

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

UNIVERSITÉ DE BAMAKO

Faculte de Médecine de Pharmacie Et d'Odonto-Stomatologie

ANNEE : 2004-2005

Thèse N°.....

**L'utilisation du misoprostol dans la prise en charge
des grossesses arrêtées dans le service gynécologie
obstétrique de l'Hôpital Gabriel Touré
A propos de 60 cas**

Thèse présentée et soutenue publiquement le

Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie

Par **FOUDJET KOWA Rosine Carine**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY :

Président du jury: Pr Amadou Ingré DOLO

Membres du jury: Dr SYAida SOW

Co-directeur Dr DAOU Amalle Keita

Directeur de thèse : Pr Mamadou TOURE

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUCTION | 4 |
| 2 GENERALITES | 7 |
| 2.1 LA MORT FŒTALE IN UTERO | 7 |
| 2.1.1 DEFINITIONS..... | 7 |
| 2.1.2 LES FACTEURS DE RISQUES [6]..... | 8 |
| 2.1.3 ETIOLOGIE..... | 10 |
| 2.1.4 ETUDE CLINIQUE | 18 |
| 2.1.5 EXAMENS COMPLEMENTAIRES..... | 20 |
| 2.1.6 RISQUES MATERNELS | 24 |
| 2.1.7 TRAITEMENT | 25 |
| 2.2 LE DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL | 27 |
| 2.2.1 LES TECHNIQUES DE DECLENCHEMENT | 28 |
| 2.3 LE MISOPROSTOL | 43 |
| 2.3.1 APERÇU ET HISTOIRE[25] | 43 |
| 2.3.2 IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE [18] | 45 |
| 2.3.3 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES | 46 |
| 2.3.4 MECANISMES D’ACTION DU MISOPROSTOL | 46 |
| 2.3.5 EFFICACITE [18]..... | 46 |
| 2.3.6 INDICATIONS THERAPEUTIQUES | 48 |
| 2.3.7 EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS | 49 |
| 2.3.8 PHARMACO-DEPENDANCE | 51 |
| 2.3.9 CONTRE-INDICATIONS[32] | 51 |
| 2.3.10 VOIES D’ADMINISTRATION | 51 |
| 2.3.11 PHARMACO-CINETIQUE [33]..... | 52 |
| 2.3.12 SPECIALITES [18]..... | 52 |
| RESUME D’ETUDES RECENTES SUR L’UTILISATION DE MISOPROSTOL SEUL [25 , 28,29,34,35,36,38,39,40] | 55 |
| 3 METHODOLOGIE | 57 |
| 3.1 CADRE DE L’ETUDE | 57 |
| 3.1.1 DESCRIPTION DE L’HOPITAL GABRIEL TOURE ET DU CADRE DE L’ETUDE. | 57 |
| 3.1.2 LES ACTIVITES DU SERVICE : | 61 |
| 3.2 TYPE- PERIODE DE L’ETUDE | 62 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3 POPULATION D'ETUDE..... | 62 |
| 3.3.1 CRITERES D'INCLUSION | 62 |
| 3.3.2 CRITERES DE NON-INCLUSION | 63 |
| 3.3.3 ECHANTILLONNAGE | 63 |
| 3.3.4 SUPPORT DE DONNEES..... | 63 |
| 3.3.5 COLLECTE DES DONNEES | 63 |
| 3.4 DEROULEMENT DE L'ENQUETE | 64 |
| 3.5 LES VARIABLES ETUDIEES | 65 |
| 3.6 ANALYSE DES DONNEES | 66 |
| 3.7 ASPECTS ETHIQUES | 66 |
| 3.8 DEFINITIONS OPERATOIRES..... | 67 |
| 4 RESULTATS..... | 69 |
| 4.1 FREQUENCE D'UTILISATION DU MISOPROSTOL | 69 |
| 4.2 CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DES GESTANTES..... | 69 |
| 4.2.4 LA RESIDENCE | 71 |
| 4.2.5 LA PROFESSION DU CONJOINT | 71 |
| TABLEAU VI: REPARTITION DES GESTANTES SELON LA PROFESSION DU CONJOINT..... | 71 |
| 4.3 CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES GESTANTES..... | 72 |
| 4.3.1 MODE D'ADMISSION..... | 72 |
| 4.3.2 MOTIF D'ADMISSION..... | 72 |
| 4.4 ANTECEDENTS DES GESTANTES | 73 |
| 4.4.1 LES ANTECEDENTS MEDICAUX | 73 |
| 4.4.2 LES ANTECEDENTS OBSTETRICAUX | 73 |
| 4.4.2.1 LA GESTITE | 73 |
| 4.5 LA GROSSESSE ACTUELLE | 74 |
| 4.5.1 LE BILAN PRENATAL | 74 |
| 4.5.2 L'EVOLUTION DE LA GROSSESSE | 75 |
| 4.6 DONNEES DE L'EXAMEN OBSTETRICAL..... | 75 |
| 4.6.1 L'ETAT GENERAL DES GESTANTES A L'ADMISSION | 75 |
| 4.6.2 LA TEMPERATURE A L'ADMISSION..... | 76 |
| 4.6.3 LA TENSION ARTERIELLE A L'ADMISSION..... | 76 |
| 4.6.4 L'AGE GESTATIONNEL | 77 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.6.5 | LE SCORE DE BISHOP | 77 |
| 4.7 | EVALUATION DU MISOPROSTOL..... | 77 |
| 4.7.1 | LA VOIE D'ADMINISTRATION | 77 |
| 4.7.2 | LA DOSE D'ADMINISTRATION | 78 |
| 4.7.3 | LA REPETITIVITE DE LA DOSE DE MISOPROSTOL..... | 78 |
| 4.7.4 | LA DUREE D'ADMINISTRATION DU MISOPROSTOL..... | 79 |
| 4.7.5 | LE COUT DU MISOPROSTOL..... | 80 |
| 4.7.6 | ETAT GENERAL DES GESTANTES APRES ADMINISTRATION DE MISOPROSTOL | 80 |
| 4.7.7 | TEMPERATURE AU COURS DE L'ADMINISTRATION DU MISOPROSTOL | 81 |
| 4.7.8 | TENSION ARTERIELLE AU COURS DE L'ADMINISTRATION DE MISOPROSTOL | 81 |
| 4.7.9 | EXPULSION DU PRODUIT DE CONCEPTION | 82 |
| 4.7.10 | TECHNIQUE D'EVACUATION UTERINE EN CAS D'EXPULSION INCOMPLETE..... | 82 |
| 4.7.11 | TRAITEMENT ADJUVANT | 83 |
| 4.7.12 | EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS LIES AU MISOPROSTOL . | 83 |
| 4.7.13 | MARCHE DU TRAVAIL D'ACCOUCHEMENT | 84 |
| 5 | COMMENTAIRES ET DISCUSSION | 88 |
| 5.1 | LA METHODOLOGIE..... | 88 |
| 5.2 | LA FREQUENCE D'UTILISATION | 88 |
| 5.3 | L'AGE DES GESTANTES | 88 |
| 5.4 | LE MODE D'ADMISSION | 89 |
| 5.5 | LA PARITE..... | 89 |
| 5.6 | L'AGE GESTATIONNEL | 90 |
| 5.7 | LE SCORE DE BISHOP | 91 |
| 5.8 | EVALUATION DU MISOPROSTOL..... | 92 |
| 5.8.1 | LE PROTOCOLE MISOPROSTOL | 92 |
| 5.8.2 | REPETITIVITE DE LA DOSE DE MISOPROSTOL..... | 93 |
| 5.8.3 | RESULTAT DU DECLENCHEMENT..... | 94 |
| 5.8.4 | LE COUT DU MISOPROSTOL | 98 |
| 6 | CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS | 99 |

1 INTRODUCTION

La mort fœtale in utero définie comme étant un décès survenant au cours des deux derniers trimestres de la grossesse, est l'aboutissement d'une maladie ou d'un désordre fonctionnel maternel et fœtal, en général progressif et qui n'éveille pas immédiatement la contractilité de l'utérus[41].Le travail ne se déclenche pas et on aboutit à un phénomène de rétention qui correspond en fait, à la période allant de la mort du fœtus à son expulsion.

En France la fréquence de la mort fœtale in utero était de :

- 7,8% en 1987 à Lille [1]
- 5,3% en 1991 à la maternité A de bordeaux [2]

En Afrique les taux varient d'un pays à l'autre :

- En Côte d'ivoire Koffi et collaborateurs [3] ont rapporté 25,05%
- Au Togo S.Baeta et collaborateurs [5] ont rapporté 19,51%
- En RDC M.Kalenga et collaborateurs [4] ont rapporté 30,80 %

Au Mali, la fréquence était de 30,80% à l'hôpital national du point « G » en 1999 ; 26,26% en 2000 dans le même hôpital. [6]

Devant cet événement douloureux tant pour les parents que pour l'obstétricien,l'évacuation utérine par déclenchement du travail d'accouchement devient une alternative impérative. Ceci, pour diminuer les risques hémorragiques et infectieux d'une part, faciliter l'étude

anatomopathologique du fœtus et du placenta d'autre part. Par ailleurs, cette évacuation permettra de prévenir si possible les accidents ultérieurs, et réduire le traumatisme psychologique de « la femme cercueil. Toutefois, ce déclenchement serait impossible sans une maturation cervicale au préalable en cas de conditions obstétricales défavorables.

Autrefois, de nombreuses méthodes telles que l'utilisation des estrogènes, l'oxytocine, la rupture des membranes, l'injection intra amniotique de sérum hypertonique ou d'urée, ont été utilisées pour provoquer l'expulsion. Mais, elles faisaient courir d'importants risques à la mère. Dans les conditions obstétricales défavorables, la maturation cervicale était obtenue par dilatation mécanique avec des ballons, des bougies ou une sonde de Kraus.

Toutes ces méthodes sont de plus en plus abandonnées de part leurs nombreux effets secondaires et les progrès sans cesse croissant de la médecine. Aujourd'hui, elles sont largement supplantées par les prostaglandines et ses analogues.

Récemment le misoprostol, analogue de PGE1 a été utilisé par voie vaginale pour la maturation cervicale et l'induction du travail en cas de conditions obstétricales défavorables.

Au Mali, la technique utilisée pour l'évacuation utérine était la perfusion d'oxytocine associée ou non à la rupture des membranes. En 1999, le Misoprostol a été introduit dans les techniques de déclenchement de travail. En effet, SANGARE M. [8] a rapporté un taux de 85,7% de succès avec un protocole utilisant 100µg de misoprostol et 14,3% avec un protocole utilisant 50µg à l'hôpital du point G en 2000.

A la maternité de l'Hôpital Gabriel Touré aucun travail n'a été consacré à l'utilisation du misoprostol dans les morts fœtales in utero. Il nous est

donc apparu nécessaire d'entreprendre cette étude afin de combler le déficit en information concernant les conditions optimales de l'emploi du misoprostol dans le déclenchement des grossesses arrêtées avec comme objectifs :

Objectif Principal :

Etudier l'utilisation du misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées dans le service de gynéco-obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré à Bamako.

Objectifs spécifiques :

- 1-Déterminer la fréquence d'utilisation du misoprostol dans les grossesses arrêtées.
- 2-Préciser les modalités thérapeutiques
- 3-Evaluer son efficacité
- 4- Préciser les effets secondaires, les complications ainsi que les accidents liés au non-respect des instructions nécessaires à son usage.
- 5-Evaluer le coût du traitement.

2 GENERALITES

2.1 LA MORT FŒTALE IN UTERO

2.1.1 Définitions

La définition de la mort fœtale a évolué dans le temps selon les pays.

Classiquement, la mort fœtale in utero était définie comme étant un décès survenant à un âge gestationnel supérieur ou égal à vingt huit semaines d'aménorrhées pour un fœtus pesant au moins mille grammes ; ces limites correspondant à un âge gestationnel et à un poids compatible avec la vie [2]

Les pays anglo saxons ont pris comme définition de la mort fœtale in utero, tout décès fœtal avec un fœtus qui a un poids supérieur à cinq cent grammes et un âge gestationnel d'au moins vingt deux semaines d'aménorrhées. [2]

L'Organisation Mondiale de la Santé définit la mort fœtale comme :

« Le décès d'un produit de conception survenu avant l'expulsion complète du corps de la mère, indépendamment de la durée de la gestation, le décès étant indiqué par le fait qu'après cette séparation, le fœtus ne respire pas ou ne manifeste aucun signe de vie, tels que battement du cœur, pulsation du cordon ombilical ou contraction effective d'un muscle soumis à l'action de la volonté. »

Selon la période de survenue, la mort fœtale peut être précoce ou tardive [3] :

La mortalité fœtale précoce : c'est la mort du fœtus avant la 28^{ème} semaine d'aménorrhées.

La mortalité fœtale tardive : le décès survient après la 28^{ème} semaine d'aménorrhées et avant la naissance.

2.1.2 Les facteurs de risques [6]

2.1.2.1 Facteurs maternels[6]

- L'âge : la mort in utero comme beaucoup de pathologie obstétricale se retrouve plus particulièrement chez les primipares jeunes (<18ans) ou âgées (>35ans)
- La parité : le risque de mort in utero est plus faible chez les secondipares et plus élevées chez les grandes multipares.
- Les antécédents obstétricaux : il existe un caractère répétitif de la mort fœtale ainsi qu'une augmentation du risque dans les cas d'antécédents obstétricaux pathologiques

- Les consultations prénatales : le nombre réduit de C.P.N. combiné à la faible qualité des prestations effectuées augmentent le risque de MFIU.
- L'âge gestationnel : le risque est plus élevé entre 28 SA et 31 SA
- Les conditions socio-économiques : le risque est plus important chez les femmes appartenant à un milieu socio-économique défavorisé.
- Le tabac, l'alcool, les drogues peuvent intervenir dans la mort in utero ainsi que les conditions de travail et l'activité physique.

2.1.2.2 Les facteurs fœtaux[6]

- Le sexe : la MFIU semble plus élevée chez les fœtus de sexe masculin.
- Les grossesses gémellaires : la mortalité fœtale intra – utérine des grossesses gémellaires est 4 fois plus élevée que celle des grossesses uniques et le risque augmente avec le nombre de fœtus.

2.1.2.3 Les facteurs obstétricaux

- une malformation utérine,
- une grossesse prolongée,
- un placenta praevia,
- une hémorragie fœto-maternelle.

2.1.2.4 Les facteurs traumatiques

- un décollement du placenta,
- un traumatisme fœtal.

2.1.3 Etiologie

Les étiologies de la mort fœtale sont nombreuses et sont d'ordre maternel, fœtal et annexiel.

2.1.3.1 Causes maternelles

Les principales causes et les plus fréquemment retrouvées sont :

❖ Les affections vasculo-rénales :

- L'hypertension artérielle : l'Organisation mondiale de la santé [55] la définit comme une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 90mmHg à deux examens successifs chez une femme au repos depuis 15 mn, allongée ou assise. Merger[41] et

Beaufils[42] sont en accord avec cette définition. Le risque de mort fœtale est d'autant plus grand lorsqu'il s'agit d'une toxémie gravidique et peut survenir au cours des complications graves de l'HTA gestationnelle comme l'éclampsie, l'HRP ou des complications moins graves comme le RCIU.

- La néphropathie gravidique qui regroupe la toxémie, la dysgravidie, les syndromes vasculo-rénaux de la grossesse, est une maladie particulière de la femme enceinte, d'étiologie non identifiée constituée de trois signes cardinaux :
 - L'augmentation exagérée de poids accompagnée d'œdème ;
 - L'hypertension artérielle ;
 - La protéinurie.

Elle se révèle habituellement durant le 3^e trimestre de la grossesse et les primigestes semblent plus souvent atteintes que les autres (8 à 9%).[9]

- Les néphropathies gravidiques surajoutées qui se caractérisent par des lésions vasculo-rénales préexistant à la grossesse. Elles se manifestent le plus souvent au cours du 2^e trimestre de la gestation et avant le 7^e mois. Les critères de la toxémie surajoutée sont les suivants :

- Une élévation supplémentaire de la pression sanguine maxima de 30mmHg ou davantage ;
- Une élévation supplémentaire de la pression sanguine diastolique de 20mmHg ou davantage ;
- L'apparition d'une protéinurie ;
- L'apparition d'œdème.

Ces syndromes vasculo- rénaux peuvent être compliqués d'accidents paroxystiques. Ces accidents sont :

- l'éclampsie qui constitue sur le plan clinique, un syndrome paroxystique constitué de convulsions tonico-cloniques suivies de coma survenant chez une patiente présentant une pré éclampsie Elle survient pendant les derniers mois de la grossesse, le travail ou plus rarement les suites de couches.
- Le décollement prématuré du placenta normalement inséré (D.P.P.N.I) qui est un syndrome des derniers mois de la grossesse ou du travail, caractérisé par une désunion accidentelle d'une partie du placenta avec l'utérus aboutissant à la formation d'un hématome rétro placentaire compromettant gravement les échanges foëto-maternels et par conséquent le pronostic foëtal.

- Le HELLP syndrome qui associe une hémolyse à une élévation des enzymes hépatiques et une thrombopénie, est la complication hépatique de la néphropathie gravidique.

❖ **Le diabète** : lorsqu'il est mal équilibré, il peut conduire à la mort fœtale in utero. Lorsqu'il est connu avant la grossesse, le principal objectif du traitement est la normalisation glycémique pendant toute la grossesse, en particulier au premier trimestre pour prévenir la survenue de malformations. L'hyperglycémie gestationnelle qui se définit par une glycémie pré prandiale supérieure ou égale à 0,9g par litre ou une glycémie supérieure ou égale à 1,2g par litre 90mn après le repas, permet de faire le diagnostic d'un diabète gestationnel[20]

❖ **Les infections materno-foetales** parmi lesquelles :

- Les maladies parasitaires dont la plus courante au Mali est le **Paludisme**. L'association paludisme et grossesse est fréquemment retrouvée et le paludisme congénital est une des complications à redouter. Le paludisme de la femme enceinte dépend de l'espèce plasmodiale en cause et de l'état immunitaire de la femme enceinte. L'espèce la plus couramment rencontrée au Mali est le Plasmodium falciparum. En effet, le paludisme est

connu comme particulièrement sévère au cours de la grossesse et cette gravité est due à certains facteurs favorisants :

- La baisse du système immunitaire qui prédispose la gestante et la rend plus réceptive à l'infection.
- L'état chronique de dénutrition et d'anémie dont souffre la femme africaine.

Cette gravité du paludisme peut entraîner une mort maternelle ou des effets néfastes sur le produit de conception parmi lesquels l'avortement, l'hypotrophie fœtale, l'accouchement prématuré, la MFIU.

❖ **Les infections bactériennes** dont la plus fréquente pendant la grossesse est **l'infection urinaire**. Elle est retrouvée dans 5 à 10% des cas selon les auteurs[9] et le germe le plus fréquemment rencontré est l'Escherichia Coli (80% en cas d'infection initiale). Cette fréquence accrue pendant la grossesse peut être expliquée par :

- Les propriétés physico-chimiques de l'urine gravidique qui se caractérisent par une modification de pH et d'osmolarité, une augmentation de la concentration urinaire en sucres et en acides aminés, rendant ainsi le milieu plus favorable au développement des germes.

- L'imprégnation hormonale : la progestérone, relaxante sur les fibres lisses, entraîne une atonie et une dilatation pyélocalicielle et urétérale. L'inhibition du péristaltisme favorise la stagnation des urines et le reflux vésico-urétéral. L'imprégnation oestrogénique favoriserait l'adhérence des germes sur l'urothélium.
- Les modifications mécaniques : le développement de la masse utérine peut entraîner une compression du bas appareil urinaire.
- Les antécédents d'infections urinaires au cours et en dehors des grossesses antérieures, le diabète, la drépanocytose, l'anémie constituent des situations à risques.

L'infection urinaire de la femme enceinte expose l'enfant à quelques risques principaux qui sont: l'avortement tardif ou l'accouchement prématuré, l'hypotrophie foétale, la souffrance foétale, la mort du fœtus in utero, l'infection néonatale.

❖ **Les infections virales** peuvent entraîner une fausse-couche, une mort in utero, un retard de croissance intra-utérin et des malformations par :

- Un pouvoir cytolytique du virus qui entraîne des nécroses responsables de lésions irréversibles ;
- Une diminution du pouvoir mitotique des cellules pouvant entraîner une hypoplasie de certains organes ou un retard de croissance intra utérin ;
- Une détermination d'anomalies placentaires pouvant entraîner une hypoxie.

La rubéole, les maladies des inclusions cytomégaliqes, les infections à virus coxsakie sont les plus fréquemment retrouvées ; plus rarement la rougeole, la varicelle, les oreillons, la mononucléose infectieuse, l'hépatite A ou B, la poliomyélite et la syphilis sont retrouvées.

2.1.3.2 Causes fœtales [43]

Ce sont essentiellement :

Les malformations fœtales. Le taux de MFIU est plus élevé dans la population des fœtus mal formés ; cependant, une anomalie pulmonaire, cardiaque, digestive ou rénale est rarement la cause première du décès car le placenta assure le processus d'oxygénation et d'épuration. On retrouve une malformation majeure dans 4 à 26% des MFIU. Les malformations cardiaques congénitales sont rarement

en cause, hormis le bloc auriculo-ventriculaire complet. Les syndromes polymalformatifs, a fortiori les désorganisations sévères, sont reconnus comme étiologies certaines.

Les anomalies chromosomiques. Elles représentent 60% des causes de fausses couches spontanées et 5 à 12% des MFIU du dernier trimestre.

2.1.3.3 Causes annexielles fœtales [44,45,46,47,48]

- L'HRP (Hématome rétroplacentaire) ou DPPNI (Décollement prématuré du placenta normalement inséré) : Il reste une des causes principales de MFIU sans que la physiopathologie de cet accident soit complètement élucidée.
- L'hémorragie placentaire : la MFIU peut survenir par placenta praevia, décollement marginal ou margino-basal.
- L'infarctus placentaire : Il doit être assez étendu pour induire une diminution brutale du flux utéro-placentaire. La conséquence est la MFIU par anoxie aiguë
- Les accidents du cordon ombilical : une circulation du cordon n'est incriminée que lorsque la boucle est serrée avec des signes de strangulation du fœtus . un nœud serré, une torsion, un

enroulement autour d'un membre peuvent occasionner l'interruption brutale de la circulation foeto-placentaire.

- Le retard de croissance intra utérin :le risque de MFIU augmente avec l'âge de la grossesse. On retrouve à l'examen anatomopathologique du placenta des zones d'ischémie, d'infarctus, des hématomes deciduo-basaux réduisant la capacité fonctionnelle du placenta.
- Le dépassement de terme

Le risque augmente avec la durée du dépassement. Le mécanisme invoqué est une sénescence placentaire.

2.1.3.4 Causes indéterminées.

Dans 15 à 20% des cas aucune étiologie de la mort in utero n'est retrouvée.[9]

2.1.4 Etude Clinique

2.1.4.1 Les signes fonctionnels

Les principaux signes annonciateurs sont :

- Une cessation des mouvements actifs du fœtus
- Une diminution du volume abdominal maternel

- Une disparition d'œdème maternel
- Une galactorrhée

2.1.4.2 Les signes physiques

A l'examen on observe :

- Un volume utérin inférieur à l'âge gestationnel
- Un utérus généralement mou, étalé, non contractile le plus souvent
- Les pôles fœtaux sont imprécis
- La tête fœtale donne quelque fois une sensation de grosse crépitation
- Une disparition de l'activité cardiaque fœtale
- Au toucher vaginal la présentation est mal accommodée, le ballotement fœtal est moins net. Quelque fois lorsque la tête est dans le segment inférieur le doigt perçoit la crépitation osseuse.
- Du lait à la place du colostrum peut s'écouler à la pression des seins maternels.
- L'état général est bon, amélioré même lorsque la mort fœtale est d'une cause vasculo-rénale. L'albuminurie disparaît, la tension artérielle baisse et les œdèmes fondent.

2.1.5 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

2.1.5.1 Examens à visée étiologique

Le bilan doit être réalisé le plutôt possible. Il faut rassembler la documentation complète sur le déroulement de la grossesse aussi bien au plan clinique que para clinique. Ce bilan est très important pour l'avenir obstétrical de la femme.

2.1.5.1.1 Le bilan avant l'expulsion

Il est surtout maternel et doit rechercher :

- Une hypertension artérielle en pratiquant un ionogramme sanguin, un dosage de l'uricémie et de la créatininémie , des plaquettes, un fond d'œil et un électrocardiogramme ;
- Un diabète en faisant une hyperglycémie à jeun et post-prandiale ;
- Une infection par des hémocultures et uroculture avec recherche de listéria, la sérologie de la toxoplasmose, de la rubéole, de la maladie des inclusions cytomégaliqes.... ;

- Une pathologie placentaire ou un traumatisme fœtal par l'échographie ;
- Une hémorragie fœto-maternelle par le test de Kleihauer.
- Un paludisme par la goutte épaisse et le frottis mince.

2.1.5.1.2 Le bilan après expulsion

Il porte sur l'examen du fœtus et des annexes fœtales(placenta et cordon)

- L'examen du fœtus qui comportera :
 - Un examen morphologique commencé en salle de travail et complété lors de l'autopsie. Il comporte la mensuration du fœtus, la recherche de malformations, de lésions traumatiques, infectieuses ou hémorragiques. Il doit s'accompagner de la prise de photographies ;
 - Des examens bactériologiques par prélèvements des orifices naturels et du liquide gastrique à la recherche de listéria, de germes aérobies ou anaérobies.
 - Le caryotype qui est souvent impossible à cause de la macération, est réalisé de préférence sur des tissus

foœtaux plutôt que sur du sang obtenu par ponction intracardiaque ;

- Les radiographies du squelette à la recherche des anomalies osseuses ou des calcifications intracrâniennes.

- L'examen du placenta qui comportera :

- Des prélèvements bactériologiques ;

- Un examen histologique qui peut être impossible à cause de la macération ;

- Un examen macroscopique à la recherche d'un infarctus, un œdème, des micros abcès, des hématomes décidaux, des signes de sénescence ;

- Un examen microscopique à la recherche des signes d'infection.

- L'examen du cordon qui comportera :

- Un examen macroscopique qui relève l'insertion placentaire, la recherche de nœuds, l'absence d'une artère ;

- Un examen microscopique à la recherche des signes de funiculite.

2.1.5.2 Examens à visée diagnostique

2.1.5.2.1 L'ECHOGRAPHIE

L'échographie qui note :

- Une absence d'activité cardiaque
- Une forme anormale de la tête : image du crâne à double contour, aplatissement de la voûte et asymétrie.
- Une immobilité du fœtus
- Un oligoamnios voire un anamnios
- Un fœtus recroquevillé.

2.1.5.2.2 La radiographie

La radiographie qui note :

- Un chevauchement des os du crâne
- Une courbe prononcée ou angulation du rachis (Signe de SPALDING)
- La présence de bulles gazeuses dans le cœur et les gros vaisseaux et un œdème du cuir chevelu.

2.1.6 RISQUES MATERNELS

Au cours de la mort fœtale in utero, la mère est sujette à certains risques que sont :

2.1.6.1 L'infection amniotique secondaire

C'est la complication à redouter, surtout après rupture des membranes : la macération aseptique fait place à la putréfaction avec risque de choc toxi-infectieux. La recherche d'une rupture des membranes doit donc faire partie de la surveillance, et sa constatation impose le déclenchement immédiat du travail.

2.1.6.2 Les troubles de l'hémostase

Les troubles de la coagulation peuvent apparaître par passage dans la circulation maternelle :

- De thromboplastine, présente en grande quantité dans le placenta, le liquide amniotique, les caduques maternelles, et à l'origine de CIVD et/ou fibrinolyse.
- De débris tissulaires fœtaux, riches en activateurs du système fibrinolytique, issus de la lyse tissulaire.

2.1.6.3 Les répercussions Psychologiques

Le drame que constitue toujours une mort fœtale doit être pris en considération par l'équipe et aider le couple à réaliser un deuil le moins douloureux possible.

2.1.7 TRAITEMENT

Le traitement de la mort in utero quel que soit l'âge de la grossesse repose sur :

- La prévention qui consiste à déterminer les causes et à les traiter dans la mesure du possible, à mener une surveillance étroite et une multiplication des consultations prénatales et des examens pour mettre en évidence une souffrance fœtale.
- La prise en charge qui est :
 - Passive et dans ce cas on observe la femme qui rentre spontanément en travail dans les 15 jours suivant la mort fœtale ;
 - Active, qui repose sur des procédés médicamenteux, une évaluation des conditions obstétricales et un bilan de coagulation en cas de rétention prolongée.

L'évaluation des conditions obstétricales est basée sur le score de Bishop.

Tableau I :[12] Score de Bishop

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-----------------------------------|--------------|---------------|--------|---------|
| Dilatation(cm) | 0 | 1-2 | 3-4 | 5-6 |
| Effacement(%) | 0-30 | 40-50 | 60-70 | 80 |
| | Long | mi-long | court | effacé |
| Consistance | Ferme | Moyen | mou | |
| Position | postérieur | intermédiaire | Centré | |
| Hauteur de la présentation(cm) | -3 | -2,-1 | 0 | +1,+2 |
| | haute,mobile | appliquée | fixée | engagée |

PG gel intra
cervical

Ocytocine IV +
R.A.M

PG gel intra vaginal

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 Score de
Bishop

Figure 1 [12]: Choix d'une technique de déclenchement en fonction des conditions locales.

- Si le col est immature (score de bishop <5), on met en place des prostaglandines avec plusieurs possibilités :
 - Le col devient mature et le travail se déclenche spontanément ;
 - La maturation du col reste isolée, on déclenchera secondairement par la perfusion d'ocytocine et l'amniotomie ;
 - La maturation est insuffisante, on reposera des prostaglandines
- Si le col est mature, dans ce cas il n'y a pas nécessité de prostaglandines, la perfusion d'ocytocine associée à l'amniotomie reste la méthode de choix.

2.2 LE DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL

Le déclenchement artificiel du travail est un processus qui consiste à initialiser le travail plutôt que la nature ne l'aurait fait spontanément. Ce terme est surtout employé pour les grossesses à terme avec des conditions obstétricales favorables. Dans les cas de grossesses plus jeunes et non évolutives avec des conditions défavorables une maturation cervicale au préalable s'impose avant tout déclenchement. Les moyens mécaniques tels les bougies, les ballons et sondes à

ballonnets ont été abandonnés au profit des prostaglandines pour la maturation cervicale. Ces substances ont une action ocytotique mais aussi, et de façon indépendante, une action de maturation sur le col qui devient mou et distensible, et donc prêt pour le déclenchement.

2.2.1 Les techniques de déclenchement

2.2.1.1 Les techniques non médicamenteuses

On peut distinguer :

- Le décollement du pôle inférieur de l'œuf, qui à lui seul, ne peut représenter qu'une ébauche de déclenchement **[10]** ;
- Les bougies, cette technique nécessite un certain nombre de conditions :

.Un col perméable

.Une présentation fixée

.Une poche des eaux intactes

.Un placenta normalement inséré

- Les ballonnets, il en existe plusieurs variétés : celui de Champetier et Ribes qui est du domaine historique, celui de

boissard qui n'est pratiquement plus utilisé. Des ballonnets plus modernes ont été dérivés des sondes vésicales tels ceux de Dubecq, Salasc ou slavtchev. Actuellement, quelques auteurs utilisent des sondes vésicales en cas de score cervical défavorable [10].

Le principe de tous ces ballonnets introduits entre la présentation et l'orifice interne du col est une stimulation mécanique de l'utérus par distension soutenue de l'orifice interne du col avec décollement du pôle inférieur de l'œuf. Cette sollicitation mécanique entraîne une sécrétion endogène de PG F qu'on peut doser dans le liquide amniotique. Il est prudent de pratiquer cette technique qu'en cas de présentation céphalique fixée à cause du risque de procidence du cordon, après avoir éliminer une insertion basse du placenta ; L'intégrité des membranes est également conseillée.

- Les laminaires, elles étaient surtout utilisées pour la dilatation du col en première moitié de grossesse. Certains auteurs proposent leur utilisation en fin de grossesse en cas de score défavorable.

Le décollement du pôle inférieur de l'œuf, les bougies, les ballonnets, et les laminaires sont des procédés mécaniques agissant directement sur

l'utérus. Beaucoup utilisés autrefois, ils ont été abandonnés parce que n'ayant pas fait la preuve d'une efficacité supérieure aux autres méthodes[11]. Toutefois, les ballonnets et les lamineaires peuvent aider en cas de contre-indications aux prostaglandines [10]

-La stimulation mammaire, c'est la méthode la plus ancienne. Sa pratique remonte au temps de la préhistoire. D'après les récits d'Hippocrate, on retrouve deux indications : la patiente qui n'accouchait pas se voyait prêter un nourrisson ou encore en cas d'inertie utérine après la naissance du premier jumeau, ce dernier stimulait l'accouchement du second[10]. Cette technique présente un certain nombre d'intérêt :

- Elle est inoffensive et produit un travail physiologique
- Elle rend service dans le cas où l'oxytocine serait contre-indiquée (grande multiparité, utérus cicatriciel, grossesse gémellaire etc..) ;
- Elle procure une lactation plus efficace ;
- On note une absence d'engorgement mammaire dont le mécanisme est inexpliqué dans les suites chez ces patientes.

Cette méthode peut être proposée à terme, où elle est la plus efficace, à condition que la patiente envisage l'allaitement maternel.

-L'acupuncture avec ou sans stimulation électrique, méthode utilisée en Chine principalement avec des succès divers.

- Le déclenchement du travail par courant électrique, actuellement abandonné en raison du coût de son appareillage, du taux d'échec élevé, et du délai imprévisible entre la stimulation et l'accouchement (plusieurs jours en général).

-L'amniotomie : la rupture artificielle des membranes a longtemps été considérée par de nombreux auteurs anglo saxons comme la technique essentielle d'induction du travail (surgical induction)[12,10,13]. Cette méthode souvent associée à une perfusion d'oxytocique, peut également être utilisée seule.

En pratique, de nombreux auteurs préfèrent la pratiquer dès l'obtention d'une activité utérine de bonne qualité avec la perfusion d'ocytocine. On utilise pour cela, une branche d'une pince à griffe ordinaire (pince de Kocher, ou pince de Hegar) modifiée ou non. Il faut que le col soit déhiscent et la présentation fixée ou au moins amorcée. Elle est réalisée pendant une contraction utérine dès l'obtention d'une dynamique utérine régulière[12].

L'amniotomie semble intervenir dans le déclenchement du travail par deux mécanismes essentiels : . D'une part elle entraîne une amélioration des forces de pression sur le col entraînant en quelque sorte une meilleure efficacité de la dilatation du col ;

. D'autre part cette meilleure stimulation du col entraîne la sécrétion endogène de PGE2 et surtout de PG2alpha et la sécrétion post hypophysaire d'ocytocine par réflexe de Fergusson, ou par l'intermédiaire des prostaglandines endogènes.

Les contre-indications de l'amniotomie sont les présentations mobiles et les présentations non céphaliques auxquelles s'ajoutent les contre-indications à la perfusion d'un ocytocique. Celle-ci constituent des contre-indications relatives de l'amniotomie, puisque tout déclenchement du travail par amniotomie première impose la perfusion secondaire d'un ocytocique dans 25% des cas **[10]**.

La rupture artificielle des membranes a pour inconvénient d'une part d'être irréversible, d'autre part, elle entraîne un risque d'infection qui augmente avec le délai d'accouchement et qui devient important après 24 heures. Ainsi, l'absence de début de travail dans les 24 heures doit être considérée comme un échec et faire placer une perfusion

d'ocytocine[10].Malgré tout, l'amniotomie demeure un geste thérapeutique essentiel lors du déclenchement du travail [12].

2.2.1.2 Les techniques médicamenteuses

Les méthodes utilisant des agents mécaniques ont été abandonnées du fait de leur risque infectieux. Egalement parmi les moyens médicamenteux, certains doivent être abandonnés au profit de produits plus maniables. il en est ainsi de la quinine, du Méthylergométrine et l'ocytocine par voie intramusculaire.

2.2.1.2.1 La perfusion d'ocytocine

Après l'huile de castor, l'ergot de seigle, la quinine, la spartéine, l'ocytocine a marqué un tournant décisif dans l'histoire de l'induction du travail. DALE[14] fut le premier en 1906 à constater l'effet utéro-contractile des extraits du lobe infundibulaire de l'hypophyse. BELL[15] en 1909 en rapporte une première expérience obstétricale. Mais l'ocytocine ne trouvera sa place comme agent d'induction du travail qu'à partir de 1955, date à laquelle on est enfin capable de la synthétiser sous le nom de Syntocinon. Actuellement le Syntocinon en perfusion intraveineuse représente la méthode d'induction du travail la plus utilisée[10]. Il est cliniquement et biologiquement identique à l'ocytocine

naturelle extraite de la post-hypophyse[16].Le dosage de 5 unités internationale (U.I) dans 500ml de soluté glucosé à 5% représente la formule la plus utilisée [12,10,13]. Dans ces conditions, un débit d'une goutte par minute correspond à l'administration de 0,5 milli unité internationale (m U.I.) par minute. Sa structure moléculaire proche de la vasopressine explique sans doute certains de ses effets secondaires : l'injection intraveineuse rapide de 5U.I d'ocytocine entraîne une augmentation de la pression artérielle ; la perfusion d'ocytocine à des débits supérieurs à 20 m UI/min a un effet antidiurétique [10,13].

2.2.1.2.2 Les prostaglandines

Les prostaglandines sont des molécules qui font partie de la classe des lipides et qui ont un rôle très important comme médiateur cellulaire. Elles appartiennent à la sous-classe lipidique des eicosanoïdes, parce que leur structure est similaire à celle des acides gras polyinsaturée C-20. Elles agissent de manière similaire à celle des hormones, en stimulant des cellules cibles. Cependant, les prostaglandines diffèrent des hormones parce qu'elles agissent localement près de leur site de synthèse, et elles sont métabolisées très rapidement. Une autre particularité est que les mêmes molécules agissent de façon complètement différente selon les tissus touchés. Les prostaglandines

ont d'abord été découvertes dans le sperme. Leur nom dérive de la glande prostatique d'où on croyait qu'elles étaient originaires. Il est maintenant bien établi qu'on les retrouve dans plusieurs autres tissus. Contrairement aux hormones, elles ne passent pas dans le sang et agissent localement, probablement comme régulateurs cellulaires, sur les membranes cellulaires ou les nucléotides cycliques. Leur action est rapide, puissante et de courte durée. Elles sont détruites en quelques minutes.

Les prostaglandines du liquide séminal ont une action en favorisant la fécondation. Les prostaglandines endométriales ont un rôle important au court de l'apparition des règles. Elles agissent sur la coagulation du sang en favorisant l'agrégation des plaquettes. Elles agissent sur la formation d'un œdème de la muqueuse utérine et favorisent son élimination. Elles provoquent parfois des douleurs en favorisant la contraction du myomètre (colique) pour expulser les produits menstruels. Les modifications au niveau du cycle permettent de reconnaître 5 classes de PG que l'on désigne habituellement par les lettres F,E,A,C et B. Les types F, E, A sont les produits naturels communs. Il existe six PG primaires, c'est à dire qu'aucune d'entre elles n'est le précurseur de l'autre. Il s'agit des PG E1,E2 et E3 et des PG F1alpha, F2alpha, F3alpha. Par ailleurs, il existe une série de PG dites secondaires qui dérivent classiquement les unes des autres à partir des PG E.

Deux prostaglandines naturelles sont d'un emploi courant dans le déclenchement du travail[10,13] :

- La PG F2alpha
- Et la PG E2

Ainsi, deux propriétés des PG justifient leur emploi dans le déclenchement du travail [10] :

- La contraction du muscle utérin : les PG semblent agir en augmentant la concentration de calcium ionisé libre à l'intérieur de la cellule. Cette augmentation de la concentration intracellulaire du calcium ionisé aboutit à la contraction musculaire. Mais, parallèlement à l'action contractile du muscle lisse utérin, les PG ont une action contractile sur les cellules musculaires du tractus digestif, responsable des troubles intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) observés dans certaines voies d'administration(voie orale, voie vaginale).
- La maturation du col utérin : c'est la principale action recherchée. Lors de l'accouchement spontané, deux types de modifications s'observent : d'une part une dégradation du collagène sous l'effet de divers enzymes (collagénase,

élastase leucocytaires) ; d'autre part, l'augmentation de la quantité de glycosaminoglycanes est liée à l'augmentation importante du taux de kératane-sulfate alors que le taux de chondroïtine-sulfate et de dermatane-sulfate est diminué. Or, le dermatane-sulfate adhère solidement aux fibres du collagène, alors que le kératane-sulfate ne les lie pas.

Plusieurs études expérimentales ont retrouvé ces modifications après application de PG. Ainsi, l'efficacité des prostaglandines dans la maturation du col a été par de nombreuses observations cliniques, spécialement la PG E2 appliquée par voie intra cervicale à la dose de 0,5mg. Actuellement, c'est elle qui est la plus utilisée pour le déclenchement du travail [6]. D'autres prostaglandines telles que les PG A1, E1 et F1 alpha n'ont été qu'exceptionnellement utilisées ; Quant aux analogues de la PG F2alpha et la PG E2, ils ne trouvent leur indication qu'en cas de mort foetale in utero ou d'anomalie foetale légitimant l'interruption de grossesse[13].

2.2.1.2.2.1 Modes d'administration des prostaglandines dans le déclenchement du travail

Plusieurs voies d'administration sont proposées :

- La voie intraveineuse

Elle est peu utilisée en raison des effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhée, inflammation au point d'injection) et des contre-indications. Elle est réservée au déclenchement du travail en cas de rupture prématurée des membranes et score de bishop défavorable. Le déclenchement a alors débuté par la perfusion de PGE2 pour maturer le col, puis après 4 à 5 heures, le relais est pris par une perfusion d'ocytocine.

- La voie orale

Elle semble abandonnée actuellement du fait de ses nombreux effets secondaires.

- La voie intra utérine extra amniotique

Egalement abandonnée du fait de ses effets secondaires surtout l'hypertonie utérine, et de la difficulté de son utilisation avec le risque de rupture de la poche des eaux.

- La voie vaginale

C'est la technique la plus utilisée si l'on considère le nombre de séries publiées. La PG E2 est le plus souvent administrée dans un ovule ou diluée dans un gel à la dose de 1 à 3 mg. Cette fréquente utilisation de la voie vaginale se justifie par sa remarquable efficacité et la simplicité de la méthode. Par la voie vaginale, la tolérance fœtale est bonne, les troubles digestifs chez les patientes sont fréquents, mais assez bien tolérés. En revanche, la surveillance doit être rigoureuse et des doses

faibles (1 à 3mg) doivent être employées pour éviter une hypertonie qui sera traitée par l'arrêt du produit et éventuellement l'administration de bêta mimétique. Il ne faut jamais associer simultanément la PGE2 et l'ocytocine. Enfin, des complications graves à type de rupture utérine ont été rapportées même avec des faibles doses.

- La voie intra cervicale

Elle consiste à appliquer le produit dans le canal cervical pour obtenir une action maximale sur le col utérin (maturation) en évitant les effets secondaires, digestifs en particulier de la voie vaginale liés à l'absorption de produit par la muqueuse vaginale et à son passage dans l'organisme. Mais comme pour l'application vaginale, l'application intra cervicale de PGE2 n'est pas exempte de risque et quelques cas de rupture utérine ont été rapportés. L'application cervicale semble donc d'une efficacité voisine de l'application intra vaginale et diminue les risques d'effets secondaires par rapport à l'application intra vaginale.

La dose utilisée est de 0,5mg pour la plupart des auteurs, diluée dans 2 ou 2,5ml de gel. L'application intra cervicale de 0,5mg de PGE2 dans un gel visqueux est très efficace.

Le col est modifié dans 70% des cas dans les 5 heures qui suivent l'application du produit. En cas de score très défavorable, l'application intra cervicale semble plus efficace que l'application intra vaginale. En

cas de score meilleur, l'efficacité des deux moyens d'administration, intra vaginal et intra cervical, semble voisine.

2.2.1.2.2 Contre-indications des prostaglandines

On retrouve tout d'abord les contre-indications à l'accouchement par voie basse et les contre-indications des agents ocytotiques liées essentiellement à la fragilité utérine. Les contre-indications spécifiques aux prostaglandines sont :

- L'antécédent connu d'hypersensibilité aux prostaglandines
- Les antécédents d'asthme et de bronchite spasmodique ;
- Les antécédents vasculaires(en particulier coronarien)
- L'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle sévère ;
- Le glaucome.

2.2.1.3 Autres méthodes médicamenteuses

2.2.1.3.1 Les analogues des prostaglandines

Les analogues des prostaglandines possèdent une résistance à la dégradation enzymatique qui expose à deux risques du fait de l'accumulation de la molécule : augmentation du risque d'hyper stimulation utérine et accentuation des effets secondaires généraux.

- **La sulprostone** (Nalador 500) analogue de PGE2 et **le géméprost** (Cervagème) analogue de PGE1 sont réservés à l'interruption de grossesse pour motif médical et pour mort fœtale in utero aux premier et deuxième trimestre. Leur emploi pour déclencher l'accouchement est formellement interdit [10].

Le misoprostol (Cytotec) analogue de la PGE1, dont les propriétés de maturation cervicale et de stimulation myométriale sont connues pendant la grossesse en cas de mort du fœtus in utéro et d'interruption pour motif médical [10]. Le misoprostol est un antiulcéreux, antisécrétoire gastrique, et cytoprotecteur. Ce produit n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en obstétrique. A ce jour, il n'y pas de protocole standard pour l'usage du Misoprostol comme unique agent abortif. Des recherches en Amérique Latine et en Asie Orientale ont étudié des traitements vaginaux et oraux (sous la langue), à doses variables, et selon des calendriers différents. En résumé, ces études ont montré que le misoprostol seul est un traitement médicamenteux efficace pour l'interruption de grossesse, mais à ce jour ce traitement nécessite un déroulement complexe dans la prise du médicament ainsi que l'administration, l'observation et/ou

l'évaluation par un praticien. Bien qu'un protocole standard efficace n'ait pas encore été établi, le traitement le plus fréquent fondé sur l'utilisation du Misoprostol seul commence par l'administration vaginale de 800 µg de misoprostol. Si l'avortement n'a pas lieu, cette dose est répétée toute les 24 heures au plus trois fois.

2.2.1.3.2 La mifépristone

La mifépristone(RU 486) (Mifégyne) est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs. Par son action antiprogestérone, la mifépristone pourrait reproduire les phénomènes observés dans la physiologie du déclenchement spontané du travail ; elle se lie également au récepteur des glucocorticoïdes avec une forte affinité. Les contre-indications de la mifépristone sont l'insuffisance surrénale, la corticothérapie au long cours, l'allergie connue à la mifépristone, les troubles de l'hémostase, l'anémie. Egalement par mesure de précaution, la mifépristone est déconseillée en cas de diabète insulino-dépendant, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique et de malnutrition. D'après certaines études, la mifépristone semble une technique intéressante pour le déclenchement du travail sur indication

médicale dans les utérus cicatriciels, mais son efficacité doit être démontrée par d'autres études.

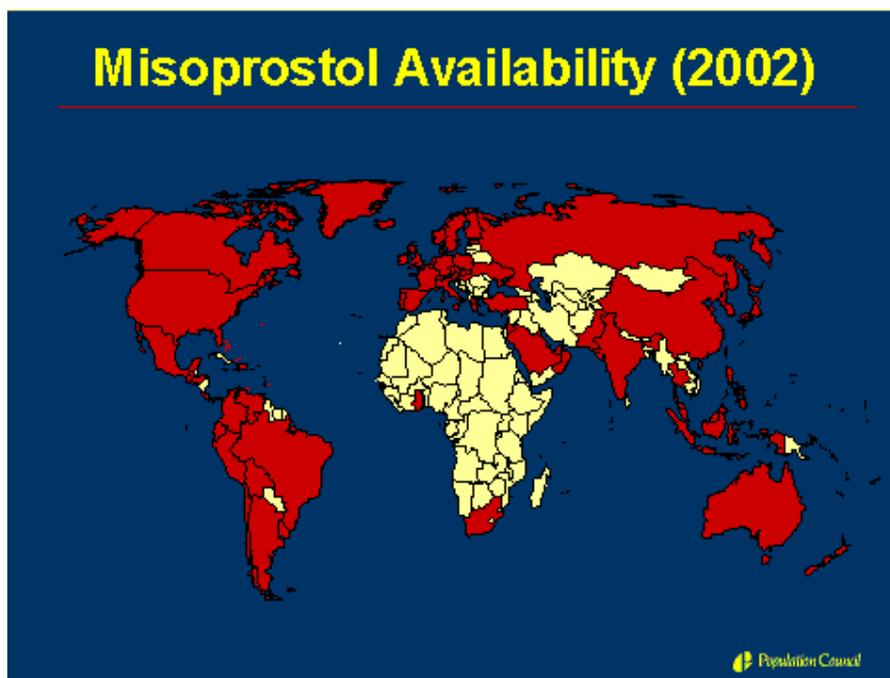
2.3 Le Misoprostol

2.3.1 Aperçu et histoire[25]

En dépit des preuves montrant l'efficacité et la sûreté du traitement combinant la mifepristone et le misoprostol, des difficultés politiques et économiques rendent parfois difficiles la production et la distribution de la mifepristone. Au début des années 1990, les chercheurs revinrent au problème de l'interruption de grossesse à l'aide du misoprostol seul. Un nombre grandissant d'études a montré à ce jour que le misoprostol peut être utilisé en tant que seul agent pour mettre fin précocement à la grossesse. [25]

Le Misoprostol est relativement coûteux, stable à température ambiante, facile à transporter, facile à prendre, et n'a pas besoin de réfrigération, même dans les climats chauds. On peut ainsi s'attendre à un plus large accès à l'avortement par médicaments dans les pays en voie de développement. Des recherches sur le dosage optimal et sur le protocole ont lieu. Le Misoprostol est disponible dans plus

de 80 pays dans le monde, comme l'indique la carte suivante [25] :



Pays où le misoprostol est disponible



Pays où le misoprostol n'est pas disponible



Des études cliniques bien pensées, en cours, offrent la perspective de pouvoir établir le protocole optimal, et procureront des informations supplémentaires sur la sûreté du traitement et sur les effets secondaires. Du fait de son usage en tant qu'agent abortif, certains gouvernements ont essayé de restreindre la disponibilité et l'usage du misoprostol. Ainsi, la disponibilité et le coût du misoprostol peuvent varier beaucoup d'un pays à l'autre.

2.3.2 Identification de la substance [18]

La formule chimique du misoprostol est le :

DIHYDROXY-11-ALPHA, 16 METHYL-16 OXO-9 PROSTENE-13 E
OATE-1 DE METHYLE.

Ensemble des dénominations

BAN : MISOPROSTOL

CAS : 59122-46-2

DCF : MISOPROSTOL

DCIR : MISOPROSTOL

USAN : MISOPROSTOL

SC 29333

bordereau : 2762

rINN : MISOPROSTOL

sel ou dérivé : ENPROSTIL

Classes Chimiques

Le misoprostol fait partie de la classe des prostaglandines et , est un médicament de la liste I

2.3.3 Propriétés Pharmacologiques

Sa principale propriété pharmacologique est son effet gastro-protecteur. Son effet immunosuppresseur est sa propriété pharmacologique secondaire.

2.3.4 Mécanismes d'action du misoprostol

Les prostaglandines apparaissent naturellement dans les acides gras produits par beaucoup de tissus corporels. La prostaglandine E entraîne des contractions du myomètre en interagissant avec les cellules myométriales. Cette interaction provoque une cascade d'événements, en particulier un changement dans la concentration en calcium, ce qui entraîne des contractions de muscle. Le Misoprostol est un produit analogue à la prostaglandine E1. En interagissant avec les récepteurs de la prostaglandine, le misoprostol provoque un ramollissement du col de l'utérus et la contraction de l'utérus, entraînant l'expulsion du contenu de l'utérus. Le Misoprostol est relativement résistant d'un point de vue métabolique, et a ainsi une action prolongée.

2.3.5 Efficacité [18]

La conclusion de différentes recherches est que l'efficacité du Misoprostol en tant que seul agent abortif varie selon les doses, le calendrier, la prise et l'âge gestationnel. Il n'y a pas encore de consensus sur un traitement spécifique. La plupart des études ont lieu à

des durées de grossesse différentes, ont des échantillons réduits, testent des variantes différentes, et montrent des résultats qui diffèrent (65% à 93%).

Le Misoprostol peut être administré par voie vaginale ou par voie orale. Certains indices suggèrent que la vascularisation de la muqueuse buccale permette une plus rapide absorption qui éviterait au produit de passer dans le sang par le foie. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour identifier un protocole optimal. Certaines études récentes sur la prise de médicament sublingual semblent prometteuses.

Le traitement au Misoprostol seul apparaît approprié pour élargir l'accès à l'avortement dans des pays à faibles ressources ou en voie de développement s'il peut être montré qu'il existe un traitement standard efficace et sûr. Cependant, le traitement utilisant le Misoprostol seul n'est pas aussi efficace que la combinaison de Mifepristone et Misoprostol ou la combinaison de Methotrexate et de Misoprostol. De plus, les effets secondaires associés au Misoprostol seul sont généralement plus sérieux que ceux associés aux traitements en combinaison.

Dans 10% à 35% des cas, l'interruption de grossesse par médicaments n'est pas complète. Pour les femmes qui ont des avortements incomplets, une aspiration peut être nécessaire. Les raisons pour une telle aspiration peuvent être un saignement excessif ou prolongé, un

avortement incomplet (restes de tissus fœtaux dans l'utérus) ou une grossesse non évolutive.

2.3.6 Indications Thérapeutiques

Les principales indications thérapeutiques reconnues par la littérature sur l'utilisation du misoprostol sont : l'ulcère gastrique et duodéal, la prévention des ulcérations gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'interruption volontaire de grossesse.

L'utilisation de ce produit n'a pas été confirmée par la littérature [18] en cas :

- De syndrome hépato-rénal,
- De gastrite chronique, d'acouphènes,
- D'hémorragie du post partum où une administration par voie orale réduirait les pertes sanguines sans induire d'hypertension artérielle
- De rectite radique, et qui serait efficace en suppositoires dans la prévention des rectites aiguës ou chroniques chez les malades traités pour cancer de la prostate.

Son indication est contestée dans le déclenchement du travail sur fœtus vivant de part ses effets secondaires sérieux et une absence d'information sur le développement de l'enfant.

2.3.7 Effets secondaires et complications

2.3.7.1 Effets secondaires

On trouve, parmi les effets secondaires du traitement :

- Les nausées ;
- Les vomissements ;
- La diarrhée ;
- Des céphalées ;
- De la fièvre et des frissons ;
- Des éruptions cutanées et des douleurs pelviennes.
- La rupture utérine

2.3.7.2 Complications

On a décrit peu de complications avec le traitement au misoprostol. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'innocuité du traitement. Dans environ 10% à 35% des cas, une aspiration des restes de tissus fœtaux en cas d'expulsion incomplète est nécessaire. **[31]**

2.3.7.2.1 Effets sur la descendance[]

Les études chez l'animal en particulier le rat et le lapin, n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une foetotoxicité à doses élevées. Chez l'Homme par contre, quelques cas de malformations congénitales à type de déficit au niveau de la voûte crânienne ont été rapportés. Quelques cas de grossesses exposées dans le cadre d'une automédication à visée abortive (voie orale et/ou vaginale) évoquent un effet délétère du misoprostol utilisé dans ces conditions (anomalies des membres, de l'os fronto temporal et des paires crâniennes avec hypomimie et anomalies de la succion et de la déglutition). A ce jour, la possibilité d'un risque de malformation n'est pas à exclure. Les autres effets observés chez l'homme sont :

- La mort fœtale :Un cas après tentative d'autolyse chez une femme enceinte a été rapporté **[18]** ;
- Le Syndrome de Moebius : associant une diplégie faciale centrale à une paralysie de la latéralité du regard, observé chez des enfants après échec de tentatives d'interruption volontaire de grossesse par le misoprostol au cours des 2 premiers mois de grossesse **[18]**.

L'emploi de misoprostol pour une tentative

d'interruption de grossesse a été retrouvé chez 49% des 96 mères dont les nouveau-nés étaient atteints de syndrome de Moebius [31]

2.3.8 Pharmaco-Dépendance

Il n'existe pas de pharmaco-dépendance au Misoprostol.

2.3.9 Contre-Indications[32]

Peu de contre-indications au Misoprostol sont décrites dans la littérature médicale. Les femmes allergiques aux prostaglandines ne devraient pas utiliser le misoprostol. Les femmes avec des infections utérines, une anémie sévère ou des maladies cardio-vasculaires ou cérébrovasculaires, coagulopathie ou qui suivent un traitement anticoagulant ou avec de l'hypertension, ont été exclues des études cliniques et il n'est pas sûr qu'un traitement au misoprostol leur sera approprié. Le misoprostol est contre indiqué en cas de grossesse évolutive car des risques de malformations congénitales sont possibles [32]

2.3.10 Voies d'administration

Les principales voies d'administration sont la voie orale et la voie vaginale. Le misoprostol se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 200µg et 100µg.

2.3.11 Pharmaco-Cinétique [33]

Le misoprostol a une demi-vie d'environ 2 heures et son élimination se fait par voie rénale. Il est résorbé par le tractus gastro-intestinal et atteint son pic plasmatique 30 minutes après administration par voie orale ou vaginale. Il est lié aux protéines plasmatiques à 82% et son métabolisme aboutit à la formation d'un métabolite désestérifié.

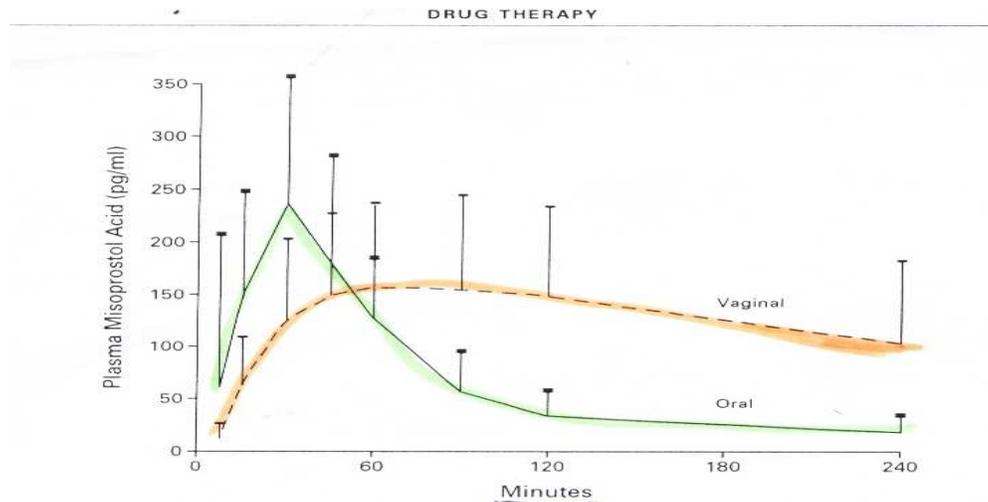


Figure 1. Mean (\pm SD) Plasma Concentrations of Misoprostol Acid after Oral or Vaginal Administration of Misoprostol in 20 Women.

2.3.12 Spécialités [18]

Les spécialités françaises contenant le misoprostol sont :

CYTOTEC 200 microgrammes comprimés qui est exclusivement composé de misoprostol

ARTOTEC 50 mg/0.2 mg, comprimé gastro-résistant qui est une association de diclofenac et de misoprostol

Principe actif présent en constituant unique dans les spécialités étrangères ARTOTEC 75 mg/0.2 mg comprimés gastro-résistants

Le misoprostol est appelé CYTOTEC dans la plupart des pays du monde : AFRIQUE DU SUD ,Allemagne, ANGLETERRE, ARGENTINE, AUSTRALIE, Belgique, BRESIL, SUEDE, SUISSE, THAILANDE, USA. Il prend le nom de SYMBOL en Italie.

Quelques protocoles d'utilisation du misoprostol [33]

| Indication | Age gestationnel | Produit utilisé | Dose et voie d'administration |
|---|--|--|--|
| 1-Avortement thérapeutique | 1 ^{er} trimestre < ou = 8SA | 1 Mifépristone+ Misoprostol 2 Misoprostol+ Methotrexate 3 Misoprostol seul | -200mg de Mifepristone (suivi après 36-48h) de 800mcg de Misoprostol – 50mg de Methotrexate/m2 de surface corporelle(suivi 5-7j) par 800mcg de misoprostol /voie vaginale -Preuve d'efficacité insuffisante |
| 2-Avortement spontané incomplet (col ouvert+ saignement) | 1 ^{er} trimestre | Misoprostol/ voie orale ou vaginale | Preuve d'efficacité insuffisante |
| 3-Grossesse arrêtée=non évolutive | 1 ^{er} trimestre | Misoprostol/voie vaginale | 800mcg de Misoprostol/ voie vaginale à répéter après 24h si nécessaire ou 200mcg de misoprostol/voie vaginale/4h |
| 4-Déclenchement du travail -Fœtus vivant -Fœtus mort | 3 ^e trimestre 2 ^e trimestre 3 ^e trimestre | Misoprostol Misoprostol Misoprostol | 25mcg de misoprostol /voie vaginale 200mcg de misoprostol /voie vaginale/12h 100mcg/12h |
| 5-Hémorragie de la délivrance A-Prévention B-Traitement | Intrapartum Post partum | Misoprostol Misoprostol | 400à600mcg de misoprostol par voie rectale après accouchement et avant la délivrance 1000mcg de misoprostol par voie rectale |

Résumé d'études récentes sur l'utilisation de misoprostol seul [25 , 28,29,34,35,36,38,39,40]

| Avancement de la grossesse | Taille de l'échantillon | Route | Dosage et Protocole | Efficacité | Commentaires |
|----------------------------|-------------------------|----------------|--|---|---|
| < 56 jours | 125 | PV | 800 µg de misoprostol humidifié à été pris par voie vaginale. La prise est répétée toutes les 24 heures jusqu'à trois fois si l'avortement ne s'est pas produit. L'étude a été menée de manière aléatoire, à l'aveugle, avec un contrôle de l'effet placebo, comparant les traitements mifepristone/misoprostol. | Total: 88% Après 1 dose: 72% Après 2 doses: 86% Après 3 doses: 88% | Mifepristone/misoprostol le régime a été efficace à 95.7%. |
| < 12 semaines | 50 | PO | 600 µg de misoprostol a été pris par voie orale sous la langue. La prise a été répétée toutes les 3 heures avec un maximum de cinq prises. | Total: 86% < 7 semaines: 100% < 9 semaines: 88.9% | Nombre moyen de prises: 4,1 Durée moyenne des saignements: 15 jours |
| 42-63 jours | 300 | PV | Les femmes ont pris 1000 µg de misoprostol humidifié par voie vaginale chez elles. La prise est répétée toutes les 24 heures au maximum trois fois. | Total: 93% avortement complet (69% dans les premières 24h) | Durée moyenne des saignements: 14,7 jours |
| < 42 jours | 103 | PV | 800 µg de misoprostol humidifié a été pris par voie vaginale. La prise a été répétée une semaine plus tard si l'avortement n'était pas complet. | Après 1 dose: 87.1% (71.8% dans les premières 24 h) Après 2 doses: 92% | - |
| < 9 semaines | 1) 40 2) 40 | 1) PV 2) PV | 1) 800 µg de misoprostol humidifié a été pris par voie vaginale. La prise a été répétée le 3 ^e et le 5 ^e jour. 2) 800 µg de misoprostol sec a été pris par voie vaginale.. . La prise a été | 1) Total: 85% 2) Total: 65% | 40% des femmes ont dit qu'elles préféreraient un avortement chirurgical |

| | | | répétée le 3 ^e et le 5 ^e jour. | | |
|----------------|----------------|----------------|---|--|---|
| 35-63 jours | 720 | PV | Les femmes ont pris 800 µg de misoprostol humidifié par voie vaginale chez elles. La prise a été répétée toutes les 24 heures au maximum trois fois. | Total: 89.4%(65.4% après la première dose) | L'efficacité diminue plus la grossesse avance |
| Mi-trimestre | 1) 65 2) 49 | 1) PO 2) PV | 1) 200 µg de misoprostol ont été pris par voie orale toutes les heures pendant 3 heures. Ensuite, des doses 400 µg ont été prises toutes les quatre heures pendant au plus 24 heures. 2) 400 µg de misoprostol a été pris par voie vaginale toutes les quatre heures pendant 24 heures.. | 1) Total: 38.5% 2) Total: 85.7% | L'étude ne laissait que 24h pour qu'un avortement complet ait lieu |
| 13-20 semaines | 18 | PO | 400 µg de misoprostol ont été pris par voie sublinguale. La prise est répétée toute les 3 heures au maximum 5 fois. | Total: 100% | L'avortement a commencé en moyenne au bout de 11,6 heures |
| 12-22 semaines | 1) 47 2) 37 | PV PV | 1) 200 µg de misoprostol ont été pris par voie vaginale toutes les 6 heures pendant au plus 48 heures. 2) 200 µg de misoprostol ont été pris par voie vaginale toutes les 12 heures pendant au plus 48 heures. | 1) 80.9% d'avortements dans les premières 24h; 87.2% dans les premières 48 heures 2) 86.5% d'avortements dans les premières 24 heures; 89.2% dans les premières 48 heures | Le taux d'avortements complets était plus grand avec des grossesses non viables |

3 METHODOLOGIE

3.1 Cadre de l'étude

Le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Gabriel TOURE a servi de cadre pour notre étude.

3.1.1 Description de l'hôpital Gabriel TOURE et du cadre de l'étude.

L'hôpital Gabriel Touré est un établissement qui fut d'abord dispensaire central jusqu'en 1956, puis érigé en hôpital et baptisé Gabriel Touré en hommage à un étudiant burkinabé décédé lors d'une épidémie de charbon.

Deuxième hôpital national après celui du point « G », il est composé de plusieurs services :

- La Direction administrative
- Le réfectoire
- Le service d'anesthésie –réanimation adulte
- La traumatologie annexe
- Le bureau des entrées
- La pharmacie
- Le service des urgences chirurgicales

- La pédiatrie
- L'oto-rhino-laryngologie
- La cardiologie
- L'hépatogastroentérologie
- Les box de consultations externes (Gynécologie-obstétrique, Médecine, Chirurgie)
- Un magasin et un service de maintenance
- Un service d'imagerie médicale
- Un laboratoire d'analyses médicales
- L'urologie
- La chirurgie générale et infantile
- Les logements pour l'anesthésiste réanimateur et le surveillant général de l'hôpital
- Une morgue
- **Le service de gynécologie-obstétrique :**

Il se trouve au pavillon Benitiéni FOFANA (Ex pavillon INPS).

Il comporte 44 lits répartis entre 13 salles d'hospitalisation.

C'est un bâtiment à deux niveaux :

Au rez-de-chaussée on y trouve :

- Une salle des urgences avec une toilette interne ;
- Une toilette pour les sage-femmes
- Un bureau pour la sage-femme maîtresse

- 8 bureaux pour les gynécologues obstétriciens du service
- 2 toilettes externes pour les gynécologues obstétriciens du service
- Un bureau pour les déclarations de naissance
- Une salle pour les internes avec une toilette externe
- Cinq salles d'hospitalisation A,B,C,D et E : -A et B ont 3 lits chacune
- C,D et E ont 2 lits chacune
- Un bureau pour le major des hospitalisations
- Une salle de soins infirmiers
- Une toilette pour les infirmiers
- Une salle d'accouchement avec deux tables d'accouchement
- Un couloir annexé à la salle d'accouchement servant de salle d'attente et de suites de couches immédiates comprenant deux lits
- Un bloc opératoire d'urgence
- Une salle de réanimation pour les nouveau-nés
- Une salle de garde pour les sages femmes
- Une salle de garde pour l'aide du Bloc.

A l'étage nous avons :

- Un bureau pour le chef de service et un secrétariat ;
- Une salle de garde pour les anesthésistes ;
- Un bloc opératoire à froid avec un bureau pour le major, une salle de réveil comprenant deux lits ;
- Six salles à un lit chacune dont trois avec toilette interne (H, I, J) et trois avec toilette externe (C,D,F)
- Une salle de garde avec toilette interne pour les gynécologues (G)
- Une salle de garde avec toilette externe pour les médecins en spécialités de chirurgie (E)
- Deux grandes salles d'hospitalisation A et B contenant chacune 12 lits.

Le personnel se compose de :

- Un professeur titulaire spécialiste en gynécologie-obstétrique et qui est le chef de service ;
- Dix gynécologues obstétriciens
- Quatre médecins en spécialité de chirurgie
- 17 étudiants faisant fonction d'interne ;
- La secrétaire du professeur ;

- Les majors de l'hospitalisation, des box de consultation externe et celui du bloc à froid
- la sage femme maîtresse
- Vingt trois sages- femmes ;
- Un infirmier chargé des pansements et cinq infirmières ;
- Deux aides de bloc opératoire ;
- L'anesthésiste de garde
- Quatre aide-soignantes
- Cinq manœuvres.

3.1.2 Les activités du service :

Ce personnel assure :

- Une garde quotidienne avec un médecin comme chef de garde ;
- Un staff quotidien à la fin de chaque garde sauf le week-end ;
- Une visite quotidienne des malades avec les assistants ;
- Cinq jours de consultation externe(Du lundi au vendredi) ;
- Un staff hebdomadaire de dossiers chirurgicaux pour les interventions à programmer (lundi)
- Quatre jours d'intervention chirurgicale programmée (lundi, mardi mercredi et jeudi)

- Une visite générale hebdomadaire avec le chef de service (mercredi) ;
- Les journées annuelles du service présentant le bilan de toutes les activités entreprises dans le service au cours de l'année écoulée.

3.2 Type- Période de l'étude

Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique allant de Mai 2003 à Mai 2004 soit 13mois.L'acquisition du sujet en avril 2003 justifie le choix de cette période.

3.3 Population d'étude

3.3.1 Critères d'inclusion

Ont été incluses dans notre étude toutes les gestantes avec grossesse arrêtée unique, d'âge supérieur à 15 semaines d'aménorrhée, non en travail, avec des membranes intactes, un score de bishop inférieur à 6 et un utérus non cicatriciel.

3.3.2 Critères de non-inclusion

N'ont pas été incluses dans notre étude les cas dont le protocole n'était pas conforme au notre, les utérus cicatriciels, les grossesses multiples, les femmes en travail.

3.3.3 Echantillonnage

Tous les cas de grossesses arrêtées réunissant nos critères d'inclusion durant l'étude ont constitué notre échantillon.

3.3.4 Support de données

Les dossiers obstétricaux, les carnets de C.P.N et les dossiers gynécologiques nous ont servi de support de données.

3.3.5 Collecte des données

La collecte des données a été réalisée à partir d'une fiche d'enquête individuelle préalablement testée. La technique de collecte des données a été l'interrogatoire minutieux et orienté des patientes, l'examen physique, les examens biologiques, l'échographie obstétricale, et l'utilisation du support des données.

3.4 Déroutement de l'enquête

Au cours de l'étude, un bilan de la crase sanguine a été systématiquement demandé après un examen clinique et comportait : NFS, TP, TC, TS, TCK, fibrinogénémie, plaquettes, groupe sanguin Rhésus. D'autres examens ont été demandés selon les cas : Echographie obstétricale, goutte épaisse, etc.....

Le protocole d'administration du misoprostol a été mis en route de la manière suivante : -De 15 SA à 27 SA 1cp (soit 200µg) toutes les 6H dans le cul de sac vaginal postérieur avec une dose maximale de 4cps soit 800µg.

-A partir de 28 SA ½ cp(soit 100µg) toutes les 6H dans le cul de sac vaginal postérieur avec une dose maximale de 4cps soit 400µg.

L'échec du cytotec a été déclaré lorsque la maturation cervicale et le déclenchement du travail ne se produisaient pas après que la dose maximale a été atteinte.

Toutes les patientes soumises au protocole étaient surveillées. La surveillance reposait sur la mesure de la tension artérielle, la température, les modifications du col, la dynamique utérine toutes les 4heures après administration du cytotec.

3.5 Les variables étudiées

Paramètres maternels

- Age
- Ethnie
- Localité de résidence
- Zone de provenance
- Profession
- Etat matrimonial
- Mode d'admission
- Motif d'admission
- Antécédents obstétricaux
- Antécédents médicaux
- Histoire de la grossesse(son suivi)
- Examen à l'admission
 - Examen général
 - Examen obstétrical : hauteur utérine, type de présentation, score de Bishop
- Moyens de confirmation de la mort fœtale in utero
- Bilan de la crase sanguine

Evaluation du misoprostol

- Voie d'administration

- Dose d'administration
- Délai d'administration
- Nombre de comprimés utilisés
- Coût

- Etat maternel pendant la maturation-déclenchement au misoprostol

- Traitement adjuvant
- Résultat du déclenchement
- Durée du travail
- Type d'accouchement
- Effets secondaires et complications

3.6 Analyse des données

Les données ont été saisies avec les logiciels WORD 2000 et EXCEL 2000. L'analyse des données a été effectuée avec EPI INFO.6 et le test statistique de Khi2 a été réalisé.

3.7 Aspects éthiques

Au cours de notre étude, toutes les gestantes ont eu une confirmation de l'arrêt de la grossesse et ont été informées :

- des conséquences d'une rétention prolongée en cas de MFIU

- de la nécessité d'évacuer le contenu utérin par l'utilisation du misoprostol.

- des effets secondaires éventuels du misoprostol.

- la nécessité d'un suivi strict pour les grossesses ultérieures.

3.8 Définitions

Grossesse arrêtée : grossesse non évolutive.

Déclenchement du travail : Stimuler les contractions utérines chez une femme enceinte non en travail.

Stimulation de l'activité utérine : Accélérer la progression du travail chez une femme enceinte déjà en travail.

Maturation du col : Amener le col à maturité par l'utilisation des méthodes pharmacologiques ou mécaniques afin d'améliorer les chances de succès du déclenchement qui suivra.

Gestité : nombre de grossesse

- Primigeste** : 1 grossesse

- Paucigeste** : 2 à 4 grossesses

- Multigeste** : 5 à 6 grossesses

- Grande multigeste** : 7 grossesses et plus

Parité : nombre d'accouchement

- Nullipare** : 0 accouchement

- Primipare** : 1 accouchement
- Paucipare** : 2 à 4 accouchements
- Multipare** : 5 à 6 accouchements
- Grande multipare** : 7 accouchements et plus

Etat à l'admission :

- Bon** : état général non altéré
- Mauvais** : état général altéré
- **Etat fébrile** : température supérieure ou égale à 38°C
- Référée/évacuée** : Adressée en urgence par un agent de santé

ou une structure hospitalière.

Expulsion complète : Sortie entière du fœtus et du placenta hors des voies génitales maternelles.

Expulsion incomplète : Sortie du produit de conception avec rétention de débris foeto placentaire dans la cavité utérine.

Durée d'administration du misoprostol : intervalle de temps entre l'administration de la première dose et l'expulsion.

Durée du travail d'accouchement : intervalle de temps entre le début des contractions utérines et l'expulsion.

Score de Bishop :

- **<6** : conditions obstétricales défavorables
- **>6** : conditions obstétricales favorables

4 RESULTATS

4.1 Fréquence d'utilisation du misoprostol

Du 1^{er} mai 2003 au 31 mai 2004, **2766** femmes enceintes ont consulté dans notre service et nous avons enregistré 66 cas de grossesses arrêtées soit une fréquence de **2,38%**. Au cours de la même période, 60 femmes ont eu recours à l'utilisation du misoprostol.

Ainsi, par rapport à l'ensemble des grossesses arrêtées, la fréquence d'utilisation du misoprostol était de **90,91%**.

4.2 Caractéristiques socio-démographiques des gestantes

4.2.1 L'âge

Tableau I : Répartition des gestantes selon l'âge.

| Age maternel | Effectif | Pourcentage (%) |
|----------------|----------|-----------------|
| <18 ans | 3 | 5 |
| 18-34 ans | 49 | 81,67 |
| 35 ans et plus | 8 | 13,33 |
| Total | 60 | 100 |

L'âge moyen était de 27+ou- 6,23 ans, avec des extrêmes de 16 et 40 ans. 81,7 % des gestantes avaient un âge compris entre 18 et 34 ans.

4.2.2 L'ethnie

Tableau II : Répartition des gestantes selon l'ethnie

| Ethnie | Effectif | Pourcentage |
|--------------|-----------|-------------|
| Bambara | 26 | 43,33 |
| Peulh | 11 | 18,33 |
| Malinké | 7 | 11,67 |
| Autres * | 16 | 26,67 |
| Total | 60 | 100 |

*Bozo (2), sonrhāï (3), sarakolé (3), dogon (1), Mossi (2), Kassonké (1), étrangers (4).

L'ethnie prédominante a été l'ethnie Bambara (43,3%) suivie des Peulhs (18,3%), des Malinkés (11,7%). Les étrangers représentaient 6,7% de notre échantillon.

4.2.3 La profession

Tableau III : Répartition des gestantes selon leur profession

| Profession | Effectif | Pourcentage (%) |
|-----------------|-----------|-----------------|
| Ménagère | 35 | 58,33 |
| Etudiante/élève | 13 | 21,67 |
| Commerçante | 3 | 5 |
| Coiffeuse | 3 | 5 |
| Secrétaire | 2 | 3,33 |
| Autres* | 4 | 6,67 |
| Total | 60 | 100 |

*Agent commercial (1), Ingénieur (1), Aide soignante (1), Caissière (1)
Plus de la moitié des gestantes, soit 58,33 % étaient des ménagères.

4.2.4 La résidence

Tableau IV : Répartition des gestantes selon le lieu de résidence

| Résidence | Effectif | Pourcentage (%) |
|--------------|-----------|-----------------|
| Bamako | 57 | 95 |
| Hors Bamako | 3 | 5 |
| Total | 60 | 100 |

95% des gestantes résidaient dans le district de Bamako et 5% hors de Bamako.

4.2.5 La profession du conjoint

Tableau V: Répartition des gestantes selon la profession du conjoint

| Profession | Effectif | Pourcentage (%) |
|---------------|-----------|-----------------|
| Fonctionnaire | 13 | 21,67 |
| Commerçant | 26 | 43,33 |
| Ouvrier | 19 | 31,67 |
| Autres* | 2 | 3,33 |
| Total | 60 | 100 |

* Musicien (1) , Elève (1)

43,3% des conjoints de nos gestantes étaient des commerçants, suivi de 31,7% d'ouvriers et 21,7% de fonctionnaires.

4.3 Caractéristiques cliniques des gestantes

4.3.1 Mode d'admission

Tableau VI : Répartition des gestantes selon le mode d'admission

| Mode d'admission | Effectif | Pourcentage (%) |
|-------------------|-----------|-----------------|
| Venue d'elle-même | 37 | 61,7 |
| Référée/évacuée | 23 | 38,3 |
| Total | 60 | 100 |

61,7 % des gestantes étaient venues d'elles-mêmes

4.3.2 Motif d'admission

Tableau VII : Répartition des gestantes selon le motif d'admission

| Motif d'admission | Effectif | Pourcentage (%) |
|------------------------------|-----------|-----------------|
| Arrêt des MAF | 10 | 16,67 |
| Diminution des MAF | 11 | 18,33 |
| MFIU à l'échographie | 24 | 40 |
| Absence des BDC lors des CPN | 9 | 15 |
| Autres* | 6 | 10 |
| Total | 60 | 100 |

*Hypertension sur grossesse (5), Algies pelviennes (1)

Le principal motif d'admission était la mort fœtale in utero décelée par échographie, soit 40% des cas.

4.4 Antécédents des gestantes

4.4.1 Les antécédents médicaux

Tableau VIII : Répartition des gestantes selon leurs antécédents médicaux

| Antécédents médicaux | Effectif | Pourcentage (%) |
|----------------------|----------|-----------------|
| HTA | 17 | 58,62 |
| Cardiopathie | 6 | 20,69 |
| Diabète | 6 | 20,69 |
| Total | 29* | 100 |

Les antécédents médicaux les plus fréquents ont été l'hypertension artérielle (58,62 %), les cardiopathies (20,69%), le diabète (20,69%).
*31 gestantes soit 51,7% n'ont présenté aucun antécédent médical.

4.4.2 Les antécédents obstétricaux

4.4.2.1 La gestité

Tableau IX : Répartition des gestantes selon la gestité

| Gestité | Effectif | Pourcentage |
|-------------------|----------|-------------|
| Primigeste | 20 | 33,33 |
| Paucigeste | 25 | 41,67 |
| Multigeste | 10 | 16,67 |
| Grande multigeste | 5 | 8,33 |
| Total | 60 | 100 |

Les paucigestes avec 41,67% ont été les plus nombreuses.

4.4.2.2 La parité

Tableau X: Répartition des gestantes selon la parité

| Parité | Effectif | Pourcentage (%) |
|------------------|-----------|-----------------|
| Nullipare | 22 | 36,7 |
| Primipare | 6 | 10 |
| Paucipare | 26 | 43,3 |
| Multipare | 4 | 6,7 |
| Grande multipare | 2 | 3,3 |
| Total | 60 | 100 |

Les paucipares avec 43,3% et les nullipares avec 36,7% ont constitué la majorité de notre échantillon.

4.4.3 Les antécédents de mort in utero

18,3% des gestantes avaient des antécédents de mort fœtale in utero. 49 gestantes soit 81,7% n'avaient pas d'antécédents de MFIU.

4.5 La grossesse actuelle

4.5.1 Le bilan prénatal

Tableau XI : Répartition des gestantes selon le bilan prénatal

| Bilan prénatal* | Effectif | Pourcentage (%) |
|-------------------|-----------|-----------------|
| Non fait | 14 | 23,33 |
| Fait et complet | 12 | 20 |
| Fait et incomplet | 34 | 56,67 |
| Total | 60 | 100 |

*Au Mali, le bilan prénatal minimum requis est composé du groupe sanguin, du rhésus, de la sérologie de la toxoplasmose et de la syphilis, des échographies.

56,67% des gestantes avaient un bilan prénatal incomplet.

4.5.2 L'évolution de la grossesse

Tableau XII : Répartition des gestantes selon les pathologies découvertes au cours de leur grossesse

| Pathologies | Effectif | Pourcentage(%) |
|-------------------------|-----------|----------------|
| Paludisme | 6 | 10 |
| Hypertension artérielle | 26 | 43,33 |
| Diabète | 2 | 3,33 |
| Saignements | 9 | 15 |
| HIV | 1 | 1,67 |
| Infections urinaires | 10 | 16,67 |
| Aucune | 6 | 10 |
| Total | 60 | 100 |

Les principales pathologies découvertes au cours de l'évolution des grossesses ont été l'hypertension artérielle (43,3%), suivie des infections urinaires (16,7%) des cas.

4.6 Données de l'examen obstétrical

4.6.1 L'état général des gestantes à l'admission

Tableau XIII : Répartition des gestantes selon l'état général

| Etat général | Effectif | Pourcentage (%) |
|--------------|-----------|-----------------|
| Bon | 56 | 93,33 |
| Mauvais | 4 | 6,67 |
| Total | 60 | 100 |

A l'admission, la majorité des gestantes, soit 93,3% avait un bon état général.

4.6.2 La température à l'admission

Tableau XIV: Répartition des gestantes selon la température initiale

| Température (°C) | Effectif | Pourcentage (%) |
|-------------------|------------|-----------------|
| < 38 | 32 | 94,12 |
| ≥ 38 | 2 | 5,88 |
| Total | 34* | 100 |

***Non précisé :26 (43,3%)**

A l'admission, la fièvre a été retrouvée chez deux (2) gestantes
L'étiologie de la fièvre n'a pu être précisée.

4.6.3 La tension artérielle à l'admission

Tableau XV : Répartition des gestantes selon la tension artérielle à l'admission

| Tension artérielle (mmHg) | Effectif | Pourcentage (%) |
|---------------------------|-----------|-----------------|
| < 140/90 | 40 | 66,67 |
| ≥ 140/90 | 20 | 33,33 |
| Total | 60 | 100 |

L'association HTA et grossesse était retrouvée chez 33,3% des gestantes.

4.6.4 L'âge gestationnel

Tableau XVI: Répartition des gestantes selon l'âge gestationnel

| Age gestationnel en SA | Effectif | Pourcentage (%) |
|------------------------|-----------|-----------------|
| 15-27 | 21 | 35 |
| ≥ 28 | 39 | 65 |
| Total | 60 | 100 |

L'âge gestationnel moyen était de 28+ou- 8,3SA. 65% des gestantes avaient un âge gestationnel supérieur ou égal à 28 SA avec des extrêmes de 15SA et 41SA.

4.6.5 Le score de Bishop

Tableau XVII: répartition des gestantes selon le score de Bishop à l'admission

| Score de bishop A l'admission | Effectif | Pourcentage (%) |
|-------------------------------|-----------|-----------------|
| 0 | 9 | 15 |
| 1 | 9 | 15 |
| 2 | 13 | 21,7 |
| 3 | 13 | 21,7 |
| 4 | 10 | 16,6 |
| 5 | 6 | 10 |
| Total | 60 | 100 |

Le score de bishop moyen était de 2,5.

4.7 Evaluation du Misoprostol

4.7.1 La voie d'administration

Elle était exclusivement vaginale. Les comprimés étaient placés dans le cul de sac vaginal postérieur.

4.7.2 La dose d'administration

Tableau XVIII : Répartition des gestantes selon la dose de misoprostol reçue

| Dose reçue | Effectif | Pourcentage (%) |
|--------------|-----------|-----------------|
| 100µg / 6H* | 39 | 65 |
| 200µg/ 6H** | 21 | 35 |
| Total | 60 | 100 |

*1/2 cp /6 heures

**1 cp /6 heures

La dose de 100µg toutes les six heures était la plus utilisée, soit 65% des cas.

4.7.3 La répétitivité de la dose de misoprostol

Tableau XIX: Répartition des gestantes selon la dose et la répétitivité

| Doses | Répétitivité (fois) | Effectif | Pourcentage(%) |
|----------|---------------------|------------|----------------|
| 100µg/6h | 1 | 22 | 44,90 |
| | 2 | 10 | 20,41 |
| 200µg/6h | 1 | 4 | 8,16 |
| | 2 | 9 | 18,37 |
| | 3 | 4 | 8,16 |
| | Total** | 49* | 100 |

**La dose a été répétée chez 50 gestantes. 10 ont eu recours à la dose initiale seule.

*La dose la plus élevée était de 6 fois 200µg (1cp). Il s'agissait d'un cas d'échec.

44,90% de gestantes avaient expulsé après application de deux (2) doses de 100µg et 18,37% avait expulsé après application de 3 doses de 200µg.

TableauXX : Répartition selon la répétitivité de la dose et le score de bishop au cours du misoprostol

| Répétitivité(fois) | Bishop au cours du misoprostol > ou égal à 6 | |
|--------------------|---|------|
| | N | % |
| 1 fois | 26 | 53,1 |
| 2 fois | 19 | 38,7 |
| 3 fois | 4 | 8,2 |
| Total | 49* | 100 |

*La dose a été répétée chez 50 gestantes. 10 ont eu recours à la dose initiale seule.

L'amélioration du score de Bishop s'est effectué dans 53,1% des cas après deux doses de misoprostol.

4.7.4 La durée d'administration du misoprostol

Tableau XXI : Répartition des gestantes selon la durée d'administration du Misoprostol

| Délai | Effectif | Pourcentage (%) |
|--------------|----------|-----------------|
| [0H-6H[| 10 | 16,95 |
| [6H-12H[| 26 | 44,07 |
| [12H-18H[| 19 | 32,20 |
| [18H-24H[| 4 | 6,78 |
| Total | 59* | 100 |

* 1 cas d'échec ayant demandé plus de 24 heures d'administration

La durée moyenne d'administration a été de 14+ ou – 9,3h, avec des extrêmes de 6h et 72h.

44,07% de gestantes avaient une durée comprise entre 6h et 12h d'administration.

4.7.5 Le coût du Misoprostol

Tableau XXII : Répartition des gestantes selon le coût du misoprostol.

| Nombre de comprimés | Effectif | Pourcentage (%) | Coût (FCFA) | |
|---------------------|------------|-----------------|-------------|-----|
| | | | P.U | P.T |
| ½ cp | 7 | 11,87 | 157,5 | |
| 1cp | 25 | 42,37 | 315 | |
| 1 ½ cp | 10 | 16,95 | 472,5 | |
| 2cps | 4 | 6,78 | 630 | |
| 3cps | 9 | 15,25 | 945 | |
| 4cps | 4 | 6,78 | 1260 | |
| Total | 59* | 100 | | |

4.7.6 Etat général des gestantes après administration de misoprostol

Tableau XXIII : Répartition des gestantes en fonction de leur état général

| Etat général | Effectif | Pourcentage (%) |
|--------------|-----------|-----------------|
| Bon | 56 | 93,33 |
| Mauvais | 4 | 6,67 |
| Total | 60 | 100 |

L'état général est resté conservé dans 93,3% des cas pendant l'administration du misoprostol.

4.7.7 Température au cours de l'administration du misoprostol

Tableau XXIV : Répartition des gestantes en fonction de la température

| Température (°C) | Effectif | Pourcentage(%) |
|------------------|-----------|----------------|
| <38 | 51 | 85 |
| ≥ 38 | 9 | 15 |
| Total | 60 | 100 |

La température n'a pas été modifiée chez la majorité des gestantes (85% des cas), au cours de l'administration du misoprostol.
La fièvre est apparue chez 7 gestantes soit 11,67% des cas au cours de l'administration du misoprostol.

4.7.8 Tension artérielle au cours de l'administration de misoprostol

Tableau XXV : Répartition des gestantes selon la tension artérielle

| Tension artérielle(mmHg) | Effectif | Pourcentage(%) |
|--------------------------|-----------|----------------|
| < 140/90 | 40 | 66,67 |
| ≥ 140/90 | 20 | 33,33 |
| Total | 60 | 100 |

Les chiffres tensionnels sont restés dans la normale chez 66,7% de nos patientes au cours de l'administration du misoprostol.

4.7.9 Expulsion du produit de conception

Tableau XXVI : Répartition des gestantes selon que l'expulsion du produit de conception a été complète ou incomplète

| Expulsion | Effectif | Pourcentage (%) |
|------------------|-----------------|------------------------|
| Complète | 49 | 81,67 |
| Incomplète | 11 | 18,33 |
| Total | 60 | 100 |

L'expulsion du produit de conception a été complète chez 49 gestantes soit 81,67% de cas.

4.7.10 Technique d'évacuation utérine en cas d'expulsion incomplète

Tableau XXVII : Répartition des gestantes selon la technique d'évacuation pratiquée en cas d'expulsion incomplète

| Technique chirurgicale | Effectif | Pourcentage (%) |
|-------------------------------|-----------------|------------------------|
| Curage digital | 2 | 18,18 |
| Curetage | 1 | 9,10 |
| AMIU | 8 | 72,72 |
| Total | 11 | 100 |

L'aspiration manuelle intra utérine (AMIU) a été utilisée chez 8 gestantes soit 72,72% des cas, pour une évacuation complète de l'utérus.

4.7.11 Traitement adjuvant

Tableau XXVIII: Répartition des gestantes ayant bénéficié d'une administration secondaire d'oxytocine pour évacuer l'utérus.

| Oxytocine | Effectif | Pourcentage (%) |
|--------------|-----------|-----------------|
| Oui | 12 | 20 |
| Non | 48 | 80 |
| Total | 60 | 100 |

20% des gestantes ont eu recours à une administration secondaire d'oxytocine pour renforcer la contractilité utérine.

4.7.12 Effets secondaires et complications liés au misoprostol

Tableau XXIX : Répartition des gestantes selon les effets secondaires et complications observés

| Effets secondaires | Effectif | Pourcentage (%) |
|--------------------|------------|-----------------|
| Frissons | 6 | 20 |
| Vomissements | 13 | 43,33 |
| Fièvre | 7 | 23,34 |
| Rupture utérine | 1 | 3,33 |
| Diarrhées | 3 | 10 |
| Total | 30* | 100 |

* 30 gestantes soit 50% n'ont pas eu d'effets secondaires.

Des vomissements ont été observés chez 13 gestantes soit 43,33% de cas, suivi de fièvre dans 23,34% de cas.

1 cas de rupture utérine a été observé suite à une administration simultanée d'oxytocine et de misoprostol.

4.7.13 Marche du travail d'accouchement

Tableau XXX : Répartition des gestantes selon la Durée du travail d'accouchement

| Durée du travail | Effectif | Pourcentage(%) |
|------------------|------------|----------------|
| <6h | 9 | 23,1 |
| 6-12h | 27 | 69,2 |
| >12h | 3 | 7,7 |
| Total | 39* | 100 |

* 39 gestantes avaient un âge gestationnel supérieur ou égal à 28SA, âge à partir duquel le terme d'accouchement est approprié.

La durée moyenne du travail a été de 6h+ ou – 3,14h avec des extrêmes de 2h et 15h.

69,2% ont expulsé entre 6 et 12 heures.

TableauXXXII : répartition selon l'âge gestationnel et la durée du travail

| Age gestationnel | Durée du travail d'accouchement et durée d'avortement | | | | | |
|------------------|---|------------|-----------|------------|----------|------------|
| | <6H | | 6-12H | | >12H | |
| | N | % | N | % | N | % |
| 15-27 SA | 5 | 27,8 | 13 | 33,3 | 3 | 100 |
| ≥ 28 SA | 13 | 72,2 | 26 | 66,7 | 0 | 0 |
| Total | 18 | 100 | 39 | 100 | 3 | 100 |

Khi 2=0,59, P=0,442

Les grossesses plus jeunes ont eu une durée d'avortement >12h dans 100% des cas, alors que la durée de travail d'accouchement n'a pas excédé 6h pour les grossesses plus âgées.

TableauXXXIII : répartition selon l'âge gestationnel et la répétitivité de la dose de misoprostol

| | Dose I.* | | Répétitivité de la dose | | | | | |
|------------------|-----------|------------|-------------------------|------------|-----------|-----------|----------|------------|
| | | | 1fois | | 2fois | | 3fois | |
| Age gestationnel | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 15-27 SA | 3 | 30 | 4 | 15,4 | 9 | 47,4 | 4 | 100 |
| ≥28 SA | 7 | 70 | 22 | 83,8 | 10 | 52,6 | 0 | 0 |
| Total | 10 | 100 | 26 | 100 | 19 | 10 | 4 | 100 |

* Dose initiale

Khi²=0,11 ; P=0,743

Pour les grossesses plus jeunes la dose a été répétée 3 fois dans 100% des cas. Pour les grossesses de 28SA et plus, l'expulsion a été obtenue uniquement avec une dose initiale dans 70% des cas contre 30% pour les grossesses plus jeunes.

TableauXXXIV : répartition selon la parité et la répétitivité de la dose

| | Dose I* | | Répétitivité de la dose | | | | | |
|------------------|-----------|------------|-------------------------|------------|-----------|------------|----------|------------|
| | | | 1fois | | 2fois | | 3fois | |
| Parité | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Nullipare | 1 | 10 | 12 | 46,2 | 7 | 36,8 | 2 | 50 |
| Primipare | 1 | 10 | 2 | 7,7 | 2 | 10,6 | 1 | 25 |
| Paucipare | 4 | 40 | 10 | 38,5 | 10 | 52,6 | 1 | 25 |
| Multipare | 3 | 30 | 1 | 3,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grande multipare | 1 | 10 | 1 | 3,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 10 | 100 | 26 | 100 | 19 | 100 | 4 | 100 |

*Dose initiale

Khi²= 13,55 ; P=0,0088

Les multipares et grandes multipares ont eu recours à la dose initiale seule pour expulser dans 40% des cas contre 10% chez les nullipares. La dose a été répétée chez les nullipares dans 46,2% (1fois) ; 36,8% (2fois) ; 50% (3fois) contre 3,8% (1fois) ; 0% (2 et 3 fois) chez la multipare (P= 0,009)

TableauXXXV: Répartition selon la répétitivité de la dose et l'expulsion

| Répétitivité | Expulsion | | | |
|---------------|-----------|------|------------|-----|
| | Complète | | Incomplète | |
| | N | % | N | % |
| 1 fois | 20 | 51,3 | 6 | 60 |
| 2 fois | 16 | 41,0 | 3 | 30 |
| 3 fois | 3 | 7,7 | 1 | 10 |
| Total* | 39 | 100 | 10 | 100 |

*10 gestantes ont reçu la dose initiale

Chi²=2,46 ; P=0,116

Dans 51,3% des cas l'expulsion a été complète contre 60% d'expulsion incomplète lorsque la dose a été répétée une fois. Par ailleurs, les taux d'expulsion sont superposables quand la dose est répétée 2 et 3 fois (P=0,116).

TableauXXXVI : Répartition selon l'âge gestationnel et l'expulsion

| Age gestationnel | Expulsion | | | |
|------------------|-----------|------|------------|-----|
| | Complète | | Incomplète | |
| | N | % | N | % |
| 15-27SA | 14 | 28,6 | 6 | 60 |
| ≥28 SA | 35 | 71,4 | 4 | 40 |
| Total | 49 | 100 | 10 | 100 |

Chi²=3,66 ; P=0,055

Plus la grossesse était jeune, plus l'expulsion était incomplète (60% des cas pour un 15 <AG<27SA contre 40% des cas pour un AG≥28 SA).

Tableau XXXVII : Répartition des gestantes selon les effets secondaires et la dose totale de misoprostol reçue.

| Effets secondaires | Doses totale de misoprostol | | | | | | | | | |
|--------------------|-----------------------------|------|-------|------|-------|-----|-------|------|-------|------|
| | 200µg | | 300µg | | 400µg | | 600µg | | 800µg | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Vomissements | 3 | 37,5 | 3 | 42,8 | 1 | 25 | 4 | 57,1 | 2 | 66,7 |
| Diarrhées | 1 | 12,5 | 0 | 0 | 2 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fièvre | 2 | 25 | 2 | 28,6 | 1 | 25 | 1 | 14,3 | 1 | 33,3 |
| Frissons | 2 | 25 | 2 | 28,6 | 0 | 0 | 2 | 28,6 | 0 | 0 |
| Total | 8 | 100 | 7 | 100 | 4 | 100 | 7 | 100 | 3 | 100 |

NB : Aucun effet secondaire n'a été observé avec une dose totale reçue de 100µg dans 11,67% des cas.

5 COMMENTAIRES ET DISCUSSION

5.1 La Méthodologie

Notre étude est prospective monocentrique où des cas étaient sélectionnés. Une étude randomisée en double aveugle Misoprostol versus placebo nous aurait permis d'établir avec plus de certitude, l'efficacité du misoprostol dans la prise en charge des morts fœtales in utero. Les principales difficultés rencontrées au cours de notre étude étaient le bas niveau socio-économique des gestantes qui a entraîné une impossibilité d'honorer les ordonnances. Par ailleurs, le misoprostol a été difficilement accessible et son coût était élevé durant notre période d'étude.

5.2 La fréquence d'utilisation

La fréquence d'utilisation du misoprostol a été de **90,91%** au cours de notre étude.

SANGARE M.[8] a rapporté 6,4% à l'hôpital national du point « G. Il a utilisé le misoprostol sur 7 cas de mort fœtale in utero sur 110 cas de déclenchement seulement. La variabilité dans les chiffres pourrait s'expliquer par le fait que contrairement à notre étude, celle de SANGARE n'était pas centrée sur l'utilisation du misoprostol.

5.3 L'âge des gestantes

La tranche d'âge la plus représentée a été celle de 18-34 ans avec **81,7%** de notre échantillon. L'âge moyen dans notre série a été de **27,62**

ans, taux proche de celui de Chraibi T. [23] qui a rapporté 29,5 ans. Nous pensons que cette tranche d'âge correspond à la période de pleine activité génitale et n'a aucun rapport avec l'utilisation du misoprostol.

5.4 Le mode d'admission

La majorité des gestantes, soit 61,7% étaient venues d'elles-mêmes dans le service. Ce mode d'admission était lié à la situation géographique de l'hôpital qui est au centre de la ville de Bamako et bien desservi par les transports. 38,3% ont été référées, ceci pourrait s'expliquer par le fait que de nombreuses structures sanitaires périphériques commencent déjà à prendre en charge les morts fœtales in utero qui sont des situations obstétricales qui nécessitent une prise en charge en milieu spécialisé.

5.5 La parité

Les paucipares avec 43,3% et les nullipares avec 36,7% ont constitué la majorité de notre échantillon. Nos taux sont proches de ceux de SANGARE [8] qui a rapporté 33,6% des paucipares et 27,3% de nullipares ; Et de Chraibi T.[23] qui dans une étude sur l'induction du travail par misoprostol, a rapporté 34% de paucipares et 61% de nullipares avec un protocole utilisant $\frac{1}{4}$ cp (50 μ g) toutes les 6heures sans dépasser 3doses.

Selon certains auteurs [7 ;23,37], l'efficacité du misoprostol n'est pas influencée de manière significative par la parité.

Dans notre étude, la parité a eu une influence statistiquement significative ($P=0,0088$) sur la répétitivité de la dose de misoprostol :

Les multipares et grandes multipares ont eu recours à la dose initiale seule pour expulser dans 40% des cas contre 10% chez les nullipares. La dose a été répétée chez les nullipares et les paucipares dans respectivement 46,2% et 38,5% (1fois) ; 36,8% et 52,6% (2fois) ; 50% et 25% (3fois) contre 3,8% (1fois) et 0% (2 et 3 fois) chez la multipare.

5.6 L'âge gestationnel

Au cours de notre étude, 39 des patientes avaient un âge gestationnel supérieur ou égal à 28SA soit 65% des cas. 35% des cas avaient un âge gestationnel compris entre 15 et 27 SA. L'âge gestationnel moyen était de 28+ou-8,3SA avec des extrêmes de 15SA et 41SA. Le nombre de dose de misoprostol administré n'était pas statistiquement ($P=0,743$) influencé par le terme de la grossesse au cours de notre étude.

Dans la littérature [23,22,7] l'âge gestationnel n'avait pas d'influence sur la quantité de misoprostol reçue.

L'utilisation du misoprostol est adaptée en fonction de l'âge gestationnel dans plusieurs études [7,8,22,23]. Au cours de notre étude, nous avons administré 1cp/6H pour un âge gestationnel compris entre 15SA et 27 SA, et 1/2cp/6H pour un âge gestationnel supérieur ou égal à 28SA.

Ces doses adaptées en fonction de l'âge gestationnel peuvent s'expliquer par le fait que, le degré de sensibilité de l'utérus aux utérotoniques varie suivant le terme de la grossesse.

5.7 Le score de Bishop

Le score de Bishop a été un paramètre essentiel avant l'administration du misoprostol. Selon la plupart des auteurs[12,10,13], le score de Bishop a un rôle important à jouer dans le pronostic de l'accouchement par voie basse. En effet, lorsqu'il est favorable, une perfusion d'ocytocine associée ou non à une rupture artificielle des membranes reste la méthode de choix. Lorsqu'il est défavorable, l'utilisation du misoprostol est recommandée d'autant plus qu'il est un agent de maturation cervicale, étape préalable au déclenchement. Durant notre étude, 9 gestantes avaient à l'admission un score de bishop égal à 0 soit 15% des cas, 15% des cas un score de 1 ; 21,7% des cas un score de 2 et 3 ; 16,6% des cas un score de 4 et 10% des cas un score de 5.

Chraibi T.[23] a rapporté un score de bishop moyen de 2,8 qui est proche du notre (2,5).

L'administration du misoprostol a permis d'améliorer le score de Bishop dans 98,33% des cas.

Par rapport à la répétitivité des doses, l'amélioration du score de Bishop a été obtenue dans 53,1% des cas après deux doses. Pour établir l'efficacité du misoprostol intravaginal dans la maturation cervicale et l'induction du travail, Fletcher[33] a conduit un essai randomisé en double aveugle misoprostol versus placebo. Utilisant une seule dose de 100µg, il a évalué 12heures après les modifications du score de Bishop. L'amélioration du score cervical était significativement plus élevée dans le groupe misoprostol que dans le groupe placebo(5,3+- 2,9 versus 1,5+- 2,4). En utilisant le même protocole, cet auteur a comparé le misoprostol à la dinoprostone dans un essai randomisé, rapportant ainsi que le changement moyen dans le score de Bishop était significativement plus

important parmi les patientes recevant le misoprostol(5,0+-2,2 versus 3,3+-2,8) [49]

Ces résultats joints aux nôtre et à ceux d'autres séries [27,50,51] témoignent de l'efficacité du misoprostol intra vaginal dans la maturation cervicale et l'induction du travail quel que soit le protocole utilisé.

5.8 Evaluation du Misoprostol

5.8.1 Le protocole misoprostol

La voie d'administration a été exclusivement vaginale. Deux schémas ont été utilisés :

- Un protocole de 200µg/6H (soit 1 cp/6H) pour un âge gestationnel compris entre 15SA et 27 SA sans dépasser 4 doses soit 800µg
- Un protocole de 100µg/6H(soit 1/2cp/6H) pour un âge gestationnel supérieur ou égal à 28SA sans dépasser 4 doses soit 400µg.

La dose de 100µg/6H a été utilisée chez 39 gestantes soit 65% des cas. Dans 35% des cas la dose de 200µg était utilisée.

Sangaré M[8] dans son étude sur le déclenchement artificiel du travail, a utilisé deux schémas : une dose de 50µg soit ¼ cp /6H ou une dose de 100µg soit ½ cp /6H dans le cul de sac vaginal postérieur, pour un âge gestationnel supérieur ou égal à 28SA. La dose la plus utilisée était celle de 100µg/6H dans 85,7% des cas.

Hyjazi et collaborateurs [7] dans une étude sur l'induction du travail par misoprostol a utilisé une dose de ¼ cp /6H soit 50µg pour un âge >34SA ; une dose de ½ cp soit 100µg pour un âge compris entre 28 et 34SA ; une dose de 1cp/6H soit 200µg pour un âge < 28SA. La voie

d'administration dans leur série était la voie vaginale (cul de sac postérieur) et le maximum de dose était 4.

Chraïbi T [23] a utilisé une dose de 50µg/6H soit ¼ cp dans le cul de sac vaginal postérieur sans dépasser 3 doses, soit 150µg pour déclenchement sur grossesse de 36SA.

Tous ces résultats montrent qu'il n'existe pas encore de protocole standard utilisé pour la maturation et l'induction du travail par misoprostol. La préférence pour plusieurs auteurs[7,8,23,52,53,54] va à la voie vaginale. La dose de 100µg semble être la quantité de misoprostol à ne pas dépasser au 3^e trimestre de la grossesse. Globalement, plus la grossesse est jeune plus la dose utilisée est élevée.

5.8.2 Répétitivité de la dose de misoprostol

Dans notre protocole, en utilisant le schéma d'une dose de 100µg/6H, la dose moyenne reçue a été de 2 doses soit 200µg de misoprostol. 7 patientes ont eu recours à une seule dose soit 11,86%, 22 patientes ont eu recours à 2 doses soit 37,3% et 10 ont eu recours à 3 doses soit 16,95% des cas. Dans le schéma utilisant 200µg/6H, la dose moyenne reçue a été de 2,5 soit 500µg. 5,08% des patientes ont eu recours à une dose, 6,78% à 2 doses, 15,25% à 3 doses et 6,78% à 4 doses.

La dose la plus élevée a été de 6 fois 200µg qui était un cas d'échec chez une nullipare de 19SA.

Chraïbi T.[23] a rapporté une dose moyenne reçue de 1,3 soit 66µg avec un protocole utilisant 50µg/6H. 74% des cas avaient réagi à une seule dose.

Chuck[27] en utilisant une dose de 50µg/4H a noté que la moyenne nécessaire était de 1,8(90µg),et 51% des patientes ont eu recours à une seule dose pour induire le travail.

Wing[30] n'a utilisé que 25µg/3H ; La dose moyenne a été de 2,6 soit 65µg et seulement 37% des patientes ont eu besoin de 3 doses ou plus.

Ces résultats montrent que le misoprostol commence à faire effet à partir d'une moyenne de 2 doses quel que soit le protocole utilisé.

Les variabilités d'effectifs des populations étudiées et les différents protocoles utilisés expliquent la divergence des résultats d'une étude à l'autre.

5.8.3 Résultat du déclenchement

5.8.3.1 Paramètres maternels

Toutes les gestantes qui ont eu un bon état général et des chiffres tensionnels normaux à l'admission, ont conservé ces paramètres pendant l'administration du misoprostol.

La littérature n'a pas fait état de ces paramètres.

5.8.3.2 Travail d'accouchement et type d'accouchement

Au cours de notre étude, la durée moyenne entre l'administration de la première dose et l'expulsion a été de 14+-9,3h. Ce résultat est proche de celui de Chraibi T.[23] qui a rapporté un délai de 13,3+-11,1h entre l'administration de la première dose et l'accouchement par voie basse.

Toutes les gestantes ont expulsé par voie basse. Une extraction par ventouse a été réalisée chez une nullipare de 30SA soit 1,67% des cas pour manque d'efforts expulsifs.

Notre étude a rapporté une durée moyenne du travail de $6\pm 3,4$ h qui est proche de celle de Hyjazi et collaborateurs[7] qui ont rapporté une durée moyenne du travail de $7,78\pm 4,6$ h et un taux de césarienne de 1,9%.

Chraïbi T[23] a rapporté une durée moyenne de travail de $8,1\pm 5,3$ h et un taux de césarienne de 22%.

Nous avons eu une expulsion complète dans 81,67% des cas. L'expulsion incomplète est survenue chez 11 patientes soit 18,33%. Pour une évacuation complète de l'utérus, l'AMIU a été utilisée chez 8 gestantes soit 72,72% des cas.

Une analyse statistique n'a montré aucune signification entre la totalité de l'expulsion et la répétitivité de la dose ($P=0,116$) ou le terme de la grossesse ($P=0,055$) :

Dans 40,8% des cas l'expulsion a été complète contre 60% d'expulsion incomplète lorsque la dose a été répétée une fois. Par ailleurs, les taux d'expulsion sont superposables quand la dose est répétée 2 fois ($P=0,116$).

Plus la grossesse était jeune, plus l'expulsion était incomplète (60% des cas pour un $15 < AG < 27$ SA contre 40% des cas pour un $AG \geq 28$ SA.)

Wong K .S.[21] dans son étude, a utilisé un protocole de $400\mu\text{g}/3\text{h}$ et $400\mu\text{g}/6\text{h}$ en intravaginal chez des patientes au 2^e trimestre de leur grossesse. Il a rapporté un délai moyen de 15,2h entre l'insertion de la première dose et l'accouchement avec le schéma de $400\mu\text{g}/3\text{h}$ et 19h avec le schéma de $400\mu\text{g}/6\text{h}$. L'expulsion complète a été dans

90,5% des cas pour le schéma 400µg/3h contre 75,7% pour le schéma de 400µg/6h. Nos résultats sont proches de ceux rapportés par la littérature [23 ; 21 ; 7] .

Tous ces résultats montrent que l'utilisation du misoprostol réduit le risque que l'expulsion n'ait pas lieu dans les 24h et diminue le taux d'intervention chirurgicale.

5.8.3.3 Traitement adjuvant

La maturation et l'induction du travail d'accouchement par le misoprostol a été efficace dans 98,33% dans notre série. Un cas d'échec a été observé durant l'étude. Nous n'avons pas trouvé d'explication à cet échec. L'ocytocine a été administrée chez 12 gestantes soit 20% des cas pour renforcer les contractions utérines et non pour cause d'échec d'induction du travail. Ce taux est proche de celui de Hyjjazi et coll. [7] qui ont rapporté un taux de 21,15% des cas ayant eu recours à l'ocytocine pour diriger l'accouchement. Aucun cas d'échec n'a été rapporté dans leur série.

Chraibi T. [23] a rapporté 95% de succès d'induction du travail par le misoprostol et 5% de cas d'échec d'induction. Il a utilisé l'oxytocine chez 40% des patientes : devant l'hypocinésie contractile dans 35% des cas, et devant l'échec d'induction par misoprostol dans 5% des cas.

Sangaré M [8] a rapporté 100% de succès avec le misoprostol.

Ces différents résultats nous montrent l'efficacité du misoprostol dans l'induction du travail d'accouchement quel que soit le protocole utilisé.

5.8.3.4 Effets secondaires et complications

Au cours de notre étude, 29 patientes ont présenté des effets secondaires soit 48,3% des cas. Par rapport à la quantité totale de misoprostol reçue, aucun effet secondaire n'a été observé avec une dose totale de 100µg (11,67% des cas.)

Les effets secondaires ont été observés avec une dose totale de 200µg, 300µg, 400µg, 600µg et 800µg à type de vomissements (37,5%, 42,8%, 25%, 57,1%, 66,7% respectivement) , de diarrhées (12,5%, 0%, 50%, 0%, 0% respectivement) , de fièvre (25%, 28,6%, 25%, 14,3%, 33,3% respectivement) et de frissons (25%, 28,6%, 0%, 28,6%, 0% respectivement). Nos taux sont comparables à ceux de Alisa B. [22] qui a rapporté des effets secondaires avec des doses de 200µg/12h, 400µg/12h et 600µg/12h à type de fièvre (0%, 2% et 28% respectivement), de nausées et vomissements (4%, 12% et 20% respectivement), de diarrhées (0%, 6% et 22% respectivement).

Nous avons rapporté un cas de rupture utérine suite à une administration simultanée de misoprostol et d'oxytocine.

Avec l'utilisation du misoprostol seul, nous n'avons rapporté aucun cas de rupture utérine contrairement à Hyjazi [8] qui a rapporté une hyper stimulation avec rupture utérine dans 1,9% des cas avec l'utilisation du misoprostol seul.

Ces résultats montrent que l'apparition des effets secondaires dépend des doses et de la fréquence d'administration du misoprostol. Des doses plus faibles réduiraient davantage ces effets secondaires et les risques d'hyper stimulation utérine.

5.8.4 Le coût du misoprostol

Au Mali, durant la période de notre étude, le misoprostol coûtait cher. En effet, il ne se vendait ni en plaquettes, ni en détail. La boîte de 60cps était vendue à 18.856FCFA ce qui était coûteux pour nos patientes qui étaient pour la plupart des ménagères (58,33%) et dont les conjoints étaient pour la plupart des commerçants(43,3%).

Au cours de notre étude, la dose moyenne de misoprostol utilisée avec le schéma de 100µg/6H a été de 2 doses soit 200µg pour un coût moyen de 315FCFA. Avec le schéma de 200µg/6H, la dose moyenne utilisée a été de 2,5 doses soit 500µg pour un coût moyen de 787,5FCFA. Ces coûts auraient été bénéfiques à nos gestantes si le produit était vendu en détail.

Hyjhazi et collaborateurs[7] ont rapporté une dose moyenne de 226µg pour un coût moyen de 1000FCFA

Chraibi T.[49] a rapporté une dose moyenne de 1,3 soit 66µg pour un coût moyen de 0,6FF soit 60FCFA.

Le coût du misoprostol varie suivant les pays et le protocole utilisé. Il est par conséquent relatif.

6 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Cette étude nous a permis de tirer la conclusion suivante :

L'utilisation du misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées est une pratique courante dans notre service. Sa fréquence est de 90,91%. L'apparition des effets secondaires(48,3%) et des complications est liée à la dose et à la fréquence d'administration du misoprostol. La fréquence d'amélioration du score cervical après administration du misoprostol est de 98,3%. Son utilisation dans la maturation-induction réduit le risque que l'accouchement n'ait pas lieu dans les 24h et diminue le taux d'accouchement par césarienne. L'association simultanée du misoprostol et de l'ocytocine conduit à une hyperstimulation utérine pouvant aboutir à la rupture utérine (1,67%). Le misoprostol utilisé par voie vaginale en adaptant les doses en fonction de l'âge gestationnel est une méthode efficace et acceptable pour la maturation cervicale et le déclenchement de l'accouchement, mais elle est relativement coûteuse.

Malgré les études faites sur le misoprostol, il reste en expérimentation et n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en obstétrique. Son utilisation réclame d'autres études multicentriques comparatives en vue de statuer sur un protocole standard et permettre sa validation dans le milieu obstétrical.

En attendant sa validation dans le milieu obstétrical, nous formulons les recommandations suivantes :

→ **Aux autorités**

1. Rendre accessible le misoprostol dans la pharmacie de l'hôpital. Actuellement deux pharmacies disposent du médicament dans toute la ville de Bamako, ce qui entraîne un retard dans la prise en charge.
2. La sensibilisation par la formation continue et l'élaboration des documents sur l'usage du misoprostol.

→ **Aux praticiens**

1. Respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre 2 doses de misoprostol afin d'éviter les effets cumulatifs du produit et par conséquent une hyperstimulation utérine.
2. Respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre le misoprostol et la perfusion d'ocytocine afin d'éviter les risques de rupture utérine.
3. Tenir compte de l'âge gestationnel et du score de bishop avant l'utilisation du misoprostol.
4. Respecter les contre indications avant toute maturation et induction au misoprostol.

→ **Aux Pharmaciens**

1. Vendre le produit en détail afin de pouvoir réduire le coût et délivrer la quantité de comprimés exacte prescrite sur l'ordonnance.
2. Assurer la dispensation du médicament sur prescription médicale.

REFERENCES

1- Monnier J .C., Patey-Savatier.P, Dognin.C., Lanciaux B.,

Avenir obstétrical des femmes ayant un antécédent de mort in utero.
62 cas relevés de 1977-1982
Rev.Fr.Gynecol.obstet.1983,78,12,781-784.

2- Mercier Isabelle

La mort fœtale in utero :Bilan de dix années à la maternité A de
Bordeaux
Thèse de médecine n°144,1991.

3- Koffi A., N'guessa K., Diallo I., Gondo D.,Bokassa E., Kodjo R., Kone N., Bohoussou K.

Mortinatalité :facteurs de risques à propos de 780 cas colligés en
deux ans à la maternité d'Abobo-Sud à Abidjan.
Résumés des rapports et communications au cinquième congrès de
la SAGO à dakar décembre 1998.

4- M.K. Kalenga., K.Nsungula., I. Kabyla., F.K Odimba.

Considérations épidémiologiques sur les accouchements des mort-
nés à la maternité gémacines sendwe de lubumbashi R.D.C (Ex
zaïre)

5- Baeta S., Akpadja K., Hodonou.A.K.S., Idder-abdoulaye Z.

Etiologies des morts fœtales in utero : A propos de 308 cas observés
de janvier 1984 en juin 1985.
Publications Médicales Africaines n°118

6- MOUTONGO Eyidi Frieda

La mort fœtale in utero dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital national du point « G » au Mali de 1992 à 1999.

Thèse de médecine, Bamako 2000, n° 113, 95p.

7-HYJAZI Y., KEITA N., DIALLO H., BALDE M.D.

Induction du travail d'accouchement par Misoprostol

Service de gynécologie et d'obstétrique

CHU Donka-Conakry-Guinée

Résumés des rapports et communications SAGO 2003 à Bamako au MALI.

8- SANGARE M.

Déclenchement artificiel du travail d'accouchement

Service de gynécologie obstétrique de l'hôpital du point « G » au Mali

Thèse de médecine, Bamako 2001, 96p, 56

9- J.M.Thoulon, F.Puech, G.Boog

Obstétrique. Paris :ellipses 1995, 992p, 27.

10- Berland M.

Déclenchement artificiel du travail

Encycl Méd chir (Elsevier, Paris), obstétrique, 5-049-D-28, 1997, 12p .

11-Philippe H.J

Déclenchement de l'accouchement.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), obstétrique, 5-049-D-26, 1996, 3p.

12- Abirached F., Haddad B., Garnier A., Cabrol D.,

Déclenchement artificiel du travail à terme

In : E papiernik, D. Cabrol, J-C Pons, Obstétrique

Paris:Médecine-sciences Flammarion,1995:1117-1129.

13- Cabrol D.

techniques de déclenchement artificiel du travail

In : Tournaire M. mises à jour en gynécologie-obstétrique

Paris, CNGOF-Vigot,1985, 165p.

14- Dale H.H.

On some physiological action of vergat

J physical (lond) 1906; 34:163-206.

15- Bell .W.B.

The piturtary body and the therapeutic value of the influndibirbe extract in shock, uterine and intestinal paresis.

Br med J 1909; 2: 1609-1613

16- Magnin G.

Le déclenchement artificiel du travail

In : J Lansac, G.Body,eds Pratique de l'accouchement

Paris : 2^{ème} édition SIMEP, 1988 : 254-261

17- Blanchard K., Winkoff B ., Ellerston C.

Misoprostol used alone for the termination of early pregnancy :A review of the evidence .

Contraception 1999; 59: 209-217.

18- Internet

Misoprostol. Introduction dans BIAM.

Prescrire 1990 ; 10 :447-448

<http://www.biam2.org/www/sub347.html>

19- Baird D.

Mode of action of medical methods of abortion.

JAMWA.2000; 35(3):S121-126

20- Salif Djimé SIDIBE

Approche épidémiologique-cliniques de la mort fœtale in utero à propos de 274 cas au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako.

Thèse médecine, Bamako 2004, 50p,45

21- K.S.WONG, C.S.W.Ngai, P.C.Ho

A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy : a randomized trial.

Human Reproduction, vol.15, n°3, 709-712, March 2000.

22- Alisa B. GOLBERG, M.D., Mara B. GREENBERG.

Misoprostol and pregnancy

New England journal of medicine, vol 344,n°1, 38-47, January 2001

23- Chraïbi T., Aboufalah A., Bisbis W., Noun M.

Induction du travail par misoprostol, analogue de PGE1, étude prospective à propos de 200 cas.

Cahiers santé, vol 9, n°6, 345-349, novembre-décembre 1999.

24- Orioli I.M., castilla E.E.,

Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity.

Br J obstet gynaecology 2000;107:807.

25- Jain JK. ,Dutton C., Harwood B., Meckstroth KR., Mishell DR.

A prospective randomise, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifépristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for effective termination of early pregnancy. Human Reproduction 2002; 17(6): 1477-1482

26- Carbonell Esteve J., Varela L., Cabezas A., Tanda R., Sanchez C.,

Vaginal misoprostol for late first trimester abortion.
Contraception.1998; 57:329-333

27- Chuck F.J., Huffaker J .,

Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel: randomised comparison.
Am J obstet gynaecology 1995, 173:1137-42.

28- Tang O., Miao BY., Lee SWH., Ho PC.

Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: Efficacy and acceptability.
Human Reproduction 2002; 17(3): 654-658

29- Carbonell J., Rodrigues J., Aragon S., Velaxo A.,

Vaginal misoprostol 1000µg for early abortion.
Contraception 2001; 63:131-136

30- Wing D.A., Jones M.M., Rahall A., Goodwin T.M.,

Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction.
Am J obstet gynaecology 1995; 172:1811-6

31- Pastuszak A.L., Schuler L.,

Use of misoprostol during pregnancy and moebius syndrome in infants

N Engl J Med 1998;338:1885-5 www.nejm.org

32- PONS J.C., Imbert M.C., Elefant E., ROUX C.

Lancet 1991 ;338 :56

33- FLETCHER H.M., Mitchell S., Simeon D., Brown D.

Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent.

Br J obstet gynaecology 1993;100:641-4.

34- Bughalo A., Moumbi S., Faundes A., David E.

Termination of pregnancies of < 6 weeks gestation with a single dose of 800µg of vaginal misoprostol.

Contraception 2000 ; 61 : 47-50

35-Ngai SW., Tang OS., Chan YM., Ho PC.

Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: Efficacy and acceptability.

Human reproduction 2000; 15(5): 1159-1162.

36- Carbonell Esteve J., Varela L., Velaxo A., Tanda R.,

Early abortion with 800µg of misoprostol by the vaginal route.

Contraception 1999; 59:219-225.

37- Tankoua T J-C.

Déclenchement artificiel du travail : méthodes, indications, et résultats à propos de 150 cas colligés au C.H.U. de Cocody.

Mémoires CES Gynéco-Obstétrique, Abidjan 1996.]

38- Bebbington MW, Kent N, Lim K, Gagnon A, Delisle M, Tessier F.,

A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination.

Am J Obstet. Gynecol. 2002; 187(4): 853-857.

39-TangOS, HoPC.

Pilot study on the use of sublingual misoprostol for medical abortion.
Contraception 2001; 64: 315-317.

40-JainJ, KuoJ, MishelID.

A comparison of two dosing regimens of intravaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination.

Am J Obstet. Gynecol. 1999; 93(4): 571-575.

41- MERGER R, J. LEVY, J. MELCHIOR

Précis d'obstétrique 6^{ème} édition paris 1995 ; 585p.

42- BEAUFILS M.

HTA gravidique. Editions techniques.

Encycl.Méd.chirurg (Paris France),
cardiologie-angéologie, 11-301-K-10, 1994, 9p.

43- PAPIERNICK Emile, DE CANNES F., BUCOURT M., COMBIER E., GOFFINETF.

Epidémiologie des morts fœtales avant le travail dans l'enquête périnatale de la Seine-Saint-Denis.

J.Gynécol.Obstet.Biol.Reprod.1996,26,153-159.

44-BUCKELL EWC. Wessex

Perinatal mortality .

Br J.Obstet.Gynaecol., 1985, 92: 550-558

45- CHALMERS I.

Inquiry into perinatal death.

Br J.Obstet.Gynaecol., 1985,92:545-549

46- DUBOIS J., SENEAL J., DEBROISE C., JOUAN H.

Les morts fœtales en fin de grossesse

J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod,1988,17 :295-304

47- FRETTS RC., BOYD ME., USHER HA.,

The changing pattern of fetal death. *Obstet Gyneacol.*, 1992,79 (1):35-39

48- MONTUE S-C

Contribution à l'étude de la mortalité périnatale au centre socio sanitaire de la commune II du district de Bamako pour la période du 1^{er} avril au 30 novembre 1997. Thèse de médecine. Bamako. 1998. 98-M-75

49- FLETCHER H.M., Mitchell S., Frederick J.,

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

Obstet gynaecol 1994; 83: 244 –7.

50- Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., DELKE I., GAUDIER F.L.,

Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a met analysis.

Obstet gynaecol 1997; 89: 633 –42

51- Sanchez-Ramos L., Peterson D.E., DELKE I., GAUDIER F.L., Kaunitz A.M.

Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomised trial.

Obstet gynaecol 1998;91:401-5.

52- Pambou O, Iloki H L., Ekoundzola J R., Ntsika P.

Le misoprostol en pratique obstétricale au 3^e trimestre de la grossesse à Brazzaville. Etude préliminaire sur 87 cas.

Vème congrès de la société africaine de gynécologie et d'obstétrique
14-18 décembre 1998, Dakar, Sénégal.

53- Lauratet B., Liaras E., Lucas Y.

Déclenchement du travail au 3^e trimestre de la grossesse par de faibles doses de prostaglandines E1 en intravaginale.

Vème congrès de la SAGO 14-18 décembre 1998, Dakar Sénégal.

54- Wing D., Rahall A., Jones M M., Goodwin T M., Paul R H.

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

Am J obstet gynaecol 1995;172:1911-1916.

55- Organisation mondiale de la santé (OMS)

Prise en charge des complications de la grossesse et de l'accouchement : guide destiné à la sage femme et au médecin.

OMS 2004.