

**Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de deux  
posologies de misoprostol dans le cadre d'une  
maturation cervicale sur fœtus vivants à partir de 37  
semaines d'aménorrhée**

Amandine Le Gouard

► **To cite this version:**

Amandine Le Gouard. Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de deux posologies de misoprostol dans le cadre d'une maturation cervicale sur fœtus vivants à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Gynécologie et obstétrique. 2014. dumas-01003399

**HAL Id: dumas-01003399**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01003399>**

Submitted on 10 Jun 2014

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

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



UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

UFR DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL

## **Département de maïeutique**

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME  
DE L'UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

DISCIPLINE / SPECIALITE : Maïeutique

Présenté par :

**LE GOUARD Amandine**

En vue de l'obtention du **Diplôme d'Etat de sage-femme**

**Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de deux  
posologies de misoprostol dans le cadre d'une  
maturation cervicale sur fœtus vivants à partir de 37  
semaines d'aménorrhée**

Soutenu le 08 avril 2014

### JURY

Professeur Patrick ROZENBERG, médecin gynécologue-obstétricien, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, directeur de mémoire

Monsieur Rui LOURENCO, sage-femme enseignant du département maïeutique de l'UVSQ, co-directeur de mémoire

Numéro national d'étudiant :21007584



# Avertissement

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.



## Remerciements :

Je remercie toutes les personnes qui m'ont accompagnée tout au long de ces études et de ce travail:

Mon directeur de mémoire, Patrick Rozenberg pour son aide et ses conseils,

Mon co-directeur de mémoire, Rui Lourenco, qui m'a orientée, corrigée et qui a fait preuve d'une grande patience,

Anne Rousseau pour son écoute, son enseignement et sa disponibilité ainsi que la directrice du département maïeutique de l'UVSQ, Christine Etchemendigaray et toute l'équipe pédagogique pour leur encadrement.

Les sages-femmes et les professionnels rencontrés durant ces quatre années qui ont partagé leurs connaissances et expériences.

Ma famille, mes amis et mes professeurs de judo pour leur soutien.



# Table des matières

<b>AVERTISSEMENT</b>	<b>II</b>
<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>III</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>IV</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>VI</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b>	<b>VIII</b>
<b>LEXIQUE</b>	<b>IX</b>
<b>RESUME</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>XII</b>
<b>1 INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Déclenchement du travail</b>	<b>1</b>
1.1.1 Définition	1
1.1.2 Epidémiologie	1
1.1.3 Indications et contre-indications	1
1.1.4 Méthodes de déclenchement	2
<b>1.2 La maturation cervicale</b>	<b>2</b>
1.2.1 Définition	2
1.2.2 Méthodes	2



<b>1.3 Le misoprostol</b>	<b>3</b>
1.3.1 Pharmacologie	3
1.3.2 Conditions d'utilisation	3
1.3.3 Effets secondaires	6
1.3.4 Les différents modes d'administration du misoprostol	7
1.3.5 Comparaison entre le misoprostol et la PGE2	7
1.3.6 Comparaison misoprostol et gel de Prostine®	9
<b>1.4 Projet</b>	<b>9</b>
<b>2 SECONDE PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE ET DES RESULTATS</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Matériels et méthode</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Résultats</b>	<b>13</b>
<b>3 DISCUSSION</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Principaux résultats comparés à la littérature</b>	<b>21</b>
<b>3.3 Points forts de l'étude</b>	<b>25</b>
<b>3.4 Points faibles de l'étude</b>	<b>25</b>
<b>3.5 Confrontation des résultats aux hypothèses</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>28</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>32</b>



## Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population.....	14
Tableau 2. Evaluation de la maturation.....	16
Tableau 3. Conséquences en salle de naissance.....	17
Tableau 4. Taux de liquide méconial dans chaque groupe.....	17
Tableau 5. Conséquences temporelles.....	18
Tableau 6. Taux d'accouchements dans les 24 heures .....	18
Tableau 7. Voies d'accouchement.....	19
Tableau 8. Répartition et motifs des césariennes dans chaque groupe.....	19
Tableau 9. Tolérance foetale en fonction de chaque groupe.....	20



## Liste des figures

Figure 1. Répartition de la parité dans chaque groupe.....	13
Figure 2. Répartition des IMC en fonction de chaque groupe.....	15
Figure 3. Répartition des différents motifs de maturation.....	16





# Liste des annexes

Annexe I : Score de Bishop.....	44
---------------------------------	----

# Lexique

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ARCF** : Anomalies du Rythme Cardiaque Foetal

**C25** : groupe Cytotec® 25µg

**C50** : groupe Cytotec® 50µg

**CHIPS** : Centre Intercommunal de Poissy- Saint-Germain-en-Laye

**CNGOF** : Conseil National des Gynécologues Obstétriciens Français

**EN** : échelle numérique de la douleur

**FDA** : Food and Drugs Administration

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HPPI** : Hémorragie du Post-Partum Immédiat

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**PGE1** : prostaglandine E1

**PGE2** : prostaglandine E2

**RCIU** : Retard de Croissance Intra-Utérin

**RSM** : Rupture Spontanée des Membranes

**SA** : Semaines d'Aménorrhée



## Résumé

**Objectifs :** comparer la sécurité et l'efficacité entre le misoprostol 25µg et 50µg dans le cadre de la maturation et du déclenchement du travail au troisième trimestre sur fœtus vivants.

**Matériel et méthodes :** Cent quarante-quatre patientes sont incluses dans cette étude dont cent quatre nullipares. Dans le premier groupe, un comprimé de 25µg de misoprostol est placé en intravaginal et reposé toutes les quatre heures avec un maximum de quatre poses. Dans l'autre groupe, les patientes ont reçu un comprimé de 50µg de misoprostol intravaginal toutes les 6 heures avec un maximum de deux poses la première journée et un comprimé de 50µg intravaginal toutes les quatre heures avec un maximum de trois poses la deuxième journée.

**Résultats :** La durée du travail est significativement diminuée dans le groupe 50µg par rapport au groupe 25µg dans la population générale (8h01 ± 5h10 vs 5h48 ± 4h18,  $p < 0.01$ ) et dans la population des nullipares (9h07 ± 5h20 vs 6h21 ± 4h21,  $p < 0.01$ ). Cependant, l'intervalle de temps entre le début de la maturation et l'accouchement ainsi que le taux d'accouchements dans les premières 24 heures ne sont pas différents entre les deux groupes ( $p > 0.05$ ). L'amélioration du score de Bishop au passage en salle de naissance est plus élevée dans le groupe 50 µg par rapport au groupe 25 µg dans la population générale (6.74 ± 2.13 vs 7.71 ± 1.91,  $p < 0.01$ ) et dans la population des nullipares (6.62 ± 2.13 vs 7.58 ± 2.04,  $p < 0.05$ ). La douleur évaluée sur une échelle de 0 à 10 au passage en salle de naissance est plus grande dans le groupe 50 µg dans la population générale (5.98 ± 1.21 vs 7.88 ± 3.52,  $p < 0.01$ ) et dans la population des nullipares (6.34 ± 3.70 vs 7.97 ± 2.36,  $p < 0.05$ ). Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives pour les taux de césariennes, d'hémorragies du post-partum immédiat, d'hypercinésies et d'utilisation d'ocytociques. De plus, n'y a pas de différence concernant l'issue néonatale.



**Mots-clés** : misoprostol, maturation, déclenchement du travail



## Abstract

**Objective :** To compare the safety and efficacy of 25 µg versus 50 µg of intravaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction.

**Methods :** One hundred and forty-four women were enrolled for the study of whom one hundred and four nulliparous. In the first group, 25 µg of misoprostol were placed in the posterior vaginal fornix every four hours to a maximum of four doses. In the other group, 50 µg of misoprostol were placed every six hours to a maximum of two doses the first day and one tablet of 50µg every four hours to a maximum of three doses the second day.

### **Results and conclusion :**

The duration of labor was significantly shorter in the 50µg group for general population (8h01 ± 5h10 vs 5h48 ± 4h18,  $p < 0.01$ ) and nulliparous (9h07 ± 5h20 vs 6h21 ± 4h21,  $p < 0.01$ ). However, the means induction to delivery interval and delivery rate within 24h wasn't different ( $p > 0.05$ ). Maximum improvement in Bishop's score was seen with misoprostol 50 µg for general population (6.74 vs 7.71 ± 1.91 ± 2.13,  $p < 0.01$ ) and nulliparous (6.62 ± 2.13 vs 7.58 ± 2.04,  $p < 0.05$ ). The pain in the beginning of labor were significantly increase in 50 µg group for general population (5.98 ± 1.21 vs 7.88 ± 3.52,  $p < 0.01$ ) and nulliparous (6.34 ± 3.70 vs 7.97 ± 2.36,  $p < 0.05$ ). We don't find statistically significant difference between the two groups with respect to the rate of primary cesarean section, hemorrhage of post partum, incidence of hyperstimulation syndrome or neonatal outcome ( $p > 0.05$ )

**Keywords :** misoprostol, cervical ripening, induction of labor



# 1 Introduction

## 1.1 Déclenchement du travail

### 1.1.1 Définition

Le déclenchement artificiel du travail se définit comme une intervention médicale destinée à induire de manière artificielle des contractions utérines qui provoquent l'effacement progressif, la dilatation du col utérin et aboutissent à la naissance du bébé. Cette intervention s'adresse aux femmes n'ayant pas débuté le travail, quel que soit l'état des membranes. Le déclenchement artificiel du travail sera réalisé si la balance bénéfice/risque penche en faveur d'une meilleure issue pour la mère et l'enfant. [1]

### 1.1.2 Epidémiologie

On constate depuis quelques années, une augmentation du nombre des déclenchements du travail. L'enquête périnatale de 2003 montre que le nombre de déclenchements a doublé en 22 ans, passant de 10,4 % en 1981 à 19,7 % en 2003 [2]. La mise à jour de 2010 retrouve également cette tendance à la hausse avec 22,6% de déclenchements du travail. [3]

### 1.1.3 Indications et contre-indications

Les indications de déclenchement du travail peuvent être médicales ou non. [1] [4].

De manière générale, les contre-indications à l'induction du travail sont les mêmes que celles pour le travail spontané et l'accouchement par voie basse (placenta prævia, césarienne programmée, infection active d'herpès génital). [4]

### **1.1.4 Méthodes de déclenchement**

La méthode médicamenteuse est la plus couramment utilisée. Le travail stimulé par l'ocytocine est similaire au travail spontané, bien que la sensibilité individuelle des patientes varie. [5]

D'autres méthodes existent comme le décollement des membranes, qui augmente la probabilité du travail spontané dans les 48 heures [6] et l'amniotomie. Néanmoins il n'y a pas de preuves suffisantes pour conclure sur l'efficacité et l'innocuité de l'amniotomie seule pour l'induction du travail. [7]

## **1.2 La maturation cervicale**

### **1.2.1 Définition**

Si une indication d'induction du travail est nécessaire mais que le col est défavorable, alors des agents de maturation du col seront utilisés. L'état du col de l'utérus peut être déterminé par le score de Bishop (Annexe I). [8] Dans la plupart des études randomisées, un col est défini comme étant défavorable lorsque le score de Bishop est inférieur ou égal à six.

Le but de la maturation cervicale est de faciliter le processus de ramollissement, d'amincissement et de dilatation du col associé à une réduction du taux d'échec d'induction du travail et une diminution du délai d'accouchement. [9]

### **1.2.2 Méthodes**

Deux grandes méthodes existent. La méthode mécanique qui consiste en un placement d'un cathéter de Foley. Comparé à un placebo, on ne note aucune différence sur l'incidence des césariennes, mais une différence significative sur l'incidence des cols favorables après douze heures de traitement (6% de cols défavorables contre 86% dans le groupe sans traitement). [10]

L'autre méthode est la méthode médicamenteuse par l'utilisation de prostaglandines. Il existe deux familles de prostaglandines : la prostaglandine E1 (PGE1) nommée misoprostol et commercialisée sous le nom de Cytotec® [11][12] et la prostaglandine

E2 (PGE2) nommée dinoprostone et commercialisée sous le nom de Propess® ou Prostine® en fonction de sa présentation. [13]

## **1.3 Le misoprostol**

### **1.3.1 Pharmacologie**

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1, un ester méthylé en position C16. Après administration orale d'une dose de 400 µg, le misoprostol est rapidement absorbé par la muqueuse gastro-intestinale et la concentration sérique maximale est obtenue après 34 minutes, tandis que le pic après la même dose en application vaginale est obtenu en 80 minutes [14]. Les taux plasmatiques diminuent rapidement en cas d'administration orale ( $\pm$  2 heures) et plus lentement en cas d'administration vaginale ( $\pm$  4 heures). [15]

### **1.3.2 Conditions d'utilisation**

#### **1.3.2.1 En France**

##### **1.3.2.1.1 Le Cytotec® et l'Autorisation de mise sur le marché**

Le Cytotec® a obtenu en France une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif, des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à titre préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications graves induites par les AINS. [16]

Il n'a donc pas l'AMM en gynécologie-obstétrique que ce soit pour les interruptions volontaires ou médicales de grossesse, la prévention de l'hémorragie du post-partum et la maturation cervicale sur fœtus viables au troisième trimestre [17].



#### 1.3.2.1.2 La prescription hors AMM

Le misoprostol n'appartient pas à une classe thérapeutique figurant sur la liste fixée par l'arrêté du ministre chargé de la santé pouvant être prescrit par une sage-femme. [18] De plus, la sage-femme n'a pas le droit de prescription hors AMM. [19]

En revanche, l'article L 4151-3 du code de la santé publique autorise la sage-femme à pratiquer les soins prescrits par un médecin en cas de grossesse ou de suites de couches pathologiques. [20] Ce dernier est libre de ses prescriptions et peut donc, sous son entière responsabilité, prescrire hors AMM. [21][22]

Néanmoins, une telle prescription doit être conforme aux données récentes de la science, être nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins et pouvoir être scientifiquement justifiée notamment par la bibliographie médicale.

Rappelons que ces derniers temps, les médias ont mis en évidence de nombreux cas de prescriptions hors AMM suscitant beaucoup de polémiques. C'est le cas de Diane35®, un médicament commercialisé normalement pour soigner l'acné mais qui a ensuite été prescrit comme contraceptif oral. La dompéridone (motilium®) qui est théoriquement utilisée comme stimulant de la motricité gastrique, or certains médecins prescrivent ce médicament pour un de ses effets secondaires qui est la stimulation de la lactation. La spécialité de gynécologie-obstétrique n'est pas la seule à utiliser des médicaments hors AMM ; c'est le cas par exemple du baclofène (Lioresal®) autorisé initialement pour traiter la sclérose en plaque, mais largement détourné pour traiter la dépendance alcoolique. Certaines utilisations hors AMM conduisent à des drames et des scandales, c'est le cas du médiateur®, utilisé comme coupe faim, il serait responsable de plusieurs centaines voire milliers de décès.

#### 1.3.2.1.3 L'agence nationale de sécurité du médicament

En février 2013, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a publié une mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du misoprostol dans le déclenchement de l'accouchement et toute autre utilisation gynécologique.

Je cite «Dans le déclenchement de l'accouchement à partir de 37 semaines d'aménorrhée, le recours à des spécialités non autorisées, quelle que soit la voie d'administration, fait courir des risques graves à la mère et à l'enfant. En effet, des effets indésirables graves ont été rapportés avec une utilisation de Cytotec® dans le déclenchement du travail comme la survenue de rupture utérine, d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. ». [23]

#### 1.3.2.1.4 Les recommandations de la Haute Autorité de Santé

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2008 rappellent que le misoprostol n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour le déclenchement artificiel du travail et que son utilisation dans cette indication doit être réservée à des essais randomisés de puissance suffisante pour en évaluer les complications éventuelles. [1]

#### 1.3.2.1.5 Mises à jour du CNGOF

D'après les mises à jour en gynécologie obstétrique du CNOGF de 2013 le misoprostol par voie vaginale à la dose de 25 µg toutes les 3 à 6 heures sur col défavorable est une alternative envisageable à la dinoprostone pour la maturation cervicale à terme sur fœtus vivant. [17]

### 1.3.2.2 Aux Etats-Unis

La FDA (US Food and Drugs Administration, l'équivalent de l'ANSM aux Etats-Unis) approuve l'utilisation du misoprostol en obstétrique dans le cadre de la maturation cervicale, l'induction du travail, ou le traitement de l'hémorragie grave du post-partum. Il est cependant précisé qu'une surveillance de l'activité utérine ainsi que l'état du fœtus doit être pratiquée par du personnel d'obstétrique formé dans un milieu hospitalier. [24]

Les recommandations d'utilisation du Cytotec® selon la FDA sont les suivantes [25]:

- si le misoprostol est utilisé pour la maturation ou l'induction du travail au troisième trimestre, un quart de comprimé de 100 µg (soit approximativement 25 µg) sera utilisé de première intention. L'utilisation de dose supérieure (50µg



toutes les six heures) est appropriée dans certaines situations bien qu'elle soit associée à une hyperstimulation utérine et une augmentation de l'incidence de liquide amniotique teinté ou méconial.

- les doses ne devraient pas être administrées plus fréquemment que toutes les 3 à 6 heures.
- l'ocytocine ne devrait pas être administrée dans les 4 heures qui suivent la dernière pose de misoprostol.
- le misoprostol ne devrait pas être utilisé dans le cadre d'une maturation cervicale ou une induction du travail pour les patientes ayant un utérus cicatriciel.

### **1.3.3 Effets secondaires**

#### **1.3.3.1 Sur la mère**

Des cas de ruptures utérines survenues chez des femmes sans antécédent de césarienne ou de chirurgie utérine sont rapportés [26] [27]. Une autre étude analysant l'usage du misoprostol chez les femmes ayant eu antérieurement une césarienne rapporte deux cas de rupture utérine [28] ; cet essai clinique visait à comparer l'usage du misoprostol à l'ocytocine pour le déclenchement du travail chez des femmes avec antécédent de césarienne, mais la survenue de deux ruptures sur dix-sept patientes a fait arrêter cette étude prématurément.

Une mort maternelle par embolie amniotique est signalée dans une étude [29]. Cette même étude rapporte deux cas d'hystérectomie d'hémostase après césarienne.

D'autres effets secondaires gastro-intestinaux existent, comme des diarrhées, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. [15]

De plus, trois types d'effets secondaires sur la contractilité sont décrits : l'hypercinésie, l'hypertonie et le syndrome d'hyperstimulation utérine (hypercinésie

ou hypertonie associée à des d'anomalies du rythme cardiaque fœtal telles que des décélérations, une tachycardie, ou une diminution de la variabilité). [15]

### **1.3.3.2 Sur le fœtus**

Comme décrit ci-dessus, des anomalies du rythme cardiaque fœtal sont associées à l'usage du misoprostol. La contractilité utérine est aussi responsable d'une plus grande fréquence de liquide méconial [15]. Cette augmentation de fréquence de liquide amniotique méconial pourrait également être liée à une action stimulante des métabolites du misoprostol sur les muscles lisses du tube digestif fœtal. [30]

### **1.3.4 Les différents modes d'administration du misoprostol**

Une revue compare l'administration orale et l'administration vaginale du misoprostol. L'administration orale de misoprostol est apparue moins efficace que l'administration vaginale. [31]La proportion de femmes n'ayant pas accouché par voie basse dans un délai de 24 heures est plus importante avec la forme orale de misoprostol. Aucune différence n'est observée pour le taux de césariennes. L'hypercontractilité utérine sans anomalie du rythme cardiaque fœtal est moins fréquente avec la forme orale, mais il n'y a pas de différence concernant l'hypercontractilité utérine avec des anomalies du rythme cardiaque fœtal. Le taux de liquide amniotique méconial est plus fréquent avec la forme orale de misoprostol.

### **1.3.5 Comparaison entre le misoprostol et la PGE2**

#### **1.3.5.1 Revue de la Cochrane**

Une revue de la Cochrane parue en 2010 a pour objectif de déterminer les effets du misoprostol par voie vaginale lors de la maturation du col ou l'induction du travail.[32]. Cent vingt et un essais sont inclus mais seulement treize sont en double aveugle. Les principaux résultats sont les suivants :

- Comparé à un placebo, le misoprostol réduit le nombre d'échec d'accouchement par voie basse dans les premières 24 heures (RR= 0,51 et IC95%= 0,37 à 0,71) mais on note une hyperstimulation utérine sans anomalie du rythme cardiaque fœtal associée (RR 3,52 IC 95% 1,78 à 6,99).



- Comparée à la prostaglandine E2 par voie vaginale, la prostaglandine E2 intracervicale et l'ocytocine, le misoprostol est associé à une diminution de l'utilisation de l'analgésie péridurale, à une diminution d'échec d'accouchement voie basse dans les 24 heures mais une augmentation des hyperstimulations utérines.
- Comparé aux prostaglandines E2 (par voies vaginale et intracervicale), le misoprostol est associé à une moindre utilisation de l'ocytocine mais plus de liquide teinté ou méconial.
- Le misoprostol utilisé à faible doses nécessite plus d'utilisation d'ocytocine et provoque moins d'hyperstimulations utérines.

La conclusion des auteurs est la suivante : l'utilisation du misoprostol par voie vaginale à des doses supérieures à 25 µg toutes les 4h est plus efficace que les méthodes classiques d'induction du travail mais avec plus d'hyperstimulations utérines. Les doses plus faibles (25 µg) sont similaires par rapport aux méthodes classiques au niveau de l'efficacité et des risques.

### **1.3.5.2 Méta analyse**

Une autre méta analyse de 2010 examine les essais randomisés qui comparent l'efficacité de la dinoprostone 10 mg à libération contrôlée par voie vaginale avec celle des comprimés de misoprostol par voie vaginale pour une maturation cervicale et une induction du travail.[33]

Les résultats montrent que les femmes qui reçoivent du misoprostol ont une incidence plus élevée d'accouchement voie basse dans les 12 à 24 heures suivant l'application du misoprostol par rapport à la dinoprostone. Les deux molécules ont des incidences similaires pour les taux de césariennes, d'hyperstimulations utérines, et de tachycardies fœtales. Le groupe dinoprostone a un besoin accru d'ocytocine.

### **1.3.6 Comparaison misoprostol et gel de Prostin®**

Une étude randomisée en double aveugle a été réalisée au CHI de Poissy. [34] L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la sécurité du misoprostol vaginal 50µg à la dinoprostone vaginale (Prostin® gel).

Le schéma de l'administration du Cytotec® est le suivant : le premier jour, pose de 50µg intravaginal renouvelable 6 heures plus tard (dose maximale de 100µg le premier jour). Et le deuxième jour, pose de 50µg intravaginal renouvelable toutes les 4 heures (150µg au maximum).

La conclusion de cette étude contenant 370 patientes annonce que misoprostol par voie vaginale permet une induction plus rapide du travail par rapport à la dinoprostone mais la sécurité du misoprostol soulève certaines inquiétudes chez les nourrissons potentiellement fragiles. Le misoprostol devrait être préféré à la dinoprostone en cas d'induction pour des indications non-fœtales.

## **1.4 Projet**

### **1.4.1 Question de départ**

Existe-il une différence sur l'issue materno-foetale en fonction de la posologie de Cytotec® utilisée?

### **1.4.2 Hypothèses**

Hypothèse 1 : Le Cytotec® 25 µg toutes les 4h (jusqu'à 100 µg) est aussi efficace que le Cytotec® 50µg toutes les 6h (jusqu'à 100 µg) la première journée.

Hypothèse 2 : Il y a plus d'effets secondaires sur l'enfant et la mère avec l'utilisation du Cytotec®50µg sur deux jours par rapport à l'utilisation de Cytotec® 25µg sur un jour.



## 2 Seconde partie : Présentation de l'étude et des résultats

### 2.1 Matériels et méthode

#### 2.1.1 Type d'étude

L'étude descriptive, rétrospective et monocentrique repose sur une étude de dossiers obstétricaux.

#### 2.1.2 Population d'étude

L'étude a été réalisée au Centre intercommunal de Poissy- Saint-Germain-en-Laye (CHIPS) de septembre 2012 à octobre 2013 inclus. Deux groupes ont été constitués.

Le groupe « Cytotec® 25 µg » ou « C25 » :

Un nouvel essai randomisé est actuellement en cours au CHIPS. Le but de cette étude nommée « Cytopro » est de comparer le Cytotec® au Propess®. La participation est basée sur le volontariat et les patientes signent un consentement pour y participer. En fonction du tirage au sort, les patientes sont maturées soit par du Cytotec® soit par du Propess®. La posologie du Cytotec® est la suivante : un comprimé de 25µg intravaginal renouvelable toutes les 4 heures avec une dose totale maximale de 100 µg. Nous avons étudié les dossiers obstétricaux des patientes appartenant au bras Cytotec®.

Le groupe « Cytotec® 50 µg » ou « C50 » : hors essai randomisé, la maturation habituelle au CHIPS est effectuée sur deux jours avec des comprimés de 50 µg de Cytotec® (un comprimé de 200µg découpé en quatre). La posologie est la suivante : les patientes reçoivent un comprimé de 50 µg de misoprostol intravaginal toutes les 6 heures avec un maximum de deux poses la première journée et un comprimé de 50µg intravaginal toutes les quatre heures avec un maximum de trois poses la deuxième journée.

Appariement des patientes : le critère d'appariement est la parité. Pour chaque patiente appartenant au groupe « Cytotec 25 µg » nous avons regardé dans le cahier de naissance la première patiente qui avait accouché après cette dernière et qui correspondait aux critères suivants : même parité et maturation selon le protocole Cytotec® 50µg.

### **2.1.3 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusions sont les suivants :

- Indication médicale de déclenchement du travail
- Grossesse monofoetale
- Présentation céphalique
- Absence d'anomalie du rythme cardiaque fœtal
- Score cervical de Bishop < 6
- Utérus non cicatriciel
- Terme supérieur ou égal à 37 semaines d'aménorrhée (SA)

### **2.1.4 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Contre-indications à un accouchement voie basse
- Présentation non céphalique
- Score de Bishop > 6
- Administration de dinoprostone
- Grossesses multiples
- Utérus cicatriciel
- Patiente ayant un terme inférieur à 37 SA

### **2.1.5 Recueil des données**

Le recueil de données a été effectué par la même personne après consultation aux archives centrales des dossiers obstétricaux. Les informations recueillies sont les suivantes :



- renseignements généraux : date de naissance de la patiente, poids, taille et/ou indice de masse corporelle (IMC)
- renseignements obstétricaux : parité, gestité, date du début de grossesse
- informations sur la maturation : motif de la maturation, état des membranes au début de la maturation, dose de Cytotec® administrée, nombre de comprimé(s) reçu(s), date et heure de la première pose de Cytotec®, Bishop au début de la maturation, Bishop avant le passage en salle de naissance, date et heure du passage en salle de naissance, échelle numérique de la douleur au passage en salle de naissance, hypercinésie, anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF)
- informations en salle de naissance : date et heure d'arrivée en salle de naissance, date et heure d'accouchement, pratique d'une analgésie loco-régionale, utilisation d'ocytocine, présence ou absence d'hypercinésie, d'ARCF, de rupture utérine, voie d'accouchement (accouchement voie basse (spontanée ou instrumentale), césarienne (pour ARCF, échec de déclenchement, non engagement, stagnation)), la couleur du liquide amniotique, état périnéal pour les accouchements voie basse et présence ou absence d'une hémorragie du post-partum immédiat (HPPI).
- informations concernant l'enfant : le poids de naissance, le terme, le jour de l'accouchement, le score d'Apgar à 1,3 et 5 minutes, le pH, la présence d'inhalation méconiale, le transfert en réanimation néonatale.

### **2.1.6 Analyse des résultats**

Les données ont été saisies avec le logiciel EXCEL 2010. Les calculs ont été réalisés à l'aide d'EXCEL et du logiciel statistique « R ». Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages. Le test de Student a été utilisé pour les variables quantitatives, pour les variables qualitatives nous avons utilisés tests de Chi2 ou de Fisher. Le seuil de significativité est basé à 5%.



## 2.2 Résultats

L'échantillon se compose de 144 patientes avec une égale répartition dans chaque groupe. Le critère d'appariement étant la parité, les deux groupes sont similaires. Leur composition est décrite dans la figure 1 :

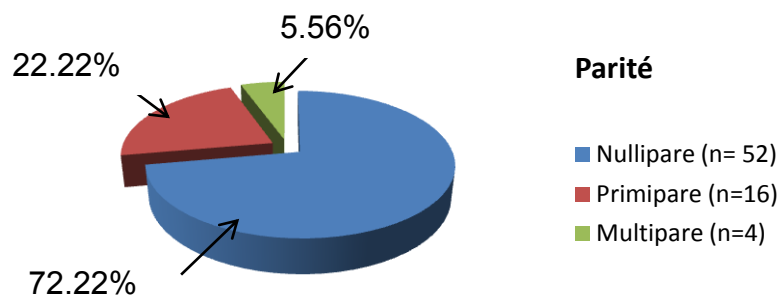


Figure 1. Répartition de la parité dans chaque groupe

## 2.2.1 Caractéristiques générales de la population

Les caractéristiques générales de la population sont détaillées dans le tableau 2.

	CYTOTEC 25 µg	CYTOTEC 50 µg	p-value
<b>AGE</b>			
Population générale			
moyenne ± écart type	30.13 ± 5.66	30.54 ± 6.06	0.6704
médiane (1 <sup>er</sup> Q- 3 <sup>ème</sup> Q)	29.50 (25.75-34)	30 (26- 35.25)	
Nullipares			
moyenne ± écart type	29.31 ± 5.54	30.13 ± 6.35	0.4808
médiane (1 <sup>er</sup> Q- 3 <sup>ème</sup> Q)	29 (25-33)	29 (26 - 35.25)	
<b>IMC</b>			
Population générale			
moyenne ± écart type	26.06 ± 6.50	23.98 ± 4.89	<0.05
médiane (1 <sup>er</sup> Q- 3 <sup>ème</sup> Q)	24.10 (21.60-29.40)	22.80 (21-35.25)	
Nullipares			
moyenne ± écart type	24.86 ± 4.95	24.19 ± 5.07	0.53
médiane (1 <sup>er</sup> Q- 3 <sup>ème</sup> Q)	23.75 (20.975-28.15)	22.95 (20.625-25.775)	
<b>TERME</b>			
Population générale			
moyenne ± écart type	39.82 ± 1.76	39.29 ± 1.75	0.4165
médiane (1 <sup>er</sup> Q- 3 <sup>ème</sup> Q)	40.28 (38.25 - 41.57)	39.29 (38.11-41.57)	
Nullipares			
moyenne ± écart type	39.79 ± 1.78	39.83 ± 1.78	0.9154
médiane (1 <sup>er</sup> Q- 3 <sup>ème</sup> Q)	40.71 (38.29 -41.605)	39.57 (38.395 -41.71)	
<b>POIDS DU BEBE (g)</b>			
Population générale			
moyenne ± écart type	3322.50 ± 527.14	3243.82 ± 474.58	0.3482
médiane (1 <sup>er</sup> Q- 3 <sup>ème</sup> Q)	3410 (2890- 3695)	3300 (3012-3544)	
Nullipares			
moyenne ± écart type	3345.50 ± 545.23	3268.17 ± 453.44	0.4371
médiane (1 <sup>er</sup> Q- 3 <sup>ème</sup> Q)	3470 (2877.5 -3727.5)	3345 (3037.5 -3497.5)	
<b>BISHOP AVANT MATURATION</b>			
Population générale			
moyenne ± écart type	2.45 ± 1.39	2.72 ± 1.52	0.2552
Nullipares			
moyenne ± écart type	2.23 ± 1.41	2.55 ± 1.52	0.2591
<b>MEMBRANES INTACTES</b>			
Population générale			
effectif	59 (81.94)	53 (73.61)	0.3162
(%)Nullipares	41 (78.85)	38 (73.08)	0.496

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population

La figure 2 montre la répartition des patientes en fonction de leur IMC dans chaque groupe. 65 IMC étaient connus dans le groupe Cytotec® 25µg (dont 46 dans la population des nullipares) contre 62 dans le groupe Cytotec® 50µg (dont 44 dans la population des nullipares).

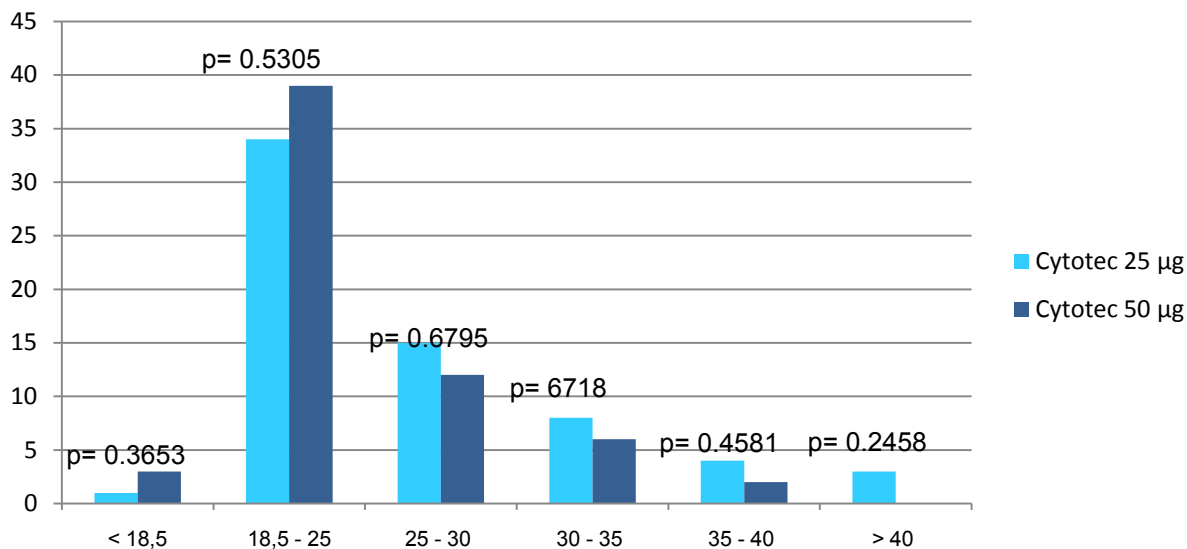


Figure 2. Répartition des IMC en fonction de chaque groupe

### 2.2.2 Motifs de la maturation

La figure 3 quantifie et qualifie les différents motifs de maturation rencontrés pour cette étude. Dans la catégorie « autres », nous avons des cas de pré-éclampsie, hypertension artérielle, diabète gestationnel, cholestase gravidique, thrombopénie, fenêtre thérapeutique, lupus, allo immunisation, dystocie mécanique, anamnios et diminution des mouvements actifs fœtaux.

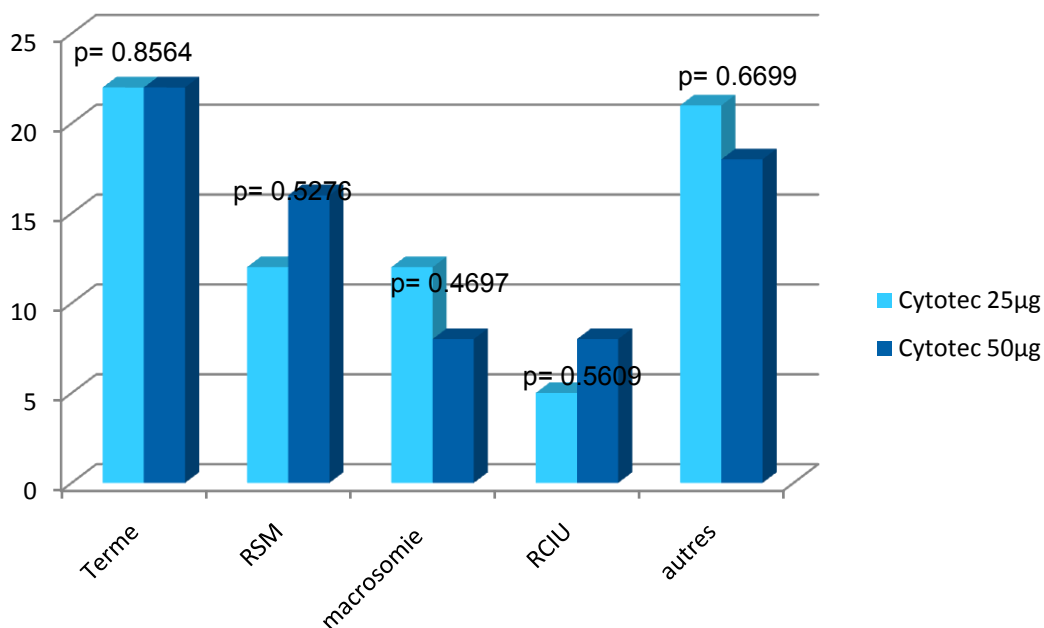


Figure 3. Répartition des différents motifs de maturation

### 2.2.3 Evaluation de la maturation

Dans le tableau 2, nous comparons la dose en µg de Cytotec® administrée, le Bishop au passage en salle de naissance ainsi que l'échellenumérique (EN) de la douleur au passage en salle de naissance, 47 EN (32 pour les nullipares) sont connus dans le groupe C25 contre 49(36 pour les nullipares) dans le groupe C50.

	CYTOTEC 25 µg moyenne ± écart type	CYTOTEC 50 µg moyenne ± écart type	p-value
<b>Quantité de Cytotec administrée pour une maturation (en µg)</b>			
Population générale	68.40 ± 27.51	97.92 ± 60.79	<0.001
Nullipares	71.63 ± 27.13	99.04 ± 59.81	<0.01
<b>Bishop au passage en salle de naissance</b>			
Population générale	6.74 ± 2.13	7.71 ± 1.91	<0.01
Nullipares	6.62 ± 2.13	7.58 ± 2.04	<0.05
<b>Evaluation numérique de la douleur au passage en salle de naissance</b>			
Population générale	5.98 ± 1.21	7.88 ± 3.52	<0.01
Nullipares	6.34 ± 3.70	7.97 ± 2.36	<0.05

Tableau 2. Evaluation de la maturation

## 2.2.4 Conséquences en salle de naissance

Dans le tableau 3, sont décrits les taux d'utilisation d'ocytocine durant le travail, de pratique d'analgésie loco-régionale, de la présence d'hypercinésies et d'ARCF ainsi que le taux d'hémorragies du post-partum immédiat.

	CYTOTEC 25 µg effectif (%)	CYTOTEC 50 µg effectif (%)	p-value
<b>Ocytocine</b>			
Population générale	42 (58.33)	30 (41.67)	0.06675
Nullipares	36 (69.23)	26 (50)	0.07208
<b>Analgésie péridurale</b>			
Population générale	69 (95.83)	63 (87.50)	0.1317
Nullipares	51 (98.08)	48 (92.30)	0.3627
<b>Hypercinésie</b>			
Population générale	7 (9.72)	5 (6.94)	0.7644
Nullipares	5 (9.62)	3 (5.77)	0.7155
<b>ARCF</b>			
Population générale	40 (55.56)	45 (62.50)	0.4979
Nullipares	30 (57.70)	36 (69.23)	0.3086
<b>HPPI</b>			
Population générale	4 (5.56)	9 (12.50)	0.2448
Nullipares	3 (5.77)	7 (13.46)	0.3183

**Tableau 3. Conséquences en salle de naissance**

NB : Aucune rupture utérine n'a été rapportée dans cette étude.

## 2.2.5 Couleur du liquide amniotique

Le tableau 4 compare le taux de liquide méconial en fonction des deux groupes.

Liquide méconial	CYTOTEC 25 µg effectif (%)	CYTOTEC 50 µg effectif (%)	p-value
Population générale	11 (15.3)	4 (5.5)	0.1017
Nullipares	11 (19.23)	4 (7.69)	0.0867

**Tableau 4. Taux de liquide méconial dans chaque groupe**

## 2.2.6 Conséquences temporelles

Nous allons voir à présent dans le tableau 5, le délai entre le début de la maturation et l'accouchement et la durée du travail moyenne.

	CYTOTEC 25 µg moyenne ± écart type	CYTOTEC 50 µg moyenne ± écart type	p-value
<b>Délai entre le début de la maturation et l'accouchement</b>			
Population générale	23h43 ± 11h30	21h58 ± 15h21	0.4378
Nullipares	26h04 ± 11h06	23h55 ± 14h55	0.4078
<b>Durée du travail</b>			
Population générale	8h01 ± 5h10	5h48 ± 4h18	<0.01
Nullipares	9h07 ± 5h20	6h21 ± 4h21	<0.01

**Tableau 5. Conséquences temporelles**

Le tableau 6 décrit la proportion des patientes dont l'accouchement a eu lieu dans les premières 24 heures suivant la maturation.

Taux d'accouchement dans les 24h	CYTOTEC 25 µg effectif (%)	CYTOTEC 50 µg effectif (%)	p-value
Population générale	40 (55.56)	46 (63.89)	0.3956
Nullipares	23 (44.23)	30 (57.69)	0.2392

**Tableau 6. Taux d'accouchements dans les 24 heures**



## 2.2.7 Voies d'accouchement

Décrits dans le tableau 7, les proportions des différentes voies d'accouchement

		Cytotec 25µg effectif (%)		Cytotec 50µg effectif (%)		p-value
<b>AVB</b>	<b>Spontané</b>					
	Population générale	35	(48.62)	35	(48.62)	0.5297
	Nullipares	19	(36.54)	19	(36.54)	0.6912
	<b>Instrumental</b>					
	Population générale	17	(23.32)	27	(37.51)	0.5811
	Nullipares	15	(28.85)	23	(44.23)	0.6893
<b>CESARIENNE</b>						
	Population générale	20	(27.78)	10	(13.89)	0.06478
	Nullipares	18	(34.62)	10	(19.23)	0.1217

**Tableau 7. Voies d'accouchement**

Dans le tableau 8, sont détaillés les différents motifs de césarienne

	Cytotec 25µg effectif (%)		Cytotec 50µg effectif (%)		p-value
<b>Echec de déclenchement</b>					
Population générale	2	(2.78)	1	(1.39)	1
- Nullipares	2	(3.85)	1	(1.92)	1
<b>Stagnation</b>					
Population générale	7	(9.7)	3	(4.17)	1
- Nullipares	6	(11.54)	3	(5.77)	1
<b>Non engagement</b>					
Population générale	2	(2.78)	-		1
- Nullipares	2	(3.85)	-		1
<b>ARCF</b>					
Population générale	14	(19.45)	9	(12.5)	0.7749
- Nullipares	12	(23.08)	9	(17.30)	0.7682

**Tableau 8. Répartition et motifs des césariennes dans chaque groupe**



## 2.2.8 Tolérance fœtale

Dans le tableau 9, sont décrits le nombre d'enfants dont l'Apgar est strictement inférieur à 7 à une et cinq minutes de vie, le pH artériel (dans le groupe Cytotec 25µg, 4 pH n'ont pas été effectués (dont 2 chez des nullipares) contre 1 dans le groupe Cytotec 50µg), le taux d'inhalation méconiale ainsi que le taux de transfert en réanimation néonatale.

	CYTOTEC 25 µg effectif (pourcentage)		CYTOTEC 50 µg effectif (pourcentage)		p-value
<b>Apgar &lt;7 à 1 minute</b>					
Population générale	9	(12.50)	9	(12.50)	1
Nullipares	6	(11.54)	6	(11.54)	1
<b>Apgar &lt;7 à 5 minutes</b>					
Population générale	2	(2.78)	-		0.4965
Nullipares	1	(1.92)	-		1
<b>pH artériel &lt; 7.20</b>					
Population générale	15	(20.84)	18	(25.00)	0.8467
Nullipares	13	(25.00)	16	(30.77)	0.8325
<b>Inhalation méconiale</b>					
Population générale	1	(1.39)	-		1
Nullipares	1	(1.92)	-		1
<b>Transfert en réanimation néonatale</b>					
Population générale	1	(1.39)	2	(2.78)	1
Nullipares	1	(1.92)	2	(3.85)	1

**Tableau 9. Tolérance fœtale en fonction de chaque groupe.**

## 3 Discussion

### 3.1 Principaux résultats comparés à la littérature

#### 3.1.1 La maturation

Dans notre étude nous remarquons qu'en moyenne, la quantité de Cytotec® administrée est significativement augmentée dans le groupe Cytotec® 50µg (C50) par rapport au groupe Cytotec® 25µg (C25) dans la population générale ( $68.40 \mu\text{g} \pm 27.51$  vs  $97.92\mu\text{g} \pm 60.79$ ,  $p < 0.001$ ) et dans la population des nullipares ( $71.63 \pm 27.13$  vs  $99.04 \pm 59.81$ ,  $p < 0.01$ ). Ceci peut notamment expliquer l'amélioration du score de Bishop dans le groupe C50 au passage en salle de naissance dans la population générale ( $6.74 \pm 2.13$  vs  $7.71 \pm 1.91$ ,  $p < 0.01$ ) et dans la population des nullipares ( $6.62 \pm 2.13$  vs  $7.58 \pm 2.04$ ,  $p < 0.05$ ). L'amélioration du score de Bishop avec le Cytotec® 50 µg comparé au Cytotec® 25 µg avait aussi été montrée dans un essai randomisé de 2011 [35] bien que les posologies soient différentes par rapport à notre étude puisque les patientes recevaient un comprimé de 25 µg ou 50 µg en intra vaginal toutes les 6 heures, renouvelable jusqu'à quatre fois sur une journée.

A noter aussi une augmentation significative de la sensation de douleur dans le groupe C50 dans la population générale ( $5.98 \pm 1.21$  vs  $7.88 \pm 3.52$ ,  $p < 0.01$ ) et dans la population des nullipares ( $6.34 \pm 3.70$  vs  $7.97 \pm 2.36$ ,  $p < 0.05$ ). La mesure utilise l'échelle numérique de cotation de la douleur allant de 0 pour l'absence de douleur à 10 pour la douleur la plus forte qui puisse exister. Plusieurs arguments peuvent expliquer ce résultat. D'une part, les patientes qui reçoivent du Cytotec® 50 µg ont une dose de charge plus élevée avec probablement des contractions plus fortes et donc plus douloureuses. D'autre part, les patientes appartenant au groupe C25 ont une fréquence de pose de comprimé et d'examens du col plus élevée que celles appartenant au groupe C50 (respectivement quatre poses contre deux). Les patientes du groupe C25 sont alors plus susceptibles de passer en salle de naissance pour un col favorable au déclenchement tandis que les patientes du



groupe C50 sont examinées pour les poses de Cytotec® ou en cas de douleurs très intenses entre deux poses. Aucune étude comparant le Cytotec® 25 µg avec le 50 µg ne mentionne cette différence bien que la sensation de douleur puisse être un élément à prendre en compte dans le reflet du vécu maternel.

### **3.1.2 Délai entre le début de la maturation et l'accouchement**

La différence du délai entre le début de la maturation et l'accouchement n'est pas significative entre les deux groupes. Or certains essais randomisés qui comparent le Cytotec® 25 µg et 50 µg ont soulevé une différence significative avec une diminution de ce délai avec l'utilisation du Cytotec® 50µg [35] [36] [13] [15] [16]. Cependant, dans quatre de ces cinq études, les poses de comprimés sont espacées de 3 à 4 heures, renouvelable 6 à 8 fois contre 6 heures renouvelable deux fois le premier jour dans notre étude pour les comprimés de Cytotec® 50µg [36] [37] [38] [39]. La quantité de misoprostol administrée est bien plus importante dans ces études que dans la nôtre. De plus, une étude [37] montre aussi une différence significative sur le taux de césariennes avec plus de césariennes pour causes fœtales dans le groupe Cytotec® 50 µg. Le taux de césariennes peut donc expliquer en partie la diminution de délai entre le début de la maturation et l'accouchement.

### **3.1.3 Le taux d'accouchements dans les 24 heures**

De même que dans un essai randomisé de 2011, le taux d'accouchements dans les 24 heures suivant la maturation n'est pas significativement différent entre les deux groupes que ce soit pour la population générale ou pour la population des nullipares. [35]

### **3.1.4 La durée du travail**

En revanche la durée du travail est significativement diminuée dans le groupe C50 dans la population générale ( $8h01 \pm 5h10$  vs  $5h48 \pm 4h18$ ,  $p < 0.01$ ) et dans la population des nullipares ( $9h07 \pm 5h20$  vs  $6h21 \pm 4h21$ ,  $p < 0.01$ ). Ce résultat concorde avec un essai randomisé de 2012 qui compare le Cytotec® 25 µg avec le 50 µg ( $9h09 \pm 2h07$  vs  $8h24 \pm 1h30$ ,  $p < 0.05$ ). Mais rappelons que le score de Bishop est significativement amélioré dans le groupe C50, les patientes sont alors admises

en salle de naissance avec un col plus modifié que celles du groupe C25. Cet argument peut justifier d'une part la diminution du temps de travail mais aussi la tendance à utiliser plus fréquemment l'ocytocine dans le groupe C25.

### **3.1.5 L'ocytocine**

On relève une tendance à utiliser plus d'ocytocine dans le groupe C25 dans la population générale (58.33% vs 41.67%,  $p < 0.10$ ) et dans la population des nullipares (69.23 vs 50%,  $p < 0.10$ ). Ces résultats sont en accord avec cinq autres essais randomisés qui comparent le Cytotec® 25 µg avec le 50 µg et qui montrent une augmentation significative de l'utilisation des ocytociques dans le groupe Cytotec® 25µg. [35] [36] [37] [38] [40]

### **3.1.6 Liquide méconial**

Contrairement aux autres essais randomisés qui comparent le Cytotec® 25 µg avec le 50µg, nous n'avons relevé aucune différence significative sur le taux de liquide méconial. La proportion de liquide méconial est plus grande dans le groupe C25 dans la population générale (15.3% vs 5.5%) et dans la population des nullipares (19.23% vs 7.69%). [40] Ce résultat peut être dû à la durée de travail significativement plus longue dans le groupe C25 ; si la durée du travail est allongée, le risque d'émission méconiale est plus élevé. D'autre part, l'étude inclut un faible nombre de patientes, ce critère peut donc être soumis à une fluctuation d'échantillonnage.

### **3.1.7 La voie d'accouchement**

Le taux de césariennes dans les groupes C25 et C50 s'élève respectivement à 27.78% vs 13.89%,  $p < 0.10$  pour la population générale et 34.62% vs 19.23%,  $p > 0.10$  pour les nullipares. La part de césariennes dans le groupe C25 est plus élevée mais dans tous les cas, les indications de césariennes ne sont pas significativement différentes comme dans une étude de 2012 [40]. Rappelons que le taux de césariennes d'après le plan périnatal de 2010 s'élève en France à 20.8% dans la population générale et 23.2% pour les nullipares. [3] Cependant notre étude peut

être soumise à une fluctuation d'échantillonnage compte tenu du faible nombre de patientes.

### **3.1.8 Le post-partum**

#### **3.1.8.1 Rupture utérine**

Quelques rares cas de rupture utérine sont décrits dans la littérature sur des utérus cicatriciels ou non. [26] [27] [28] Nous n'avons eu aucun cas de rupture utérine mais en raison de la taille de notre échantillon, nous ne pouvons affirmer l'absence de risque de cet effet indésirable majeur.

#### **3.1.8.2 Hémorragie du post-partum immédiat**

Dans la population générale française, le taux d'hémorragies du post-partum immédiat s'élève à 5% [41]. Dans notre étude, la proportion d'HPPI est plus de deux fois supérieure dans le groupe C50 dans la population générale (5.56% vs 12.50%) et dans la population des nullipares (5.77% vs 13.46%). Les patientes qui ont fait une HPPI n'ont pas de facteurs de risque majeurs (pas de césarienne, pas de grandes multipares, pas de patientes maturées pour pré-éclampsie ou thrombopénie, pas de bébés macrosomes).

### **3.1.9 La tolérance foetale**

Du côté foetal, aucune différence significative n'est à relever dans cette étude. Les conclusions concernant l'issue néonatale divergent en fonction des études. Un essai randomisé de 2007 [36] va dans le sens de notre étude ; en revanche, un autre essai randomisé de 2002 [37] démontre le contraire car le nombre d'enfants dont l'Apgar à une minute était inférieur à sept était significativement augmenté dans le groupe Cytotec® 50 µg mais à cinq minutes de vie, il n'y avait plus de différence significative. Néanmoins, cet essai comptabilise cent quatorze patientes, le critère peut donc être soumis à une fluctuation d'échantillonnage.



### 3.2 Points forts de l'étude

L'appariement est basé sur la parité et l'homogénéité des deux groupes est respectée. Même s'il existe une différence sur la moyenne de l'indice de masse corporelle, on remarque cependant que la répartition est relativement homogène hormis pour les IMC très importants.

### 3.3 Points faibles de l'étude

Tout d'abord, le nombre de patientes inclus dans l'étude (n = 144) n'est pas suffisant pour donner assez de puissance à celle-ci. Ce nombre étant limité d'une part par le temps imparti et d'autre part, par le faible nombre de patientes acceptant de participer à l'étude « Cytopro ».

### 3.4 Confrontation des résultats aux hypothèses

- Hypothèse 1 : Le Cytotec® 25 µg toutes les 4h (jusqu'à 100 µg) est aussi efficace que le Cytotec® 50µg toutes les 6h (jusqu'à 100 µg) la première journée.

Au niveau de l'efficacité de la maturation, on remarque que le score de Bishop est significativement amélioré dans le groupe C50 dans la population générale et dans la population des nullipares. L'autre différence significative est la diminution de la durée du travail dans le groupe C50 dans les populations générales et des nullipares. En revanche, on ne relève pas de différences significatives pour le délai entre le début de la maturation et l'accouchement ainsi que le taux d'accouchement dans les 24 heures suivant le début de la maturation.

Cette hypothèse est donc partiellement validée

- Hypothèse 2 : Il y a plus d'effets secondaires sur l'enfant et la mère avec l'utilisation du Cytotec®50 µg sur deux jours par rapport à l'utilisation de Cytotec® 25µg sur un jour.

Du côté maternel, l'étude n'a pas montré de différences significatives pour les taux d'hypercinésies et d'HPPI. Aucune rupture utérine n'est à signaler. Enfin, le taux de



césariennes n'est pas significativement augmenté dans l'un des deux groupes. Pour le versant foetal, il n'y a aucune différence significative pour les scores d'Apgar strictement inférieurs à 7 à une et cinq minutes de vie et pour les taux de pH artériels  $< 7,20$ , d'inhalation méconiale et de transfert en réanimation néonatale. Ces résultats sont valables pour la population générale et pour la population des nullipares.

Cette hypothèse est donc invalidée.



## Conclusion

Le Cytotec® n'a pas l'AMM en gynécologie-obstétrique par conséquent, aucune recommandation française existe pour son utilisation notamment pour la maturation cervicale au troisième trimestre sur les fœtus vivants. Le but de cette étude était de comparer deux posologies différentes pour évaluer leur efficacité et leur sécurité.

Les résultats de cette étude montrent une durée du travail significativement diminuée dans le groupe C50 mais avec un intervalle de temps entre le début de la maturation et un taux d'accouchements dans les premières 24 heures similaires entre les deux groupes. L'amélioration du score de Bishop au passage en salle de naissance est significativement plus élevée dans le groupe C50 tout comme la douleur ressentie au moment du passage en salle de naissance.

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les deux groupes concernant le taux de césariennes, le taux d'hémorragies du post-partum, le taux d'hypercïnésies et les conséquences néonatales.

Néanmoins, certains résultats sont à mettre en lien avec le faible échantillonnage. Celui-ci impose la nécessité de poursuivre cette étude de manière à apprécier certains résultats soumis à la fluctuation d'échantillonnage comme le taux de liquide méconial ou le taux de césariennes.

Enfin, une autre étude pourrait être menée pour évaluer les avantages et les inconvénients du deuxième jour de maturation dans le protocole Cytotec® 50µg.





## Bibliographie

- [1] HAS, déclenchement artificiel du travail à partir de 37SA, avril 2008
- [2] B. Blondel and al. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2003: Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006; 35:373-87.
- [3] Blondel Band al. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*.
- [4] ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician–gynecologists, number 107, August 2009
- [5] J. Seitchik and al. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:225–8. (Level III)
- [6] M. Boulvain and al. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD000451. DOI: 10.1002/14651858.CD000451.pub2. (Level III)
- [7] L. Bricker and al. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002862. DOI: 10.1002/14651858.CD002862. (Level III)
- [8] Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266–8. (Level III.)
- [9] Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 2007;356:271–83. (Level III)
- [10] M. Jozwiak and al. Mechanical methods for induction of labor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012

[11] Buser D and al. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1997;89:581–5. (Level I)

[12] Hofmeyr GJ and al. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD000941. DOI: 10.1002/14651858.CD000941. (Level III)

[13] Rayburn WF. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:529–34. (Level III)

[14] Zieman M and al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 88-92.

[15] M.Boulvain and al. Misoprostol pour le déclenchement du travail, collège national des gynécologues et obstétriciens français extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique – tome Xxiv publiée le 30.11.2000

[16] Vidal

[17] B.Hédon, and al. Etat des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF. Mise à jour en Gynécologie et obstétrique, 2013 tome XXXVII 763-774

[18] Article L4151-4 du code de la santé publique, arrêté du 4 février 2013

[19] Article R4127-314 du code de la santé publique

[20] Article L 4151-3 du code de la santé publique

[21] Article L. 162-4 du code de déontologie médicale

[22] Code de la sécurité sociale (CSS) issu de l'ordonnance 96-345 du 24 avril 1996

[23] [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-les-risques-potentiels-lies-a-l-utilisation-hors-AMM-du-Cytotec-](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-les-risques-potentiels-lies-a-l-utilisation-hors-AMM-du-Cytotec)

misoprostol-dans-le-declenchement-de-l'accouchement-et-toute-autre-utilisation-gynecologique-Point-d-information

[24] New U.S Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 283. American College of Obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003 ;101 :1049-50

[25] <http://www.misoprostol.org/File/guidelines.php>

[26] Bennett BB. Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 832-3.

[27] Mathews JE and al. Uterine rupture in a multiparous woman during labor induction with oral misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 68: 43-4.

[28] Wing DA and al. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998;91(5 Pt 2):828-30.

[29] Wing DA and al. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):158-64.

[30] Wing DA and al. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1811-6.

[31] Hofmeyr GJ and al. Vaginal misoprostol for induction of labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; Issue 2

[32] Hofmeyr GJ and al. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD000941. doi: 10.1002/14651858.CD000941.pub2.

[33] Austin SC and al. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:624.e1-9.

- [34] P. Rozenberg and al. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* December 2001, Vol. 108, pp. 1255–1262
- [35] P. Saxena. A randomized clinical trial to compare the efficacy of different doses of intravaginal misoprostol with intracervical dinoprostone for cervical ripening and labor induction.. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Jul;15(7):759-63
- [36] D. Eroglu and al. Labor induction at term: a comparison of the effects of 50 microg and 25 microg vaginal misoprostol. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2007;34(2):102-5
- [37] R.Has and al. Comparison of 25 and 50 microg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53(1):16-21.
- [38] MT. El-Sherbiny and al. Vaginal misoprostol for induction of labor: 25 vs. 50 microg dose regimen. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Jan;72(1):25-30.
- [39] M. Diro. A double-blind randomized trial of two dose regimens of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med*. 1999 May-Jun;8(3):114-8.
- [40] Loto OM and al. Comparative study of the outcome of induction of labor using 25 µg and 50µg of vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Nov;25(11):2359-62
- [41] D. Subtil. Hémorragies du post-partum : fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. JGYN-12-2004-33-SUP8-0368-2315-101019-ART3



# Annexes

## Annexe I : Score de Bishop

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Dilatation du col(en cm)</b>	0	1 à 2	3 à 4	≥5
<b>Effacement du col (en %)</b>	Long (0 à 30)	Mi long (40 à 50)	Court (60 à 70)	Effacé (≥ 80)
<b>Consistance du col utérin</b>	Ferme	Moyenne	Molle	-
<b>Position du col utérin</b>	Postérieure	Centrale	Antérieure	-
<b>Positionnement de la tête fœtale</b>	Haute et mobile	Amorcée	Fixée	Engagée

**Evaluation de la maturation cervicale selon le score de Bishop.**