HAL
open science

Maturation cervicale à terme par le misoprostol : étude prospective réalisée au centre hospitalier universitaire de Bordeaux

Anne-Charlotte Fremy

To cite this version:

Anne-Charlotte Fremy. Maturation cervicale à terme par le misoprostol : étude prospective réalisée au centre hospitalier universitaire de Bordeaux. Gynécologie et obstétrique. 2012. dumas-00717192

HAL Id: dumas-00717192

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00717192

Submitted on 12 Jul 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN – BORDEAUX 2 –

ECOLE DE SAGES-FEMMES

MATURATION CERVICALE A TERME PAR LE MISOPROSTOL

ETUDE PROSPECTIVE REALISEE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

Mémoire de fin d'études

présenté par

FREMY Anne-Charlotte

Née le 26 octobre 1987

Sous la direction de COATLEVEN Frédéric, Praticien Hospitalier

Première année du premier cycle des études médicales 2007/2008

PROMOTION Ecole de Sages-femmes 2008/2012

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN – BORDEAUX 2 –

ECOLE DE SAGES-FEMMES

MATURATION CERVICALE A TERME PAR LE MISOPROSTOL

ETUDE PROSPECTIVE REALISEE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

Mémoire de fin d'études

présenté par

FREMY Anne-Charlotte

Née le 26 octobre 1987

Sous la direction de COATLEVEN Frédéric, Praticien Hospitalier

Première année du premier cycle des études médicales 2007/2008

PROMOTION Ecole de Sages-femmes 2008/2012

Remerciements

A Monsieur le Docteur Coatleven,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur et de m'avoir accompagnée durant chacune des étapes de ce projet, de la conception de la gélule jusqu'à la relecture du document terminé. Et merci pour votre soutien et vos remarques toujours pertinentes.

A Monsieur le Docteur Barnetche,

Merci pour le temps que vous m'avez consacré malgré, sûrement, de nombreuses sollicitations de la part des étudiants sages-femmes. Merci pour vos lumières au milieu de la complexité des statistiques ainsi que pour vos conseils.

A Monsieur Jean Louis Saubion,

Merci de nous avoir soutenus dans ce projet.

A mon enseignante guidante Madame Hourdin,

Merci de m'avoir guidée durant ce projet et de vous être montrée disponible en cas de besoin.

Aux Sages-Femmes,

Merci pour votre participation à ce projet.

A mes amis, mes collègues,

Merci pour votre présence à chaque fois que j'en ai besoin. Merci pour vos différentes interventions à chaque fois que j'en ai eu besoin.

A ma belle famille,

Merci pour votre soutien durant ce travail et pour votre implication allant de la relecture jusqu'à l'impression !

A ma mère,

Merci pour ton soutien inconditionnel, malgré certains échecs tu t'es toujours montrée fière de moi m'aidant à aller de l'avant…

A mon père,

Merci de m'avoir toujours poussée à aller au bout de mes capacités, dans mes derniers retranchements. Ton coté « militaire » ressort bien là. Ca m'a valu de te maudire parfois mais c'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui. Ton coté ours cache bien plus de choses qu'il n'y paraît.

A mes sœurs,

Merci de votre soutien, et des moments de détentes que vous m'avez offerts au milieu de tout ce travail.

A Cédric,

Merci d'être présent à chaque instant professionnel comme privé, malgré le travail et la fatigue. Je n'ai qu'une chose à te dire : j'espère que ce n'est que le début.

SOMMAIRE

INTRODUCTION **6**

1 PHYSIOLOGIE **8**

1.1 Le moteur : la contraction utérine **9**

1.2 L'obstacle : le col utérin **10**

1.2.1 Structure musculaire 10

1.2.2 Tissu conjonctif 11

1.2.3 Composition biochimique du col 11

1.3 Modifications cervicale pendant la grossesse **12**

1.3.1 Modifications histologiques 12

1.3.2 Modifications biochimiques 12

1.4 Régulation de la contraction du myomètre et de la maturation cervicale. **13**

1.4.1 Les œstrogènes et la progestérone 13

1.4.2 L'ocytocine 13

1.4.3 Les prostaglandines 13

1.5 L'effacement et la dilatation du col **14**

1.6 Les différentes méthodes de déclenchement du travail **15**

1.6.1 Les méthodes non médicamenteuses 16

1.6.2 La perfusion d'ocytocine 16

1.6.3 Les prostaglandines 17

1.6.4 Les prostaglandines E1 : le misoprostol (Cytotec®) 17

2 MATERIEL ET METHODE **18**

2.1 Schéma d'étude **18**

2.2 La structure **18**

2.3 Critères d'inclusion **18**

2.4 Critères d'exclusion **19**

2.5 Le misoprostol dans l'étude **19**

2.6 Protocole **20**

2.7 Analyse des données **22**

3 RESULTATS **23**

3.1 L'échantillon **23**

3.1.1 L'âge 24
3.1.2 La taille et le poids 24
3.1.3 La gestité 25
3.1.4 La parité 26
3.1.5 L'âge gestationnel 27
3.1.6 Score de Bishop initial 27
3.1.7 Les indications de déclenchement 28
3.2 Dosages nécessaires aux déclenchements 29
3.3 Délais d'accouchement 30
3.4 Déroulement du travail 31
3.5 Mode d'accouchement 32
3.6 Tolérance fœtale 33
4 DISCUSSION 35
4.1 L'échantillon 35
4.2 Echec de la méthode 37
4.3 Tolérance maternelle 38
4.4 La durée du travail 39
4.5 Le déroulement du travail 40
4.6 L'accouchement 44
4.7 L'état néonatal 46
4.8 Coût du déclenchement 47
4.9 Ressenti de l'équipe médicale 48
4.10 Perspectives d'avenir 49
5 CONCLUSION 51
BIBLIOGRAPHIE 53
ANNEXE 56

INTRODUCTION

On constate, depuis quelques années, une augmentation très nette du nombre des déclenchements du travail. Celui ci correspond à l'induction du travail avant que la nature ne l'ait effectuée spontanément. L'enquête périnatale de 2003 est venue confirmer cette donnée, le nombre de déclenchement a doublé en 22 ans, passant de 10,4 % en 1981 à 19,7 % en 2003 (1). La mise à jour de 2010 (2) retrouve également cette tendance à la hausse avec 22,6 % de déclenchement du travail. Par ailleurs, il existe une grande variabilité des taux de déclenchements selon les régions, les établissements et les praticiens (3). Actuellement en France, la maturation du col et l'induction du travail concernent environ 1 accouchement sur 5. Deux grandes indications de déclenchements peuvent être distinguées :

- l'indication médicale, lorsque l'on estime que l'interruption de la grossesse apportera un bénéfice à l'enfant et/ou à sa mère. Les causes médicales les plus fréquentes sont les grossesses prolongées, la rupture des membranes, le diabète mal équilibré, la macrosomie, l'hypertension artérielle et l'hypotrophie fœtale (3).
- L'indication décidée en dehors de toute pathologie objective que l'on nomme « de convenance » ou « programmée »

D'une manière générale, le déclenchement médicamenteux correspond à l'administration d'ocytocique de synthèse (Syntocinon®) par voie veineuse, ceci entraînant la survenue de contractions utérines. Si le col est favorable, les contractions, à l'aide du mobile fœtal, entraînent la modification de ce dernier. Cependant, il peut être nécessaire de maturer un col défavorable avant le déclenchement. La maturation correspond à l'administration de prostaglandines, le plus souvent de type E2 (PGE2). Elles se présentent sous forme de gel vaginal à 1 ou 2 mg (Prostine® 1 ou 2 mg), ou d'un dispositif intra vaginal à libération prolongée de 10 mg (Propess®).

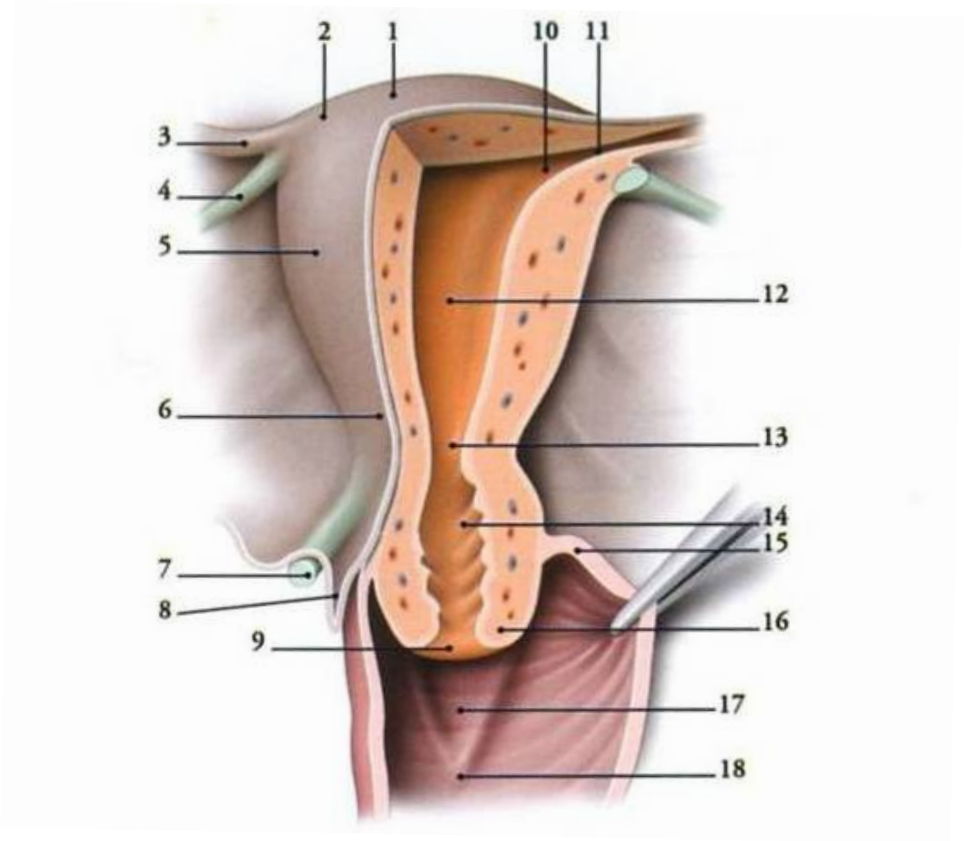
Par ailleurs, de nombreux auteurs ont montré, dans cette situation, l'intérêt d'une autre molécule, le misoprostol qui est une prostaglandine de synthèse de type E1. En France, son autorisation de mise sur le marché (AMM) date de 1987, uniquement pour le traitement préventif des ulcères gastroduodénaux consécutifs à la

prise d'anti-inflammatoires. La découverte de son action dans le domaine obstétrical a débuté au Brésil lorsque certaines femmes ont commencé à l'utiliser pour interrompre leur grossesse (4). Son coût peu élevé et son conditionnement, permettant une conservation à température ambiante, sont autant d'éléments favorables à son utilisation dans le domaine de l'obstétrique, notamment dans certains pays d'Afrique comme le Gabon (5). En 1999, Wing, dans l'American Journal of Obstetric and Gynecology (6), a résumé l'état des connaissances sur le sujet en s'appuyant sur de précédentes publications. Il en ressort que le misoprostol présente une efficacité dans la maturation et le déclenchement avec une réduction du temps de travail par rapport aux PGE2. Le même auteur a également comparé l'efficacité de différents dosages (7). De plus, une étude multicentrique réalisée au Royaume-Uni entre Janvier 2005 et Mars 2007 comparant l'efficacité de 25µg (ou 50µg si la patiente est nullipare) de misoprostol avec 3mg de dinoprostone est arrivée aux mêmes conclusions (8). Hofmeyr a réalisé une méta-analyse publiée par la Cochrane Library en 2010 comparant également ces deux molécules et les résultats sont aussi en faveur du misoprostol (9). La maternité du centre hospitalier universitaire (CHU) de Strasbourg a utilisé à partir Octobre 2000, sur une série de 75 patientes, le misoprostol à la dose de 25 µg toutes les 4 heures sous forme de gel avec le même succès (10). Plus de 80 essais sur le sujet sont actuellement répertoriés sur le moteur de recherche PubMed.

Actuellement, au CHU de Bordeaux, une seule molécule est utilisée pour la maturation et le déclenchement, la dinoprostone (Prostine® ou Propess®). L'objectif de notre étude est de décrire les effets du misoprostol en termes d'efficacité et de tolérance materno-fœtale dans la maturation et le déclenchement à terme.

1 PHYSIOLOGIE

L'utérus est un organe musculaire lisse creux destiné à contenir l'embryon puis le fœtus durant son développement et à l'expulser lorsque ce dernier arrive à maturité. Il est formé de deux parties qui sont le corps utérin et le col, séparées par un léger étranglement, l'isthme utérin (Figure1). Le col utérin présente deux orifices, externe et interne, séparés par le canal cervical. L'accouchement est la résultante de l'action d'un moteur, la contraction utérine, sur un obstacle, le col utérin.



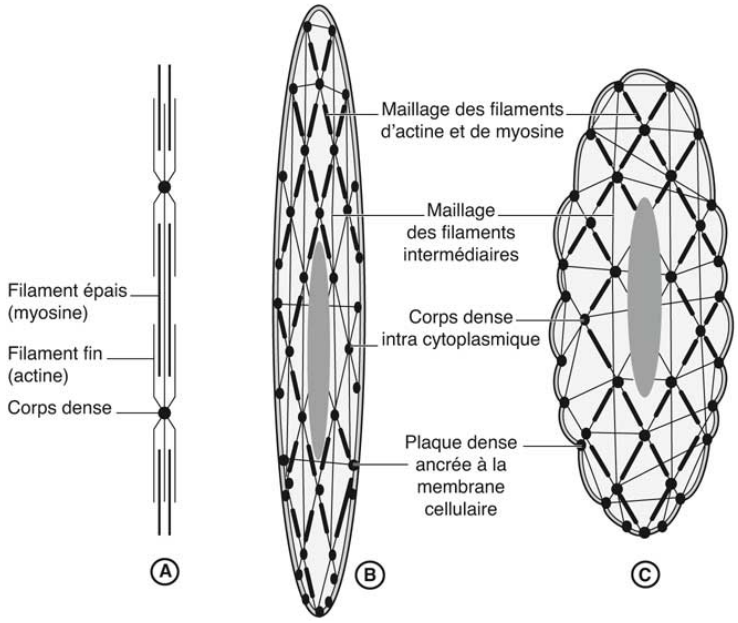
1. Fundus utérin
2. Corne utérine
3. Isthme tubaire
4. Ligament rond
5. Corps utérin
6. Isthme utérin
7. Ligament utero-sacré
8. Cul-de-sac recto-utérin
9. Orifice externe de l'utérus
10. Ostium utérin de la trompe
11. Partie utérine de la trompe
12. Cavité utérine
13. Orifice interne de l'utérus
14. Canal cervical et plis palmés
15. Fornix vaginal
16. Partie vaginale du col
17. Trigone vaginal
18. Colonne antérieure du vagin

Figure 1. Configuration interne de l'utérus et du fornix vaginal antérieur (11)

1.1 Le moteur : la contraction utérine

La paroi du corps utérin est formée de trois tuniques qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur : le péritoine, le myomètre et l'endomètre.

La caractéristique contractile de l'utérus est due au myomètre. Ces cellules sont fusiformes et peuvent se multiplier, même après leur différenciation, permettant le développement utérin au cours de la grossesse. Elles sont constituées de filaments contractiles d'actine et de myosine (Figure 2). Leur interaction permet la contraction utérine, en effet, la migration des filaments de myosine le long de l'actine entraîne un raccourcissement cellulaire.



Lorsqu'elles sont activées, les chaînes légères de myosine glissent le long des chaînes d'actine grâce au cycle des ponts transversaux.

A. Filaments d'actine et de myosine. B et C. Organisation des filaments au sein de la cellule myométriale. Les fibres intermédiaires assurent le maintien de la forme générale de la cellule. Les filaments d'actine et de myosine sont disposés obliquement par rapport au grand axe de la cellule musculaire. Les plaques denses et les corps denses permettent de solidariser les fibres d'actine entre elles, à la paroi cellulaire et à la matrice extracellulaire. Le glissement relatif des filaments de myosine sur les filaments d'actine raccourcit la cellule et provoque une tension.

Figure 2. Fibre musculaire lisse et filaments intracellulaires (12).

L'élément déclencheur de la contraction utérine est l'augmentation du taux de calcium (Ca^{2+}) dans la cellule myométriale. Cette dernière entraîne une cascade biochimique, initiée par la liaison entre les ions calcium et la calmoduline. Le complexe ainsi formé active la phosphorylation des chaines légères de la myosine, en

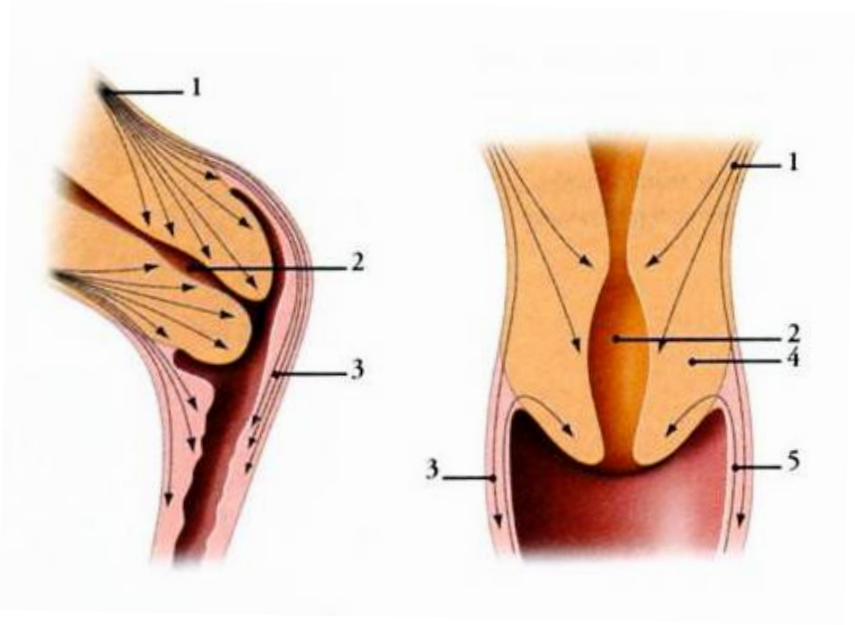
se liant à la myosine light chain kinase (MLCK). Elles peuvent dès lors se fixer et glisser le long de l'actine. La tension musculaire est proportionnelle au taux de calcium. Le relâchement utérin est la résultante du phénomène inverse entraîné par la chute du taux de Ca^{2+} intracellulaire (13).

Le calcium pénètre dans la cellule myométriale par les canaux calciques. L'ouverture de ces canaux est sous la dépendance d'une variation de voltage (canaux voltage-dépendants). Il existe une différence de concentration ionique (Na^{+}, Cl^{-}, Ca^{2+}, K^{+}) de part et d'autre de la membrane cellulaire. Celle-ci entraîne une polarisation membranaire. Au repos, la membrane myométriale possède un potentiel membranaire négatif. Ce potentiel n'est pas stable, il varie en fonction de stimulations auxquelles est soumise la cellule, entraînant des transferts ioniques. Lorsque, sous l'influence de ces stimuli, la polarisation de la membrane diminue et atteint une valeur seuil, un potentiel d'action se déclenche. Il va permettre l'ouverture des canaux calciques et l'entrée du Ca^{2+} dans la cellule. Il peut naître de n'importe quelle cellule et se transmet de proche en proche très rapidement, ce qui explique la contraction de tout le muscle utérin simultanément. L'activité électrique et la puissance des contractions sont proportionnelles, c'est pourquoi, en fin de grossesse, l'amplitude et la fréquence des potentiels d'action augmentent (13).

1.2 L'obstacle : le col utérin

1.2.1 Structure musculaire

L'idée selon laquelle le col utérin aurait un sphincter autour de l'orifice interne n'est plus retenue. Le col utérin non gravide contient 80 % d'eau et peu de tissu musculaire : 28,8% au tiers supérieur, 18% au niveau du tiers moyen et 6,4% au tiers inférieur (14). L'orientation des fibres musculaires varie en fonction de leur origine. Les fibres utéro-vaginales sont longitudinales et se terminent dans le vagin, les fibres se terminant dans la muqueuse cervicale sont obliques, favorisant ainsi la fermeture du canal cervical (Figure 3).



1. Couche musculaire superficielle
2. Canal cervical
3. Paroi vaginale et fibres utéro-vaginales
4. Col utérin
5. Fibres vagino-cervicales

Figure 3. Les fibres musculaires dans le col utérin (11)

1.2.2 Tissu conjonctif

Il est formé de 3 types d'éléments. Les fibres de collagène, majoritairement de type I et III représentent 82 % des protéines cervicales (11). Les fibres élastiques sont principalement autour de l'isthme et sont orientées parallèlement au canal cervical. Les cellules sont représentées majoritairement par les fibroblastes qui ont un rôle primordial dans la synthèse et la dégradation du collagène.

1.2.3 Composition biochimique du col

Les 20% de tissu sec du col sont constitués à 80% de collagène. Le collagène de type I représente 70 % du collagène cervical. Les fibres sont initialement parallèles et serrées, assurant ainsi la rigidité du tissu. La liaison entre ces dernières est assurée par les protéoglycanes. Les protéoglycanes sont constitués d'un tronc protéique sur lequel se branchent les glycosaminoglycanes (GAG). La décorine représente 50% des GAG et intervient dans la formation des fibres de collagène. L'acide hyaluronique est un autre GAG important, il est très hydrophile et joue donc

un rôle majeur dans l'hydratation cellulaire. La collagénase est l'enzyme prédominante au niveau du col mais on en retrouve de nombreuses autres (galactosidase, xylosidase...) (15).

1.3 Modifications cervicale pendant la grossesse

La maturation cervicale débute de manière imperceptible pendant la grossesse mais ne devient visible que peu de temps avant le travail. Le principal phénomène est l'assouplissement du col permettant une diminution de sa résistance à la dilatation. Ce phénomène résulte de modifications histologiques et biochimiques.

1.3.1 Modifications histologiques

En fin de grossesse, on observe une infiltration cellulaire au niveau cervical. Les fibroblastes sont plus nombreux et plus matures. Ils ont un rôle dans la phagocytose en fabriquant les enzymes et les collagénases responsables du catabolisme du collagène. De plus, des polynucléaires arrivent de la circulation périphérique, ils possèdent des récepteurs aux œstrogènes. On observe une modification de la structure collagénique, le collagène de type I diminue en fin de grossesse. La trame est hydratée, plus lâche, les fibres sont moins étroitement amarrées, il en résulte une destruction du réseau (13).

1.3.2 Modifications biochimiques

Elles se situent principalement autour du collagène. En fin de grossesse, on observe une augmentation de l'activité des collagénases au niveau cervical. Ceci se traduit par une diminution de l'hydroxyproline qui est le principal acide aminé du collagène. Le taux de collagénases dans le sérum maternel reste cependant stable pendant la grossesse, son augmentation ne sera visible qu'au moment du travail (15).

On observe une augmentation en hyaluronan du fait de l'étirement de fibres, entraînant une augmentation de l'hydratation du tissu. Cette dernière accroit le nombre de sites de coupure pour les collagénases. On note également un changement dans l'interaction entre les fibres de collagène et les GAG ainsi qu'une augmentation des glycosamidases.

1.4 Régulation de la contraction du myomètre et de la maturation cervicale.

1.4.1 Les œstrogènes et la progestérone

Le col possède des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. La concentration en œstrogènes augmente tout au long de la grossesse ainsi que ces récepteurs par l'intermédiaire des polynucléaires. Ils favorisent la croissance du muscle utérin et augmentent la sensibilité aux utérotonines (ocytocine) de ce dernier en fin de grossesse. Les œstrogènes entraînent l'augmentation du nombre de récepteurs myométriaux de l'ocytocine et des prostaglandines, de plus, ils améliorent l'assouplissement du col en stimulant les enzymes protéolytiques de ce dernier. La progestérone, a contrario, inhibe les collagénases et bloque ainsi la maturation cervicale. De plus, elle bloque la libération des prostaglandines. En fin de grossesse, on observe une diminution de ses récepteurs (13).

1.4.2 L'ocytocine

Elle possède une action utérotonique. On la retrouve dans le plasma maternel en fin de grossesse. Le nombre de ses récepteurs augmente en fin de grossesse entraînant une amplification de la sensibilité de l'utérus à cette hormone. La conséquence de sa liaison à son récepteur est une hausse de la concentration en calcium intracellulaire. Elle agit au niveau de la myosine et augmente la force contractile en conservant une consommation énergétique équivalente. De plus, elle entraîne une sécrétion endogène de prostaglandines qui accentue la maturation cervicale et les contractions utérines (12).

1.4.3 Les prostaglandines

Les prostaglandines appartiennent à la classe des lipides et à un groupe plus précis, les eicosanoïdes. Ce sont des médiateurs cellulaires qui ne sont pas produits dans des glandes spécialisées mais par un grand nombre de cellules. Elles ne passent pas dans le sang et agissent localement contrairement aux hormones. Leur durée de vie est inférieure à une minute. Il existe 6 types de prostaglandines primaires, c'est-à-dire qui ne sont le précurseur d'aucune autre (PGE1,2,3 ;PGF1,2,3alpha) et leur

concentration plasmatique et amniotique n'augmente qu'à l'approche du terme (15). Ce sont les principaux agents de la maturation cervicale. Les plus importantes sont les prostaglandines E2 (PGE2), ces dernières diminuent la concentration en collagène dans le col et elles intensifient la synthèse de hyaluronan et donc l'hydratation tissulaire, tout ceci favorisant la maturation du col. De plus, elles accroissent la concentration intracellulaire de Ca 2+ et entraînent ainsi la contraction du muscle utérin (12, 13).

1.5 L'effacement et la dilatation du col

A la suite de la maturation, le col va s'effacer et se dilater pendant le travail permettant l'expulsion. Cette dilatation résulte de forces de poussée utérine agissant sur un col favorable qui se laisse distendre.

Le segment inférieur recueille les forces développées par le corps utérin, transmises par la présentation, et dirigées vers le col. Une conversion des tractions verticales du corps utérin en tractions horizontales sur le col utérin entraîne l'ouverture de ce dernier.

Le rôle des fibres musculaires du col est peu important. Ce sont les modifications biochimiques du col qui vont permettre aux facteurs mécaniques d'agir. Les modifications du col diffèrent selon que la patiente est nullipare ou multipare (15).

Chez la nullipare (définie comme primipare sur la Figure 4), l'effacement du col se fait en premier. Le col s'incorpore progressivement à la paroi du segment inférieur. La dilatation survient ensuite. Il s'agit d'une ouverture progressive de l'orifice externe, initialement fermé. Son diamètre atteint finalement 10 centimètres où l'on parle de dilatation complète. Le canal cervico-utérin ainsi formé s'ouvre directement sur le vagin.

Chez les multipares, l'effacement et la dilatation se font de façon concomitante. La dilatation peut même parfois précéder l'effacement. Ces phénomènes sont moins longs chez la multipare (16).

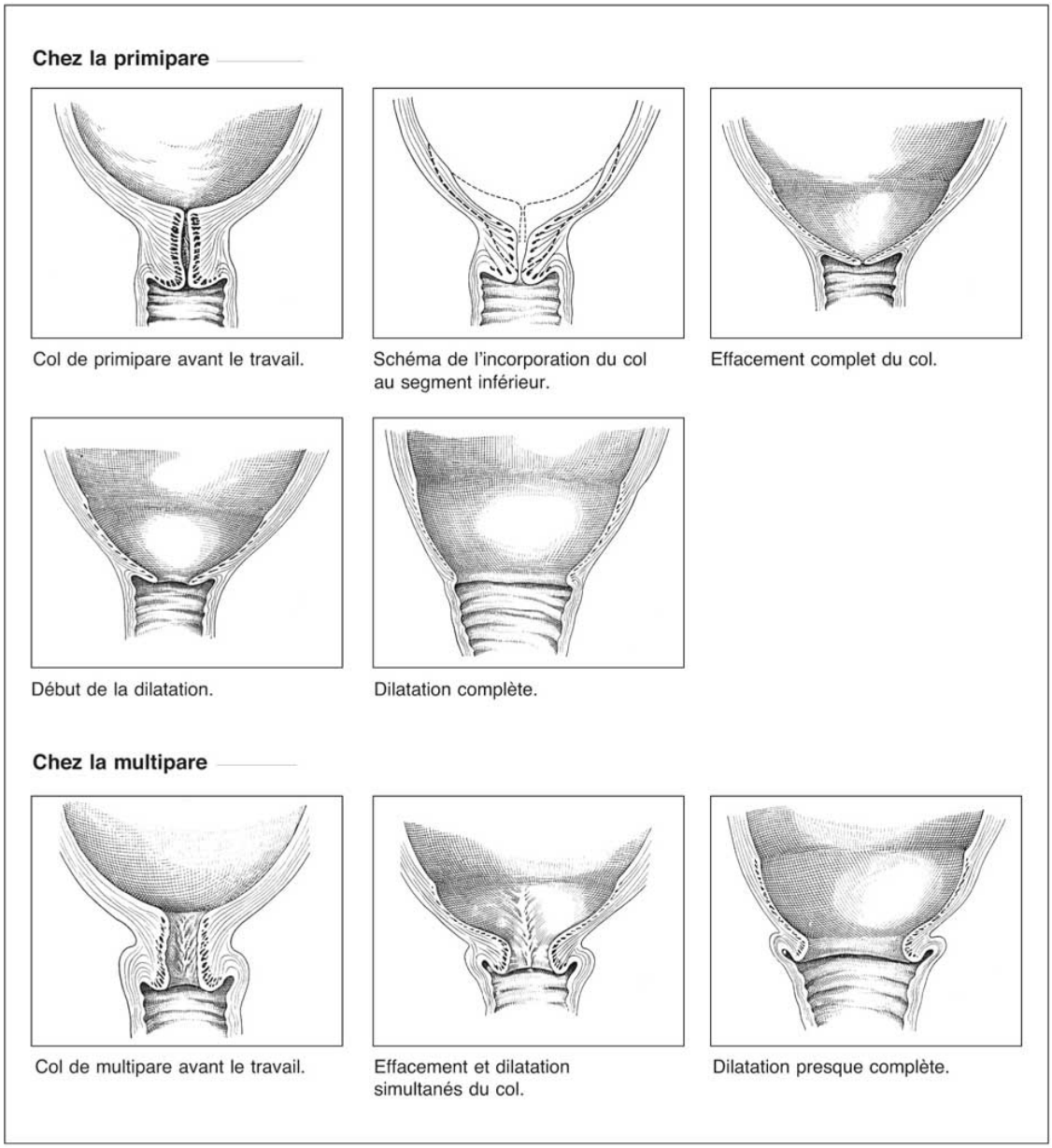


Figure 4. Évolution du col au cours du travail chez la primipare et la multipare (17)

1.6 Les différentes méthodes de déclenchement du travail

Le choix de la méthode dépend des conditions cervicales au moment du déclenchement, ces dernières sont évaluées grâce à différentes méthodes. Le sens clinique correspond à l'impression du clinicien, cependant il reste très subjectif. Le score d'induction ou score de Bishop (tableau 1) est le plus utilisé (18), et n'est valable que pour les présentations céphaliques. On estime qu'un score supérieur ou

égal à 6 représente des conditions favorables. D'autres scores existent, mais ils sont plus compliqués et moins reproductibles.

Tableau 1. Evaluation de la maturation cervicale selon le score de Bishop (19)

Paramètres	0	1	2	3
Dilatation du col utérin	0	1-2cm	3-4cm	>=5cm
Effacement du col utérin	0-30% long	40-50% mi-long	60-70% court	80% effacé
Consistance du col utérin	Fermé	Moyen	Mou	
Position du col utérin	Postérieur	Intermédiaire	Centré	
Positionnement de la présentation par rapport aux épines sciatiques	Haute, mobile (3 cm au dessus des épines)	Appliquée (2 cm au dessus)	Fixée (>1 cm au dessus)	Engagée (1 à 2 cm en dessous)

Valeurs du score : de 0 à 13 ; score ≥ 6 : pronostic favorable

1.6.1 Les méthodes non médicamenteuses

Il existe des moyens mécaniques agissant directement sur l'utérus, tels que les bougies ou les ballonnets. Ces méthodes présentent un intérêt en cas de contre indication aux prostaglandines ou aux ocytociques.

L'amniotomie est également une méthode non médicamenteuse, elle est souvent associée à une perfusion d'ocytocique et irréversible. Elle favorise les pressions sur le col et donc la sécrétion de prostaglandine et d'ocytocine.

La stimulation mammaire, par l'utilisation d'un tire-lait 15 minutes sur chaque sein, suivie de 15 minutes de repos, libère des ocytociques.

1.6.2 La perfusion d'ocytocine

Lorsque le col est favorable, l'ocytocine de synthèse (Syntocinon®) en intra veineux est la méthode de référence. Le débit est contrôlé, initialement faible, il est

augmenté progressivement jusqu'à l'obtention d'une dynamique utérine satisfaisante. Les conséquences sont la contraction de la fibre musculaire utérine ainsi que la sécrétion endogène de prostaglandines accentuant la maturation cervicale. Comme nous l'avons dit ci-dessus, cette méthode est souvent associée à l'amniotomie.

1.6.3 Les prostaglandines

Lorsque les conditions ne sont pas favorables pour un déclenchement, il est fréquent d'avoir recours aux prostaglandines par voie vaginale pour maturer le col afin de favoriser un déclenchement à l'ocytocine. Les prostaglandines de type E2 (PGE2) sont celles utilisées dans ce cadre. Elles existent sous différentes formes qui sont : le dispositif intravaginal à libération contrôlée Propess®, le gel intracervical 1mg ou 2mg Prostine® ou en intracervical comme le Prépidil®. Elles agissent comme les prostaglandines naturelles.

1.6.4 Les prostaglandines E1 : le misoprostol (Cytotec®)

Le misoprostol est une prostaglandine de synthèse analogue de la prostaglandine E1. Il agit comme les autres prostaglandines primaires. Son indication principale reste le traitement des ulcères gastroduodénaux dus aux anti-inflammatoires. De ce fait, il ne possède pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le déclenchement du travail. En pharmacie, sa forme galénique est un comprimé de 200 µg ou de 100µg (Cytotec®), mais seule la posologie de 200µg est utilisée en France. Il est très utilisé au niveau mondial dans le cadre de la maturation et du déclenchement du travail, administré par voie orale ou vaginale.

2 MATERIEL ET METHODE

2.1 Schéma d'étude

Il s'agit d'un essai clinique prospective descriptive, monocentrique réalisée en salle d'accouchement à la maternité du CHU de Bordeaux entre Mai et Août 2011.

2.2 La structure

Il s'agit d'une maternité de niveau 3 réalisant environ 5000 accouchements par an. Des services de néonatologie et de réanimation sont installés au sein de la structure, et les pédiatres sont en permanence disponibles en salle de naissance. Un senior et un interne d'anesthésie sont de garde pour assurer, notamment, l'analgésie péridurale. Pour l'obstétrique, un senior est également présent avec un interne pour prendre en charge les accouchements pathologiques et un deuxième interne assure la garde aux urgences gynécologiques. Sont également présentes 4 sages-femmes en salle d'accouchement, de jour comme de nuit, et une cinquième assure une tranche de journée en étant plus spécialement rattachée au bloc opératoire pour les césariennes.

2.3 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Toute patiente éligible pour une maturation aux prostaglandines E2 (pas de contre-indication à la voie basse)
- Indication médicale de déclenchement du travail telle que la rupture prématurée des membranes à terme, l'hypertension artérielle de fin de grossesse, la pré-éclampsie, le diabète gestationnel mal équilibré, la grossesse prolongée.
- Grossesse monofœtale
- Présentation céphalique

- Pas d'anomalie du rythme cardiaque fœtal
- Score cervical de Bishop < 6
- Utérus non cicatriciel
- Terme supérieur ou égal à 37 semaines d'aménorrhée (SA)

2.4 Critères d'exclusion

- Contre-indications à un accouchement voie basse (présentations transverses, anomalies du rythme cardiaque fœtal, suspicion de disproportion fœtopelvienne, placenta prævia recouvrant)
- Présentation non céphalique
- Score de Bishop ≥ 6
- Administration de dinoprostone
- Grossesses multiples
- Utérus cicatriciel
- Patiente ayant un terme inférieur à 37 SA

2.5 Le misoprostol dans l'étude

Le misoprostol ne possédant pas d'AMM pour la maturation cervicale et le déclenchement artificiel du travail à terme, il nous a fallu obtenir une autorisation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Nous avons donc réalisé un dossier avec l'aide du Docteur Jean-Louis Saubion, Praticien Hospitalier à la pharmacie du CHU de Bordeaux, expliquant nos objectifs et le protocole de la recherche. Notre projet a été validé pour une posologie de 25µg toutes les 4 heures, avec un dosage maximum de 100µg par 24 heures, et une administration d'ocytocine possible 4 heures après la dernière prise de misoprostol. Avec cette posologie et ce rythme d'administration, on semble avoir le meilleur compromis innocuité-efficacité pour la voie vaginale. Elle est recommandée par Wing (20), par le collège américain d'obstétrique et de gynécologie (American

College of Obstetric and Gynecology) (21) et par la méta-analyse de Hofmeyr (9). Cette posologie n'existant pas dans la pharmacopée, la pharmacie de l'hôpital a confectionné des gélules vaginales (Figure 5) contenant précisément 25µg de misoprostol, sous forme de poudre (annexe I). Des tests en laboratoire ont permis d'évaluer la stabilité de la molécule sous forme de gélules et d'attribuer à ces dernières une date de péremption.

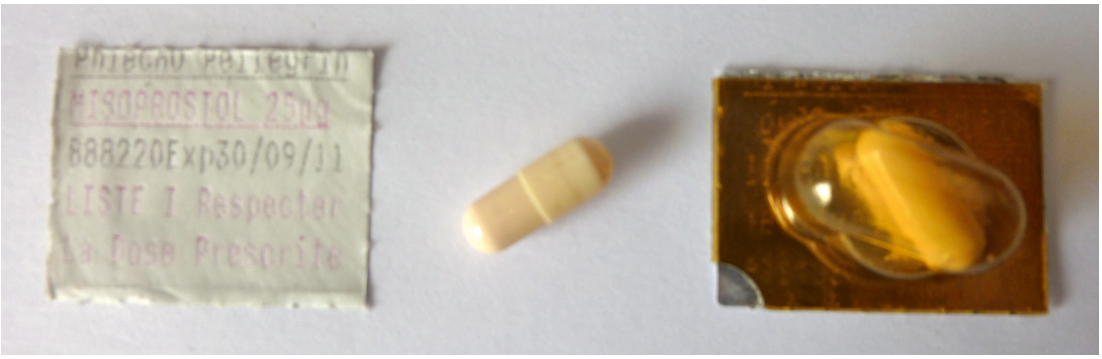


Figure 5. Gélules de 25 µg de misoprostol préparées par la pharmacie du CHU de Bordeaux

La délivrance des gélules était possible grâce à une ordonnance spécialisée nominative (annexe II), il s'agissait en effet d'une préparation magistrale. Ensuite, nous avons présenté le projet aux différents médecins et chefs de services de la maternité afin d'obtenir leur accord.

2.6 Protocole

Chaque patiente éligible, après avoir été informée du but et des risques de l'étude, devait signer un consentement écrit libre et éclairé en deux exemplaires (Annexe III). L'un d'entre eux était conservé par la patiente et l'autre dans le dossier médical. Un enregistrement cardiotocographique de 30 minutes était réalisé avant l'administration du misoprostol afin de vérifier le bien être fœtal. La sage-femme responsable de la patiente évaluait la maturité cervicale à l'aide du score de Bishop, à la suite de quoi le médecin de garde donnait son accord pour débuter la maturation.

Dès lors, la gélule de 25µg de misoprostol était placée dans le cul de sac vaginal postérieur. Ensuite, un enregistrement cardiotocographique de deux heures était réalisé. Cette dose était renouvelable toutes les 4 heures jusqu'à l'obtention

d'une dynamique de travail, définie par 4 contractions utérines par 10 minutes associées à une modification cervicale. Un enregistrement cardiotocographique était systématiquement effectué, 30 minutes avant et deux heures après chaque prise. Une dose maximale de 100µg par 24 heures avait été fixée. Après deux jours de maturation au misoprostol sans travail obtenu, un troisième jour avec une perfusion d'ocytocine était possible. La pose de la péridurale se faisait, comme lors d'un travail spontané, suivant les habitudes du service, le plus souvent à partir de 3 cm.

La direction du travail avec les ocytociques (Syntocinon®) était possible, si l'obstétricien de garde ou la sage-femme la jugeait nécessaire, 4 heures après la mise en place de la dernière dose de misoprostol. La dose initiale était de 2,5 milli-unités par minute. Une augmentation de 2,5 milli-unités toutes les 20 à 30 minutes pouvait avoir lieu jusqu'à obtention d'une dynamique efficace. La rupture artificielle des membranes pouvait être réalisée au moment paraissant le plus opportun.

Les anomalies du rythme cardiaque fœtal étaient définies selon les recommandations du Collège National des gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) de 2007. L'enregistrement tocographique permettait d'évaluer la durée et l'intensité des contractions. Une hypercinésie de fréquence était définie par plus de 6 contractions utérines par 10 minutes et une hypertonie par une contraction utérine de plus de 2 minutes.

Le premier paramètre évalué était la durée entre la première prise de misoprostol et l'expulsion. D'autres variables étaient également analysées telles que l'utilisation d'ocytocine, les anomalies de rythme cardiaque fœtal et l'évolution de la couleur du liquide amniotique. Lors de l'expulsion, étaient relevés le mode d'accouchement ainsi que le motif d'extraction instrumentale ou de césarienne selon le cas. L'état du nouveau-né à la naissance était estimé par le score d'Apgar (Tableau 2) à 1,5 et 10 minutes ainsi que par le dosage du pH et des lactates prélevés au cordon lors de l'expulsion.

Tableau 2. Score d'Apgar

	0	1	2
coloration	Tronc bleu ou pâle	Tronc rose extrémités bleues	Tronc et extrémités roses
respiration	aucune	superficielle	Cri vigoureux
tonus	flasque	moyen	vigoureux
réactivité	aucune	faible	vive
Fréquence cardiaque	0	<100	>100

La collecte des données a été réalisée à l'aide d'une feuille de recueil individualisée, remplie par une seule et même personne, à partir des données du dossier obstétrical (annexe IV). Dans un cahier en salle de naissance étaient incluses une étiquette au nom des patientes et la date du début de maturation.

2.7 Analyse des données

Les données ont été saisies avec le logiciel EXCEL 2007. Les calculs ont été réalisés à l'aide d'EXCEL et du logiciel statistique « R ». Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type, avec les extrémums. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages d'appartenance à des classes. Etant donné la faiblesse des effectifs dans cette étude, l'utilisation des tests non-paramétriques de Mann-Whitney et de Fisher est requise. Un seuil de significativité statistique de 5% a été utilisé dans ce travail.

3 RESULTATS

3.1 L'échantillon

Nous disposions d'un échantillon de 67 patientes, cependant certaines ont dû être exclues (Figure 6).

L'une d'entre elles n'était pas à terme, 4 avaient reçu des prostaglandines de type E2 après la prise de misoprostol par décision du nouveau chef de garde. Les deux dernières ont justifié un retour à une maturation classique aux PGE2 rapidement après la mise en place de la première gélule du fait d'une hypercinésie de fréquence.

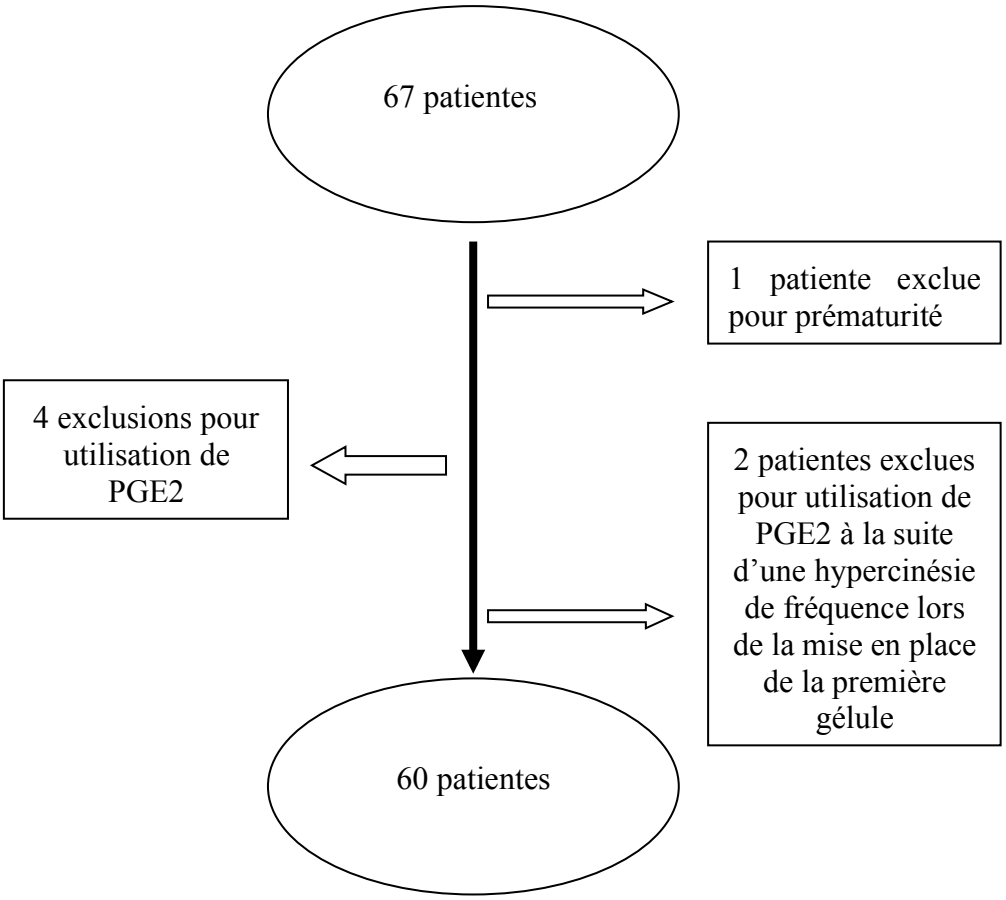


Figure 6. Diagramme de flux

L'utilisation de prostaglandines E2 constituait un critère d'exclusion car leur administration ne permettait plus l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du

misoprostol seul. En effet, la présence de cet autre principe actif pouvait modifier les résultats.

3.1.1 L'âge

L'âge moyen de notre échantillon était de 28,62 ± 4,88 ans, avec des extrêmes allant de 18 à 39 ans.

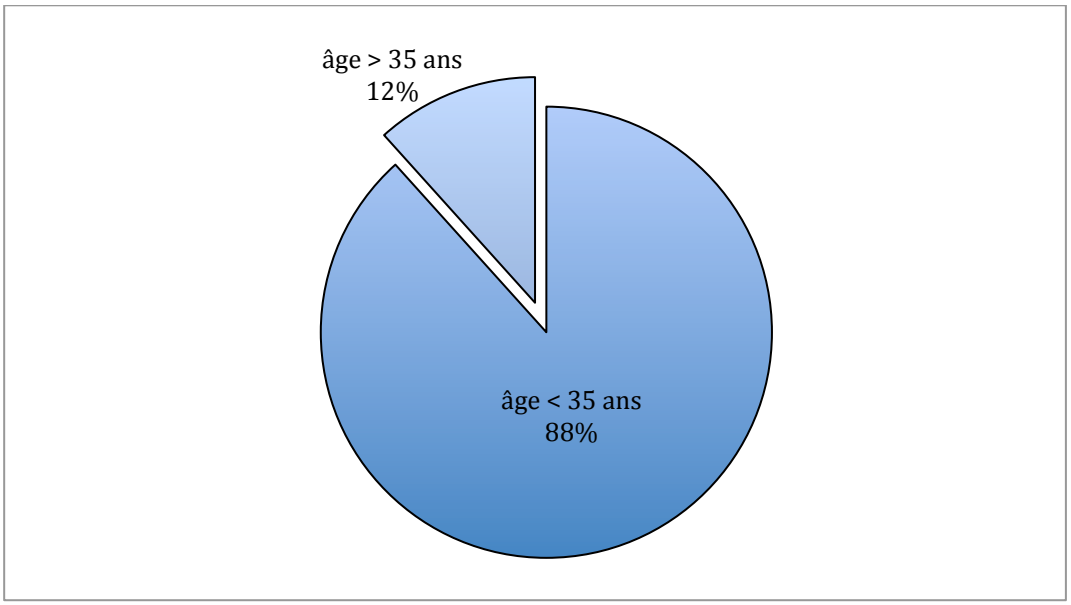


Figure 7. Répartition de l'échantillon selon l'âge

91,67 % (n=55/60) des patientes avaient un âge compris entre 18 et 35 ans, et 8,33 % (n=5/60) d'entre elles avaient plus de 35 ans.

3.1.2 La taille et le poids

La taille moyenne était de 163,85 ± 5,82 cm, avec des extrêmes allant de 150 à 175 cm.

Le poids moyen était de 62 ± 12,42 kg avec des extrêmes allant de 45 à 114 kg. Ceci correspond à un indice de masse corporel (IMC) moyen de 23,19 ± 4,84 $kg.m^2$ avec des extrêmes allant de 17,80 à 44,53 $kg.m^2$.

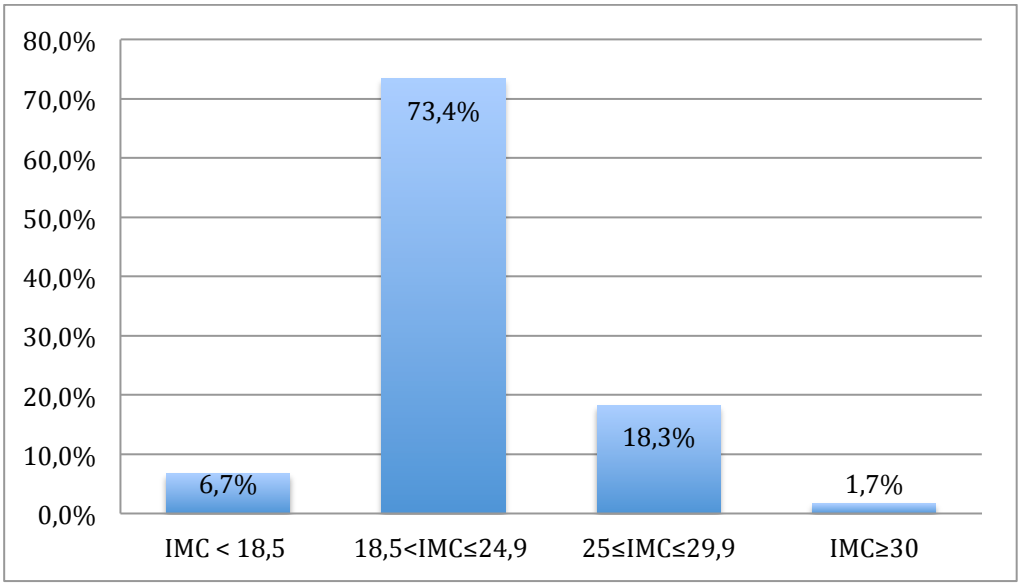


Figure 8. Répartition de l'échantillon en fonction du poids

Quatre patientes (6,7%) avaient un IMC inférieur à 18,5 en début de grossesse. Quarante-quatre patientes, soit 73,4 % de notre échantillon, avaient un IMC entre 18,5 et 24,9 kg.m^2 reflétant un poids normal en début de grossesse.

Onze patientes (18,3%) présentaient un surpoids avant la grossesse (IMC supérieur à 25 kg.m^2) et une (1,67 %) présentait une obésité morbide avec un IMC de 44,5 kg.m2.

3.1.3 La gestité

La gestité est définie par le nombre de fois où la patiente a été enceinte, que la grossesse aboutisse à la naissance ou non.

Tableau 3. Répartition des parturientes selon leur gestité

Gestité	Effectif (%)
Primigeste	32 (53,3)
2ème geste	18 (30)
3ème geste	6 (10)
4ème geste	4 (6,7)
Total	60

Les primigestes étaient les plus nombreuses, représentant 53,33% (n=32/60) de notre échantillon (Tableau 3).

3.1.4 La parité

La moyenne du nombre d'enfants de notre échantillon était de 0,30 ± 0,67 enfants (Tableau 4).

Tableau 4. Répartition des parturientes selon la parité

Parité	Effectif (%)
nullipare	47 (78,3)
1ème pare	10 (16,7)
2ème pare	2 (3,3)
3ème pare	1 (1,7)
Total	60

Les nullipares étaient les plus nombreuses représentant 78,3% (n=47/60) de notre échantillon. Le pourcentage de nullipares était supérieur à celui des primigestes, ceci s'explique par les antécédents de fausses couches spontanées et les interruptions volontaires de grossesse de certaines patientes.

3.1.5 L'âge gestationnel

La moyenne de l'âge gestationnel des patientes était de 282,55 ± 9,04 jours, soit 40 semaines d'aménorrhée et 2,55 jours. Toutes les patientes étaient à terme avec des extrémités allant de 37 SA et 4 jours à 41 SA et 5 jours.

3.1.6 Score de Bishop initial

Un col favorable est défini par un score de Bishop initial supérieur ou égal à 6. La majorité des patientes (35%) avaient un score de Bishop initial égal à 2 (Tableau 5).

Tableau 5. Répartition des parturientes selon leur score de Bishop initial

Bishop	Effectif (%)
0	1 (1,7)
1	6 (10)
2	21 (35)
3	18 (30)
4	9 (15)
5	5 (8,3)
Total	60

Dans l'ensemble de l'échantillon le score de Bishop moyen avant la maturation cervicale était de 2,72 ± 1,15.

Chez les nullipares, il était de 2,64 ± 0,71. Ceci montre donc un échantillon relativement homogène.

Chez les patientes ayant déjà eu un enfant (primipare ou multipare) le score de Bishop moyen était égal à 3 ± 0 avec un échantillon relativement homogène puisque et 8 patientes sur 13 avaient un score égal à 3.

Le test de Mann-Whitney ne retrouve pas de différence significative concernant les score de Bishop entre les deux sous-groupes (p=0,10)

3.1.7 Les indications de déclenchement

Les indications de déclenchement ainsi que leur répartition sont représentées dans le graphique ci-dessous.

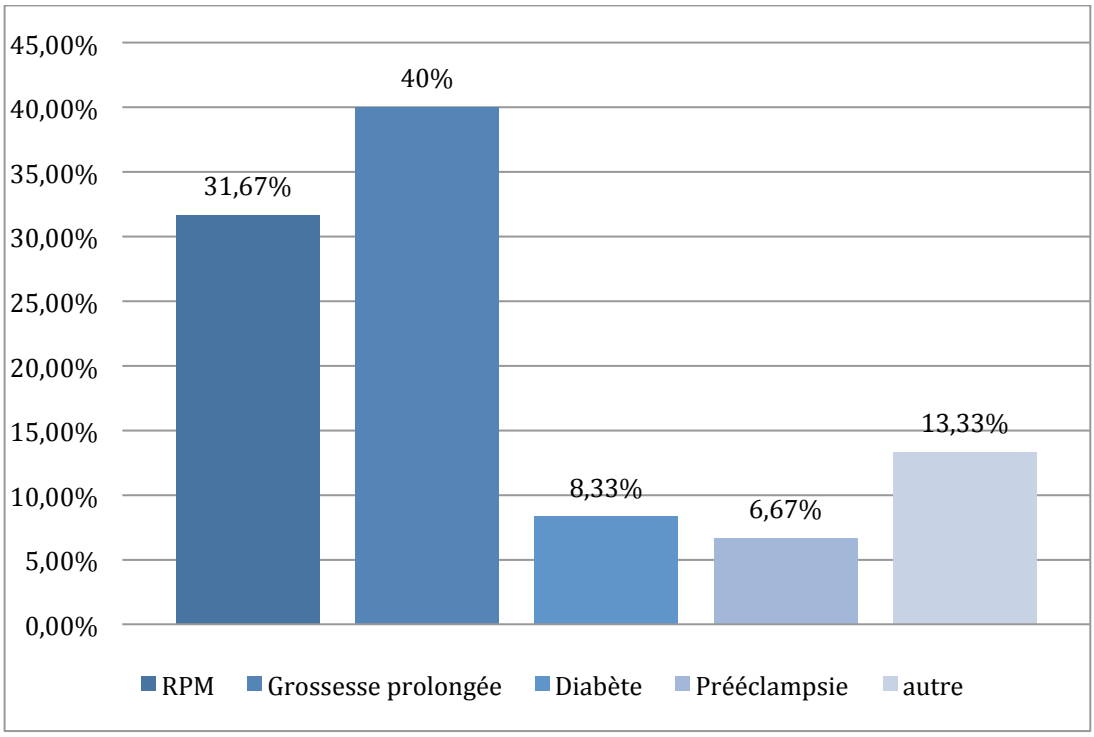


Figure 9. Répartition des différentes indications du déclenchement

La principale indication de déclenchement était donc la grossesse prolongée.

Dans les indications « autres » nous retrouvions :

- 1 cas de déclenchement pour prise en charge fœtale,
- 1 oligo-amnios associé à une diminution des mouvements actifs fœtaux,
- 2 cas de cholestase gravidique,
- 2 patientes présentant une hypertension artérielle de fin de grossesse
- et 2 déclenchement pour « fenêtre thérapeutique » à savoir, ici, un arrêt du traitement anticoagulant maternel.

3.2 Dosages nécessaires aux déclenchements

La dose de misoprostol nécessaire n'a jamais dépassé 200µg sur 48 heures, soit 8 comprimés de 25µg. Le dosage moyen est de 2,92 ± 1,38 comprimés (Tableau 6).

Tableau 6. Doses de misoprostol utilisées lors du déclenchement

	Dose maximum (comprimés)	Dose moyenne (cp) ± écart type	Médiane/ extrêmes (cp)
Echantillon (N=60)	8	2,92 ± 1,38	3 [1-8]
Nullipares (n=47)	8	2,98 ± 1,28	3 [1-8]
Primi/Multipares (n=13)	8	2,69 ± 1,75	2 [1-8]

Chez les nullipares, la dose maximale utilisée était de 8 comprimés (soit 200µg), la dose moyenne de misoprostol utilisée était de 2,98 ± 1,28 comprimés avec des extrêmes allant de 1 comprimé à 8 comprimés. La médiane était de 3 comprimés.

Chez les patientes ayant déjà eu un enfant, la dose maximum utilisée était également de 8 comprimés. La dose moyenne était moins élevée à savoir 2,69 comprimés (1,75), extrêmes de 1 à 8 comprimés. La médiane était de 2 comprimés.

Le test de Mann-Whitney ne retrouve pas de différence significative concernant les doses nécessaires à la mise en travail entre les nullipares et les autres (p=0,11).

3.3 Délais d'accouchement

Le délai moyen entre l'induction et l'issue (qu'il s'agisse d'une césarienne ou d'un accouchement voie basse) était de 17,06 ± 9,07 heures.

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci dessous.

Tableau 7. Délais entre induction du déclenchement et expulsion

	Moyenne ± écart- type (heure)	Médiane/ extrêmes (h)	<12 heures (%)	<24 heures (%)
Echantillon (N=60)	17,06 ± 9,07	14,46 [7,50-59,06]	25 % (n=15)	88,33 % (n=53)
Nullipares (n=47)	17,16 ± 8,54	15,03 [7,50-59,06]	19,15 % (n=9)	88,36 % (n=42)
Primi/ Multipares (n=13)	16,30 ±10,13	12,15 [9,03-47,10]	46,15 % (n=6)	84,62 % (n=11)

25% des patientes accouchaient dans les 12 heures suivant l'induction et 88,33% dans les 24 heures.

Chez les nullipares, le délai moyen était de 17h16 ± 8h54**,** 19,15% ont accouché dans les 12 heures et 88,36% dans les 24 heures suivant l'induction.

Chez les patientes ayant déjà eu un enfant, le délai moyen était de 16h30 ± 10h13**,** 46,15% ont accouché dans les 12 heures et 84,62% dans les 24 heures.

Il n'y a pas de différence significative entre les délais d'accouchement chez les nullipares et les autres car le test de Mann-Whitney retrouve une p=0,32.

3.4 Déroulement du travail

Les deux facteurs étudiés pour évaluer la tolérance maternelle au misoprostol étaient l'hyperthermie et les nausées/vomissements, tous deux fréquemment retrouvés durant les interruptions de grossesse avec misoprostol, mais aucun cas d'hyperthermie ou de nausées /vomissements n'a été répertorié durant notre étude. Les autres paramètres qui étaient évalués durant le travail sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Déroulement du travail

	Ocytociques (%)	Péridurale (%)	Anomalies du RCF (%)	Liquide teinté (%)	Hypertonie Hypercinésie (%)
Echantillon N=60	65% (n=39)	91,67% (n=55)	20% (n=12)	6,67% (n=4)	1,67 % (n=1)
Nullipares n=47	65,96% (n=31)	93,62% (n=44)	25,53% (n=12)	8,51% (n=4)	2,13% (n=1)
Primi/Multipares n=13	61,54% (n=8)	84,62% (n=11)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)

Durant le travail, 65 % (n=39/60) des patientes ont reçu des ocytociques pour diriger le travail ou lors des efforts expulsifs, le reste de l'échantillon (35%, n=21/60)

avait une dynamique satisfaisante. Ce pourcentage était de 65,96% (n=31/47) chez les nullipares et de 61,54% (n=8/13) dans le reste de l'échantillon.

91,67% (n=55/60) des patientes ont eu la péridurale.

Les anomalies du RCF concernaient 20 % (n=12/60) des patientes. Le pourcentage de liquide teinté était de 6,67% (n=4/60). Il était associé à des anomalies du rythme dans 3,33 % (n=2/60) des cas.

Les hypercinésies et hypertonies concernaient 1,67 % (n=1/60) de notre échantillon. Ces résultats sont supérieurs chez les nullipares car seules ces dernières étaient concernées. Nous n'avons eu aucun cas de rupture utérine.

3.5 Mode d'accouchement

98,33% des patientes ont accouché par voie basse. Il y a eu une césarienne (1,67%), 10% des accouchements par voie basse ont nécessité une extraction instrumentale.

Tableau 9. Mode d'accouchement

	Accouchement voie basse	Extraction instrumentale	Césarienne	Hémorragie de la délivrance
Echantillon N=60	98,33% (n=59)	10% (n=6)	1,67% (n=1)	6,67% (n=4)
Nullipares n=47	97,87% (n=46)	12,77% (n=6)	2,13% (n=1)	8,51% (n=4)
Primi/Multipares n=13	100% (n=13)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)

Il y a eu 3 extractions par ventouses pour dystocie de progression de la présentation et inefficacité des efforts expulsifs, 2 autres pour anomalie du rythme cardiaque fœtal et une extraction par spatules pour cette même raison. Dans les

extractions pour anomalie du RCF, un cas de latérocidence du cordon a été retrouvé ainsi qu'un double circulaire serré.

3.6 Tolérance fœtale

La tolérance fœtale était évaluée grâce à la moyenne des Apgar à 1, 5 et 10 minutes. Ces résultats étaient complétés par la moyenne des pH et lactates mesurés à la naissance. Il y a eu 5 réanimations néonatales primaires (stimulations, aspiration, ventilation au masque). Sur ces 5 réanimations néonatales 100% des patients avaient un score d'Apgar égal à 10 à 10 minutes de vie. Deux nouveau-nés avaient à la naissance un pH inférieur à 7,15 (7,06 et 7,1) avec des lactates à 8 mmol/l pour le premier et aucun prélèvement pour le deuxième (Tableau 10).

Huit nouveau-nés avaient, à 1 minute, un score d'Apgar inférieur ou égal à 7, cependant, à 5 minutes, tous les enfants avaient un score supérieur ou égal à 8. A 10 minutes tous avaient un score égal à 10.

Chez les primipares et les multipares, l'état néonatal était significativement meilleur que chez les nullipares avec un pH moyen égal à 7,33 ± 0,05 vs. 7,28 ± 0,08 (p=0,05 ; test de Mann-Whitney) et des lactates moyens à 2,52 ± 0,96 vs. 3,55 ± 1,30 mmol/l (p= 0,003 ; test de Mann-Whitney).

Le score d'Apgar moyen à 1 minute était de 8,95 ± 2,05 dans notre échantillon; il était égal à 9,62 ± 0,96 dans le sous groupe primi/multipare vs. 8,77 ± 2,24 chez les nullipares.

Tableau 10. Tolérance fœtale

		Moyenne +/- écart type	extrêmes
N=60	Apgar à 1 minute	8,95 ± 2,05	[1-10]
	Apgar à 5 minutes	9,88 ± 0,37	[8-10]
	Apgar à 10 minutes	10 ± 0	[10-10]
	PH	7,29 ± 0,08	[7,06-7,41]
	Lactates	3,33 ± 1,26	[1,4-8]
Nullipares n=47	Apgar à 1 minute	8,77 ± 2,24	[1-10]
	Apgar à 5 minutes	9,85 ± 0,42	[8-10]
	Apgar à 10 minutes	10 ± 0	[10-10]
	PH	7,28 ± 0,08	[7,06-7,41]
	Lactates	3,55 ± 1,30	[1,4-8]
Primi/Multipares n=13	Apgar à 1 minute	9,62 ± 0,96	[7-10]
	Apgar à 5 minutes	10 ± 0	[10-10]
	Apgar à 10 minutes	10 ± 0	[10-10]
	PH	7,33 ± 0,05	[7,25-7,40]
	Lactates	2,52 ± 0,64	[1,6-4]

4 DISCUSSION

4.1 L'échantillon

Notre méthode de recrutement, basée sur le volontariat des patientes n'est pas une méthode de choix pour obtenir un échantillon représentatif de la population générale (biais de sélection). Cependant, certaines caractéristiques de notre échantillon semblent correspondre à celles de la population générale des femmes enceintes en 2010 (22).

L'âge moyen de notre échantillon était de 28,6 ans alors que l'enquête de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) en 2010 évaluait l'âge moyen de la maternité à 29,7 ans en France (22).

Cette même enquête nationale montre que 17,3% des parturientes présentaient un surpoids avant la grossesse, notre échantillon comprenait 18,3% des patientes en surpoids, une différence dans le pourcentage des patientes obèses est à relever avec 1,7% de notre échantillon contre 9,9% dans l'enquête (figure ci-dessous).

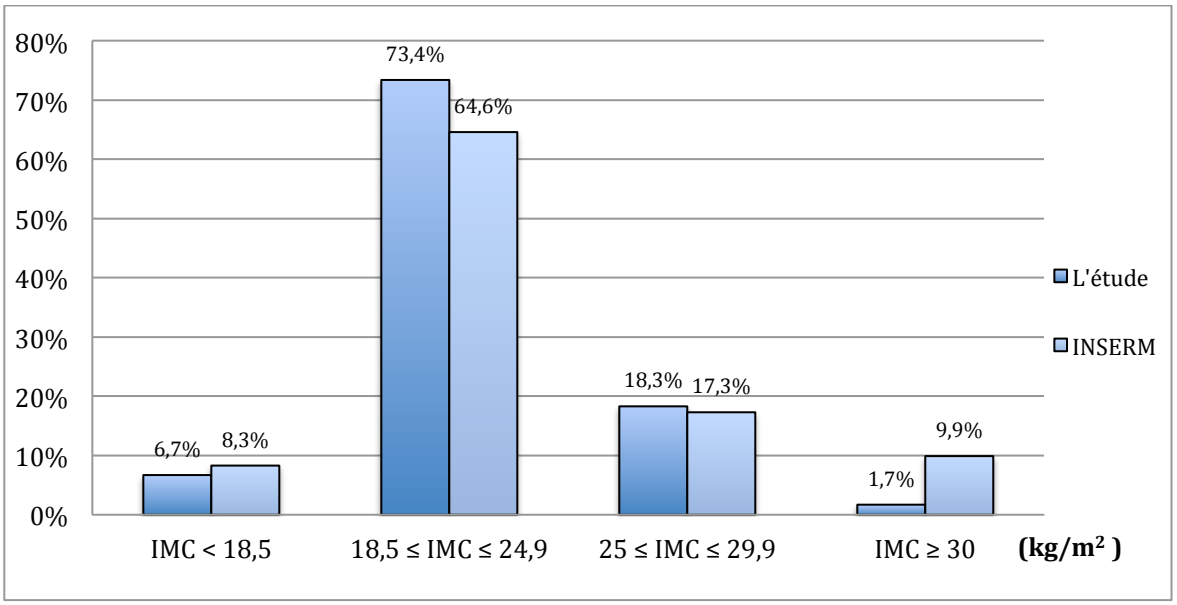


Figure 10. Répartition des patientes en fonction du poids au moment de la maternité

Le nombre moyen d'enfants de notre échantillon est de 0,30 enfants ce qui montre que nous avons plus de patientes n'ayant jamais eu d'enfant, en effet, notre échantillon se compose de 43 patientes nullipares et de 13 patientes ayant déjà eu des enfants (Figure 11).

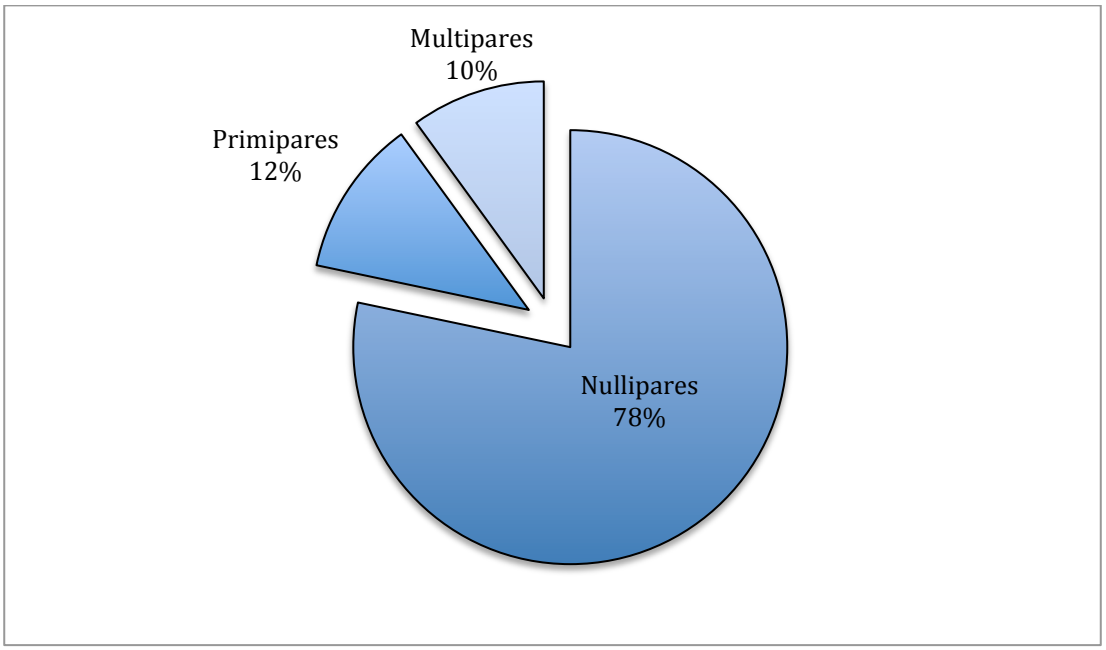


Figure 11. Répartition des patientes selon la parité

Cette proportion de nullipare au sein de notre échantillon est une différence notable avec la population générale de l'enquête INSERM de 2010 (Figure 12).

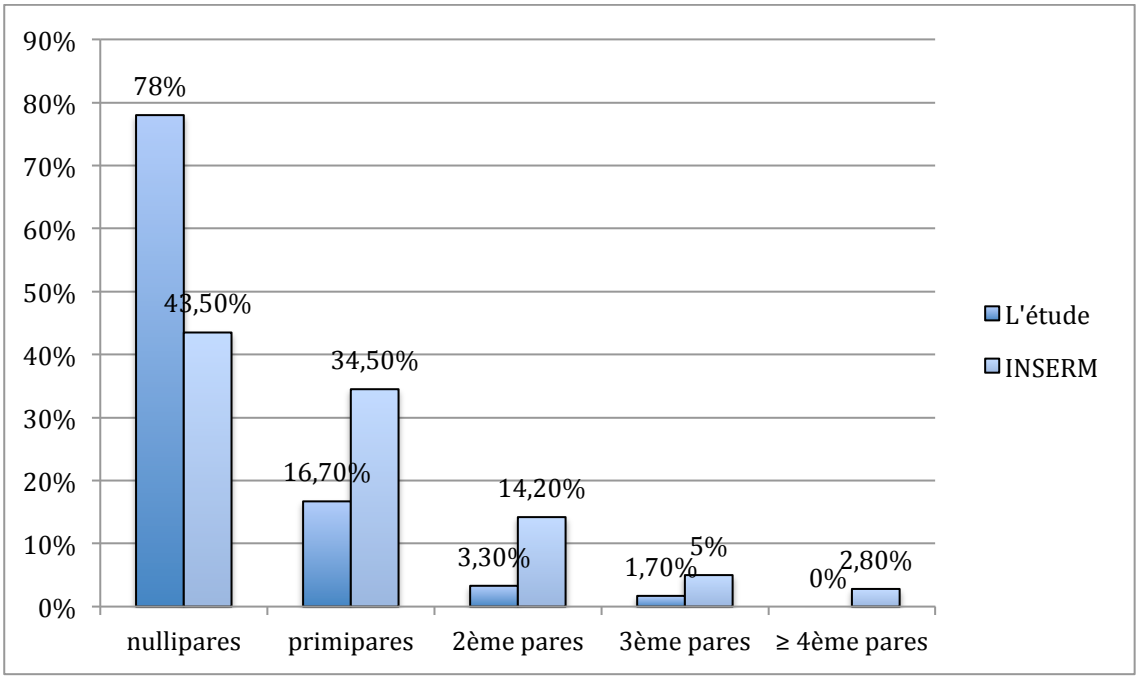


Figure 12. Répartition des patientes selon la parité entre notre étude et l'enquête INSERM

Le nombre de nullipares dans notre étude constitue une limite à la portée de l'observation.

4.2 Echec de la méthode

Deux patientes ont présenté une hypercinésie de fréquence rapidement après la mise en place de la gélule. Celle-ci a été retirée et il a été mené une maturation aux PGE2. Ces dernières ne sont pas dépourvues d'effets secondaires et peuvent également induire des hypercinésies (23). Cependant, les données de la littérature ne permettent actuellement pas d'identifier clairement la proportion de rupture utérine liée au misoprostol.

Dans le cadre de l'étude, l'existence de quelques cas décrits de rupture utérine (5) associée à l'absence d'AMM pour le misoprostol dans cette indication ont poussé le chef de garde à un retour vers les PGE2.

Ces deux patientes n'ont pas été incluses dans nos résultats car l'utilisation de PGE2 était un critère d'exclusion car, comme nous l'avons dit plus haut, la présence de cet autre principe actif pouvait modifier les résultats. Cependant, si, dans l'avenir,

une nouvelle étude sur le sujet est réalisée « en intension de traiter », il faudra les compter dans l'effectif.

4.3 Tolérance maternelle

Les prostaglandines agissent sur la contractilité du muscle utérin mais également sur le tractus digestif entraînant parfois des nausées, vomissements, ou des diarrhées. Ces effets se retrouvent fréquemment lors des interruptions médicales de grossesse durant lesquelles le dosage de misoprostol va de 100 à 600µg administrés toutes les 3 à 12 heures (24). Un trouble de la régulation thermique est également souvent retrouvé lors de ces prises en charge, avec l'apparition d'hyperthermie ou de frissons (25, 26).

Dans notre échantillon, aucune patiente n'a présenté l'un de ces effets secondaires. Ceci peut s'expliquer par la posologie, nettement plus faible, que nous avons utilisée (25µg toutes les 4 heures). Par ailleurs, notre échantillon, relativement restreint, ne permet pas d'exclure l'existence de ces phénomènes d'intolérance maternelle.

Ces résultats se retrouvent toutefois dans la littérature, où, même avec un dosage plus élevé (50µg administrés toutes les 4 heures), Chiesa Moutandou-Mboumba (5) ne met pas en évidence ces types d'évènements indésirables.

Cependant, l'étude multicentrique de Calder (8) portant sur 316 patients décrit l'apparition de nausée (13%), de vomissements (18%) et de diarrhée (1%). La principale différence entre notre protocole et le sien est l'administration d'une première dose de 50µg de misoprostol, au lieu de 25µg, chez les nullipares ayant un Bishop initial inférieur ou égal à 4. L'effectif de ce sous-groupe n'est pas connu, ce qui ne permet pas d'évaluer l'impact de cette variation de protocole sur les résultats. Par ailleurs, Wing (7) compare une administration de 25µg de misoprostol toutes les 3 heures (n=261) à une administration toutes les 6 heures (n=259). Les phénomènes d'intolérance maternelle (nausée, vomissement, diarrhée, fièvre) sont rares. Elle retrouve une proportion plus faible d'intolérance maternelle lors d'une administration toutes les 6 heures sans qu'il n'existe de différence significative entre les deux groupes (nausée : 2,3% vs. 1,5% ; vomissement : 3, 8% vs. 2,7% ; aucune diarrhée ; fièvre : 0,4% vs. 0%).

4.4 La durée du travail

Plus de 88% des patientes de notre échantillon ont accouché dans un délai inférieur à 24 heures suivant la mise en place de la première dose de misoprostol. Ce pourcentage est légèrement plus élevé chez les nullipares que chez les patientes ayant déjà eu un ou des enfants (88,36% contre 84,62%). Cependant, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les délais moyens d'accouchement chez les nullipares (17,16 ± 8,54 heures) et les patientes ayant déjà eu un ou des enfants (16,30 ± 8,54 heures). Ces résultats inattendus d'un point de vue théorique peuvent s'expliquer par la différence de taille entre les deux sous groupes, 47 nullipares pour 13 patientes ayant déjà eu un ou des enfants, d'autant plus que l'une de ces dernières a accouché en plus de 47 heures. Si on exclut uniquement cette patiente, la durée moyenne du travail pour ce sous groupe descend à 13h57 soit 2h33 de moins.

Ces résultats semblent relativement concordants avec ceux de la littérature. Dans la meta-analyse de Crane (27), 76,47% (52/68) des patientes ayant reçu une dose vaginale de 25µg accouchaient dans les 24 heures. Cependant, une seule étude sur les 14 incluses, portant sur 68 patientes, utilisait ce dosage et ce mode d'administration. Gregson (28) a, lui aussi, étudié l'administration vaginale de 25 µg de misoprostol toutes les 4 heures, en lui préférant une forme gel. Soixante-neuf pourcent des patientes accouchent dans les 24 premières heures avec ce protocole. Il explique ce pourcentage plus faible par l'utilisation de la forme gel ce qui, selon lui, a pu diminuer son l'efficacité. En ce sens, Carlan (29) a réalisé une étude comparative. Il retrouve une durée de travail significativement plus courte dans le groupe comprimé (22,4 +/- 15 heures) que dans le groupe gel (29 +/- 19 heures) ($p<0,001$). Ces résultats sont résumés dans la Figure 13.

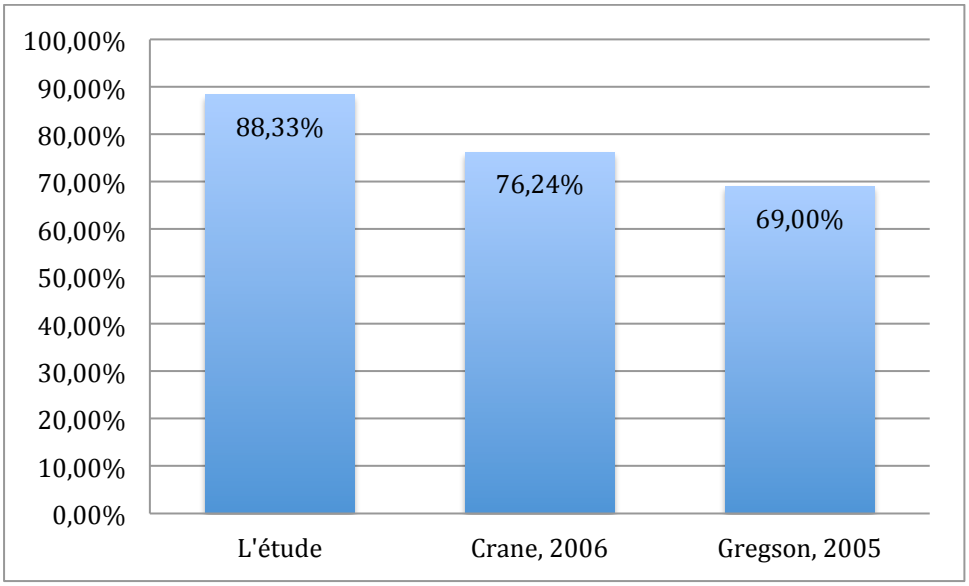


Figure 13. Pourcentage d'accouchement dans les 24 premières heures

4.5 Le déroulement du travail

Une patiente de notre échantillon (1,67%) a présenté une hypercinésie durant le travail. Il s'agissait d'une patiente nullipare. Cependant, deux patientes ont dû être exclues de l'étude pour utilisation de dinoprostone après une hypercinésie donc sur ces 62 patientes trois (4,84%) ont présenté une hypercinésie. Les hypercinésies et hypertonies se retrouvent fréquemment dans les maturations et les déclenchements. La mise en place de contractions induites artificiellement rend plus difficile le contrôle de la fréquence et de la durée de ces dernières.

Winer a réalisé une méta analyse faisant l'état des lieux sur les méthodes de déclenchements en 2011 (30) et décrit une multiplication par 4 du risque d'hypercinésie avec l'utilisation de prostaglandine E2. L'utilisation du dispositif à délivrance prolongé (Propess®) doit diminuer ce risque ; cependant, une étude portant sur ce dispositif montre que 8,5% des patientes maturées au Prospess® présentaient des hypercinésies contre 0% dans le groupe où la mise en travail était spontanée (23).

Des anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) ont été observées dans 20% des cas. L'enregistrement du RCF permet l'identification des situations à risque d'asphyxie fœtale durant le travail. Cependant, la sensibilité de cet examen pour définir l'état néonatal à la naissance varie en fonction du type d'anomalie. Si cet

examen possède une excellente valeur prédictive négative, 98% pour dépister une situation à risque de mortalité fœtale et 90% pour la morbidité, sa valeur prédictive positive n'est que de 20 à 30% (31). Cet examen présente donc un grand nombre de faux positifs (plus de 50%) (32). Il est reconnu que le déclenchement du travail augmente le taux d'anomalies du RCF. Cela s'explique par plusieurs raisons. Les hypercinésies précédemment vues sont pourvoyeuses d'anomalies du RCF. De plus, il est important de regarder la cause du déclenchement. Les grossesses prolongées, entraînant une diminution de la perfusion placentaire et une diminution de la quantité de liquide amniotique, favorisent également l'apparition d'anomalies du RCF durant le travail. Cette étiologie du déclenchement représente 40% des causes de déclenchement dans notre échantillon. La pré-éclampsie et le diabète gestationnel favorisent également les anomalies du RCF durant le travail (8.33% et 6.37% de notre échantillon).

Selon Friedman (figure 14), le travail se compose d'une phase de latence et d'une phase active. La péridurale est généralement posée à une dilatation de 3 centimètres, c'est à dire à la fin de la phase de latence. Elle est mise en place de façon quasiment systématique en cas de déclenchement (sauf contre indications) devant le risque accru d'extraction instrumentale et de césarienne.

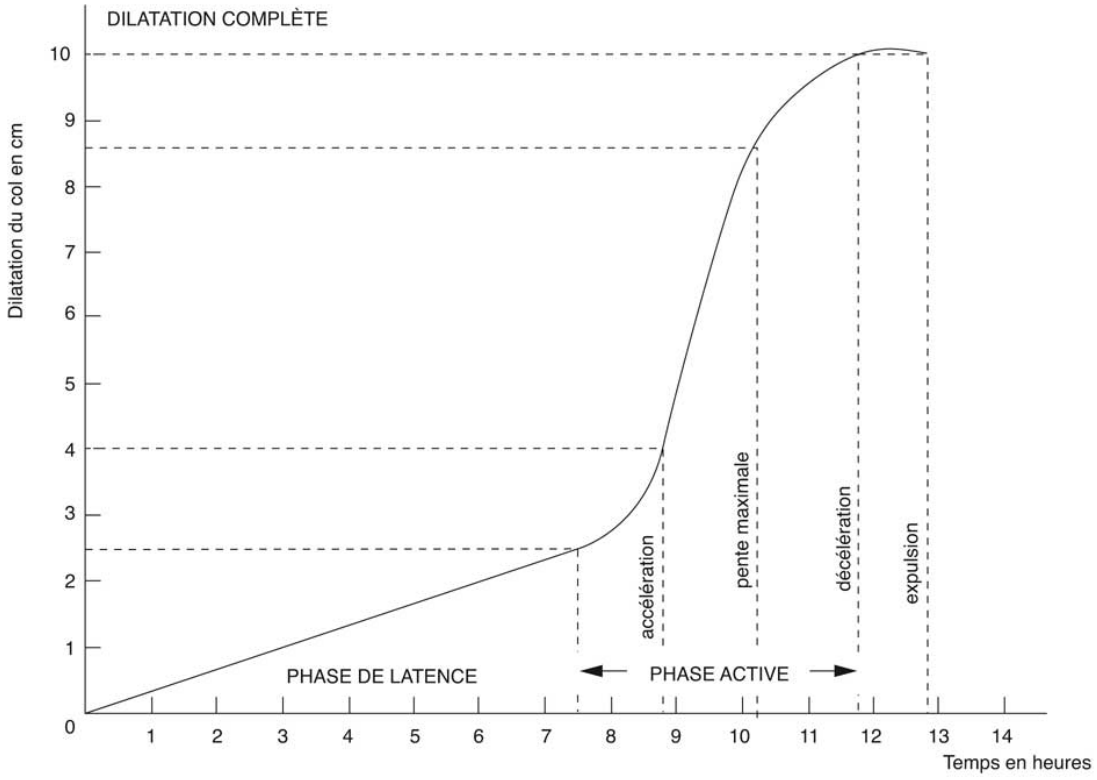


Figure 14. Diagramme de Friedman (16)

Durant l'étude, la phase de latence était relativement respectée et la dilatation s'accélérait rapidement à partir de 5cm. En effet, par retour d'expérience, même si ce paramètre n'a pas été évalué directement par le protocole de l'étude, il semble qu'une majorité de patientes évoluaient d'une dilatation de 5cm à une dilatation complète en moins d'une heure. Cette dynamique a permis de poser la péridurale dans 91,67% des cas. Les 5 patientes n'ayant pas eu la péridurale présentaient une dilatation cervicale trop rapide.

Lors d'un déclenchement, si le col est favorable (score de Bishop supérieur ou égal à 6), la méthode de référence est l'utilisation d'une perfusion d'ocytocine (syntocinon®) suivie d'une rupture artificielle des membranes si celle-ci n'avait pas déjà eu lieu. Lorsque le col n'est pas favorable (score de Bishop inférieur à 6), on peut avoir recours à l'utilisation de prostaglandines: la dinoprostone ou, dans le cadre de l'étude, le misoprostol. Au terme de la maturation, il est fréquent de devoir utiliser des ocytociques pour améliorer la dynamique utérine et la dilatation cervicale. Lors de l'étude, ils ont dû être instaurés dans 65% des cas (N=39). Ceci implique donc que 35% des patientes avaient une dynamique utérine ainsi qu'une dilatation cervicale

suffisante. Ce pourcentage est légèrement plus élevé chez les nullipares (65,96%, n=31) que chez les multipares (61,54%, N= 8). Ces résultats sont proches de ceux de Wing qui a retrouvé une utilisation des ocytociques dans 59,1% des cas lors de l'utilisation de misoprostol vaginal au dosage de 25µg toutes les 4 heures (20). En 2002,Sanchez et Ramos ont comparé le déroulement de l'accouchement lors d'une maturation au dosage de 50µg de misoprostol contre 25µg, à travers l'analyse de cinq études regroupant au total de 500 patientes. Ils ont retrouvé un taux d'utilisation des ocytociques moins élevé (41,6%) (33). Il en va de même pour la méta-analyse de Crane publiée en 2005 qui a décrit une utilisation des ocytociques dans 54,55% (n=138/253) des cas avec le misoprostol par voie vaginale (34). Durant notre étude, l'utilisation des ocytociques a été parfois introduite uniquement avant le début des efforts expulsifs de manière à accroitre l'efficacité de ces derniers. Ce choix constitue une habitude de pratique pour certaines sages-femmes. L'ocytocine à ce moment du travail devait être comptabilisée car introduite cependant, son but ici n'est pas d'instaurer une dynamique utérine ni d'accélérer la dilatation cervicale. Cela peut expliquer, en partie, notre taux plus élevé d'usage ocytociques. Ces résultats sont résumés dans la figure 15.

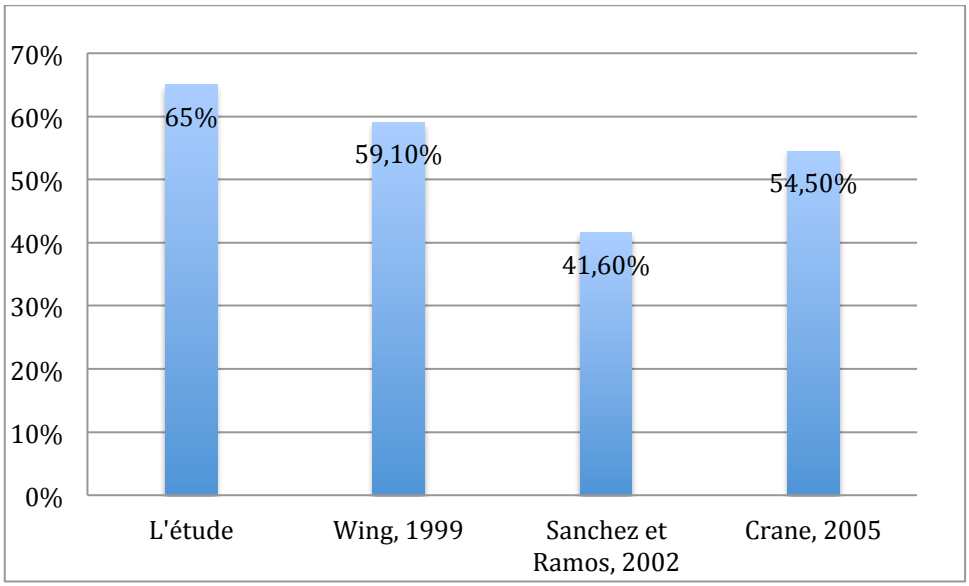


Figure 15. Utilisation des ocytociques

4.6 L'accouchement

Plus de 98% (N=59) des patientes ont accouché par voie basse (Figure 16). Ce taux est plus élevé chez les patientes ayant déjà eu un enfant qui ont toutes accouché par les voies naturelles.

Parmi ces accouchements voie basse, il y a eu 10% (N=6) d'extractions instrumentales, la plupart pour des anomalies du RCF. Il est important de rappeler que le déclenchement artificiel favorise les anomalies du RCF, comme nous l'avons expliqué plus haut. Ceci augmente donc le nombre d'extractions instrumentales ainsi que le taux de césarienne. L'enquête de périnatalité en France de 2003 évaluait le taux d'accouchement voie basse avec extraction instrumentale à 11,1%. Ce pourcentage est très similaire à nos résultats, cependant, cette étude ne précise pas le caractère spontané ou déclenché du travail lors de ces extractions (1).

Nous n'avons eu qu'un cas de césarienne (1,67%) à la suite de deux jours de maturation au misoprostol et d'une journée de déclenchement aux ocytociques. Le motif de cette césarienne est une stagnation de la dilatation cervicale à 8cm avec une absence d'engagement de la présentation fœtale. La cause probable est une disproportion fœto-pelvienne. En revanche, on constate que le taux de césarienne est beaucoup plus important dans la littérature. Ainsi, Crane en 2006 (27) retrouve, en se basant sur 3 études rassemblant 155 patientes, un taux de césarienne de 19,35% (n=30). De même, dans une étude randomisée en double aveugle comportant 114 patientes, Has décrit un taux de césarienne de 12% dans le groupe à 25µg (35). Cet écart important est certainement lié à un biais de sélection, mais il reste difficile à évaluer.

Quelques rares cas de rupture utérine sont décrits dans la littérature sur des utérus cicatriciels ou lors d'erreur d'administration du misoprostol. Nous n'avons eu aucun cas Cependant en raison de la taille de notre échantillon, nous ne pouvons pas affirmer l'absence de risque de cet effet indésirable rare.

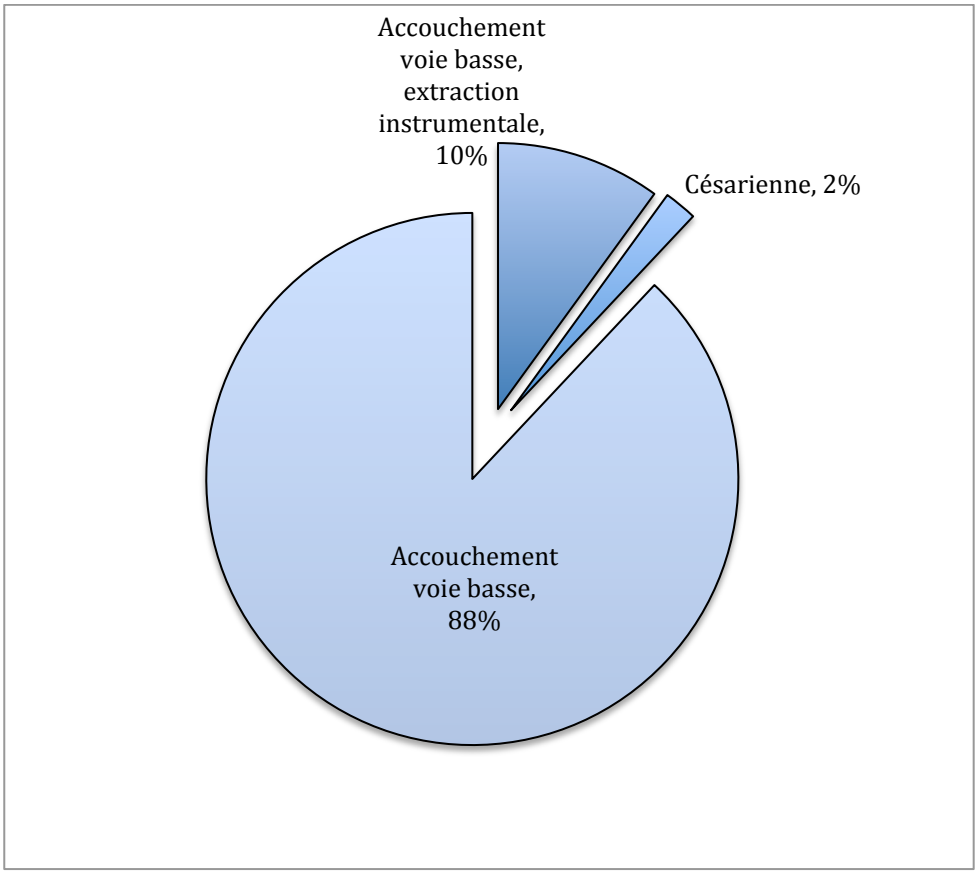


Figure 16. Répartition des modes d'accouchements

Le dernier point étudié lors du déroulement du travail et de l'accouchement, est l'hémorragie de la délivrance. Cette dernière est définie par des pertes sanguines supérieures à 500 cc lors d'un accouchement voie basse et à 1 litre lors d'une césarienne. En effet, lors d'un accouchement par les voies naturelles il est admis que la délivrance entraîne une perte d'environ 300 cc et des éventuelles lésions du périnée peuvent y ajouter 200cc (36). Le taux d'hémorragie de la délivrance (6,67%) n'est pas anormal car une durée de travail augmentée, une stimulation par les ocytociques, une extraction instrumentale, et le déclenchement du travail en lui même sont des facteurs de risque reconnus de l'hémorragie de la délivrance (37). Ceci se confirme par l'étude que Calder (8) réalise portant sur 316 patientes, avec le même protocole que celui utilisé lors de notre étude et qui décrit un taux d'hémorragie de la délivrance de 15,8% (n=50). La seule différence réside dans le fait que les nullipares avec un score de Bishop inférieur ou égal à 4 recevaient une dose initiale de 50µg. Ce paramètre n'a pas été évalué dans les méta-analyses de Crane ou de Ramos (27, 33).

4.7 L'état néonatal

Les principaux indicateurs de l'état néonatal à l'accouchement sont la mortalité et la morbidité. Les paramètres permettant de définir la morbidité à l'accouchement sont le score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes de vie ainsi que le pH et les lactates prélevés au cordon. Ainsi un pH inférieur à 7,15 à la naissance est le témoin d'une acidose néonatale de même qu'un dosage des lactates supérieur à 6 mmol/l (38). Un score d'Apgar inferieur à 7 à 5 minutes est signe de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine. Nous pouvons bien évidemment associer la nécessité d'une réanimation néonatale et le transfert en unité de soins intensifs. Cinq à 10% des nouveau-nés nécessite des gestes de réanimation simple en salle d'accouchement à savoir une stimulation, une aspiration et une ventilation (39). La prévention de l'anoxie périnatale est difficile car, comme nous l'avons expliqué plus haut, l'analyse du RCF présente une valeur prédictive médiocre. Cependant, certains facteurs de risques vitaux à la naissance sont identifiés : grossesse prolongée, diabète maternel, pré-éclampsie, rupture prolongée des membranes, travail prolongé. Il apparaît clairement qu'un grand nombre des étiologies du déclenchement sont des situations à risque pour le nouveau-né.

Dans notre étude, nous n'avons constaté aucun décès néonatal. Cependant, cet événement reste très rare (40), et donc difficilement évaluable sur une échantillon de 60 cas. L'évaluation de la morbidité néonatale au travers du pH moyen à la naissance (7,29) est en faveur d'un bon état néonatal de notre échantillon. La valeur moyenne des lactates est de 3,4 mmol/l, et va également dans ce sens. Les deux nouveau-nés avec un pH inférieur à 7,15 avaient présenté des signes d'hypoxie durant le travail, mis en évidence par des anomalies du RCF. Celles-ci ont justifié une extraction instrumentale. En revanche, leur adaptation à la vie extra-utérine s'est ensuite bien déroulée avec des scores d'Apgar à 5 minutes respectivement de 9 et 10 et un contrôle des lactates à 1 heure de vie inférieur à 5 mmol/l. Le fait que tous les enfants aient un score d'Apgar à 5 minutes supérieur à 8 montre une bonne adaptation. En effet, tous les nouveau-nés sont allés en suites de couches avec leur mère et aucun transfert dans un service de soins intensifs ou de réanimation n'ait à déplorer. Le fait que l'état néonatal soit en moyenne meilleur chez les multipares peut s'expliquer par

le travail qui est, sauf exception, plus rapide avec un passage à travers le bassin et la filière génitale moins traumatique lors d'un deuxième accouchement.

4.8 Coût du déclenchement

Dans le contexte économique actuel, il nous semble difficile d'évaluer les effets d'une molécule sans aborder le sujet du coût de revient de cette dernière. La plaquette de 60 comprimés de 200µg de Cytotec® (misoprostol) coute 19,08 Euro. Ceci revient à 31 centimes le comprimé de 200µg. La dose de 25µg coûte donc 4 centimes.

Cependant, de manière à avoir une précision plus fine dans le dosage, une gélule au dosage précis a été réalisée par le pharmacien du CHU. La gélule est évaluée à 1,15 Euro, mais une réalisation à plus grande échelle diminuerait le coût de revient de cette dernière. Le gel de 1mg Prostine® coûte 47,26 Euro l'unité et 60,98 Euro au dosage de 2mg, un Propess® revient à 93 Euro.

A le maternité du CHU de Bordeaux, en 2006, il y a eu 250 déclenchements à l'ocytocine et 400 maturations cervicales. Durant l'étude nous avons eu recours, en moyenne, à 2,92 comprimés pour obtenir une dynamique de travail, en arrondissant à 3 comprimés les 400 maturations auraient eu un coût de revient de 1380 Euro, en ne comptant que le médicament utilisé pour la maturation. En ne comptant que l'utilisation d'un seul dispositif, ce qui n'est pas toujours le cas, cette dépense aurait été de 37200 Euro avec le Propess®, de 18904 Euro pour le gel de Prostine® 1mg et de 24392 Euro avec le gel de Prostine® 2mg (Figure 17).

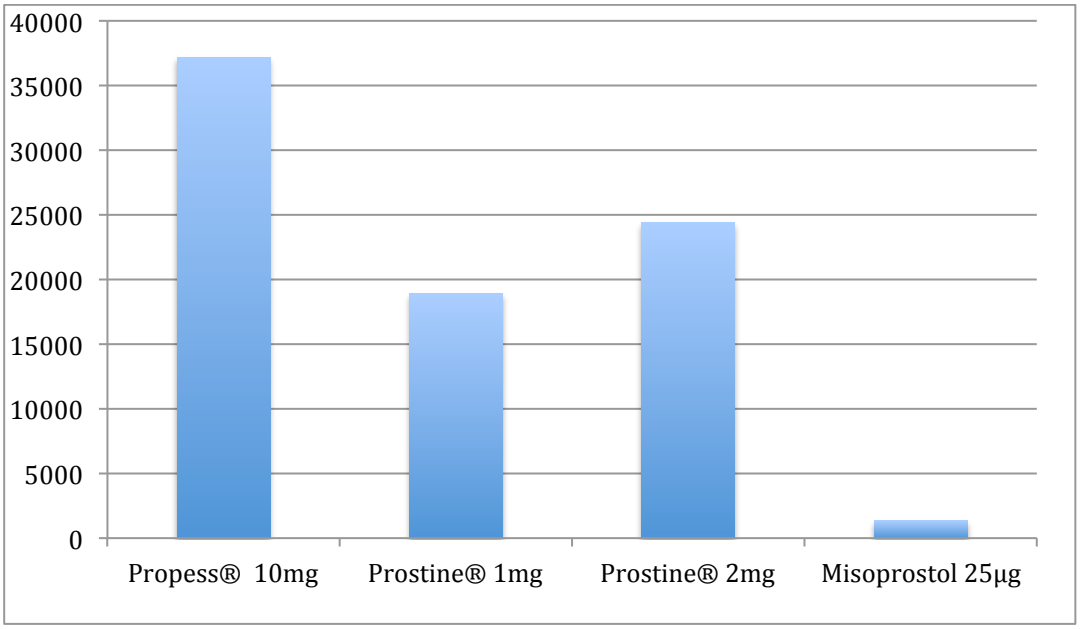


Figure 17. Coût des 400 maturations cervicales en 2006 en fonction du produit utilisé

Au CHU de Bordeaux, on compte annuellement environ 5000 accouchement (5076 en 2010). En se basant sur le taux de déclenchement actuel, qui est de 20%, nous arrivons à 1000 déclenchements par an environ.

4.9 Ressenti de l'équipe médicale

Au début de la mise en place de l'étude, nous avons rencontré de nombreuses réticences de la part d'une grande partie des sages-femmes. Le misoprostol étant habituellement utilisé lors des interruptions volontaires ou médicales de grossesse, il véhicule une image plutôt négative. De plus, lors de son utilisation courante, les dosages sont nettement plus élevés et donc associés à certains effets secondaires, décrits plus haut, favorisant la difficulté d'acceptation du produit. Cependant, à la fin de l'étude, de nombreuses sages-femmes se sont ravisées.

Le deuxième point soulevé par l'équipe médicale était l'obligation de bloquer une salle d'accouchement durant toute la maturation et le déclenchement contrairement au protocole habituel permettant le retour en chambre 2 heures après la pose du Propess®, libérant ainsi la salle d'accouchement. En effet, la maternité de Pellegrin ne dispose pas de salle de pré travail et a un nombre annuel d'accouchements élevé, les places en salle d'accouchement sont donc « précieuses ».

Il faut tout de même préciser que, si la patiente accouche dans les 24 heures suivant la mise en place de la première gélule, la salle n'est pas occupée en vain.

4.10 Perspectives d'avenir

Le but de notre étude était de décrire les effets, et donc l'intérêt, du misoprostol dans la maturation et le déclenchement. Le protocole a été choisi selon les données de la littérature. En effet, le dosage de 25 µg est celui conseillé par de nombreux auteurs car il diminue le risque d'hypercinésies, et d'anomalies du RCF associées.

Nous n'avons étudié que le dosage, mais d'autres paramètres pourraient être évalués, notamment la forme utilisée. Le pharmacien du CHU a utilisé la molécule de misoprostol pure, la mettant dans une gélule. Cependant, certains auteurs rapportent une meilleure innocuité du produit sous forme de gel, avec moins d'hyperstimulations. Ainsi Carlan (29) retrouve une diminution de 4,6% du taux d'hypercinésie avec cette galénique (figure ci-dessous).

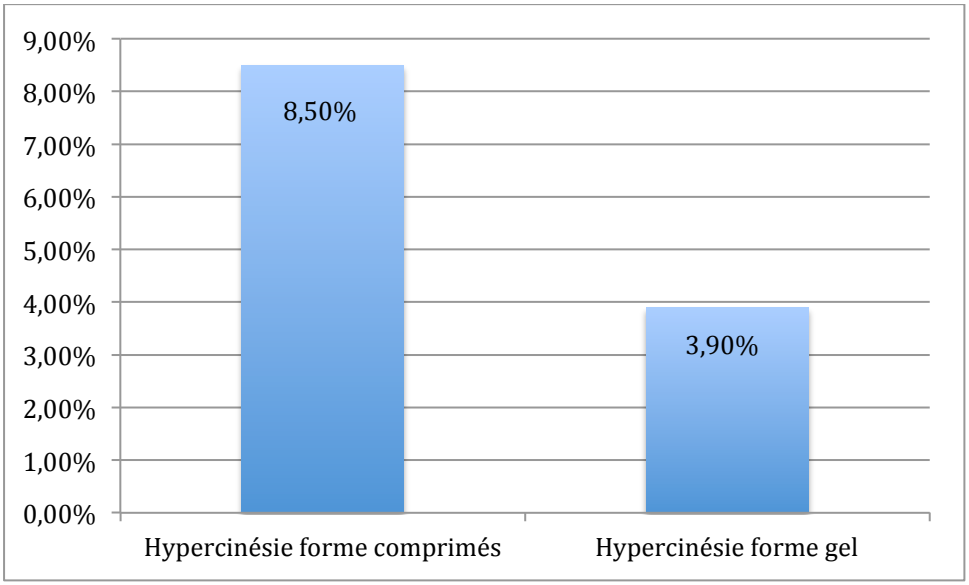


Figure 18. Pourcentage d'hypercinésie en fonction de la forme du misoprostol

La question d'un tampon à délivrance continue au dosage de 100 µg et de 50 µg a été étudiée par Wing en 2008 (41), en le comparant à un dispositif à 10mg de dinoprostone. L'intérêt de cette forme pourrait également être la diminution des hypercinésies, car Wing décrit un taux de 4% avec le dispositif à 100µg, de 1,4 %

avec celui à 50µg et de 4,8% avec les 10mg de dinoprostone, mais aussi la possibilité du retrait du dispositif en cas d'hyperstimulation. En effet, le retrait est difficile en cas de forme gel ou lorsque la gélule est mise en place depuis une longue durée.

Cette travail n'est pas une étude randomisée misoprostol vs. dinoprostone car nous ne voulions pas comparer ces deux molécules, mais uniquement évaluer l'une d'entre elles. La randomisation aurait diminué notre effectif de moitié limitant ainsi l'appréciation des effets de cette molécule. Cependant, de nombreux auteurs la comparent à la dinoprostone, actuellement utilisée en première intention dans la maturation et le déclenchement. C'est le cas dans la méta-analyse de Hofmeyr (42), qui décrit une réduction de 20% du nombre d'accouchements supérieurs à 24 heures avec le misoprostol et un taux plus élevé de recours à l'ocytocine dans les déclenchements aux PGE2. De même, pour la méta-analyse de Crane publiée en 2005 avec une utilisation des ocytociques, dans 54,55% (n=138/253) des cas, avec le misoprostol par voie vaginale, contre 81,9% (n=208/254) avec les PGE2 vaginales (34). De plus, sont exposés une diminution de la durée du travail pour un taux de césariennes similaire, voire diminué selon les études, et un état néonatal identique à la naissance (27). Cependant, on a retrouvé un taux plus élevé d'hypercinésie et de liquide méconial.

La puissance de notre étude n'est pas suffisante pour affirmer l'efficacité et l'innocuité de cette molécule dans le travail. Les anomalies rares nécessiteraient un échantillon plus grand. De plus, la différence importante des effectifs entre les nullipares et les multipares entraîne de principe un biais dans les résultats. Il serait donc intéressant d'exploiter cette étude comme étude préliminaire pour en réaliser une plus importante et comparative, nécessaire afin de déterminer le schéma thérapeutique le plus approprié. Celle ci s'appuierait sur nos résultats, afin d'adapter le protocole, pourrait être randomisée en simple aveugle (le praticien sachant obligatoirement quel dispositif il a utilisé lors de la mise en place) de manière à confirmer ou infirmer ces premiers résultats intéressants et comparer les deux molécules. Une comparaison d'autres formes d'administration peut également être envisagée.

5 CONCLUSION

Le déclenchement est une pratique courante et relativement fréquente en obstétrique. Les méthodes médicamenteuses sont actuellement les plus utilisées, privilégiant l'utilisation des PGE2. Ces derniers ont largement fait la preuve de leur efficacité. Cependant, ils restent coûteux et de conservation contraignante. C'est dans ce contexte qu'a émergé l'utilisation du misoprostol, analogue de la prostaglandine E1, moins cher et de conservation plus aisée.

Malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché de la molécule, de nombreux auteurs s'y sont intéressés. Aucune des études retrouvées dans la littérature n'est assez puissante pour exclure les effets indésirables rares découlant de l'utilisation du misoprostol. Cependant, il semble présenter des avantages, principalement en termes d'efficacité. Par ailleurs, la méta-analyse de ces études apporte des niveaux de preuve 1 sur la sécurité de ce produit. Ainsi, dans les recommandations américaines, le misoprostol est indiqué en première intention pour la maturation cervicale. Les résultats de notre étude suivent cette trame.

Durant notre étude, le misoprostol, au dosage de 25µg toutes les 4 heures, a confirmé son efficacité dans le cadre de la maturation cervicale et du déclenchement du travail, en effet, une large partie de notre échantillon a accouché dans les 24 premières heures suivant la mise en place de la première gélule. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé chez la mère et ses effets sur le nouveau-né semblent sans gravités, puisque tous sont allés en suites de couches avec leur mère. Cependant, la survenue d'hypercinésie et d'anomalies du rythme cardiaque parfois associées à ces dernières rappelle l'importance d'une surveillance médicale lors de l'utilisation du misoprostol.

Une publication dans la Bibliothèque de Santé Génésique (BSG) de l'OMS dépeint l'urgence d'introduire un médicament présentant « un bon rapport coût-efficacité pour optimiser les résultats de l'induction » dans les pays en voie de développement pour lesquels les variations de climats, le conditionnement et le prix des prostaglandines est problématique. Le misoprostol apparaît alors comme « un médicament idéal pour l'induction du travail ». Ces intérêts, vitaux pour ces pays, ne sont pas négligeables pour les pays développés. Les comprimés de 25µg de

misoprostol ont d'ailleurs été ajoutés dans la liste des médicaments essentiels à évaluer par le comité OMS d'experts sur la sélection et l'utilisation des médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

1. Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2003: Résultats des enquêtes nationales périnatales. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006; 35:373-87.

2. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquètes nationales périnatales. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).

3. Goffinet F, Dreyfus M, Carbonne B, Magnin G, Cabrol D. Enquête des pratiques de maturation du col et de déclenchement du travail en France. La Revue Sage-Femme. 2004; 3:32-40.

4. Megalo A, Hohlfeld P. Déclenchement artificiel du travail par les PGE1 (misoprostol). Rev Méd Suisse. 1999; 2266.

5. Chiesa Moutandou-Mboumba S, Mounanga M, Mayi S. Déclenchement artificiel du travail par la misoprostol en intravaginal étude prospective au Gabon chez 97 patientes. Méd Afr Noire. 1999; 46:571-5.

6. Wing DA. Labor induction with misoprostol. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181:339-45.

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

8. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. Br J Obstet Gynaecol. 2008 Sep; 115:1279-88.

9. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane database of systematic reviews. 2010.

10. Vayssiere C. Pour l'utilisation du misoprostol dans le déclenchement du travail à terme en routine. Gynecologie, obstetrique & fertilite. 2006 Feb; 34:155-60.

11. Kamina P. Organes génitaux internes féminins. Paris: Maloine; 2005.

12. Rotten D, Baraille A. La contraction utérine. In: Marpeau L, dir. Traité d'obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010. p. 37

13. Thoulon J-M. Maturation du col utérin. In: dir. Mécanique et techniques obstétricales. Montpellier: Sauramps Médical; 2007. p. 595-606

14. Kamina P. Organes génitaux internes féminins. Paris: Maloine; 2005.

15. Aubard Y, Chinchilla A-M, Dubayle G, Cantaloube M, Gana J, J. B. Le col de l'utérus en cours de grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998; 27:755-64.

16. Martin S. Surveillance clinique et paraclinique du travail normal. In: Marpeau L, dir. Traité d'obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010. p. 99

17. Lansac J, Marret H, Oury J. Pratique de l'accouchement. 4ème édition. Paris: Masson; 2006.

18. Duquesne C. Le score de Bishop : étude de sa valeur prédictive. La Revue Sage-Femme. 2004; 3:157-62.

19. Hillion K, Cabrol D. Déclenchement artificiel du travail à terme. In: Marpeau L, dir. Traité d'obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010. p. 452

20. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol. 1999; 180:1155-60.

21. ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. Obstet Gynecol. 2003 May; 101:1049-50.

22. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010. In: enfants Udréespelsdfed, editor. Paris: INSERM; 2011.

23. Mazouni C, Provensal M, Ménard JP, Heckenroth H, Guidicelli B, Gamerre M, et al. Utilisation du dispositif vaginal Propess® dans le déclenchement du travail : efficacité et innocuité. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2006; 34:489-92.

24. Gitz L, Morel O, Thiebaugeorges O, Sibiude J, Desfeux P, Barranger E. Interruptions médicales de grossesse et morts foetales in utero après 14 semaines d'aménorrhée : quel protocole de déclenchement en 2010? Revue de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2010; 40:1-9.

25. Lamarche-Vadel A, Moreau C, Warszawski J, Bajos N. Effets secondaires de l'interruption volontaire de grossesse. Résultats d'une enquète en population générale. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2005; 33:113-8.

26. Bugalho A, Faundes A, Jamisse L, Usfa M, Maria E, Bique C. Evaluation of the effectiveness of vaginal misoprostol to induce first trimester abortion. Contraception. 1996; 53:243-6.

27. Crane JM, Butler B, Young DC, Hannah ME. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol. 2006 Dec; 113:1366-76.

28. Gregson S, Waterstone M, Norman I, Murrells T. A randomised controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. Br J Obstet Gynaecol. 2005 Apr; 112:438-44.

29. Carlan SJ, Bouldin S, O'Brien WF. Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial. Obstet Gynecol. 1997 Dec; 90:911-5.

30. Winer N. Modalités du déclenchement dans les grossesses prolongées. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011.

31. Coatleven F. Place du rythme cardiaque foetal et de son analyse informatisée dans la surveillance de la grossesse prolongée. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011; 40:774-84.

32. Martin A. Rythme cardiaque foetal pendant le travail: définitions et interprétation. La Revue Sage-Femme. 2008; 7:87-98.

33. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 µg versus 50 µg intravaginal misoprostol: a systematic review. Obstet Gynecol. 2002; 99:145-51.

34. Crane J, Butler B, Young D, Hannah M. Misoprostol for labor induction in women at term with intact membranes and an unfavorable cervix: A systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193:S40.

35. Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher E, Araman A, Kilic G, et al. Comparison of 25 and 50 microg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. Gynecol Obstet Invest. 2002; 53:16-21.

36. Rostan V. Anémie du post-partum : facteurs prédisposants et prévention. La Revue Sage-Femme. 2005; 4:165-71.

37. Tessier V, Pierre F. Facteurs de risques au cours du travail et prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du post-partum. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004; 33:29-56.

38. Galène-Gromez S, Laudenbach V. Réanimation du nouveau-né en salle de naissance. Le Praticien en Anesthésie Réanimation. 2008; 12:125-31.

39. Chabernaud J L. Aspects récents de la prise en charge du nouveau-né en salle de naissance. Arch Pediatr. 2005; 12:477-90.

40. Blondel B, Bréart G. Mortinatalité et mortalité néonatale. EMC - Pédiatrie. 2004; 1:97-108.

41. Wing DA. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008 Oct; 112:801-12.

42. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane database of systematic reviews. 2002.

ANNEXE I

Gélule de préparation magistrale de Misoprostol 25µg

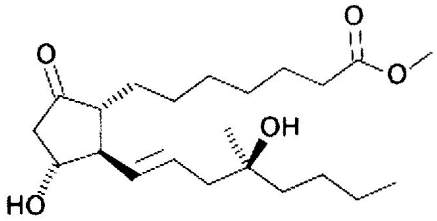
Composition :

- misoprostol 25µg par gélule
- cellulose microcristalline
- carboxymethylamidon sodique
- huile de ricin (effet notoire par voie topique)
- hypomellose
- mannitol
- carmin

À base de Cytotec® 200µg – Laboratoire Pfizer

Forme :
Gélule (taille 4)

Pharmacologie :
Prostaglandine E1



Anti sécrétoire gastrique
Lutéolytique
Dilatation du col utérin

Indication :
Induction de la maturation et/ou de la dilatation du col de l'utérus chez la patiente à terme
(pré-requis : voire mémoire de l'élève sage-femme Anne Charlotte Fremy)

Posologie et mode d'administration :
25µg toutes les 4h
Voie vaginale

Contre indications :

- Allergie à l'un des constituants
- Allaitement

Effets indésirables :

- Troubles digestifs (diarrhées, nausées)
- Céphalées, vertiges

Conservation :
Entre 2 et 25°

ANNEXE II

C·H·U Hôpitaux de Bordeaux	**CHU de Bordeaux** **ORDONNANCE** POUR LA PRESCRIPTION DE **MISOPROSTOL 25µg**	**EN-PREP-011** Pharmacie GH Pellegrin
Ordonnance à faxer au 20573 (préparatoire)		**Téléphone : 15179**

Unité :	**UG:**
Nom du prescripteur:	Signature prescripteur:
Nom de la patiente : Prénom :	Date :
Misoprostol 25µg, gélule **Préparation magistrale** **Nombre de gélules demandées (prévisionnel) :**	

Visa pharmaceutique
Délivré le : Par : Lot : Péremption : *Faire une photocopie et retourner l'ordonnance avec les préparations dans le service*

Administration	
Etiquette sigma de la patiente	Nombre de gélules administrées : Date : A faxer à la pharmacie après administration au **20573**

ANNEXE III

NOTE D'INFORMATION

LE MISOPROSTOL COMME MOYEN DE MATURATION ET DECLENCHEMENT A TERME

Promoteur de la recherche : **CHU de Bordeaux**

Investigateur coordonnateur/principal : Docteur Frédéric Coatleven, Praticien Hospitalier dans le cadre du mémoire de fin d'études de Frémy Anne-Charlotte.

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le CHU de Bordeaux est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche?

La maturation du col et l'induction du travail concernent environ 20% des accouchements en France. A l'heure actuelle au CHU de Bordeaux une seule molécule est utilisée pour la maturation, la dinoprostone (prostaglandine E2), associée si nécessaire à l'oxytocine (ocytocique de synthèse). Cependant la littérature a montré l'efficacité d'un autre produit, le misoprostol (prostaglandine E1), indiqué actuellement pour le traitement des ulcères gastro duodénaux. Ainsi, plusieurs équipes françaises (Strasbourg, Toulouse, Poitier) l'utilisent en première intention, depuis plusieurs années, dans le cadre de la maturation ou du déclenchement. Cette technique est, de plus, utilisée systématiquement dans les pays anglo-saxons. Nous souhaiterions développer et s'approprier cette utilisation à la maternité de Bordeaux au vue des avantages prouvés. Ainsi nous espérons réduire la durée du déclenchement mais également diminuer de manière significative le coût de celui-ci, tout en assurant la même sécurité pour la mère et son enfant.

Quel est l'objectif de cette recherche?

Conforter l'intérêt du misoprostol en terme de durée et de tolérance materno-fœtale dans la maturation et le déclenchement à terme et ainsi envisager son utilisation en première intention à court terme dans notre maternité.

Comment va se dérouler cette recherche?

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique réalisée en salle d'accouchement de la maternité du CHU de Pellegrin. Nous souhaitons inclure environ 50 patientes entre avril et octobre 2011. Le recueil des données sera réalisé grâce a un questionnaire papier qui sera remplit par le personnel médical en charge de la patiente. Cette étude est réalisée dans le cadre d'un mémoire d'étudiante sage femme.

Qui peut participer ?

Pourront être incluses toutes les parturientes majeures dont le terme est superieur ou égal à 37 semaines d'aménorrhée (SA) avec une présentation céphalique. Ces patientes doivent etre éligible pour une maturation et un déclenchement aux prostaglandines E2 selon les critères du service.

La patiente, à jeun, bénéficie d'un examen général à son arrivée en salle d'accouchement (pouls, tension, température) à la suite duquel un enregistrement cardiotocographique de 30 minutes sera réalisé. S'il n'est pas retrouvé d'anomalie au cours de ces examens :

- *25µg de Cytotec (misoprostol) seront administrés dans le cul de sac vaginal postérieur.*
- *Puis 2 heures d'enregistrement cardiotocographique seront menées.*
- *3 heures 30 minutes après la première dose un nouveau contrôle du rythme cardiaque fœtal ainsi que des contractions sera réalisé durant une demie heure.*
- *Réévaluation obstétricale : si pas de contraction, mise en place d'une nouvelle dose de 25µg de misoprostol en accord avec le chef de garde.*

- *Dose maximale cumulée 100µg de misoprostol*
- *Si cela est nécessaire, le recours aux ocytociques est possible 4 heures après l a dernière prise de misoprostol.*
- *Un examen général de la patiente sera réalisé toutes les 3 heures avant la rupture des membranes et toutes les heures à partir de celle-ci.*

La patiente doit être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.

Quels sont les bénéfices attendus?

Nous espérons confirmer que le misoprostol présente un intérêt en termes d'efficacité dans la maturation et le déclenchement du travail, mais également en ce qui concerne les anomalies contractiles et/ou l'issue néonatale.

Quels sont les inconvénients possibles?

Comparativement à l'utilisation de la dinoprostone, aucun effet adverse maternel ou fœtal n'a été démontré dans le cadre de la maturation et du déclenchement. Les risques sont essentiellement ceux liés à la maturation et au déclenchement quelque soit la molécule utilisée à savoir une hypercinésie, une hypertonie, des anomalies du Rythme Cardiaque fœtal, un liquide méconial...

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?

Il s'agit de la maturation par dinoprostone sous forme de gel (Prostines®) ou de tampon (Propess®) disposés dans le cul de sac vaginal postérieur. A la suite de cette maturation, les ocytociques par voie intraveineuse seront éventuellement mis en place pour procéder au déclenchement proprement dit. Il s'agit du protocole actuellement utilisé.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Remerciements.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

MATURATION ET DECLENCHEMENT AU MISOPROSTOL

Investigateur coordonnateur/principal : ***Docteur Coatleven Fréderic.***

Je soussigné(e) ..... *(nom, prénom)* certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'accepte que seules les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement :
- de participer à la recherche Maturation et déclenchement au Misoprostol **|__| oui |__| non**

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche :

Fait à..... le |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Signature du patient/sujet :

ANNEXE IV

Misoprostol
dans le déclenchement de l'accouchement à terme

Etiquette patient

Le but de cette étude est d'évaluer l'intérêt du Misoprostol dans le déclenchement des accouchements à terme en salle d'accouchement au CHU de Pellegrin.

Mémoire de fin d'étude d'Anne Charlotte Frémy.
Chef de mémoire : Docteur Frédéric Coatleven

Information sur la patiente

Mensuration de la patiente : Taille :
Poids :
Indice de masse corporelle :
Age :

Gestité : **Parité :**

Date de Début de grossesse : **Terme :** SA+ J

Antécédents notables :

Déclenchement

Date et Heure du déclenchement :

Cause de déclenchement :
Dépassement de terme Prééclampsie Diabète Autre : (précisez)

Bishop au moment du déclenchement :

Nombre de Prise :

Utilisation d'ocytocique durant le travail : Oui Non

Anomalie du rythme cardiaque foetal : Oui Non

Liquide méconial/teinté: Oui Non

Hypertonie/ hypercinésie : Oui Non

Péridurale : Oui Non

Nausée/Vomissement : Oui Non

Hyperthermie: Oui Non

Accouchement

Date et Heure de l'expulsion :

Utilisation d'instruments : Oui Non indication :

Césarienne : Oui Non indication :

Hémorragie du post-partum : Oui Non

Réanimation à la naissance: Oui Non

Apgar à la naissance : **à 1 min :** **à 3 min :** **à 10 min :**

pH : **Lactates :**

RESUME

Objectif : Aujourd'hui en France la maturation et le déclenchement du travail concernent environ 20% des grossesses. Les méthodes médicamenteuses sont largement utilisées. Parmi ces dernières une nouvelle méthode attire l'attention des obstétriciens, le misoprostol, une prostaglandine E1 de synthèse. l'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette molécule dans le cadre de la maturation et le déclenchement.

Matériel et méthode: Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique à la maternité du centre hospitalier universitaire de Bordeaux portant sur 60 patientes. Le misoprostol ne possédant pas l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la maturation cervicale une demande d'accord a été faite à l'AFFSSAPS. Nous avons choisi le dosage de 25µg toutes les 4 heures jusqu'à l'obtention d'une dynamique utérine satisfaisante à savoir 4 contractions utérines par 10 minutes.

Résultats: 98% des patientes ont accouché par voie basse, il y a eu 1 cas de césarienne. Parmi ces accouchements voie basse il y a eu 10% d'extraction instrumentales, principalement pour des anomalies du rythme cardiaque fœtal. Plus de 88% des patientes ont accouché dans les 24 heures suivant la mise en place de la première gélule. 100% des nouveau-nés avaient un score d'Apgar égal à 10 à 10 minutes et un pH moyen égal à 7,29.

Conclusion: Cette molécule semble efficace tout en présentant une bonne tolérance maternelle et fœtale cependant la faible puissance de notre étude ne permet pas d'écarter le risque d'accident rare tel que la rupture utérine.

Mots-clés : Misoprostol, prostaglandine E1, maturation, déclenchement artificiel du travail.

ABSTRACT

Objective: The objective is to evaluate the efficacy and safety of a 25 microgram vaginal capsule in cervical ripening and labour induction.

Materials and Methods: It's a prospective study in the maternity hospital of Bordeaux between May and August 2011. The nulliparous and multiparous women with a singleton pregnancy in presentation cephalic without antecedent of caesarean section were eligible for the induction of labour. The patients receive doses of 25 g into the posterior fornix of the vagina every 4 hours until the obtaining of a working dynamic. The primary outcome measure was the time of the vaginal deliveries, the number achieved within 24 hours of the start labour induction and the fetal safety. Secondary outcome measures included caesarean sections and instrument-assisted vaginal deliveries.

Results : A total of 60 women were included. 88,33% (n=53) of the population gave birth within 24 hours of induction and we had 1 case of caesarean section deliveries. 10% (n=6) of the birth was instrumental deliveries.

Conclusion : In conclusion low-dose misoprostol every 4 hours is efficacious in cervical ripening and labour induction and demonstrates a good maternal and fetal safety but the study is to small to assert the security of using misoprostol in obstetric.

Keywords: misoprostol, cervical ripening, induced labour