

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE 2010



N°100

INTERET DU MISOPROSTOL PAR VOIE ORALE DANS LA GESTION ACTIVE DE LA TROISIEME PHASE DE L'ACCOUCHEMENT

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 JUILLET 2010

Par

M. Toura SYLLA
Ancien Interne des Hôpitaux de Dakar
Né le 15 Janvier 1980 à Kédougou(Sénégal)

MEMBRES DU JURY

Président : M. Jean Charles

MOREAU

Professeur

Membres : M. Alassane

DIOUF

Professeur

M. Saliou

DIOP

Maître de Conférences

Agrégré

M. Omar

KANE

Maître de Conférences

Agrégré **Directeur de thèse :** M. Alassane

DIOUF

Professeur

Co-directeur de thèse : M. Philippe M.

MOREIRA

Maître-assistant

NOTE AUX LECTEURS

Ce document a été numérisé et mis en ligne par la Bibliothèque Centrale de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR



Bibliothèque Centrale UCAD

Site Web: www.bu.ucad.sn

Mail: bu@ucad.edu.sn

Tél: +221 33 824 69 81

BP 2006, Dakar Fann - Sénégal

ABBREVIATIONS

CIVD: Coagulation intra vasculaire disséminée

EDS : Enquête Démographique et de Santé

FIGO : Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens

GATPA : Gestion active de La troisième phase de l'accouchement

HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelets

HPP: Hémorragie du post-partum

HRP: Hématome retro placentaire

ICM : Confédération Internationale des Sages-femmes

IMC : Indice de Masse Corporelle

NV : Naissances vivantes

NS : non significatif

OMD : Objectifs du Millénaire pour le Développement

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDF : Produits de dégradation de la Fibrine

PG : Prostaglandines

PS : Pertes sanguines

SA : Semaine d'aménorrhée

SFA : Souffrance fœtale aiguë

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TAD : Tension artérielle diastolique

TAS : Tension artérielle systolique

TCA : Temps de Céphaline Active

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
---------------------	-------	---

PREMIERE PARTIE : EPIDEMIOLOGIE ET PREVENTION DE L'HEMORRAGIE DU POST-PARTUM

1. EPIDEMIOLOGIE	11
1.1. Fréquence	11
1.2. Gravité	11
1.3. Facteurs étiologiques	13
2. PREVENTION	21
2.1 Prévention pendant la grossesse	21
2.2. Prévention pendant le travail	22
2.3. Prévention pendant la délivrance	22

DEUXIEME PARTIE : NOTRE TRAVAIL

1. But et objectifs	46
1.1. But	46
1.2. Objectifs	46
2. Cadre de l'étude	46
2.2. Les locaux	47
2.2. Le personnel	48
2.3. Les activités	48
3. Méthodologie	50

3.1. Type d'étude.....	50
3.2. Taille de l'échantillon.....	50
3.3. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	51
3.4. Organisation et collecte des données.....	51
3. 5. Paramètres.....	53
3.6. Analyse des données.....	54
4. RESULTATS.....	54
4.1. Caractéristiques générales	54
4.1.1. Age.....	54
4.1.2. Lieu de résidence.....	55
4.1.3. Parité.....	56
4.1.4. Indice de masse corporelle (IMC).....	58
4.1.5. Age gestationnel.....	59
4.1.6 Poids des nouveau-nés.....	60
4.2. Comparaison de l'efficacité thérapeutique du misoprostol à celle de l'ocytocine.....	61
4.2.1. Aspects cliniques.....	61
4.2.2. Aspects biologiques.....	64
4.2.3. Aspects thérapeutiques.....	66
4.3. Tolérance des médicaments.....	70
5. Commentaires.....	71
5.1. Aspects cliniques.....	71
5.2. Aspects biologiques.....	76

5.3. Aspects thérapeutiques.....	79
5.4. Effets secondaires.....	82
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	87
REFERENCES.....	94
ANNEXES.....	110

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'hémorragie du post-partum immédiat se définit comme une perte sanguine supérieure à 500 ml pour un accouchement par voie basse, et 1000 ml pour une césarienne, provenant du tractus génital, survenant dans les 24 heures qui suivent l'expulsion fœtale, et qui retentit sur l'état général maternel; l'hémorragie du post-partum est dite tardive si elle survient plus de 24 heures après l'accouchement.

Cette définition inclut les hémorragies de la délivrance qui ont leur source au niveau de la zone d'insertion placentaire, et les hémorragies d'origine traumatique, ainsi que les troubles de la coagulation qui peuvent être primitifs ou secondaires.

Chaque année, un demi-million de femmes meurt de complications de la grossesse et de l'accouchement dans le monde. Quatre vingt dix neuf pour cent (99%) de ces décès surviennent dans les pays en développement.

Au Sénégal, selon la quatrième Enquête Démographique et de Santé (EDS IV), le taux de mortalité maternelle est de 401 décès pour 100.000 naissances vivantes (NV) pour la période 1998 – 2005[70].

Dans le monde, les hémorragies du post-partum surviennent dans 11 à 25% des accouchements, et sont responsables de 25% des décès maternels [48].

Au Sénégal, l'hémorragie du post-partum est responsable de 29% des décès maternels [39].

Malgré les progrès de la réanimation qui ont permis de réduire la gravité de ce fléau, 60 à 80% des décès sont jugés évitables, car l'hémorragie est souvent sous-estimée ou prise en charge tardivement.

L'inertie utérine est la 1^{ère} cause d'hémorragie du post-partum immédiat; elle est le plus souvent la conséquence d'une mauvaise rétraction utérine. Il est aussi admis que 60% des femmes atteintes d'une hémorragie du post-partum immédiat ne présentent aucun facteur de risque. Il s'agit donc d'une complication souvent imprévisible de l'accouchement, justifiant la pertinence de sa prévention systématique pour une meilleure réduction de la mortalité maternelle.

A l'heure actuelle, la méthode de référence recommandée par l'OMS, la Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens (FIGO), et la Confédération Internationale des Sages-femmes (ICM), est la Gestion Active de la Troisième Phase de l'Accouchement (GATPA) utilisant l'ocytocine et/ou la méthylergométrine, qui sont les médicaments de choix pour la prévention de l'hémorragie du post-partum [45].

Cependant, l'ocytocine et/ou la méthylergométrine doivent, pour la meilleure efficacité, être conservés en milieu réfrigéré, à l'abri de la lumière, et surtout,

être administrés à la seringue par un personnel qualifié. Ces conditions manquent souvent dans les zones où les ressources humaines et/ou matérielles sont limitées.

Dans ces pays, il devient impératif d'introduire des pratiques efficaces, et à faible coût.

Le misoprostol, du fait de ses propriétés utérotoniques, son faible coût, sa facilité de conservation, et ses multiples voies d'administration, est un médicament , qui pourrait être utilisé comme alternative à l'ocytocine dans la prévention de l'hémorragie du post-partum (HPP). Son utilisation permettrait de réduire de 80% les formes sévères d'HPP [63]. Cependant, son utilisation est limitée par ses nombreux effets secondaires.

Au Sénégal, comme partout dans le monde, le misoprostol est utilisé pour le traitement des ulcères gastriques. Il n'a pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention et le traitement des hémorragies du post-partum.

Beaucoup d'études dans le monde ont été consacrées à l'utilisation du misoprostol dans la direction pharmacologique de la délivrance pour la prévention de l'hémorragie du post-partum [27, 31, 40, 41, 42], mais peu d'entre-elles s'étaient intéressées à son utilisation dans la gestion active de la troisième phase de l'accouchement.

C'est pourquoi nous avons mené cette étude dont le but était :

- le but était d'évaluer la place du misoprostol dans la GATPA pour la prévention de l'hémorragie du post-partum immédiat,
- avec des objectifs suivants :
 - comparer l'efficacité du misoprostol 400µg par voie orale à celle de l'ocytocine 5UI en IV dans la GATPA, et
 - évaluer la tolérance d'une dose de 400µg de misoprostol par voie orale dans la GATPA.

Notre travail sera articulé autour de deux parties :

- ☞ une première partie que nous consacrerons à des rappels sur l'épidémiologie et la prévention de l'hémorragie du post-partum avec un accent sur le misoprostol; et
- ☞ une deuxième partie où nous relaterons les résultats de notre étude, en ferons la discussion en nous appuyant sur les données de la littérature, avant de conclure et de formuler des recommandations.

PREMIERE PARTIE

Epidémiologie et prévention des hémorragies du post-partum

1. EPIDEMIOLOGIE

1. 1. Fréquence de l'hémorragie du post-partum (HPP)

La fréquence réelle de l'hémorragie du post-partum est difficile à évaluer, du fait de l'imprécision qui réside dans son diagnostic, car souvent les pertes sanguines sont sous-évaluées par l'estimation visuelle. Néanmoins, sa fréquence dans le monde est estimée à 14.000.000 de cas/ an. La fréquence des hémorragies supérieures à 500 ml serait de 18 à 26 %, celle des hémorragies sévères (supérieures à 1 litre) serait de 3 à 5 %, voire 6% après césarienne [6].

1. 2. Gravité de l'HPP

L'hémorragie du post-partum est responsable de 25% des 600.000 décès survenant chaque année dans le monde [48]. Ainsi, chaque année, près de 140.000 femmes meurent d'hémorragie du post-partum, soit 389 femmes par jour [6]. Le fossé existant entre les pays développés et ceux en développement est flagrant. L'hémorragie est la cause de plus de 25% des décès maternels en Amérique Latine et Caraïbes; 30,8% en Asie ; et 33,9% en Afrique selon Khan en 2006 [48], alors que ce taux n'est que de 5% en Grande Bretagne et aux Etats-Unis. En France, l'HPP avec un ratio de 10,8 décès maternels pour 100.000 NV, constitue la première cause de mortalité maternelle [11].

Selon la quatrième Enquête Démographique et de Santé du Sénégal (EDSIV), le taux de mortalité maternelle au Sénégal est de 401 décès pour 100.000 naissances vivantes (NV) pour la période 1998 – 2005. Pourtant des progrès ont été enregistrés par rapport à la période 1986 – 1992, où ce taux était de 510 décès pour 100.000 NV [70, 73]. Ce ratio de mortalité maternelle élevé, s'explique par le faible taux d'accouchements assistés qui est de 52% en moyenne au niveau national, particulièrement en zone rurale où seule une femme sur trois (33%) bénéficie de l'assistance d'un personnel qualifié. Les accouchements faits en dehors des structures de santé posent souvent des problèmes de prise en charge lors de la survenue de complications telles que l'hémorragie du post-partum. Le traitement de cette complication nécessite des services d'urgence bien équipés, et un personnel qualifié, qui font souvent défaut dans les zones reculées. L'absence de personnel qualifié au moment de l'accouchement entraîne un retard dans le diagnostic de l'hémorragie. Ce retard se répercute sur l'ensemble du processus de transfert (retard à la prise de décision pour aller chercher des soins appropriés, retard à l'évacuation), ainsi que sur les délais et la qualité de la prise en charge.

Tableau I : Mortalité maternelle par HPP dans le monde [48]

Pays	Mortalité maternelle (taux / 100.000 NV)	Part des HPP (%)
France	10,8	17,3
Royaume Uni	11,4	5,4
USA	11,8	5,1
Sénégal	401	29
Egypte	170	32
Inde	570	16
Mexique	110	24

1. 3. Facteurs étiologiques de l'HPP

1. 3. 1. Facteurs de risque

1. 3. 1. 1. Facteurs de risque durant la grossesse

- **Obésité**

Les femmes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 Kg/m² auraient un risque plus élevé d'hémorragie de la délivrance que les autres femmes ayant un IMC normal [74].

- **Parité**

La multiparité est un facteur de risque de l'hémorragie de la délivrance du fait de l'atonie utérine qu'elle engendre [20].

- **Grossesses multiples** [20 , 78]

Du fait de la surdistension utérine associée, les grossesses multiples sont des facteurs majeurs d'hémorragie de la délivrance par atonie utérine.

- **Macrosomie**

C'est aussi un facteur de risque d'hémorragie de la délivrance par la surdistension utérine qu'elle entraîne [20].

- **Fibrome utérin**

Du fait de la mauvaise qualité du muscle utérin pour l'hémostase après la délivrance, il est un facteur majeur d'hémorragie [20].

- **Autres facteurs médicaux**

- **Diabète** : l'incidence de l'hémorragie de la délivrance serait plus élevée chez les diabétiques particulièrement de type II, par rapport à la population générale [20].

- **Connectivites** : certaines connectivites notamment la maladie de Marfan et le syndrome de Ehlers – Danlos, seraient associées à un risque plus élevé d'hémorragie du post-partum.

- **Coagulopathies héréditaires** : la plus connue est la maladie de Von Willebrand. Quant à l'hémophilie, les conductrices présentent un risque élevé d'hémorragie de la délivrance.

1. 3. 1. 2. Facteurs de risque au cours du travail

- **Durée du travail**

Globalement, la durée prolongée du travail ajustée à la parité est associée à une augmentation du risque hémorragique. Mais le risque est plus élevé en cas de prolongation de la deuxième et de la troisième phase du travail [23].

- **Induction du travail**

Le déclenchement du travail par les ocytociques semble être un facteur de risque d'hémorragie de la délivrance [20]. Descargues rapporte que l'hémorragie de la délivrance était beaucoup plus fréquente chez les femmes qui avaient bénéficié d'une induction du travail, par rapport à une population témoin [26].

- Les autres facteurs de risque retrouvés sont l'hyperthermie, la chorioamniotite, et l'analgésie péridurale.

1. 3. 2. Etiologies de l'HPP [8, 53, 54]

Cinq groupes de causes sont responsables de l'hémorragie du post-partum. Il s'agit de la rétention placentaire, de l'inertie utérine, de la coagulopathie, de l'inversion utérine, et des lésions traumatiques de la filière génitale maternelle.

1. 3. 2. 1. Rétention placentaire

Elle est consécutive aux troubles de la dynamique utérine (inertie, hypertonie utérine), mais elle peut être aussi due aux pathologies de la muqueuse utérine favorisant les anomalies d'insertion placentaire. L'hémorragie peut résulter donc de trois situations.

➤ Anomalie topographique du placenta

Le placenta est inséré de façon anormale soit sur le segment inférieur (placenta praevia), soit sur la cloison d'un utérus malformé avec un clivage difficile de la caduque. Avant l'expulsion du délivre, l'hémorragie est due à un décollement incomplet du placenta inséré sur une muqueuse insuffisamment développée qui se prête mal au clivage, ou à une rétraction musculaire insuffisante sur un segment inférieur où le myomètre est mince.

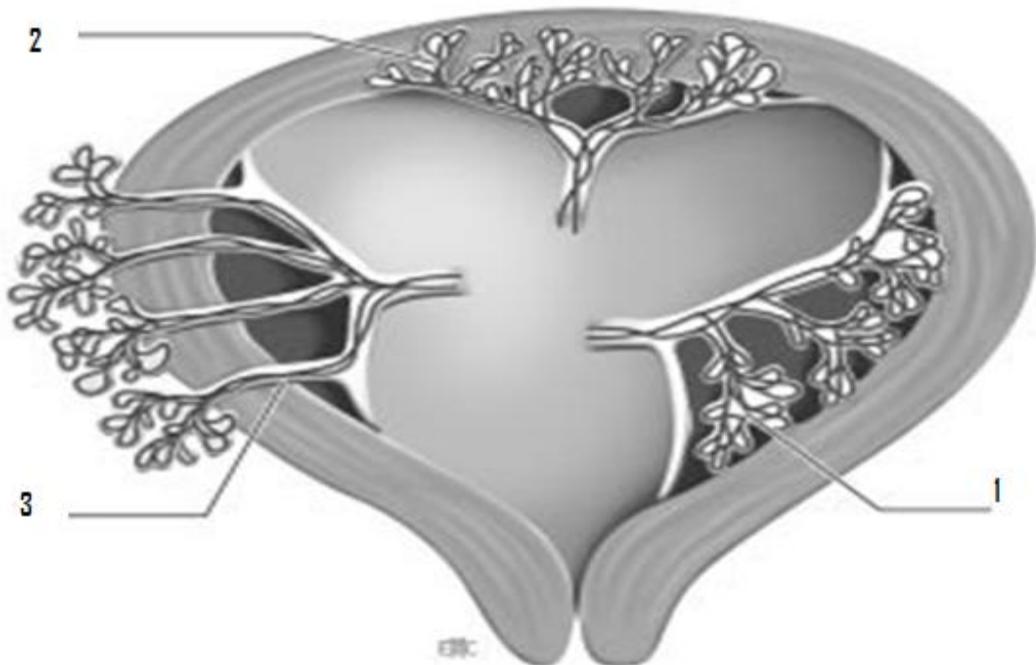
➤ Incarcération et enchaînement du placenta

Le placenta est retenu au niveau d'une corne utérine, ou incarcéré au dessus d'un anneau de rétraction situé au dessus du segment inférieur.

➤ Adhérence anormale du placenta

Il existe une altération de la muqueuse utérine secondaire à des curetages antérieurs, ou à une atrophie de l'endomètre en début de grossesse, ou encore parce qu'il existe des cicatrices (myomectomie, césarienne), avec une pénétration excessive des villosités choriales, qui atteignent de façon plus ou moins importante le myomètre. Il s'agit d'un placenta dit acreta, increta ou

percreta. L'incidence de cette anomalie placentaire est de l'ordre de 1 cas sur 2500 accouchements.



1. placenta acreta ; 2. placenta increta ; 3. placenta percreta

Figure 1: Adhérences anormales du placenta

1. 3. 2. 2. Inertie utérine

C'est l'étiologie la plus fréquente. Elle correspond à un défaut de rétraction de l'utérus qui vient perturber le mécanisme physiologique de l'hémostase. Elle peut être primitive ou secondaire.

➤ Primitive

L'utérus est seul en cause, et deux groupes de facteurs peuvent être responsables de cette inertie utérine.

- **Facteurs de l'inertie utérine antérieurs à l'accouchement**

Ces facteurs sont :

- les antécédents d'hémorragie de la délivrance,
- la multiparité,
- l'obésité maternelle,
- la surdistension utérine (gros fœtus, hydramnios, grossesses multiples), et
- l'hématome rétro placentaire.

- **Facteurs de l'inertie utérine liés à l'accouchement**

Ce sont :

- le déclenchement artificiel du travail
- la dystocie dynamique et/ou mécanique,
- l'infection ovulaire,
- une phase active longue, supérieure à 8 heures ou, au contraire très courte ou hyperkinétique,
- une césarienne réalisée en urgence,
- des extractions instrumentales difficiles associées à une épisiotomie, ou
- l'utilisation d'anesthésiques halogénés.

➤ **Secondaire**

Il existe une rétention d'un cotylédon placentaire, surtout en cas d'un placenta anormalement friable ou œdématié (iso-immunisation Rhésus, hypertension,

diabète), ou parce qu'il existe un cotylédon aberrant inséré au delà de la surface placentaire.

1. 3. 2. 3. Inversion utérine

Cet accident a presque disparu dans la pratique obstétricale actuelle, sauf dans son premier degré. Quatre degrés sont décrits :

- **premier degré** : le fond de l'utérus est simplement déprimé en cupule;
- **deuxième degré** : l'utérus retourné franchi le col;
- **troisième degré** : l'utérus retourné descend dans le vagin; et
- **quatrième degré** : les parois vaginales participent au retournement.

1. 3. 2. 4. Troubles de la coagulation

Les troubles peuvent être congénitaux ou acquis.

- **Les désordres acquis de la coagulation**

La thrombopénie est la cause la plus commune des anomalies de l'hémostase rencontrées en obstétrique. Elle complique environ 10% des grossesses. Il peut s'agir :

- du purpura thrombopénique idiopathique,
- des thrombopénies avec microangiopathie retrouvées dans la prééclampsie ou le HELLP syndrome,
- des thrombopénies secondaires à une maladie auto immune comme dans le cadre du syndrome des anticorps anti phospholipides ou du lupus érythémateux.

- **Les désordres congénitaux de la coagulation**

Il s'agit le plus souvent de la maladie de Von Willebrand et de l'hémophilie.

1. 3. 2. 5. Lésions traumatiques de la filière génitale

➤ **Ruptures utérines**

On distingue trois types :

- Les ruptures par altération de la paroi utérine ;
- Les ruptures utérines par disproportion foeto-pelvienne ; et
- Les ruptures iatrogènes.

- **Ruptures par altération de la paroi utérine**

Elles surviennent :

- sur utérus cicatriciel (césarienne, myomectomie avec ouverture de la cavité utérine, résection hystéroskopique, intervention de Brett Palmer, hystéroplastie, antécédent de ruptures suturées) ; et
- sur un utérus fragilisé (multiparité, curetages répétés, hydramnios, grossesses multiples).

- **Ruptures utérines par disproportion foeto – pelvienne**

Elles sont secondaires :

- soit à un rétrécissement du bassin ;
- soit à un excès de volume généralisé ou localisé du fœtus.

- **Ruptures iatrogènes**

Elles relèvent de trois causes : manœuvres obstétricales, extractions instrumentales, administration d'ocytociques.

➤ **Lésions vaginales**

On distingue :

- les déchirures des parois et du dôme vaginal provoquées par un accouchement dystocique, et
- le thrombus vulvo-vaginal qui est consécutif à une rupture vasculaire dans l'épaisseur du vagin après laminage de la paroi.

➤ **Déchirures vulvaires et périnéales**

Elles peuvent être responsables d'hémorragies du post-partum graves.

➤ **Déchirures cervicales**

Elles sont en général latérales au niveau d'une commissure, et peuvent s'étendre au dôme vaginal et au segment inférieur rendant leur traitement difficile.

2. PREVENTION

2. 1. Prévention pendant la grossesse

Cette prévention consiste à :

- identifier les patientes à risque d'hémorragie de la délivrance comme celles présentant un placenta praevia ou placenta acreta;
- référer à temps ces patientes avant l'accouchement; et

- corriger à temps l'anémie.

2. 2. Prévention pendant le travail

C'est une étape importante dans la prise en charge préventive de l'hémorragie de la délivrance. Il s'agit:

- d'une bonne surveillance du travail par l'établissement d'un partogramme ;
- d'éviter un travail prolongé; et
- d'utiliser judicieusement les ocytociques et les antispasmodiques.

2. 3. Prévention pendant la délivrance

Une bonne rétraction utérine dès sa vacuité est une condition de la diminution des saignements physiologiques après accouchement. On retrouve alors tout l'intérêt des médicaments utérotoniques qui permettent une rétraction de qualité dans un délai court. Cependant, l'utilisation des utérotoniques s'accompagne de certains principes qui sont :

- un respect du temps de repos physiologique (éviter le tirage intempestif du cordon ou l'expression utérine) ;
- un examen systématique du délivre (à la recherche d'un fragment qui manque) ;
- une surveillance stricte de la femme en salle de travail (dans les deux heures qui suivent l'accouchement, pour assurer un diagnostic précoce de l'hémorragie de la délivrance) ; et

- une délivrance artificielle lorsque le placenta n'est pas expulsé dans un délai de 30 minutes.

Les méthodes de prise en charge préventive de la délivrance sont :

- la délivrance dirigée
- la Gestion Active de la Troisième Phase de l'Accouchement (GATPA);
- le drainage du cordon ombilical;
- l'injection intra funiculaire d'ocytocique;
- la traction douce du cordon ombilical;
- la position maternelle;
- le massage utérin; et
- la mise au sein précoce.

2. 3. 1. Gestion Active de la Troisième Phase de l'Accouchement

2. 3. 1. 1. Définition

La GATPA est un ensemble d'interventions visant à accélérer la délivrance du placenta en augmentant les contractions utérines, et à prévenir l'HPP en évitant l'atonie utérine.

2. 3. 1. 2. Bases physiologiques de la GATPA

Les étapes de la GATPA trouvent leur explication dans la physiologie de la délivrance normale. La délivrance normale comporte les phénomènes suivants:

- le décollement du placenta,
- la migration et l'expulsion du placenta, et

- l'hémostase utérine.

➤ **Phase de décollement placentaire [8, 34]**

Le décollement placentaire est sous la dépendance de la rétraction utérine qui le prépare, et des contractions utérines qui le provoquent. La rétraction utérine est un phénomène passif, correspondant à la diminution du volume utérin lors de l'expulsion fœtale. Elle aboutit à l'augmentation d'épaisseur des parois utérines respectant la zone en regard de l'insertion placentaire qui reste mince. Il en résulte un enchaînement physiologique du placenta, indispensable à son décollement. Les contractions utérines s'accentuent progressivement en intensité. Le placenta enchaîonné physiologiquement, dont le pourtour est cerné par un anneau musculaire plus épais, subit des pressions concentriques qui tendent à le faire bomber vers la cavité utérine. Il se crée ainsi des décollements par endroits, qui rapidement, vont aboutir à un hématome rétro-placentaire. Cet hématome rétro placentaire aboutit au clivage complet entre la caduque physiologique utérine (couche superficielle de la muqueuse utérine gravide), et la couche muqueuse profonde qui, restant indemne, sera à la base de la régénération ultérieure de la muqueuse utérine.

➤ **Phase de migration et d'expulsion [8, 34]**

Une fois décollé, le placenta prend la forme d'une coupe retenue par les membranes encore adhérentes sur son bord circonférentiel, et remplie du sang de l'hématome rétro placentaire. Il tombe, poussé par les contractions,

et entraîné par son propre poids vers le segment inférieur qui se déplisse, refoulant vers le haut le fond utérin. Puis il passe dans le vagin; le décollement des membranes s'achevant alors, il se présente à la vulve par sa face fœtale; c'est la délivrance de type Baudelocque, la plus fréquente. Plus rarement, et surtout si le placenta était inséré bas, il s'enroule en « cornet d'oubli » et se présente par sa face maternelle. C'est la délivrance mode Duncan.

➤ Phase d'hémostase [8, 34]

Deux mécanismes vont concourir à l'hémostase :

- la rétraction utérine, et
- la coagulation sanguine.

• **La rétraction utérine**

Après le décollement, la rétraction va intéresser la surface d'insertion placentaire. Les vaisseaux qui s'ouvrent dans cette surface en traversant le muscle utérin sont enserrés par les ligatures vivantes que constituent les fibres musculaires rétractées; mais cette rétraction n'est possible qu'après évacuation totale de l'utérus. On appelle ce phénomène «la ligature vivante de Pinard».

• **La coagulation sanguine**

La coagulation va suivre et compléter l'hémostase mécanique en assurant l'oblitération physiologique des vaisseaux ouverts dans la surface d'insertion

placentaire. L'activation des phénomènes de coagulation et de l'adhésion plaquettaire vont favoriser, en synergie avec les contractions utérines, l'oblitération des vaisseaux restés béants après le décollement placentaire [42].

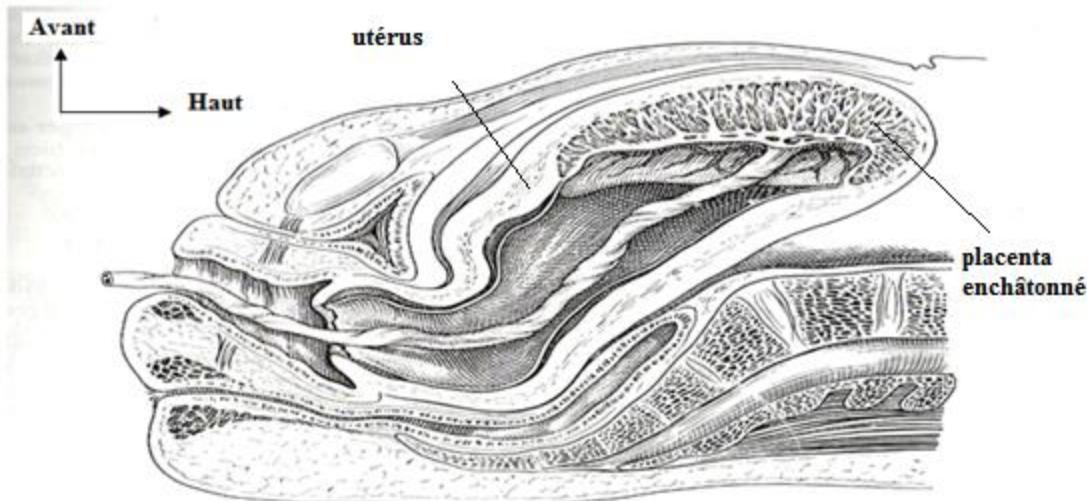


Figure 2 : Enchattonnement physiologique du placenta [54]

2. 3. 1. 3. Composantes de la GATPA

Ses composantes sont les suivantes :

- administration d'un médicament utérotonique dans la minute qui suit la naissance du nouveau-né, après s'être assuré de l'absence d'un ou d'autres fœtus;
- traction contrôlée sur le cordon ombilical après son clampage tout en exerçant une contre-pression simultanée sur l'utérus à travers l'abdomen;

- massage du fond utérin à travers l'abdomen après l'expulsion du placenta, pour aider l'utérus à se contracter afin de diminuer au maximum les saignements; et
- surveillance toutes les 15 minutes pendant 2 heures.

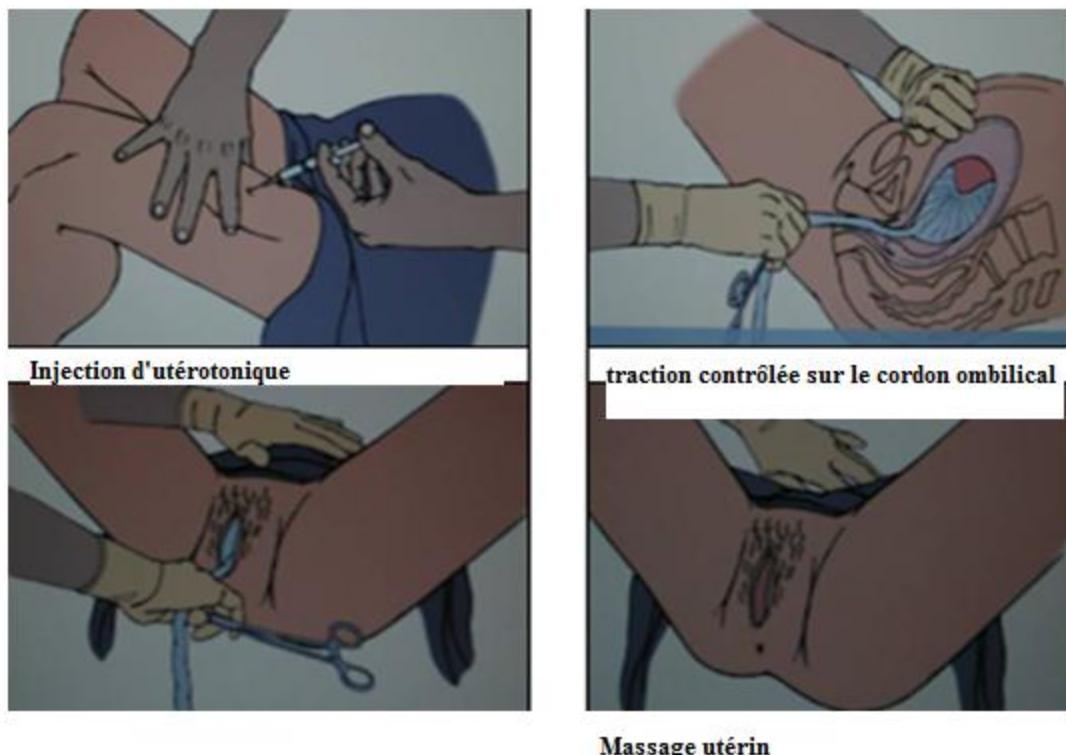


Figure 3 : Etapes de la GATPA

2. 3. 1. 4. Utéroniques utilisés au cours de la GATPA

Les utéroniques les plus utilisés sont :

- l'ocytocine, et / ou
- la méthylergométrine.

2. 3. 1. 4. 1. Ocytocine [66]

➤ Propriétés de l'ocytocine

L'ocytocine est un analogue synthétique de l'hormone naturelle ocytocique post-hypophysaire, et lui est strictement identique. Elle possède des propriétés utérotóniques. Sous son action, le ratio œstrogènes/ progestérone s'inverse, les taux sériques de magnésium chutent, le nombre de récepteurs à l'ocytocine s'élève, les récepteurs aux prostaglandines augmentent, les gap-jonctions sont formées, et l'acide arachidonique est libéré puis converti en prostaglandines, avec pour résultante, une réponse inflammatoire sur la membrane cellulaire myométriale. Cette réponse abaisse le seuil membranaire, et facilite son action potentielle. Avec la formation des gap-jonctions, l'utérus en entier peut répondre de façon coordonnée.

➤ Contre-indications

Ses contre indications sont :

- absolues : disproportion foeto-pelvienne par macrosomie ou par bassin rétréci ;
- relatives : utérus cicatriciels, grossesses multiples, hydramnios, grande multiparité.

➤ **Effets secondaires**

L'hyperstimulation utérine peut se traduire par une hypercinésie de fréquence et/ou une hypertonie, avec pour conséquence une souffrance fœtale aiguë (SFA). La rupture utérine est exceptionnelle en cas d'utérus non cicatriciel. En revanche, le risque de rupture utérine en cas de cicatrice reste toujours possible. L'intoxication par l'eau est exceptionnelle mais grave, et est constamment la conséquence d'un apport massif d'ocytocine (supérieur à 120 mU/min, alors qu'on ne doit pas dépasser 50 à 80 mU/min). Des ictères néonataux ont été décrits, liés à une hyper bilirubinémie.

➤ **Présentation et voies d'administration**

L'ocytocine est présentée sous forme d'ampoules de 1 ml contenant 5 UI d'ocytocine. Sa conservation se fait au froid, entre 2 et 15 °C. De par sa nature polypeptidique, l'ocytocine est détruite par les enzymes digestives, et ne peut donc pas être utilisée par voie orale. Restent donc les voies d'administration parentérales intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV), mais aussi les voies nasales, per linguale et intra mural.

➤ **Utilisation de l'ocytocine dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance**

Plusieurs études randomisées d'un bon niveau de preuve ont comparé une direction de la délivrance par ocytociques versus l'abstention de toute intervention jusqu'à la délivrance. Le bénéfice de l'injection prophylactique

d'ocytocine est net, avec réduction des pertes sanguines parfois de plus de 500 ml [30, 53, 58, 60, 66].

2. 3. 1. 4. 2. Méthylergométrine [66]

➤ Propriétés

Elle appartient à la famille des alcaloïdes de l'ergot de seigle. L'effet ocytocique obtenu par l'activation des récepteurs alpha-adrénergiques du myomètre s'exerce, sélectivement sur la couche interne du myomètre contrairement à l'ocytocine et aux prostaglandines, qui stimuleraient la couche externe par des mécanismes et des récepteurs différents. Le maximum de son action est atteint en 2 à 5 minutes après une injection IM, et 5 à 10 minutes après l'administration orale. Son absorption gastro- intestinale et sa distribution tissulaire sont particulièrement rapides sauf dans la période du post-partum où l'absorption digestive est plus lente. Son métabolisme se fait par la N déméthylation en position 6, et l'hydroxylation en position 12 du noyau aromatique. Son élimination est essentiellement biliaire, l'élimination rénale ne représentant que 3 %. La méthylérgométrine étant excrétée dans le lait, dont elle réduit la sécrétion, elle ne doit être administrée à la femme qui allait qu'en cas d'indication formelle, et ceci pour une durée n'excédant pas 3 jours. Des signes d'intoxication (élévation de la pression artérielle, modifications de la fréquence cardiaque, vomissements, diarrhée, agitation, myoclonies) ont été observés chez des nouveau-nés de mères donnant le sein, et prenant depuis plusieurs jours ce traitement.

➤ **Contre - indications**

Les contre - indications sont :

- la grossesse évolutive ;
- le travail;
- l'hypertension artérielle ;
- les affections vasculaires oblitérantes et l'insuffisance coronarienne;
- les états infectieux sévères ;
- l'hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle, et
- l'association aux macrolides en raison du risque d'ergotisme aigu.

➤ **Effets secondaires**

Les effets secondaires sont dominés par :

- les céphalées,
- les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales),
- les troubles cardiaques (élévation tensionnelle, modifications de la fréquence cardiaque, angor, et les accidents vasculaires transitoires).

➤ **Présentation et voies d'administration**

La méthylergométrine est présentée sous forme buvable, en flacon de 10 ml (1ml = 20 gouttes = 0,25mg) devant être conservé à l'abri de la lumière et de la chaleur pour éviter sa dégradation, ou sous forme injectable d'ampoule de 1 ml (0,2mg). La voie IM est autorisée, par contre la voie IV est contre - indiquée en raison des risques cardiovasculaires.

➤ Utilisation de la méthylergométrine dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance

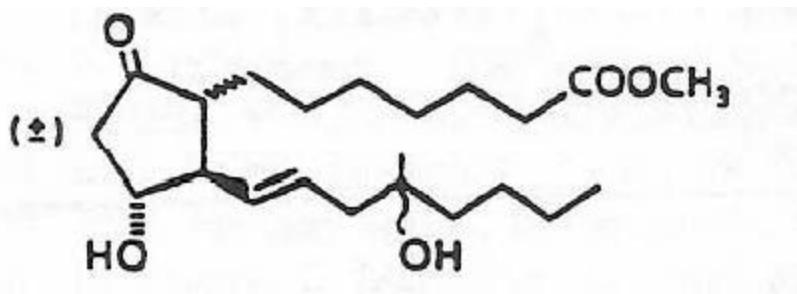
Dans une méta-analyse de la Cochrane Data base qui avait pour objectif de comparer l'effet de cette association oxytocine-ergométrine versus oxytocine, sur la réduction des pertes [53], sur 6 essais retenus (9 332 patientes), l'utilisation de l'ergométrine liée à l'oxytocine, était associée à une diminution du risque d'hémorragie de la délivrance de plus de 500 ml par rapport à l'oxytocine seule. En revanche, il y avait notamment plus d'effets secondaires.

2. 3. 1. 4. 3. Misoprostol [55]

➤ Classe Chimique

Le misoprostol fait partie de la classe des prostaglandines E. C'est un médicament de la liste I. La formule chimique du misoprostol est le :

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



➤ Propriétés Pharmacologiques

Sa principale propriété pharmacologique est son effet gastro protecteur. Il a aussi des effets immunsupresseurs et utérotóniques.

➤ 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 musculaires. Le misoprostol est un produit analogue à la prostaglandine E₁. En interagissant avec les récepteurs de celle-ci, il provoque un ramollissement du col de l'utérus et la contraction de l'utérus. Il est relativement résistant d'un point de vue métabolique, et a ainsi une action prolongée.

➤ Indications thérapeutiques

Les principales indications thérapeutiques reconnues par la littérature sur l'utilisation du misoprostol sont : l'ulcère gastrique et duodénal, la prévention des ulcérations gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et l'interruption volontaire de grossesse. Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché dans les cas :

- de syndrome hépato - rénal

- de gastrite chronique,
- de rectite radique, et
- dans la prévention de l'hémorragie du post- partum.

Son indication est contestée dans le déclenchement du travail sur fœtus vivant, en raison de ses effets secondaires et de l'absence d'informations sur le développement de l'enfant.

➤ **Effets secondaires et complications**
• **Effets secondaires**

- **Les frissons**

Les frissons constituent l'effet secondaire le plus courant du misoprostol. Ils surviennent habituellement durant la première heure après la prise, et disparaissent 2 à 6 heures après l'accouchement.

- **La fièvre**

La fièvre est moins courante que les frissons, et n'indique pas nécessairement une infection. Une température corporelle élevée est souvent précédée de frissons, culmine 1 à 2 heures après la prise du misoprostol, et disparaît progressivement en l'espace de 2 à 8 heures.

- **La diarrhée**

Une diarrhée pourrait également survenir suivant l'administration du misoprostol, mais elle se dissipe habituellement 2 à 6 heures après la prise du médicament.

- Les crampes abdominales

Les crampes surviennent dans les 30 minutes suivant l'administration du misoprostol. Les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'autres analgésiques peuvent être utilisés pour le traitement de la douleur.

• Complications

- Tératogénicité [55]

Les études chez l'animal en particulier le rat et le lapin ont mis en évidence une foetotoxicité à des doses élevées. Chez l'homme, 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 (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 [55].
- le Syndrome de Moebius: il associe une diphtérie 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; l'emploi de misoprostol pour une tentative

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

➤ **Pharmacodépendance**

Il n'existe pas de pharmacodépendance au misoprostol.

➤ **Contre - indications [55]**

Peu de contre - indications au misoprostol sont décrites dans la littérature médicale. Les allergies sont rares mais sont une contre - indication absolue. Les infections ovulaires, l'anémie sévère, ou les maladies cardio-vasculaires ou cérébro - vasculaires, et les coagulopathie ont été exclues des études cliniques par précaution.

➤ **Présentations et voies d'administration**

Le misoprostol se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 100 μ g et 200 μ g. Les voies d'administration sont la voie orale, la voie sublinguale, la vaginale, la voie et rectale.

➤ **Pharmacocinétique du misoprostol par voie orale**

Le misoprostol est absorbé par le tractus gastro-intestinal, et apparaît dans le sang 2 minutes après son administration orale. Il a une demi-vie d'environ 2 heures, et son élimination se fait par voie rénale. Son pic plasmatique est atteint en 20 minutes après son administration. On note une diminution de 40 pg environ de son taux en 2 heures de temps après la prise orale. Il est lié aux protéines plasmatiques à 82%, et son métabolisme aboutit à la formation d'un

métabolite désestérifié. Cependant, il faut noter que ce sont les voies sublinguale, vaginale et rectale qui ont des durées d'action plus longues que la voie orale [80].

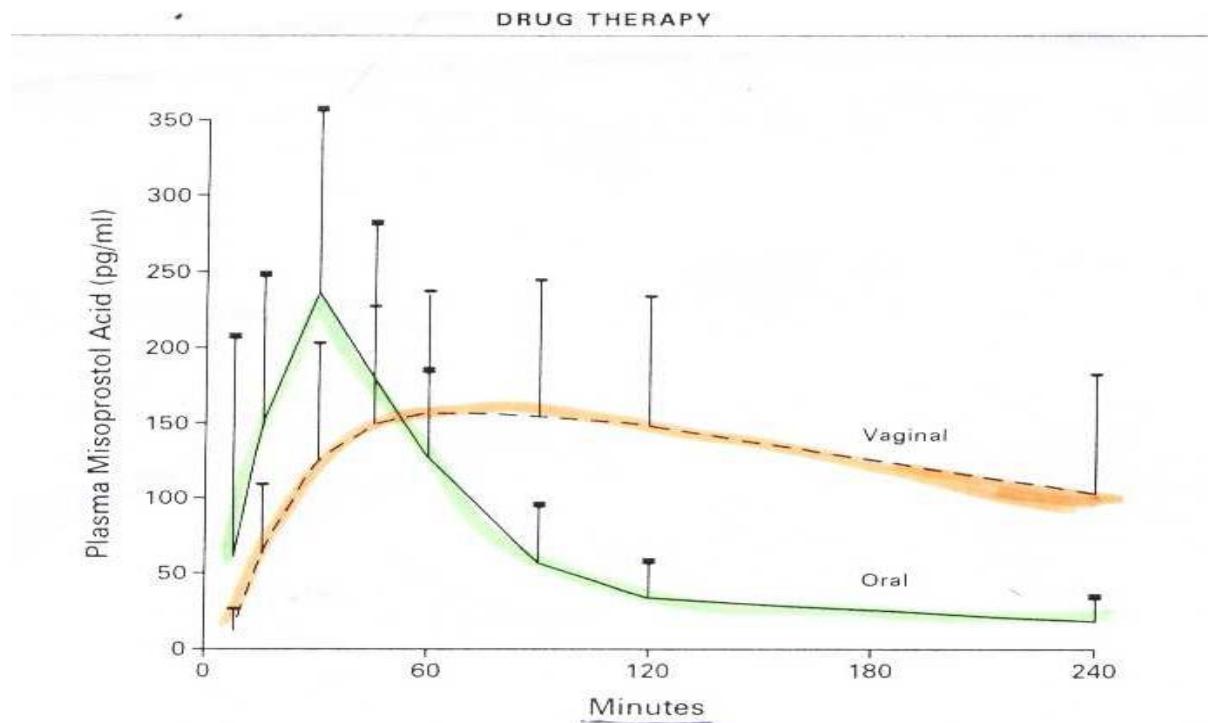


Figure 4 : pharmacocinétique du misoprostol [80]

➤ Action du misoprostol sur le tonus utérin

Il n'y a pas de doute sur les propriétés utérotoniques du misoprostol. Mais le délai de l'activité utérine et son intensité dépendent de la voie d'administration. L'effet utérotonique est observé en $7,8 \pm 3$ minutes après administration orale de $400\mu\text{g}$ de misoprostol, contre $20,9 \pm 5,3$ minutes par voie vaginale avec la même dose. Mais le tonus utérin est plus élevé par voie vaginale et sublinguale,

que par la voie orale. L'intensité de ce tonus est aussi fonction de la dose administrée [42].

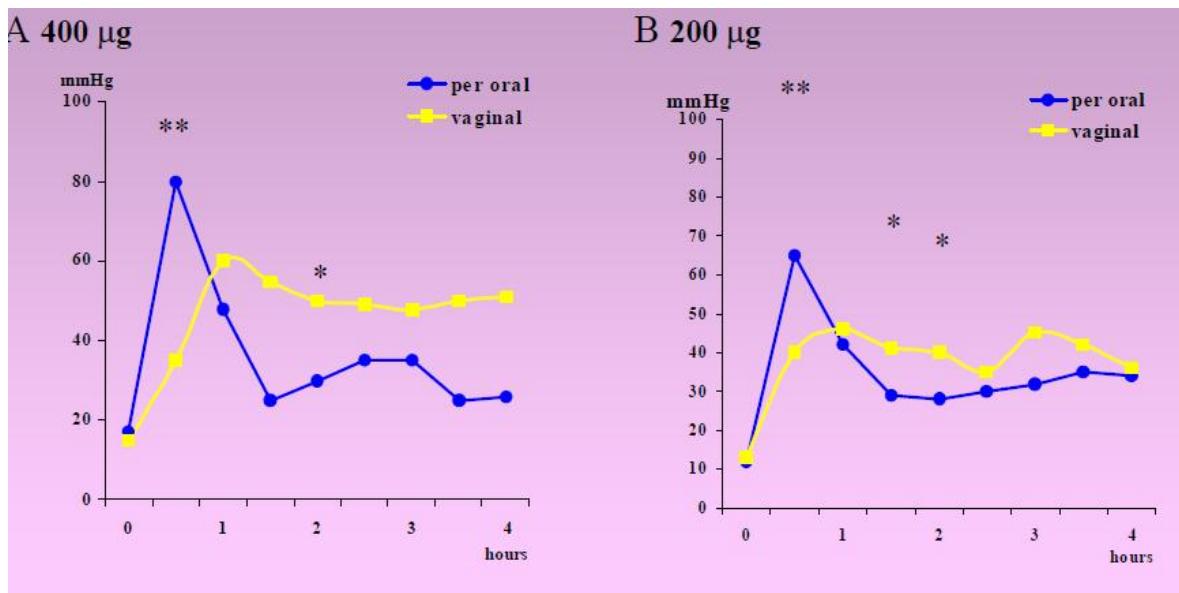


Figure 5 : Tonus utérin après administration orale et vaginale de misoprostol [80]

➤ Efficacité dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance

La première étude portant sur l'utilisation du misoprostol dans le cadre de la gestion de la délivrance a été réalisée par El Refeay [31, 32]. Depuis cette étude, de nombreux travaux sont parus. Il en ressort de trois revues systématiques après intégration de six essais, dont trois avec misoprostol 400 µg (2 fois per os, une fois par voie rectale), et de 4 essais utilisant le misoprostol 600 µg per os, que ce produit a une efficacité supérieure au placebo, sur la réduction des pertes sanguines, et l'utilisation complémentaire et secondaire d'utéronotiques. En revanche, le misoprostol était associé de

façon significative à plus de vomissements, tremblements et fièvre que le placebo, et ces symptômes étaient dose-dépendants [53].

2. 3. 1. 5. Preuves scientifiques de l'efficacité de la GATPA

La GATPA a été comparée à la prise en charge passive du troisième stade du travail dans quatre études contrôlées aléatoires de grande envergure [30, 60, 65, 72]. Toutes les quatre ont constaté que la GATPA induit d'une diminution de 60 à 70% des hémorragies du post-partum, induit une réduction significative de la durée de la troisième phase de l'accouchement, mais aussi le besoin de transfusion et les anémies du post-partum.

**Tableau II : GATPA vs Délivrance naturelle sur hémorragies > 500 cc
[60, 65]**

	GATPA	Délivrance naturelle	RP et 95% IC
Essai Bristol Prendiville 1998	50/846 (5,9%)	152/849 (17,9%)	3,13 (2,3–4,2)
Essai Hinchingbrooke Rogers 1998	51/748 (6,8%)	126/764 (16,5%)	2,42 (1,78–3,3)

Tableau III : GATPA vs Délivrance naturelle sur autres paramètres**[60, 65]**

		GATPA	Délivrance naturelle	OR et 95% IC
Durée du 3e stade (médiane)	Bristol	5 minutes	15 minutes	Pas fait
	Hinchingbrooke	8 minutes	15 minutes	Pas fait
Troisième stade >30 minutes	Bristol	25 (2,9%)	221 (26%)	6,42 (4,9–8,41)
	Hinchingbrooke	25 (3,3%)	125 (16,4%)	4,9 (3,22–7,43)
Transfusion sanguine	Bristol	18 (2,1%)	48 (5,6%)	2,56 (1,57–4,19)
	Hinchingbrooke	4 (0,5%)	20 (2,6%)	4,9 (1,68–14,25)
Ocytotoxiques thérapeutiques	Bristol	54 (6,4%)	252 (29,7%)	4,83 (3,77–6,18)
	Hinchingbrooke	24 (3,2%)	161 (21,1%)	6,25 (4,33–9,96)

2. 3. 1. 6. Incidents de la GATPA

Les incidents de la GATPA sont :

- la déchirure des membranes : dans ce cas, il faut examiner le fond vaginal, enlever les restes de membranes avec une pince et examiner le placenta pour s'assurer qu'il n'en manque rien ;
- l'inversion utérine : elle impose une remise en place de l'utérus dans les plus brefs délais ; et

- la rupture du cordon et la rétention placentaire : elles nécessitent une délivrance artificielle suivie d'une révision utérine.

2. 3. 2. Autres méthodes de prise en charge de la délivrance

2. 3. 2. 1. Délivrance dirigée

C'est un traitement préventif de l'inertie utérine. Elle consiste en une administration d'ocytociques (5 UI d'ocytocine en IV ou 10 UI en IM) lors du dégagement de l'épaule antérieure du fœtus, associée à un clampage précoce du cordon afin d'induire une contracture utérine et de provoquer un décollement prématué du placenta. Elle diminue le temps de délivrance moyenne de façon importante, et le saignement durant la 3^{ème} phase du travail d'au moins 40 % (Goffinet).

2. 3. 2. 2. Drainage du cordon

Giacalone [35] a étudié le déclampage précoce du cordon associé à la traction douce de celui-ci versus le maintien du clampage sans traction du cordon. L'ocytocine post-délivrance a été la règle dans les deux bras (10 UI d'oxytocine en perfusion). Il ne trouve pas de différence dans les variations du taux d'hémoglobine pré et post accouchement [35].

2. 3. 2. 3. Injection intra-funiculaire d'ocytocique

L'injection intra - funiculaire prophylactique a été proposée soit dès clampage du cordon, soit en cas de rétention placentaire. Reddy [64] a comparé l'injection intra-ombilicale de 20 UI d'ocytocine après clampage et section du cordon versus une abstention. Le délai de délivrance, la baisse de l'hématocrite et le volume des pertes sanguines ont été significativement amoindris dans le groupe ayant reçu une injection funiculaire d'ocytocique.

2. 3. 2. 3. 1. Traction douce du cordon

Cette technique est le plus souvent décrite comme une légère traction du cordon, soit pour constater le décollement placentaire, soit à pratiquer devant l'apparition de signes de décollement placentaire (ascension du fond utérin). En cas d'échec, il est préconisé de recommencer la traction à intervalles réguliers. Elle est très souvent associée à la délivrance dirigée pharmacologique dans les études, comme en pratique. L'étude de Khan [49] qui avait pour but d'étudier spécifiquement l'impact de cette technique, a montré une diminution du nombre d'HPP, des délais de délivrance, et des besoins en ocytocine après la délivrance.

2. 3. 2. 4. Position maternelle lors de la délivrance

De façon empirique, il est supposé que la position de la parturiente lors de la 3^{ème} phase du travail pourrait avoir une incidence sur le déroulement de la

délivrance. Il existe peu de données scientifiques sur le sujet, si ce n'est la prise en compte de la position des parturientes (debout ou allongée) au moment de la délivrance dans la récente étude randomisée que Rogers a mené chez des parturientes à très bas risque [65]. Le choix de la position maternelle (allongée ou debout) lors de la délivrance ne semble pas en influencer le déroulement.

2. 3. 2. 5. Massage utérin

Le massage utérin se pratique après la délivrance complète, vessie vide. Il a pour objectif de stimuler l'utérus pour qu'il se contracte. Il doit durer au moins 15 minutes. Il est particulièrement recommandé en cas d'atonie utérine, et représente le complément indispensable des traitements médicamenteux préventifs de l'hémorragie du post-partum d'origine utérine.

2. 3. 2. 6. Mise au sein précoce

Nous n'avons retrouvé sur ce sujet qu'une seule étude randomisée menée par des accoucheuses traditionnelles en 1987 au Malawi auprès de 4 385 parturientes, comparant la mise au sein dès la section du cordon versus l'absence de mise au sein [16]. Même si l'étude était multicentrique, avec un personnel peu spécialisé, et qu'un programme d'éducation à la quantification précise des pertes sanguines avait été initié, de l'avis de l'auteur lui-même, l'analyse peut être entachée de « quelques biais » liés à l'environnement, sans contrôle certain de la possible utilisation conjointe de méthodes

traditionnelles (plantes, par exemple). Si l'on considère le critère retenu dans cette étude (hémorragie de la délivrance > 500 ml), il n'y a pas eu de différence significative entre les deux populations (7,9 % versus 8,4 %).

DEUXIÈME PARTIE

NOTRE TRAVAIL

1. But et objectifs

1. 1 But

Le but de cette étude était d'évaluer la place du misoprostol dans la GATPA pour la prévention de l'hémorragie du post – partum immédiat.

1. 2. Objectifs

Les objectifs étaient de :

- comparer l'efficacité du misoprostol à celle de l'ocytocine dans la GATPA grâce à des paramètres cliniques (pertes sanguines, tensions artérielles systolique et diastolique), des paramètres biologiques (taux d'hémoglobine, taux d'hématocrite) et les traitements supplémentaires administrés (administration d'ocytociques, délivrance artificielle et/ou révision utérine, transfusions sanguines) ; et
- comparer la tolérance du misoprostol par rapport à l'ocytocine dans la GATPA par la fréquence des effets secondaires.

2. Cadre

Cette étude s'est déroulée dans le service de Gynécologie et d'Obstétrique du Centre Hospitalier National (CHN) de Pikine qui enregistre en moyenne 2500 accouchements par année.

2. 1. Les locaux

Les locaux sont constitués de quatre unités.

➤ **Le bloc des urgences** comporte :

- une salle d'accueil ayant 1 table d'examen,
- une salle de travail (6 lits),
- deux box d'accouchement ayant 1 lit chacun, et
- une salle de néonatalogie avec 2 tables chauffantes.

➤ **Le bloc d'hospitalisation** comporte :

- une salle de grossesses pathologiques (4 lits),
- deux salles d'opérées récentes (8 lits),
- quatre salles de suites de couches normales et pathologiques (16 lits),
- deux salles de gynécologie (4 lits), et
- deux cabines individuelles.

➤ **Le bloc des consultations externes** est constitué de 2 salles d'examen équipées pour des consultations gynécologiques et obstétricales.

➤ **Le bloc chirurgical** : il est commun, partagé avec les autres spécialités chirurgicales, et comporte 3 salles d'opération : l'une pour les urgences, les 2 autres étant réservée à la chirurgie programmée.

2. 2. Le personnel

Le service de gynécologie et d'obstétrique est sous la direction d'un Professeur Titulaire, Chef de Service, secondé par un Assistant Stagiaire et un Gynécologue – Obstétricien du secteur étatique.

Les autres membres du personnel sont :

- deux internes des hôpitaux,
- quatre médecins en DES de Gynécologie – Obstétrique,
- quatorze sages-femmes d'Etat,
- quatre aides- infirmières, et
- trois agents sanitaires.

2. 3. Les activités

Le service a trois vocations : les soins, l'enseignement et la recherche.

➤ **Les soins** constituent une activité importante et sont essentiellement de cinq types.

Il s'agit d'abord des **soins obstétricaux et gynécologiques d'urgence** assurés 24 heures sur 24 par des équipes pluridisciplinaires constituées de médecins en cours de spécialisation et / ou d'internes des hôpitaux, et de sages-femmes, effectuant des gardes avec des rotations toutes les 24 heures.

Des soins généraux sont dispensés dans le secteur des hospitalisations : suivi et prise en charge des grossesses pathologiques, des accouchées, des patientes opérées, et des cas gynécologiques.

Des activités d'échographies gynécologiques et obstétricales sont assurées par le Professeur, l'Assistant-Stagiaire et le Gynécologue – Obstétricien étatique en trois séances hebdomadaires.

Les activités de consultations externes comportent des consultations pré et post-natales et des consultations gynécologiques, notamment de planification familiale, de colposcopie, d'IVA/IVL, et de sénologie.

Les activités de chirurgie programmée sont effectuées sur le recrutement fait aux consultations externes, à raison de 2 journées opératoires hebdomadaires ; elles sont variées et incluent de la chirurgie vaginale mais aussi carcinologique gynécologique et mammaire.

➤ **La formation** est théorique et pratique.

La formation théorique est orientée vers la promotion de la santé maternelle et infantile, et comporte des exposés illustrés, des présentations de malades, des critiques de dossiers, ainsi que l'étude de cas cliniques. Elle cible les médecins DES, les Internes des Hôpitaux, les sages – femmes, les médecins compétents en Soins Obstétricaux et Néonatals d'Urgence, les étudiants en Médecine de 5ème et 7ème année, et les élèves sages – femmes.

La formation pratique qui est guidée par les objectifs de stages de chaque catégorie d'apprenants, s'appuie sur l'enseignement théorique et les différentes activités de soins.

➤ La recherche

Les activités de recherche de Santé de la Reproduction, essentiellement cliniques mais aussi opérationnelles et fondamentales sont orientées vers la maternité à moindre risque, la planification familiale, la santé périnatale, les cancers gynécologiques et mammaires, etc.

3. Méthodologie

3. 1. Type d'étude

Il s'agit d'un essai clinique, randomisé, quasi expérimental comparant le misoprostol à l'ocytocine dans la gestion active de la troisième phase de l'accouchement pour la prévention de l'hémorragie de la délivrance. L'étude s'est déroulée sur la période allant du 1^{er} Mars au 31 Décembre 2009, soit une durée de 10 mois.

3. 2. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée par la formule statistique suivante :

$$N = \frac{Z^2 \times p(1-p)}{e^2} \times k$$

z = niveau de confiance souhaité (z = 1,96)

p = fréquence de l'hémorragie de la délivrance à 4,9% selon Goffinet [37]

k = multiplicateur pour le taux anticipé de non réponse (k = 1,1)

e = marge d'erreur (e = 5%)

Le nombre minimal de patientes pour chaque groupe était de : 79

3. 3. Critères d'inclusion et de non inclusion

Les patientes incluses dans cette étude, étaient celles consentantes, ayant une grossesse dont l'âge gestationnel était supérieur ou égal à 36SA, et ayant accouché par voie basse dans notre structure.

Nous n'avions pas inclus:

- les patientes inconscientes (coma, éclampsie, etc.) qui ne pouvaient pas donner leur consentement,
- celles chez qui une césarienne était programmée ou décidée au cours du travail; et
- celles qui présentaient un asthme, une allergie chronique et/ou sévère au misoprostol, un âge gestationnel inférieur à 36 SA, une température supérieure à 38 °C, une infection amniotique, une grossesse multiple, une cardiopathie sévère, une anémie sévère, une coagulopathie, ou une déchirure périnéale complète ou compliquée.

3. 4. Organisation et collecte des données

Les patientes éligibles, étaient réparties de façon aléatoire à la fin de la deuxième phase du travail, lorsque l'option de l'accouchement par voie basse était acquise, soit dans le groupe recevant du misoprostol, soit dans celui recevant de l'ocytocine qui était le groupe témoin.

Le misoprostol était présenté en comprimés sécables de 200µg et l'ocytocine en ampoules injectables de 5UI. Les femmes incluses recevaient soit 400µg de misoprostol par voie orale après l'expulsion du fœtus, soit 5UI d'ocytocine en intraveineuse directe après la naissance de l'enfant. Dans les deux groupes, le cordon ombilical était clampé et sectionné entre deux pinces au ras de la vulve immédiatement après la naissance, et les autres étapes de la gestion active de la troisième phase de l'accouchement appliquées. La quantité de sang perdue était recueillie par un bassin placé sous les fesses de l'accouchée, après le clampage du cordon ombilical et l'évacuation du restant de liquide amniotique. La durée du recueil des pertes sanguines était d'environ une heure après l'expulsion du fœtus. Les épisiotomies étaient immédiatement réparées après l'accouchement. Ensuite, les pertes sanguines recueillies étaient reversées dans un bocal gradué pour obtenir leur volume exact. La tension artérielle était prise et une NFS était effectuée en cours de travail, puis deux heures après l'accouchement. Les effets secondaires habituellement rattachés au misoprostol étaient régulièrement recherchés dans le post-partum immédiat sur une durée de 6 heures : frissons, hyperthermie, diarrhée, nausées et vomissements. Les frissons étaient recherchés par observation directe ou par un simple questionnement. La température corporelle était mesurée à l'aide d'un thermomètre à mercure au creux axillaire. En cas de survenue d'une hémorragie du post- partum, une prise en charge habituelle était appliquée sans retard conformément au protocole de notre service.

3.5 Paramètres

Pour chaque patiente, les paramètres étudiés étaient recueillis sur une fiche signalétique conçue à cet effet.

Il s'agissait :

➤ **de caractéristiques socio – démographiques :**

- l'âge,
- le lieu de résidence,
- le rang de la grossesse (gestité), et
- la parité ;

➤ **de données cliniques :**

- la tension artérielle avant et 2h après l'accouchement,
- l'indice de masse corporelle (IMC),
- un choc hémorragique,
- l'âge gestationnel en SA,
- le volume des pertes sanguines,
- le poids du nouveau-né, et
- les effets secondaires ;

➤ **de données para cliniques :**

- NFS pour la mesure des taux d'hémoglobine et d'hématocrite avant et 2h après l'accouchement ;

➤ **et de données thérapeutiques :**

- l'administration supplémentaire d'ocytociques,

- les transfusions sanguines effectuées, et
- la réalisation d'une délivrance artificielle et / ou d'une révision utérine.

3. 6. Analyse des données

Les données ont été saisies et analysées grâce aux logiciels SPSS 11.0, 13.0 et Epi Info 6,04d Fr. Pour déterminer l'effet du misoprostol dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance, nous avons procédé à des analyses comparatives des résultats du groupe misoprostol avec ceux du groupe témoin (ocytocine). Le « t » test de Student était effectué pour les comparaisons de moyennes et de pourcentages, le test du χ^2 ou de Fischer pour les comparaisons de variables catégorielles ; le test de Fischer Exact était utilisé lorsque l'effectif dans certains groupes était inférieur à 5. Le seuil de signification p était de 0,05.

4. Résultats

4. 1. Caractéristiques générales

4. 1. 1. Age

Tableau IV : Distribution des patientes selon l'âge

	Misoprostol		Ocytocine		p
	n	%	n	%	
< 18 ans	6	4%	8	5%	0,567
18 – 40 ans	143	93%	141	94%	0,647
> 40 ans	5	3%	1	1%	0,123
Total	154	100%	150	100%	

L'âge moyen des patientes était de 27 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 47 ans. C'est la proportion d'âge comprise entre 18 et 40 ans qui était la plus importante pour chacun des deux groupes. La proportion d'adolescentes était de 4% dans le groupe misoprostol contre 5% dans le groupe ocytocine ($p = 0,55$).

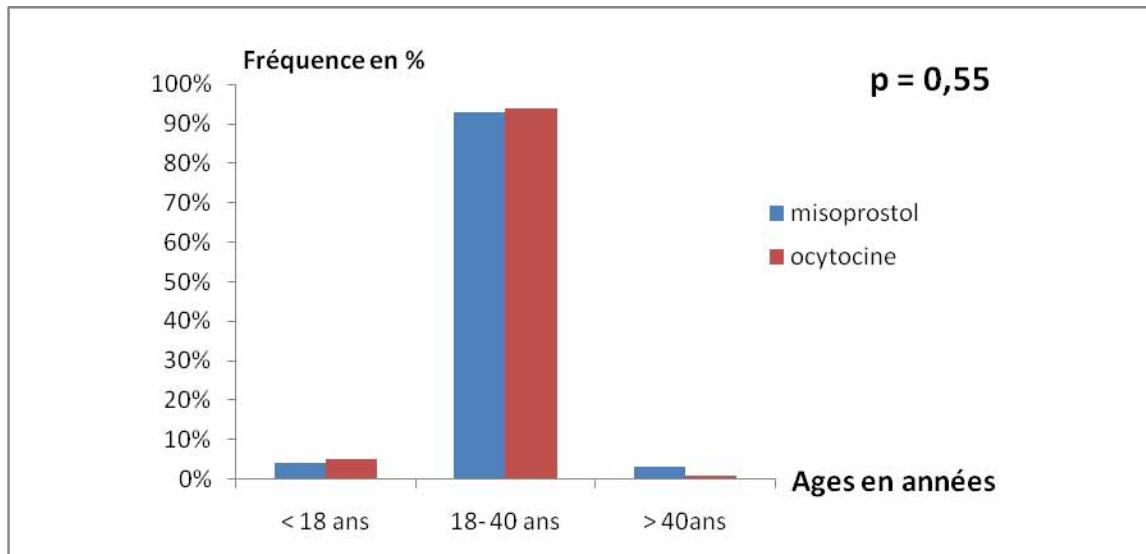


Figure 6 : Répartition des patientes selon l'âge

4. 1. 2. Lieu de résidence

Tableau V : Distribution des patientes selon le lieu de résidence

	Misoprostol		Oxytocine		p
	n	%	n	%	
Centre Dakar	4	2,59%	8	5,3%	0,221
Banlieue	140	90,9%	134	89,3%	0,645
Hors Dakar	10	6,49%	8	5,3%	0,668
Total	154	100%	150	100%	

La majorité des patientes provenaient de la banlieue : 90,9% dans le groupe ocytocine, et 89,3% dans le groupe misoprostol.

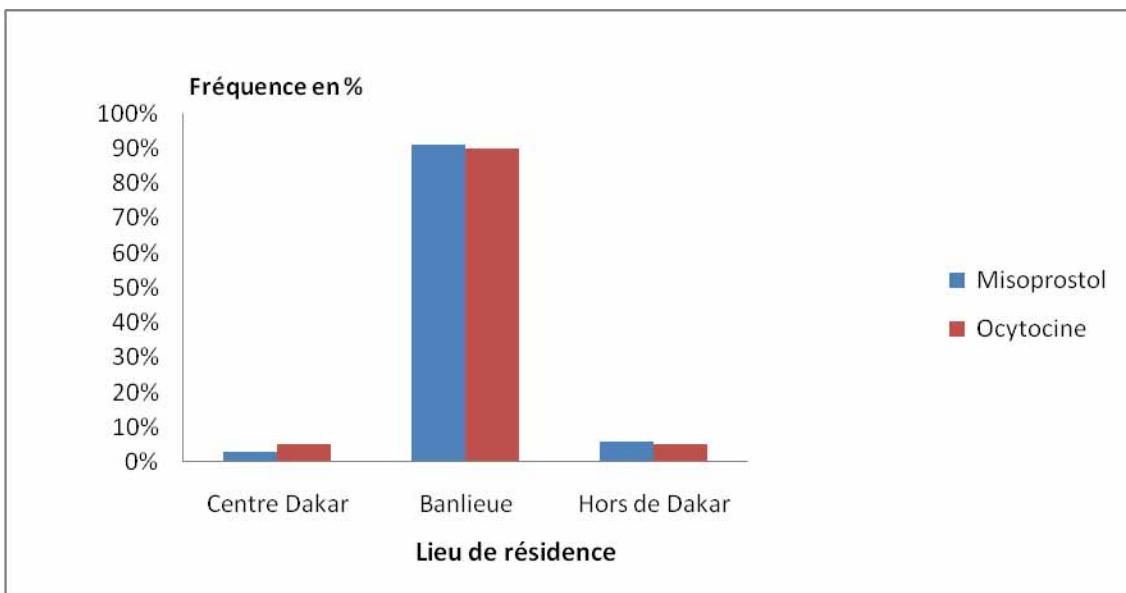


Figure 7: Distribution des patientes selon le lieu de résidence

4. 1. 3. Parité

Tableau VI : Distribution des patientes selon la parité

	Misoprostol		Oxytocine		p
	n	%	n	%	
1	63	40,9%	60	40,6%	0,890
2 – 3	58	37,66%	54	36%	0,698
4 – 6	24	15,58%	27	17,33%	0,503
≥ 7	09	6%	09	5,8%	0,977
Total	150	100%	154	100%	

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes du point de vue de la parité. La parité moyenne était de 2,49 pour le groupe misoprostol, et 2,51 pour le groupe ocytocine ($p = 0,99$). Les primipares et les pauci pares étaient prédominantes dans les deux groupes. La proportion de multipares était sensiblement égale dans les deux groupes.

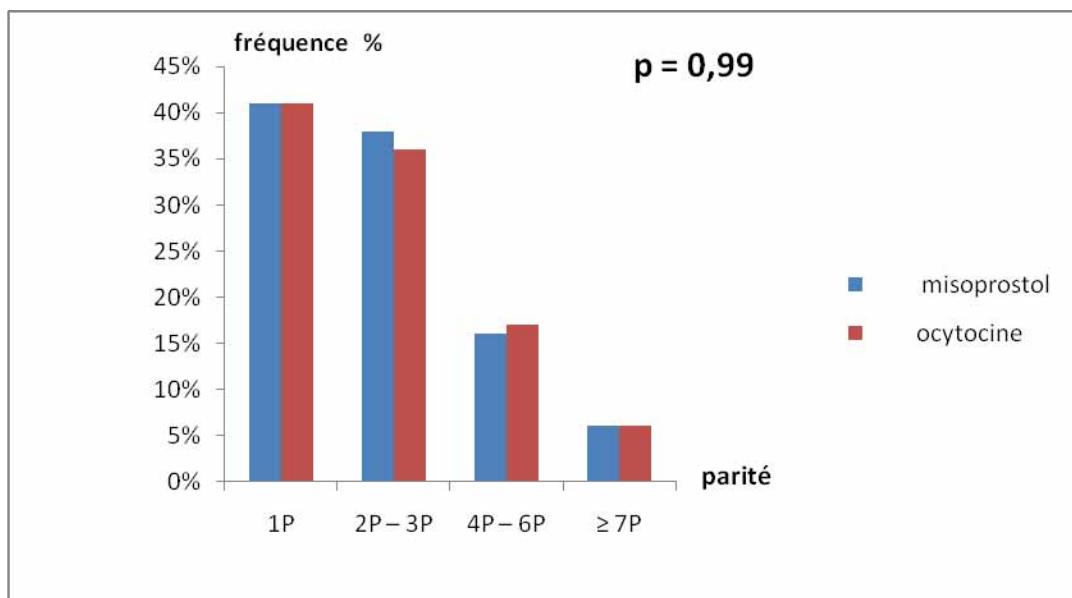


Figure 8 : Répartition des patientes selon la parité

4. 1. 4. Indice de masse corporelle (IMC)

Tableau VII : Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle

	Misoprostol		Ocytocine		p
	n	%	n	%	
16 - 24	56	37,3%	48	32%	0,423
24 - 30	75	47,4%	80	54%	0,419
> 30	23	15,33%	22	14%	0,947
Total	154	100%	150	100%	

L'indice de masse corporelle moyen était de 25,71 kg/mètre carré dans le groupe misoprostol, et de 25,79 dans le groupe témoin, et ne présentait pas de différence statistiquement significative ($p = 0,82$). La proportion d'obèses était comparable dans les groupes.

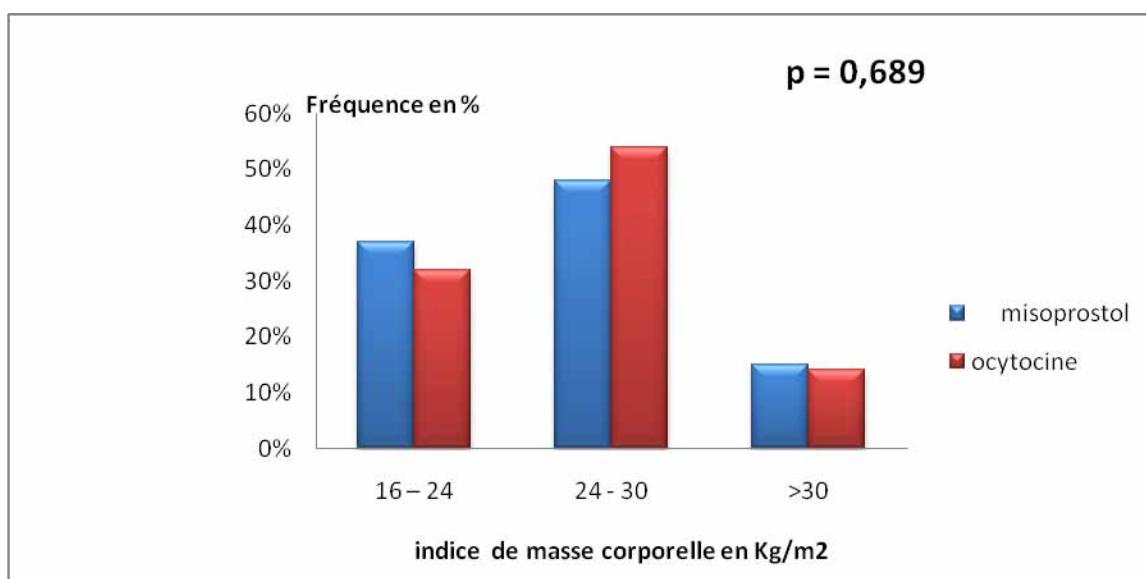


Figure 9 : Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle

4. 1. 5. Age gestationnel

Tableau VIII : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel

	Misoprostol		Ocytocine		p
	n	%	n	%	
< 37 SA	8	5,19%	2	1,33%	0,059
37 - 42 SA	139	90,25%	145	96,65%	0,024
> 42 SA	07	4,5%	03	2%	0,213
Total	154	100%	150	100%	

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes au plan de l'âge gestationnel ($p = 0,656$) : l'âge gestationnel moyen était de 39 semaines d'aménorrhée (SA) et 6 jours dans le groupe misoprostol, contre 39 SA et 5 jours dans le groupe ocytocine. Cependant, la différence était statistiquement significative entre les groupes en termes d'âge gestationnel compris entre 37 et 42 SA. Les grossesses avant terme représentaient 5,19% dans le groupe misoprostol contre 1,3% dans le groupe ocytocine. Par ailleurs, il y avait 4,5% de cas dépassement de terme dans le groupe misoprostol contre 2% dans le groupe témoin.

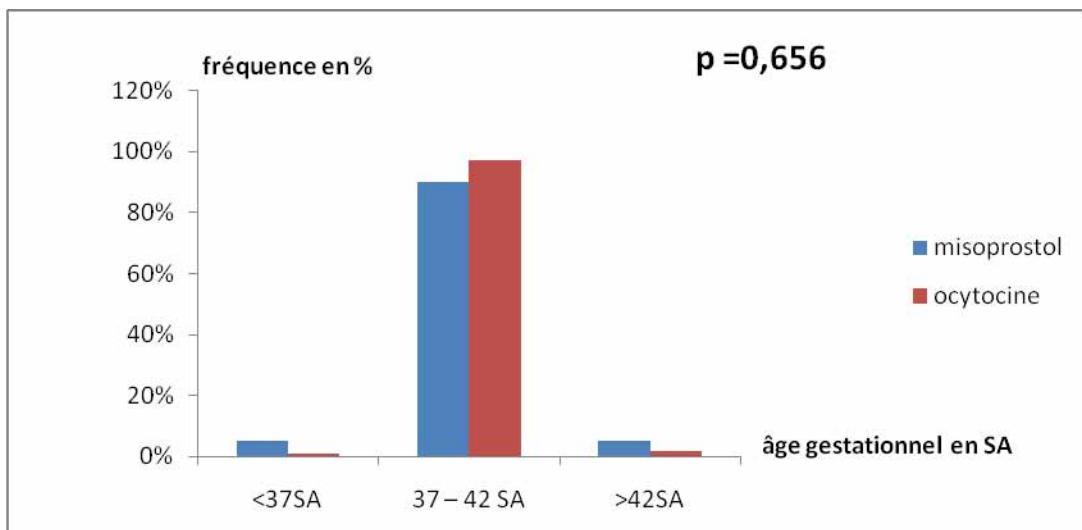


Figure 10 : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel

4. 1. 6. Poids des nouveau-nés

Tableau IX : Distribution des patientes selon le poids des nouveau - nés

	Misoprostol		Ocytocine		p
	n	%	n	%	
< 2500 g	18	11,7%	24	16 %	0,276
2500 - 3000 g	74	48,1%	63	42%	0,289
3000 - 4000 g	57	37 %	51	34 %	0,583
> 4000 g	5	3, 2%	12	8%	0,071
Total	154	100%	150	100%	

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le poids des nouveau - nés ($p = 0,179$). La proportion de macrosomes était de 8% dans le groupe oxytocine contre 3,2% dans le groupe misoprostol ($p = 0,071$). Les nouveau - nés de faible poids de naissance

(< 2500g) représentaient 11,7% dans le groupe misoprostol contre 16 % dans le groupe témoin.

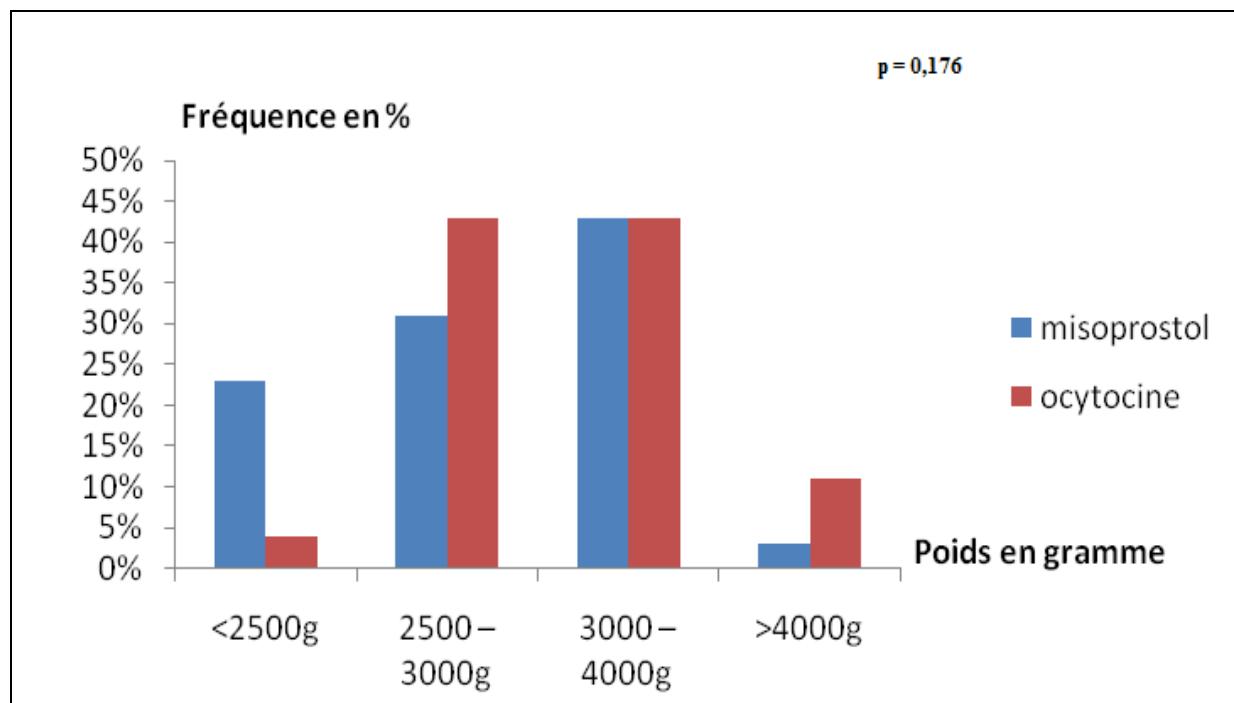


Figure 11 : Répartition des patientes selon le poids des nouveau – nés

4. 2. Comparaison de l'efficacité thérapeutique du misoprostol à celle de l'ocytocine

4. 2. 1. Aspects cliniques

4. 2. 1. 1. Pression artérielle systolique (TAS)

Les 2 groupes avaient présenté au cours de l'accouchement une réduction de la pression artérielle systolique moyenne, qui était toutefois comparable, avec 0,7 cm Hg dans le groupe misoprostol, et 0,89 cm Hg dans le groupe oxytocine

($p = 0,189$). La pression artérielle systolique moyenne après l'accouchement dans les deux groupes était de 11,45 cm Hg dans le groupe misoprostol, et de 11,59 cm Hg dans le groupe ocytocine.

4. 2. 1. 2. Pression artérielle diastolique (TAD)

Les 2 groupes avaient présenté à l'accouchement une réduction de la pression artérielle diastolique moyenne, mais sans différence statistiquement significative entre le groupe misoprostol et le groupe ocytocine, avec respectivement 0,54 cm de Hg versus 0,5 cm de Hg ($p = 0,458$).

Tableau X : Pressions artérielles systolique et diastolique moyennes avant et après accouchement

	Misoprostol n = 154	Ocytocine n = 150	
	Moyenne	Moyenne	p
TAS avant	12,15	12,48	0,115
TAS après	11,45	11,59	0,263
Réduction TAS	0,7	0,89	0,189
TAD avant	7,68	7,79	0,712
TAD après	7,14	7,29	0,205
Réduction TAD	0,54	0,5	0,458

4. 2. 1. 3. Pertes sanguines (PS)

Aucune différence statistiquement significative n'était constatée entre le groupe misoprostol et le groupe témoin qu'il s'agisse des pertes sanguines moyennes ($p = 0,63$), de pertes sanguines < à 300 ml considérées comme physiologiques ($p = 0,557$), d'hémorragies du post – partum supérieures ou égales à 500 ml ($p = 0,614$), ou d'hémorragies graves du post - partum supérieures ou égales à 1000 ml ($p = 0,114$).

Le volume moyen des pertes sanguines était de 196,55ml dans le groupe misoprostol. La proportion d'hémorragies du post – partum (> 500 ml) dans le groupe misoprostol était de 6,49%, celles d'hémorragies graves du post – partum de 1,29%. Le taux de choc hémorragique était pratiquement identique dans les deux groupes, avec 7 cas dans chaque groupe, soit 4,5% dans le groupe misoprostol et 4,6% dans le groupe témoin.

Tableau XI : Distribution des patientes selon le volume des pertes sanguines

	Misoprostol n = 154		Ocytocine n = 150		p
	n	%	n	%	
PS moyenne	196,55		208,39		0,63
Choc	7	4,5%	7	4,6%	0,58
PS < 300ml	134	87%	132	88%	0,557
PS < 500ml	144	93,5%	136	90,6%	0,954
PS ≥ 500ml	10	6,49%	14	9,33%	0,614
PS ≥ 1000ml	2	1,29%	4	2,66%	0,114

4. 2. 2. Aspects biologiques

4. 2. 1. Taux d'hémoglobine (Hb)

Le taux moyen d'hémoglobine dans le groupe misoprostol était passé de 11,46 g/dl avant l'accouchement à 11,08 g/dl après. Un constat similaire était fait dans le groupe ocytocine avec un taux initial moyen de 11, 37 g/dl qui était ensuite passé à 11,08 après l'accouchement. Aucune différence significative n'était trouvée entre les 2 groupes entre les taux moyens d'hémoglobine d'avant et d'après accouchement.

Cependant, une réduction du taux moyen d'hémoglobine a été observée dans les 2 groupes avec 0,38 g/dl dans le groupe misoprostol contre 0,29 dans le groupe témoin : la différence constatée ($p = 0,723$) n'était pas statistiquement significative.

4. 2. 2. Taux d'hématocrite (Ht)

Le taux moyen d'hématocrite avant l'accouchement était de 35,67% dans le groupe misoprostol et de 35,51% dans le groupe ocytocine ($p = 0,587$). Il était ensuite de 34,68% dans le groupe misoprostol versus 34,85% pour l'oxytocine ($p = 0,860$). Les taux moyens d'hématocrite d'avant accouchement étaient donc comparables ; il en était de même pour les taux d'après accouchement entre les 2 groupes.

Ainsi une diminution du taux moyen d'hématocrite avait été observé dans les 2 groupes, mais sans différence significative, avec 0,99% dans le groupe misoprostol et 0,59% dans le groupe témoin ($p = 0,79$).

Tableau XII : Taux d'hémoglobine et d'hématocrite avant et après l'accouchement

	Misoprostol n = 154	Ocytocine n = 150	
	Moyenne	Moyenne	p
Hb avant	11,46	11,37	0,587
Hb après	11,08	11,08	0,860
Réduction Hb	0,38	0,29	0,723
Ht avant	35,67%	35,51%	0,708
Ht après	34,68%	34,92%	0,884
Réduction Ht	0,99	0,59	0,796

4. 2. 3. Aspects thérapeutiques

4. 2. 3. 1. Administration supplémentaire d'ocytociques

Tableau XIII : Répartition des patientes selon l'administration supplémentaire d'ocytociques

	Misoprostol		Ocytocine		
	n	%	n	%	p
Oui	7	4,5%	6	4%	0,7
Non	147	95,45%	144	96%	
Total	154 100%		150 100%		

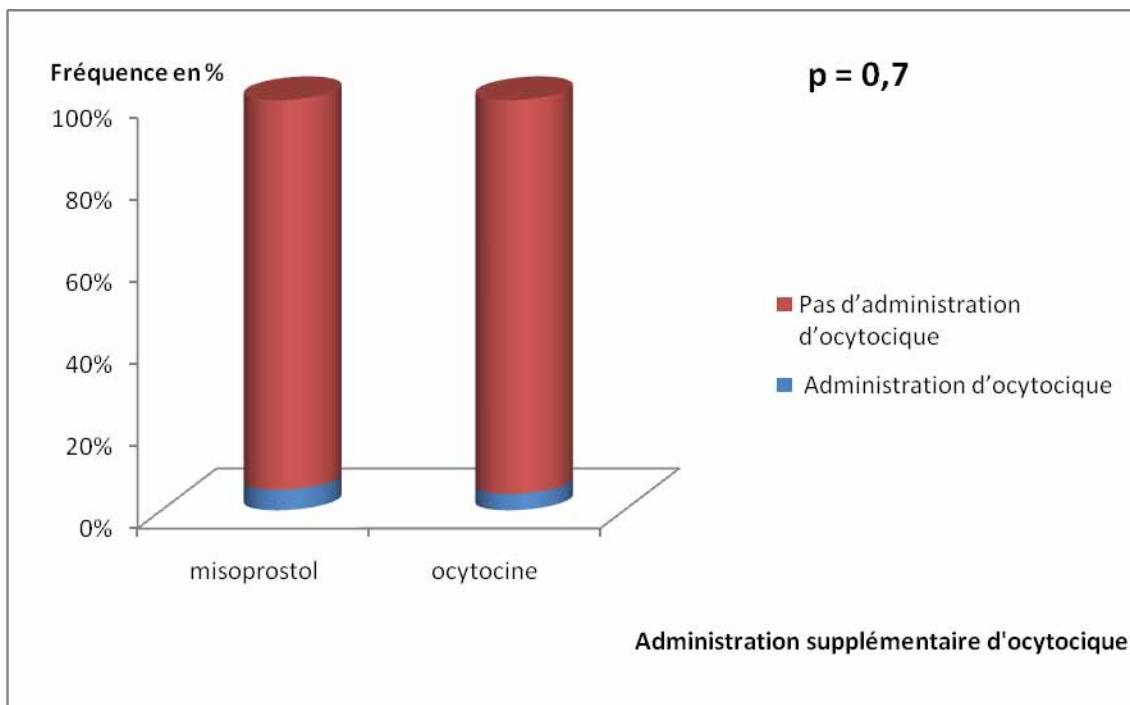


Figure 12 : Répartition des patientes selon l'administration supplémentaire d'ocytociques

Des proportions quasi identiques d'administration supplémentaire d'ocytociques avaient été trouvées dans les deux groupes, avec 7 cas (4,5 %) dans le groupe misoprostol contre 6 cas (4%) dans le groupe témoin ($p = 0,7$).

4. 2. 3. 2. Transfusions

Tableau XIV : Distribution des patientes selon les transfusions

	Misoprostol		Ocytocine		p
	n	%	n	%	
Oui	5	3,2%	7	4,6%	0,71
Non	149	96,75%	143	95,33%	
Total	154	100%	150	100%	

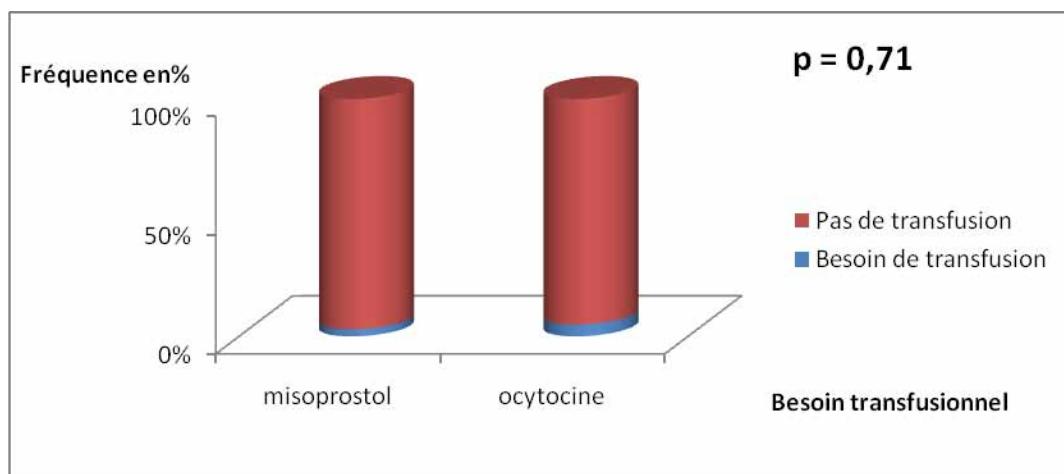


Figure 13 : Répartition des patientes selon les transfusions

Les groupes étaient comparables en terme de transfusions réalisées : 3,2% (5 cas) dans le groupe misoprostol, et 4,6% (7 cas) dans le groupe ocytocine ($p = 0,71$).

4. 2. 3. 3. Délivrance artificielle et/ou révision utérine

Les gestes obstétricaux (délivrance artificielle et/ou révision utérine) étaient effectués dans 5 cas (3,2%) dans le groupe misoprostol, et 3 cas (2%) dans le groupe témoin : la différence relevée n'était pas statistiquement significative ($p = 0,497$).

Tableau XV : Distribution des patientes selon les aspects thérapeutiques

	Misoprostol		Ocytocine		p
	n = 154		n = 150		
	n	%	n	%	
Suppl.utéroniques	7	4,5%	6	4%	0,814
DA et /ou RU	5	3,2%	3	2%	0,497
Transfusions	5	3,2%	7	4%	0,525

4. 3. Tolérance des médicaments

Tableau XVI : Effets secondaires

		Misoprostol		Ocytocine		p
	n	%	n	%		
Frissons	11	7,14%	3	2%		0,001
Hyperthermies	4	2,59%	1	0,6%		0,123
Nausées	4	2,59%	1	0,6%		0,123
Vomissements	2	1,29%	1	0,6%		0,498
Total	21	13,64%	6	3,8%		0,004

Les effets secondaires étaient plus fréquents dans le groupe misoprostol avec 21 cas (13,64%), contre 5 cas (3,94%) dans le groupe ocytocine : la différence observée était statistiquement très significative ($p = 0,004$). Les proportions d'effets secondaires

ne présentaient pas de différence significative entre les 2 groupes en terme de survenue d'hyperthermie ($p = 0,123$), de nausées ($p = 0,123$), ou de vomissements ($p = 0,498$).

La seule différence observée concernait les frissons avec 11 cas (7,14%) dans le groupe misoprostol, contre seulement 3 cas (2%) dans le groupe témoin ($p = 0,001$).

La différence notée entre les deux groupes était donc uniquement liée à la survenue de frissons.

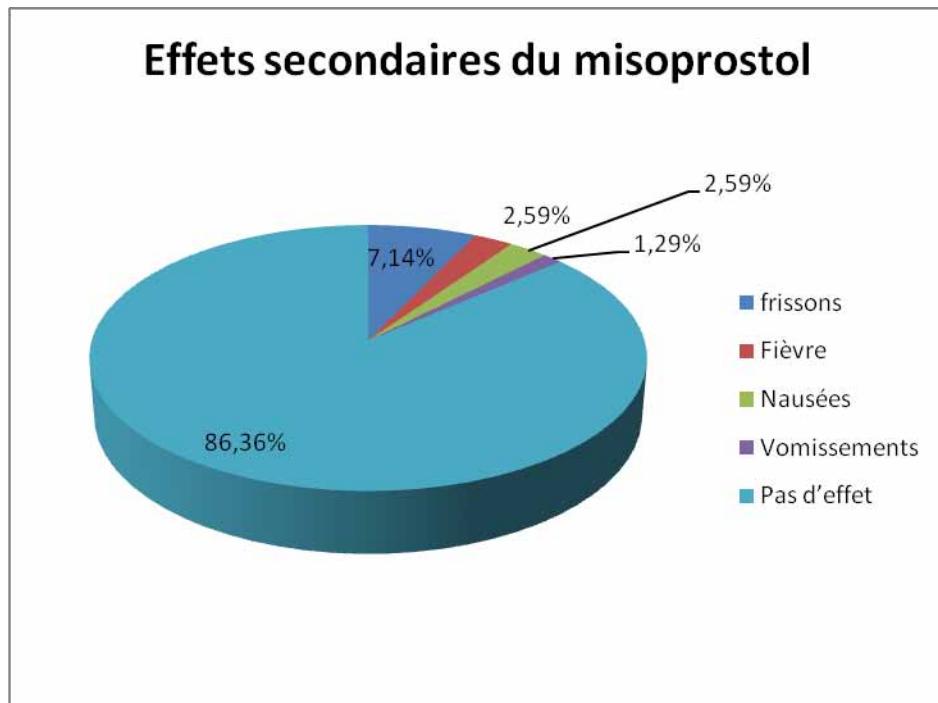


Figure 14 : Effets secondaires dans le groupe misoprostol

5. Commentaires

5. 1. 1. Pression artérielle

L'intérêt de ce paramètre est d'évaluer le retentissement de l'hémorragie sur l'état général qui constitue un des critères qui définit l'hémorragie du post-partum. Cette évaluation de la tension artérielle est particulièrement utile sur des terrains comme l'anémie où l'altération de l'état général peut survenir pour un volume de pertes sanguines n'atteignant pas 500 ml.

L'analyse des modifications des pressions artérielles systoliques et diastoliques d'avant accouchement à celles d'après accouchement avait montré une diminution avec des valeurs qui étaient comparables entre le groupe misoprostol et le groupe témoin (ocytocine).

Aucune différence significative n'était observée dans ces variations tensionnelles.

Cook [24] en Australie avait trouvé des résultats similaires aux nôtres en comparant le misoprostol à la dose de 400 μ g par voie orale à la méthylergométrine 0,5mg associée à 5UI d'ocytocine par voie intramusculaire sur un échantillon de 1024 patientes. Il en est de même pour El Refaey [32] qui, dans une étude portant sur l'utilisation du misoprostol dans la prévention de l'hémorragie du post-partum en comparaison avec l'association ocytocine 5UI - méthylergométrine 0,5mg par voie intramusculaire, ne trouvait pas de résultats différents entre ces deux groupes.

Par contre, ces résultats sont différents de ceux rapportés par Diab [27] en Egypte qui avait rapporté une réduction plus importante de la tension artérielle dans le groupe du misoprostol à 400 μ g par voie rectale que dans le groupe ayant reçu 5UI d'ocytocine associé à 0,25 mg de methylergométrine par voie IM. Cette différence pourrait être liée à la méthylergométrine qui a des propriétés hypertensives.

5. 2. Pertes sanguines

L'évaluation des pertes sanguines au cours de la délivrance est peu pratiquée, sachant que dans notre contexte de travail, une partie du sang est souvent absorbée dans le linge de la patiente. Pour pallier cette difficulté, plusieurs moyens ont été utilisés. Ils vont des moyens plus rudimentaires (« Kanga » en Tanzanie) aux plus modernes, sac en plastique gradué qui sont placé sous les fesses de la parturiente au moment de la délivrance. Pour une évaluation fiable des pertes sanguines dans notre étude, nous avions utilisé deux bassins de lit : le premier servant à recueillir le liquide amniotique au moment de l'expulsion du fœtus, l'autre n'étant utilisé que secondairement pour le recueil des pertes sanguines après le clampage du cordon ombilical. Un bocal gradué permettait une mesure précise.

Aucune différence significative n'était observée dans notre expérience entre les deux groupes en les comparant sur la base des pertes sanguines moyennes. Ce volume était de 196,5 ml dans le groupe misoprostol contre 208,3 ml dans le groupe oxytocine. Ces résultats sont semblables à ceux de Walley [77], Gupta [3] et Bulgaho [15] qui avaient utilisé le misoprostol à des doses respectives de 400µg et de 600µg par voie orale ou rectale. Cependant, Villar [75] dans sa revue systématique qui était consacrée à l'utilisation du misoprostol dans la prévention de l'hémorragie du post- partum immédiat, avait montré par comparaison du misoprostol aux autres utéroniques usuels (oxytocine,

méthylergométrine) une supériorité de ces derniers dans la réduction des pertes sanguines au cours de la délivrance.

Dans notre travail, la comparaison statistique des deux groupes sur la base de la survenue d'hémorragie de plus de 500 ml, n'avait montré aucune différence.

La fréquence de l'hémorragie du post- partum était de 6,49% dans le groupe misoprostol contre 9,33% avec le témoin. El Refae [32] avec 500 μ g de misoprostol par voie orale versus 0,5 mg de la méthylergométrine en intramusculaire n'avait pas trouvé de différence notable entre ces deux groupes.

De telles constatations ont aussi été rapportées par Walley [77] avec 400 μ g de misoprostol par voie orale contre 10UI d'ocytocine en intramusculaire. Caliskan [18] avait par contre trouvé en Turquie des résultats contraires. Dans cette étude, il y avait plus d'HPP dans le groupe misoprostol qu'en cas d'association ocytocine 5UI - 0,5 mg de méthylergométrine IM. Cependant, cette étude est critiquable du fait que certaines patientes qui présentaient des facteurs de risque d'hémorragie du post- partum (anémie, hydramnios, pré éclampsie) avaient été incluses. Ces résultats avaient été corroborés par Villar [75] qui montrait, après intégration de 3 essais cliniques randomisés portant sur 1441 patientes, que des pertes sanguines supérieures à 500 ml étaient plus fréquentes dans le groupe misoprostol que dans celui des autres utéronotiques.

Concernant l'hémorragie du post-partum grave, sa fréquence était de 1,29% dans le groupe misoprostol contre 2,66% avec l'ocytocine. Notre taux d'hémorragie du post-partum grave dans le groupe misoprostol était inférieur à

celui rapporté par Walley [77] qui n'en avait pas observé et à celui de Bamigboye [4] avec 400µg par voie rectale (4,8%). Toutefois nos résultats étaient quasi similaires à ceux d'El Refaey [32] en grande Bretagne (2%).

Tableau XVII : Pertes sanguines moyennes dans les essais comparant le misoprostol aux utérotóniques usuels dans la GATPA [3, 15, 32, 77]

Auteurs	Pays	Années	Misoprostol	Témoins	PS	p
GUPTA	USA	2006	Misoprostol 600 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	167 vs 150 ml	NS
BULGAHO	USA	2001	Misoprostol 400 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	155 vs 157 ml	NS
WALLEY	Ghana	2000	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 10 UI IM	190 vs 187 ml	NS
EL REFAEY	Grande Bretagne	2000	Misoprostol 500 per os	Métherg IM	256 vs 251 ml	NS
Notre Etude	Sénégal	2009	Misoprostol 400 per os	5 UI IV	196 vs 208 ml	NS

Tableau XVIII : Taux d'hémorragie de la délivrance (HPP > 500 cc) dans les essais comparant le misoprostol aux utérotoniques usuels dans la GATPA [3, 17, 32, 77]

Auteurs	Pays	Années	Misoprostol	Témoins	%	p
GUPTA	USA	2006	Misoprostol 600 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	1% vs 0	NS
CALISKAN	Turquie	2003	Misoprostol 400 Rectal	/Ocytocine 10 UI IV /Ocy + Méth	9,8 vs 8,1% 9,8 vs 3,5%	NS < 0,05
WALLEY	Ghana	2000	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 10 UI IM	0 vs 0,1 %	NS
EL REFAEY	Grande Bretagne	2000	Misoprostol 500 per os	Métherg IM	12 vs 11 %	NS
Notre Etude	Sénégal	2009	400 per os	5 UI IV	6,5 vs 9,3%	NS

5. 3. Aspects biologiques

5. 3. 1. Taux d'hémoglobine

Aucune différence statistiquement significative n'avait été notée dans les deux groupes en se basant sur les taux d'hémoglobine d'avant et d'après l'accouchement qui avaient diminué de façon quasi identique.

Ces résultats sont contraires à ceux de Cook [24] en Australie, qui avait noté une réduction du taux d'hémoglobine plus importante dans le groupe

misoprostol que dans le groupe témoin (ocytocine- méthylergométrine). Il faut cependant noter qu'il s'agissait dans cette étude d'une délivrance dirigée.

Toutefois, nos résultats sont en accord avec ceux de Gupta [3], de Bulgaho [15] et Walley [77] qui avaient utilisé le misoprostol à des doses de 400µg, 500µg, 600µg par les voies orale ou rectale et le comparant à l'ocytocine et ou la méthylergométrine.

Tableau XIX : Réduction du taux d'hémoglobine dans les essais comparant le misoprostol aux utérotoniques usuels dans la GATPA [3, 15, 17, 32, 77]

Auteurs	Pays	Années	Misoprostol	Témoins	Taux d'hb	p
GUPTA	USA	2006	Misoprostol 600 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	0,25 vs 0,23	NS
BULGAHO	USA	2001	Misoprostol 400 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	0,9 vs 0,7	NS
CALISKAN	Turquie	2003	Misoprostol 400 Rectal	/Ocytocine 10 UI IV /Ocy + Méth	1,5 vs 1,4 1,5 vs 1,5	NS
WALLEY	Ghana	2000	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 10 UI IM	0,6 vs 0,55	NS
EL REFAEY	Grande Bretagne	2000	Misoprostol 500 per os	Métherg IM	1 vs 1	NS
Notre Etude	Senegal	2009	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 5 UI IV	0,38 vs 0,29	NS

5. 3. 2. Hématocrite

Dans notre expérience une diminution du taux moyen d'hématocrite moyenne avait été observée dans les deux groupes mais sans différence significative avec 0,99% dans le groupe misoprostol et 0,59% dans le groupe témoin ($p = 0,796$). Bulgaho [15], Walley [77] avaient fait des observations concordantes. Il faut noter dans notre étude, une réduction de l'hématocrite dans le groupe misoprostol inférieure à celui de Bulgaho [15] et Caliskan [18] mais supérieure à celle de Walley [77] avec des doses de 400 μ g par voie orale ou rectale.

Tableau XX : Réduction du taux d'hématocrite dans les essais cliniques

comparant le misoprostol aux utérotóniques usuels dans la GATPA

[15, 17, 32, 77]

Auteurs	Pays	Année	Misoprostol	Témoins	Taux d'ht	p
BULGAHO	USA	2001	Misoprostol 400 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	2,3 vs 2	NS
CALISKAN	Turquie	2003	Misoprostol 400 Rectal	/Ocytocine 10 UI IV /Ocy + Méth	4,7 vs 4,5 4,7 vs 4,6	NS NS
WALLEY	Ghana	2000	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 10 UI IM	0,6 vs 0,55	NS
EL REFAEY	Grande Bretagne	2000	Misoprostol 500 per os	Métherg IM	0,03 vs 0,03	NS
Notre Etude	Sénégal		Misoprostol 400 per os	5 UI IV	0,99 vs 0,59	NS

5. 4. Aspects thérapeutiques

5. 4. 1. Besoins transfusionnels

Les indications de transfusion sont très variables d'une équipe à l'autre et dépendent de l'état clinique de la patiente, des paramètres hématologiques, des protocoles, de la disponibilité en produits sanguins, de l'environnement de réanimation ou non.

Nous avons relevé un taux de transfusion de 3,2% dans le groupe misoprostol qui ne présentait pas de différence statistique avec le taux de 4,6% dans le groupe oxytocine.

Les besoins transfusionnels rapportés dans la GATPA au misoprostol sont variables, allant de 0% selon Walley [77] avec 400µg per os, à 2% selon El Refeay [32] avec 500µg per os, voire 3% avec Caliskan [18] en Turquie qui a un taux identique à celui que nous avons enregistré.

Ces auteurs qui ont comparé le misoprostol à 400µg / 500µg versus oxytocine n'ont pas trouvé de différence significative en termes de besoins transfusionnels. Tel que rapporté par Caliskan [18], seule l'association oxytocine-méthylergométrine semble réduire de façon statistiquement significative les besoins en produits sanguins puisqu'il trouvait un taux de 3% dans le groupe misoprostol contre 1% dans le groupe ayant reçu l'association oxytocine-méthylergométrine ($p<0,05$).

Tableau XXI : Besoins transfusionnels dans les essais cliniques comparant le misoprostol aux utérotoniques usuels dans la GATPA [15, 17, 32, 77]

Auteurs	Pays	Années	Misoprostol	Témoins	%	p
WALLEY	Ghana	2000	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 10 UI IM	0 vs 0,007%	NS
BULGAHO	USA	2001	Misoprostol 400 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	0,6 vs 0,3	NS
CALISKAN	Turquie	2003	Misoprostol 400 Rectal	/Ocytocine 10 UI IV /Ocy + Méth	3 vs 3,3 % 3 vs 1%	NS < 0,05
EL REFAEY	Grande Bretagne	2000	Misoprostol 500 per os	Métherg IM	2 vs 2%	NS
Notre Etude	Senegal	2009	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 5 UI IV	3 % vs 4,6%	NS

5. 4. 2. Délivrance artificielle et / ou révision utérine

Les puissantes propriétés utérotoniques du misoprostol associées à une pharmacodynamie qui lui confèrent une rapidité d'action par voie orale d'un délai de 2 mn, et un pic plasmatique à 7 mn, en font un médicament de choix dans la prévention de l'hémorragie du post-partum. Les questions non résolues résident dans la voie d'administration et dans les doses idéales permettant d'avoir une efficacité suffisante, avec le moins d'effets adverses.

Certains auteurs évaluent l'efficacité et l'utilité de cette molécule en s'appuyant sur les besoins en extraction artificielle du placenta et/ou révision utérine.

Dans notre travail, aucune différence significative n'avait été observée entre le groupe misoprostol et le groupe témoin sur la base des besoins en extraction manuelle du placenta. Ces gestes obstétricaux avaient été réalisés dans 3,2% des cas dans le groupe misoprostol contre 2% dans le groupe témoin.

Ce taux de délivrance artificielle et/ou de révision utérine que nous avons observé dans le groupe misoprostol est proche de celui d'El Refeay [32] (2%), de Gulmezoglu [41] (2%), et de celui d'Amant [1] (4%) avec 600µg de misoprostol per os.

Cependant, Diab [27] en Egypte ne signalait pas de geste obstétrical supplémentaire dans une étude utilisant des doses de misoprostol plus faibles de 200 ou 400µg.

La comparaison du misoprostol à l'ocytocine et/ou la méthylergométrine par ces auteurs sus-cités ne montre pas de différence significative pour ce besoin thérapeutique obstétrical à l'image de notre expérience.

5. 4. 3. Administration supplémentaire d'ocytociques

Les besoins supplémentaires en ocytocique pour limiter les pertes sanguines constituent un autre critère de jugement de l'efficacité thérapeutique des utéronotiques utilisés dans les essais cliniques par bon nombre d'auteurs. Dans notre expérience la proportion de patientes ayant bénéficié de l'administration supplémentaire d'ocytocique était similaire dans les deux groupes : 4,5% dans le groupe misoprostol et 4% dans le groupe témoin. Les besoins en ocytociques

dans le groupe misoprostol que nous avons trouvés sont inférieurs à ceux rapportés par Hofmeyr [42] avec 8,4% pour 400 μ g par voie orale ; Amant [1] avec 12% pour 600 μ g per os ; El Refeay [32] avec 14% pour 500 μ g per os ; et par Cook [24] avec 22% pour 400 μ g per os.

Parmi les différentes études où le misoprostol a été comparé au placebo [5], à l'ocytocine [3] ou à la Syntométrine® [18], aucune supériorité n'a été trouvée sur une molécule par rapport à une autre. A noter que Cook, comparant 400 μ g de misoprostol per os à l'ocytocine et/ou à la Syntométrine® trouvait un risque relatif plus important dans le groupe recevant le misoprostol avec un risque relatif de 2,89 par rapport au groupe témoin. La différence observée dans cette étude pourrait être attribuée à un protocole thérapeutique interventionniste où une administration supplémentaire était effectuée à un seuil de pertes sanguines de 300 cc était atteint.

5. 5. Effets secondaires

Il y avait plus d'effets secondaires dans le groupe misoprostol que dans le groupe ocytocine. Le croisement effectif des effets secondaires et du traitement reçu, montre un lien significatif entre les effets secondaires et le type de traitement reçu. La différence entre les groupes est liée à la survenue des frissons qui étaient plus fréquents dans le groupe misoprostol.

5. 5. 1 Misoprostol et frissons

La survenue d'effets secondaires à type de frissons était significativement plus importante chez les femmes recevant le misoprostol (7,1%) que chez les

patientes du groupe ocytocine (2%). Le risque relatif de frissons dans le groupe misoprostol était de 3,8. Nos constats sont identiques à ceux rapportés par la quasi-totalité des auteurs comme Bulgaho [15], Caliskan [18], Walley [77], El Refaey [32] qui ont utilisé le misoprostol à des doses de 400 μ g, 500 μ g par voie orale ou rectale.

Par contre, Gutpa [3] n'avait pas trouvé de différence entre les patientes recevant du misoprostol (600 μ g par voie rectale), par rapport à celles ayant reçu de l'ocytocine (10UI).

Cependant, il faut signaler que la fréquence observée dans le groupe misoprostol de notre étude est l'une des plus faibles parmi celles rapportées par les auteurs : Bulgaho [15] 38,1% avec 400 μ g par voie rectale ; Caliskan [18] 11,8% avec 400 μ g par voie rectale; Walley [77] 22,8% avec 400 μ g per os. Le taux record rapporté par El Refaey [32] avec 72% de frissons à la dose de 500 μ g par voie orale s'explique par le fait que cet effet secondaire dépend de la dose et de la voie d'administration. Il semble être plus fréquemment observé avec la voie orale que rectale, et serait en rapport avec l'action de la prostaglandine E₁ sur le tube digestif.

Tableau XXII : Frissons dans les essais cliniques comparant le misoprostol aux utérotoniques usuels dans la GATPA [3, 5, 15, 17, 32, 77]

Auteurs	Pays	Années	Misoprostol	Témoins	%	p
GUPTA	USA	2006	Misoprostol 600 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	16% vs 13%	NS
BAMIGBOYE	Afrique du Sud	1998	Misoprostol 400 Rectal	Placebo	2,9 vs 11%	Protecteur ?
BULGAHO	USA	2001	Misoprostol 400 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	38,1 vs 15,1	0,01
CALISKAN	Turquie	2003	Misoprostol 400 Rectal	Ocytocine 10 UI IV	11,8 vs 3,9	< 0,001
WALLEY	Ghana	2000	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 10 UI IM	22,2 vs 5,7%	<0,001
EL REFAEY	Grande Bretagne	2000	Misoprostol 500 per os	Métherg IM	72 vs 37%	0,01
Notre Etude	Sénégal	2009	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 5 UI IV	7,1 vs 2%	0,001

5. 5. 2. Misoprostol et fièvre

La survenue de fièvre en cas d'administration de misoprostol est liée à son action sur les centres de thermorégulation.

Dans notre série, la proportion de fièvre dans le groupe misoprostol était de 2,5%, et donc 4 fois plus élevée que dans le groupe témoin (0,6%): la différence observée n'était pas significative. Gupta [3] et Walley [77] sont parmi les rares auteurs à faire le même constat. En effet, la majorité des auteurs est unanime sur

une survenue beaucoup plus fréquente d'hyperthermies ou de fièvre lors de l'administration du misoprostol par rapport aux autres utérotoniques. Le constat que nous avons fait s'explique par une durée de suivi des effets secondaires limitée à 6 heures, alors que l'incidence maximale se situerait entre 6 et 12 heures après l'administration [59].

Tableau XX III : Hyperthermie dans les essais cliniques comparant le misoprostol aux utérotoniques usuels dans la GATPA [3, 32, 77]

Auteurs	Pays	Années	Misoprostol	Témoins	%	p
GUPTA	USA	2006	Misoprostol 600 Rectal	Ocytocine 10 UI IM	2 % vs 0 %	NS
WALLEY	Ghana	2000	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 10 UI IM	7,4 % vs 3,3%	NS
CALISKAN	Turquie	2003	Misoprostol 400 Rectal	/Ocytocine 10 UI IV /Ocy + Méth	4 % vs 1,4 % 4 % vs 1,4 %	< 0,05 < 0,05
Notre Etude	Sénégal	2009	Misoprostol 400 per os	Ocytocine 5 UI IV	2,5 vs 0,6%	NS

5. 5. 3. Misoprostol et nausées

Nos groupes (misoprostol versus ocytocine) étaient comparables en termes de survenue de nausées. La fréquence de survenue de nausées de 2,59% que nous avons observée est proche de celles rapportées par Gutpa [3] 2,3%, Walley [77] 3,3%. Des fréquences particulièrement importantes ont été rapportées par El Refaey [32] avec 31%.

5. 5. 4. Misoprostol et vomissements

Les vomissements attribués à l'administration de misoprostol sont parmi les plus fréquemment décrits [3; 42; 62; 71 ; 77]. Leur incidence maximale de survenue selon Lumbiganon [59] serait précoce dans les 1 à 2 heures après une prise par voie orale, et serait dose-dépendante. Toutefois dans notre travail, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre le groupe misoprostol (1,29%) et le groupe oxytocine (0,6%). Bamigboye [5], Walley [77], Caliskan [18], rapportent comme dans notre expérience, des taux relativement faibles avec respectivement 0,18%, 0,7%, et 3,1%.

5. 5. 5. Misoprostol et diarrhée

Aucun cas de diarrhée n'a été noté dans notre étude, bien qu'il s'agisse d'un effet secondaire fréquemment souligné par les auteurs [59]. Selon Lumbiganon [59] qui rapporte une étude multicentrique conduite au Nigeria et en Thaïlande, cet effet secondaire entre la 6^{ème} heure et la 12^{ème} heure. Cet effet secondaire n'a pas été observé dans notre étude en raison du suivi qui ne s'est étalé que sur une durée de 6 heures. Quoiqu'il en soit, les taux de survenue rapportés dans la littérature paraissent faibles avec : Walley [77] (1,4%) et El Refaey [25] qui la trouvèrent, n'avaient pas observé de différence statistiquement significative entre les groupes. En outre ces mêmes auteurs ne semblent pas trouver une incidence supérieure lors de la prise de misoprostol par rapport aux utérotoniques habituels.

CONCLUSION

La mortalité maternelle reste un problème de santé publique mondial avec un ratio de plus de 500 décès maternels pour 100.000 naissances vivantes, correspondant à près de 600.000 décès par an dans le monde. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des décès surviennent dans les pays en développement, principalement en raison de l'incapacité pour les femmes (ou leur famille) à avoir accès à temps, à des soins obstétricaux et néonatals d'urgence de qualité. Au Sénégal, la mortalité maternelle est estimée à 401 pour 100 000 naissances vivantes selon l'EDS IV [71]. Au moins le quart de ces décès sont causées par les hémorragies du post-partum, en rapport avec une atonie utérine dans 70 à 80% des cas. Ces décès de causes hémorragiques sont tout à fait évitables dans la majorité des cas grâce à des moyens curatifs mais aussi à des moyens préventifs institués au cours de la grossesse et de l'accouchement. Parmi ces derniers, la prise en charge de la délivrance par la Gestion Active de la Troisième Phase de l'Accouchement a largement fait la preuve de son efficacité, et son utilisation est fortement recommandée par les instances sanitaires internationales (OMS, FIGO, ICM). Si l'ocytocine est le «gold standard», ses inconvénients liés à son absence de stabilité à la chaleur et son administration par voie parentérale, font que le misoprostol, qui est doué de fortes propriétés utérotoniques, peu coûteux, stable à la chaleur et à la lumière, avec une administration facile par de multiples voies, constitue une alternative de choix dans nos pays tropicaux, malgré ses effets secondaires. Cette molécule offre

donc la possibilité de réduire le taux d'HPP et sa gravité et pourrait contribuer à réduire les taux de mortalité maternelle.

Nous avons mené la présente étude dans le but d'apporter notre contribution à l'évaluation de la place du misoprostol dans la GATPA en vue de prévenir l'hémorragie du post-partum par atonie utérine. Les objectifs étaient de mesurer l'efficacité du misoprostol en comparaison avec l'ocytocine dans la prévention de l'HPP grâce à des critères cliniques, biologiques et thérapeutiques, et d'évaluer sa tolérance clinique.

Il s'agit d'un essai clinique comparatif randomisé réalisé dans le service de Gynécologie et d'Obstétrique du Centre Hospitalier National de Pikine. Cette étude s'est déroulée entre le 1^{er} Mars 2009 et le 31 Décembre 2009. Seules les patientes qui ont donné leur consentement à la participation à l'étude, ayant accouché par voie basse d'une grossesse unique, dont le terme était d'au moins 36 SA ont été incluses. Les patientes non incluses étaient celles inconscientes, porteuses de tares (anémie sévère, asthme, drépanocytose, coagulopathie), devant bénéficier d'une césarienne programmée ou en urgence, ou ayant présenté une déchirure périnéale grave.

Les données ont été recueillies sur une fiche signalétique, saisies et analysées grâce aux logiciels SPSS 11.0 et Epi Info 6,04d Fr.

Le calcul d'échantillonnage nous a permis de colliger 304 patientes, que nous avons divisées par un tirage au sort à la deuxième phase du travail en deux groupes :

- un premier groupe formé de patientes qui recevaient 400 µg de misoprostol par voie orale immédiatement après l'expulsion du fœtus, et
- un groupe témoin composé de patientes recevant 5UI d'ocytocine par voie intraveineuse directe après la naissance de l'enfant.

Les autres étapes de la GATPA étaient réalisées de la même façon dans les deux groupes.

Les paramètres recueillis étaient sociodémographiques, cliniques (tension artérielle avant et après accouchement, pertes sanguines, effets secondaires), biologiques (taux d'hémoglobine avant et après accouchement, taux d'hématocrite avant et après accouchement) et thérapeutiques (transfusion, administration supplémentaire d'ocytocine, délivrance artificielle et/ou révision utérine).

Les patientes du groupe misoprostol et du groupe ocytocine étaient comparables sur la base des caractéristiques générales : âge moyen (27ans dans les deux groupes), parité moyenne (2,49 versus 2,51), indice de masse corporelle moyenne (25,71 versus 25,79), âge gestationnel moyen (39,6 SA versus 39,5 SA), poids moyens des nouveau-nés (2969g versus 3027g), nombre d'épisiotomies (47 versus 40).

Les groupes étaient comparables en termes de modifications des pressions artérielles systoliques et diastoliques avant et après accouchement. Une réduction moyenne de la pression artérielle systolique de 0,7 cm Hg était observée dans le groupe misoprostol contre 0,89 cm Hg dans le groupe

ocytocine ($p = 0,189$). Une réduction moyenne de la pression artérielle diastolique était constatée dans les deux groupes sans différence significative : 0,54 cm Hg dans le groupe misoprostol contre 0,5 cm Hg dans le groupe témoin ($p = 0,458$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes du point de vue des pertes sanguines. Le volume moyen des pertes sanguines était de 196,55 ml dans le groupe misoprostol et de 208,39 ml dans le groupe ocytocine ($p = 0,63$). Les proportions d'hémorragies du post-partum (> 500 cc), et d'hémorragies du post-partum grave (> 1000 cc) étaient respectivement de 6,49 % contre 9,33% ($p = 0,358$), et de 1,29% versus 2,66% ($p = 0,114$). Une baisse du taux moyen d'hémoglobine était observée dans les deux groupes sans différence statistiquement significative : 0,38 g/dl versus 0,29 g/dl ($p = 0,99$). Le même constat était fait pour la valeur moyenne de l'hématocrite : 0,99% dans le groupe misoprostol contre 0,59 % dans le groupe ocytocine ($p = 0,796$). La survenue d'effets secondaires était significativement liée à la prise de misoprostol, avec un taux de 13,64% dans ce groupe, contre 3,4% dans le groupe ocytocine ($p = 0,004$). Seuls les frissons étaient survenus de façon significative ($p = 0,001$) chez les patientes ayant reçu du misoprostol, comparativement à celles ayant reçu de l'ocytocine, avec respectivement 7,14% versus 2%. Aucune différence significative n'était observée pour les autres effets secondaires: hyperthermie ($p = 0,123$), nausées ($p = 0,123$), vomissements ($p = 0,498$).

Ces résultats montrent que dans la GATPA, le misoprostol (400µg per os) a une efficacité comparable à l'ocytocine (5UI IV) pour la prévention de l'hémorragie du post-partum immédiat, malgré des effets secondaires à type de frissons significativement plus fréquents.

Le misoprostol est donc une alternative intéressante à l'ocytocine dans la GATPA pour une réduction du risque de décès maternel par hémorragie du post-partum dans les pays en développement.

A la lumière de nos résultats, nous formulons quelques recommandations pour aider à l'atteinte des Objectifs du Millénaire pour le Développement N°5 par la réduction des décès maternels par hémorragie :

➤ **Aux autorités sanitaires**

- ❖ Incorporer les principes de l'emploi du misoprostol dans les protocoles de soins de gestion active de la troisième phase de l'accouchement ;
- ❖ Incorporer les principes de l'emploi du misoprostol dans le programme d'enseignement des étudiants en médecine, des sages-femmes et infirmiers dans la gestion active de la troisième phase de l'accouchement ;

➤ **Au personnel de santé**

- ❖ promouvoir l'utilisation du misoprostol dans la GATPA lorsque les utérotoniques injectables ne sont pas disponibles ou lorsqu'ils sont altérés;

➤ **A la communauté**

- ❖ Contribuer à la disponibilité du misoprostol dans les structures de santé.
- ❖ Contribuer au bon usage du misoprostol par le personnel de santé

REFERENCES

1. AMANT F, SPITZ B, TIMMERMAN D, et al.

Misoprostol compared with méthylergométrine for the prevention of postpartum hemorrhage: a double-blind randomized trial.

Br J Obstet Gynecol 1999; 106: 1066-70.

2. AGENCE NATIONAL D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES)

Recommandations pour la Pratique Clinique sur l'hémorragie du post-partum.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 2004; 33 (suppl.n08).

3. BABITA GUPTA, VANITA JAIN, NEELAM AGGARWAL [et al.]

Rectal misoprostol versus oxytocin in the prevention of postpartum hemorrhage — A pilot study.

IJGO, 2006, 94, Supplement 2, S139-S140.

4. BAMIGBOYE AA, HOFMEYER GJ, MERRELL DA.

Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: a placebo controlled trial.

Am J Obstet Gynecol, 1998; 179: 1043-6.

5. BAMIGBOYE AA, MERRELL DA, HOFMEYR GJ

Randomized comparison of rectal misoprostol with syntometrine for the management of third stage of labor .

Acta obstet Gynecol Scand 1998, 77,2, 178-81.

6. BASE DES DONNEES MONDIALES DE L'UNICEF, OMS , UNFPA ET LA BANQUE MONDIALE

Mortalité maternelle en 2005 : estimations de l'OMS, l'UNICEF, UNFPA et la banque mondiale.

OMS, Genève, 2007, p.35.

7. BASKETT T. F., WRITER W.D.R

Post-partum hemorrhage.

In : Datta S. ed. Anesthetic and obstetric management of high risk pregnancy. St Louis: Mosby Year Book, 1991.p 108-34.

8. BAUDET J H, RONAYETTE D.

Obstétrique pratique.

Paris : Maloine, 1990, p. 345-350.

9. BERG CJ, CHANG J, CALLAGHAN WM, WHITEHEAD SJ.

Pregnancy related mortality in the United States, 1991-1997.

Obstet Gynecol 2003; 101: 289-96.

10. BOISSEAU N., LHUBAT E., RAUCOULES-AIME M

Hémorragie du post-partum immédiat. Conférences d'actualisation 1998, p. 299-312. Elsevier, Paris et SFAR.

11. BOUVIER-COLLE M. H, VARNOUX N ET LE GROUPE MOMSB

Mortalité maternelle et morbidité grave dans trois régions françaises: résultats de MOMS une enquête multicentrique.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; 30 (suppl.n6) : 2S5- 2S9.

12. BOUVIER-COLLE MH, VARNOUX N et al.

Case-control study of risk factors for obstetric patients admission to intensive care units.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 74: 173-7.

13. BRANT HA.

Precise estimation of postpartum haemorrhage: difficulties et importance.
Br Med J 1967; 1:398-400.

14. BRINDEAU A.

La pratique de l'art des accouchements
Volume 1: Vigot ed, Paris; 1927.

15. A. BULGAHO, A. DANIEL, A. FAÚNDES, M. CUNHA

Misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage.

IJGO, 2001; 73, 1: 1-6.

16. BULLOUGH CH, MSUKU RS, KARONDE L.

Early suckling and postpartum haemorrhage: controlled trial in deliveries by traditional birth attendants.

Lancet 1989; 2: 522-5.

17. CALISKAN E, DILBAZ B, MEYDANLI MM, OZTURK N, NARIN MA,

Oral misoprostol for the third stage of labor: a randomized controlled trial.
Obstet Gynecol 2003; 101: 921-8.

18. CALISKAN E, MEYDANLI MM, DILBAZ B, et al.

Is rectal misoprostol really effective in the treatment of third stage of labor?
A randomized controlled trial.

AmJ Obstet Gynecol 2002; 187: 1038-45.

19. CARROLI G, BERGEL E.

Umbilical vein injection for the management of retained placenta (Cochrane Review).

In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

20. CHEVILLOT M.

Les facteurs de risqué d'hémorragie de la délivrance supérieure ou égale à 1000 ml.

Thèse Médecine, n° 3056, 2002, Tours, France.

21. CHICHAKLI LO, ATRASH HK, MACKAY AP, et al.

Pregnancy-related mortality in the United States due to hemorrhage: 1979-1992.

Obstet Gynecol 1999; 94: 721-5.

22. COMBS CA, MURPHY EL, LAROS RK JR.

Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries.

Obstet Gynecol 1991; 77: 77-82.

23. COMBS A. C., MURPHY E. C., LAROS R. K.

Prolonged third stage labor: morbidity and risk factors.

Obstet Gynecol, 1991; 77:69-76.

24. COOK CM, SPURRETT B, MURRAY H.

A randomized clinical trial comparing oral misoprostol with synthetic oxytocine or syntometrine in the third stage of labour.

Aust NZ J Obstet Gynaecol 1999; 39: 4: 414-19.

.

25. DEPARTMENT OF HEALTH.

Why mothers die? Report on confidential enquiry into maternal deaths in the United Kingdom.

1994-1996: TSO, London; 1998.

26. DESCARGUES G, PITETTE P, GRAVIER A, ET AL.

Hémorragies non diagnostiquées du post-partum.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; 30: 590-600.

27. DIAB KM, RAMY AR, YEHIA MA.

The use of rectal misoprostol as active pharmacological management of the third stage of labor.

J Obstet Gynaecol Res 1999; 25(5): 327-32.

28. DIEMUNCH P, GUERIDONI L, HABERER JP.

Hémorragies graves en obstétrique. 31e congrès d'anesthésie et de réanimation (SFAR). Conférences d'actualisation.

Paris : Masson, 1989 : 203-219.

29. DRIFE J.

Management of primary postpartum haemorrhage.

Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 275-7.

30. ELBOURNE DR, PRENDIVILLE WJ, CARROLI G, et al.

Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour.

Cochrane Review. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

31. EL REFAEY H, O'BRIEN P, MORAFA W, ET AL.

Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage.

Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 336-9.

32. EL-REFAEY H, NOOH R, O'BRIEN P, et al.

The misoprostol third stage of labour study: a randomised controlled comparison between orally administered misoprostol and standard management.

Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 1104-10.

33 F. REYAL, J DEFFARGES, D. LUTON et al.

Hémorragie grave du post partum : Etude descriptive à la maternité Robert Debré.

J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2002 ; 31: 358- 364.

34. GABRIEL R, G. HARIKA, C QUEREUX et al.

Délivrance normale et pathologique.

EMC 2009 , Ed. Scientifiques et Médicales .Elsevier.

35. GIACALONE PL, VIGNAL J, DAURES JP, et al.

A randomised evaluation of two techniques of managementof the third stage labour in women at low risk of postpartum haemorrhage.

BJOG 2000; 107: 396-400.

36. GOFFINET F.

Traité d'obstétrique.

Flammarion ed, Paris 2003 ; 1154 p.

37. GOFFINET F, HADDAD B, CARBONNE B et al.

Utilisation pratique du sulprostone dans le traitement des hémorragies de la délivrance.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995; 24: 209-16.

38. GOLFIER F.

Technique opératoire de la césarienne.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000; 29: 108-9.

39. GUEYE S.M.K., DIALLO D., FAYE M.E., CISSE M.L., DIADHIOU M., MOREAU J. C., DIADHIOU F.

Soins obstétricaux et néonataux d'urgence à la clinique Gynécologique et Obstétricale du CHU A. Le Dantec de Dakar : tendances évolutives de 1996 à 2000.

Journal de la SAGO, 2003, 4, n^o1, p. 13-19.

40. GULMEZOGLU AM.

Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage.

Cochrane Database Syst Rev 2004; 3:CD000494.

41. GULMEZOGLU AM, J. VILLAR, G PIAGGIO et al.

WHO multicenter randomized trial of misoprostol in the management of the first stage of labour.

Lancet 200 ; 358 : 689/95.

42. HOFMEYR GJ, NIKODEM VC, DE JAGER M, GELBART BR.

A randomized placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labour.

Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 971-5.

43. HUBER MG, WILDSCHUT HI, BOER K, KLEIVERDA G, ET AL.

Umbilical vein administration of oxytocin for the management of retained placenta: is it effective?

Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 1216-9.

44. JOUPPILA P.

Postpartum haemorrhage.

Curr Opin Obstet Gynecol 1995; 7: 446-50.

45. JHPIEGO, PATH, USAID, ICM, FIGO

Preventing post partum haemorrhage : Prise en charge du troisième stade du travail.

Out Look, 2002;19, N° 3.

**46. KAUNITZ AM, SPENCE C, DANIELSON TS, ROCHAT RW,
GRIMES DA.**

Perinatal and maternal mortality in a religious group avoiding obstetric care.

Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 826-31.

47. KEITA S.

Etude des hémorragies du post-partum dans le service de Gynécologie-Obstétrique de l'hôpital du point G, Bamako 1991-2001.

Thèse de Médecine, M47, 2003, Bamako, Mali.

48. KHAN SK, DANIEL WOJDYLA, LALE SAY, et al.

WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review.

Lancet 2006, 367: 1066-74.

49. KHAN GQ, JOHN IS, WANIS, ET AL.

Controlled cord traction versus minimal intervention techniques in delivery of the placenta: a randomized controlled trial.

Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 770-4.

50. KOONIN LM, ATRASH HK, LAWSON HW, SMITH JC.

Maternal mortality surveillance, United States, 1979-1986.

MMWR CDC Surveill Summ 1991; 40: 1-13.

51. KOAVAVISARACH E, ROJSANGRUANG S.

Effect of umbilical vein oxytocine injection on the third stage of labor: a randomized controlled study.

J Med Assoc Thai 1998; 81: 693-7.

52. LANSAC J., BODY G., PERROTIN., MARRET H

Pratique de l'accouchement.

3eme ed. Masson Paris: 2001: 349-62, ISBN/ 2-294-00331-4.

53. MCDONALD S, PRENDIVILLE WJ, ELBOURNE D.

Prophylactic syntometrine versus oxytocin for delivery of the placenta.

Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000201.

54. MERGER R, LÉVY J, MELCHIOR J.

Précis d'obstétrique.

Paris : Masson ,1974 ; p.315-316, p.422-423

55. MISOPROSTOL. INTRODUCTION IN BIAM

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

Consulté le 16 juin 2010.

56. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)

1998. Mother-Baby Package Implementing safe motherhood in developing countries. OMS: Genève.

57. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE ET FOND DES NATIONS UNIES POUR L'ENFANCE

Anténatal care in Developing Countries :Promises, achievements and missed opportunities An analysis of trends, levels and differentials.

1990-2001, OMS ,Genève,2003,p.2.

58. PIERRE F, MESNARD L, BODY G.

For a systematic policy of i.v.oxytocin induced placenta deliveries in a unit where a fairly active management of third stage of labour is yet applied: results of a controlled trial.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 43: 131-5.

59. PISAKE LUMBIGANON, JOSÉ VILLAR, GILDA PIAGGIO, A METIN GULMEZOGLU et al.

Side effects of oral misoprostol during the first 24 hours after administration in the third stage of labour.

BJOG, 2002, Vol. 109: 1222-1226.

60. PRENDIVILLE WJ, ELBOURNE D, MCDONALD S.

Active versus expectant management in the third stage of labour.

Cochrane Database Syst Rev 2000; 3: CD000007.

61. PRITCHARD JA, BALDWIN RM, DICKEY JC, et al.

Blood volume changes in pregnancy and the puerperium.II.Red blood cell loss and change in apparent blood volume during and following vaginal delivery, cesarean section, and cesarean plus total hysterectomy.

Am J Obstet Gynecol 1962;84 :1272-82.

62. PRUAL A, BOUVIER-COLLE MH, DE BERNIS L, et al.

Severe maternal morbidity from direct obstetric causes in West Africa: incidence and case fatality rates.

Bull World Health Organ 2000; 78: 593-602.

63. R. DERMAN , KODKANY BS, GOUDAR SS. Et.al.

Oral misoprostol in preventing post partum haemorrhage in resource- poor communities : randomized controlled trial.

Lancet 2006: 368: 1248-53.

64. REDDY VV, CAREY JC.

Effect of umbilical vein oxytocin on puerperal blood loss and length of the third stage of labor.

Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 206-8.

65. ROGERS J, WOOD J, MC CANDLISH R, et al.

Active versus expectant management of third stage of labour: the Hinchinbrooke randomised controlled trial.

Lancet 1998; 351: 693-9.

66. ROZENBERG P,

Les ocytociques.

Encyclopédie médicochirurgical, édition Elsevier 5-049-Q-10.

67. SAUNDERS NS, PATERSON CM.

Neonatal and maternal morbidity in relation to the length of the second stage of labour.

Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 381-5.

68. SENEGAL, PNUD, OMS, UNIVERSITE COLUMBIA.

Rapport de la deuxième mission d'identification pour la réduction de la mortalité maternelle au Sénégal.

Ref SEN/86/007; Dakar, septembre 1989:99-100.

69. STONES W, LIM W, AL-AZZAWI F, KELLY M.

An investigation of maternal morbidity with identification of life-threatening “near miss” episodes.

Health Trends 1991; 23: 13-5.

70. SULLIVAN J, AYAD M, NDIAYE S.

Mortalité maternelle. In : Enquête Démographique et de Santé Sénégal. (EDS 1992-93).

Macro Intern Inc, Maryland (USA), 1994; 4:133-40.

71. SURBEK DV, FEHR PM, HOSLI I et al.

Oral misoprostol for third stage of labor; a randomized placebo-controlled trial.

Obstet Gynecol 1999; 94,2: 255-8.

72. THORNTON S, DAVISON JM, BAYLIS PH.

Plasma oxytocin during third stage of labour: comparison of natural and active management.

BMJ 1988; 297: 167-9.

73. UNFPA: évaluation de la disponibilité, de la qualité et de l'utilisation des soins obstétricaux d'urgence au Sénégal.

74. USHA KT, HEMMADI S, BETHEL J, EVANS J.

Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index.

Br J Obstet Gynaecol 2005; 112:768.

75.. VILLAR J, GULMEZOGLU AM, HOFMEYR GJ, FORNA F.

Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage.

Obstet Gynecol 2002; 100:1301-12.

76. WALKER MC , MURPHY KE, PAN S et al.

Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies.

Br J Obstet Gynaecol 2004; 111:1294-6.

77. WALLEY RL, WILSON JB, CRANE JMG, et al.

A double-blind placebo controlled randomized trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour.

Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 1111-5.

78. WATERSTONE M, BEWLEY S, WOLFE C.

Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study.

BMJ 2001; 322: 1089-94.

79. WILDMAN K, BOUVIER-COLLE MH.

Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe.

Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 164-9.

80. ZIEMAN M, FONG SK, BENONITZ NL ET AL.

Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration.

Obstet Gynecol 1997; 90: 88-92.

UTILISATION DU MISOPROSTOL DANS LA GESTION ACTIVE
DE LA TROISIEME PHASE DE L'ACCOUCHEMENT

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

INDEX : | | | | | | | | | | | |

N° D'ORDRE :

1^{ère} PARTIE

Date d'inclusion | | | | | | | | | | | |

Jour Mois Année

Nom d'enquêteur : _____

1/ PROFIL DE LA FEMME

Prénom : nom :

Adresse :

Profession :

Age ____ ans

Ethnie :

.....

Mode d'admission : Evacuée Venue d'elle même

2/ ANTECEDENTS

Antécédents gynécologiques :

Date des dernières règles ____ / ____ / ____

Notion de fibrome utérin : oui non

Antécédents obstétricaux : Gestité :

Parité :

Notion de gémellité : oui non

Manœuvre obstétricale : Hémorragie du post partum :
oui non

Antécédents

médicaux :.....

Antécédents

chirurgicaux :

.....

➤ **Examen clinique à l'entrée**

Constantes

Poids |_|_|_|,|_| kg t° °C

Taille |_|_|_|cm IMC Kg/m²

Tension artérielle |_|_|_| - |_|_|_| mmhg

Muqueuses : pales colorées

Examen obstétrical

HU :

Présentation :

Membranes intactes / rompue le / /

Diagnostic :

3/ DONNEES PARACLINIQUES

NFS de départ.....

2^{eme} PARTIE

5/ DEROULEMENT DU TRAVAIL ET DE L'ACCOUCHEMENT

Durée du travail :

Anomalie du travail : oui non type

Accouchement :

Présentation : céphalique siège

Episiotomie : oui non

Déchirures périnéales oui non

Déchirures cervicales oui non

Etat nouveau né : APGAR | | / | | à M1, à M5 | | / | |

Poidsg

Délivrance :

GATPA avec Misoprostol 400µg par voie orale

GATPA avec Syntocinon

Délai de décollement placentaire :mn

Nécessité d'un utérotonique supplémentaire : oui non

Effets secondaires des médicaments :

Pas d'effet secondaire

Nausées

Vomissements

Tremblements

Hyperthermie Diarrhée

Hémorragie de la délivrance : oui non

Causes : inertie utérine rétention placentaire partielle inversion utérine

Appréciation visuelle : abondante peu abondante

Quantité de sang :ml

Traitements de l'hémorragie de la délivrance :

- **transfusion**

- **révision utérine**

- **traitement chirurgical** type

NFS de contrôle : hb :g/dl ht :% plaquettes

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples,

**Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la
Probité dans l'exercice de la Médecine.**

***Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais
un salaire au dessus de mon travail.***

***Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui
s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon
état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.***

***Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs
enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.***

***Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses.***

***Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y
manque.***

Gestion active de la troisième phase de l'accouchement (GATPA)

avec le misoprostol par voie orale

A. Diouf, T. Sylla, A.A. Diouf, P. Moreira*, M. Diallo, C. Sène Seck,

J.C. Moreau*

Centre Hospitalier National de Pikine, Dakar, Sénégal

***CGO / Hôpital A. Le Dantec, Dakar, Sénégal**

But : évaluer l'utilité du misoprostol comme alternative à l'ocytocine dans la gestion de la troisième phase de l'accouchement.

Méthodologie : étude clinico-biologique comparative randomisée menée dans la maternité d'un centre hospitalier universitaire de Dakar portant sur 304 femmes ayant accouché par voie basse. Ces femmes étaient réparties de façon aléatoire selon les modalités de la délivrance active en 2 groupes : un 1^{er} groupe recevant du misoprostol administré par voie orale (400 µg) versus un 2^{ème} groupe témoin recevant de l'ocytocine 5UI par voie IV.

Résultats : le volume moyen des pertes sanguines était de 196,55ml dans le groupe misoprostol et de 208,39 ml dans le groupe ocytocine ($p = 0,63$). L'incidence des hémorragies du post-partum était de 7 % dans le groupe misoprostol et 9% dans le groupe ocytocine ($p = 0,358$). Ces résultats statistiques montrent que la différence observée n'est pas significative (IC à 95% :0,29 ; 1,570). La baisse moyenne du taux hémoglobine était de $11,08 \pm 1,95$ g/dl dans le groupe misoprostol et de $11,08 \pm 2,05$ g/dl dans le groupe ocytocine ($p = 0,99$). Il y a une diminution de l'hématocrite à 0,52% pour l'ocytocine contre 1% pour le misoprostol. Les proportions d'hyperthermie, de frissons, et de nausées et de vomissements dans les groupes misoprostol et ocytocine étaient respectivement de 2,59% vs 0,6 % ($p = 0,123$) et 7,14 % vs 2 % ($p = 0,001$) et 2,59% vs 0,6 % ($p = 0,123$) 1,29% vs 0,6% ($p=0,498$). Le croisement effectif des effets secondaires et du traitement reçu montre un lien significatif entre les effets secondaires et le type de traitement reçu .Le test de Fischer donne $F=8,453$ et un niveau de signification $p=0,004$.

Conclusion : Le misoprostol semble être une alternative intéressante à l'ocytocine dans la GATPA pour une réduction du risque de décès maternel par hémorragie du post-partum.

Mots clés : GATPA - Misoprostol - Hémorragie du post-partum.