



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS



Année 2021

N° 2021 - 44

Étude comparative entre le misoprostol oral et la dinoprostone vaginale dans le déclenchement du travail à terme

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Présentée et soutenue le jeudi 27 mai 2021

Par

BAGORY Hélène

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Jean GONDRY

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Monsieur le Docteur Aurélien MARY

Madame le Docteur Cécile DE BROUCKER

Table des matières

<i>Introduction</i>	13
<i>Matériel et méthodes</i>	16
Étude.....	16
Population.....	16
Procédures	17
Objectifs et critères de jugement.....	18
Analyses statistiques	19
Approbation éthique.....	19
<i>Résultats</i>	20
<i>Discussion</i>	26
Objectif principal.....	26
Limites et forces de l'étude	26
Comparaison à la littérature	27
Perspectives.....	29
<i>Conclusion</i>	31
<i>Annexes</i>	32
Évaluation du score de BISHOP	32
Évaluation du bien être néonatal par le score d'APGAR.....	32
<i>Références</i>	33

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Jean GONDRY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Gynécologie et Obstétrique)

Chef du Service de gynécologie - obstétrique – orthogénie

Pôle "Femme - Couple – Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie pour l'accueil dans votre service, de mes premiers pas d'interne jusqu'à aujourd'hui. Merci pour la formation que vous m'avez permis d'acquérir au CHU d'Amiens.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Merci pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté de faire partie de ce jury et pour avoir accepté de juger mon travail. Je vous suis reconnaissante pour l'aide et les conseils que vous m'avez apportés sur ce travail. Merci pour le temps que vous avez passé à m'enseigner les statistiques et à m'encadrer sur ce projet.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Gynécologie obstétrique)

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse ainsi que l'article qui en découle.

Je vous suis reconnaissante pour l'investissement et toute l'aide que vous m'avez apportés tout au long de ce projet. Vos conseils et vos corrections m'ont été précieux pour la rédaction de la thèse mais également de l'article.

Je vous remercie pour votre accompagnement durant ma formation au CHU d'Amiens. Merci pour toutes ces connaissances sur la pratique en gynécologie et en obstétrique que vous m'avez transmises.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Aurélien Mary

Maitre de conférences universitaire – Praticien Hospitalier

(Pharmacie)

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Cécile De Broucker

Chef de clinique

(Gynécologie et Obstétrique)

Je te remercie sincèrement pour ton investissement, ta disponibilité, tes encouragements et tes conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Merci pour ton accueil à mon arrivée au CHU et pour ton accompagnement depuis. Merci pour ta bienveillance, ton encadrement et ton soutien. J'ai beaucoup appris avec toi et je suis très heureuse qu'on ait pu travailler ensemble.

Trouve ici l'expression de mes remerciements et de ma sincère amitié.

REMERCIEMENT A MA FAMILLE ET A MES PROCHES

A ma famille,

A mon amour, Hugo, qui m'accompagne et m'encourage au quotidien. Je nous revois encore au début, fascinés par cette évidence d'être ensemble. Depuis notre amour a grandi, notre histoire s'est enrichie et ce sentiment nous anime toujours comme au premier jour. Je sais que je peux me reposer sur toi. Tu es ma force et mon roc infallible. Merci pour ta douceur, ton soutien et ton amour. Je t'aime.

A ma famille, mes parents, mes frères et sœurs qui me soutiennent et croient en moi depuis toujours. Vous m'avez aidé à devenir la femme et le médecin que je suis aujourd'hui. Je sais combien vous être fiers de moi et je suis heureuse de partager ce moment avec vous.

Merci maman pour ton écoute, ta présence et ton soutien sans faille. Merci pour ces moments passés ensemble à discuter et refaire le monde. Merci pour ton aide si précieuse sur ce travail.

Merci papa et Cécile pour votre soutien et vos encouragements constants. Merci pour votre bienveillance, votre générosité et votre joie de vivre contagieuse. Merci papa pour cette passion pour la gynécologie et l'obstétrique que tu as partagée avec moi !

Merci Claire et Etienne d'être toujours présents pour moi et de m'accueillir avec plaisir chez vous. J'ai passé de merveilleux moments avec vous, à Paris comme en Angleterre. Merci pour Suzanne et Martin qui m'emplissent de joie à chaque fois que je les vois et à tous les « tata Hélène » auxquels j'ai droit.

Merci Damien pour ces précieux moments passés à Carolles pendant la préparation du concours. Merci de m'avoir poussée à partir en Équateur, tu m'as donné ton goût du voyage et de la découverte.

Merci David pour tes précieux conseils d'informatique qui m'ont bien aidée pour ce travail de thèse. Merci pour tous ces moments qu'on a partagés tous les deux et qui me sont si précieux. Merci pour ta présence avec nous lors de nos week-end angevins.

Merci Matthieu, Diane, Isaure et Astrid, pour tous ces moments passés ensemble entre la Réunion, Carolles et Arcachon. Merci Matthieu pour ta curiosité que tu m'as transmise et qui m'a permis de m'ouvrir au monde.

Merci Mam et Dad de m'avoir accueillie tous ces week-ends avec vous au Vésinet et l'été à Carolles avec les cousins. Vous avez permis de souder cette famille, si importante pour nous tous. Merci les cousin(e)s pour vos encouragements et votre soutien.

A Patricia, Francis, Alizée, Yohan et Simone, vous m'avez accueillie avec tant de bienveillance et d'amour dans votre famille, tout simplement un immense merci.

A mes amies,

A mes amies d'enfance, Marie, Chret, Gab et Anj, merci pour tous ces moments de partages et d'amitiés. Vous avez grandement participé à mon épanouissement et à devenir celle que je suis aujourd'hui. Je suis si heureuse de vous voir si resplendissantes avec vos familles respectives. Merci Marie de m'avoir permis d'être une marraine comblée.

A mes amies du lycée, Hélène, Priscille, Chonchon, Maëlle, Alix, Margaux, merci pour toutes ces années passées ensemble, à grandir, s'épanouir et s'amuser entre Saint Martin et Kerjouano.

A mes colocs d'Angers rue Paul Bert, Chret, Maëlis, Marylène et Sandra, merci pour ces moments de vies quotidiennes partagées, toutes nos confessions, nos fous rires et nos soirées mémorables.

A mes amies de la fac, Noémie, Marion, Audrey, Anne-Claire :

Noémie, merci pour ton amitié si précieuse et nécessaire. J'ai adoré passer tous ces moments ensemble à l'externat. C'est avec toi que j'ai fait ma première étude médicale et que de souvenirs! Saches qu'être la marraine de Léo est une de mes plus grandes fiertés!

Chat merci de m'avoir embarqué en Erasmus avec toi. Madrid a été une parenthèse merveilleuse dans nos études, un moment de découvertes et de belles rencontres.

Anso ma confidente adorée, t'avoir avec moi au quotidien est si important. Toutes nos discussions, nos réflexions pour refaire le monde et la société, nos moments à deux autour d'un thé m'ont permis une belle ouverture sur le monde. Déjà 8 ans qu'on se connaît et pas un seul instant j'ai l'impression de manquer de sujet de discussions avec toi ! Tu es une vraie source d'inspiration pour moi !

Audrey, merci pour cette amitié si précieuse. Merci pour ton écoute, ton aide et ton soutien. Je te suis reconnaissante d'être toujours là pour moi.

Anne-Claire, merci pour cette si belle rencontre en D4 qui m'a tant apporté. C'était toujours un vrai plaisir de t'avoir une soirée par mois sur Amiens à se raconter nos vies.

A mes amis et collègues d'Amiens,

Hélène, ma Bob, tu es une des plus belles rencontres que j'ai faites en Picardie et dans ma vie. Autant te dire que je suis contente de m'appeler comme toi ! Se mettre en coloc ensemble était une évidence. Tu es entrée dans ma vie en embarquant tes amis qui par la suite sont devenus les miens.

A Juliette, Anouck et Rosalie, vivre avec vous, partager votre quotidien et vos histoires, m'ont apporté tant de joie et de bonheur dans notre maison rue Cozette.

A mes colocs par alliances, vivre avec vous la moitié de la semaine était un vrai bonheur.

Constance et Adrien, tout est parti d'un dîner à l'ours noir et de la Soplica ! Depuis c'est toujours un vrai bonheur de vous voir et de partager des moments ensemble, que ce soit lors de passages sur Paris, de week-end touquettois ou juste nos soirées du mardi à la maison.

Phiphi, ce fut un plaisir de te rencontrer, d'apprendre à vous connaître. Ce fut un plaisir de passer ensemble ce premier confinement.

Marine, mon ultime coloc! Je suis si heureuse de partager mon quotidien avec toi pour ces 6 prochains mois. On va pouvoir découvrir et profiter ensemble de Lyon !

Mérodie, Clément, Lucie, Ludo, ce semestre à Compiègne restera comme le début d'une amitié marqué de sortie Pizza, de squash et de virées parisiennes !

Maité, Laura, Côme, Eva, Yohan, merci de m'avoir accueillie dans votre groupe des amiénoises! Grâce à vous tous, je me suis sentie entourée et enfin chez moi sur Amiens.

Pia, merci pour ce semestre ensemble à Compiègne, merci pour ces soirées à discuter sur ton lit et pour ce rôle d'entremetteuse que tu as eu pour nous quoi qu'en dise Hugo!

Merci à Robin, Lilou, Elsa et Sam pour votre amitié, pour les sorties, les soirées et les brunchs que l'on a partagés.

A mes collègues

Betty, Inès, merci d'avoir égayé cet internat de gynéco. Grâce à vous, ces dernières années ont été plus folles! Merci pour tous ces moments passés ensemble en stage, à s'amuser, se soutenir et se stimuler. Vous êtes de merveilleuses et précieuses collègues et surtout amies.

Clémence, Perrine, Julie, mes poupoules, merci pour cette si belle amitié débutée à Beauvais.

Pauline, Virginie, Aline merci de m'avoir aidée, soutenue, et surtout permis de rire et de chanter pendant ce semestre en oncologie.

Merci à tous mes co-internes qui m'ont permis de passer de merveilleux semestres : Lucie, Julie, Zeineb, Manon, Ambre, Flavio, Antoine, Lise et Amaury. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

Merci à tous mes aînés d'Amiens, de Beauvais, de Compiègne, du CHAM et du Centre Léon Bérard qui m'ont appris ce beau métier de gynécologue-obstétricien et de chirurgien. Merci pour votre patience, votre bienveillance et votre pédagogie.

Merci aux équipes de sages-femmes, d'infirmières, d'IBODEs et de secrétaires qui m'ont accompagnée pendant mon internat.

Abréviations

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé

ARCF : Anomalies du rythme cardiaque fœtal

AVB24H : Accouchements par Voie Basse en 24 Heures

AVB48H : Accouchements par Voie Basse en 48 Heures

CS : Césarienne

CG : Cholestase Gravidique

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

HAS : Haute Autorité de Santé

HPP : Hémorragie du Post Partum

IC 95% : Intervalle de Confiance de 95%

IMC : Indice de Masse Corporelle

IV : Intra-Veineux

LA : Liquide Amniotique

MFIU : Mort Fœtale In-Utero

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Pré-Éclampsie

PGE2 : Prostaglandines E2 (dinoprostone)

PGE1 : Analogues Prostaglandines E1 (misoprostol)

pH A/ pH V : pH artériel/ pH veineux

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RPM : Rupture Prématuration des Membranes

USIN : Unité de Soins Intensifs Néonataux

Introduction

« Le déclenchement du travail est l'induction artificielle des contractions utérines avant leur survenue spontanée dans le but d'obtenir un accouchement par les voies naturelles chez une femme qui n'était pas jusque-là en travail » [1]. Il est fréquent en obstétrique et concerne 21% des grossesses en France [2]. Il est réalisé lorsque les risques liés à la poursuite de la grossesse sont plus importants que ceux inhérents au déclenchement. Les indications peuvent être maternelles (pré éclampsie (PE), cholestase gravidique (CG), diabète insulino-dépendant déséquilibré) ou fœtales (altération de la vitalité fœtale : diminution des mouvements actifs fœtaux, anomalies du rythme cardio fœtal (ARCF), oligo ou anamnios, retard de croissance intra-utérin (RCIU)).

Il existe actuellement plusieurs techniques de déclenchement :

D'une part, les techniques médicamenteuses comportant l'ocytocine par voie intraveineuse (IV), les prostaglandines E2 (PGE2) aussi appelées la dinoprostone (se présentant sous forme d'un gel intra-vaginal (Prostine®) ou d'un dispositif intra-vaginal (Propess®)) et les analogues de prostaglandines E1 (PGE1) aussi appelés le misoprostol (Cytotec®, Angusta®) administrés par voie orale.

D'autre part, il existe des techniques mécaniques telles que le décollement des membranes, l'amniotomie et le ballonnet intra-cervical (double ballonnet de Cook ou sonde de Foley) qui a une action mécanique directe induisant une libération physiologique de prostaglandines.

Le choix dépendra des antécédents de la patiente (la parité, la présence d'un utérus cicatriciel), de la maturité du col évaluée par le score de Bishop mais aussi des protocoles de service.

L'ocytocine IV est la méthode de référence lorsque le col est favorable ; (Bishop supérieur à six) [3]. Mais dans presque deux tiers des déclenchements, dans le cas contraire, une maturation cervicale par prostaglandines ou ballonnet intra-cervical est nécessaire [4]. A ce jour il n'existe pas de consensus préconisant l'utilisation d'une technique plutôt qu'une autre. Le choix de la technique dépendra de l'appréciation des facteurs suscités.

Les prostaglandines agissent sur le collagène cervical pour ramollir le col utérin et stimulent les contractions utérines.

Le misoprostol est un analogue de la Prostaglandine E1. Il était initialement préconisé en prévention et traitement de l'ulcère gastrique lors de l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il a ensuite été utilisé de nombreuses années hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en gynécologie-obstétrique notamment dans les fausses couches précoces spontanées, l'interruption volontaire de grossesse, l'interruption médicale de grossesse, la mort fœtale intra-utérine (MFIU) et le déclenchement du travail à terme [5,6]. Du fait d'un faible coût, d'une conservation à température ambiante et d'une variété de voies d'administration possibles (orale, buccale, sublinguale et vaginale), le misoprostol constituait une alternative intéressante aux PGE2 concernant le déclenchement du travail. Comme toutes les prostaglandines, il était contre-indiqué chez les patientes présentant un utérus cicatriciel du fait d'un risque important de rupture utérine [7–9].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ont reconnu depuis plusieurs années, l'intérêt du misoprostol dans le cadre du déclenchement du travail [10,11]. Mais l'absence d'AMM pour le misoprostol a conduit à une confusion des voies d'administration et des doses utilisées, ce dont témoignent les différents protocoles des études portant sur le misoprostol et l'incertitude des praticiens.

La méta-analyse Cochrane réalisée sur le misoprostol concluait à une efficacité du misoprostol oral par rapport aux comparateurs pertinents principalement en termes de réduction de césarienne avec une tolérance identique entre les différentes méthodes [12]. La méta-analyse de Kundodyiwa et al. portant exclusivement sur les déclenchements par misoprostol oral à faible dose, concluait à une efficacité du misoprostol similaire à celle de la dinoprostone vaginale et du misoprostol vaginal en termes d'accouchement voie basse en 24 heures (AVB24h) avec respectivement moins de césariennes (20% vs 26% ; RR= 0.82 IC 95% [0.71;0.96]) et de syndromes d'hyperstimulation (2% vs 13% ; RR= 0.19 IC 95% [0.08;0.46]) [13].

Mais ces différents essais étaient réalisés à partir de la spécialité Cytotec® en solution après dilution ou bien en comprimés fractionnés et présentaient un dosage non fiable du médicament [14].

L'utilisation hors AMM ainsi que l'absence de sécurité d'emploi du misoprostol dans ces conditions ont conduit à l'arrêt de commercialisation de la spécialité Cytotec® en 2018 [15].

Cependant l'absence d'AMM ne doit pas remettre en cause son efficacité et son innocuité dans ce contexte au vu des différentes études [12,16].

Afin de proposer une alternative médicamenteuse moins invasive mais aussi efficace et sûre que les prostaglandines E2, la HAS a accordé en 2018 une AMM pour l'Angusta® (misoprostol 25µg par voie orale) dans le cadre du déclenchement du travail à terme lors de conditions locales défavorables [12,16,17]. La spécialité Angusta® apporte actuellement une nouvelle forme galénique du misoprostol avec un dosage précis, sécurisé et évalué pour le déclenchement du travail. La prise orale répétée de comprimés de faible dose de misoprostol avec une biodisponibilité rapide (30 minutes) et une demi-vie courte (20 à 40 minutes) permet une augmentation progressive de l'effet utéro tonique souhaité et donc un plus grand contrôle des effets indésirables (hypercinésie, hypertonie, syndrome d'hyperstimulation) [12,18].

S'il y avait eu des inquiétudes dans le passé à propos du risque d'hyperstimulation avec le misoprostol, celles-ci ne sont plus d'actualité avec le misoprostol oral à faible dose. Plusieurs études et méta-analyses montraient que le misoprostol était plus sûr par voie orale et à faible dose 20-25µg avec un taux moindre d'hypercinésie de fréquence et de syndrome d'hyperstimulation que par voie vaginale [12,13,19–21]. La méta-analyse d'Alfirevic et al. retrouvait un risque d'hyperstimulation et d'ARCF identique entre le misoprostol oral faible dose et la dinoprostone par voie vaginale (5% d'hyperstimulation et 2,9% d'ARCF) [12].

Les grandes études et méta analyses avaient été réalisées à partir de la spécialité Cytotec® et aucune étude de bioéquivalence n'existe actuellement entre les deux spécialités Angusta® et Cytotec® [17]. Très peu d'études réalisées sur le misoprostol portaient réellement sur la spécialité Angusta® et aucune d'entre elles ne comparaient l'Angusta® aux PGE2 utilisées majoritairement dans le déclenchement sur col défavorable en France (90,1% des maturations cervicale) [4,22–24].

La maternité du CHU d'Amiens a modifié depuis février 2020 son protocole de déclenchement du travail à terme, sur col défavorable, en remplaçant l'utilisation des prostaglandines E2 (dinoprostone par gel vaginal (Prostine®) ou par dispositif intra-vaginal (Propess®)) par du misoprostol par voie orale 25µg (Angusta®). Il nous semblait nécessaire de réaliser une étude en pratique courante afin de comparer l'efficacité ainsi que la tolérance de cette nouvelle méthode médicamenteuse par rapport aux précédentes méthodes.

Matériel et méthodes

Étude

Nous avons mené une étude analytique, non interventionnelle, rétrospective sur les patientes déclenchées pour indication médicale avec un col défavorable, entre janvier 2019 et avril 2021, dans la maternité d'un centre hospitalo-universitaire régional de niveau III.

Nous avons comparé la tolérance et l'efficacité entre le misoprostol par voie orale Angusta® (laboratoire Pharma Blue 06 906 Sophia Antipolis France) utilisé depuis le 20 février 2020 et la dinoprostone utilisée auparavant, soit par gel, à savoir Prostine® E2 1 ou 2 mg/3 g gel vagin (laboratoire Pfizer 75 668 Paris Cedex 14 France) ou soit par dispositif vaginal, à savoir Propess® 10 mg sysdiff vagin (laboratoire Ferring 94250 Gentilly France).

Cette étude de cohorte a été réalisée en pratique courante, sans restriction d'indication médicale de déclenchement. Les patientes étaient hospitalisées à partir du début du déclenchement jusqu'à la période du post-partum.

Population

Les critères d'inclusion retenus concernaient toutes les patientes nécessitant un déclenchement du travail et présentant une grossesse de singleton à terme, soit un âge gestationnel >37 semaines d'aménorrhées, avec un fœtus en présentation céphalique et un col défavorable (score de Bishop < 6).

Les critères de non-inclusion retenus concernaient les patientes mineures, les MFIU, les grossesses avant terme, les utérus cicatriciels ou les contre-indications à un accouchement voie basse.

Procédures

En 2019, le protocole de service de notre centre pour le déclenchement à terme sur col défavorable indiquait la mise en place d'une PGE2.

- S'il s'agissait d'une nullipare, le Propess® était introduit en intra-vaginal pendant 24 heures ou jusqu'à l'obtention de contractions utérines douloureuses, régulières.
- S'il s'agissait d'une multipare, un gel de Prostin® 1 ou 2 mg selon les conditions cervicales au moment du déclenchement était introduit en intra-vaginal puis le col était réévalué à 6 heures. Si celui-ci restait défavorable et que la cinétique des contractions n'était pas optimale, une nouvelle dose de Prostin® 1 ou 2 mg était prescrite.

Si nécessaire, quand le col s'était favorablement modifié, le déclenchement pouvait être poursuivi par une amniotomie et/ou par l'administration d'ocytocine (6 heures minimum après la dernière pose de gel) pour régulariser la dynamique utérine selon l'appréciation du personnel médical.

A partir de février 2020, les patientes déclenchées avec un col défavorable à terme bénéficiaient d'un déclenchement par misoprostol.

Quelle que soit la parité, la patiente recevait la spécialité Angusta® 25µg, 1 comprimé par voie orale toutes les deux heures jusqu'à atteindre 8 comprimés maximum soit 200µg par jour avec arrêt des comprimés lors de l'obtention de contractions douloureuses et régulières.

Si nécessaire, quand le col était favorable, le déclenchement était poursuivi par une amniotomie et/ou l'administration d'ocytocine (4 heures minimum après le dernier comprimé d'Angusta®) selon encore une fois l'appréciation du personnel médical.

Dans les deux groupes, si le col restait défavorable après 24 heures, le déclenchement pouvait être poursuivi après avis médical par une seconde technique de déclenchement non utilisée jusque-là ; soit par dinoprostone vaginale en gel ou en diffuseur, soit par double ballonnet de Cook ou bien par perfusion d'ocytocine et rupture active des membranes.

Objectifs et critères de jugement

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du misoprostol par voie orale Angusta® par rapport à la dinoprostone par voie vaginale en gel ou par tampon diffuseur. L'hypothèse de départ était que le misoprostol oral n'était pas moins efficace que la dinoprostone vaginale pour le déclenchement du travail à terme sur col défavorable.

Le critère de jugement principal concernant l'efficacité était représenté par le taux d'accouchements voie basse obtenu dans les 24 heures suivant le déclenchement [25].

Les critères de jugement secondaires concernaient :

- le taux de césariennes,
- l'indication de la césarienne soit pour souffrance fœtale (ARCF, survenue d'un STAN Event sur un rythme classé pathologique lors de l'analyse du segment ST de l'ECG fœtal, pH au scalp < 7,20), soit pour échec de déclenchement en phase de latence (dystocie dynamique), soit pour stagnation de la dilatation en phase active, c'est-à-dire supérieure à 5 cm (dystocie mécanique),
- le délai entre le déclenchement et la naissance,
- la nécessité d'une deuxième ligne de déclenchement (dinoprostone, ballonnet, oxytocine),
- la nécessité d'utilisation d'oxytocine pendant le travail,
- la nécessité d'une deuxième ligne de surveillance fœtale (pH au scalp ou ECG fœtal/STAN).

Concernant la tolérance du misoprostol, nous avons évalué les facteurs de morbidité maternelle: le taux d'hypercinésie de fréquence (plus de 5 contractions utérines par 10 minutes pendant au moins 20 minutes), d'hypertonie (contraction utérine ayant une durée plus de 2 min), de syndrome d'hyperstimulation (hypercinésie de fréquence ou hypertonie accompagnées d'ARCF) pendant la phase de maturation cervicale en l'absence d'oxytocine ainsi que le taux d'hémorragie du post-partum (HPP >500ml).

Pour la tolérance du misoprostol, nous avons également évalué la morbidité fœtale : présence de liquide amniotique méconial durant le travail, état néonatal de l'enfant à la naissance (score d'Apgar, pH, lactates au cordon), nécessité d'un transfert en unité de soins intensifs néonataux.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R [26].

Les tests utilisés étaient le test T de Student ou de Wilcoxon pour la comparaison des variables quantitatives et le test du Chi² de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Pour les analyses bivariées, les variables quantitatives sont exprimées par des moyennes avec des intervalles de confiance de 95% (IC 95%) lorsque la distribution était normale et par des médianes avec intervalles interquartiles dans le cas contraire. Pour les variables qualitatives, les résultats sont présentés sous forme de proportions avec des IC de 95%.

Pour analyser le délai entre le déclenchement et la naissance, une courbe de survie de Kaplan-Meier a été réalisée avec un test du Log Rank.

Nous avons considéré les différences observées comme étant significatives pour des valeurs de $p < 0,05$.

Approbation éthique

Cette étude a été approuvée par la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) locale et enregistrée auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (N° PI2021_843_0070).

Résultats

Notre centre a enregistré 5238 accouchements sur la période d'étude définie, parmi lesquels nous avons comptabilisé 706 déclenchements dont 361 réalisés par dinoprostone vaginale (PGE2) et 345 par misoprostol oral 25µg (PGE1).

Les caractéristiques épidémiologiques de la population selon la méthode de déclenchement sont présentées dans le **Tableau 1**. Les données concernant l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la parité, le terme du déclenchement et le score de bishop initial étaient comparables entre les deux groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la population selon la méthode de déclenchement.

Variable	Misoprostol oral (n=345)	Dinoprostone vaginale (n=361)	p-value
Age (années)	29,63 [29,00; 30,26]	29,74 [29,21; 30,28]	0,87
Age > 40 ans	22 (6,38 %)	16 (4,43 %)	0,25
IMC (kg/m ²)	27,00 [26,30; 27,69]	26,44 [25,83; 27,05]	0,36
IMC > 30	100 (28,99 %)	87 (24,17 %)	0,15
Parité	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,31
Nulliparité	177 (51,30 %)	195 (54,02 %)	0,47
Terme (SA+j)	39SA+4j [38SA+4j ; 41SA+0j]	39SA+6j [38SA+4j ; 41SA+2j]	0,10
Bishop initial	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,76
Bishop initial <4	218 (63,19 %)	233 (64,54 %)	0,71
IMC : indice de masse corporelle ; SA : semaine d'aménorrhée ; j : jour.			

Les principales indications de déclenchements étaient la rupture prématurée des membranes (RPM) pour 28,75 %, les indications fœtales pour 24,22 % et les grossesses prolongées ≥ 41 SA + 4 jours pour 17,42%. Les indications fœtales comprenaient l'altération de la vitalité fœtale marquée par les diminutions des mouvements actifs fœtaux, les ARCF, et les oligo-anamnios ainsi que les RCIU, les macrosomes, les hydramnios ou les malformations fœtales nécessitant un accouchement programmé en maternité de niveau III pour une prise en charge pédiatrique optimale. Les autres causes de déclenchement étaient le diabète préexistant ou le diabète gestationnel déséquilibré pour 13,31%, les PE pour 6,66 % ainsi que les autres indications maternelles comprenant les cholestases gravidiques, les fenêtres thérapeutiques de traitements anticoagulants, les thrombopénies et les antécédents de MFIU pour 9,63 %.

Les indications de déclenchement sont répertoriées selon la méthode de déclenchement dans le **Tableau 2**. Elles étaient comparables entre les deux méthodes.

Tableau 2 : Indications de déclenchement selon la méthode.

Variable	Misoprostol oral (n=345)	Dinoprostone vaginale (n=361)	p-value
Grossesse prolongée (≥ 41 SA + 4j)	54 (15,65 %)	69 (19,11 %)	0,30
RPM	110 (31,88 %)	93 (25,76 %)	
Diabète	40 (11,59 %)	54 (14,96 %)	
PE	20 (5,80 %)	27 (7,48 %)	
Autres indications maternelles	34 (9,86 %)	34 (9,42 %)	
Indications fœtales	87 (25,22 %)	84 (23,27 %)	
PE : pré-éclampsie ; RPM : rupture prématurée des membranes ; SA : semaine d'aménorrhée ; j : jour.			

Les autres paramètres étudiés pour juger de l'efficacité du misoprostol comparativement à la dinoprostone sont rapportés dans le **Tableau 3** et la *Figure 1*.

Tableau 3 : Efficacité selon la méthode de déclenchement

Variable	Misoprostol oral (n=345)	Dinoprostone vaginale (n=361)	p-value
AVB 24 heures	179 (51,88 %)	185 (51,25 %)	0,87
AVB 48 heures	261 (75,65 %)	279 (77,29 %)	0,61
Césarienne	67 (19,42 %)	60 (16,62 %)	0,33
Indications de la césarienne			
Césarienne pour suspicion de souffrance fœtale (ARCF, pH scalp, STAN Event)	40 (60,61 %)	45 (75,00 %)	0,21
Césarienne pour stagnation >5 cm (phase active)	7 (10,61 %)	5 (8,33 %)	
Césarienne pour stagnation ≤5 cm (phase de latence)	19 (28,79 %)	10 (16,67 %)	
Nécessité d'une 2ème ligne de déclenchement	110 (31,88 %)	134 (37,12 %)	0,14
Nécessité d'oxytocine	167 (48,41 %)	207 (57,34 %)	0,02
Délai déclenchement naissance (heures)	20,1	20,2	0,27
ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal ; AVB : accouchement voie basse ;			

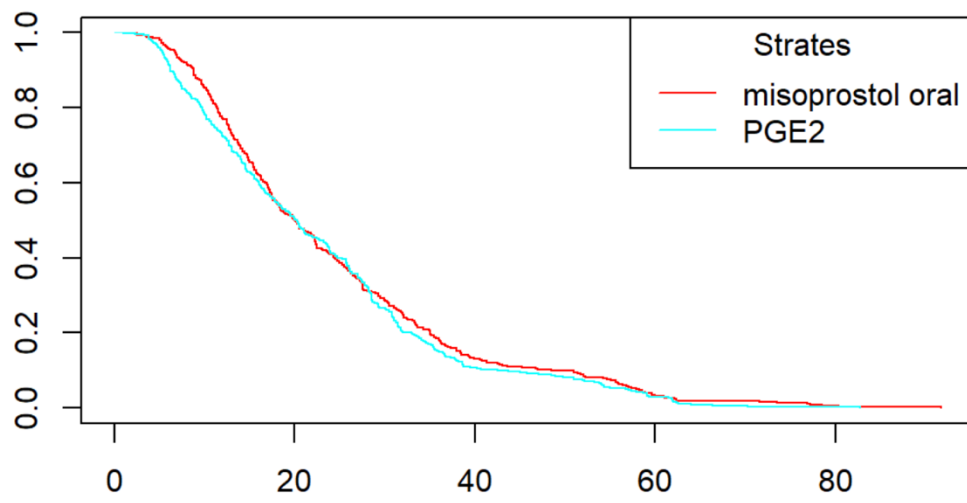


Figure 1 : Délai déclenchement-naissance en heures selon Kaplan-Meier ($p= 0,27$).

Par rapport aux événements maternels et néonataux graves, nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de MFIU, de rupture utérine, de convulsion ou de signe d'encéphalopathie néonatale, de décès néonatal ni de décès maternel. Une patiente du groupe dinoprostone a été transférée 24 heures en unité de réanimation neurologique pour surveillance après la survenue d'une éclampsie au décours de son accouchement. Un nouveau-né dans le groupe misoprostol a nécessité une mise en hypothermie cérébrale pour une anoxo-ischémie sévère. L'évolution a par la suite été favorable avec une sortie d'hospitalisation de l'enfant à 17 jours de vie. L'ensemble des paramètres évaluant la tolérance materno-fœtale et néonatale des deux méthodes de déclenchement figure dans les **Tableaux 4 et 5**.

Tableau 4 : Tolérance selon la méthode de déclenchement.

Variable	Misoprostol oral (n=345)	Dinoprostone vaginale (n=361)	p-value
Hypercinésie	32 (9,28 %)	61 (16,90 %)	0,003
Hypercinésie sans oxytocine	37 (11,24 %)	80 (24,03 %)	0,003
Hypertonie	15 (4,35 %)	15 (4,16 %)	0,90
Syndrome d'hyperstimulation	13 (3,77 %)	21 (5,82 %)	0,20
Nécessité d'une surveillance de 2ème ligne (pH/ STAN)	49 (14,20 %)	60 (16,62 %)	0,37
HPP (>500ml)	21 (6,09 %)	26 (7,20 %)	0,55
Nombre de comprimés/gels	5 [3; 8]	1 [1; 1]	<0,01
HPP : hémorragie du post-partum			

Tableau 5 : Issues néonatales selon la méthode de déclenchement.

Variables	Misoprostol oral (n=345)	Dinoprostone vaginale (n=361)	p-value
poids fœtal en grammes	3382 [3334; 3430]	3415 [3363; 3467]	0,20
macrosome (poids fœtal > 4000g)	34 (9,86 %)	41 (11,36 %)	0,52
Apgar <7 à 5 min	5 (1,45 %)	4 (1,11 %)	0,75
pH A	7,24 [7,23; 7,25]	7,23 [7,22; 7,24]	0,42
pH A <7	2 (0,64 %)	4 (1,24 %)	0,69
pH A <7,10	12 (3,83 %)	30 (9,29 %)	0,006
pH V	7,31 [7,30; 7,32]	7,29 [7,29; 7,30]	0,04
pH V <7	0 (0,00 %)	2 (0,58 %)	0,50
pH V <7,10	12 (3,83 %)	30 (9,29 %)	0,006
Lactates artériels	4,26 [4,04; 4,48]	4,61 [4,36; 4,87]	0,20
Lactates veineux	3,66 [3,46; 3,85]	3,99 [3,78; 4,20]	0,04
Lactates A ≥ 8	18 (6,00 %)	29 (9,42 %)	0,11
Lactates V ≥ 8	11 (3,35 %)	22 (6,57 %)	0,06
LA méconial	54 (15,65 %)	56 (15,51 %)	0,96
Transfert en USIN	6 (1,74 %)	11 (3,05 %)	0,26

Discussion

Objectif principal

Notre étude retrouvait une efficacité comparable entre le misoprostol oral 25 µg et la dinoprostone vaginale pour le déclenchement à terme sur col défavorable concernant notre critère de jugement principal avec un taux d'accouchements par voie basse dans les 24 heures identique entre les deux groupes. Les deux méthodes présentaient également un délai déclenchement-naissance et un taux de césariennes similaires bien que le recours à l'oxytocine fût plus fréquent avec les PGE2.

Au vu de ces résultats, ces deux procédures apparaissaient comparables en termes d'efficacité mais les critères de jugement secondaires mettaient en évidence des différences en termes de tolérance. En effet, les indications des césariennes montraient une tendance à l'augmentation des césariennes pour souffrance fœtale, des syndromes d'hyperstimulation avec ARCF et des transferts en USIN ainsi qu'une augmentation significative des hypercinésies et des pH artériels et veineux inférieurs à 7,10 dans le groupe PGE2. A l'inverse, il était noté une tendance à l'augmentation des césariennes en phase de latence dans le groupe misoprostol oral.

Si l'on considère le passage de la phase de latence à la phase active du travail comme le reflet réel de la réussite ou de l'échec du déclenchement, alors le misoprostol oral semblerait moins efficace que les PGE2 pour le déclenchement mais mieux toléré et peut-être plus adapté pour les fœtus fragiles.

Limites et forces de l'étude

Notre étude présentait un effectif limité de patientes du fait de l'introduction récente de l'Angusta® dans les protocoles de notre centre (février 2020). Cela peut expliquer notre manque de puissance à mettre en évidence des différences statistiquement significatives concernant les indications de césariennes, les syndromes d'hyperstimulation et les transferts en USIN. Notre étude étant rétrospective, il est important de prendre en compte les nombreux biais que cela peut induire (biais de sélection, d'informations, de classement et de temporalité).

Il n'existe actuellement pas d'étude comparant le misoprostol oral 25 µg (Angusta®) avec la dinoprostone vaginale, ce qui explique l'intérêt de notre étude. De plus elle est réalisée en pratique courante, incluant des déclenchements pour pathologie (PE, diabète, RCIU, malformations, en autres), ce qui correspond à la « vie courante ».

Il est indiscutable que l'essai contrôlé randomisé constitue la référence pour évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle procédure de prise en charge médicale. En l'absence de telles études, ce qui est le cas ici, une évaluation de pratique avant /après portant sur deux années avec des populations homogènes tant sur le plan quantitatif que démographique présente malgré tout un intérêt certain sur le plan méthodologique. De plus, l'homogénéité de la prise en charge des patientes étudiées par une seule et même équipe obstétricale comme dans notre étude, avec des indications de déclenchement et de recours à la césarienne identiques constitue la force des résultats observés.

Comparaison à la littérature

Il n'était pas retrouvé de différence entre le misoprostol oral 25 µg et la dinoprostone concernant l'efficacité avec comme critère de jugement principal le taux d'AVB dans les 24 heures. Ce critère de jugement principal ou son inverse l'échec d'AVB dans les 24 heures, sont majoritairement repris dans les protocoles d'études [12,25]. Nos résultats avec ce critère sont semblables à ceux de la littérature bien que les modalités de déclenchements ne soient pas toujours identiques entre les études. En effet, le mode d'administration, la galénique utilisée, le dosage du misoprostol ne sont parfois pas les mêmes et les PGE1 ne sont pas nécessairement comparées aux PGE2 [12,13,27,28].

Si nous avons opté pour le taux de césarienne comme critère de jugement principal, comme le préconisent d'autres auteurs, il n'aurait pas été non plus retrouvé de différence dans notre étude comme pour la littérature [12,13,22,24,29–31].

Toutefois le taux de césarienne ne nous semble pas être le reflet exact de l'échec des déclenchements. Les patientes peuvent être césarisées pour des ARCF en cours de travail ce qui ne traduit pas à proprement parler un échec du déclenchement. De plus, en dehors même d'une ARCF, la césarienne peut survenir après avoir eu recours à une seconde méthode de

déclenchement dont les PGE2. Dans ce cas, il n'est pas possible de savoir à quelle procédure attribuer la responsabilité de l'échec du déclenchement.

Dès lors, se pose la question du critère de jugement principal le plus approprié pour définir le succès ou l'échec d'un déclenchement. Il n'existe pas actuellement de consensus sur la définition du déclenchement réussi ou de son inverse l'échec de déclenchement ainsi que sur les critères permettant de le juger [32]. Doit-on privilégier comme critère de jugement la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne), un délai d'accouchement (24h, 48h), l'entrée en phase active ou son contraire l'échec avec la réalisation d'une césarienne pour échec de déclenchement en phase de latence.

Bien que nos résultats ne soient pas significatifs concernant le critère « césarienne pour échec de déclenchement en phase de latence », on note tout de même une différence de près de 50% entre les deux cohortes (misoprostol 28,79% vs PGE2 16,67 %). Ces résultats sont en faveur d'une tendance pour les patientes déclenchées par misoprostol à ne pas parvenir en phase active du travail en d'autres termes d'être césarisée en phase de latence. Il nous semblait plus pertinent de définir le succès d'un déclenchement par son contraire ; c'est-à-dire l'échec pour une patiente déclenchée de parvenir en phase active du travail. Dans ce cas précis la dinoprostone par voie vaginale apparaît plus efficace que le misoprostol oral 25 µg.

Dans notre étude, nous avons également mis en évidence que l'utilisation du misoprostol au cours du déclenchement semblait être mieux toléré par les patientes. Ceci peut s'expliquer par l'avantage d'une prise orale de faibles doses répétées associée à une demi-vie courte (30-40 min) [12]. Effectivement, le misoprostol 25µg permet, grâce à sa commodité d'administration orale, donc non invasive, un ajustement thérapeutique continu et simple des doses administrées en fonction de la contractilité utérine. Il permet ainsi de réduire les risques d'hyperstimulation avec ARCF. Au contraire, la dinoprostone qui est administrée par voie vaginale avec des doses plus élevées et moins fréquentes (1 à 2mg/ 6h pour la Prostine®, 10mg/24h pour le Propess®) ne permet pas cet ajustement continu. De plus, la biodisponibilité des PGE2 par voie vaginale est également plus longue, le pic plasmatique est atteint au bout de 60-120 min vs 20-30 min pour le misoprostol oral [33]. Il apparaît plus difficile de contrôler avec des PGE2, les effets indésirables à types d'hyperstimulation utérine, pouvant être responsable d'un risque d'acidose et de souffrance fœtale [16]. Le misoprostol oral 25µg semblait dans notre pratique apporter

une meilleure tolérance du déclenchement que les PGE2 grâce à un meilleur contrôle de la contractilité utérine.

En ce qui concerne les effets indésirables, notre étude, tout comme celles de Bendix, Hofmeyr et Hokkila retrouvait un taux de syndrome hyperstimulation de l'ordre de 3 à 4% [21,24,30]. L'étude de Dodd et al. retrouvait, comme notre étude, une réduction significative du taux d'hypercinésie de fréquence dans le groupe misoprostol oral mais avec des taux bien moindres (1,1 % Vs 4,5%; $p=0,009$) [29]. Cette différence peut être expliquée par des définitions différentes des anomalies de contractilité au sein des études ainsi qu'une analyse rétrospective précise des monitorings de chaque patiente dans notre étude.

Notre étude était la première à mettre en évidence une différence significative concernant les issues néonatales entre les deux cohortes (taux de pH artériel et veineux inférieurs à 7,10 ainsi que de lactates supérieurs à 8 à la naissance). Ces différences n'ont pas de traduction clinique sur le score d'Apgar à 5 min mais il était retrouvé une tendance à plus de transfert en USIN avec les PGE2 en comparaison au misoprostol oral (1,74 % vs 3,05 % ; $p=0,26$). Dans la littérature, les issues néonatales étaient similaires en termes de pH à la naissance, de LA méconial et de transfert en USIN [10]. Seule la méta-analyse d'Alfirevic et al en 2016 mettait en évidence une meilleure tolérance du misoprostol avec une proportion de scores d'Apgar inférieurs à 7 à cinq minutes qui était diminuée dans le groupe solution de misoprostol à faible dose par rapport aux PGE2 vaginales en gel [12].

Perspectives

La HAS dans les conclusions de commission de l'Angusta® concluait à un « besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses ayant une meilleure tolérance que celles actuellement disponibles » [17]. Notre étude démontre une efficacité statistiquement comparable entre la spécialité Angusta® et les PGE2 vaginales en termes d'AVB24h et de taux de césariennes avec une meilleure tolérance en ce qui concerne le risque d'hypercinésie et les issues néonatales (pH et lactates veineux). Du fait d'un manque de puissance, certaines différences, dont font partie le taux de césariennes pour souffrance fœtale, de syndrome d'hyperstimulation, et de transferts en USIN, n'étaient pas statistiquement significatives mais montraient une nette tendance à une meilleure tolérance fœtale du misoprostol oral (Angusta®). Mais la spécialité Angusta® reste encore trop peu étudiée. L'Angusta® semble dans notre étude augmenter le risque de césarienne pour échec de déclenchement en phase de latence et dès lors une moindre efficacité en

comparaison aux PGE2. Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études afin de comparer en pratique courante de façon prospective et randomisée avec de plus grands effectifs le misoprostol oral Angusta® aux PGE2 vaginales mais également aux ballonnets intra-cervicaux bien-sûr en termes d'efficacité, de sécurité mais aussi de satisfaction maternelle et de coût matériel.

Incontestablement, le ballonnet intra-cervical s'est imposé ces dernières années dans le cadre du déclenchement chez les fœtus fragiles à risque de morbidités, du fait d'une meilleure tolérance et d'une diminution du risque d'hyperstimulation par rapport aux PGE2 [34]. L'étude PROBAAT II a comparé la tolérance du misoprostol oral par rapport aux ballonnets intra-cervicaux. L'étude concluait à une efficacité et une sécurité d'emploi semblables entre les deux méthodes de déclenchements avec un taux similaire d'hyperstimulation [35]. Pour poursuivre cette réflexion, il semblerait légitime de réaliser des études prospectives randomisées comparant le ballonnet intra-cervical et la spécialité Angusta® en termes d'efficacité et surtout de tolérance dans des populations à risque de morbidités et chez les fœtus fragiles.

Conclusion

L'efficacité du misoprostol oral 25 µg apparaît similaire à celle de la dinoprostone vaginale dans le déclenchement des fœtus à terme pour raison médicale. Pour autant, paradoxalement, le passage en phase active du travail semble plus facilement obtenu avec les PGE2. Des études avec des effectifs plus importants permettraient de le confirmer. Pour autant la tolérance maternelle des déclenchements en termes de dynamique utérine et par voie de conséquence fœtale en termes de pH des nouveau-nés apparaît d'ores et déjà meilleure avec le misoprostol oral à faibles doses répétées par rapport à la dinoprostone vaginale. Aussi d'un point de vue pratique en cas de déclenchement, nous conseillons face à une situation où le fœtus est fragile de recourir au misoprostol oral 25 µg et dans le cas contraire d'utiliser la dinoprostone. Nous sommes conscients que l'utilisation de ballonnet de Cook récemment utilisé pour le déclenchement du travail dans un contexte de fœtus fragiles pourrait prochainement modifier cette proposition.

Annexes

Évaluation du score de BISHOP

Cotation	0	1	2	3
Dilatation du col utérin	fermé	1 - 2 cm	3 – 4 cm	≤5
Effacement du col utérin	0 – 30%	40 – 50%	60 – 70 %	> 80 %
Consistance du col utérin	ferme	moyenne	molle	
Position du col utérin	postérieure	centrale	antérieure	
Positionnement de la présentation fœtale par rapport aux épines sciatiques	mobile 2 cm au-dessus	amorcée 3 cm au-dessus	fixée <1cm au-dessus	Engagé 1–2cm au-dessous

Évaluation du bien être néonatal par le score d'APGAR

Cotation	Battements cardiaques	Respiration	Coloration	Tonus musculaire	Réactivité à la stimulation
0	Absents	Absente	Bleue ou pâle	Nul	Nulle
1	< 100 par min	Quelques mouvements spontanés	Cyanose des extrémités	Hypotonie	Grimaces
2	>100 par min	Normale	Rose	Tonus normal	Cris

Références

- [1] Magnien G, Lansac J, Descamps P, Oury JF. Pratique de l'accouchement, 5ème édition. Paris : Elsevier ; 2011. p. 404.
- [2] Blanc-Petitjean P, Salomé M, Dupont C, Crenn-Hebert C, Gaudineau A, Perrotte F, et al. État des lieux des pratiques de déclenchement en France. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2019;47:555–61.
- [3] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2005;34:513.
- [4] INSERM et la DREES. Enquête nationale périnatale, rapport 2016. 2017.
- [5] Weeks AD, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG:An International Journal of O&G* 2005;112:269–72.
- [6] Elati A, Weeks A. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology: Misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2009;116:61–9.
- [7] Wing D. Disruption of Prior Uterine Incision following Misoprostol for Labor Induction in Women with Previous Cesarean Delivery. *Obstetrics & Gynecology* 1998;91:828–30.
- [8] Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004;113:45–8.
- [9] Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:1535–42.
- [10] World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. 2011.
- [11] ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. *Obstetrics & Gynecology* 2009;114:386–97.
- [12] Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
- [13] Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-Dose Oral Misoprostol for Induction of Labor: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology* 2009;113:374–83.
- [14] Williams MC, Tsibris JCM, Davis G, Baiano J, O'Brien WF. Dose variation that is associated with approximated one-quarter tablet doses of misoprostol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;187:615–9.
- [15] Cytotec (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1er mars 2018 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communiqué> (accessed March 13, 2021).
- [16] Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2016;20:1–584.
- [17] ANGUSTA 25 µg (misoprostol), par voie orale, utérotonique. Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2862078/fr/angusta-25-g-misoprostol-par-voie-orale-uterotonique (accessed March 8, 2021).
- [18] Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2007;99:S160–7.
- [19] Bennett K. A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction*1. *Obstetrics & Gynecology* 1998;92:481–6.

- [20] Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG: An Internal Journal of Obs Gyn* 2001;108:238–43.
- [21] Hokkila E, Kruit H, Rahkonen L, Timonen S, Mattila M, Laatio L, et al. The efficacy of misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol in the induction of labor of nulliparous women: A randomized national multicenter trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:1032–9.
- [22] Helmig RB, Hvidman LE. An audit of oral administration of Angusta® (misoprostol) 25 µg for induction of labor in 976 consecutive women with a singleton pregnancy in a university hospital in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:1396–402.
- [23] 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;20:79.
- [24] 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;99:222–30.
- [25] Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J, Neilson JP, et al. Methods for cervical ripening and labour induction in late pregnancy: generic protocol. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.
- [26] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2020.
- [27] Young DC, Delaney T, Armson BA, Fanning C. Oral misoprostol, low dose vaginal misoprostol, and vaginal dinoprostone for labor induction: Randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2020;15:e0227245.
- [28] Chen W, Xue J, Peprah M, Wen S, Walker M, Gao Y, 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: Int J Obstet Gy* 2016;123:346–54.
- [29] Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:509–13.
- [30] Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Matonhodze B, Brocklehurst P, Campbell E, Nikodem VC. Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomised trial. *BJOG: An Internal Journal of Obs Gyn* 2001;108:952–9.
- [31] Dällenbach P, Boulvain M, Viardot C, Iriou O. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188:162–7.
- [32] Schoen C, Navathe R. Failed induction of labor. *Semin Perinatol* 2015;39:483–7.
- [33] Yount SM, Lassiter N. The pharmacology of prostaglandins for induction of labor. *J Midwifery Womens Health* 2013;58:133–44; quiz 238–9.
- [34] Jozwiak M, Oude Rengerink K, Ten Eikelder MLG, van Pampus MG, Dijksterhuis MGK, de Graaf IM, et al. Foley catheter or prostaglandin E2 inserts for induction of labour at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:137–45.
- [35] ten Eikelder MLG, Oude Rengerink K, Jozwiak M, de Leeuw JW, de Graaf IM, van Pampus MG, et al. Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet* 2016;387:1619–28.