



**HAL**  
open science

# Les issues maternelles et foetales de la prolongation de la maturation cervicale par misoprostol 25 microgrammes en intra-vaginal jusqu'à 48 heures

Rebecca Bouër

► **To cite this version:**

Rebecca Bouër. Les issues maternelles et foetales de la prolongation de la maturation cervicale par misoprostol 25 microgrammes en intra-vaginal jusqu'à 48 heures. Gynécologie et obstétrique. 2015. dumas-01219389

**HAL Id: dumas-01219389**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01219389>**

Submitted on 22 Oct 2015

**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 :

**BOUËR REBECCA**

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

**LES ISSUES MATERNELLES ET FŒTALES DE LA  
PROLONGATION DE LA MATURATION CERVICALE  
PAR MISOPROSTOL 25 MICROGRAMMES EN INTRA-  
VAGINAL JUSQU'A 48 HEURES**

Soutenu le : 1<sup>er</sup> juillet 2015

### JURY

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

Docteur BULTEZ Thierry, médecin gynécologue-obstétricien, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, co-directeur de mémoire.

Numéro national d'étudiant : 21108806

# 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

En premier lieu, je tiens à remercier le Professeur Patrick ROZENBERG, mon directeur de mémoire, pour ses conseils et son aide dans ce travail.

J'aimerais ensuite remercier le Dr BULTEZ Thierry pour ses conseils avisés et son aide à la réalisation des statistiques de cette étude.

Je remercie toute l'équipe pédagogique pour leur soutien tout au long de ces années.

Mes parents, pour leurs soutiens sans faille, leurs présences, leurs patientes et pour m'avoir appris à toujours aller de l'avant.

Mes amis et mes amis de la promotion, pour tout ce vous m'apportez chaque jour.

# 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>VII</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b>	<b>IX</b>
<b>LEXIQUE</b>	<b>X</b>
<b>TITRE ET RESUME</b>	<b>XI</b>
<b>TITLE AND ABSTRACT</b>	<b>XIII</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>1 PREMIERE PARTIE : GENERALITES</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Le déclenchement artificiel du travail</b>	<b>2</b>
1.1.1 Généralités	2
1.1.2 Les indications	2
1.1.3 Les contre-indications	3
1.1.4 Les risques possibles	3
<b>1.2 Les différentes méthodes de déclenchements</b>	<b>4</b>
1.2.1 Les méthodes mécaniques	4
1.2.2 Les autres méthodes	5



1.2.3	Les méthodes médicamenteuses	6
<b>1.3</b>	<b>Le misoprostol</b>	<b>7</b>
1.3.1	Généralités	7
1.3.2	Utilisation	7
1.3.3	Conditions d'utilisations	8
1.3.4	Le misoprostol et les autres méthodes	10
<b>2</b>	<b>SECONDE PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Hypothèses et Objectif de l'étude</b>	<b>13</b>
2.1.1	Objectif de l'étude	13
2.1.2	Hypothèses	13
<b>2.2</b>	<b>Matériels et méthode</b>	<b>13</b>
2.2.1	Type d'étude	13
2.2.2	Population de l'étude	14
2.2.3	Recueil de données	15
<b>2.3</b>	<b>Résultats</b>	<b>17</b>
2.3.1	Caractéristiques de la population	17
2.3.2	Indication de la maturation cervicale	19
2.3.3	Le mode d'accouchement	20
2.3.4	Morbidité maternelle et néonatale	21
2.3.5	Morbidité materno-fœtales en fonction du nombre de comprimés reçus	22
<b>3</b>	<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION</b>	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>Principaux résultats de l'étude et revue de la littérature</b>	<b>25</b>
3.1.1	Description de la population	25
3.1.2	La maturation cervicale	26
3.1.3	Les conséquences en salle de naissance	26
3.1.4	Le mode d'accouchement	27
3.1.5	La morbidité materno-fœtale	28
<b>3.2</b>	<b>Points forts de l'étude</b>	<b>30</b>
<b>3.3</b>	<b>Limites et biais</b>	<b>30</b>

<b>3.4 Confrontation aux hypothèses</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>33</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>38</b>

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1. Caractéristiques générales de la population .....</b>	<b>19</b>
<b>Tableau 2. Le mode d'accouchement .....</b>	<b>20</b>
<b>Tableau 3. Répartitions et indications des césariennes .....</b>	<b>21</b>
<b>Tableau 4. La morbidité maternelle et néonatale .....</b>	<b>22</b>
<b>Tableau 5. Les caractéristiques générales de la population en fonction du nombre de comprimés .....</b>	<b>23</b>
<b>Tableau 6. Les conséquences maternelles et néonatales en fonction du nombre de comprimés .....</b>	<b>24</b>



## Liste des figures

<b>Figure 1. Répartition de la parité dans l'échantillon .....</b>	<b>17</b>
<b>Figure 2. Répartition des indications de maturation .....</b>	<b>19</b>

## Liste des annexes

Annexe I : Evaluation de la maturation du col utérin selon le score de Bishop..... 38

# Lexique

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**CNGOF** : Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français

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

**FDA** : Food and Drugs Administration

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

**PGE1** : Prostaglandine E1

**PGE2** : Prostaglandine E2

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

**ARCF** : Anomalies du Rythme Cardiaque Fœtal

**SA** : Semaine d'Aménorrhée

**RR** : Risque Relatif

**IC** : Intervalle de Confiance

**OR** : Odd Ratio

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

## Titre et résumé

Les issues maternelles et fœtales d'une prolongation de la maturation cervical par misoprostol 25µg jusqu'à 48 heures.

**Objectifs :** Comparer les issues maternelles et fœtales de la prolongation à 48 heures de la maturation cervicale par misoprostol 25µg au troisième trimestre sur un fœtus vivant par rapport à 24 heures de maturation.

**Matériel et méthodes :** Une étude comparative et rétrospective a été réalisée au Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy Saint-Germain-en-Laye. Dans le premier groupe, le misoprostol est utilisé avec une posologie de 25µg en intra-vaginal renouvelable toutes les 4 heures et la dose maximale est de 100µg. Au bout de 24 heures, un déclenchement avec de l'ocytocine sera systématiquement proposé et ceci indépendamment du score de Bishop. Dans le deuxième groupe, la même posologie est utilisée. Si après les 24 heures de maturation, le score de Bishop est toujours inférieur à 6, il y a une prolongation de la maturation jusqu'à 48 heures.

**Résultats :** Cent quatre-vingt-seize patientes sont incluses dans l'étude : 124 ont reçu le misoprostol pendant 24 heures et 72 ont reçu le misoprostol pendant 48 heures. Le taux de césarienne entre le groupe maturation 24 heures et maturation 48 heures n'est pas significativement différent (respectivement, 28.3% et 26.4%,  $p=0.86$ ). Le taux d'hémorragie du post-partum immédiat n'est pas significativement différent entre le groupe maturation 24 heures et le groupe maturation 48 heures (respectivement, 4.8% versus 4.2%,  $p=1$ ). En ce qui concerne les conséquences néonatales, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Le taux d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie entre le groupe « maturation 24 heures » et « maturation 48 heures » est respectivement de 4% versus 1.3%,  $p=0.42$ ; le taux de pH inférieur à 7,10 à la naissance est respectivement de 2.4% versus 4.1%,  $p=0.66$ ; le taux de transfert en service de réanimation néonatale est respectivement de 2.4% versus

6.9%,  $p=0.14$ ; le taux d'inhalation méconiale est respectivement de 1.6% versus 0%,  
 $p=0.53$ .

**Mots-clés :** misoprostol, déclenchement du travail, maturation cervicale, issues  
maternelles, issues néonatales.

## Title and Abstract

The maternal and neonatal outcomes of an extension of cervical ripening with misoprostol 25 µg until 48 hours

**Objectives :** To compare the maternal and neonatal outcomes of the extension of intravaginal misoprostol 25 µg for cervical ripening at 48 hours to 24 hours.

**Methods :** A comparative and retrospective study has been realized to the CHI Poissy Saint-Germain-en-Laye. In the first group, the misoprostol is used with a posology of 25µg every four hours to a maximum of four doses. At the end of the 24 hours, the induction of labor with oxytocine is realized. In the second group, the same posology is used. If after 24 hours of cervical ripening, the score of bishop is still lower than 6, there is an extension of the cervical ripening till 48 hours.

**Results and conclusion :** A hundred and ninety-six patients are included in the study : 124 received the misoprosol during 24 hours and 72 received the misoprostol during 48 hours. The rate of caesarian is not significantly different between the two groups (28.3% versus 26.4%,  $p=0.86$ ). The rate of postpartum hemorrhage isn't significantly different (4.8% versus 4.2%,  $p=1$ ). The neonatal outcomes are not significantly different between the two groups. The low 5-minutes Apgar score ( $<7$ ) between « cervical ripening 24 hours » and « cervical ripening 48 hours » is respectively 4 % versus 1.3 %,  $p=0.42$ ; the pH lower than 7.10 in the birth is respectively 2.4 % versus 4.1 %,  $p=0.66$ ; the admission to neonatal intensive care unit is respectively 2.4 % versus 6.9 %,  $p=0.14$ ; the meconium aspiration syndrome is respectively 1.6 % versus 0 %,  $p=0.53$ .

The maternal and neonatal outcomes are not significantly different between the two groups.

**Keywords :** misoprostol, induction of labor, cervical ripening, maternal outcomes, neonatal outcomes

# Introduction

Le déclenchement artificiel du travail est une intervention médicale permettant d'induire le travail avant son apparition spontanée.

Depuis plusieurs années, le nombre de déclenchement artificiel du travail a augmenté en raison de l'augmentation du nombre des indications. En 1981, il y avait 10,4% de déclenchement puis en 2010, on passe à 22,6%. (1) (2) (3).

Si les conditions sont favorables, le déclenchement se fera par l'administration d'ocytocine (Syntocinon®) par voie veineuse.

En revanche si les conditions locales sont défavorables, une maturation cervicale devra être réalisée au préalable.

Pour la maturation cervicale, la méthode hormonale par utilisation de prostaglandines comme le dinoprostone (Propess®, Prostin®) ou le misoprostol (Cytotec®) est la plus couramment utilisée. Il existe aussi une méthode mécanique comme la sonde de Foley qui est peu utilisée en France.

Pour les méthodes naturelles comme l'homéopathie ou l'acupuncture, les données disponibles à ce jour, ne permettent pas de conclure sur leur efficacité dans l'induction du travail.

Le misoprostol n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pour l'utilisation en service de gynécologie et d'obstétrique. Cependant, l'application du Cytotec® dans le cadre de la maturation cervicale a montré certains avantages.

Nous allons détailler dans cette première partie les différentes méthodes d'induction du travail, leurs avantages et leurs inconvénients.

# 1 Première partie : Généralités

## 1.1 Le déclenchement artificiel du travail

### 1.1.1 Généralités

Le déclenchement artificiel du travail est une intervention médicale permettant l'initiation du travail avant son apparition spontanée. Celui-ci induit l'apparition de contractions utérines, permettant l'effacement et la dilation du col conduisant à l'accouchement.

On parle de déclenchement réussi lorsque l'accouchement se fait par voie basse dans les 24 à 48 heures, dans le cas contraire on parle d'échec de déclenchement. La décision de déclenchement artificiel du travail est toujours prise par un obstétricien après avoir informé la patiente des modalités et des risques possibles.

En France, le déclenchement du travail est fréquent chez la femme enceinte et en constante augmentation depuis les années 1980, avec un taux de 22,6% en 2010 (3).

### 1.1.2 Les indications

L'indication de déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée peut être médicale ou non médicale. (4)

Les indications médicales pour un déclenchement ou une maturation sont :

- soit maternelles : dépassement du terme, rupture prématurée des membranes, diabète, hypertension artérielle et pré-éclampsie, antécédents d'accouchement rapide (inférieur à 2 heures)
- soit fœtales : suspicion de macrosomie, retard de croissance intra-utérin, grossesse gémellaire.





Il existe d'autres indications fœtales (malformations) ou maternelles (cancers, néphropathies, cardiopathies, infections) pouvant nécessiter un déclenchement artificiel.

Les indications non médicales de déclenchements correspondent au déclenchement de convenance décidé entre l'obstétricien et la patiente. Mais celui-ci peut être réalisé seulement si (5) :

-Les conditions cervicales sont favorables (score de bishop>7) (ANNEXE I)

-On connaît le terme précis (au moins 39 SA)

-L'utérus est non cicatriciel

La patiente doit être correctement informée des risques possibles.

### **1.1.3 Les contre-indications**

Le déclenchement artificiel du travail ne doit pas être pratiqué lorsqu'il y a une contre-indication absolue au travail ou à l'accouchement par voie basse comme par exemple la présence d'un placenta praevia recouvrant, une présentation du fœtus anormale (transverse), les anomalies du rythme cardiaque fœtale sévères.

Il y a des contre-indications relatives au déclenchement artificiel qui peuvent être protocoles dépendant comme la grande multiparité (supérieur à 5 enfants), la présentation du siège et l'antécédent de césarienne. Le risque de rupture utérine est augmenté lors de l'utilisation de prostaglandines sur les utérus cicatriciels. (5)

### **1.1.4 Les risques possibles**

Le déclenchement artificiel du travail peut être associé à un risque accru de césarienne, d'extraction instrumentale, d'hypertonie utérine, d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, de procidence du cordon lors de la rupture artificiel des membranes,

d'une rupture utérine, de chorioamniotite, d'une prématurité induite par erreur de terme et d'un échec de déclenchement. (5)

## **1.2 Les différentes méthodes de déclenchements**

### **1.2.1 Les méthodes mécaniques**

#### **1.2.1.1 L'amniotomie**

L'amniotomie, appelée aussi rupture artificielle des membranes, peut aussi être pratiquée pour déclencher artificiellement le travail, mais il a été montré que la durée du travail était plus courte lorsque cette méthode était associée à l'utilisation d'ocytocine. Les données sur l'utilisation de l'amniotomie seul sont insuffisantes pour conclure de son efficacité (6).

En cas de perfusion d'ocytocine, l'Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de pratiquer l'amniotomie dès que possible.

#### **1.2.1.2 Le décollement des membranes**

Le décollement des membranes est une méthode non médicamenteuse. Pour être réalisé, les membranes doivent être intactes et le col doit être perméable. Elle consiste à introduire un doigt dans le col de l'utérus et à faire le tour de manière plus ou moins profonde.

Il peut être proposé pour un déclenchement sans indication médicale urgente.

Le décollement des membranes peut déclencher le travail dans les 48 heures. (7)

#### **1.2.1.3 . La sonde de Foley**

C'est une méthode mécanique. Pour provoquer la maturation cervicale, on introduit une sonde de Foley dans le canal intra-cervical jusqu'à ce qu'elle dépasse l'orifice interne et on gonfle ensuite le ballonnet avec 30 à 60 ml d'eau.



Elle agit en provoquant une dilatation du col par des pressions mécaniques et une augmentation de la production des prostaglandines naturelles.

Une étude menée au Pays-Bas entre février 2009 et mai 2010, comparant l'utilisation de la sonde de Foley à l'utilisation d'un gel de prostaglandines (PGE2). Elle a inclus 824 patientes, 412 ont eu un déclenchement par la sonde Foley et 412 par PGE2. Elle a démontré que cette technique ne réduit pas le taux de césarienne (23% avec sonde Foley vs 20% avec PGE2,  $p=0.38$ ). Le risque d'hypertonie utérine (respectivement, 2% vs 3%,  $p=0.36$ ) et la morbidité materno-fœtale étaient les mêmes entre les deux méthodes.

L'effet de cette technique est limité à la dilatation mécanique du col ce qui conduit à un travail plus long (29 heures, IC95%:15-35 vs 18 heures, IC95% :12-33) et une consommation plus importante d'ocytocine (86% vs 59%,  $p<0.001$ ). (8)

## **1.2.2 Les autres méthodes**

### **1.2.2.1 L'acupuncture**

L'acupuncture correspond à l'insertion de fines aiguilles dans des points spécifiques du corps.

Une étude incluant 212 femmes a été réalisée pour démontrer les effets de l'acupuncture sur l'induction du travail. Les femmes ayant bénéficiées de l'acupuncture ont moins recours aux autres méthodes d'induction (RR=1.45, IC95% de 1.08 à 1.9). Les preuves concernant l'efficacité de cette technique dans le déclenchement du travail sont limités et ne permet pas de conclure sur l'intérêt de son utilisation. (9)

### **1.2.2.2 Les rapports sexuels**

En 2006, l'étude de *Tan* cherche à déterminer l'incidence des rapports sexuels sur le déclenchement du travail. Il a montré que chez les femmes qui avaient une activité sexuelle régulière il y avait moins de grossesse prolongée. (10)

### **1.2.3 Les méthodes médicamenteuses**

#### **1.2.3.1 L'ocytocine**

D'une manière générale, le déclenchement médicamenteux se fait par l'administration d'ocytocine (Syntocinon®) par voie veineuse, celui-ci entraînant la survenue de contractions utérines et par conséquent des modifications cervicales. Mais l'utilisation d'ocytocine est effectuée seulement si le col est favorable (Score de Bishop >7). (ANNEXE I)

Sur un col défavorable, l'ocytocine n'est plus la molécule de référence car elle augmente le nombre de femmes dont le col est inchangé après 12 à 24 heures comparée au PGE2 qui passe de 9,2% à 23,8%. (11)

L'HAS recommande de commencer la perfusion d'ocytocine à 2,5 milli-unités par minute et d'augmenter toutes les 20 à 30 minutes. La dose maximum est de 20 milli-unités par minute.

#### **1.2.3.2 Les prostaglandines**

Sur un col défavorable (score de Bishop <6), on procédera d'abord à une maturation du col de l'utérus avant d'utiliser l'ocytocine.

La maturation cervicale correspond à l'administration de prostaglandines. Il existe la dinoprostone (PGE2) et le misoprostol (PGE1), plus connu sous le nom de Cytotec®.

#### **1.2.3.3 La dinoprostone (PGE2)**

La PGE2 a une action sur le muscle lisse et peut induire des contractions utérines. La dinoprostone se présente sous forme de gel intra-vaginal (Prostine®) ou de dispositif intra-vaginal (Propess®).

La Prostin® est un gel de 1 ou 2mg de dinoprostone qui s'insère dans le cul de sac vaginal postérieur. Il peut être renouveler toutes les 6 heures et seulement 3 fois.

Le Propess® est un dispositif intra-vaginal de 10 mg de dinoprostone qui libère une dose de 0,8mg/h lorsqu'il est en contact avec l'humidité. Lors de son utilisation, il est inséré dans le cul de sac postérieur. On peut le laisser en place pendant 24 heures et en replacer un après ce délai si les conditions cervicales sont toujours défavorables.

En cas de déclenchement par prostaglandines E2, l'HAS recommande de surveiller l'activité utérine et le rythme cardiaque fœtal 20 minutes avant la pose et pendant les 2 heures qui suivent. Si il n'y a pas d'anomalies, cette surveillance peut être intermittente jusqu'au début du travail. (4)

## **1.3 Le misoprostol**

### **1.3.1 Généralités**

Le misoprostol est un analogue synthétique de la PGE1. Il a plusieurs avantages comme la rapidité d'action, plusieurs voies d'administration ainsi qu'un coût faible. Il peut être conservé à température ambiante.

### **1.3.2 Utilisation**

Le misoprostol est un médicament anti-ulcéreux utilisé pour traiter les ulcères d'estomac et du duodénum.

Il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'utilisation en gynécologie-obstétrique mais il est employé dans les interruptions volontaires et médicales de grossesses, la prise en charge des fausses couches, le traitement des hémorragies du post-partum et depuis les années 1990, il est également utilisé dans le déclenchement du travail. (12)



L'agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié en 2013 une mise en garde sur les risques possibles lors de l'utilisation du Cytotec® dans le déclenchement du travail : « 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. » (13)

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a publié un état de lieux sur l'utilisation du misoprostol en 2013 et propose le misoprotol à dose de 25 µg toutes les 3 à 6 heures sur un col défavorable comme une alternative à la dinoprostone. (14)

Aux Etats-Unis, l'US Food and Drugs Administration (FDA), a approuvé l'utilisation du Cytotec ® dans la maturation cervicale et l'induction du travail. (15)

### **1.3.3 Conditions d'utilisations**

#### **1.3.3.1 Voies d'administrations**

Différentes voies d'administrations existent pour le misoprostol : la voie orale, vaginale, sublinguale, buccale ou rectale.

Lorsqu'il est utilisé pour la maturation cervicale, le misoprostol peut être administré par voie oral, sublinguale ou vaginale.

Plusieurs auteurs ont étudiés l'application intra-vaginale du misoprostol. Le premier fut Margulies en 1992 qui a utilisé le misoprostol intra-vaginal à la dose initiale de 50 µg répétée en le comparant à la perfusion d'ocytocine. L'étude a inclut 153 patientes, 78 ont reçu le misoprostol et 75 ont eu la perfusion d'ocytocine. L'impact sur la mortalité périnatal n'était pas différent entre les deux groupes (0/77 vs 0/75). (16)(17) Puis *Fletcher* en 1993 a réalisé une étude randomisée en double aveugle avec un placebo contre une dose de 100 µg de misoprostol. L'impact sur la morbidité néonatal n'était pas significativement différent entre les deux groupes (0/24 vs 0/21) (18)



Une étude a montré que le misoprostol est mieux absorbé par voie vaginale comparée à la voie orale ou rectale (19).

Sur la base de l'enregistrement des contractions utérines, la voie sublinguale provoque une contractilité similaire à l'administration vaginale. (20)

### **1.3.3.2 Dosage et surveillance pour la maturation cervicale**

Il est recommandé d'administrer 25µg par voie vaginale toutes les 4 à 6 heures, ce dosage est efficace et sans taux élevé d'hyperstimulation utérine (21).

Une surveillance du rythme cardiaque fœtale doit être effectuée 20 minutes avant la pose du Cytotec® et a continué 4 heures après.

Il n'y pas d'interactions médicamenteuses connues avec le misoprostol.

Le misoprostol a des effets gastro-intestinaux tels que la diarrhée, les vomissements, les douleurs abdominales et les nausées.

### **1.3.3.3 Effets secondaire possibles**

Le Cytotec® est contre-indiqué chez les femmes présentant une allergie aux prostaglandines (22).

Il peut induire une hypercinésie avec ou sans anomalies du rythme cardiaque fœtal. (23)

Chez des femmes n'ayant pas d'utérus cicatriciel, des cas de ruptures utérines ont été décrit. (24)(25)

L'étude de *Wing* visait à comparer l'utilisation de misoprostol à celle de l'ocytocine chez des femmes ayant un antécédent de césarienne. Celle-ci a dû être arrêtée précocement car deux cas de ruptures utérines sont survenus sur les 17 patientes qui ont reçu du misoprostol (26).

De ce fait, l'utilisation de misoprostol n'est pas recommandée chez les femmes ayant un utérus cicatriciel.



Il y a une augmentation de liquide amniotique méconial avec l'utilisation de misoprostol. Dans une revue de la littérature, Le risque relatif était de 1.4, avec un intervalle de confiance à 95% de 1.1 à 1.8. (27)

### **1.3.4 Le misoprostol et les autres méthodes**

#### **1.3.4.1 Le misoprostol et l'ocytocine**

Un essai randomisé avait pour but de comparer le taux d'accouchement voie basse lors de l'utilisation de misoprostol ou d'ocytocine. Dans cet essai, 163 femmes ont reçu de l'ocytocine et 164 ont reçu de l'ocytocine. Il montre que le taux d'accouchement voie basse est similaire dans les deux groupes (87% dans le groupe ocytocine vs 81% dans le groupe misoprostol). L'induction du travail est plus longue avec le dans le groupe misoprostol, par rapport au groupe ocytocine (16.3 vs 13.1 heures,  $p=0.005$ ). Il n'y a pas eu de différences observées dans les complications maternelles ou néonatales entre les deux groupes. (28)

#### **1.3.4.2 Le misoprostol et la sonde de Foley**

Une étude de 2013 compare le misoprostol à la sonde de Foley. La durée totale du travail ne serait pas significativement différentes chez les femmes qui ont reçu le misoprostol par rapport à celles qui ont reçu la sonde de Foley (respectivement, 12 vs. 14.2 heures,  $p=0.19$ ) Cependant, avec le misoprostol, la phase de latence (jusqu'à 4cm) est significativement plus longue (respectivement 5.6 vs 3.4 heures,  $p<0.01$ ) et la phase active significativement plus rapide (respectivement, 3.6 vs 6.3 heures,  $p<0.01$ ). (29)

#### **1.3.4.3 Le misoprostol et les placebos**

En 2010, une revue de la Cochrane a été publiée et avait pour but de déterminer les effets du misoprostol par voie vaginale dans la maturation cervicale à terme. Elle a montré que par rapport à un placebo, le Cytotec® permet plus





d'accouchement par voie basse dans les 24 heures (RR=0,51, IC95% de 0,37 à 0,71) mais le nombre d'anomalies du rythme cardiaque fœtal et d'hyperstimulations utérines est augmentés (RR=3,52 ; IC95% de 1,78 à 6,99). (21)

#### **1.3.4.4 Le misoprostol et la dinoprostone**

Dans la même revue de la Cochrane de 2010, il a été montré que par rapport au dinoprostone, le misoprostol est associé à un nombre diminué d'utilisation de l'analgésie péridurale et d'échec d'accouchement par voie basse dans les 24 heures (RR=0.77, IC95% de 0.66 à 0.89) mais à un nombre augmenté d'hyperstimulation utérine (RR=1.43, IC95% de 0.97 à 2.09). De plus, avec le misoprostol il y a moins d'utilisation d'ocytocine (RR=0.68, IC95% de 0.61 à 0.76) mais une augmentation de liquide méconial ou teinté (RR=1.35, IC95% de 1.13 à 1.61).

Enfin, l'utilisation d'une faible quantité de misoprostol comparé à des doses plus élevées provoque moins d'hyperstimulations utérines (RR=0.60, IC95% de 0.47 à 0.76) mais nécessite plus d'utilisation d'ocytocine (RR=1.39, IC95% de 1.15 à 1.67). (21)

Les auteurs ont donc conclut que l'utilisation du misoprostol par voie vaginal à des doses supérieures à 25 microgrammes toutes les quatre heures était plus efficace que les autres méthodes d'induction du travail mais avec une augmentation de l'hyperstimulation utérine. Des doses plus faible sont aussi efficace et avec les mêmes risques que les méthodes classiques.

Un essai randomisé réalisé au CHI de Poissy en 2001 avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité du misoprostol 50 microgrammes en intra vaginal au gel de Prostine ® (dinoprostone). Cette étude a conclu que l'induction du travail avec le misoprostol était plus rapide par rapport au dinoprostone (RR=1.19, IC95% de 1.01 à 1.40) mais que l'utilisation du misoprostol pouvait être inquiétante chez les nourrissons fragiles. Si l'indication de la maturation est non-fœtale, l'utilisation du misoprostol devrait être préférée à celle du dinoprostone. (30)

Le misoprostol à la dose de 25 microgrammes semble montrer certains avantages par rapport aux autres méthodes.

Cependant, dans les recommandations de l'HAS, du National Institute for health and Clinical Excellence (NICE), de l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) et de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC), sur le déclenchement du travail, aucune mention n'est faite concernant la durée optimale de la phase de maturation cervicale.

Ce qui m'a conduit à la question suivante : Quelles différences constate-t-on sur les issues maternelles et fœtales lors d'une maturation cervicale avec 24 heures de misoprostol 25µg et lors d'une maturation avec 48 heures de misoprostol 25 µg ?

## **2 Seconde partie : Présentation de l'étude**

### **2.1 Hypothèses et Objectif de l'étude**

#### **2.1.1 Objectif de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est d'analyser les issues maternelles et néonatales lors d'une maturation cervicale avec un jour de misoprostol 25µg et lors d'une maturation avec deux jours de misoprostol 25 µg, au Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye (CHIPS).

#### **2.1.2 Hypothèses**

1. La prolongation de la phase de maturation à 48 heures avec du misoprostol 25µg induit de moins bonnes issues :

-Maternelles : augmentation du taux de césarienne

-Fœtales : Apgar à 5 minute de vie <7, pH<7.10, plus de transfert en service de réanimation néonatal et plus d'inhalation méconiale.

2. La prolongation de la phase de maturation à 48 heures avec du misoprostol 25µg induit des issues maternelles et fœtales similaire par rapport à 24 heures de maturation.

### **2.2 Matériels et méthode**

#### **2.2.1 Type d'étude**

L'étude comparative, rétrospective et unicentrique repose sur une étude de dossiers obstétricaux.



## 2.2.2 Population de l'étude

Deux groupes ont été constitués :

- Un essai randomisé à été réalisé au CHIPS, cette étude appelé « Cytopro » a pour but de comparer le Cytotec® au Propess®. Les patientes doivent signer un consentement pour y participer. Suite au tirage au sort, les patientes reçoivent pour leur maturation soit du Cytotec® soit du Propess®. Le Cytotec® est utilisé avec une posologie de 25µg en intra-vaginal renouvelable toutes les 4 heures et la dose maximale est de 100 microgrammes.

Au bout de 24 heures, un déclenchement avec de l'ocytocine sera systématiquement proposé et ceci indépendamment du score de Bishop. Les dossiers obstétricaux étudiés sont ceux des patientes appartenant au bras Cytotec® de janvier 2012 à septembre 2014.

- A partir de décembre 2014, les patientes qui ont refusées de participer à l'essai randomisé « Cytopro » ont été incluses dans un nouveau protocole : prolongation de la maturation cervicale par Cytotec® 25µg en intra-vaginal pendant 48 heures si le score de Bishop est toujours inférieur à 6 après 24 heures. Le Cytotec® est utilisé avec une posologie de 25µg en intra-vaginal renouvelable toutes les 4 heures et la dose maximale est de 100 microgrammes par jour. Les dossiers obstétricaux ont été étudiés de décembre 2014 jusqu'à avril 2015.

### 2.2.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion à l'étude sont les suivants :

- Indication médicale de déclenchement du travail
- Âge gestationnel supérieur ou égal à 37 semaines d'aménorrhée
- Grossesse monofoetale
- Score de Bishop inférieur à 6
- Présentation céphalique
- Nombre de contractions par 10 minutes inférieur à 3



- Utérus non cicatriciel
- Absence d'anomalie du rythme cardiaque fœtal

### **2.2.2.2 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion de l'étude sont les suivants :

- Antécédents de césarienne
- Âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée
- Contre-indications à un accouchement voie basse
- Grossesses multiples
- Score de Bishop <6
- Présentation non céphalique
- Présence d'anomalies du rythme cardiaque fœtal
- Mort fœtal in utéro

### **2.2.3 Recueil de données**

Le recueil de données a été réalisé sur informatique à l'aide d'un tableur Excel. Il a été recueilli différentes données maternelles, obstétricales et néonatales pour chaque maturation par misoprostol :

Les données maternelles et obstétricales suivantes :

- La date de naissance
- L'âge
- La taille
- Le poids
- L'indice de masse corporelle.
- La gestité
- La parité
- La date de l'accouchement

Les données sur la maturation :

- L'indication de la maturation

- La date de l'initiation de la maturation et l'heure de pose du premier Cytotec®
- Le nombre de comprimé de Cytotec® reçus
- Le score de Bishop au début de la maturation
- Le score de Bishop à l'arrivée en salle de naissance

Les données sur le travail en salle de naissances suivantes :

- La date et l'heure de l'accouchement
- La durée du travail
- La couleur du liquide amniotique
- L'utilisation de l'ocytocine
- La voie d'accouchement (voie basse spontanée, voie basse instrumentale, césarienne)
- L'indication de l'extraction instrumentale (ARCF, non progression de la présentation, contre-indication aux efforts expulsifs)
- L'indication de la césarienne (échec de déclenchement, ARCF, non progression de la présentation, stagnation de la dilatation)
- Présence ou non d'une hémorragie du post-partum immédiat (HPPI)

Les données néonatales suivantes:

- L'Apgar à 5 minutes
- Le pH
- Le poids de naissance
- La présence d'un transfert en réanimation néonatale
- La présence d'inhalation méconiale

## 2.3 Résultats

Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel de statistique « R ».

L'étude comporte au total 196 patientes :

-dans le groupe qui a reçu du misoprostol pendant 24 heures il y a 124 patientes.

-dans le groupe qui a reçu du misoprostol pendant 48 heures il y a 72 patientes.

La parité n'est pas significativement différente entre les deux groupes:  $p=0.52$ .

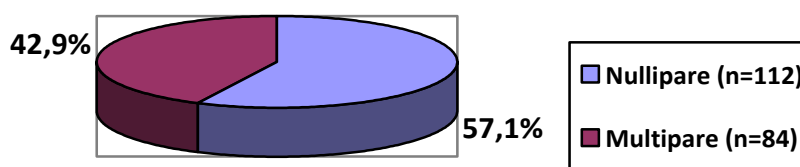


Figure 1. Répartition de la parité dans l'échantillon

### 2.3.1 Caractéristiques de la population

Le tableau 1 décrit les caractéristiques générales du groupe « maturation 24 heures » et « maturation 48 heures » : l'âge, l'IMC, le poids du nouveau-né en grammes, le nombre de comprimés de Cytotec® utilisés, la dilatation cervicale à l'arrivée en salle de naissance, l'utilisation d'ocytocine et le délai entre le début de la maturation et l'accouchement.

	<b>Maturation Cytotec® 24h (N=124)</b>	<b>Maturation Cytotec® 48h (N=72)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age</b>			
moyenne	30.97	30.81	p=0.80
médiane (1 <sup>er</sup> Q-3 <sup>ème</sup> Q)	31 (28-34.25)	30 (27-35)	
	(N=124)	(N=69)	
<b>IMC</b>			
moyenne	25.42	25.30	p=0.83
médiane (1 <sup>er</sup> Q-3 <sup>ème</sup> Q)	23.85 (21.52-27.65)	23.75 (21.50-27.32)	
	(N=122)	(N=50)	
<b>Poids du nouveau-né (g)</b>			
moyenne	3263	3204	p=0.41
médiane (1 <sup>er</sup> Q-3 <sup>ème</sup> Q)	3300 (2868-3635)	3250 (2721-3645)	
	(N=124)	(N=72)	
<b>Nombre de comprimés utilisés</b>			
Moyenne	2.653	3.181	p=0.37
médiane (1 <sup>er</sup> Q-3 <sup>ème</sup> Q)	3 (2-4)	3 (2-4)	
	(N=124)	(N=72)	
<b>Dilatation (cm)</b>			
Moyenne	3.227	3.197	p=0.13
médiane (1 <sup>er</sup> Q-3 <sup>ème</sup> Q)	3(2-4)	3(2-3)	
	(N=110)	(N=71)	





### Utilisation d'ocytocine

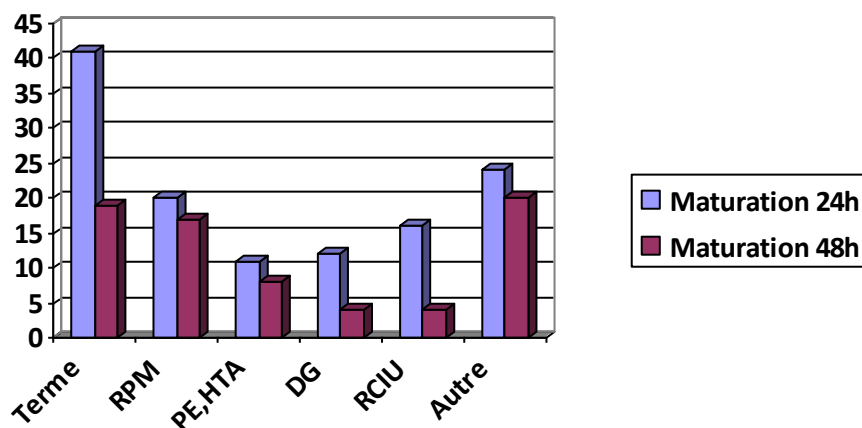
Effectif (%)	51(41.1%) (N=123)	41(56.9%) (N=68)	p=0.01
--------------	----------------------	---------------------	--------

Délai (min)			
Moyenne	1066	1434	p=0.02
Médiane (1 <sup>er</sup> Q-3 <sup>ème</sup> Q)	1012(665-1324) (N=111)	1224(773-2024) (N=67)	

**Tableau 1. Caractéristiques générales de la population**

### 2.3.2 Indication de la maturation cervicale

La figure 2 décrit les indications de la maturation dans le groupe « maturation 24 heures » et dans le groupe « maturation 48 heures ». Les principales indications sont le terme dépassé, la rupture prématurée des membranes (RPM), l'hypertension artérielle (HTA)/ pré-éclampsie (PE), le diabète gestationnel (DG), le retard de croissance intra-utérin (RCIU).



**Figure 2. Répartition des indications de maturation**

### 2.3.3 Le mode d'accouchement

Le tableau 2 décrit la voie d'accouchement : accouchement voie basse (AVB) spontanée, accouchement voie basse instrumental et césarienne.

	<b>Maturation Cytotec® 24h (N=124)</b>	<b>Maturation Cytotec 48h (N=72)</b>	<b>p</b>
<b>AVB spontané</b>			
<b>Effectif (%)</b>	62 (50%)	44 (61,1%)	p=0.14
<b>AVB instrumental</b>			
<b>Effectif (%)</b>	27 (21,7%)	9 (12,5%)	p=0.12
<b>Césarienne</b>			
<b>Effectif (%)</b>	35 (28,3%)	19 (26.4%)	p=0.86

**Tableau 2. Le mode d'accouchement**

Le tableau 5 décrit les indications de césarienne : échec de déclenchement, anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF), non descente de la présentation et stagnation de la dilatation.

	<b>Maturation Cytotec® 24h (N=35)</b>	<b>Maturation Cytotec® 48h (N=19)</b>
<b>Echec de déclenchement</b>		
Effectif (%)	5(14.3%)	2 (10.5%)
<b>ARCF</b>		
Effectif (%)	21(60%)	11 (57.9%)
<b>Non progression</b>		
Effectif (%)	3 (8.6%)	3 (15.8%)
<b>Stagnation de la dilatation</b>		
Effectif (%)	6 (17.1%)	3 (15.8%)

**Tableau 3. Répartitions et indications des césariennes**

### **2.3.4 Morbidité maternelle et néonatale**

Le tableau 6 décrit la morbidité maternelle (hémorragie du post-partum immédiat) et les conséquences néonatales : le nombre d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes de vie, le nombre de pH inférieur à 7,10 à la naissance, le nombre de transfert en service de réanimation néonatale et présence d'une inhalation méconiale.

	<b>Maturation Cytotec® 24h (N=124)</b>	<b>Maturation Cytotec® 48h (N=72)</b>	<b>p-value</b>
<b>HPPI</b>			
Effectif (%)	6(4,8%) (N=124)	3(4.2%) (N=72)	p=1
<b>Apgar&lt;7 à 5min</b>			
Effectif (%)	5 (4%) (N=124)	1 (1.3%) (N=69)	p=0.42
<b>pH&lt;7,10</b>			
Effectif (%)	3 (2.4%) (N=115)	3 (4.1%) (N=65)	p=0.66
<b>Transfert en réa</b>			
Effectif (%)	3 (2.4%) (N=124)	5 (6.9%) (N=71)	p=0.14
<b>Inhalation méconiale</b>			
Effectif (%)	2 (1.6%) (N=124)	0 (N=72)	p=0.53

**Tableau 4. La morbidité maternelle et néonatale**

### **2.3.5 Morbidité materno-fœtales en fonction du nombre de comprimés reçus**

Dans l'ensemble de l'échantillon :

- 16 patientes ont reçu plus de 4 comprimés de Cytotec®
- 180 patientes ont reçu moins de 4 comprimés de Cytotec®



### 2.3.5.1 Caractéristiques de la population

Le tableau 7 décrit les caractéristiques de la population générale dans le groupe « maturation avec plus de 4 comprimés » et dans le groupe « maturation avec moins de 4 comprimés ».

	<b>Maturation Cytotec® &lt;4cp (N=180)</b>	<b>Maturation Cytotec® &gt;4cp (N=16)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age</b>			
moyenne	30.76	32.67	p=0.36
médiane (1 <sup>er</sup> Q-3 <sup>ème</sup> Q)	30 (27-35)	33 (27.5-35)	
<b>IMC</b>			
moyenne	25.25	27.14	p=0.04
médiane (1 <sup>er</sup> Q-3 <sup>ème</sup> Q)	23.40 (21.27-27.55)	23.45 (24.18-28.40)	
<b>Poids de naissance (g)</b>			
moyenne	3249	3161	p=0.80
médiane (1 <sup>er</sup> Q-3 <sup>ème</sup> Q)	3280 (2845-3645)	3365 (2809-3545)	

**Tableau 5. Les caractéristiques générales de la population en fonction du nombre de comprimés**

### 2.3.5.2 Les conséquences maternelles et néonatales

Le tableau 8 décrit les conséquences maternelles et néonatales.

	<b>Maturation Cytotec® &lt; 4cp (N=180)</b>	<b>Maturation Cytotec® &gt; 4cp (N=16)</b>	<b>p-value</b>
<b>AVB spontané</b>			
Effectif (%)	98 (54.5%)	8 (50%)	p=0.69
<b>AVB instrumental</b>			
Effectif (%)	33 (18.3%)	3 (18.7%)	p=0.40
<b>Césarienne</b>			
Effectif (%)	49 (27.2%)	5 (31.3%)	p=0.74
<b>HPPI</b>			
Effectif (%)	8 (4.4%)	1 (6.2%)	p=0.53
<b>Apgar&lt;7 à 5min</b>			
Effectif (%)	6 (3.3%)	0	p=1
<b>pH&lt;7,10</b>			
Effectif (%)	5 (2.7%)	1 (6.2%)	p=0.52
<b>Transfert en réa</b>			
Effectif (%)	7 (3.8%)	1 (6.2%)	p=0.15
<b>Inhalation méconiale</b>			
Effectif (%)	2 (1.1%)	0	p=0.53

**Tableau 6. Les conséquences maternelles et néonatales en fonction du nombre de comprimés**

## 3 Troisième partie : Discussion

### 3.1 Principaux résultats de l'étude et revue de la littérature

#### 3.1.1 Description de la population

Dans le groupe maturation 24 heures et dans le groupe maturation 48 heures, il n'y pas de différence significative entre l'âge (respectivement, 30.97 ans versus 30.81 ans,  $p=0.80$ ), l'IMC (respectivement, 25.42 versus 25.30,  $p=0.83$ ) et le poids du nouveau-né (respectivement, 3263g vers 3204g,  $p=0.41$ ).

Cependant, nous avons aussi séparé notre échantillon avec d'un côté les patientes qui ont reçu plus de 4 comprimés de Cytotec® et de l'autre les patientes qui ont reçu moins de 4 comprimés de Cytotec®.

On observe que dans le groupe « plus de 4 comprimés de Cytotec® », l'indice de masse corporelle est significativement augmenté par rapport au groupe « moins de 4 comprimés de Cytotec® » (respectivement, 27.14 versus 25.25,  $p=0.04$ ).

Sur les 16 patientes incluses dans le groupe « plus de 4 comprimés de Cytotec® », neuf d'entre elles ont un IMC supérieur à 25.

Une étude visant à observer les effets de l'obésité maternelle sur la maturation cervicale par misprostol en intra-vaginal a été réalisée en 2009. Elle a montré que chez les femmes ayant un IMC supérieur à 30, le délai entre le début de la maturation et l'accouchement était significativement augmenté par rapport aux femmes qui ont un IMC inférieur à 30 (respectivement, 24.9 heures versus 22.7 heures,  $p < 0.001$ ). (31)

Cette étude rejoint nos résultats, les patientes ayant un IMC supérieur à 25 auraient besoin de plus de comprimés de Cytotec® dans le cadre d'une maturation cervicale par rapport aux patientes qui ont un IMC inférieur à 25.



### 3.1.2 La maturation cervicale

On observe qu'en moyenne entre le groupe maturation pendant 24 heures et le groupe maturation pendant 48 heures, le nombre Cytotec® administré n'est pas significativement différent ( respectivement, 2.653 versus 3.181,  $p=0.37$ ).

L'étude de *Wing et al.* compare la maturation cervicale par dinoprostone et misoprostol (25 microgrammes) en intra-vaginal. Il a montré que le taux mise en travail dans les 12 heures ou 24 heures était pas significativement différent entre les deux groupes (20.2% vs 19.4%,  $p=0.96$  – 51.5% vs 45.9%,  $p=0.50$ ). (32) De même *Gregson et al.* montre que le taux de mise en travail dans les 24 heures n'est pas significativement différent (69% vs 68%,  $RR=1(0.9-1.2)$ ). (33)

Dans notre étude ne nous comparons pas le misoprostol au dinoprostone. Cependant, nos résultats rejoignent leurs études sur le fait que la majorité des patientes se mettent en travail dans les 24 heures. Ceci explique donc le fait que le nombre de comprimé de Cytotec® administré n'est pas significativement différent entre les deux groupes.

Dans notre étude, la dilatation cervicale à l'arrivée en salle de naissance entre le groupe maturation 24 heures et maturation 48 heures n'est pas significativement différent (respectivement, 3.227 versus 3.17,  $p=0.13$ ). Les patientes ont reçu globalement la même dose de Cytotec®. Ceci explique le fait que la dilation à l'arrivée en salle de naissance soit similaire.

### 3.1.3 Les conséquences en salle de naissance

Au niveau des conséquences en salle de naissance, on note que le recours à l'utilisation d'ocytocine est significativement augmenté dans le groupe maturation 48h par rapport au groupe maturation 24h (respectivement, 56.9% vs 41.1%,  $p=0.01$ ).

Dans l'étude de *Hofmeyr and al.*, il a été montré qu'en comparaison à l'utilisation de dinoprostone, le misoprostol nécessite moins de recours à l'utilisation d'ocytocine. Cependant des doses faibles de misoprostol sont plus souvent associées à un





besoin d'utilisation d'ocytocine par rapport à des doses élevées. (21)  
Ceci est en accord avec l'étude de *Saxena and al.*. Elle démontre que lors de l'utilisation de misoprostol 50 microgrammes, il y a moins besoin d'ocytocine qu'avec le misoprostol 25 microgrammes ou le dinoprostone ( $p < 0.05$ ). (34)

L'augmentation de l'utilisation d'ocytocine dans le groupe maturation 48 heures peut s'expliquer par le fait que les patientes qui ont plus de 4 comprimés de Cytotec® (n=16) sont plus susceptibles de passer en salle de naissance avec un col défavorable.

Dans notre étude, le délai entre le début de la maturation cervicale et l'accouchement est significativement augmenté dans le groupe maturation 48h par rapport au groupe maturation 24h (respectivement, 1434 minutes versus 1066 minutes,  $p = 0.02$ ). C'est expliquer par le fait que dans le groupe maturation 48h, 16 patientes ont eu besoin de plus 4 comprimés de Cytotec® avant de passer en salle de naissance.

### **3.1.4 Le mode d'accouchement**

Le taux de césarienne entre le groupe maturation 24 heures et maturation 48 heures n'est pas significativement différent (respectivement, 28.3% et 26.4%,  $p = 0.86$ ).

Les indications de césariennes ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes. L'indication prédominante de césarienne est l'anomalie du rythme cardiaque foétale avec un taux de 60% dans le groupe maturation 24h et de 57.9% dans le groupe maturation 48 heures.

D'après le plan périnatal de 2010, le taux de césarienne est de 20.8% dans la population générale. (3)

Une étude compare le risque de césarienne chez les femmes qui se mettent en travail spontanée à celles dont le travail est induit. Elle a montré que le risque de césarienne est augmenté (IC95% de 2.7 à 4.5) chez les femmes qui subissent une maturation cervicale. (35)

Ceci peut expliquer que dans notre étude le taux de césarienne est plus élevé que dans la population générale.

Le taux d'extraction instrumentale n'est pas significativement différent entre nos deux groupes. Il est de 21.7% dans le groupe maturation 24 heures et de 12.5% dans le groupe 48 heures,  $p=0.12$ .

Le taux de césarienne entre le groupe « plus de 4 comprimés de Cytotec® » et « moins de 4 comprimés de Cytotec® » n'est pas significativement différent (respectivement, 31.3% versus 27.2%,  $p=0.74$ ).

L'étude de *Pevzner and al.* a montré un taux de césarienne après maturation cervical significativement augmenté chez les femmes qui ont un IMC supérieur à 30 par rapport aux femmes qui ont un IMC inférieur à 30 (respectivement, 39.9% versus 29.8.,  $p=0.002$ ). (31)

Même si dans notre étude, le taux n'est pas significativement augmenté, on observe un taux de césarienne supérieur dans le groupe « plus de 4 comprimés de Cytotec® ».

### **3.1.5 La morbidité materno-fœtale**

Le taux d'hémorragie du post-partum immédiat n'est pas significativement différent entre le groupe maturation 24 heures et le groupe maturation 48 heures (respectivement, 4.8% versus 4.2%,  $p=1$ )

On observe une proportion similaire à celui de la population générale : le taux d'hémorragie du post-partum immédiat concerne 5% des accouchements. (36)  
Une étude sur la morbidité maternelle associée à l'induction du travail a montré un taux d'hémorragie du post-partum augmenté par rapport aux femmes qui ne subissent pas de déclenchement. (37)

Dans notre étude, aucun cas de rupture utérine n'a été relevé.

Plusieurs études avaient recensées des cas de rupture utérine avec l'utilisation du misoprostol sur des utérus cicatriciels ou sur des utérus non cicatriciels. (25) (26)



(27).

Cependant, le faible nombre de patientes inclus dans notre étude ne nous permet pas de conclure sur cette complication.

En ce qui concerne les conséquences néonatales, parmi les critères relevés il n'y pas eu de différence significative entre les deux groupes.

Le taux d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie entre le groupe maturation 24 heures et maturation 48 heures est respectivement de 4% versus 1.3%,  $p=0.42$ .

Le taux de pH inférieur à 7,10 à la naissance entre le groupe maturation 24 heures et maturation 48 heures est respectivement de 2.4% versus 4.1%,  $p=0.66$ .

Le taux de transfert en service de réanimation néonatale entre le groupe maturation 24 heures et maturation 48 heures est respectivement de 2.4% versus 6.9%,  $p=0.14$ .

Le taux d'inhalation méconiale entre le groupe maturation 24 heures et maturation 48 heures est respectivement de 1.6% versus 0%,  $p=0.53$ .

Une étude comparant les effets secondaires du misoprostol par rapport au dinoprostone a montré que le Cytotec® n'avait pas d'effets sur l'issue néonatale. Le score d'Apgar, le pH artériel et le nombre de transfert en service de réanimation néonatale n'était pas différent selon la molécule utilisée (38).

Dans l'étude de *Battista and al.*, le taux d'Apgar inférieur à sept à 5 minutes, le taux de transfert en service de réanimation néonatale et le taux de d'inhalation méconiale n'est pas significativement différent chez les femmes qui subissent une induction du travail par rapport à celles qui se mettent en travail spontanément (39).

Entre le groupe « plus de 4 comprimés de Cytotec® » et le groupe « moins de 4 comprimés de Cytotec® », on n'observe pas différence significative sur la morbidité néonatale.



### **3.2 Points forts de l'étude**

La principale force de l'étude est qu'il s'agit de la première étude comparant deux durées de maturation cervicale.

Dans les recommandations, aucunes données ne sont émises concernant la durée d'induction du travail dans le cadre d'un déclenchement du travail à terme sur un fœtus viable. De même, dans la littérature, aucunes études ne sont retrouvées sur la confrontation entre deux durées de maturation. Comparaison de dose, de voie d'administration.

Une partie de la population fait partie d'un essai randomisée ce qui limite le biais d'inclusion car celles qui ont pas accepté d'être inclus dans « Cytopro » sont systématiquement inclus dans le protocole de la prolongation de la maturation à 48 heures.

### **3.3 Limites et biais**

La principale limite de l'étude est le faible effectif de l'échantillon (n=196), ainsi que la différence de taille entre les groupes. Nous pouvons nous demander si le fait que certains résultats ne sont pas significativement différents n'est pas dû à la taille de nos groupes. Dans ces conditions, il est donc difficile de généraliser.

D'autre part, dans le groupe de la maturation pendant 48 heures, beaucoup de femmes se sont mise en travail dans les 24 heures. Le groupe de femmes ayant eu réellement 48 heures de maturation était donc de très petite taille (n=16). Cette partie de l'étude étant réalisée entre décembre 2014 et avril 2015, nous étions donc limités par le temps imparti.

### 3.4 Confrontation aux hypothèses

- La prolongation de la phase de maturation à 48 heures avec du misoprostol 25µg induit de moins bonnes issues maternelles et fœtales (taux de césarienne, taux d'HPPI, score d'Apgar à 5 minutes, pH, taux de transfert en réanimation néonatale et taux d'inhalation méconiale).

Au niveau des issues maternelles, le taux de césarienne n'est pas significativement différent entre les deux groupes ainsi que le taux d'hémorragie du post-partum immédiat.

Au niveau des issues fœtales, il n'y pas de différences significatives entre les deux groupes sur les critères de morbidité retenus.

Cette hypothèse est donc invalidée.

- La prolongation de la phase de maturation à 48 heures avec du misoprostol 25µg induit des issues maternelles et fœtales similaire par rapport à 24 heures de maturation.

On observe une augmentation significative de l'utilisation d'ocytocine et du délai entre le début de la maturation et l'accouchement dans le groupe « maturation 48 heures ».

Mais au niveau de la morbidité maternelle et fœtale, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes.

Cette hypothèse est donc validée.

## Conclusion

En France, il n'existe aucune recommandation pour l'utilisation du Cytotec® dans le cadre d'une maturation cervicale au troisième trimestre sur un fœtus vivant. Ce produit n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en obstétrique. Cependant, de nombreuses études sont présentes dans la littérature décrivant les avantages du Cytotec® dans la maturation par rapport aux autres méthodes. A ce jour, aucune étude n'avait été réalisée sur la durée d'utilisation dans le cadre du déclenchement du travail.

Nous nous sommes intéressés aux issues maternelles et néonatales de la prolongation de la phase de maturation par le Cytotec® pendant 48 heures. L'étude réalisée au CHI de Poissy est comparative, rétrospective, unicentrique et repose sur une étude de dossiers obstétricaux.

Les résultats de cette étude ne montre aucune différence significative entre le groupe « maturation 24 heures » et le groupe « maturation 48 heures » concernant le taux de césariennes, le taux d'hémorragies du post-partum immédiat et les issues néonatales.

Cependant, on observe une augmentation significative de l'utilisation d'ocytocine et du délai entre le début de la maturation et l'accouchement dans le groupe « maturation 48 heures ».

Certains résultats sont néanmoins à mettre en lien avec le faible effectif de l'échantillon. Il est nécessaire de poursuivre cette étude afin qu'elle puisse inclure plus de patientes ayant vraiment eu une maturation prolongée à 48 heures. De plus grands effectif permettrait d'avoir des différences plus importantes entre les deux groupes.



## Bibliographie

1. Blondel B, Breart G, du Mazaubrun C, Badeyan G, Wcislo M, Lordier A, Matet N. La situation périnatale en France : évolution entre 1981 et 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997 ; 26 : 770-80.
2. Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, Breart G. Évolution des principaux indicateurs de santé périnatale en France métropolitaine entre 1995 et 1998. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001 ; 30 : 552-64.
3. Blondel B et al. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris).
4. HAS, déclenchement artificiel du travail à partir de 37SA, avril 2008
5. Leduc D. and Al. Déclenchement artificiel du travail. Directive clinique de la SOGC. N°296, septembre 2013.
6. 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)
7. 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)
8. Jozwiak M, Oude Rengerink K, Bentham M, van Beek E, Dijkserhuis MG, de Graaf IM, et al. Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. Dec 17;378(9809);2095-103.



9. Smith CA, Crowther CA. Acupuncture for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002962. DOI: 10.1002/14651858.CD002962.pub2.
10. Tan PC, Andi A, Azmi N, Noraihan MN. Effect of coitus at terme on length of gestation, induction of labor, and mode of delivery. *Obstet Gynécol.* 2006 Jul ; 108(1) :134-40
11. Alfirevic Z., Kelly AJ, Dowswell T.. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database. 2009, Oct.
12. Margulies Miguel, Campos Pérez German, Voto Liliana S., « Misoprostol to induce labour[letter to the editor] », *The Lancet*, vol. 339,n° 8784, 1992, p. 64
13. Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Miseen-garde-sur-les-risques-potentiels-lies-a-l-utilisation-hors-AMM-du-Cytotec-30-misoprostol-dans-le-declenchement-de-l-accouchement-et-toute-autre-utilisationgynecologique-Point-d-information> 15
14. 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
15. ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy.
16. Margulies M, Campos Perz G, Voto LS. Misoprostol to induce labour. *Lancet* 1992
17. Rozenberg P, Bardou D. Ocytociques. *Encycl Méd Chir Obstétrique*, 5049-Q-10. Paris : Elsevier, 1996 ; 10 p
18. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederik J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynecol* 1993 ; 100 : 641-4





19. Khan RU, El-Refaey H, Sharmar S, Sooranna D, Safford M. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol*, 2004 may ;103(5 Pt 1) ;866-70.
20. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danleissou K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod*. 2004 Jan ;19(1) :81-4.
21. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. 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.
22. Vidal
23. 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
24. Bennett BB. Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol*. 1997; 89: 832-3.
25. Mathews JE and al. Uterine rupture in a multiparous woman during labor induction with oral misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 68: 43-4.4
26. 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.
27. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106: 798-803.
28. Fonseca L, Wood HC, Lucas MJ, Ramin SM, Phatak D, Gilstrap LC 3rd, Yeomans ER. Randomized trial of preinduction cervical ripening, misoprostol vs oxytocin. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep ;199(3) :305.e 1-5. doi : 10.1016/j.ajog.2008.07.014.

29. Tuuli MG, Keegan MB, Odibo AO, Roehl K, Macones GA, Cahill AG. Progress of labor in women induced with misoprostol versus the Foley catheter. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Sep ; 209(3) :237.e1-7. Doi : 10.1016/j.apog.2013.05.005. Epub 2013 May 6.
30. 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
31. Pevzner L, Pouvoirs BL, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6)1312-21. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bfb39f.
32. Wing DA and al. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 p ;177(3) :612-8.
33. Gregson S and al. A randomised controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *BJOG.* 2005 Apr ;112(4) :438-44
34. 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
35. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstet Gynecol.* 2005 Apr ;105(4) :698-704
36. 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*

37. Liu S, Joseph KS, Hutcheon JA, et al. Gestational age–specific severe maternal morbidity associated with labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:209.e1-8.
38. Carlan SJ, Bouldin S, O'Brien WF. Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 911-15.
39. Battista and al. Complications of labor induction among multiparous women in a community-based hospital system. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Sep ;197(3) :241.e1-7 ;discussion 322-3, e1-4.

## Annexes

### Annexe I : Evaluation de la maturation du col utérin selon le score de Bishop

Paramètres	0	1	2	3
<b>Dilatation du col utérin</b>	Fermé	1-2cm	3-4cm	≥ 5 cm
<b>Effacement du col utérin</b>	Long 0-30%	Mi-long 40-50%	Court 60-70%	Effacé >80%
<b>Consistance du col utérin</b>	Ferme	Moyenne	Molle	
<b>Position du col utérin</b>	Postérieure	Centrée	Antérieure	
<b>Positionnement de la présentation fœtale</b>	Mobile	Amorcée	Fixée	Engagée