de cette relation sont: le délai entre l'administration du produit et l'accouchement par voie basse reflétant l'efficacité du produit, et l'incidence de survenue d'une hyperstimulation utérine témoignant de la tolérance du produit. Hormis les facteurs pronostiques intervenant dans tout déclenchement artificiel du travail, notre analyse s'est limitée à l'étude de la sensibilité individuelle au produit, la dose initiale, le nombre de doses, l'intervalle entre les doses, ainsi que l'effet cumulatif éventuel des doses.

A-SENSIBILITE INDIVIDUELLE AU PRODUIT:

L'existence d'une sensibilité individuelle au misoprostol ne fait pas de doute puisque dans la même population et avec le même protocole, la plupart des patientes répondent à une seule dose, alors que les d'autres nécessitent le recours à des doses multiples ; en plus du fait que certaines patientes semblent avoir une parfaite sensibilité avancée devant une réponse myométriale prolongée excédant parfois 20H après l'administration du produit.

B-DOSE INITIALE:

En se basant sur les résultats de WING, l'efficacité et la tolérance du produit semblent dépendre de la dose initiale ; en effet, en étudiant deux régimes de 50µg/3H et de 25 µg/3H (doses initiales différentes, intervalles de temps fixes), WING rapporte que le délai insertion-accouchement par voie basse passe de $15,1 \pm 8H$ à $22,1 \pm 14,1H$ et l'incidence de l'hypercinésie

passé de 36,7% à 17,4%(soit une réduction de 50%) lorsqu'on utilise une dose de 25µg3H .

C-NOMBRE DE DOSES:

Compte tenu de la variabilité de la sensibilité individuelle et pour le maintien d'une continuité entre la maturation cervicale et l'induction du travail, il nous semble que les protocoles utilisant des doses répétées, auraient plus d'avantages par rapport aux protocoles n'utilisant qu'une seule posologie en une seule application. Mais globalement, le succès de l'induction du travail(accouchement par voie basse, dans un délai de temps acceptable) ne semble pas être influencé par un nombre plus important de doses ; en effet, chez les patientes nécessitant une multitude de doses, la probabilité d'avoir un accouchement par voie basse diminue.

D-INTERVALLE ENTRE LES DOSES:

La quasi-majorité des patientes requiert la 2^{ème} dose dans un délai de 6H après le début du protocole, et l'intervalle entre l'insertion de la 1^{ère} dose et la survenue de l'hypercinésie est de $5,1 \pm 2,4$ H.

En se basant sur ces résultats, un intervalle entre les doses de 6H nous semble de mieux adapté.

E-EFFET CUMULATIF DES DOSES:

En terme d'efficacité, les protocoles utilisant 50µg3H ou 25µg2H aboutissant à des résultats semblables aux protocoles utilisant 50µg4H ou 50µg6H (notre série).

VARAKLIS et WING, en réduisant la dose initiale et l'intervalle entre les doses, rapportent que la fréquence des hyperstimulations utérines reste inacceptable.

Ces résultats pourraient être expliqués par l'existence d'un effet cumulatif des doses.

A travers cette analyse de la relation dose-effet, il nous semble que le protocole de 25µg/6H pouvait être optimal dans l'induction du travail par misoprostol intra vaginal ; toutefois, des études complémentaires de la pharmacocinétique du produit nous paraissent nécessaires avant de pouvoir conclure définitivement.

CONCLUSION

Le misoprostol (Cytotec) est un produit efficace et bien toléré sur le plan materno-fœtal et néonatal. L'administration d'une dose de 25µg par voie vaginale toutes les 6H semble le protocole le mieux adapté pour l'induction artificielle du travail dans des conditions obstétricales défavorables. Cependant, des études pharmacocinétiques et cliniques contrôlées et randomisées sont nécessaires avant d'intégrer définitivement cette molécule dans l'arsenal des méthodes d'induction du travail.

Son cout très modique et sa grande maniabilité feront sans aucun doute du misoprostol l'un des produits de choix pour l'induction artificielle du travail.

RESUMES

Résumé

CE travail est une étude prospective portant sur 160 patientes à terme présentant une indication d'induction artificielle du travail jugée de nécessité, effectuée au service de gynécologie obstétrique II du CHU Hassan II de Fès, durant la période comprise entre Décembre 2008 et Décembre 2010.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'accessibilité du misoprostol(Cytotec) comme inducteur du travail dans les conditions obstétricales jugées défavorables (bishop inf. à 5). Le misoprostol a été administré en intra vaginal à nos patientes suivant le Protocole de 1/8 CP (25 micg) toutes les six heures avec un maximum de 4 poses (250 micro). L'échec d'induction du travail par misoprostol est défini par l'absence d'entrée en travail 24h après le début du protocole.

Ainsi il ressort de notre étude que :

- Le taux d'échec d'induction par misoprostol était de 7%
- Le recourt au syntocinon était nécessaire dans 40% des cas : dans 35% des cas devant l'hypocinésie contractile en phase active du travail.
- Le délai insertion accouchement par voie basse était de 14h et 75% des patientes ont accouché par voie basse en moins de 24h
- Le taux d'accouchement par césarienne était de 20%
- La dose moyenne reçue du misoprostol était de 0.75 CP.
- La fréquence d'hyperstimulation utérine était de 3%.
- La tolérance maternelle néonatale et fœtale était jugée bonne.

Nos résultats joints à ceux de la littérature confirment l'excellence efficacité et la bonne tolérance du misoprostol intra vaginal dans l'induction du travail chez les patientes à terme ayant des conditions obstétricales défavorables.

Cependant notre protocole gagnerait à être évalué suivant un protocole comparatif randomisé et en double aveugle avec un produit utilisé communément dans l'induction artificielle du travail à savoir le PGE2.

BIBLIOGRAPHIE

1–keirse MJNB,

prostaglandins preinduction cervical ripening: meta-analysis of worldwide clinical experience. J reprod Med 1993; 38:89-100.

2– Rayburn WF.

Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor : a critical analysis . Am J obstet gynecol 1989; 160:529-34.

3– Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. Br J obstet gynaecol 1993; 100:641-4

4– Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. intravaginal misoprostol versus dinoprostone as a cervical ripening and labor inducing agents. Obstet gynecol 1994; 83:244-7.

5– Chuck FJ,Huffaker J.

labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (prepidil gel): randomized comparison. Am J Obstet gynecol 1995;173:1137-42.

6– Bishop EH pelvic scoring for elective induction

Obstet gynecol 1964;24:266-8.

7– Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction . AM J obstet gynecol 1995;172:1811-6.

8– Sanchez ramos L, kaunitz AM,Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a metaanalysis. Obstet gynecol 1997;89:633-5.

9– Buser D, Mora G, Arias F,

A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. Obstet gynecol 1997;89:581-5.

10– Sanchez ramos L, Peterson DE, kaunitz AM, Delke I, Gaudier FL.

Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert : a randomized controlled trial. *Obstet gynecol* 1998; 91:401-5.

11– Mundle WR, Young DC.

Vaginal misoprostol for induction of labor a randomized controlled trial. *Obstet gynecol* 1996; 88:521-5.

12–Varaklis K, Gumina R, Stubblefied PG

. radomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for induction of labor at term. *Obstet gynecol* 1995;86:541-4.

13– Sanchez ramos L, kaunitz AM,Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, at al.

labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet gynecol* 1993; 81:332-6.

14– Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH.

A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction .*AM J obstet gynecol* 1995;172: 1804-10.

15– Kramer RL, Gilson GJ, Morrison DS, Martin D, Gonzales JL,Qualls CR.

A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor :safety and efficacy. *Obstet gynecol* 1997;89:387-91.

16– Carlan SJ,Bouldin S, O brien WF,

extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening :a randomized trial. *Obstet gynecol* 1997;90:911-5.

17– American college of obstetricians and gynecologists.

Fetal distress and birth asphyxia. A COG commite opinion n 137. Washington, DC: the amercican college of obstetricians and gynecologists, 1994.

18– Bennett BB, uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol.

Obstet gynecol 1997;89:832-3.

19– Curtis P., Evans., Resnick J.

Uterin hyperstimulation: the need for standard terminology.

J. Reprod. Med ;1978. 32:91-95.

20– DUFF P.

premature rupture of the membranes at term.

N. Engle. J. med ;1996 ,344(16):1053

21– EGARTER C.H.,HUSSELEIN P.W., RAYBURN W.F.

Uterine hyperstimulation after low dose prostaglandin E2 therapy: tocolytic treatment in 181 cases.

22–Am. J. Obstet.Gynecol., 1990,163:794–796.

Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent .

Br.J.Obstet .Gynecol., 1993,100:641-644.

23– FLETCHER H.M., MITCHELL S., FREDERIK J. SIMEON D, BROWN D.

Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor inducing agents .

Obstet.Gynecol., 1994.83:244-247.

24– FRASER W.D.,MARCOUX S.,MONTQUIN J.M ., CHRISTEN A.canadian early amniotomy study group.

Effect of early amniotomy on the risk of dystocia in nulliparous women.

N.Engl.J.Med ., 1993,328:1145-1149.

25–FRIGOLETTO F.D., LIEBERMAN E., LANG J.M

A clinical trial of active management of labor.

N. Engl.J.Med .,1995,333:745-750IN

26–FUCHS A.R.,FUCHS R.F., P., SOLOFF M.S.

Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition .

Am.J.obstets. gynecol.1984,150:734.

27–GORDON A.J., CALDER A.A.

Oestradiol applied locally to ripen the unfavorable cervix. *lancet*,1977,2: 1319-1321.

28–HIBBARD B.M.

Principales of obstrics.

Butterworth. International Edit., 1988:439-447.

29–HUSZARD G., NAFLOTIN F

The myometrium and uterine cervix in normal and pretem labor.

N.Engl.J.Med., 1984,311:571-581.

30–HUSZAR G,ROBERTS J.M.

Biochimistry and pharmacology of the myometrium and labor : regulation at the cellular and molecular levels.*Am. J.Obstet. Gynecol.*,1982,142:225-237.

31– INSULL G.M.

Tocolysis during cervical ripening with vaginal PGE.

Br.J. Obstet. Gynecol., 1989,96:179-182.

32–KAUPPILA A., KIVELA.A.,KONTULA K.,TUIMALA R.

Serum progesterone, estradiol, andestriol before and during induced labor.

*Am.J.Obstet.Gynecol.*1980,137:462-466.

33– KEIRSE MJNB.

Prostaglandins in preinduction cervical ripening:meta-analysis of worldwide clinical experience.

J.Reprod.Med;1993,38:89-100.

34–LANGE A.P.,SECHER N.J., WESTERGAARD J.G.,SKOVGARD I.

Prelabor evaluation of inductibility .

Obstet.gynecol,1982,60:137-147.

35–LELAIDIER C., BATON C., BENIFLA J.L., FERNANDEZ H., BOURGET P.,FRYDMAN R.

L'utilisation de la mifépristone (RU 486) pour l'induction du travail à terme chez les femmes porteuses d'utérus monocicatriciel.

36– LOPEZ BERNAL et AL.

Surfactant stimulates prostaglandin E production in human amnion .

Br.J.Obstet.Gynecol., 1988 ,95 :1013-1017.

37–MANABE Y.,SAGAWA N.

Changes in the mechanical forces of cervical distention before and after rupture of the membranes.

Am.J. Obstet.Gynecol .1983 , 147 :667-671 .

38–MARGULIES M.,CAMPOS P.G., VOTO L.S.

Misoprostol to induce labour .

Lancet ,1992 ,339:64.

39– MARTIN A., FARA J.F., ALALLON W., THROULON J.M.,DUMMT M., LOUISOT P.

Enzymatic screening of human uterine cervical biopsies in non pregnant and pregnant women at parturition .

Am.J. Obstet.Gynecol. 1983,145 :44 .

40– Mc LENNAN A.H.,GREEN R.C BRYANT–GREEN WOOD,GREE–WOOD F.C., SEAMARK R.F.

Ripening of the human cervix and induction of labour with purified porcine relaxin.

Lancet , 1980, I: 220-223.

41– MERCER B., PILGRIM P.,SIBAI B.

Labor induction with continuous low dose oxytocin infusion: a randomized trial.

Obstet.Gynecol., 1991,77:659.

42–MUNDLE W.R.,YOUNG D.C.

Vaginal misoprostol for induction of labor: a randomized controlled trial.

Obstet.Gynecol.,1996,88:521-525.

43-OWEN J., WINKLER C.L., HARRIS B.A.

A randomized, double-blind trial of prostaglandin E2 gel for cervical ripening and meta-analysis.

Am.J. Obstet.Gynecol.1991,165:991-996

44-PEYRON R.,ULMANN A.,BAULLIEU E.E.

La mifépristone (RU 486). Actualités et perspectives.

Press.méd., 1995,24 (6) : 295-298.

45-RAJABI M.R.,DEAN D.D.,BEYDOUN S.N.,WOESSENER J.F.

Elevated tissue levels of collagenase during dilatation of uterine cervix in human parturition.

Am.J. Obstet.Gynecol., 1988,159:971.

46-RATH W.

Enzymatic collagen degradation in the pregnant guineez pig cervix after local application of prostaglandins.

Eur.J.Gynecol. Reprod.Biol.,1989,32:199-204.

47- RAYBURN W.F.

Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labour: a critical analysis.

Am.J. Obstet.Gynecol.,1989,160:529-534.

48- ROMERO R. et al.

Infection and labor: III. Interlenkin-I : a signal for the onset of parturition.

Am.J. Obstet.Gynecol.,1989,160:1117-1123.

49-RODIE D.K., NEWTON M.

Histology and chemical studies of the smooth muscle in the human cervix and uterus.

Am.J. Obstet.Gynecol.,1967,99:466.

50 ROSEN M.G., DICKNSON J.G.

Management of post-term pregnancy.

N.Engl.J.Med., 1992,326(24) : 1628.

51- SANCHEZ-RAMOS L., KAUNITZ A.M., DEL VALLE G.O., DELKE I., SCHROEDER P.A., BRIONES D.K.

Labor induction with the prostaglandin E1.Methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial.

Obstet.Gynecol., 1993,81:332-336.

52-SANCHEZ-RAMOS L.

Premature rupture of membranes et term : induction of labor with intravaginal misoprostol tablets(PGE1) or intravenous oxytocin.

Am.J. Obstet.Gynecol.,1994,170:number 1,part 2.

53- SUREAU C.,BLOT ph., CABROL D., CAVAILLE F., GERMAIN G.

Control and management of parturition.

Proceedings of the 23rd Baudelocque symposium held in Paris 1-3May, 1986.

54-TABOR B.,ANDERSON J., STETTLER B., WETWISKAN.

Misoprostol versus prostaglandin E2 gel for cervical ripening.

Am.J. Obstet.Gynecol.,1995,172,2(1):424.

55-TROFATTER K.F.,BOWERS D., GALL S.A.

Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2(prepidil) gel.

Am.J. Obstet.Gynecol.,1995,153:268-271.

56-U.K. Amniotomy group.

A multicenter randomized trial of amniotomy in spontaneous first labour at term.

Br.J. Obstet.Gynecol.,1994,101:307-309.

57-VARAKLIS K., GUMINA R.,STUBBLEFIED P.G.

Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel induction of labor at term.

Obstet.Gynecol.,1995,86:541-544.

58-WICKER R., LLBERT J., LAURENTS S., BELLIT P.

Evaluation of misoprostol and dinoprostone in cervical ripening. Am.J.

Obstet.Gynecol.,1995,172(1):424.

59- WING D.A., JONES M.M., RAHALL A., GOODWIN T.M., PAUL R.H.

A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction.

Am.J. Obstet.Gynecol.,1995,172:1804-1810.

60-WING D.A., JONES M.M.,RAHALL A., GOODWIN T.M., PAUL R.H.

Misoprostol: an effective agent for cervical agent for cervical ripening amd labor induction.

Am.J. Obstet.Gynecol.,1995,172: 1811-1816.