



**HAL**  
open science

# Facteurs de non-respect du protocole d'administration orale de misoprostol (Angusta®) 25 microgrammes pour le déclenchement du travail : une étude observationnelle

Mathilde Pambet

## ► To cite this version:

Mathilde Pambet. Facteurs de non-respect du protocole d'administration orale de misoprostol (Angusta®) 25 microgrammes pour le déclenchement du travail : une étude observationnelle. Gynécologie et obstétrique. 2021. dumas-03583006

**HAL Id: dumas-03583006**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03583006>**

Submitted on 21 Feb 2022

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

PAMBET Mathilde

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2021

Facteurs de non-respect du protocole d'administration orale de misoprostol (Angusta®) 25 microgrammes pour le déclenchement du travail : une étude observationnelle.

Directeur de thèse - Président du jury : Monsieur Denis GALLOT, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Femme et Enfant, Obstétrique

Membres du jury : Monsieur Jean Etienne BAZIN, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Anesthésie

Madame Karen COSTE, MCU, CHU Clermont Ferrand, Pédiatrie

Madame Amélie DELABAERE, PH, CHU Clermont Ferrand, Obstétrique

Madame Céline HOULLE, PH, CHU Clermont Ferrand, Gynécologie-obstétrique

Madame Claire FIGUIER, CCA, CHU Clermont Ferrand, Gynécologie



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **FOGLI** Anne  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles -  
BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA  
Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe -  
CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques -  
DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice -  
ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER  
Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM.  
LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX  
Jean Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert -  
PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle -  
MM. ROZAN Raymond - SCHOEFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre -  
SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe -  
TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude -  
ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM.  
LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRACTICIENS HOSPITALIERS

### *CLASSE EXCEPTIONNELLE*

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L
M. LEMAIRE Jean Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale

M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugenio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

### 1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-physiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

**2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**1ère CLASSE**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

**2ème CLASSE**

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
------------------------------	-------------------

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER  
M. CAMBON Benoît  
M. TANGUY Gilles

Anne Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine  
Mme BOUTELOUP Corinne  
Mme FOGLI Anne  
Mle GOUAS Laetitia

Bactériologie Virologie  
Nutrition  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique

### *1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel  
Mle GOUMY Carole  
M. MARCEAU Geoffroy  
Mme MINET-QUINARD Régine  
M. ROBIN Frédéric  
Mle VERONESE Lauren  
M. DELMAS Julien  
Mle MIRAND Audrey  
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie  
Bactériologie Virologie  
Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric  
Mle COSTE Karen  
Mle AUMERAN Claire  
Mme CASSAGNES Lucie  
M. LEBRETON Aurélien  
M. BUISSON Anthony  
M. BOUVIER Damien  
M. MAQDASY Salwan

Pharmacologie Médicale  
Pédiatrie  
Hygiène Hospitalière  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Hématologie  
Gastroentérologie  
Biochimie et Biologie Moléculaire  
Endocrinologie, Diabète et Maladies  
Métaboliques

Mme NOURRISSON Céline  
Mme PONS Hanaë

Parasitologie - Mycologie  
Biologie et Médecine du Développement  
Et de la Reproduction

### *2ème CLASSE*

M. JABAUDON-GANDET Matthieu  
M. COLL Guillaume

Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale  
Neurochirurgie

M. GODET Thomas  
M. LACHAL Jonathan  
M. MOUSTAFA Farès

Anesthésiologie-Réanimation et  
Médecine Péri-Opératoire  
Pédopsychiatrie  
Médecine d'Urgence

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

### *1ère CLASSE*

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène Médecine Générale

### *2ème CLASSE*

Mme LAPORTE Catherine Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

### *HORS CLASSE*

M. BLANCHON Loïc Biochimie Biologie Moléculaire  
M. MARCHAND Fabien Pharmacologie Médicale  
Mme VAURS-BARRIERE Catherine Biochimie Biologie Moléculaire

### *CLASSE NORMALE*

M. BAILLY Jean-Luc Bactériologie Virologie  
Mlle AUBEL Corinne Oncologie Moléculaire  
Mlle GUILLET Christelle Nutrition Humaine  
M. BIDET Yannick Oncogénétique  
M. DALMASSO Guillaume Bactériologie  
M. PIZON Frank Santé Publique  
M. SOLER Cédric Biochimie Biologie Moléculaire  
M. GIRAUDET Fabrice Biophysique et Traitement de l'Image  
M. LOLIGNIER Stéphane Neurosciences – Neuropharmacologie

Mme MARTEIL Gaëlle Biologie de la Reproduction  
M. PINEL Alexandre Nutrition Humaine



## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre  
Mme ESCHALIER Bénédicte  
Mme RICHARD Amélie  
M. TESSIERES Frédéric  
Mme ROUGE Laure

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

## Remerciements

---

### A notre Président de jury et directeur de thèse :

**Monsieur le Professeur Denis GALLOT,  
Professeur des Universités,  
UFR de Médecine et des Professions  
Paramédicales de Clermont-Ferrand,  
Praticien Hospitaliser en Obstétrique,  
CHU Estaing**

Aujourd'hui vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Merci pour votre enseignement au long de ces années. Votre engagement professionnel et votre rigueur nous pousse à nous perfectionner chaque jour.

Merci de m'avoir soutenue pour ce projet de thèse, et d'avoir été aussi disponible pendant sa rédaction. Merci d'avoir ouvert mon esprit à la recherche, vous regorgez d'idées et de références, et je suis très reconnaissante d'avoir pu partager cela avec vous. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

## A notre jury de thèse :

**A Monsieur Jean-Etienne BAZIN,  
Professeur des universités,  
Praticien Hospitalier en Anesthésie  
CHU de Clermont Ferrand**

Merci pour votre bienveillance quand vous travaillez à nos côtés en obstétrique.  
Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.  
Veuillez trouver l'expression de nos sincères remerciements.

**A Madame Karen COSTE,  
Maître de Conférence Universitaire,  
CHU de Clermont Ferrand,  
Réanimation pédiatrique et périnatalogie**

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.  
Veuillez trouver l'expression de nos sincères remerciements.

**A Madame Amélie DELABAERE,  
Praticien Hospitalier,  
CHU de Clermont Ferrand,  
Service d'obstétrique**

Merci de nous pousser dans nos retranchements dans le travail et dans nos décisions. Merci de la confiance que tu me portes. Merci de nous avoir autant poussé en échographie. Ce fut un honneur d'avoir pu te suivre en salle comme au diagnostic anténatal. Merci ce soir de juger mon travail, sois assurée de toute ma reconnaissance.

**A Madame Céline HOULLE,  
Praticien Hospitalier,  
CHU de Clermont Ferrand,  
Service de Gynécologie-Obstétrique**

Merci Céline d'être une mine de savoir et de bons conseils. Les jeudis en salle ne seraient pas les mêmes. Merci pour ton exigence qui nous pousse à être de meilleurs internes.  
Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, c'est un honneur pour moi.

**A Madame Claire FIGUIER,  
Chef de Clinique,  
CHU de Clermont Ferrand,  
Service de Gynécologie**

Merci d'être aussi bienveillante envers moi depuis que j'ai débuté cet internat. Tu es un exemple de réussite pour moi, ton dévouement dans le travail et dans la manière de nous l'enseigner, ta gentillesse, ta patience et ton amitié me sont si chères. Je suis heureuse et fière d'avoir vécu ces deux dernières années en tant que ton interne, tu nous as beaucoup apporté mais aussi beaucoup fait rire ! J'espère être une chef aussi disponible et sensible à la condition des internes que tu l'as été pour nous !

Merci d'accepter de juger mon travail, je t'en suis très reconnaissante.

## A mes proches

**Shaam**, merci pour ton soutien permanent, merci de toujours croire en moi et de m'apaiser dans mes moments d'angoisse. Tu es toujours à l'écoute, même quand je râle beaucoup... ce que toi tu ne fais que rarement...(donc je me dis que j'ai le droit de râler pour deux dans ce couple !!) Tu es la personne qui me rend meilleure et plus forte chaque jour. Tu as su être très présent et patient durant ces années d'internat et je t'en suis très reconnaissante. Tu rends ma vie plus belle chaque jour.

**Papa**, c'est grâce à toi que je suis la aujourd'hui. Tu as su nous montrer à quel point ce métier était épanouissant, et tu as su nous montrer comment y arriver, en nous poussant à être exigeant dans notre travail. Tu n'as jamais douté de moi, tu m'as toujours réconforté et soutenu, je t'en serais reconnaissante pour toujours.

**Maman**, merci de m'avoir rendu la vie aussi facile durant toutes ces années. Merci pour ton dévouement aux autres et à tes enfants. Tu as rendu tout cela possible aussi. Tu es ma fée, tu es la mère que je rêverai être.

**A mes parents**, merci d'avoir soutenu et encourager les adultes que nous sommes devenus. Merci d'avoir respecté nos choix. Vous êtes un couple merveilleux et nous avons eu énormément de chance de grandir entourer de tous cet amour.

**Maxime**, j'espère qu'en lisant ma thèse c'est toi qui vas dire Quoi ? Quoi ? Merci d'avoir superbement bien joué ce rôle de grand frère, pas toujours simple à endosser. Tu m'as toujours mise en avant, tu as toujours été là dans mes hauts et mes bas, je t'en remercie. Je suis si fière de toi et de ton parcours, bien différent du mien je te l'accorde, mais remarquable. Je te souhaite de poursuivre dans cette voie et je serais toujours ta deuxième fan (et oui je ne peux pas détrôner notre mère !!)

**Arthur**, merci d'avoir passé du temps à me faire réciter mes cours en première année de médecine, et un merci spécial pour tous ces massages qui m'ont permis de tenir autant de temps derrière un bureau ! Je suis fière de l'homme que tu es devenu, de l'engagement que tu as dans ton métier, et je suis fière d'avoir un petit frère si bienveillant avec les autres. Fais attention à toi, je prends la mesure de la chance que j'ai de t'avoir comme petit frère.

**Mamie Astrid**, ma mamie gâteau et câlin. Merci de m'avoir toujours soutenu avec Papy, j'aurais tellement aimé qu'il soit près de nous ce soir. Vous êtes des grands parents formidables, vous avez été tellement dévoué à vos trois petits enfants, nous sommes de grands chanceux !

**Ma Granny**, vous êtes une grand-mère remarquable qui a su nous gâter à votre manière. Une grand-mère active et brillante, qui a su rebondir à tous ce que la vie a malheureusement mit sur votre passage. Je suis très reconnaissante de faire partie de cette famille Pambet Michel.

**Ma chère marraine, Valérie**, merci pour ton soutien, ta présence et toutes tes attentions depuis 29ans. Tu es une marraine et une tante exceptionnelle, j'ai énormément de chance de t'avoir aussi près de moi.

**Mon cher Parrain, Patrice**, merci d'avoir été là dans toutes les étapes de ma vie, même lorsqu'il a fallu me suivre en Inde, avec Janine et Elodie. Je vous remercie pour tous.

**Ma belle-famille, Sheena, Olivier**, merci de m'avoir accueilli comme votre fille et de m'avoir confié Shaam ! Vous nous avez fait vivre des moments incroyables dans cette nouvelle famille indienne. Merci pour toute la bienveillance et le soutien que vous nous apportez au quotidien.

**Julien et Charlotte**, merci d'être si présent pour nous. Je suis très chanceuse d'avoir pu partager de grand moment avec vous. Charlotte merci d'être la sœur que je n'ai jamais eue.

**Emmanuel**, je suis très fière de toi et de ton parcours, tu es une force de la nature et un exemple pour tous. Merci d'avoir toujours été si gentil avec moi.

# Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Tables and figures Legends .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Abbreviations list.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Introduction .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Article .....</b>	<b>17</b>
4.1 Title page .....	17
4.2 Abstract.....	18
4.3 Introduction.....	20
4.4 Methods .....	23
Inclusion and exclusion criteria .....	23
Primary objective.....	24
Statistical analysis.....	25
4.5 Results.....	27
4.6 Discussion.....	30
4.7 Conclusion .....	34
4.8 References .....	35
<b>5. Annexes .....</b>	<b>38</b>
<b>6. Conclusion.....</b>	<b>46</b>
<b>7. Serment d’Hippocrate .....</b>	<b>47</b>

# 1. Tables and Figures Legends

---

**Figure 1.** Flow Chart

**Table I.** Demographic population

**Table II.** Factors of non-respected protocol

**Table III.** Factors of good response to the protocol

**Table IV.** Multivariate analysis of good response factor to the protocol.

**Table V.** Correlation between the occurrence of pain and the respect or not of the protocol.

**Table VI.** Correlation between compliance with protocol and delivery route

**Table VII.** Postpartum and neonatal outcomes

## 2. Abbreviations

---

ANSM National Agency for Safety of Health Products

BMI body mass index

CI confidence interval

CTG cardiotocography

GA gestational age

GD gestational diabetes

GFR glomerular filtration rate

HAS High Authority of Health

ICU intensive care unit

IOL induction of labor

PE preeclampsia

PGE prostaglandin

PPH postpartum hemorrhage

PROM premature rupture of membrane

RAI antiglobulin testing

ROM rupture of membrane

VAS visual analog scale

### 3. Introduction

---

Actuellement en France, selon l'enquête nationale périnatale de 2016 (1), le taux de déclenchement induit à partir de 37 semaines d'aménorrhées représente 22% des accouchements. Les différentes méthodes de déclenchement du travail sur un col immature sont : le recours à un cathéter intracervical, des prostaglandines E2 dinoprostone vaginales (Prostine®, gel vaginal et Propess®, système de diffusion vaginal), des prostaglandines intracervicales (Prepidil intracervical®) et le misoprostol. Parmi les techniques de maturation cervicale utilisées lors du déclenchement du travail, la dinoprostone intravaginale (prostaglandine E2) a été utilisée dans 90,1% des cas (1). Le misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E1 naturelle, est utilisé pour les déclenchements depuis plus de 30ans. Le mécanisme d'action de cet analogue de synthèse de la prostaglandine E1 est de permettre la maturation cervicale et les contractions utérines. Le misoprostol peut être administré par voie vaginale, sublinguale ou orale. Il y a une augmentation de l'utilisation des préparations orales pour le déclenchement du travail en raison de leur acceptabilité et de leur simplicité d'utilisation. Le misoprostol oral est rapidement métabolisé en un métabolite actif, l'acide misoprostolique. La concentration plasmatique maximale d'acide misoprostolique est atteinte à 34 minutes (2) et sa demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est d'environ 45 minutes par voie rénale. Le misoprostol est plus largement utilisé aujourd'hui pour son efficacité, son faible coût et sa stabilité à température ambiante, ainsi que ces différentes méthodes d'administrations (3).

Plusieurs études comparant l'efficacité des prostaglandines pour la maturation cervicale suggèrent que le misoprostol est plus efficace que la PGE2 avec une diminution significative des taux de césariennes (4).

Une étude contrôlée randomisée dirigée par Shetty et al. en 2001, a démontré que la durée d'accouchement par voie vaginale était significativement plus courte dans le groupe



misoprostol vaginal par rapport au groupe misoprostol oral. Il n'y avait pas de différence sur la voie d'accouchement, le recours à une anesthésie et les paramètres néonataux dans les deux groupes. Mais il existe une incidence plus élevée d'hyperstimulation utérine dans le groupe vaginal et donc plus de césariennes ont été pratiquées pour détresse fœtale dans ce groupe. (5) Une méta-analyse a démontré que le misoprostol oral titré à faible dose (<50 µg) avait une plus faible probabilité de césarienne, alors que le misoprostol vaginal (≥ 50 µg) avait la plus forte probabilité d'accouchement par voie vaginale dans les 24 heures. (6) La solution orale de misoprostol à faible dose (20 microgrammes) administrée toutes les 2 heures est au moins aussi efficace que la dinoprostone vaginale et le misoprostol vaginal, avec des taux plus faibles d'accouchement par césarienne et d'hyperstimulation utérine. (6)

Les avantages de la voie orale, par rapport à la voie vaginale, comprennent : une facilité d'administration, plus de mobilité pour la patiente, la possibilité d'administrer des doses répétées sans examen clinique interne et des taux d'hyperstimulation utérine plus faibles. De plus, le misoprostol réduit le risque d'infection chez les patientes atteintes de PROM. (7)

Plus de 80% des patientes étaient satisfaites du déclenchement par voie orale et 64% des patientes préféreraient que le traitement leur soit administré par voie orale si elles devaient subir un autre déclenchement. (8)

La forme orale par rapport à la forme sublinguale ne présente pas de différence significative dans le nombre de femmes accouchant par voie vaginale dans les 24 heures suivant le déclenchement. Les patientes ont tendance à préférer la forme orale à la forme sublinguale, qui, selon elles, aurait un goût et une mauvaise consistance. (9)

Augusta®, misoprostol oral, est autorisé dans 8 pays en Europe et l'autorisation de mise sur le marché français a été acceptée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité sanitaire des produits de santé) le 19 janvier 2018 et a reçu une approbation définitive de la HAS le 18 avril 2018. Le schéma thérapeutique recommandé pour Augusta® est de 25 microgrammes par

voie orale toutes les deux heures ou de 50 microgrammes par voie orale toutes les quatre heures. La dose maximale est de 200 microgrammes sur 24 heures.

La dose optimale est celle qui permet un déclenchement rapide et des contractions utérines efficaces respectant le bien-être fœtal sans augmenter le taux d'hyperstimulation utérine. Une revue systématique de la Cochrane suggère que la dose optimale de misoprostol oral est de 20 à 25 µg toutes les deux heures.(10) Après 8 comprimés, l'efficacité n'est pas prouvée et le taux d'effets indésirables augmentent. (11)

Nous avons évalué les facteurs de non-respect d'un nouveau protocole d'administration orale de misoprostol sous forme de comprimés (Angusta®) dans une maternité de niveau 3. De plus, nous avons étudié les facteurs cliniques influençant la bonne réponse à Angusta®, l'impact du protocole sur la voie d'accouchement et nous avons analysé les paramètres maternels et néonataux.

## 4. Article

---

### 4.1 Title page

# **Factors of non-compliance of protocol for oral administration of misoprostol (Angusta®) 25 micrograms for induction of labor: An observational study**

Mathilde Pambet<sup>1</sup>, Claire Figuiet<sup>2</sup>, Céline Lambert<sup>3</sup>, Aurélie Comptour<sup>4</sup>, Marion Rouzairé<sup>5</sup>  
Denis Gallot<sup>6</sup>

1 University Hospital of Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Femme et Enfant, CHU Estaing, 1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63003, Clermont-Ferrand Cedex 1, France.

2 CHU Clermont-Ferrand, Service de Chirurgie Gynécologique, 63000 Clermont-Ferrand, France.

3 Biostatistics Unit, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, France.

4 Attachée de recherche clinique, PhD, CHU Estaing - CRECHE – Service de gynécologie 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France.

5 Attachée de recherche clinique, PhD, CHU Estaing - CRECHE – Service de gynécologie 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France.

6 Pôle Femme Et Enfant, CHU Estaing, 1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63003, Clermont-Ferrand cedex 1, France ; R2D2-EA7281, Université d'Auvergne, Faculté de Médecine, Place Henri Dunant, 63000, Clermont-Ferrand, France.

Corresponding author: Mathilde PAMBET

Running title:

Keywords: Angusta, misoprostol, oral, non-compliance, induction of labor

## 4.2 Abstract

**Objective:** To identify factors of non-compliance with a new protocol of oral administration of misoprostol every two hours, for induction of labor at term in tertiary hospital.

**Methods:** We conducted a retrospective observational study on IOL at term, on singleton pregnancies, in cephalic presentation, with oral misoprostol, in a university hospital in Clermont Ferrand. Data from March 2019 to March 2021 were included. Comparable baseline, demographic, and obstetric data for women were retrieved from local medical files. This protocol consisted of misoprostol oral administration of 25µg (Angusta®) every two hours, up to eight tablets in total. Main outcome were the factors of non-respect of this protocol, and secondary outcomes analysed the factors of good responses with Angusta®, such as the maternal age, multiparity, BMI, pregnancy term, indication of induction of labor, initial Bishop score, the occurrence of membrane rupture, the pains and its management.

**Results:** This study included 195 parturients. There were 144 protocols respected, 73.8% (95% CI: 67.1 - 79.9). The primary endpoint reported two non-compliance factors: occurrence of pain (92.2% vs. 62.5%,  $p < 0.001$ ), and delay in administration due to midwives (15.7% vs. 0.7%,  $p < 0.001$ ). Factors of good response after a multivariate analysis were gestational age (OR 1.54), and induction for premature rupture of membranes (OR 12.03), independently of BMI and initial bishop score. Being nulliparous would emerge as a factor of poor response to the protocol (OR=0.45). Painful patients who were able to follow the protocol versus painful patients who stopped the protocol have a reduced induction time to childbirth by 9 hours. Painful patients who follow the protocol versus those who have no pain but who respect the protocol give birth on average 16 hours earlier. There was no significative correlation between compliance with the protocol and delivery route. The maternal and neonatal outcomes were similar between the two groups.

**Conclusions:** The oral administration of misoprostol 25µg, every two hours, up to 8 tablets, for the IOL can be respected in more than 73% of case in a tertiary maternity, without affecting maternal and neonatal outcomes. The factor of non-compliance to the protocol are: the occurrence of pain, and a delay in the administration of the tablets. We showed that a painful patient who follow the protocol had better chance of going into labor, as well as in the active phase of labor and giving birth more quickly. We identified two keys' elements to favour respect: to give next tablet in advance (to avoid busy midwife responsible to 5% of delayed protocol), and to offer patients early epidural analgesic in case of pain to continue the protocol to get into labor quickly. Oral misoprostol appears to be more effective for the patient with PROM beyond 39 weeks.

### 4.3 Introduction

Currently in France, according to the 2016 national perinatal survey (1), the rate of induced labor from 37 gestational weeks represented 22% of deliveries. The different methods of inducing labor on an unripened cervix are: the placement of an intracervical catheter, vaginal prostaglandins E2 dinoprostone (Prostine®, vaginal gel and Propess®, vaginal diffusion system), intracervical prostaglandin (Prepidil intracervical®) and misoprostol. Among the cervical ripening techniques used during induction of labor, intravaginal dinoprostone (prostaglandin E2) was used in 90.1% of cases (1). Misoprostol, a synthetic analogue of natural prostaglandin E1, has been used for labor induction for almost 30 years. The mechanism of action of this synthetic analogue of prostaglandin E1 allows cervical maturation and uterine contractions. Misoprostol may be administered vaginally, sublingually or orally. There is an increase in use of oral preparations for induction of labor due to its acceptability and simplicity of use. Oral misoprostol is rapidly metabolized to an active metabolite, misoprostolic acid. Maximum plasma concentrations of misoprostolic acid are reached at 34 minutes (2), and its mean plasma elimination half-life is approximately 45 minutes through renal elimination. Misoprostol has been used more widely today for its efficiency, low cost and stability at room temperature, through different methods of administration (3).

Several studies comparing the effectiveness of prostaglandins for cervical ripening suggest that misoprostol is more effective than PGE2 with a significant decrease in cesarean section rates (4).

A randomized controlled study led by Shetty and al. in 2001, demonstrated that vaginal delivery interval was significantly shorter in the vaginal misoprostol group compared with the oral misoprostol group. There was no difference in the mode of delivery, analgesic requirements or neonatal outcomes in the two groups. But there was a higher incidence of uterine hyperstimulation in the vaginal group and more caesarean sections were performed for

fetal distress in this group (5). A meta-analysis showed that low dose (< 50 µg) titrated oral misoprostol solution had the lowest probability of caesarean section, whereas vaginal misoprostol (≥50 µg) had the highest probability of achieving a vaginal delivery within 24 hours (6). Low-dose oral misoprostol solution (20 micrograms) administered every 2 hours was at least as effective as both vaginal dinoprostone and vaginal misoprostol, with lower rates of cesarean delivery and uterine hyperstimulation (6).

The advantages of the oral route, compared to vaginal administration, include easier administration, lack of restriction of mobility, ability to administer repeated doses of the drug without internal examinations and it may be associated with lower uterine hyperstimulation rates. Furthermore, misoprostol lowers the risk of sepsis in patients with PROM. (7) More than 80% of patients were satisfied with oral inductions and 64% of patients would prefer to have the inducing agent given orally if they were to have another induction (8).

The tablets form compared to the sublingual form, presents no significant difference in the number of women delivering vaginally within 24 hours of the induction. Patients prefer the tablet form to the sublingual form, that they found had a bad taste and consistency (9).

Augusta®, oral misoprostol, is authorized in 8 countries in Europe and the French marketing authorization was accepted by the ANSM (French National Agency for the Safety of Health products) in January 19 of 2018 and received a final approval by the HAS in April 18 of 2018. The recommended treatment regimen for Augusta® is 25 micrograms orally every two hours or 50 micrograms orally every four hours. The maximum dose is 200 micrograms over 24 hours. The optimal dose allows a short induction to birth interval and effective uterine contractions respecting fetal wellbeing without increasing the rate of uterine hyperstimulation. A Cochrane systematic review suggested that the optimal dosage of oral misoprostol was 20 to 25 µg given every two hours. (10) After 8 pills, there is no higher efficiency and a risk of adverse effect. (11)

We evaluated the factors of non-compliance of a new protocol of misoprostol oral administration in tablet form (Angusta®) in a French tertiary delivery unit. Furthermore, we investigated the clinical factors influencing response to Angusta®, the impact of the protocol on the delivery route and we analysed maternal and fetal parameters.



## 4.4 Methods

We conducted a retrospective observational study on induction of labor at term, using Angusta®, at CHU Estaing University Clermont Auvergne, France, from March 2019 to March 2021. The study was approved by the Ethical Committee, and all women were informed. Written informed consent was not required for participation in this study.

Inclusion criteria were defined as labor induction using Angusta® at physicians' discretion for singleton pregnancies, alive fetus in cephalic presentation, Bishop score  $\leq 6$  and a gestational age equal to or above 37 weeks. Exclusion criteria were defined as: twin pregnancy, in utero fetal death, breech presentation, positive history of uterine surgery including cesarean section, allergy or hypersensitivity to the active substance, Bishop score  $> 6$ , severe growth restriction ( $< 3^{\text{rd}}$  percentile with doppler anomalies), uterine malformation, low lying or previa placenta, unexplained bleeding, and patient with renal insufficiency (GFR  $< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ).

Indications for induction of labor with misoprostol were: prolonged pregnancy (gestational age  $\geq 41 - 41 + 6$ , weeks + days), premature rupture of membranes, diabetes, suspicion of fetal macrosomia, gestational hypertension and preeclampsia, oligohydramnios, antithrombotic therapeutic window, and other indications like psychological distress.

Administration of Angusta® consisted of oral administration of 25 micrograms of misoprostol every two hours. The dose not to be exceeded in twenty-four hours was two hundred micrograms, or eight tablets. The entire procedure took fourteen hours. All the tablets were delivered by a midwife, with a glass of water. Tablet's administration was recorded on a handwritten sheet. An evaluation of the numerical scale of pain was collected at tablet administration. Cardiotocography was performed for at least thirty minutes before and sixty minutes after first administration of misoprostol. In the absence of an anomaly, CTG was not systematic. CTG was only performed in the event of painful uterine contractions suggesting labor, loss of amniotic fluid, or bleeding.

There was an additive effect of misoprostol and oxytocin, which therefore required a free interval of four hours between the last intake of Angusta and the introduction of oxytocin.

We have recorded for each patient their age, gestity, parity, BMI, initial bishop score and gestational age of their induction of labor.

The beginning of labor required cervical dilatation greater than 3 centimeters, and active labor was diagnosed with a cervical dilatation greater than 6 centimeters. We reported the time between taking the first tablet and the start of labor, as well as taking the first tablet and the active phase of labor, in hours.

For all patients we recorded the number of tablets taken and calculated the percentage of tablets taken respecting the protocol, that is to say every two hours, with a time variable of three hours maximum. For example, if a patient needed six tablets to be in labor, but only four tablets were taken according to the protocol, we had 66,6% of respected protocol. At each interruption of protocol, we notified if it was due to pain, a rupture of membranes or an impediment of midwife. If the tablet was not taken due to the pain, we recorded bishop score, the numerical pain scale, the numbers of tablets taken and if the patient needed the instauration of a treatment like Salbutamol or Nalbuphine.

Epidural analgesia was available on request to all patients in labor. Mode of delivery (spontaneous vaginal, instrumental vaginal or cesarean) was recorded, as well as the time between the first tablet and delivery.

Selected post-labor outcome parameters for the mother were: blood loss, the occurrence of a hemorrhage and indication for cesarean section. The outcome parameters for the neonates were: median Apgar score at 5 minutes, percentage of Apgar score <7 at five minutes, mean umbilical artery pH, percentage of umbilical artery pH < 7.15, weight at birth and transfer to an intensive care unit.

We recorded factors of non-compliance with our protocol such as interruption for pain, occurrence of a rupture of the membranes or a delay in taking the tablet in the face of an

impeachment of midwife. A good response to the protocol would be defined by entering labor before the administration of the median number of tablets (6).

The primary objective was identifying the factors of non-compliance with the protocol of oral administration of misoprostol 25 micrograms every two hours, during fourteen hours, with a maximum of eight tablets (200microgrammes) in twenty-four hours.

Secondary objective were analyzing the factors of good responses of Angusta®, such as the maternal age, parity, BMI, pregnancy term, indication of induction of labor, initial Bishop score, occurrence of membrane rupture, occurrence of pain and its management with treatment like salbutamol or nalbuphine. We also performed an analysis of maternal and neonatal data based on proper compliance with the protocol such as delivery route, occurrence of delivery blood loss, average of Apgar score, umbilical artery pH or transfer to intensive care.

## **Statistical analysis**

Statistical analysis was performed using Stata software (version 15; StataCorp, College Station, Texas, USA). All tests were two-sided, with a Type I error set at 0.05. Categorical variables were expressed as number of subjects and associated percentages, and quantitative variables as mean  $\pm$  standard deviation or median [interquartile range], according to statistical distribution. Comparisons between independent groups ( $<6$  vs  $\geq 6$  tablets, nulliparous vs multiparous women, respected vs delayed administration) were made using: a) Chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables, b) Student's t test or Mann-Whitney U test for quantitative variables. A multivariable logistic regression was performed to study factors associated with good response ( $<6$  tablets), selecting explanatory variables according to univariate results and clinical relevance: indication for PROM, BMI, initial bishop score, parity (nulliparous vs multiparous) and gestational age at induction. The results were expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Finally, the sample was

divided into four groups (“no pain and respected protocol” vs “no pain and delayed protocol” vs “pain and respected protocol” vs “pain and delayed protocol”), which were subsequently compared by the Fisher’s exact test for categorical variables and by the Kruskal-Wallis test for quantitative ones. If appropriate (omnibus p-value lower than 0.05), a post hoc multiple comparisons test was performed (Marascuilo for categorical variables or Dunn for quantitative ones).

## 4.5 Results

One hundred and ninety-five women were recruited for the study during two years. We had 141 nulliparous and 54 multiparous (figure 1). Compared with the multiparous patients, nulliparous patients were significantly younger (respectively  $33.8 \pm 4.8$  years versus  $28.9 \pm 5.4$  years,  $p < 0.001$ ). There was no difference between the groups in terms of gestational age, BMI and initial bishop score at the beginning of induction. Regarding the indications for induction of labor, nulliparous patients were induced in 43% of cases for PROM, and in 19% of cases for post term or 19% for gestational diabetes. In multiparous group, 30% of the patients were triggered for gestational diabetes or fetal macrosomia, and 26% for PROM (table I).

There was 144 respected protocols on 195 patients included (73.8%, 95% CI: 67.1 to 79.9%). Patient's age, BMI or parity were not significantly associated with a good compliance of the protocol. The median of initial Bishop score was similar in the two group, (3[2; 4] in respected group versus 3[1; 3] in delayed administration,  $p = 0.62$ ), like gestational age at induction of labor ( $p=0.64$ ). The median number of tablets taken was 6 [4; 8] in the two groups.

The primary objective reported two factor of non-compliance protocol: the occurrence of pain (92.2% vs. 62.5%,  $p < 0.001$ ), and delay in administration due to midwives (15.7% vs. 0.7%,  $p < 0.001$ ). Visual analog scale was significantly higher in non-respect-protocol group ( $7.35 \pm 1.63$  vs  $5.67 \pm 2.96$ ,  $p < 0.001$ ). The occurrence of a premature rupture of membranes during the protocol was not found as a factor of non-compliance with the treatment ( $p=0.36$ ). We managed the occurrence of pain with an analgesic. We found that the use of nalbuphine or salbutamol was significantly higher in the non-respected-protocol.

There was no significant difference between respected or delayed administration and the fact to get into labor before five tablets ( $p=0.34$ ). The time between taking first misoprostol tablet and the beginning of labor was significantly shorter in the protocol compliance group (14 [9;

25] hours versus 19 [13; 30],  $p= 0.004$ ). The results were similar between taking first misoprostol tablet to the active labor phase (17 [11; 28] hours versus 23 [17; 30] hours,  $p = 0.005$ ). The duration from induction of labor to delivery differed between the two groups, and was shorter in the respected protocol group ( $p=0.004$ ) (table II).

Age, BMI, parity, gestational age at induction and the occurrence of ROM during the treatment were not defined like factor of good response to this protocol. In the PROM indication, 72.0% of patients needed less than six tablets, which therefore the indication for PROM emerges as a factor of good response. Gestational age was higher in patients with PROM who took less than six tablets ( $p=0.009$ ). Pain during the protocol and pain visual analogic scale were significantly associated with good response to the protocol. Having a more advanced Bishop score at the induction of labor was found to be a factor in good response to the protocol ( $p=0.03$ ) (table III).

We performed a multivariate analysis by taking parameters known at the beginning of induction of labor to identify the factors of good response to this protocol (taking less than six tablets). The parameters were: indication for PROM, BMI, initial bishop score, nulliparous and gestational age at induction. We found that the indication for PROM was significantly associated with a good answer to this protocol (OR= 12.03, 95% CI: 5.42-26.71,  $p<0.001$ ), as the gestational age at induction (OR=1.54, 95% CI: 1.19-2.01,  $p=0.001$ ). But being nulliparous would emerge as a factor of poor response to the protocol (OR=0.45, 95% CI: 0.20-0.99,  $p=0.05$ ) (table IV).

We carried out an additional analysis by cross-checking the occurrence of pain or not with respecting the protocol or not. First, in the group with no pain and delayed protocol, we had two patients who were at fault due to an impeachment by the midwife. In the group with pain and respected protocol we have observed that the time between the first tablet to the beginning of labor, to the active phase of labor and to the delivery were significantly shorter than the group with pain and delayed protocol ( $p<0.001$ ). Concretely a painful patient who

follows the protocol will take nine hours less to give birth than a painful patient who stops the protocol. Furthermore, the fact to have no pain but respecting the protocol versus have pain and respecting the protocol would increase about sixteens hours the duration of induction of labor until childbirth. Respecting the protocol while being painful was a factor of good response (Table V).

In our cohort, there is 79.0% of vaginal birth, and 21.0% of cesarean section. 94.9% patients have an analgesia by epidural. There is no relation between compliance with the protocol and the delivery route ( $p=0.61$ ). We looked at the different indications for cesarean section, if it's due to a failure of induction (cervical dilatation less than 3cm, 24.4%), a stagnation at three centimeters (7.3%), at the beginning of labor (cervical dilatation between 3 to 6 centimeters, 26.8%), or during the active phase of labor (cervical dilatation superior or equal at 6 centimeters, 41.5%). In the respected administration tablet, there is as much cesarean section for failure of induction that during the active phase of labor (34.5%). But in the group with delayed administration, there is no cesarean for failure of induction, there are more than half cesarean during the active phase of labor (58.3%) (table VI).

The maternal and neonatal parameters did not differ between groups (table VII).

## 4.6 Discussion

This observational study suggests that observing such a protocol, in a tertiary maternity for induction of labor is possible. Pain is the first non-respect factor of our protocol. We know that misoprostol is used to induce uterine contractions, and that in many studies it is even responsible for uterine hyperstimulation when is taken vaginally compared to orally (12). In our protocol, we realized a cardiotocography if our patients were painful, but because of lack of data we were not able to report the occurrence of hyperstimulation. This could be an interesting outcome to evaluate in future studies. Moreover, we resorted a tocolysis like salbutamol in 26%, and an analgesic like nalbuphine in 36%. These two parameters are statistically more frequent in the non-respect administration, because this group is more painful. In literature, we found that in 16% they need tocolysis in oral misoprostol group, and in just 2% they need opioid like nalbuphine versus 32% with misoprostol vaginal insert. (13) It is difficult to superpose this result with our studies, because we don't use the same oral misoprostol protocol, but it seems interesting to better assess the pain and to propose a more suitable management protocol.

A delay in administration of tablets by midwives has also proved to be a factor of non-compliance with our protocol. This factor has led the protocol to be modified during our study, as patients were progressively empowered to take their tablets. Pain assessment and taking schedules sheets were filled by the patients. In some countries like Denmark, since 2016, they undertake induction of labor in low-risk pregnancies at home, and delivery is achieved within 48 hours for 70.1% of women (14). It seems interesting to take responsibility of our patients for perhaps one day considering an induction of labor in ambulatory, to increase maternal satisfaction and comfort, and reduce length of antenatal stay in hospital (15). We proposed as a solution that the midwife delivers the tablet to be taken immediately, and one tablet in advance for the next dose, in case she is busy.



The mean time to delivery is significantly shorter if the established protocol is respected (23 hours versus 29 hours,  $p=0.004$ ). In the literature, the lack of data to establish a clear protocol with a precise dose, and its frequency of administration is recurrent (16) (17). It is a strength of this study that all inductions were handled according to a predefined protocol and that a misoprostol tablet manufactured for induction of labor with a known content of the active agent was used. It would be interesting to standardize the protocols, but AD Week wrote an article summarizing the different misoprostol-based protocols and concludes: “ideally, formal pharmacokinetic studies would help to clarify the differences between tablets and oral solution, and to establish the optimal frequency of the lowest effective dose. Regrettably, such studies are unlikely to be supported by pharmaceutical companies as misoprostol is too cheap to justify the investment” (18).

In our first analysis we found that patients with a higher initial bishop score had a better answer to the protocol but after our multivariate analysis we do not find this parameter like a factor of good response, which seems surprising because every induction of labor is more effective on a ripened cervix (19). We surely lack power to bring out this parameter.

Our secondary analyzes show that patients induced for PROM have a better response to the protocol, and one more if their term at the PROM is advanced. Only a few trial reported data with PROM for induction of labor with oral misoprostol : “membrane status brought an additional significant impact on time-to-vaginal delivery as main outcome measure of efficacy” (20). Our cohort has only seventy-five patients with PROM, we lack powered to make some conclusions, but it seems interesting to select the indication of induction to see its efficacy, especially since no method for induction has demonstrated its superiority.

Regarding to the body mass index, it is not retained as a factor of good response to the protocol. Obesity’s impact on induction of labor has been described by Norman et al, or Lassiter, and they say “obese women demonstrating a longer duration of labor for women

with body mass index over 30 kg/m<sup>2</sup>, have a longer duration of induction to delivery, require more oxytocin to augment labor, and more doses of misoprostol” (21) (22). Our population sample is surely insufficient in size to find a significant difference according to the body mass index.

Parity is not a factor of good response of Angusta®. We know that parity affect time to delivery: “the percentage of vaginal delivery within 24 h is higher in multiparous women than in nulliparous” (20). As in literature, with our multivariate analysis, nulliparity seems to be a factor with a poor response to the protocol.

The occurrence of pain and nalbuphine’s treatment are factor of good response of this protocol, which probably means the start of labor for these patients. Nalbuphine advantages include analgesia with smaller drug doses, resulting in a lower incidence of side effects at the first stage of labor, without reducing the number of contractions (23) (24). On the other hand, the use of salbutamol is not retained like a factor of good response, because its main effect is inhibiting and slow down the labor.

We demonstrated that pain was a good response factor. Indeed, the fact of being painful proves the effectiveness of the protocol with uterine contractions, and the probable labor’s beginning. But pain also emerges as a factor of non-compliance with the protocol. We saw in our study that being painful but respecting the protocol significantly reduces the time until labor active phase and childbirth, compares to painful patients who do not respect the protocol. Labor is reduced by ten hours if the protocol is followed despite pain. Therefore, it is important to continue the protocol despite pain. We would like to suggest an analgesia by epidural earlier to continue the protocol with no pain and therefore increase the chances of getting into labor quickly.

We have in total 79% of vaginal delivery and 21% cesarean section. There is no statistical correlation between respected protocol and delivery routes. Our data can be superposed to the

literature, while knowing that our cohort contains three quarters of nulliparous. There is no more cesarean section with titrated oral misoprostol, compared all different way to induce labor (25) (26) (27). Maternal and neonatal outcomes are similar in our study. Misoprostol oral administration has already been the subject of several studies proving its efficiency and its mother and neonatal safety (28) (29). It could be interesting to report misoprostol side effect and maternal satisfaction in another trial, to evaluate tolerance and acceptability to Angusta®.

This study and all observational retrospective studies have limitations that are inherent to their retrospective design, and the absence of double blind. Furthermore, we have a small sample, in only one center. The strength of the study, it is to focus on one clear protocol, with manufactured tablet, to find how ameliorate his respect in a tertiary university hospital. Main outcome is the occurrence of pain, it should be necessary to complete our protocol with pain management.

## **4.7 Conclusion**

The oral administration of misoprostol 25µg, every two hours, up to 8 tablets, for the induction of labor can be respected in more than 73% of case in a tertiary maternity, without affecting maternal and neonatal outcomes. The factor of non-compliance to the protocol are: the occurrence of pain, and a delay in the delivery of the tablets. We showed that a painful patient who follow the protocol had better chance of going into labor, as well as in the active phase of labor and giving birth more quickly. We identified two keys' elements to favour respect: to give next tablet in advance (to avoid busy midwife responsible to 5% of delayed protocol), and to offer patients early epidural analgesic in case of pain, to continue the protocol to get into labor quickly. Oral misoprostol appears to be more effective for the patient with PROM beyond 39 weeks.

## 4.8 References

1. [[:fr]]Les Enquêtes Nationales Périnatales[[:en]]French National Perinatal Surveys[[:]] [Internet]. EPOPé. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/grandes-enquetes/enquetes-nationales-perinatales>
2. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* juill 1997;90(1):88-92.
3. World Health Organization. WHO recommendations. [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535795/>
4. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, et al. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 27 oct 2011;11:84.
5. Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mars 2001;108(3):238-43.
6. Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* févr 2009;113(2 Pt 1):374-83.
7. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 5 févr 2015;350:h217.
8. Shetty A, Martin R, Danielian P, Templeton A. A comparison of two dosage regimens of oral misoprostol for labor induction at term. *Acta Obstet Gynecol Scand.* avr 2002;81(4):337-42.
9. Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 2002;109(6):645-50.
10. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 juin 2014;(6):CD001338.
11. Drakopoulos P, Duyck C, Gayet-Ageron A, Fernandez S, Irion O, Martinez de Tejada B. What is the optimal duration of oral misoprostol treatment for cervical ripening? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juin 2017;30(12):1494-9.
12. 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* [Internet]. 7 févr 2020 [cité 12 janv 2021];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006088/>
13. Redling K, Schaedelin S, Huhn EA, Hoesli I. Efficacy and safety of misoprostol vaginal insert vs. oral misoprostol for induction of labor. *J Perinat Med.* 25 févr 2019;47(2):176-82.

14. 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.* oct 2020;99(10):1396-402.
15. Dong S, Khan M, Hashimi F, Chamy C, D'Souza R. Inpatient versus outpatient induction of labour: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 30 juin 2020;20(1):382.
16. 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):222-30.
17. Padayachee L, Kale M, Mannerfeldt J, Metcalfe A. Oral Misoprostol for Induction of Labour in Term PROM: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* déc 2020;42(12):1525-1531.e1.
18. Weeks A, Navaratnam K, Alfirevic Z. Simplifying oral misoprostol protocols for the induction of labour. *Bjog.* oct 2017;124(11):1642-5.
19. Jakub M, Marta M, Jagoda G, Kamila G, Stanislaw G. Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study. *J Pregnancy.* 2020;2020:4985693.
20. Brusati V, Brembilla G, Cirillo F, Masticci L, Rossi S, Paganelli AM, et al. Efficacy of sublingual misoprostol for induction of labor at term and post term according to parity and membrane integrity: a prospective observational study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* mars 2017;30(5):508-13.
21. Lassiter JR, Holliday N, Lewis DF, Mulekar M, Abshire J, Brocato B. Induction of labor with an unfavorable cervix: how does BMI affect success? (‡). *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* sept 2016;29(18):3000-2.
22. Norman SM, Tuuli MG, Odibo AO, Caughey AB, Roehl KA, Cahill AG. The effects of obesity on the first stage of labor. *Obstet Gynecol.* juill 2012;120(1):130-5.
23. Wong CA. Advances in labor analgesia. *Int J Womens Health.* 9 août 2010;1:139-54.
24. Podlas J, Breland BD. Patient-controlled analgesia with nalbuphine during labor. *Obstet Gynecol.* août 1987;70(2):202-4.
25. Vogel JP, West HM, Dowswell T. Titrated oral misoprostol for augmenting labour to improve maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 sept 2013;(9):CD010648.
26. Wallstrom T, Jarnbert-Pettersson H, Stenson D, Akerud H, Darj E, Gemzell-Danielsson K, et al. Labor Induction with Orally Administrated Misoprostol: A Retrospective Cohort Study. *BioMed Res Int.* 2017;2017:6840592.
27. Mundle S, Bracken H, Khedikar V, Mulik J, Faragher B, Easterling T, et al. Foley catheterisation versus oral misoprostol for induction of labour in hypertensive women in

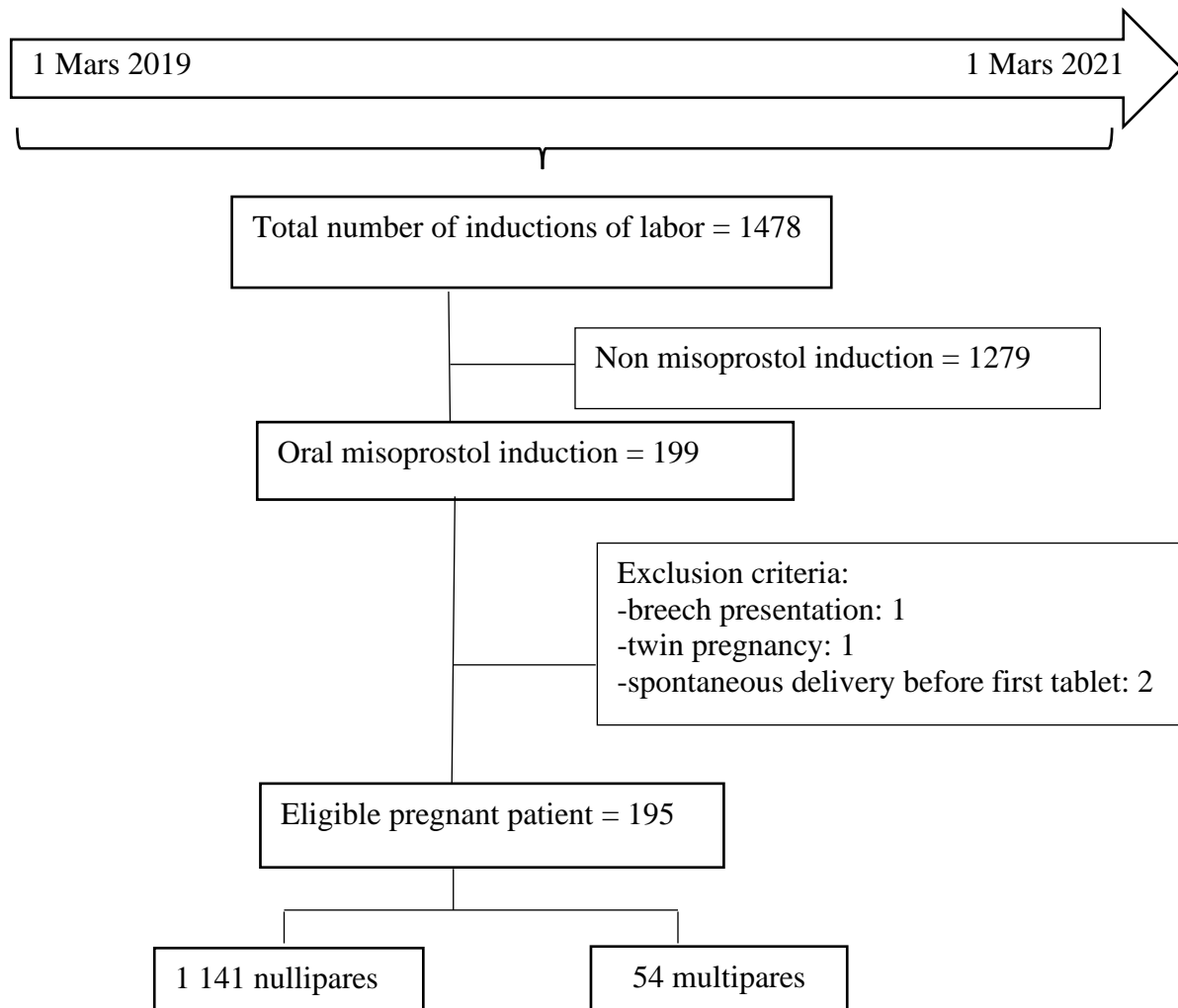
India (INFORM): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 12 août 2017;390(10095):669-80.

28. Windrim R, Bennett K, Mundle W, Young DC. Oral administration of misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* mars 1997;89(3):392-7.
29. 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(1):e0227245.

## 5. Annexes

---

**Figure 1.** Flow chart





**Table I.** Demographic and clinical maternal baseline data.

	<b>Total (n=195)</b>	<b>Nulliparous women (n=141)</b>	<b>Multiparous women (n=54)</b>	<b>p</b>
Age (years)	30.3 ± 5.7	28.9 ± 5.4	33.8 ± 4.8	<0.001
GA at labor induction (weeks)	39.6 ± 1.4	39.7 ± 1.4	39.3 ± 1.4	0.08
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 6.0	25.7 ± 5.8	26.4 ± 6.5	0.45
Initial Bishop score	3 [2 ;4]	3 [2; 4]	3 [2; 3]	0.89
<b>Indication for IOL</b>				
Post-term (≥ 41± 6)	36 (18.5)	27 (19.1)	9 (16.7)	
GD/fetal macrosomia	43 (22.1)	27 (19.1)	16 (29.6)	
Hypertension/preeclampsia	11 (5.6)	11 (7.8)	0 (0.0)	0.003
Antithrombotic therapy	9 (4.6)	4 (2.8)	5 (9.3)	
PROM	75 (38.5)	61 (43.3)	14 (25.9)	
Others	21 (10.8)	11 (7.8)	10 (18.5)	

*Data are presented as counts (percentages), mean ± standard deviation, or median [interquartile range].*

*BMI: body mass index*

*GA: gestational age*

*GD: gestational diabetes*

*IOL: induction of labor*

*PROM: premature rupture of membrane*

**Table II.** Factors of non-respected protocol

	<b>Total (n=195)</b>	<b>Respected administration (n=144)</b>	<b>Delayed administration (n=51)</b>	<b>p</b>
<b>Age (years)</b>	30.3 ± 5.7	30.4 ± 5.7	29.9 ± 5.7	0.63
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.90 ± 6.0	26.09 ± 6.1	25.38 ± 5.7	0.47
<b>Parity</b>				
Nulliparous	141 (72.3)	104 (72.2)	37 (72.5)	0.96
Multiparous	54 (27.7)	40 (27.8)	14 (27.5)	
<b>IOL indication</b>				
Post term (≥41±6)	36 (18.5)	27 (18.7)	9 (17.7)	0.72
DG/macrosomia	43 (22.0)	35 (24.3)	8 (15.7)	
Hypertension/PE	11 (5.6)	7 (4.9)	4 (7.8)	
Antithrombotic therapy	9 (4.6)	7 (4.9)	2 (3.9)	
PROM	75 (38.5)	52 (36.1)	23 (45.1)	
Others	21 (10.8)	16 (11.1)	5 (9.8)	
<b>Initial Bishop score</b>	3 [2; 4]	3 [2; 4]	3 [1; 3]	0.62
<b>GA at induction (week)</b>	39.6 ± 1.4	39.6 ± 1.4	39.7 ± 1.3	0.64
<b>Number of tablets</b>	6 [4; 8]	6 [4; 8]	6 [4; 8]	0.55
<b>Occurrence of pain</b>	137 (70.3)	90 (62.5)	47 (92.2)	<0.001
<b>Pain VAS</b>	6.10 ± 2.78	5.67 ± 2.96	7.35 ± 1.63	<0.001
<b>PROM during protocol</b>	14 (7.2)	12 (8.3)	2 (3.9)	0.36
<b>Unavailable midwife</b>	9 (4.6)	1 (0.7)	8 (15.7)	<0.001
<b>Pain management</b>				
Nalbuphine injection	70 (35.9)	43 (29.9)	27 (52.9)	0.003
Salbutamol injection	51 (26.2)	23 (16.0)	28 (54.9)	<0.001
<b>Labor before 5 tablets</b>	60 (30.8)	47 (32.6)	13 (25.5)	0.34
<b>Time 1<sup>st</sup> tablet-3cm cervical dilation (hours)</b>	16 [10; 26]	14 [9; 25]	19 [13; 30]	0.004
<b>Time 1<sup>st</sup> tablet-6cm cervical dilation (hours)</b>	18 [13; 29]	17 [11; 28]	23 [17; 30]	0.005
<b>Time 1<sup>st</sup> tablet to delivery (hours)</b>	26 [18; 34]	23 [16; 34]	29 [23; 37]	0.004

*Data are presented as counts (percentages), mean ± standard deviation, or median [interquartile range].*

*BMI: body mass index*

*GA: gestational age*

*GD: gestational diabetes*

*IOL: induction of labor*

*PE: preeclampsia*

*PROM: premature rupture of membrane*

*VAS: visual analogic scale*

**Table III.** Factors of good response to the protocol

	< 6 tablets (n=86)	≥6 tablets (n=109)	p
<b>Age (years)</b>	30.4 ± 5.2	30.1 ± 6.1	0.66
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.2 ± 5.7	26.5 ± 6.2	0.13
<b>Parity</b>			
Nulliparous	61 (70.9)	80 (73.4)	0.70
Multiparous	25 (29.1)	29 (26.6)	
<b>Indication of IOL</b>			
Post term (≥ 41± 6)	12 (14.0)	24 (22.0)	<0.001
GD/fetal macrosomia	8 (9.3)	35 (32.1)	
Hypertension/Preeclampsia	1 (1.2)	10 (9.2)	
Antithrombotic therapy	5 (5.8)	4 (3.7)	
PROM	54 (62.8)	21 (19.3)	
Others	6 (7.0)	15 (13.8)	
<b>Initial Bishop score</b>	3 [2; 4]	2 [1; 3]	0.03
<b>GA at induction (week)</b>	39.8 ± 1.3	39.5 ± 1.4	0.11
<b>GA at PROM (n=75) (week)</b>	39.4 ± 1.2	38.1 ± 1.9	0.009
<b>Occurrence of pain</b>	85 (98.8)	52 (47.7)	<0.001
<b>Pain VAS</b>	7.41 ± 1.49	5.08 ± 3.11	<0.001
<b>ROM during protocol</b>	6 (7.0)	8 (7.3)	1.00
<b>Unavailable midwife</b>	3 (3.5)	6 (5.5)	0.73
<b>Pain management</b>			
Nalbuphine injection	42 (48.8)	28 (25.7)	0.001
Salbutamol injection	23 (26.7)	28 (25.7)	0.87
<b>Epidural</b>	81 (94.2)	104 (95.4)	0.75
<b>Delivery routes</b>			
Vaginal birth	71 (82.6)	83 (76.1)	0.28
Cesarean section	15 (17.4)	26 (23.9)	

Data are presented as counts (percentages), mean ± standard deviation, or median [interquartile range].

BMI: body mass index

GA: gestational age

GD: gestational diabetes

IOL: induction of labor

ROM: rupture of membrane

VAS: visual analogic scale

**Table IV.** Multivariate analysis of good response factor to the protocol.

<b>Tablets &lt; 6</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>p</b>	<b>[95% CI]</b>
Indication PROM	12.03	<0.001	[5.42-26.71]
BMI	0.98	0.45	[0.92-1.03]
Initial bishop score	1.03	0.76	[0.82-1.31]
Nulliparous	0.45	0.05	[0.20-0.99]
GA at induction	1.54	0.001	[1.19-2.01]

*BMI: body mass index*

*CI: confidence interval*

*GA: gestational age*

*PROM: premature rupture of membrane*

**Table V.** Correlation between the occurrence of pain and the respect or not of the protocol.

	No pain		Pain		p
	Respected protocol	Delayed protocol	Respected protocol	Delayed protocol	
<b>Total</b>	<b>36 (18.5)</b>	<b>2 (1.0)</b>	<b>108 (55.4)</b>	<b>49 (25.1)</b>	
<b>&lt; 6 tablets</b>	1 (2.8)	0 (0.0)	63 (58.3)	22 (44.9)	<0.001 <sup>bcde</sup>
<b>Time 1<sup>st</sup> tablet-3cm cervical dilation (hours)</b>	28 [23; 31]	32 [32; 32]	12 [8; 17]	19 [13; 27]	<0.001 <sup>bcdf</sup>
<b>Time 1<sup>st</sup> tablet-6cm cervical dilation (hours)</b>	32 [27; 37]	35 [35; 35]	14 [10; 20]	22 [16; 28]	<0.001 <sup>bcdf</sup>
<b>Time 1<sup>st</sup> tablet to delivery (hours)</b>	35 [30; 39]	42 [41; 43]	19 [15; 28]	29 [23; 34]	<0.001 <sup>bcdf</sup>

Data are presented as counts (percentages) or median [interquartile range]. a: significant difference ( $p < 0.05$ ) between “No pain and delayed protocol” and “No pain and respected protocol”; b: significant difference ( $p < 0.05$ ) between “Pain and respected protocol” and “No pain and respected protocol”; c: significant difference ( $p < 0.05$ ) between “Pain and delayed protocol” and “No pain and respected protocol”; d: significant difference ( $p < 0.05$ ) between “Pain and respected protocol” and “No pain and delayed protocol”; e: significant difference ( $p < 0.05$ ) between “Pain and delayed protocol” and “No pain and delayed protocol”; f: significant difference ( $p < 0.05$ ) between “Pain and delayed protocol” and “Pain and respected protocol”.

**Table VI.** Correlation between compliance with protocol and delivery route

	<b>Total (n=195)</b>	<b>Respected administration (n=144)</b>	<b>Delayed administration (n=51)</b>	<b>p</b>
<b>Delivery route</b>				
Vaginal birth	154 (79.0)	115 (79.9)	39 (76.5)	0.61
Cesarean section	41 (21.0)	29 (20.1)	12 (23.5)	
<b>Instrumental delivery</b>	39 (20.0)	28 (19.4)	11 (21.6)	0.75
<b>Cervical dilatation at Cesarean indication</b>				
<3 cm	10/41 (24.4)	10/29 (34.5)	0/12 (0.0)	0.046
= 3 cm	3/41 (7.3)	1/29 (3.4)	2/12 (16.7)	
>3cm to <6 cm	11/41 (26.8)	8/29 (27.6)	3/12 (25.0)	
≥6 cm	17/41 (41.5)	10/29 (34.5)	7/12 (58.3)	
<b>Epidural</b>	185 (94.9)	134 (93.1)	51 (100.0)	0.07

*Data are presented as counts (percentages).*

**Table VII.** Postpartum and neonatal outcomes

	<b>Total (n=195)</b>	<b>Respected administration (n=144)</b>	<b>Delayed administration (n=51)</b>	<b>p</b>
Blood loss (mL)	170 [100; 420]	150 [100; 410]	200 [100; 450]	0.50
Numbers of PPH ( $\geq 500$ mL)	39 (20.0)	28 (19.4)	11 (21.6)	0.75
Instrumental delivery	39 (20.0)	28 (19.4)	11 (21.57)	0.75
Umbilical artery pH	7.2 $\pm$ 0.08	7.21 $\pm$ 0.09	7.23 $\pm$ 0.06	0.11
Umbilical artery pH < 7.15	34 (17.8)	28 (20.0)	6 (11.8)	0.19
Apgar score at 5min	10 [10; 10]	10 [10; 10]	10 [9; 10]	0.26
Apgar score < 7 at 5min	6 (3.1)	5 (3.5)	1 (2.0)	1.00
Fetal weight	3415.5 $\pm$ 407.9	3436.2 $\pm$ 427.4	3357.0 $\pm$ 344.0	0.19
Transfer to ICU	8 (4.1)	5 (3.5)	3 (5.9)	0.43

*Data are presented as counts (percentages), mean  $\pm$  standard deviation, or median [interquartile range].*

*ICU: intensive care unit*

*PPH: post-partum hemorrhage*

## 6. Conclusion

---

L'administration orale de misoprostol 25µg, toutes les deux heures, jusqu'à 8 comprimés (maximum 200 µg), pour le déclenchement du travail peut être respectée dans plus de 73% des cas dans une maternité de type trois, sans affecter les données maternelles et néonatales. Nous avons pu inclure 195 patientes, avec un singleton en présentation céphalique, au-delà de 37 semaines d'aménorrhées.

Les facteurs de non-respect du protocole sont : la survenue de la douleur, et un retard dans l'administration des comprimés. Mais la douleur ressort aussi comme un facteur de bonne réponse au misoprostol oral. Les patientes douloureuses qui respectent le protocole, face aux patientes non douloureuses qui respectent le protocole ont une durée entre le premier comprimé et l'accouchement réduite de seize heures. Nous avons aussi montré qu'une patiente douloureuse qui suivait le protocole avait de meilleures chances d'entrer en travail, ainsi que dans la phase active du travail et d'accoucher plus rapidement, qu'une patiente douloureuse qui arrêtée le protocole.

Il existe donc deux éléments clefs en faveur du respect du protocole : donner le comprimé suivant en avance (pour éviter les 5% de retard d'administration), et de proposer de manière plus précoce la péridurale en cas de douleur pour poursuivre le protocole et entrer en phase active du travail plus rapidement.

Le misoprostol oral (Angusta®) apparait comme plus efficace pour les patientes déclenchées pour une rupture prématuré des membranes et d'autant plus que le terme est avancé.

Clermont-Ferrand, le  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 15/5/2021  
Le Président du Jury

Professeur Denis GALLOT  
Chef de Service Obstétrique  
Pôle Femme Et Enfant  
CHU Estaing Clermont-Fd

UFR de Médecine et des Professions Paramédicales  
Service de la formation – Pôle 4  
TSA 50400  
28, Place Henri-Dunant  
63001 Clermont-Ferrand Cedex 1



## 7. Serment Hippocrate

---

### (Conseil national de l'ordre des médecins) SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom  
PAMBET Mathilde

Signature  


## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom  
PAMBET Mathilde

Signature  


## **Facteurs de non-respect du protocole d'administration orale de misoprostol (Angusta®) 25 microgrammes pour le déclenchement du travail : une étude observationnelle.**

**CONTEXTE** Depuis Avril 2018, le misoprostol oral (Angusta®) a reçu l'autorisation de mise sur le marché en France pour le déclenchement du travail en salle de naissance.

**OBJECTIF** Nous avons évalué les facteurs de non-respect d'un nouveau protocole d'administration orale de misoprostol sous forme de comprimés (Angusta®) dans une maternité de type trois. Nous avons étudié les facteurs cliniques influençant la bonne réponse avec ce protocole et l'impact sur la durée et la voie d'accouchement.

**METHODE** Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective sur le déclenchement du travail à terme sur des singletons, en présentation céphalique, avec du misoprostol par voie orale, dans un hôpital universitaire de Clermont Ferrand. Les patientes ont été incluses de mars 2019 à mars 2021. Le misoprostol orale 25 microgrammes (Angusta®) a été administré toutes les 2 heures, jusqu'à huit comprimés au total (200µg maximum), pour le déclenchement du travail, avec une possibilité de poursuivre le déclenchement par de l'ocytocine en intra-veineux, avec un intervalle minimum de quatre heures après la dernière prise orale de misoprostol.

**RESULTATS** L'étude a inclus 195 parturientes. Il y avait 144 protocoles respectés, soit 73,8% (IC 95% : 67,1 - 79,9). Le critère de jugement principal a montré deux facteurs de non-respect : la douleur (92,2% vs 62,5%,  $p < 0,001$ ), et le retard d'administration du aux sages-femmes (15,69% contre 0,69%,  $p < 0,001$ ). Les facteurs de bonne réponse mis en évidence étaient l'âge gestationnel (OR 1.54), et l'induction pour une rupture prématurée des membranes (OR 12,03), indépendamment de l'indice de masse corporel et du score initial de bishop. Le fait d'être nullipare ressortirait comme un facteur de mauvaise réponse. Les patientes douloureuses qui ont pu suivre le protocole face aux patientes douloureuses qui ont stoppé le protocole, ont une durée de déclenchement jusqu'à l'accouchement réduite de 9 heures. Les patientes douloureuses qui respectent le protocole face à celle qui n'ont pas de douleur mais qui respectent le protocole accouchent en moyenne 16h plus tôt. Il n'y avait pas de corrélation significative entre le respect du protocole et la voie d'accouchement. Les résultats maternels et néonataux étaient similaires entre les deux groupes. Les patientes déclenchées pour une rupture prématurée des membranes ressortent comme de bonne répondueuse au misoprostol oral (Angusta®) et d'autant plus que pour l'âge gestationnel est avancé.

**CONCLUSION** L'administration orale de misoprostol 25µg, toutes les deux heures, jusqu'à 8 comprimés, pour le déclenchement du travail peut être respectée dans plus de 73% des cas, en maternité de type trois, sans affecter les données maternelles et néonatales. Les facteurs de non-respect du protocole sont : la douleur, et un retard dans l'administration des comprimés. Nous avons montré qu'une patiente douloureuse qui suivait le protocole avait de meilleures chances d'entrer en travail, ainsi que dans la phase active du travail et d'accoucher plus rapidement. Il existe deux éléments clefs en faveur du respect du protocole : donner le comprimé suivant en avance (pour éviter les 5% de retard d'administration), et de proposer de manière plus précoce la péridurale en cas de douleur pour poursuivre le protocole et entrer en travail plus rapidement.

**Mots-clés :** Angusta, misoprostol, oral, non-respect, déclenchement.

### **Membres du Jury :**

**Directeur de thèse et Président du Jury :** Pr GALLOT Denis, UFR de médecine et des professions paramédicale de Clermont Ferrand

Monsieur BAZIN Jean Etienne, Professeur, UFR de médecine et des professions paramédicale de Clermont Fd

Madame COSTE Karen, MCU, CHU Clermont Ferrand, Pédiatrie

Madame DELABAERE Amelie, PH, CHU Clermont Ferrand, Obstétrique

Madame HOULLE Céline, PH, CHU Clermont Ferrand, Obstétrique-gynécologie

Madame FIGUIER Claire, CCA, CHU Clermont Ferrand, Gynécologie

**Date de la soutenance :** 24 Juin 2021