



**HAL**  
open science

# Déclenchement artificiel du travail par misoprostol oral (Angusta®) : Étude de cohorte rétrospective et observationnelle

Julie Gams

► **To cite this version:**

Julie Gams. Déclenchement artificiel du travail par misoprostol oral (Angusta®) : Étude de cohorte rétrospective et observationnelle. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03224222

**HAL Id: dumas-03224222**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03224222v1>**

Submitted on 11 May 2021

**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 :

**JULIE GAMS**

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

**DECLenchement ARTIFICIEL DU TRAVAIL PAR  
MISOPROSTOL ORAL (ANGUSTA®)**

**Étude de cohorte rétrospective et observationnelle**

Soutenu le : 25 septembre 2020

Directeur de mémoire : Monsieur le Professeur Patrick ROZENBERG

**JURY**

Madame M.LENOAN, sage-femme, INSERM

Madame C.THUILLIER, praticienne hospitalière en obstétrique, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy Saint-Germain-en-Laye

Madame C.ETCHEMENDIGARAY, sage-femme enseignante, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Numéro national d'étudiant : 2507059984A

# 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 expose son auteur à des poursuites pénales.

# Remerciements

Je remercie tout d'abord toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire de fin d'études.

Mon directeur de mémoire, Professeur Patrick ROZENBERG, pour son aide et ses précieux conseils.

Docteur Clémence DUVILLIER pour son aide précieuse à la réalisation de l'analyse statistique.

Madame Anne ROUSSEAU, en charge de l'enseignement de la recherche clinique, pour son écoute et sa disponibilité en toute circonstance.

Je tiens également à remercier dans un second temps, l'ensemble de l'équipe pédagogique qui m'a accompagnée tout au long de ces quatre années d'études. Merci pour leur soutien, la transmission de leur savoir, leur écoute et leur bienveillance.

Un grand MERCI à toute ma promotion 2016-2020 d'avoir rendu tout ce long parcours beaucoup plus festif.

Enfin, je tiens à remercier mes parents, ma famille et mon compagnon, qui me soutiennent depuis toujours.

# 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 CONTEXTE</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Déclenchement du travail</b>	<b>2</b>
1.1.1 Épidémiologie	2
1.1.2 Définition	2
1.1.3 Indications et contre-indications	2
<b>1.2 Différentes méthodes de déclenchement du travail</b>	<b>3</b>
1.2.1 Généralités	3
1.2.2 Maturation cervicale	3

1.2.3	Méthodes médicamenteuses	4
1.2.4	Méthodes non médicamenteuses	5
<b>1.3</b>	<b>Misoprostol</b>	<b>7</b>
1.3.1	Contexte	7
1.3.2	Propriétés pharmacologiques	8
1.3.3	Posologie et mode d'administration	8
1.3.4	Contre-indications	9
1.3.5	Indications	9
1.3.6	Bénéfices/risques	9
<b>2</b>	<b>PRESENTATION DE L'ETUDE</b>	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>Objectifs et hypothèses de l'étude</b>	<b>11</b>
2.1.1	Objectifs	11
2.1.2	Hypothèses	11
<b>2.2</b>	<b>Matériels et méthodes</b>	<b>12</b>
2.2.1	Type d'étude	12
2.2.2	Population étudiée	12
2.2.3	Déroulement de la maturation et modalités d'administration du misoprostol (ANGUSTA® 25 µg) au CHIPS	13
2.2.4	Indications de césarienne au cours d'un déclenchement du travail au CHIPS	14
2.2.5	Recueil des données	15
2.2.6	Considérations éthiques et réglementaires	17
<b>3</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Description de la population d'étude</b>	<b>18</b>
3.1.1	Diagramme de flux	19
<b>3.2</b>	<b>Principaux résultats</b>	<b>20</b>
3.2.1	Caractéristiques de la population	20
3.2.2	Indications de maturation	20
3.2.3	Déroulement de la maturation et durées des différentes phases du travail	22
3.2.4	Voies d'accouchement	23
3.2.5	Tolérance néonatale	25

<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Résumé des principaux résultats et confrontation à la littérature</b>	<b>26</b>
4.1.1	Description de la population générale	26
4.1.2	Indications de maturation	27
4.1.3	Déroulement de la maturation et du travail	28
4.1.4	Voie d'accouchement	31
4.1.5	Tolérance néonatale	34
<b>4.2</b>	<b>Points forts de l'étude</b>	<b>36</b>
<b>4.3</b>	<b>Limites et biais de l'étude</b>	<b>36</b>
<b>4.4</b>	<b>Implications et perspectives</b>	<b>37</b>
4.4.1	Étendue de l'utilisation du misoprostol oral sur le reste du territoire français	37
4.4.2	Vers une pratique du déclenchement artificiel du travail en ambulatoire	38
	<b>CONCLUSION</b>	<b>40</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>41</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>48</b>

# Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques générales de la population .....	20
Tableau 2: Indications de maturation .....	21
Tableau 3: Durées des différentes phases de la maturation et du travail .....	22
Tableau 4: Voies d'accouchement .....	23
Tableau 5: Indications de césarienne .....	23
Tableau 6: Tolérance néonatale .....	25

## Liste des figures

Figure 1: Voie d'accouchement selon la parité .....	24
Figure 2: Voie d'accouchement chez les patientes ayant bénéficié de 8 comprimés de misoprostol et pas de mise en travail .....	24

## Liste des annexes

Annexe I : Tableau d'évaluation de la maturation du col selon le score de BISHOP [5] .....	48
Annexe II : Fiche d'information sur le déclenchement artificiel du travail à destination des patientes .....	49
Annexe III : Résultats obtenus dans le sous-groupe de patientes ayant reçu au total 200 µg de misoprostol (n= 290 patientes) .....	52

# Lexique

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

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ARCF** : anomalies du rythme cardiaque fœtal

**CHIPS** : Centre Hospitalier Intercommunale de Poissy Saint-Germain-en-Laye

**CNGOF** : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français

**EPF** : estimation du poids fœtal

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IMC** : indice de masse corporelle

**IMG** : interruption médicale de grossesse

**IVG** : interruption volontaire de grossesse

**MAF** : mouvements actifs fœtaux

**NICE** : National Institute for Health and Care Excellence

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PGE2** : prostaglandines E2

**RCF** : rythme cardiaque fœtal

**RPM** : rupture prématurée des membranes

**RCIU** : retard de croissance intra-utérin

**SA** : semaines d'aménorrhée

# Titre et résumé

## Objectifs

Le nombre de déclenchements artificiels du travail ne cesse d'augmenter en France, il représentait 22% des accouchements en 2016. Une maturation cervicale est parfois nécessaire lorsque le col est défavorable. Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles, chacune présente ses avantages et inconvénients. Le misoprostol, analogue de la prostaglandine E1, est notamment utilisé. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché en France sous forme de comprimés à administration orale en avril 2018. L'objectif de notre étude était donc d'évaluer l'efficacité et la tolérance du misoprostol oral administré en comprimés de 25 µg lors du déclenchement artificiel du travail sur col défavorable à partir de 34 semaines d'aménorrhée.

## Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective, observationnelle et monocentrique. Elle incluait toutes les femmes ayant bénéficié d'un déclenchement artificiel du travail sur col défavorable à partir de 34 semaines d'aménorrhée et dont le fœtus était vivant et en présentation céphalique. Elle s'est déroulée au Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy Saint-Germain-en-Laye du 1er octobre 2018 au 12 novembre 2019. Sur la première période allant du 1er octobre 2018 au 19 mars 2019, les femmes recevaient un comprimé de misoprostol 25 µg par voie orale toutes les deux heures. Sur la deuxième période allant du 20 mars 2019 au 12 novembre 2019, les femmes recevaient deux comprimés de misoprostol oral, soit 50 µg toutes les quatre heures.

## Résultats

Le nombre total de femmes incluses était de 735 parmi lesquelles 470 étaient nullipares (63,9%). Le taux d'accouchements voie basse était de 78,3% et le taux de césariennes de 21,6% parmi lesquelles 30,2% ont été réalisées pour échec de déclenchement. Cependant, il y a eu une réduction significative du taux de césariennes sur notre deuxième période d'étude (17,7% versus 25,7% durant la première période,  $p=0,002$ ). Le délai médian entre le début de la maturation et l'accouchement était de 25 heures et 6 minutes. Le taux de pH artériels  $< 7$  était

de 0,7% et d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie était de 1,0%. Douze nouveau-nés ont été admis en service de soins intensifs et réanimation néonatale.

## **Conclusion**

Le misoprostol administré par voie orale en comprimé de 25 µg semble être efficace pour induire l'accouchement lors d'un déclenchement artificiel du travail sur col défavorable. De plus, son utilisation semble être associée à une bonne tolérance materno-fœtale et à une absence d'incidence sur l'état néonatal. Au vu du taux réduit de césariennes sur notre deuxième période, des études supplémentaires devraient être réalisées afin de comparer une administration de 25 µg toutes les deux heures versus 50 µg toutes les quatre heures.

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

# Title and Abstract

## Objective

The number of induction of labor continues to increase in France, accounting for 22% of deliveries in 2016. Cervical maturation is sometimes necessary when the cervix is unfavourable. Several methods are currently available, each with its advantages and disadvantages. Misoprostol, a prostaglandin E1 analogue, is used in particular. It obtained its marketing authorisation in France in the form of oral tablets in April 2018. The objective of our study was therefore to evaluate the efficacy and tolerance of oral misoprostol administered in 25 µg tablets during induction of labor with an unripe cervix from 34 weeks of amenorrhea.

## Methods

We conducted a retrospective, observational, and monocentric cohort study. It included all women who had experienced an induction of labor with an unripe cervix from 34 weeks of amenorrhea and whose fetus was alive and in cephalic presentation. It took place at the Centre Hospitalier Intercommunal in Poissy Saint-Germain-en-Laye from October 1, 2018 to November 12, 2019. For the first period from October 1, 2018 to March 19, 2019, women received one 25 µg misoprostol tablet orally every two hours. Over the second period from March 20, 2019 to November 12, 2019, women received two oral misoprostol tablets, or 50 µg every four hours.

## Results and conclusion

The total number of women included was 735 out of which 470 were nulliparous (63.9%). The vaginal delivery rate was 78.3% and the cesarean section rate was 21.6%. 30.2% of cesarean section were performed for failure to trigger. However, there was a significant reduction in the cesarean section rate over our second study period (17.7% versus 25.7% in the first period,  $p=0.002$ ). The median time between onset of maturation and delivery was 25 hours and 6 minutes. The arterial pH level at 7 was 0.7% and Apgar score below 7 to 5 minutes of life was 1%. Twelve newborns were admitted to neonatal intensive care unit.

## **Conclusion**

Misoprostol administered orally as a 25 µg tablet appears to be effective in inducing delivery during induction of labour with an unripe cervix. In addition, its use appears to be associated with good maternal-fetal tolerance and a lack of impact on neonatal status. Given the reduced cesarean section rate over our second period, additional studies should be conducted to compare a dose of 25 µg every two hours versus 50 µg every four hours.

**Keywords : misoprostol, maturation, induction of labor, efficacy, tolerance**

# Introduction

Le déclenchement artificiel du travail est une pratique obstétricale en constante augmentation dans les pays développés. En 2016, 22% des accouchements ont été déclenchés en France [1]. Il se définit comme une intervention médicale consistant en l'induction de contractions utérines afin d'aboutir à l'accouchement. Lorsque le col de l'utérus est défavorable, une maturation de celui-ci peut être nécessaire avant d'initier le déclenchement. Différentes méthodes sont actuellement utilisées comme les prostaglandines E2 ou la sonde de Foley intracervicale.

Par ailleurs, une autre molécule a montré son efficacité dans la maturation cervicale. Il s'agit du misoprostol, analogue de synthèse de la prostaglandine E1, initialement utilisé pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux. De nombreux auteurs ont notamment décrit ses avantages et son efficacité par rapport aux autres méthodes de maturation existantes. Cependant, plusieurs études ont révélé une augmentation du taux d'hyperstimulation, d'hypertonie et de rupture utérine liée à son utilisation. Il était donc utilisé en France hors Autorisation de mise sur le Marché sous la spécialité CYTOTEC®, principalement par voie vaginale, dans le déclenchement artificiel du travail jusqu'en mars 2018 où il a été retiré du marché.

En avril 2018, une nouvelle spécialité (ANGUSTA®) contenant du misoprostol sous forme de comprimés de 25 µg<sup>1</sup> obtient son Autorisation de Mise sur le Marché dans le déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Son administration est uniquement autorisée par voie orale à raison de 25 µg toutes les deux heures ou 50 µg toutes les quatre heures. Néanmoins, peu d'études s'intéressant au misoprostol ont évalué cette nouvelle modalité d'administration.

Nous pouvons donc nous demander si le misoprostol oral administré en comprimés de 25 µg est une méthode de maturation efficace pour induire l'accouchement par voie basse lors d'un déclenchement artificiel du travail sur col défavorable et s'il présente une bonne tolérance.

<sup>1</sup> µg : microgrammes

# 1 Contexte

## 1.1 Déclenchement du travail

### 1.1.1 Épidémiologie

En 2017, selon l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques, le nombre de naissances vivantes a été estimé à 767 000 [1]. D'après L'Enquête National Périnatale (ENP) de 2016, sur l'ensemble de ces accouchements, 22% ont été déclenchés. La part des femmes ayant bénéficié d'un déclenchement du travail est stable depuis 2010. Une méthode de maturation du col a été employée dans 61,9% des déclenchements soit 104 450 naissances. Les prostaglandines sont utilisées dans 90,1% des cas de maturation contre 8% de maturation par moyens mécaniques [1].

### 1.1.2 Définition

Le déclenchement artificiel du travail correspond à l'induction artificielle des contractions utérines chez une femme enceinte ne se trouvant pas en travail spontané. Il est indiqué lorsque les bénéfices attendus de l'arrêt de la grossesse dépassent les risques materno-fœtaux induits par une intervention médicale [2]. Son objectif est d'obtenir un accouchement par voie vaginale dans un délai de 24 à 48 heures [3].

### 1.1.3 Indications et contre-indications

Les déclenchements sont souvent réalisés pour indication médicale, dont les principales sont : le dépassement de terme, la rupture prématurée des membranes à terme, le diabète gestationnel, les grossesses gémellaires, le retard de croissance intra-utérin, un antécédent d'accouchement rapide, une pré-éclampsie et une suspicion de macrosomie [4]. De façon moins fréquente, le déclenchement peut avoir une indication non médicale et être alors de « convenance » ou de « principe ».

## 1.2 Différentes méthodes de déclenchement du travail

### 1.2.1 Généralités

Il existe une très grande variabilité, entre les maternités, des méthodes de déclenchement et de leurs utilisations. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle de protocole universel ou idéal pour le déclenchement du travail.

La méthode de déclenchement est conditionnée par l'appréciation des caractéristiques physiques du col utérin par toucher vaginal. Cette appréciation se base sur le résultat au score de BISHOP qui comprend cinq critères (Annexe 1) [5]. Pour un score supérieur ou égal à 6, le col est considéré comme favorable, dans ce cas un déclenchement par perfusion d'oxytocine est le plus recommandé [4]. Si le score est strictement inférieur à 6 [6], le col est alors défavorable, une maturation de celui-ci est alors indiquée.

### 1.2.2 Maturation cervicale

Au cours de la grossesse, le col utérin va subir différentes étapes de remodelage qui vont aboutir à la maturité de celui-ci [7]. Ce remodelage est induit par des hormones (œstrogènes et progestérones) ainsi que par des cytokines, prostaglandines et par l'oxyde nitrique [8].

Comme dit précédemment, si le col utérin est considéré comme défavorable et donc immature (score de BISHOP < 6), une maturation cervicale est recommandée pour augmenter les chances de succès du déclenchement [2-4]. La maturation cervicale est un processus complexe qui permet d'entraîner une distension et un ramollissement du col utérin par l'action d'hormones de synthèse ou de moyens mécaniques, qui dans les dernières étapes, se termine par un effacement et une dilatation du col en réponse aux contractions utérines [8].

De nombreuses méthodes de maturation cervicale sont décrites mais aucune étude ne permet de préconiser une méthode plutôt qu'une autre [9]. D'après l'Enquête Nationale Périnatale de 2016 [1], parmi les techniques de maturation du col utilisées au cours des déclenchements, la dinoprostone (gel ou système de diffusion vaginal) a été utilisée dans 90,1% des cas, le misoprostol (hors AMM en 2016) dans 1,9% des cas et les autres techniques (ballonnet, laminaires...) dans 8% des cas.

## 1.2.3 Méthodes médicamenteuses

### 1.2.3.1 Prostaglandines E2 (PGE2)

La dinoprostone est un analogue de la prostaglandine E2 dont les trois formes les plus connues sont le dispositif à diffusion intravaginale PROPESS® 10 milligrammes (mg), le gel intravaginal PROSTINE® 1 ou 2 mg et le gel intracervical PREPIDIL® 0,5 mg [4].

Selon diverses études, il n'y a pas de différence entre l'utilisation intracervicale et intravaginale des prostaglandines en ce qui concerne les issues de grossesses [10]. Cependant, le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) [11] et l'HAS [4] recommandent que le déclenchement par les prostaglandines soit privilégié sous la forme intravaginale de PGE2, car à efficacité égale, cette voie d'administration se montre moins agressive que la forme intracervicale. Les prostaglandines provoquent une dissolution des fibres de collagène et une modification de la substance fondamentale liées à l'augmentation de la teneur en eau de la sous muqueuse cervicale [8]. Elles provoquent par la suite des contractions utérines qui permettent d'initier le travail.

### 1.2.3.2 Misoprostol

Le misoprostol, sujet de notre étude, est un analogue de synthèse de la prostaglandine E1. Son utilisation a été largement étudiée en obstétrique dans le domaine du déclenchement.

### 1.2.3.3 Oxytocine

L'oxytocine de synthèse est utilisée depuis de nombreuses années pour le déclenchement du travail et pour la stimulation de celui-ci. Son utilisation a pour but une augmentation de la fréquence et de l'intensité des contractions utérines [12].

En présence de membranes intactes, le déclenchement par oxytocine doit être couplé à l'amniotomie [4]. Dans une étude de Molding, il a été comparé le temps entre l'induction du travail et la naissance dans un groupe bénéficiant d'une amniotomie seule versus un groupe bénéficiant d'une amniotomie couplée à l'administration précoce d'une perfusion d'oxytocine. La durée du travail était beaucoup plus réduite dans le groupe « amniotomie et perfusion d'oxytocine » que dans le groupe « amniotomie seule » [13]. De plus, l'amniotomie utilisée

seule est associée à une durée parfois longue entre le geste et le début des contractions utérines [14]. Dans le même temps, aucune donnée n'a permis de mettre en évidence l'efficacité et la sécurité de l'amniotomie seule dans le déclenchement du travail [15].

En cas de déclenchement par oxytocine, il est recommandé d'employer des doses faibles et une augmentation très lente de celle-ci [11]. En effet, l'utilisation de fortes doses d'oxytocine est associée à une augmentation de la fréquence d'hyperstimulation utérine [16]. Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommande donc d'employer la dose d'oxytocine la plus faible possible en visant à obtenir au maximum trois à quatre contractions par dix minutes [4].

## **1.2.4 Méthodes non médicamenteuses**

### **1.2.4.1 Décollement des membranes**

Le décollement des membranes, aussi appelé décollement du pôle inférieur de l'œuf, peut être proposé quand un déclenchement est envisagé mais de façon non urgente. Il augmente la probabilité de début de travail spontané dans les 48 heures ainsi que la probabilité d'accouchement pendant la première semaine suivant le décollement [17]. Les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mentionnent que le décollement des membranes raccourcit le délai d'entrée en travail spontané, réduit l'incidence des grossesses prolongées et diminue le recours à d'autres moyens pour déclencher le travail [2 -11]. Il n'est pas associé à une augmentation d'infections maternelles et néonatales, mais cette pratique ne provoque pas de façon certaine le déclenchement de l'accouchement [4].

### **1.2.4.2 Moyens mécaniques**

Différentes méthodes mécaniques utilisées pour la maturation cervicale sont décrites comme la sonde de Foley (avec ou sans perfusion saline extra-amniotique), les dilateurs naturels laminaires et les dilateurs synthétiques. Ces méthodes provoquent une pression mécanique au sein du col permettant sa dilatation et une libération de prostaglandines endogènes [18]. Les avantages de ces méthodes sont la simplicité d'usage, la réversibilité, le faible risque d'effets secondaires, tels qu'une hyperstimulation utérine, et un coût réduit [19].

Ils représentent notamment une alternative aux prostaglandines en cas de nécessité de réalisation d'une maturation cervicale sur un utérus cicatriciel.

Cependant, les recommandations [4] de la HAS de 2008 ne préconisaient pas l'utilisation de la sonde de Foley en routine et celles du CNGOF de 2012 [20] précisait que les données étaient insuffisantes pour évaluer le risque de rupture utérine en cas d'utérus cicatriciel. Les méta-analyses confirment la diminution du risque d'hyperstimulation utérine mais les résultats sont contrastés sur l'efficacité de la méthode [21-22-23].

L'utilisation de la sonde de Foley sera décrite dans notre étude. Ce type de maturation consiste en l'introduction d'une sonde dans le canal intracervical, jusqu'à ce qu'elle dépasse l'orifice interne du col, et ensuite au gonflement du ballonnet au moyen de 30 à 60 millilitres d'eau. La sonde est alors laissée en place jusqu'à ce qu'elle soit spontanément expulsée au cours des 24 heures suivantes [24].

### **1.2.4.3 Autres méthodes**

#### **1.2.4.3.1 Acupuncture**

L'acupuncture est une méthode décrite dans le déclenchement artificiel du travail. Un essai randomisé de 2006 [25] a étudié les différentes issues dans un groupe de femmes bénéficiant d'une séance d'acupuncture trois jours de suite et dans un groupe de femmes ne bénéficiant pas de cette méthode. Dans le groupe « acupuncture », l'accouchement est survenu en moyenne 21 heures plus tôt, les femmes semblaient débiter plus souvent un travail spontané (70% vs 50%,  $p = 0,12$ ) et semblaient accoucher moins fréquemment par césarienne (17 % versus 39 % ;  $p = 0,07$ ). Cependant, cet essai, comme l'ensemble des autres essais réalisés sur ce sujet, avait un effectif trop faible pour permettre d'établir des résultats significatifs. Les données disponibles ne permettent donc pas de conclure sur l'efficacité de l'acupuncture dans l'indication du déclenchement du travail [4].

#### 1.2.4.3.2 Homéopathie

L'homéopathie est également une méthode décrite dans différentes études regroupées dans une revue de la Cochrane sur le déclenchement du travail au troisième trimestre de grossesse. L'une des études décrivait une durée moyenne du travail réduite dans le groupe homéopathie (5,1 vs 8,48 heures  $p < 0,001$ ) et un travail difficile était survenu moins souvent dans ce groupe (11,3 % versus 40 %). Cependant, aucune de ces études n'apporte d'arguments scientifiques qui conduisent à recommander son utilisation [26].

### 1.3 Misoprostol

#### 1.3.1 Contexte

En 2013 le misoprostol obtenait son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le déclenchement du travail à terme au Royaume-Uni [27]. Dans le même temps en France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a alerté sur l'usage hors AMM de la spécialité CYTOTEC® en obstétrique pour le déclenchement du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée, notamment par voie vaginale, « sans donnée de sécurité d'emploi présageant d'un rapport bénéfice/risque favorable dans cette indication qu'elle que soit le mode d'administration » [28].

Selon l'étude MEDIP [29], en 2015 et suite à l'annonce de l'ANSM, seulement 3 établissements d'Ile-de-France utilisaient encore le CYTOTEC®.

Le 1er mars 2018, le CYTOTEC® 200 µg a été retiré de la commercialisation. La HAS a donc publié deux recommandations temporaires d'utilisation concernant le GYMISO® et le MISOONE® mais seulement pour les indications d'interruption volontaire (IVG) et médicale (IMG) de grossesse. Le 18 avril 2018, l'HAS [30] a attribué une AMM pour le déclenchement du travail à la spécialité ANGUSTA® 25 µg uniquement par voie orale. Cependant elle n'a accordé qu'une amélioration du service médical rendu de niveau V.

### 1.3.2 Propriétés pharmacologiques

Le misoprostol a une action anti-sécrétoire et cytoprotectrice. Par conséquent, son indication principale est le traitement des ulcères gastro-duodénaux pouvant notamment être induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens [31]. Il a également été découvert qu'il provoque une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin [32], d'où son utilisation en obstétrique pour la pratique des IVG, des IMG et du déclenchement artificiel du travail.

### 1.3.3 Posologie et mode d'administration

Avant son retrait du marché, le misoprostol était commercialisé sous forme de comprimés de 100 ou 200 µg. Les modalités d'administration retrouvée dans les études étaient très variées : voie vaginale, orale, buccale ou sublinguale. En France, les comprimés étaient souvent reconditionnés par les pharmacies hospitalières afin d'obtenir des fractions de comprimés à un dosage de 25 µg ou 50 µg.

Les études présentent dans la littérature ont évalué les différentes formes d'administration et posologies du misoprostol. Dans la méta-analyse de la Cochrane de 2014 [31], le misoprostol oral de 20 à 50 µg était plus efficace que le misoprostol vaginal. L'utilisation du misoprostol par voie vaginale à des doses supérieures à 25 µg toutes les quatre heures était plus efficace que les méthodes classiques d'induction du travail mais associée à plus d'hyperstimulation utérine. Une autre méta-analyse d'Alfirevic montre que des doses faibles de misoprostol par voie orale permettent de réduire les risques de césarienne alors que des doses un peu plus élevées de misoprostol vaginal étaient plus efficaces pour induire l'accouchement dans les 24 heures [33]. Une étude suédoise a également démontré qu'une administration de misoprostol par voie orale avait un très bon taux de succès et une proportion de césariennes faible comparée aux autres méthodes de déclenchement [34]. Dans un autre essai randomisé PROBAT-II [23], le déclenchement par misoprostol oral chez des femmes présentant un col défavorable n'était pas inférieur au déclenchement par sonde de Foley en termes d'efficacité et de sécurité. Selon une étude de I.Colon [35], le misoprostol oral semble être aussi efficace que par voie vaginale avec une faible incidence d'hyperstimulation, pas d'augmentation des effets secondaires et un taux plus faible de césariennes.

Selon le mode d'administration, la pharmacocinétique du misoprostol est différente. Une administration orale est associée à une augmentation plus rapide de la concentration plasmatique et une demi-vie plus courte par rapport à une administration vaginale [36]. En effet, le pic plasmatique est atteint en 34 minutes ( $\pm 17$ ) avec un nadir à 120 minutes avec le misoprostol voie orale, alors que par voie vaginale, le pic est atteint en 80 minutes ( $\pm 27$ ) et la concentration décélère lentement [35].

Face à ces données divergentes, l'OMS recommande quant à lui la prise de 25  $\mu\text{g}$  de misoprostol oral toutes les deux heures ou 25  $\mu\text{g}$  de misoprostol vaginal toutes les six heures [37].

### **1.3.4 Contre-indications**

Toutes les études concordent cependant sur un point, l'utilisation du misoprostol sur un utérus cicatriciel augmente significativement le risque de rupture utérine [38]. Son utilisation est donc strictement contre-indiquée dans le cadre du déclenchement artificiel du travail sur un utérus cicatriciel.

### **1.3.5 Indications**

Le misoprostol (ANGUSTA®) est indiqué dans le déclenchement du travail à partir de 37 SA uniquement sur col défavorable, en cas de situation médicalement justifiée et que si les autres moyens de déclenchement ne sont pas disponibles. La posologie est de 25  $\mu\text{g}$  toutes les 2 heures ou de 50  $\mu\text{g}$  toutes les 4 heures avec une dose maximale de 200  $\mu\text{g}$  pour 24 heures. De plus, il est recommandé d'attendre 4 heures après la dernière dose de misoprostol (ANGUSTA®) avant d'administrer l'oxytocine à cause de l'effet synergique possible entre ces deux molécules [30].

### **1.3.6 Bénéfices/risques**

Malgré son utilisation très limitée en France dans le cadre du déclenchement du travail, de nombreuses études sont présentes dans la littérature décrivant les avantages du misoprostol dans la maturation cervicale par rapport aux autres méthodes actuellement disponibles. En effet, dans une méta-analyse de Chen, il a été montré que la dinoprostone et le misoprostol sont

efficaces pour induire le travail par rapport à la sonde de Foley. Néanmoins, il s'avère que ces deux molécules induisent plus d'hyperstimulation et d'hypertonie utérine ainsi que plus d'anomalies du rythme cardiaque fœtal que les autres méthodes [22]. Alfirevic a même cité que le misoprostol était la meilleure prostaglandine pour induire le travail [31]. Il est plus efficace que les prostaglandines E2 pour induire l'accouchement dans les 24 heures suivant le déclenchement et il est associé à une utilisation plus faible d'oxytocine pendant le travail [39]. Des résultats similaires sont retrouvés dans une étude de Wing. Il a retrouvé que l'utilisation de 200 µg de misoprostol vaginal réduisait considérablement le temps entre l'administration et l'accouchement avec 54% d'accouchements dans les 24 heures pour le misoprostol vaginal contre 34% pour la dinoprostone vaginale [40].

Enfin, le misoprostol est la seule molécule à pouvoir se conserver à température ambiante et à posséder un faible coût ce qui peut représenter un avantage économique majeur pour les hôpitaux [39].

## 2 Présentation de l'étude

### 2.1 Objectifs et hypothèses de l'étude

#### 2.1.1 Objectifs

Peu d'études concernant le misoprostol ont spécifiquement étudié son administration par voie orale au dosage de 25 µg. En effet, elles ont été principalement réalisées avec la spécialité CYTOTEC® à différentes doses, notamment à partir de fractions de comprimés de 100 ou 200 µg. De plus, selon l'HAS, « aucune étude ne permet de situer sur le plan de l'efficacité et de la sécurité les doses d'ANGUSTA® 25 µg figurant dans l'AMM par rapport aux autres spécialités contenant du misoprostol » [30].

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du misoprostol administré par voie orale en comprimé de 25 µg lors du déclenchement artificiel du travail sur col défavorable.

#### 2.1.2 Hypothèses

Notre première hypothèse est que le misoprostol administré en comprimés de 25 µg par voie orale dans le déclenchement artificiel du travail sur col défavorable serait associé à un faible taux de césariennes.

Notre seconde hypothèse est que le misoprostol administré en comprimés de 25 µg par voie orale lors du déclenchement artificiel du travail sur col défavorable aurait une bonne tolérance néonatale.

## **2.2 Matériels et méthodes**

### **2.2.1 Type d'étude**

Notre étude était une étude de cohorte rétrospective, observationnelle et monocentrique. Elle s'est déroulée au Centre Hospitalier Intercommunale de Poissy-St-germain-en-Laye (CHIPS).

### **2.2.2 Population étudiée**

La population étudiée correspondait à toutes les femmes ayant bénéficié d'un déclenchement artificiel du travail sur col défavorable et dont le fœtus était vivant et en présentation céphalique entre le 1er octobre 2018 et le 12 novembre 2019.

#### **2.2.2.1 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Grossesse avec fœtus vivant
- Terme de grossesse supérieur à 34 semaines d'aménorrhée
- Estimation du poids fœtal (EPF) supérieure ou égale à 1800 grammes
- Grossesse monofoetale et gémellaire
- Présentation céphalique
- Utérus non cicatriciel

#### **2.2.2.2 Critères de non inclusion**

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Utérus cicatriciel
- Présentation autre que céphalique
- Grossesse multiple supérieure à deux fœtus
- Terme de grossesse inférieur à 34 semaines d'aménorrhée
- EPF inférieure à 1800 grammes
- Mort fœtale in utero diagnostiquée avant le début de la maturation

### **2.2.3 Déroulement de la maturation et modalités d'administration du misoprostol (ANGUSTA® 25 µg) au CHIPS**

La maturation cervicale pouvait débuter une fois que l'indication de déclenchement était posée et si le score de BISHOP était inférieur ou égal à 6. Le personnel médical devait également s'assurer de l'absence de contre-indications (hypersensibilité connue aux prostaglandines, utérus cicatriciel, parité > 4).

#### **2.2.3.1 Premier jour de maturation (24 premières heures)**

Sur une première période allant de 1er octobre 2018 au 19 mars 2019, il était administré aux patientes un comprimé de misoprostol 25 µg (ANGUSTA®) par voie orale répété toutes les 2 heures en l'absence de contractions utérines régulières. Puis, sur une seconde période allant du 20 mars 2019 au 12 novembre 2019, il était administré deux comprimés par voie orale de misoprostol 25µg (ANGUSTA®) répétés toutes les 4 heures selon les mêmes conditions. Ce changement de modalité d'administration est survenu pour des raisons organisationnelles au sein du service de Grossesses à Haut Risque et était conforme aux recommandations de l'HAS [30]. La dose maximale administrée était de 8 comprimés soit 200 µg sur 24 heures.

Les motifs devant sursoir à l'administration à l'heure prévue étaient la présence de contractions utérines douloureuses supérieures ou égales à deux par 10 minutes, les anomalies du rythme cardiaque fœtal et une hypertonie utérine.

Un monitoring était systématiquement réalisé 1 à 2 heures avant de débuter l'administration de la première prise du médicament afin de vérifier l'absence de souffrance fœtale (ARCF). Il n'existait pas d'indication à poser de façon systématique un enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) entre les différentes prises. Cependant, un contrôle du RCF d'une durée de 30 minutes était réalisé si la patiente décrivait l'apparition de contractions régulières et douloureuses.

#### **2.2.3.2 Deuxième jour de maturation (24 heures suivantes)**

Si la patiente avait bénéficié du nombre maximal de comprimés de misoprostol, soit huit comprimés, et qu'elle ne présentait pas de mise en travail, deux issues étaient possibles selon la période :

- Première période (1er octobre 2018 au 19 mars 2019) : poursuite du déclenchement par perfusion d'oxytocine (Syntocinon®) précédée d'une amniotomie si les conditions le permettaient et ce, quel que soit la maturité du col. Un délai de 4 heures devait être respecté entre la dernière prise de comprimés de misoprostol (ANGUSTA®) et le début de la perfusion d'oxytocine.
- Deuxième période (20 mars 2019 au 12 novembre 2019) : poursuite de la maturation selon le choix de la patiente avec deux possibilités :
  - pose d'une sonde de Foley intracervicale laissée en place maximum 24 heures puis poursuite du déclenchement par perfusion d'oxytocine si non mise en travail.
  - poursuite du déclenchement par une perfusion d'oxytocine (Syntocinon®) précédée d'une amniotomie si les conditions le permettaient.

Enfin, les patientes pouvaient bénéficier d'une analgésie péridurale (en l'absence de contre-indications) dès que les contractions utérines étaient régulières et douloureuses, et ce quel que soit l'état du col.

#### **2.2.4 Indications de césarienne au cours d'un déclenchement du travail au CHIPS**

Il est important de définir les indications de césarienne décrites dans notre étude. Ces indications sont extraites des recommandations de l'American College of Obstetricians and Gynecologists [41]. Ce sont ces recommandations qui étaient suivies et appliquées au CHIPS.

Les quatre indications devant amener à la réalisation d'une césarienne étaient un échec de déclenchement, des anomalies du rythme cardiaque fœtal, une stagnation de la dilatation et un non engagement à dilatation complète.

L'échec de déclenchement était défini par l'échec à obtenir des modifications du col ou des contractions régulières ( $\geq 3$  contractions utérines par 10 minutes) après 12 à 18 heures d'oxytocine et rupture artificielle des membranes au cours de la phase de latence du premier stade du travail.

La stagnation de la dilatation au cours de la phase active du premier stade du travail était définie par :

- une dilatation du col  $\geq 6$  centimètres (avant, il s'agit de la phase de latence justifiant l'expectative)
- des membranes rompues
- l'absence de modification du col  $\geq 4$  heures avec des contractions adéquates ou  $\geq 6$  heures avec des contractions inadéquates

Le non engagement à dilatation complète était défini par une absence de progression du mobile fœtal (descente ou rotation) :

- $\geq 4$ h parmi les nullipares avec analgésie péridurale
- $\geq 3$ h parmi les nullipares sans analgésie péridurale
- $\geq 3$ h parmi les multipares avec analgésie péridurale
- $\geq 2$ h parmi les multipares sans analgésie péridurale

## **2.2.5 Recueil des données**

### **2.2.5.1 Modalités de recueil**

L'inclusion s'est déroulée du 1er octobre 2018 au 12 novembre 2019. Le recueil des données a été réalisé par deux personnes différentes sur informatique avec tableur EXCEL. Les données ont été recueillies à la fois sur le logiciel informatique SILLAGE et sur le partogramme présent dans le dossier obstétrical papier des patientes se trouvant aux archives de l'hôpital.

### **2.2.5.2 Données recueillies**

#### 2.2.5.2.1 Données maternelles

- Age
- Parité
- Indice de masse corporel (IMC)

#### 2.2.5.2.2 Données obstétricales

- Concernant la maturation
  - Indication de la maturation
  - Jour de prise du premier comprimé
  - Heure de prise des comprimés
  - Nombre de prises des comprimés
  - Mise en place d'une sonde de Foley intracervicale
  - Date et heure de passage en salle de naissance
- Concernant le travail en salle de naissance
  - Oxytocine pendant le travail
  - Heure à 6 centimètres de dilatation
  - Heure à dilatation complète
- Concernant l'accouchement
  - Age gestationnel (en semaines d'aménorrhée)
  - Jour et heure de naissance
  - Accouchement voie basse non instrumental
  - Accouchement voie basse instrumental
  - Césarienne : indication (anomalies du rythme cardiaque fœtale, non engagement à dilatation complète, stagnation de la dilatation, échec de déclenchement)

#### 2.2.5.2.3 Données néonatales

- Poids du nouveau-né à la naissance
- Apgar à 1 et 5 minutes de vie
- pH artériel au cordon
- Transfert en unité de soins intensifs et réanimation néonatale

#### 2.2.5.3 Critères de jugement

Nos critères de jugement principaux étaient la voie d'accouchement, définie par l'accouchement voie basse ou par césarienne, et la tolérance fœtale, définie par les scores d'Apgar à 1 et 5 minutes de vie ainsi que par le pH artériel au cordon et le transfert éventuel en service de soins intensifs et réanimation néonatale.

Notre critère de jugement secondaire était les durées des différentes phases du travail définies entre autre par le délai entre le début de la maturation et l'accouchement, la phase de latence, la phase active et le stade 2 du travail.

#### 2.2.6 Considérations éthiques et réglementaires

L'ensemble des données a été recueilli de façon anonyme et aucune donnée présente dans notre étude ne permettait l'identification des patientes. Le recueil d'un consentement éclairé n'était pas nécessaire car les soins reçus étaient ceux normalement pratiqués. L'étude a été déclarée à la Commission Nationales de l'Informatique et des Libertés sous le numéro n ° 1295784.

## 3 Résultats

### 3.1 Description de la population d'étude

Lorsqu'une maturation cervicale était indiquée, il était distribué une note d'information aux patientes qui avaient alors le choix entre deux méthodes (Annexe II). La première méthode était celle avec prise de comprimés de misoprostol oral (ANGUSTA® 25 µg), et la seconde était celle avec la pose d'une sonde de Foley intracervicale. La première méthode était la plus largement utilisée et choisie au sein du CHIPS et la seconde méthode était surtout indiquée pour les patientes ayant un utérus cicatriciel nécessitant d'un déclenchement artificiel du travail.

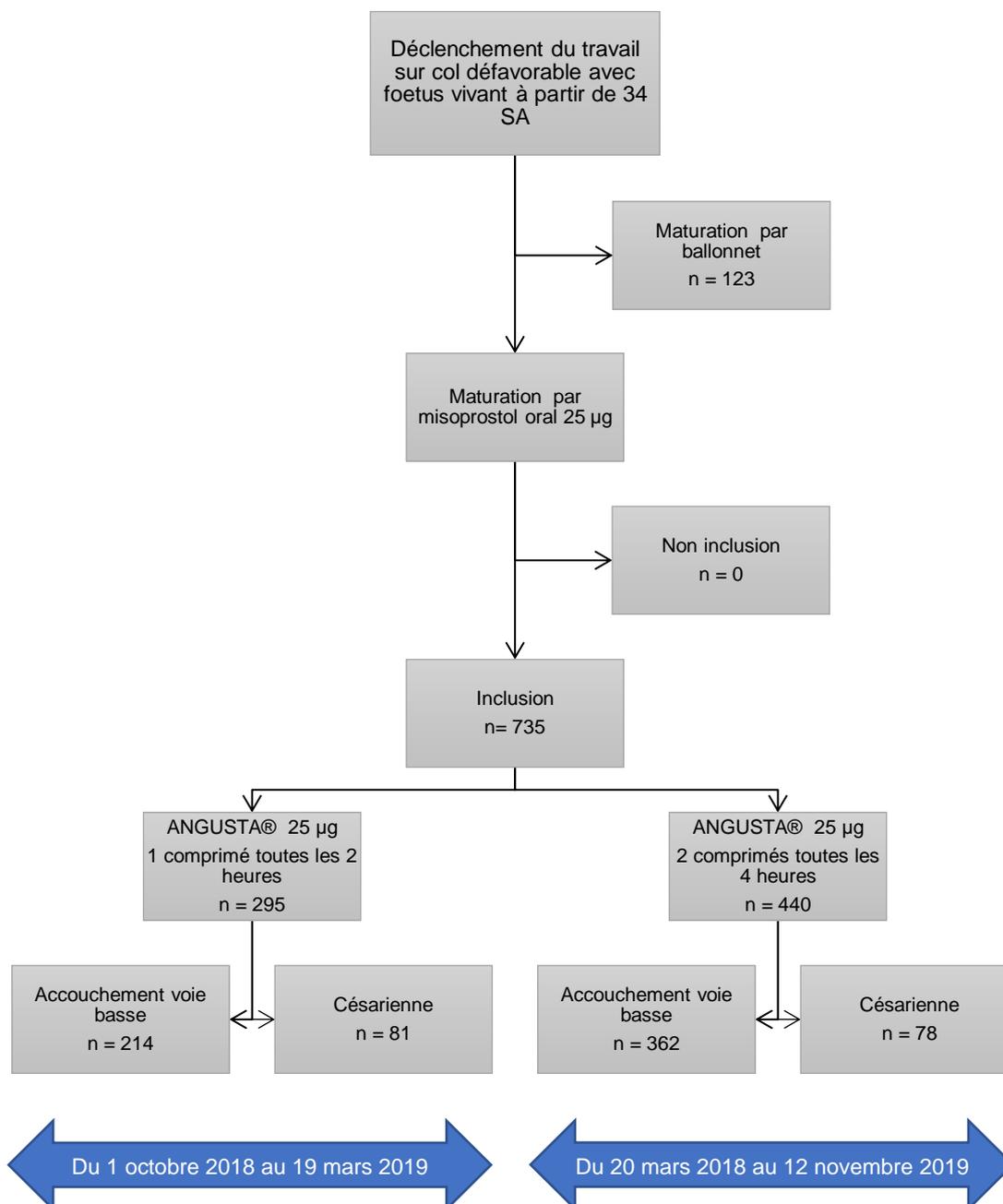
La population étudiée correspondait à toutes les patientes ayant choisi, et par conséquent, bénéficié, d'une maturation par prise de comprimés de misoprostol oral sur la période allant du 1er octobre 2018 au 12 novembre 2019. Le nombre total de patientes incluses était de 735.

Au cours de l'analyse des résultats, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'ensemble de notre population d'étude.

Cependant, notre période d'étude étant marquée par un changement du régime d'administration du misoprostol comme expliqué précédemment, nous avons dans un second temps distingué deux sous-groupes au sein de notre population. Le premier sous-groupe, que nous nommerons « 25µg/2h », correspondait aux patientes ayant reçu une administration des comprimés d'ANGUSTA® 25 µg à la fréquence d'un comprimé toutes les 2 heures. Le second sous-groupe, que nous nommerons « 50µg/4h », correspondait aux patientes dont l'administration a été de deux comprimés toutes les 4 heures. Au sein de ces deux sous-groupes, le nombre maximal de comprimés administrés était de 8.

En effet, même si le but de notre étude n'était pas de comparer ces deux modalités d'administration, il nous paraissait indispensable de présenter nos résultats en différenciant ces deux sous-groupes.

### 3.1.1 Diagramme de flux



## 3.2 Principaux résultats

Les calculs ont été réalisés à partir du logiciel de statistique R studio 1.0.136. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages et traitées de manière catégorielle. Les données quantitatives ont été exprimées en médiane et interquartile [1<sup>er</sup> quartile Q1 – 3<sup>ème</sup> quartile Q3]. Nos effectifs étant tous strictement supérieurs à 5, les données qualitatives ont été analysées uniquement avec le test de Chi-2 et l'analyse des variables quantitatives a été réalisée uniquement avec le test de Student. Un seuil de significativité de 5% a été utilisé.

### 3.2.1 Caractéristiques de la population

Les caractéristiques générales de notre population sont décrites dans le tableau 1. Le nombre total de patientes incluses dans notre étude était de 735.

	Population générale	« 25µg/2h »	« 50µg/4h »	p-value
<b>Total du nombre de patientes</b> n (%) <sub>1</sub>	735 (100)	295 (40)	440 (60)	
<b>Age (en années)</b> Médiane [Q1 ;Q3] <sub>2</sub>	31,3 [27,5 ; 35,1]	31,6 [27,5; 35,4]	31,2 [27,5 ; 35,1]	0,75
<b>Parité</b> n (%)				
Nullipares	470 (63,9)	193 (65,4)	227 (62,9)	0,55
Multipares	265 (36,1)	102 (34,6)	163 (37,1)	
<b>IMC</b> <sub>3</sub> médiane [Q1 ;Q3]	24,5 [21,6 ; 28,4]	24,2 [21,4; 28,1]	24,6 [21,9; 28,4]	0,45
<b>Age gestationnel à l'accouchement</b> (en semaines d'aménorrhées) Médiane [Q1-Q3]	39,4 [38,4 ; 41,1]	39,4 [38,3; 41,1]	39,4 [38,4; 41,1]	0,38

Tableau 1: Caractéristiques générales de la population

*n (%) : effectif (pourcentages), 2[Q1 ;Q3] : interquartile (1<sup>er</sup> quartile ; 3<sup>ème</sup> quartile), 3IMC : indice de masse corporelle*

### 3.2.2 Indications de maturation

Le tableau 2 décrit les indications de maturation retrouvées dans notre population d'étude.

	Population générale n (%)	« 25µg/2h » n (%)	« 50µg/4h » n (%)	p-value
Terme dépassé	226 (30,7)	85 (28,8)	141 (32,1)	0,08
RPM <sub>1</sub>	90 (12,2)	39 (13,2)	51 (11,6)	
Grossesse gémellaire	21 (2,8)	6 (2,0)	15 (3,4)	
Convenance	44 (6,0)	11 (3,7)	33 (7,5)	
Diabète gestationnel	79 (10,7)	28 (9,5)	51 (11,6)	
Pré-éclampsie	24 (3,3)	14 (4,8)	10 (2,3)	
RCIU <sub>2</sub>	44 (6,0)	19 (6,5)	25 (5,7)	
Diminution des MAF <sub>3</sub>	58 (7,9)	28 (9,5)	30 (6,8)	
Suspicion de macrosomie	36 (4,9)	14 (4,8)	22 (5,0)	
Pathologies maternelles autres	85 (11,5)	42 (14,3)	43 (9,8)	
Pathologies fœtales autres	25 (3,4)	7 (2,4)	18 (4,1)	
DM <sub>4</sub>	4 (0,5)	2 (0,7)	1 (0,2)	

Tableau 2: Indications de maturation

*1RPM : rupture prématurée des membranes, 2RCIU : retard de croissance intra-utérin, 3MAF : mouvements actifs fœtaux, 4DM : données manquantes.*

Les pathologies maternelles autres comprenaient : la drépanocytose, le diabète de type 1 ou 2, la cholestase gravidique, la fibromyalgie, l'insuffisance rénale chronique, la fenêtre thérapeutique, l'hypertension artérielle chronique, l'épilepsie, la détresse psychologique, les dysthyroïdies, l'anémie, la thalassémie, l'allo-immunisation, les pathologies cardiaques, le lupus, la thrombopénie, la myopathie et les métrorragies.

Les pathologies fœtales autres comprenaient : l'hydramnios, l'oligoamnios, l'anamnios, les ARCF et les malformations cardiaques fœtales.

### 3.2.3 Déroulement de la maturation et durées des différentes phases du travail

Le tableau 3 décrit le déroulement de la maturation et les durées des différentes phases du travail. Nous avons distingué deux stades du travail : le stade 1 comprenant la phase de latence (de 0 à 6 centimètres de dilatation) et la phase active (de 6 centimètres à dilatation complète) ; et le stade 2 du travail correspondant à la phase de dilatation complète et la naissance.

	Population générale	« 25µg/2h »	« 50µg/4h »	p-value
<b>Somme des comprimés administrés</b> Médiane [Q1 ;Q3]	6 [1 ; 8]	6 [4 ; 8]	6 [2 ; 8]	0,22
<b>Début maturation – accouchement</b> (en heures et minutes) Médiane [Q1 ;Q3]	25h06mn [14h51mn ; 33h41mn]	24h24mn [13h51mn ; 33h08mn]	25h24mn [15h42mn ; 34h06mn]	0,19
<b>Début maturation – 6 cm<sub>1</sub> de dilatation</b> (en heures et minutes) Médiane [Q1 ;Q3]	20h35mn [12h45mn ; 29h45mn]	20h10mn [11h40mn ; 29h45mn]	21h02mn [13h00mn ; 29h20mn]	0,55
<b>Phase de latence</b> (en heures et minutes) Médiane [Q1;Q3]	5h00mn [2h25mn ; 8h15mn]	5h00mn [2h30mn ; 8h30mn]	5h05mn [2h14mn ; 6h00mn]	0,22
<b>Phase active</b> (en heures et minutes) Médiane [Q1;Q3]	1h40mn [2h25mn ; 8h15mn]	1h30mn [0h50mn ; 2h53mn]	1h50mn [1h00mn ; 3h20mn]	0,12
<b>Stade 2</b> (en heures et minutes) Médiane [Q1;Q3]	1h41mn [2h25mn ; 8h15mn]	1h48mn [0h32mn ; 3h20mn]	1h37mn [0h30mn ; 3h32mn]	0,61
<b>Oxytocine pendant le travail</b> n(%) DM n (%)	290 (39,5) 264 (35,9)	109 (37,0) 119 (40,3)	181 (41,1) 145 (33,0)	0,98

Tableau 3: Durées des différentes phases de la maturation et du travail

1cm : centimètres

A noter que sur les 735 dossiers utilisés pour le recueil de données dans notre étude, seulement 303 dossiers ont permis le calcul des différentes phases du travail.

### 3.2.4 Voies d'accouchement

Le tableau 4 décrit la voie d'accouchement. Nous avons identifié les accouchements voie basse spontanés, voie basse instrumentaux et les césariennes.

	Population générale n (%)	« 25µg/2h » n (%)	« 50µg/4h » n (%)	p-value
Césarienne	159 (21,6)	81 (27,5)	78 (17,7)	0,002
Voie basse spontanée	429 (58,3)	157 (53,2)	272 (61,8)	
Voie basse instrumentale	147 (20,0)	57 (19,3)	90 (20,4)	
DM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tableau 4: Voies d'accouchement

Le tableau 5 décrit les indications de césarienne. Nous avons retenu comme indications : l'échec de déclenchement, les anomalies du rythme cardiaque fœtal, la stagnation de la dilatation en phase active et le non engagement à dilatation complète.

	Population générale n (%)	« 25µg/2h » n (%)	« 50µg/4h » n (%)	p-value
Echec de déclenchement	48 (30,2)	28 (34,5)	19 (24,3)	0,16
Anomalies du RCF	84 (52,8)	41 (50,6)	43 (55,1)	
Stagnation en phase active	7 (4,4)	4 (4,9)	3 (3,8)	
Non engagement	19 (11,9)	7 (8,6)	12 (15,3)	
DM	1 (0,6)	1 (1,2)	1 (1,3)	

Tableau 5: Indications de césarienne

La figure 1 représente le pourcentage d'accouchements voie basse spontanés ou instrumentaux et de césariennes en fonction de la parité dans notre population générale.

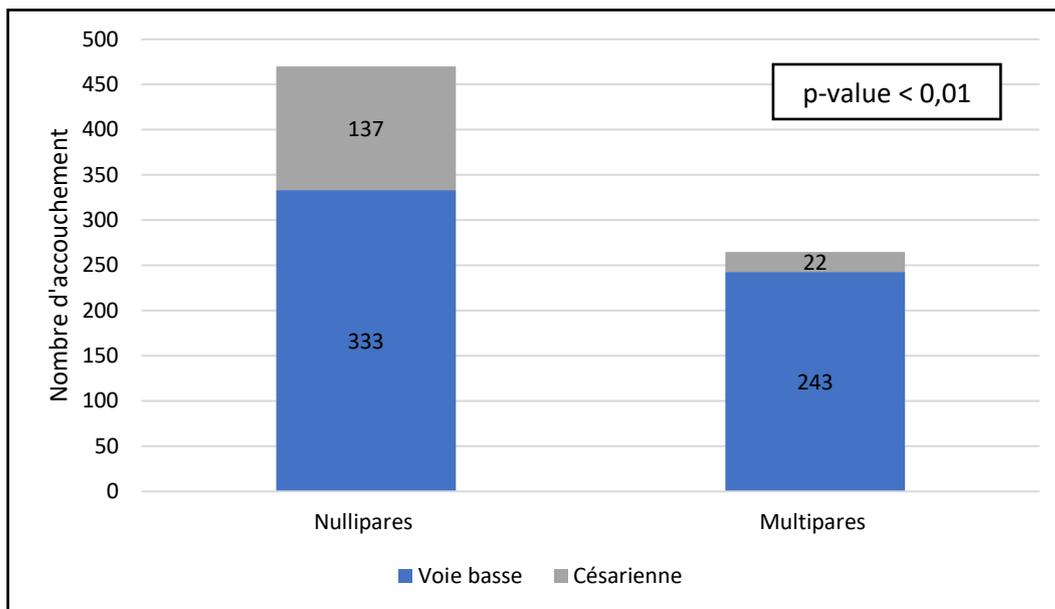


Figure 1: Voie d'accouchement selon la parité

La figure 2 représente la voie d'accouchement des patientes ayant bénéficié de la pose d'une sonde de Foley suite à la non mise en travail après l'administration des huit comprimés maximums de misoprostol (soit 200 µg) versus celles n'ayant pas bénéficié de la pose d'une sonde de Foley. L'Annexe III présente le reste des résultats obtenus dans le sous-groupe de la population ayant reçu au total 200 µg de misoprostol (soit 290 patientes).

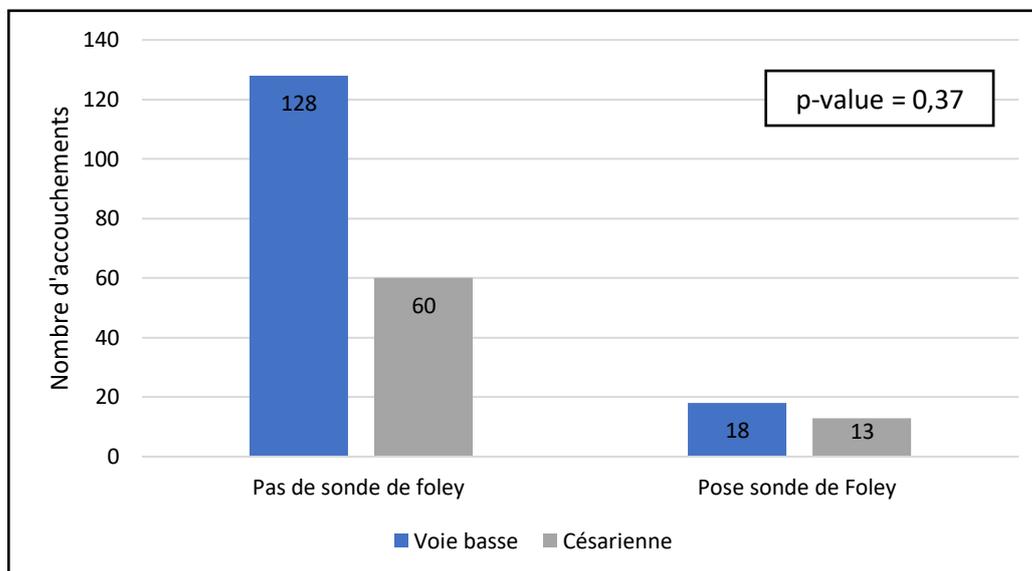


Figure 2: Voie d'accouchement chez les patientes ayant bénéficié de 8 comprimés de misoprostol et pas de mise en travail

DM : 4 données manquantes

### 3.2.5 Tolérance néonatale

Le tableau 7 présente le poids des nouveau-nés à la naissance et les issues néonatales comprenant le pH artériel au cordon, l’Apgar à 1 et 5 minutes de vie et le transfert en service de soins intensifs et réanimation néonatale.

	Population générale	« 25µg/2h »	« 50µg/4h »	p-value
<b>Poids de naissance</b> (en grammes Médiane [Q1 ; Q3])	3330 [2925 ; 3630]	3343 [2895 ; 3631]	3320 [2935 ; 3625]	0,71
<b>Apgar à 1 minutes</b> n(%)				0,47
<7	55 (7,5)	25 (8,5)	30 (6,8)	
≥7	675 (91,8)	267 (90,5)	408 (92,7)	
DM	5 (0,7)	3 (1,0)	2 (0,5)	
<b>Apgar à 5 minutes</b> n(%)				0,19
<7	7 (1,0)	5 (1,7)	2 (0,5)	
≥7	724 (98,5)	288 (97,6)	436 (99,1)	
DM	4 (0,5)	2 (0,7)	2 (0,5)	
<b>pH artériel au cordon</b> n(%)				0,03
< 7,20	170 (23,1)	87 (29,5)	83 (18,9)	
≥7,20	528 (71,8)	180 (61,0)	348 (79,1)	
DM	37 (5,0)	28 (9,5)	9 (2,1)	
<b>pH artériel au cordon</b> n(%)				0,14
< 7,10	33 (4,5)	19 (6,4)	14 (3,2)	
≥7,10	665 (90,5)	248 (84,1)	417 (94,8)	
DM	37 (5,0)	28 (9,5)	9 (2,0)	
<b>pH artériel au cordon</b> n(%)				0,47
< 7,00	5 (0,7)	4 (1,4)	1 (0,2)	
≥7,00	693 (94,3)	263 (89,2)	430 (97,7)	
DM	37 (5,0)	28 (9,5)	9 (2,1)	
<b>Hospitalisation en réanimation néonatale</b> n(%)				0,92
Oui	12 (1,6)	6 (2,0)	6 (1,3)	
DM	146 (19,9)	33 (11,2)	113 (25,7)	

Tableau 6: Tolérance néonatale

## 4 Discussion

### 4.1 Résumé des principaux résultats et confrontation à la littérature

#### 4.1.1 Description de la population générale

L'âge médian des patientes dans notre population générale était de 31,3 ans [27,5; 35,1] et l'IMC médian était de 24,5 [21,6; 28,4]. Il n'existait aucune différence significative pour l'âge et l'IMC entre nos deux sous-groupes (respectivement  $p=0,75$  et  $0,45$ ). Si nous comparons ces résultats à ceux de l'ENP de 2016, l'âge moyen des mères était de 30,4 ans et 31,8% des femmes présentaient un IMC supérieur ou égal à 25 [1]. Notre population semble proche en termes d'âge et d'IMC de la population générale française.

Le terme médian à l'accouchement était de 39 SA et 4 jours [38,4 ; 41,1]. Le terme d'accouchement le plus petit dans notre étude était de 34 SA et 3 jours et le plus grand était de 42 SA et 1 jour. Le terme médian d'accouchement dans notre étude est inférieur à la plupart des études présentes dans la littérature. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait qu'au CHIPS les déclenchements dont l'indication est une pathologie maternelle ou fœtale autre que le dépassement de terme, sont majoritairement réalisés à un terme de 39 SA.

Dans notre population, nous comptons une part de patientes nullipares supérieure aux multipares (63,9% versus 36,1%). Dans nos deux sous-groupes « 25 $\mu$ g/2h » et « 50 $\mu$ g/4h », les proportions de nullipares et de multipares ( $n= 193$  (65,4%) /  $n=102$  (34,6%) vs  $n= 227$ (62,9%) /  $n=163$  (37,1%)) étaient similaires.

Concernant le mode d'administration, 295 (40%) patientes ont reçu un comprimé de misoprostol 25  $\mu$ g toutes les deux heures et 440 (60%) patientes ont reçu deux comprimés de misoprostol 25  $\mu$ g toutes les quatre heures. Le nombre médian de comprimés administrés était de 6, aussi bien dans le sous-groupe « 25 $\mu$ g/2h » que dans celui « 50 $\mu$ g/4h ». La volonté pour notre travail n'était pas de réaliser une étude randomisée « 25 $\mu$ g/2h » versus « 50 $\mu$ g/4h », nous

souhaitions seulement évaluer l'effet du misoprostol oral. Il est donc important de prendre en compte la différence d'effectif dans nos deux sous-groupes, avec un nombre plus important de patientes dans le sous-groupe « 50µg/4h ».

Enfin, nous avons inclus dans notre étude les termes supérieurs à 34 SA. Peu d'études s'intéressant au déclenchement par misoprostol oral ont inclus des patientes ayant un terme inférieur à 37 SA. En effet, nous pouvons nous demander si un déclenchement du travail conduisant à un accouchement à un terme prématuré peut induire des issues plus défavorables du fait d'un fœtus plus fragile et pour lequel une épreuve du travail peut être moins bien tolérée. Ceci pourrait en outre conduire à la réalisation d'un nombre plus important de césariennes pour mauvaise tolérance fœtale, notamment avec une attitude à l'expectative plus réduite face à des anomalies du rythme cardiaque fœtal.

#### **4.1.2 Indications de maturation**

L'indication principale de maturation dans notre population générale était le terme dépassé de la grossesse (30,7%) soit un terme de grossesse supérieur ou égal à 41 SA. La deuxième indication était la rupture prématurée des membranes (12,2%) et la troisième indication le diabète gestationnel (10,7%). Les indications de maturation étaient non significativement différentes dans nos sous-groupes « 25µg/2h » et « 50µg/4h » ( $p=0,08$ ).

Les indications de maturation de notre étude étaient similaires à la plupart des études notamment à l'étude de cohorte prospective MEDIP [9] réalisée en 2015. Elle a inclus 3042 femmes ayant été déclenchées et l'indication principale de déclenchement était le terme dépassé (28,7%). Les autres indications étaient ensuite la rupture prématurée des membranes (25,4%), la diminution des MAF (8,9%), de convenance (9,8%), la pré-éclampsie (7,2%), le diabète (7,1%), le RCIU (5%) et une suspicion de macrosomie (1,9%). Nous pouvons donc penser que notre population d'étude est comparable à celle de la population française en ce qui concerne les indications de déclenchement.

Pour autant, il est possible que certaines indications de maturation soient à l'origine d'une augmentation du risque de césarienne. Dans une étude de cohorte rétrospective de E. Mei-Dan [42] incluant 8384 patientes, les déclenchements pour diabète gestationnel, pathologie

hypertensive, suspicion de macrosomie et terme dépassé étaient associés à un risque augmenté de césarienne. En effet, induire l'accouchement chez des femmes ayant une grossesse à haut risque pourrait impliquer la survenue de complications et évènements non retrouvés dans des grossesses dites de bas risque. Néanmoins, il nous paraissait essentiel de prendre en compte l'ensemble des indications de maturation afin d'avoir un recul plus large et des résultats reflétant la pratique clinique quotidienne.

### **4.1.3 Déroulement de la maturation et du travail**

#### **4.1.3.1 Durées des différentes phases du travail**

Le délai médian entre la prise du premier comprimé et l'accouchement était de 25 heures et 06 minutes [14h51mn ; 33h41mn] dans notre population générale. Il était de 24 heures et 24 minutes [13h51mn ; 33h08mn] dans le sous-groupe « 25µg/2h » et de 25 heures et 24 minutes [15h42mn ; 34h06mn] dans le sous-groupe « 50µg/4h ». Il n'existait aucune différence significative entre les deux sous-groupes ( $p=0,19$ ), de même pour la durée entre la prise du premier comprimé et le début de la phase active ( $p=0,55$ ).

La durée médiane de la phase de latence était de 5 heures et 00 minutes [2h25mn ; 8h15mn] et celle de la phase active de 1 heure et 40 minutes [2h25mn ; 8h15mn] dans la population générale. Concernant le stade 2 du travail, il était de 1 heure et 41 minutes [2h25mn ; 8h15mn]. Il n'existait aucune différence significative sur la durée des phases de latence, active et le stade 2 du travail dans les sous-groupes « 25µg/2h » et « 50µg/4h » (respectivement  $p=0,22$  ;  $0,12$  et  $0,61$ ).

Toutefois, nous avons constaté un nombre important de données manquantes concernant les durées des différentes phases de la maturation et du travail dans notre étude. Nos résultats ont donc une faible validité interne pour cette partie.

##### **4.1.3.1.1 Comparaison déclenchement versus travail spontané**

Une étude américaine [43] s'est intéressée à la durée des différentes phases du travail selon que le travail ait été déclenché, dirigé ou spontané. La durée médiane de la phase de latence était de 3,3 heures chez les nullipares et 3,2 heures chez les multipares. Celle de la

phase active était de 1,1 heures chez les nullipares et 0,6 heures chez les multipares. Il a été rapporté que la durée de la phase de latence était plus longue chez les patientes bénéficiant d'un déclenchement que chez celles ayant un travail spontané, cependant après 6 cm de dilatation, la durée de la phase active était similaire entre les deux groupes. Bien que notre étude ne comparait pas les déclenchements au travail spontané, les durées des phases de latence et active étaient plus longues que celles rapportées dans cette étude. Cette différence pourrait s'expliquer par une proportion de patientes nullipares et multipares non similaire. En effet, leur étude comptait 44,6 % de patientes nullipares et 55,4% de patientes multipares dans le groupe « induction du travail » contre respectivement 63,9% et 36% dans notre étude. Or, nous savons que la durée du travail est plus courte chez les multipares que chez les nullipares, que le travail ait été déclenché ou spontané.

#### 4.1.3.1.2 Utilisation du misoprostol et phases du travail

Concernant la durée des différentes phases du travail, nous trouvons des durées plus courtes en comparaison à la plupart des études présentes dans la littérature.

Dans une étude de M.Döbert et Brandstetter [44] comparant le misoprostol vaginal et oral, la durée médiane entre le début de la maturation et l'accouchement était significativement plus courte dans le groupe misoprostol vaginal que misoprostol oral (respectivement 24 heures 8 minutes et 30 heures 46 minutes). Nous retrouvons dans notre étude une durée médiane de 25 heures et 6 minutes qui est donc nettement plus réduite. Cependant, nous pouvons noter un faible nombre de patientes incluses dans cette étude (n=138) et une administration du misoprostol par voie orale différente (25 µg puis 4 heures après 50 µg puis 4 heures après 100 µg).

Ce même résultat est également retrouvé dans l'étude de cohorte d'Erikson [45], comparant également le déclenchement du travail avec misoprostol oral (25 µg toutes les 2 heures) versus vaginal (1cp de 200 µg) chez des patientes nullipares. Le délai moyen entre le début de la maturation et l'accouchement était respectivement de 46,2 heures et 23,7 heures dans les deux groupes. Dans notre sous-groupe « 25µg/2h » la durée médiane était de 24 heures et 24 minutes soit une durée presque réduite par deux en comparaison à cette étude. Cependant celle-ci ne concernait que les patientes nullipares.

Par ailleurs, plusieurs études rapportent l'efficacité d'une méthode de déclenchement par sa capacité à induire l'accouchement voie basse dans les 24 heures suivant le début de sa prise. Nous trouvons une durée médiane de 25 heures et 6 minutes ce qui est proche de ce délai. Néanmoins, le misoprostol vaginal semblerait être associé à un taux plus élevé d'accouchements dans les premières 24 heures après l'administration que le misoprostol oral [22-46].

#### 4.1.3.1.3 Durée du déclenchement et satisfaction des patientes

Enfin, la durée du déclenchement du travail est un facteur important de satisfaction des patientes. En effet, selon une étude de A.Shett et R. Burt [47], 40% des femmes ont indiqué qu'une diminution de la durée du travail serait le critère le plus important qu'elles choisiraient si elles devaient de nouveaux avoir recours à un déclenchement du travail. Le misoprostol oral pourrait donc être une méthode de déclenchement qui répondrait à ce besoin.

#### 4.1.3.2 Hyperstimulation et rupture utérine

Au cours de notre étude, nous n'avons pas recueilli, et par conséquent, constaté la survenue d'hyperstimulations utérines. En effet, nous pensons qu'une sous-déclaration des hyperstimulations aurait représenté un biais trop important et qu'il aurait été impossible de savoir si cette hyperstimulation était liée à l'usage seul du misoprostol ou à un autre facteur tel que l'utilisation d'oxytocine au cours du travail.

De plus, seules les hyperstimulations conduisant à une anomalie du rythme cardiaque fœtale pourraient avoir une incidence sur les issues maternelles et fœtales. La Commission de la Transparence de la HAS [30] a notamment décrit que le risque d'hypercinésie ou d'hypertonie avec ou sans modifications du RCF est retrouvé dans toutes les études avec les doses de 50 µg de misoprostol sans pour autant provoquer une augmentation de la morbidité néonatale ni du taux de césariennes.

Toutefois, plusieurs études ont évalué la survenue de cet effet secondaire avec le misoprostol. En 2006, Alfirovic a montré que les femmes ayant reçu du misoprostol oral présentaient une incidence moindre d'hypercinésie de fréquence sans variation du rythme cardiaque fœtal (RR, 0,37 ; IC à 95% 0,23-0,59) que les femmes ayant reçues du misoprostol

vaginal [31]. Ce même résultat a été obtenu dans les études de I.Colon et S.Cheng, cependant toutes deux présentaient un biais important du fait de l'utilisation de doses plus faibles de misoprostol par voie orale que par voie vaginale [35-48].

Enfin, nous n'avons constaté aucun cas de rupture utérine au cours de notre période d'étude. Dans la méta-analyse de Cochrane, il est décrit que le risque de rupture utérine est beaucoup plus difficile à mettre en évidence avec le misoprostol oral comparé au misoprostol vaginal. En effet, aucun cas de rupture utérine n'a été constaté chez 160 femmes ayant un utérus cicatriciel et ayant bénéficié d'un déclenchement par misoprostol oral. Il faudrait réaliser une étude incluant plus de 60 000 femmes pour pouvoir observer une augmentation du risque de rupture utérine de l'ordre de 0,5% [31].

#### **4.1.3.3 Recours à l'oxytocine**

L'oxytocine a été employé au cours du travail chez 290 patientes (39,5%) au sein de notre population générale. L'utilisation de l'oxytocine était supérieure dans le sous-groupe « 50µg/4h » (41,1%) versus « 25µg/2h » (37%). Ce résultat est non significatif et le nombre très élevé de données manquantes pour cette donnée ne permet pas de conclure à une observation.

Cependant, selon l'étude MEDIP de 2016 [9], l'exposition globale à l'oxytocine au cours du déclenchement était de 74,3%. Ce taux est beaucoup plus élevé que celui retrouvé dans notre étude. Ceci pourrait s'expliquer par une diminution du recours à l'oxytocine qui suit les recommandations pour la pratique clinique visant à réduire son utilisation à des doses élevées [49-50]. Au contraire, plusieurs études rapportent une utilisation plus élevée de l'oxytocine au cours du travail avec le misoprostol oral comparé aux autres méthodes de déclenchement [31-51]. Cependant les doses et modalités d'administration du misoprostol oral y été très différentes et aucune n'utilisait le misoprostol oral en comprimés de 25 µg.

#### **4.1.4 Voie d'accouchement**

Dans notre population générale, le nombre total d'accouchements par voie basse était de 576 (78,3%) avec 429 (58,3%) accouchements par voie basse spontanés et 147 (20%) accouchements instrumentaux. Le nombre total de césariennes était de 159 soit 21,6 %.

Ce taux est légèrement supérieur à celui de la population française qui était de 20,2% en 2016 [1]. Cependant, le taux obtenu dans l'ENP concernait l'ensemble des accouchements, que le travail ait été déclenché ou spontané. Plusieurs essais et méta-analyses ont évalué le taux de césariennes du misoprostol oral versus les autres méthodes de déclenchement. Dans l'étude de T.Eikelder nommée « PROBATT-II » [23] comparant le misoprostol oral (50 µg toutes les quatre heures) à la sonde de Foley, le taux de césariennes était non significativement différent dans les deux groupes avec 16,8% dans le misoprostol oral et 20,1% dans le groupe sonde de Foley.

Dans la méta-analyse de W.Chen regroupant 96 essais randomisés contrôlés comparant l'utilisation de la dinoprostone, de la sonde de Foley et du misoprostol, ce dernier est apparu comme celui étant associé au plus faible nombre de césariennes [22]. Ce résultat est également retrouvé dans la méta-analyse de la Cochrane [31], avec une diminution du taux de césariennes avec le misoprostol oral (OR 0,87 IC 95% 0,75-1,01). Cependant ce résultat était non significatif. Enfin dans la méta-analyse de Cran et Butler [39] comparant le misoprostol aux prostaglandines E2, il y avait un taux plus élevé d'accouchements voie basse dans les 24 heures suivant le début de la maturation avec le misoprostol (toutes voies d'administration confondues) que les prostaglandines E2 (59,7% versus 50,7%,  $p=0,0004$ ).

Le taux de césariennes était significativement plus élevé chez les nullipares que chez les multipares dans la population générale (respectivement 18,6% vs 2,9%,  $p<0,01$ ). Nous retrouvons ce même résultat dans la littérature avec un taux de césariennes plus élevé chez les nullipares quel que soit l'indication et la méthode de déclenchement [52].

Enfin, le taux de césariennes était significativement plus faible dans le sous-groupe « 50µg/4h » versus « 25µg/2h » (17,7% vs 27,5%,  $p = 0,002$ ).

En 2017, dans l'étude de J.Bendix [53] comparant le misoprostol oral 25 µg et 50 µg dans le déclenchement du travail, le taux de césariennes était significativement plus faible dans le groupe « misoprostol 25 µg » avec un taux de césariennes de 16% versus 21% dans le groupe « misoprostol 50 µg » ( $p=0,01$ ). Cependant le taux d'extractions instrumentales était deux fois plus élevé dans le groupe « misoprostol 25 µg » (5% vs 10%). Ces résultats contradictoires aux nôtres pourraient s'expliquer par une administration du misoprostol 50 µg toutes les 6 heures

dans cette étude avec un maximum de 3 prises alors qu'elle était de toutes les 4 heures dans notre étude avec maximum 4 prises.

#### 4.1.4.1 Indications de césarienne

Les indications principales de césarienne étaient les anomalies du rythme cardiaque fœtal (52,8%) puis l'échec de déclenchement (30,2%) dans notre population.

Le pourcentage d'indication de césarienne pour échec de déclenchement était plus faible dans le sous-groupe « 50µg/4h » que « 25µg/2h » (respectivement de 34,5% et 24,3%). Le pourcentage d'indication de césarienne pour anomalies du rythme cardiaque fœtal était plus élevés dans le sous-groupe « 50µg/4h » que dans le sous-groupe « 25µg/2h » (respectivement 55,1% vs 50,6%). Cependant ces résultats étaient non significatifs ( $p=0,16$ ).

Selon les recommandations de l'ACOG [41] concernant la prévention primaire du risque de césarienne, 32% des césariennes étaient réalisées pour arrêt de progression du travail et 23% pour anomalies du rythme cardiaque fœtal entre 2003 et 2009 aux États-Unis. Les taux retrouvés dans notre étude sont supérieurs, cependant ceux présentés dans ces recommandations concernaient l'ensemble des accouchements, que le travail soit spontané ou déclenché. De plus, il est difficile de comparer ce taux à d'autres études car il n'existe pas de définition univoque de l'échec de déclenchement et très peu d'études sur le misoprostol ont recensé les indications de césarienne.

Enfin, plus de la moitié des césariennes a été réalisée pour anomalies du rythme cardiaque fœtal. Il est important de prendre en considération que notre population comprenait des fœtus potentiellement fragiles du fait même des indications de déclenchement. En effet, les déclenchements pour terme dépassé, RCIU ou diminution des mouvements actifs fœtaux représentaient 44,6 % de notre population. Il se pourrait que la survenue d'ARCF au cours du travail soit aussi liée à l'indication du déclenchement et non seulement à l'utilisation du misoprostol.

#### 4.1.4.2 Sonde de Foley en deuxième intention et voie d'accouchement

Par ailleurs, concernant l'utilisation de la sonde de Foley comme méthode successive à la poursuite du déclenchement ; aucune différence significative concernant la voie d'accouchement n'a été mise en évidence dans notre étude entre les patientes ayant bénéficié du ballonnet et celles ayant directement reçu une perfusion d'oxytocine ( $p=0,37$ ). Ces résultats rejoignent ceux obtenus dans l'étude de cohorte de S.Kehl [18] comparant le déclenchement du travail par misoprostol oral seul versus l'utilisation successive d'une sonde de Foley puis du misoprostol oral après 24 heures en l'absence de mise en travail. Il n'existait aucune différence significative sur le taux de césariennes entre les deux groupes (29,8% versus 21,6% ;  $p=0,10$ ) ainsi que sur le taux d'accouchements par voie basse dans les 48 heures (84,9% versus 79,5% ;  $p=0,29$ ). Cependant, contrairement à notre étude, la sonde de Foley était utilisée avant l'administration du misoprostol.

#### 4.1.5 Tolérance néonatale

Dans notre population générale, le poids médian à la naissance était de 3330 g [2925 ; 3630]. Le pourcentage d'Apgar inférieur ou égal à 7 à 1 et 5 minutes de vie était respectivement de 7,5% et de 1,0%. Dans les sous-groupes « 25 $\mu$ g/2h » et « 50 $\mu$ g/4h », il n'existait aucune différence significative pour les taux d'Apgar inférieur à 7 à 1 et 5 minutes de vie (respectivement  $p = 0,47$  et  $p = 0,19$ ).

Le pourcentage de pH artériels au cordon supérieur ou égal à 7,20 était de 71,8% et de pH strictement inférieur à 7 était de 0,7% dans la population générale. Nous avons remarqué que le pourcentage de pH artériels < 7,20 était significativement plus faible dans le sous-groupe « 50 $\mu$ g/4h » que dans celui de « 25 $\mu$ g/2h » (respectivement  $n= 83$  (18,9%) vs  $n = 87$  (29,5%),  $p = 0,03$ ). Cependant, le nombre de données manquantes dans le sous-groupe « 25 $\mu$ g/2h » (DM=28 soit 9,5%) était élevé et plus important que dans le sous-groupe « 50 $\mu$ g/4h » (DM =9 soit 2,1%).

Enfin, douze nouveau-nés (soit 1,6%) ont été admis au sein du service de soins intensifs et de réanimation néonatale après la naissance dans la population générale. Dans chacun des deux sous-groupes, 6 nouveau-nés ont été transférés en service de réanimation néonatale (2% dans le groupe « 25 $\mu$ g/2h » et 1,3% dans le groupe « 50 $\mu$ g/4h »). Il n'existait aucune différence

significative entre les deux sous-groupes ( $p=0,92$ ). Cependant, nous avons 146 (soit 19,9%) données manquantes dans notre population générale. Nous pouvons tout de même penser que les dossiers pour lesquels cette donnée était non renseignée concernaient les nouveau-nés transférés en suites de couches avec leurs mères et non ceux hospitalisés dans un autre service de soin.

L'ensemble de ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans l'ENP de 2016. En effet, la fréquence des scores d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie était de 1,2 %, 0,6% des nouveau-nés présentaient une acidose sévère soit un  $\text{pH} < 7,00$  et 2,4% des nouveau-nés étaient transférés en service de soins intensifs et réanimation néonatale [1].

Ils sont également semblables à ceux présents dans la littérature. Dans l'étude de JM. Benedix [53] comparant le misoprostol oral 25  $\mu\text{g}$  au 50  $\mu\text{g}$ , aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les issues néonatales. Le taux d'Apgar  $< 7$  à 5 minutes de vie (0,3% vs 0,7%,  $p = 0,34$ ) et de transfert en réanimation néonatale (7% vs 6%,  $p=0,45$ ) étaient similaires dans les deux groupes. Dans la cohorte de R.Helmig [54], étudiant l'effet du misoprostol 25  $\mu\text{g}$  dans le déclenchement du travail à partir de 37 SA en ambulatoire et intra-hospitalier, le score d'Apgar  $< 7$  à 5 minutes de vie était de 0,9 % et de  $\text{pH} < 7,0$  de 0,7 %.

D'autres études comparant le déclenchement du travail au travail spontané ne montrent également aucune différence sur les issues néonatales. Battista a rapporté dans son étude que les taux d'Apgar  $< 7$  à 5 minutes de vie, d'inhalation méconiale ou d'admission en service de réanimation néonatale n'étaient pas significativement différents que le travail ait été déclenché ou spontané [55]. Récemment, Grobman et Rice ont réalisé une étude comparant le déclenchement du travail à 39 SA versus l'expectative chez des femmes ayant des grossesses à bas risque, et aucune différence significative concernant les issues néonatales n'a été démontrée entre les deux groupes [56].

Seulement quelques études rapportent une différence des issues néonatales entre l'utilisation du misoprostol oral et les autres méthodes de déclenchement. C'est le cas dans la méta-analyse de la Cochrane [31], dans laquelle l'une des seules différences statistiquement significative et sans hétérogénéité retrouvée entre le groupe « misoprostol oral » et « misoprostol vaginal » était une réduction des Apgar  $< 7$  à 5 minutes de vie dans le groupe «

misoprostol oral » (RR 0,60, IC 95% de 0,44 à 0,82). Dans l'étude de Cran [39], comparant l'utilisation du misoprostol (quatre formes d'administration) aux prostaglandines E2 (deux formes d'administration), il n'y avait aucune différence significative concernant les issues néonatales comprenant les taux d'Apgar < 7 à 5 minutes de vie, l'admission en réanimation néonatale et la mortalité périnatale. Cependant, il y avait un taux plus élevé d'émission méconiale avec le misoprostol qu'avec les prostaglandines E2 (14,3% versus 11,9%,  $p = 0,10$ ) ; mais ce résultat était non significatif.

Pour finir, certaines études ont mis en évidence que la présence d'un liquide méconial au cours du travail était associée à une augmentation du taux de bradycardie fœtale, d'inhalation méconiale, d'asphyxie périnatale et d'admission en réanimation néonatale [57-58]. Nous n'avons pas retenu comme critère de jugement pour l'évaluation de la tolérance fœtale l'aspect du liquide amniotique. En effet, le misoprostol agissant également sur le tractus digestif comme décrit précédemment, il peut entraîner la survenue de diarrhées chez les femmes. Cet effet est aussi retrouvé sur le tractus digestif du fœtus qui peut conduire à l'émission méconiale in utero. En conséquence, la présence d'un liquide méconial pourrait être aussi due à l'effet pharmacologique du misoprostol et non obligatoirement la conséquence d'une souffrance fœtale.

## 4.2 Points forts de l'étude

L'un d'un point fort de notre étude est le nombre de patientes incluses ( $n=735$ ).

La maternité du CHIPS est, à notre connaissance, la première maternité en France à avoir utilisé le misoprostol (ANGUSTA®) en comprimés de 25 µg par voie orale dans le cadre de la maturation avec fœtus vivant. Cette étude pourrait donc servir de référence et d'outil d'aide à la mise en place de cette méthode de déclenchement dans d'autres établissements français au vu de sa probable efficacité et sécurité d'utilisation.

## 4.3 Limites et biais de l'étude

Notre étude étant rétrospective, des biais inhérents à ce type de recueil sont présents. Les différentes données ont été recueillies sur les dossiers obstétricaux informatisés et papiers des

patientes, il peut donc exister un biais de retranscription et de notification correctes et complètes des informations.

De plus, notre étude étant monocentrique, notre population d'étude n'est pas forcément représentative des autres établissements français. Ceci-ci limite donc la validité externe de nos résultats. Nous avons également un grand nombre de données manquantes pour certaines de nos données recueillies, cela limite la validité interne de nos résultats pour ces données.

Enfin, notre étude avait pour objectif l'observation de l'utilisation du misoprostol oral sous forme de comprimés de 25 µg et la comparaison de nos résultats aux données déjà présentes dans la littérature scientifique. Une étude de cohorte randomisée comparant les deux posologies présentes dans notre étude aurait peut-être montré des résultats plus significatifs et différents.

## **4.4 Implications et perspectives**

### **4.4.1 Étendue de l'utilisation du misoprostol oral sur le reste du territoire français**

Alors que le misoprostol est largement utilisé dans les pays nordiques pour le déclenchement du travail, son utilisation reste très limitée en France. En effet, selon l'étude de cohorte MEDIP [9], seulement trois maternités (toutes de type III) utilisaient le misoprostol par voie vaginale en 2015. La méthode la plus majoritairement utilisée était celle à base de prostaglandines E2 notamment sous forme de dispositif vaginal. Cette évolution dans les pratiques de déclenchement a sans doute suivi les recommandations de la HAS [4] de 2008 qui préconise l'utilisation des PGE2 dans la maturation cervicale.

Actuellement, en France, l'utilisation de l'oxytocine, des PGE2 et du ballonnet intracervical couvre une partie du besoin médical dans le déclenchement du travail. Cependant, toutes ces méthodes présentant des effets secondaires, nous souhaitons savoir si le misoprostol oral pouvait offrir une meilleure tolérance. Au vu des résultats de notre étude, l'utilisation de cette méthode nous paraît être une bonne alternative aux méthodes déjà existantes sur le marché. Toutefois, il serait bénéfique de réaliser d'autres études à plus grande échelle afin de pouvoir

mettre en évidence des effets secondaires rares impossibles à retrouver dans une petite population.

Dans l'actuel contexte économique, il nous paraît également indispensable d'aborder le coût de cette méthode. La spécialité ANGUSTA® présente un coût très faible par rapport aux autres méthodes d'induction du travail. En effet, un comprimé d'ANGUSTA® coûte en moyenne 2 euros et 20 centimes contre une moyenne de 80 euros pour le dispositif intravaginal Propess® ou de 55 euros pour une sonde de Foley intracervicale. Lorsque nous savons qu'en 2016 une méthode de maturation du col a été employée dans 61,9 % des déclenchements, soit environ 104 450 naissances [1], le bénéfice économique de cette méthode doit être pris en considération par les acteurs de santé. Alfirevic avait, entre autre, rapporté dans l'une de ses études que le misoprostol titré à faible doses et administré par voie orale présentait le meilleur rapport coût/efficacité comparé aux autres méthodes de déclenchements disponibles [46]. Cependant cette étude présentait de nombreux biais. Dans le futur, la réalisation d'études permettant l'évaluation des méthodes de déclenchement présentant le meilleur rapport en termes de coût, d'efficacité, de sécurité et de rentabilité, nous paraît indispensable.

#### **4.4.2 Vers une pratique du déclenchement artificiel du travail en ambulatoire**

En France, la maturation et le déclenchement du travail sont uniquement réalisés en milieu hospitalier. En 2015, aucune des maternités du territoire ne proposait une maturation cervicale en ambulatoire avec un monitoring fœtal à domicile [9]. Cependant, dans certains pays scandinaves comme le Danemark et la Suède, le déclenchement du travail est aussi initié en ambulatoire depuis plusieurs années.

En effet, une méta-analyse de la Cochrane sur le déclenchement du travail en ambulatoire a démontré que les issues maternelles (succès du déclenchement, taux de césariennes) et fœtales (taux de transferts en service de réanimation néonatale) étaient similaires à un déclenchement réalisé en milieu hospitalier [59]. La satisfaction des patientes était également augmentée et le coût budgétaire réduit [60-61].

En revanche, un faible nombre d'études a spécifiquement étudié l'utilisation du misoprostol par voie orale en ambulatoire, il est donc difficile de garantir pour le moment sa sécurité et son efficacité en utilisation extrahospitalière.

Néanmoins, dans une époque où l'amélioration de la satisfaction des patientes dans le domaine obstétrical est devenue primordiale, la mise en place d'un protocole ambulatoire pourrait répondre à ce besoin. De plus, face à une demande toujours plus forte des institutions publiques pour une réduction des dépenses de santé ; la prise en charge de patientes en ambulatoire pourrait apparaître comme une solution de choix afin de réduire les coûts liés à une hospitalisation. Une telle mise en place nécessitera tout d'abord un travail en réseau avec les professionnels libéraux pour le suivi et la surveillance à domicile. Par ailleurs, plusieurs critères seront à remplir avec notamment la motivation de la patiente, une grossesse à bas risque obstétrical et une proximité directe avec un service de maternité. Or, lorsque nous savons que 7,5% des femmes ont déclaré avoir mis 45 minutes ou plus pour se rendre à leur maternité en 2016, il se pourrait que cette pratique ne soit limitée qu'à un nombre très restreint de patientes [1].

## Conclusion

Actuellement, le besoin médical dans le déclenchement artificiel du travail est partiellement couvert par les prostaglandines E2 à administration intravaginale ou la sonde de Foley intracervicale en cas de déclenchement sur col défavorable. Il persiste néanmoins un besoin de proposer aux femmes des alternatives médicamenteuses ayant une meilleure efficacité et tolérance que celles existantes.

Suite à la mise sur le marché d'une nouvelle spécialité (ANGUSTA®) contenant du misoprostol en comprimés de 25 µg à administration orale, l'objectif de notre étude était de pouvoir évaluer l'efficacité et la tolérance du misoprostol sous cette nouvelle forme dans le déclenchement artificiel du travail à partir de 34 semaines d'aménorrhée.

Dans notre étude, le misoprostol administré par voie orale sous forme de comprimés de 25 µg semble être efficace chez les patientes ayant un col défavorable et nécessitant d'un déclenchement artificiel du travail. En effet, le taux d'accouchements par voie basse était de 78,3% et le délai médian pour induire l'accouchement était de 25 heures et 6 minutes. Nous avons cependant remarqué un taux d'échec de déclenchement de 30,2% dans notre population. Toutefois, le taux de césariennes étant significativement plus faible sur notre seconde période d'étude, il se pourrait qu'une administration du misoprostol de 50 µg toutes les quatre heures soit plus efficace qu'une administration de 25 µg toutes les deux heures. Enfin, avec 1,0% des scores d'Apgar < à 7 à 5 minutes de vie et 0,7% des pH artériels < à 7, l'utilisation du misoprostol oral semble être associée à une bonne tolérance néonatale.

Les résultats obtenus dans notre étude nécessiteraient la réalisation d'études supplémentaires sur une période plus longue et avec un effectif plus élevé afin d'être confirmés. L'étendue de l'usage du misoprostol en ambulatoire devrait également être étudiée au vu de la très bonne tolérance de cette méthode de déclenchement et de la sécurité de son utilisation déjà observée dans les pays scandinaves.

## Bibliographie

- [1] Epopée. *Enquête nationale périnatale rapport 2016*. [En ligne]. [http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wpcontent/uploads/2017/10/ENP2016\\_rapport\\_complet.pdf](http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wpcontent/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf) (page consultée le 10 novembre 2018)
- [2] National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Induction of labour*. [En ligne]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70/resources/inducing-labour-pdf-975621704389> (page consultée le 12 novembre 2018)
- [3] Leduc D. *Déclenchement du travail*. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012 ; 35(9):858–860
- [4] HAS. Recommandations professionnelles. *Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée*. [En ligne]. [https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/declenchement\\_artificiel\\_du\\_travail\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/declenchement_artificiel_du_travail_-_recommandations.pdf) (page consultée le 10 novembre 2018)
- [5] Bishop EH. *Pelvic scoring for elective induction*. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266-8
- [6] Pimentel VM, Arabkhazaeli M, Moon J-Y, et al. *Induction of labor using one dose vs multiple doses of misoprostol: a randomized controlled trial*. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218:614. e1-8
- [7] Ezebialu IU, Eke AC, Eleje GU, Nwachukwu CE. *Methods for assessing pre-induction cervical ripening*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Issue 6.Art.No :CD010762
- [8] Conde A, Ben S, et al. *Comparison between vaginal and sublingual misoprostol 50 µg for cervical ripening prior to induction of labor: randomized clinical trial*. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295(4):839-844
- [9] Blanc-Petitjean P, Le Ray C, et al. *Etat des lieux des pratiques de déclenchement en France*. *Gynecologie Obstetrique Fertilité & Senologie* 2019 ; 47 : 555–561

- [10] Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. *Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term*. The Cochrane Database of Systematic Rev.2014 ;2014(6):CD003101
- [11] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Evidence based clinical guideline number 9. *Induction of labour*. [En ligne]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/induction-of-labour/> (page consultée le 3 mars 2019)
- [12] Belghiti J, Coulm B, Kayem G, Blondel B, Deneux-Tharaux C. *Administration d'ocytocine au cours du travail en France. Résultats de l'enquête nationale périnatale 2010*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2013; 42(7):662-670
- [13] Moldin PG, Sundell G. *Induction of labour: a randomised clinical trial of amniotomy versus amniotomy with oxytocin infusion*. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:3 06–12 (Level I)
- [14] American College of Obstetricians and Gynecologists. *Induction of labor*. ACOG Practice Bulletin No. 107.. Obstet Gynecol 2009; 114: 386–97
- [15] Bricker L, Luckas M. *Amniotomy alone for induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD002862. (Level III)
- [16] Merrill DC, Zlatnik FJ. *Randomized, doublemasked comparison of oxytocin dosage in induction and augmentation of labor*. Obstet Gynecol 1999;94(3):455-63
- [17] Boulvain M, Stan C, Irion O. *Membrane sweeping for induction of labour (Review)*. The Cochrane Database of Systematic Rev 2005 ;2005(1):CD000451.
- [18] S Kehl, et al. *Sequential use of double-balloon catheter and oral misoprostol versus oral misoprostol alone for induction of labour at term (CRBplus trial): a multicentre, open-label randomised controlled trial*. BJOG 2015;122:129–136.
- [19] Sherman DJ, Frenkel E, Tovbin J, Arieli S, Caspi E, Bukovsky I. *Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review*. Obstet Gynecol Surv 1996;51(10):621-7

- [20] Sentilhes L, Vayssiere C, Beucher G, Deneux-Tharaux C, Deruelle P, et al. *Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170(1):25–32
- [21] Wang H, Hong S, Liu Y, Duan Y, Yin H. *Controlled-release dinoprostone insert versus Foley catheter for labor induction: a meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29(14):2382–8
- [22] Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, et al. *A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour*. BJOG 2016;123(3):346–54
- [23] Mieke L G ten Eikelder et al. *Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-inferiority trial*. LANCET 2016; 387(10028):1619-28
- [24] Chamberlain JE, Natale R, Schmuck ML. *Efficacy and patient satisfaction with outpatient prostaglandin E2 versus foley catheter for cervical ripening a randomized trial*. J Obstet Gynaecol Can 1998;20:1093-9
- [25] Harper TC, Coeytaux RR, Chen W, Campbell K, Kaufman JS, Moise KJ, et al. *A randomized controlled trial of acupuncture for initiation of labor in nulliparous women*. J Matern Fetal Neonatal Med 2006;19(8):465-70
- [26] Smith CA. *Homoeopathy for induction of labour (Review)*. The Cochrane Database of Systematic Rev. 2017 Oct 17;10(10):CD002962
- [27] K. Rankin, et al. *Misoprostol vaginal insert versus dinoprostone vaginal insert: A comparison of labour and delivery outcomes*. Eur J Obstet Gynecol 2018 ; 4 : 1-4
- [28] ANSM. *Mise en garde cytotec*. [En ligne]. <https://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> (page consultée le 5 novembre 2018)

- [29] SFMP. *Le déclenchement du travail en France*. [En ligne]. <http://www.sfmp.net/wp-content/uploads/2017/10/Le-Ray-Medip.pdf> (page consultée le 10 novembre 2018)
- [30] HAS. *Angusta 25 microgrammes comprimé*. [En ligne]. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT16829\\_ANGUSTA\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16829.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT16829_ANGUSTA_PIC_INS_Avis2_CT16829.pdf) (page consultée le 25 janvier 2019)
- [31] Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. *Oral misoprostol for induction of labour*. Cochrane Database of Systematic Rev 2014 ;2014(6):CD001338
- [32] Marret H. et al. *Etat des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF (texte court)*. Journal de Gynécologie obstétrique et de biologie reproduction 2014 ; 43: 107-113
- [33] Alfirevic Z. et al. *Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis*. BMJ 2015; 350: h217
- [34] Wallstrom T et al. *Labor Induction with Orally Administrated Misoprostol: A Retrospective Cohort Study*. Biomed Res Int 2017 ; 9: 1-9
- [35] Colón I, Clawson K, Hunter K, Druzin ML, Taslimi MM. *Prospective randomized clinical trial of inpatient cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs vaginal misoprostol*. AJOG 2005;192:747–52
- [36] Patrick Dällenbach, et al. *Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial*. Am J Obstet Gynecol 2003;188:162-7.
- [37] Souza A. et al. *Titration oral misoprostol solution versus vaginal misoprostol for labor induction*. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2013 ; 501 : 207–212
- [38] West HM, Jozwiak M, Dodd JM. *Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section*. Cochrane Database of Systematic Rev 2017;6(6):CD009792.
- [39] Crane J, Butler B, Young D, Hannah M. *Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review*. BJOG 2006;113:1366–1376

- [40] Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. *Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 1):201–9
- [41] American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine, Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ. *Safe prevention of the primary cesarean delivery*. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(3):179-193
- [42] AJOG. E. Mei-Dan, A.Pittini, J.Barrett, N.Melamed et al. *Indication for induction of labor and risk for cesarean section*. [En ligne]. [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(16\)31833-6/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(16)31833-6/pdf) (consultée le 23 mars 2020)
- [43] Harper LM, Caughey AB, Odibo AO, Roehl KA, Zhao Q, Cahill AG. *Normal progress of induced labor*. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1113-1118
- [44] Döbert M, Brandstetter A, Henrich W, et al. *The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study*. *J Perinat Med* 2018;46(3):309-316
- [45] Eriksson A, Jeppesen S, Krebs L. *Induction of labour in nulliparous women- quick or slow: a cohort study comparing slow-release vaginal insert with low-dose misoprostol oral tablets*. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):79
- [46] Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, et al. *Methods to induce labour: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis*. *BJOG* 2016;123(9):1462-1470
- [47] Shetty A, Burt R, Rice P, Templeton A. *Women’s perceptions, expectations and satisfaction with induced labor—a questionnaire- based study*. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 2005;123: 56–61
- [48] Cheng SY, Ming H, Lee JC. *Titrated oral compared with vaginal misoprostol for labor induction a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol* 2008;111:119–25

- [49] Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. *Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population based, cohort-nested case-control study*. *BMJ Open* 2011;1(2):e000514
- [50] Loscul C, Chantry AA, Caubit L, Deneux-Tharoux C, Goffinet F, et al. *Association between oxytocin augmentation intervals and the risk of postpartum haemorrhage*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45(7):708–15
- [51] Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. *Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor*. *Int J Gynecol Obstet* 2005;91(1):2-9
- [52] Laughon SK, Zhang J, Grewal J, Sundaram R, Beaver J, Reddy UM. *Induction of labor in a contemporary obstetric cohort*. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):486.e1-486.e4869
- [53] Bendix JM, Friis Petersen J, Andersen BR, Bødker B, Løkkegaard EC. *Induction of labor with high- or low-dosage oral misoprostol-A Danish descriptive retrospective cohort study 2015-16*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(2):222-230
- [54] *Acta Obstet et Gynecol Scand*. Helmig RB, Hvidman LE. *An audit of oral administration of Augusta® (misoprostol) 25 µg for induction of labor in 976 consecutive women with a singleton pregnancy in a university hospital in Denmark*. [En ligne] <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aogs.13876> (page consultée le 10 aout 2020)
- [55] Battista and al. *Complications of labor induction among multiparous women in a community-based hospital system*. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ;197(3) :241.e1- 7 ;discussion 322-3, e1-4
- [56] Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, et al. *Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women*. *N Engl J Med* 2018;379(6):513-523
- [57] Mundhra R, Agarwal M. *Fetal outcome in meconium stained deliveries*. *J Clin Diagn Res* 2013;7(12):2874-2876

- [58] Greenough A, Pulikot A, Dimitriou G. *Prevention and management of meconium aspiration syndrome—assessment of evidence based practice*. Eur J Pediatr 2005;164:329-330
- [59] Kelly AJ, Alfirevic Z, Ghosh A. *Outpatient versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes*. Cochrane Database Syst Rev 2013;(11):CD007372
- [60] Bollapragada SS, MacKenzie F, Norrie JD, et al. *Randomised placebo-controlled trial of outpatient (at home) cervical ripening with isosorbide mononitrate (IMN) prior to induction of labour--clinical trial with analyses of efficacy and acceptability*. The IMOP study. BJOG 2009;116(9):1185-1195
- [61] Amorosa JM, Stone JL. *Outpatient cervical ripening*. Semin Perinatol 2015;39(6):488-494

## Annexes

### Annexe I : Tableau d'évaluation de la maturation du col selon le score de BISHOP [5]

	0	1	2	3
Dilatation du col utérin en cm	0	1-2	3- 4cm	< ou = 5
Effacement du col utérin en %	0 à 30 % (long)	40 à 50 % (mi-long)	60 à 70 % (court)	80% et plus (effacé)
Consistance du col utérin	Ferme	Moyenne	Molle	
Position du col utérin	Postérieure	Centrale	Antérieure	
Position de la présentation fœtale par rapport aux épines sciatiques	Haute et mobile (3cm au-dessus)	Appliquée (2cm au-dessus)	Fixée (<1cm au-dessus)	Engagée (1-2cm au-dessous)



## Annexe II : Fiche d'information sur le déclenchement artificiel du travail à destination des patientes

<p>Poissy  <a href="http://www.chi-poissy-st-germain.fr">www.chi-poissy-st-germain.fr</a> Saint-Germain-en-Laye Centre Hospitalier Intercommunal</p>	<p> GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE</p>	<p>Université Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines</p>
<p><b>Pr A.FAUCONNIER</b> Chef de Service</p>	<b>Notice d'information et de consentement au déclenchement artificiel du travail</b>	
<p><b>UNITE D'OBSTETRIQUE</b> Pr Patrick ROZENBERG ☎ 01 39 27 52 57</p>		
<p><b>Sage-femme Cadre de pôle</b> Françoise DAMAGEUX fdamageux@chi-poissy-st-germain.fr</p>		
<p>Madame,</p> <p>Compte-tenu des risques liés à la poursuite de votre grossesse, nous vous proposons de déclencher artificiellement votre accouchement. Ce document a pour but de vous informer sur le déclenchement artificiel du travail menant à l'accouchement, sur ses risques, et sur les méthodes utilisées au Centre Hospitalier de Poissy Saint-Germain.</p> <p style="text-align: center;"><b>Qu'est-ce qu'un déclenchement artificiel du travail ?</b></p> <p>Le déclenchement artificiel du travail consiste à provoquer des contractions utérines pour faire débiter le travail, c'est-à-dire le processus qui aboutit normalement à l'accouchement par les voies naturelles. Le déclenchement artificiel est une procédure fréquente chez la femme enceinte et concerne plus de 20 % des accouchements en France.</p> <p style="text-align: center;"><b>Quelles sont les méthodes de déclenchement artificiel du travail utilisées au Centre Hospitalier de Poissy Saint-Germain ?</b></p> <p>Deux situations doivent être distinguées :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Lorsque le col est mature (c'est-à-dire mou et déjà ouvert), nous recourons au déclenchement par rupture artificielle des membranes (c'est-à-dire de la poche des eaux) et perfusion d'oxytocine (Syntocinone). L'accouchement survient habituellement dans les 24 heures suivant le début du déclenchement.</li><li>➤ Lorsque le col est immature (c'est-à-dire tonique et fermé), cas le plus fréquent, nous recourons à l'usage d'un médicament administré par voie orale, le misoprostol (Angusta®) et/ou bien à l'usage d'un ballonnet (sonde de Foley) positionné par les voies naturelles au niveau de la partie basse de l'utérus, devant la poche des eaux. L'accouchement survient habituellement dans les 24 à 48 heures suivant le début du déclenchement.</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>Quels sont les risques liés au déclenchement artificiel du travail (quelle que soit la méthode) ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Le principal risque est l'échec du déclenchement, ce qui conduit alors à réaliser une césarienne. Ceci se produit dans environ 20% des cas. Les causes d'échec du déclenchement sont principalement l'arrêt de la dilatation du col en cours de travail, l'intolérance foetale se</li></ul>		
<p>DIP/FIC/069 – V8-Mars 2019 10, rue du Champ Gaillard – CS 73082 – 78303 POISSY Cedex – ☎: 01.39.27.40.50</p>		

traduisant par des anomalies du rythme cardiaque fœtal au monitoring, et plus rarement l'absence complète de mise en travail.

Les autres risques sont :

- L'hypertonie ou l'hypercinésie de fréquence, c'est-à-dire un excès de contractilité utérine dû à une hypersensibilité utérine imprévisible. Le plus souvent, cet excès contractile est soit spontanément résolutif, soit résolutif après arrêt de la perfusion d'oxytocine (médicament augmentant la contractilité utérine) lorsque celle-ci est utilisée. Cependant, il arrive parfois que l'excès de contractions utérines persiste et qu'il soit associé à une intolérance fœtale se traduisant par des anomalies du rythme cardiaque fœtal au monitoring : une césarienne doit alors être réalisée.
- De façon exceptionnelle (entre 1/10.000 et 1/20.000), une rupture utérine peut survenir mettant en jeu le pronostic vital du fœtus et exposant au risque d'hémorragie maternelle : la réalisation d'une césarienne en urgence serait alors également justifiée.

#### Informations spécifiques sur le déclenchement par misoprostol (Angusta®).

Le déclenchement par misoprostol est un procédé pharmacologique. Il consiste à administrer par voie orale 2 comprimés de misoprostol toutes les 4 heures jusqu'à la mise en travail sans dépasser la dose totale de 8 comprimés. En l'absence de mise en travail dans les 24 heures, un déclenchement par ballonnet vous sera proposé, au besoin suivi d'une rupture artificielle des membranes (c'est-à-dire de la poche des eaux) et d'une perfusion d'oxytocine (Syntocinon®).

Les avantages du déclenchement par misoprostol sont une administration par voie orale et une probabilité plus élevée d'accoucher dans les 24 heures qu'en cas de déclenchement par ballonnet intra-utérin.

Les inconvénients sont un risque faible de nausées, de vomissements, ou de diarrhée (de l'ordre de quelques pourcents).

Les contre-indications sont les femmes ayant déjà eu au moins 4 grossesses menées à terme, un antécédent de césarienne ou de chirurgie utérine.

#### Informations spécifiques sur le déclenchement par ballonnet intra-utérin.

Le déclenchement par ballonnet intra-utérin est un procédé mécanique qui consiste à monter une petite sonde (sonde de Foley) dans le col utérin juste au-dessus de son orifice interne. Un petit ballonnet situé à l'extrémité de la sonde, au-dessus du col utérin, est ensuite gonflé avec 50 mL d'eau stérile. Ce ballonnet est laissé en place jusqu'à expulsion spontanée dans le vagin ou mise en travail. En l'absence de mise en travail dans les 24 heures, un déclenchement par misoprostol vous sera proposé, au besoin suivi d'une rupture artificielle des membranes (c'est-à-dire de la poche des eaux) et d'une perfusion d'oxytocine (Syntocinon®).

Le principal avantage du déclenchement par ballonnet intra-utérin tient à son mécanisme d'action physique et non pharmacologique, donc sans effets secondaires digestifs. Les principaux inconvénients de cette méthode sont un délai d'action significativement plus long qu'en cas de déclenchement par misoprostol et un inconfort lié à la nécessité d'un geste intra-vaginal pour poser la sonde.

Les contre-indications sont les femmes ayant un antécédent de césarienne ou de chirurgie utérine.

Chaque méthode ayant ainsi ses propres avantages et inconvénients, il nous paraît donc important de vous laisser choisir la méthode de déclenchement à utiliser de première intention. **Quelle que soit la méthode utilisée, une analgésie par péridurale vous sera proposée quand les contractions seront devenues douloureuses et régulières.**

Les médecins et les sages-femmes de notre maternité accordent une importance majeure au respect de l'autonomie des femmes qui viennent y accoucher. C'est pourquoi nous souhaitons favoriser une décision médicale partagée, c'est à dire une relation où les modalités de prise en charge reposent sur un consensus mutuel entre les patientes d'une part, et les médecins et les sages-femmes d'autre part.

Ce document a pour but de renforcer les informations qui vous ont été apportées oralement par le médecin ou la sage-femme afin de vous expliquer les principes, les avantages et les inconvénients potentiels du déclenchement qui vous a été proposé. C'est aussi la raison pour laquelle nous souhaitons formaliser votre accord avec le formulaire de consentement ci-dessous.

J'ai lu ce document de consentement. Je comprends les bénéfices et les risques liés à un déclenchement. J'ai eu la possibilité de poser des questions. On a répondu à mes questions de façon satisfaisante.

**Après considération de l'information fournie (rayer la mention inutile):**

- J'ai choisi de refuser le déclenchement artificiel qui m'a été proposé. Mon refus ne portera pas atteinte à ma prise en charge ; mon médecin me proposera, si je le souhaite, une autre prise en charge.
- J'ai choisi d'accepter le déclenchement artificiel qui m'a été proposé par :
  - o misoprostol de première intention en cas de col immature
  - o sonde de Foley de première intention en cas de col immature

Fait à Poissy, le :

**Le médecin ou la sage-femme**

**La patiente**

Nom, prénom :

Nom, prénom :

Signature :

Signature :

## Annexe III : Résultats obtenus dans le sous-groupe de patientes ayant reçu au total 200 µg de misoprostol (n= 290 patientes)

### Caractéristiques générales

Caractéristiques générales	
Age (en années) médiane [Q1-Q3]	31,2 [27,8; 35,9]
Parité n (%)	
Nullipares	185 (63,8)
Multipares	105 (36,2)
IMC médiane [Q1-Q3]	25,6 [22,2; 29,9]
Age gestationnel à l'accouchement (en semaines d'aménorrhée) médiane [Q1-Q3]	39,3 [38,3; 41,1]

### Indications de maturation

Indication de maturation	n(%)
Terme dépassé	74 (25,5)
RPM	15 (5,2)
Grossesse gémellaire	7 (2,4)
Convenance	21 (7,2)
Diabète gestationnel	42 (14,5)
Pré-éclampsie	9 (3,1)
RCIU	21 (7,2)
Diminution des MAF	27 (9,2)
Suspicion de macrosomie	20 (6,9)
Pathologie maternelle autre	46 (15,9)
Pathologie fœtale autre	8 (2,8)

## Déroulement de la maturation et du travail

Déroulement de la maturation et du travail	
<b>Mode maturation n (%)</b>	
1cp toutes les 2 heures	103 (35,5)
2cp toutes les 4 heures	187 (64,5)
<b>Ballonnet n(%)</b>	32 (11,0)
<b>Travail spontané n (%)</b>	84 (28,9)
<b>Oxytocine pendant le travail n (%)</b>	152 (52,4)
<b>Phase de latence (en heures et minutes)</b> médiane [Q1-Q3]	7h00mn [4h22mn ; 6h30mn]
<b>Phase active (en heures et minutes)</b> médiane [Q1-Q3]	1h42mn [1h00mn ; 3h00mn]
<b>Stade 2 (en heures et minutes)</b> médiane [Q1-Q3]	2h03mn [00h43mn ; 3h39mn]
<b>Début maturation - 6cm (en heures et minutes)</b> médiane [Q1-Q3]	29h45mn [24h20mn ; 34h34mn]
<b>Début maturation- accouchement ( en heures et minutes)</b> médiane [Q1-Q3]	33h38mn [27h35mn ; 37h52mn]

## Voies d'accouchement

	n (%)
Césarienne	81 (27,9)
Voie basse spontanée	159 (54,8)
Voie basse instrumentale	50 (17,2)