



HAL
open science

Délai de mise en travail chez les femmes déclenchées à terme par Misoprostol oral (Angusta®)

Victoria Noerdinger

► **To cite this version:**

Victoria Noerdinger. Délai de mise en travail chez les femmes déclenchées à terme par Misoprostol oral (Angusta®). Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04568065

HAL Id: dumas-04568065

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04568065v1>

Submitted on 3 May 2024

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.



Ecole de Sages-Femmes de Nice

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Faculté de Médecine

ECOLE DE SAGES-FEMMES du CHU de NICE

Délai de mise en travail chez les femmes déclenchées à terme par Misoprostol oral

Etude de cohorte observationnelle à propos de 303 patientes

Victoria NOERDINGER

Née le 22 Décembre 1999

A Nice, ALPES-MARITIMES (06)

Mémoire présenté et soutenu le 07 Avril 2023

Directeurs de mémoire : Toni GOUAZE et Alexandra MUSSO

Guidante de mémoire : Marielle BOURGEOIS

DIPLOME D'ETAT de SAGE-FEMME

2023

Remerciements

Tous mes remerciements à mes deux co-directeurs de mémoire, Madame Alexandra MUSSO et Monsieur Toni GOUAZE et à ma guidante de mémoire, Madame Marielle BOURGEOIS, pour leur disponibilité, leur aide, leurs conseils pendant toute l'élaboration de ce travail.

Mes remerciements à Madame MACCAGNAN et à toute l'équipe pédagogique pour leur suivi et soutien chaque année pendant ces cinq années.

A Madame CHTIOUI, pour son aide précieuse, discrète mais indispensable pour nous et cette école.

Mes remerciements au Professeur DELOTTE et à toute l'équipe de la maternité du CHU de l'Archet II, ainsi qu'au Docteur TOULLALAN et à toute l'équipe de la maternité du CH Cannes pour leurs disponibilités.

Aux archivistes pour leur aide précieuse et leur réactivité.

A Charlotte, pour ces deux dernières années de fou-rires et de karaoké improvisés.

A mes parents pour leur soutien depuis toujours, depuis la PACES et pendant toutes les années de maïeutique. Merci d'avoir toujours cru en moi.

Enfin, à Théo, merci d'être toujours présent à chaque instant. Merci pour ton aide indéniable dans ce mémoire et pour ta patience connaissant mon caractère. *Je t'aime.*

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	3
Liste des Tableaux	5
1. INTRODUCTION	6
2. MATERIEL ET METHODES	8
2.1. Hypothèse	8
2.2. Objectifs	8
2.2.1. Objectif principal :	8
2.2.2. Objectifs secondaires :	8
2.3. Type et lieu d'étude	8
2.4. Population	8
2.4.1. Critères d'inclusions, de non-inclusion, d'exclusion	9
2.5. Critères de jugement.....	9
2.6. Variables étudiées.....	9
2.7. Données statistiques	10
2.8. Nombres de sujets à inclure.....	10
3. RESULTATS.....	11
3.1. Population de l'étude.....	11
3.2. Caractéristiques de la population	11
3.2.1. Caractéristiques maternelles	11
3.2.2. Prélèvement vaginal et Antécédents gynécologiques et chirurgicaux	12
3.3. Caractéristiques du déclenchement du travail	13
3.3.1. Le déclenchement	13
3.3.2. Utilisation d'ocytocine au cours du travail.....	14
3.3.3. Caractéristiques du travail	14
3.3.4. Délai de mise en travail après la prise du premier comprimé	15
3.3.5. Evolution du col au cours du déclenchement	15
3.3.6. Evolution du score de Bishop au cours du déclenchement	16
3.3.7. Modification du score de Bishop selon la parité.....	17
3.3.8. Modification du col suivant la parité.....	18
3.4. Caractéristiques de l'accouchement.....	19
3.5. Caractéristiques néonatales.....	20
3. DISCUSSION	22

3.1.	Analyse de l'étude.....	22
3.1.1.	Points forts	22
3.1.2.	Points faibles	22
3.2.	Caractéristiques maternelles	23
3.3.	Caractéristiques du déclenchement et du travail	24
3.4.	Délai de mise en travail après prise du premier comprimé	28
3.5.	Evolution du col utérin.....	29
3.5.1.	Col utérin à H0.....	29
3.5.2.	Col utérin à H12.....	29
3.5.3.	Col utérin à H24.....	30
3.6.	Evolution du score de BISHOP au cours du déclenchement.....	31
3.7.	Caractéristiques de l'accouchement.....	32
3.8.	Caractéristiques néonatales.....	35
3.9.	Perspectives.....	36
4.	CONCLUSION	38
	BIBLIOGRAPHIE.....	I
	ANNEXE I	V
	ANNEXE II.....	X
	ANNEXE III.....	XI
	ANNEXE IV.....	XIII

Liste des Tableaux

Tableau Ia. Caractéristiques maternelles

Tableau Ib. Prélèvement vaginal et antécédents gynécologiques et chirurgicaux

Tableau IIa. Caractéristiques du déclenchement

Tableau IIb. Utilisation de l'ocytocine au cours du travail

Tableau IIIc. Caractéristiques du travail

Tableau III. Délai de mise en travail après prise du premier comprimé

Tableau IV. Evolution du col au cours du déclenchement

Tableau Va. Evolution du score de BISHOP au cours du déclenchement

Tableau Vb. Modification du score de Bishop selon la parité

Tableau VI. Caractéristiques de l'accouchement

Tableau VII. Caractéristiques néonatales

Liste des Figures

Figure 1. Flow chart des critères d'inclusion et d'exclusion des études traitants de l'Angusta®

1. INTRODUCTION

L'âge gestationnel moyen à la naissance (grossesse singleton) est supérieur à 39 semaines d'aménorrhées [1]. Cependant, le recours à un déclenchement artificiel peut s'imposer pour différents motifs. Le déclenchement artificiel concerne une femme sur cinq dans les pays développés [2] et son incidence est en augmentation en France. Selon le rapport de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2021 ce taux est de 25.8% vs 22% en 2016 [3]. Le déclenchement artificiel du travail se définit comme l'induction artificielle des contractions utérines dans le but d'obtenir un accouchement par les voies naturelles chez une femme qui n'est pas en travail (*J. LANSAC*). L'induction artificielle du travail est décidée principalement sur indication médicale. C'est-à-dire, lorsque la balance bénéfice/risque n'est pas en faveur de la poursuite de la grossesse car celle-ci n'apporte pas de bénéfice à l'enfant et/ou à sa mère par rapport à une naissance. Les indications médicales de déclenchement sont multiples et variées et les différentes méthodes de déclenchement choisies en fonction du contexte obstétrical. Ces indications regroupent les termes dépassés (âge gestationnel supérieur à 41 semaines d'aménorrhée), la macrosomie fœtale suspectée ou avérée (estimation du poids fœtal supérieur à 4000g), un fœtus avec un retard de croissance intra utérin, une hypertension artérielle gravidique et/ou prééclampsie, une rupture prématurée des membranes. Mais également, une grossesse marquée par un diabète gestationnel, un antécédent d'accouchement rapide (accouchement survenu dans les 2 heures) et les grossesses gémellaires [4,5]. Il existe également les déclenchements en dehors de toute pathologie objective et pouvant être qualifiés « de convenance », « programmés » ou bien encore « d'opportunité » ou bien aussi « de principe ».

Le score de bishop participe au choix du mode de déclenchement. Ce score permet une évaluation de certains critères du col utérin grâce au toucher vaginal. Parmi les indications de déclenchement, on retrouve une indication un peu à part, « le déclenchement de convenance ». Un déclenchement pour une indication non médicale peut être envisagé que si les conditions suivantes sont réunies : utérus non cicatriciel, terme précis, à partir de 39 SA + 0 jours (273 jours), col favorable (score de Bishop ≥ 7) et demande ou accord de la patiente et information des modalités et des risques potentiels [5].

L'induction artificielle du travail se choisit également selon l'efficacité et la sécurité de la méthode envisagée. On distingue plusieurs modes de déclenchement, regroupés en deux méthodes : mécaniques (décollement des membranes, rupture artificielle des membranes, Sonde de Foley, Ballonnet de Cook, Laminaires) et médicamenteuses (ocytocine,

Prostaglandines E2, Prostaglandines E1). Les prostaglandines E2 regroupent le Propess® et la Prostine®, les prostaglandines E1 sont représentées par le Misoprostol. Pour chaque méthode, il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice/risque maternel et fœtal.

Le choix de la méthode de déclenchement n'exclut pas l'arrêt ou le passage à un autre mode de déclenchement si des effets indésirables sont observés (hypercinésie utérine de fréquence, hypertonie utérine, altération du rythme cardiaque fœtal, nausées, vomissements, diarrhées) [6,7,8].

Ayant eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 18 avril 2018, le misoprostol oral, connu sous le nom d'Angusta® est un mode de déclenchement médical récent permettant un confort pour la patiente car n'est pas en application vaginale et apporte une plus grande précision quant à la dose de misoprostol administrée. Cet analogue de synthèse de la prostaglandine E1 peut être utilisé en synergie ou en relais d'autres méthodes aussi bien mécaniques (sonde de Foley ou ballonnet de Cook) que médicamenteuses telle que l'ocytocine en respectant un délai de 4 heures après le dernier comprimé. Ce relais ne peut être fait que lorsqu'une modification cervicale est suffisante (Bishop \geq 6) [9].

A la suite d'une anomalie dans la fabrication de la molécule, le fabricant du misoprostol oral (Angusta®), NORGINE, un des laboratoires pharmaceutiques leaders en Europe a publié en accord avec l'ANSM une lettre à destination des professionnels de santé concernant la suspension temporaire de commercialisation de la molécule (Cf annexe IV). Cette rupture a fait suite à l'identification d'une impureté inconnue identifiée lors d'études de stabilité de routine à 12 mois. La molécule Angusta® a été réintroduite fin octobre 2022 parmi les modes de déclenchement médicamenteux.

Une revue de littérature est conduite, décrivant principalement le nombre d'accouchements obtenus dans les 24 heures suivant le début du déclenchement par Misoprostol oral en comparaison aux autres méthodes de déclenchement ainsi que les principaux effets secondaires de cette méthode. Les équations de mots-clés : « **misoprostol oral** », « **déclenchement artificiel** », « **nullipares** », « **multipares** », « **BISHOP** », « **biodisponibilité/misoprostol oral** », « **dose totale** », « **faible dose** » et « **acidose fœtale** » donnent 65 items au total. Peu d'articles précisent la dose totale de misoprostol administrée à la patiente jusqu'à obtention de la mise en travail et très peu d'études décrivent le temps écoulé entre le début du déclenchement artificiel et l'induction du travail [2, 7, 8, 11, 14]. Le diagramme de flux ainsi que l'intégralité des articles retenus, leurs spécificités et leurs principaux résultats sont mentionnés en annexe (Annexe II, Figure 1).

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Hypothèse

Le misoprostol oral nécessite un délai minimum de 12h pour obtenir la mise en travail d'une patiente, et ce quelle que soit la parité.

2.2. Objectifs

2.2.1. Objectif principal :

Déterminer lors d'un déclenchement artificiel par misoprostol oral (Angusta®), le délai moyen entre l'administration du premier comprimé (25µg) et l'obtention d'une mise en travail en fonction de la parité.

2.2.2. Objectifs secondaires :

- Calculer la dose minimale de misoprostol oral (Angusta®) nécessaire à la mise en travail dans les 24 heures chez la primipare et la multipare.
- Evaluer les modifications cervicales entre le bishop initial avant déclenchement et à la réévaluation du col.
- Identifier la nécessité d'un recours à l'utilisation d'une autre molécule en cas d'échec de déclenchement par misoprostol oral.
- Evaluer la morbi-mortalité maternelle et néonatale suivant ce mode de déclenchement.

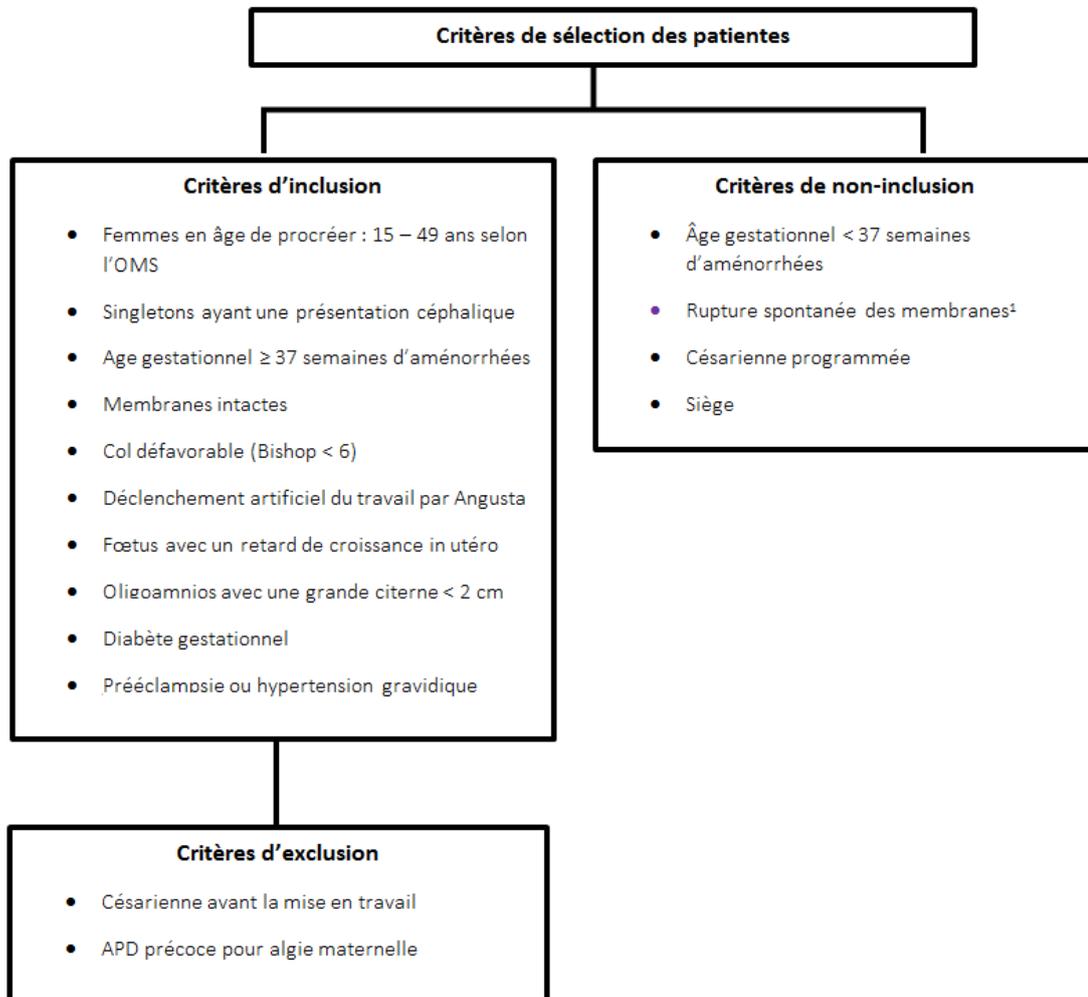
2.3. Type et lieu d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte bi centrique non randomisée conduite dans les centres hospitaliers de Cannes Simone Veil (type IIa) et du Centre Hospitalier Universitaire de Nice (type III), comprenant une cohorte de nullipares et de multipares. Ces données ont été récoltées de manière rétrospective entre le 1er février 2021 et le 31 Août 2022.

2.4. Population

La population est constituée de parturientes soumises à un déclenchement artificiel du travail à terme (≥ 37 SA). Celle ci est répartie en deux groupes : le groupe 1 (primipares) et le groupe 2 (multipares). Les critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion sont présentés dans le diagramme de flux suivant.

2.4.1. Critères d'inclusions, de non-inclusion, d'exclusion



¹A la suite de la RSM : biais potentiel quant à l'origine de la mise en travail

2.5. Critères de jugement

Critère de jugement principal : Délai entre la première prise Angusta® et mise en travail à 3 cm.

2.6. Variables étudiées

Les variables étudiées sont présentées dans l'Annexe III, celles-ci relèvent les principales caractéristiques maternelles, fœtales, néonatales, les données du déclenchement et le déroulé du travail ainsi que de l'accouchement.

2.7. Données statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R© (version 3.3.2 pour Windows 10). Les analyses bivariées utilisent les tests de Chi2 pour les données qualitatives et test t de Student pour les données quantitatives au risque d'erreur alpha de 5%.

Les probabilités associées à ces tests seront considérées comme statistiquement significatives lorsque $p \leq 0.05$. Les calculs de risque relatif et intervalle de confiance à 95% seront précisés pour les données significatives. Les variables qualitatives seront présentées sous la forme n (%) et les variables quantitatives sous la forme moy \pm ET [minimum - maximum].

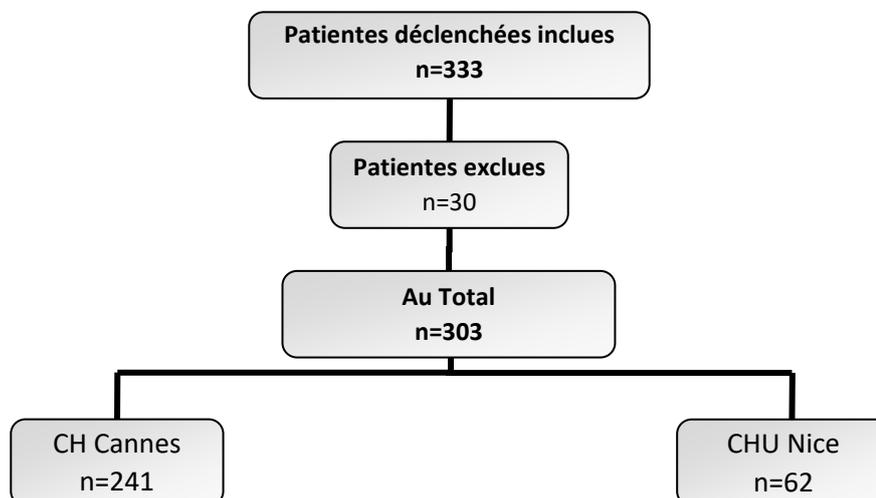
2.8. Nombres de sujets à inclure

Avec l'absence de données probantes sur les délais de mise en travail par Misoprostol oral, une estimation du nombre de sujets à inclure n'a pas été réalisable. Un nombre d'environ 300 patientes incluses semblait suffisant pour obtenir des données statistiquement significatives.

3. RESULTATS

3.1. Population de l'étude

Le diagramme ci-dessous présente les critères des patientes retenues. 20,5% des patientes retenues étaient issues du C.H.U. de Nice et 79,5% du C.H. de Cannes.



3.2. Caractéristiques de la population

3.2.1. Caractéristiques maternelles

	Total n = 303 (100%)	Primipare n = 149 (49.2%)	Multipare n = 154 (50.8%)	<i>p value</i>	RR IC [95%]
Âge maternel (Moy+/- ET) [Min-Max]	31.0 ± 5.74 [16 ; 46]	29.8 ± 9.51 [16 ; 46]	32.7 ± 5.06 [19 ; 44]	< 0.001	/
Âge maternel				0.67	/
< 20 ans	9 (3.0)	8 (5.4)	1 (0.6)		
≥ 35 ans	71 (23.4)	23 (15.4)	48 (31.2)		
≥ 40 ans	21 (6.9)	9 (6.0)	12 (7.8)		
Gestité				0.97	/
0	91 (30.0)	91 (61.1)	0 (-)		
1	78 (25.7)	42 (28.2)	36 (23.4)		
≥ 2	134 (44.3)	16 (10.7)	118 (76.6)		
Taille (en cm)				0.98	/
<160 cm	43 (14.2)	22 (14.7)	21 (13.6)		
≥160 cm	259 (85.5)	126 (84.6)	133 (86.4)		
Inconnu	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (-)		
Poids pré conceptionnel (en kg) (Moy+/- ET) [Min-Max]	68.9 ± 15.6 [41 ; 130]	67.8 ± 16.6 [41 ; 130]	70.3 ± 15.4 [44 ; 117]	0.17	/
Prise de poids (en kg) (Moy+/- ET) [Min-Max]	12.5 ± 6.5 [-9 ; 30]	12.9 ± 6.7 [-9 ; 30]	12.2 ± 6.5 [-4 ; 9.5]	0.21	/
IMC				0.96	/
< 18	6 (2.0)	6 (4.0)	0 (-)		
]18 ; 25[167 (55.1)	88 (59.1)	79 (51.3)		
[25 ; 29.9]	76 (25.1)	25 (16.8)	51 (33.1)		
≥ 30	54 (17.8)	30 (20.1)	24 (15.6)		

Tableau Ia. Caractéristiques maternelles

La population était représentée par 49% de primipares et 51% de multipares. Il existait une différence significative d'âge entre les patientes primipares et les patientes multipares ($p < 0,001$). Il n'existe pas de différence sur les âges extrêmes et les autres caractéristiques et ce quelle que soit la parité.

3.2.2. Prélèvement vaginal et Antécédents gynécologiques et chirurgicaux

	Total n = 303 (100%)	Primipare n = 149 (49.2%)	Multipare n = 154 (50.8%)	<i>p value</i>	RR IC [95%]
Antécédents gynécologiques					
<i>Aucun</i>	228 (75.2)	102 (68.3)	126 (81.8)		
<i>Herpès</i>	10 (3.3)	8 (5.4)	2 (1.3)		
<i>HPV</i>	6 (2.0)	4 (2.7)	2 (1.3)		
<i>Endométriose</i>	3 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.3)		
<i>Conisation</i>	9 (3.0)	5 (3.4)	4 (2.6)		
<i>Bartholinite</i>	2 (0.7)	0 (-)	2 (1.3)		
<i>Fibrome</i>	6 (2.0)	4 (2.7)	2 (1.3)		
<i>Prothèses mammaires</i>	6 (2.0)	2 (1.3)	4 (2.6)	0.23	/
<i>SOPK</i>	2 (0.7)	2 (1.3)	0 (-)		
<i>Excision</i>	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (-)		
<i>Malformation</i>	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (-)		
<i>GEU</i>	2 (0.7)	2 (1.3)	0 (-)		
<i>Curetage</i>	18 (5.9)	7 (4.7)	11 (7.1)		
<i>Kyste</i>	8 (2.6)	5 (3.4)	3 (1.9)		
<i>Autres</i>	7 (2.3)	5 (3.4)	2 (1.3)		
Antécédents chirurgicaux					
<i>Aucune</i>	125 (41.3)	61 (40.9)	64 (42.2)		
<i>Adénoïdectomie</i>	48 (15.8)	35 (23.5)	13 (8.4)		
<i>Amygdalectomie</i>	16 (5.3)	6 (4.0)	10 (6.5)		
<i>Appendicectomie</i>	23 (7.6)	8 (5.4)	15 (9.7)		
<i>TTT orthopédique</i>	20 (6.6)	10 (6.7)	10 (6.5)		
<i>Kystectomie</i>	12 (4.0)	5 (3.4)	7 (4.5)	0.34	/
<i>Salpingectomie</i>	3 (1.0)	0 (-)	3 (1.9)		
<i>Sleeve</i>	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (-)		
<i>Hernie ombilicale</i>	3 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.6)		
<i>Hernie inguinale</i>	3 (1.0)	3 (2.0)	0 (-)		
<i>Chirurgie mammaire</i>	9 (3.0)	6 (4.0)	3 (1.9)		
<i>Autres</i>	56 (18.5)	12 (8.1)	44 (28.6)		
PV					
<i>Négatif</i>	256 (84,49)	128 (85.9)	128 (83.1)	0.79	/
<i>Positif</i>	40 (13,20)	18 (12.1)	22 (14.3)		
<i>Inconnu/refait</i>	7 (2,31)	3 (2.0)	4 (2.6)		

Tableau Ib. Prélèvement vaginal et antécédents gynécologiques et chirurgicaux

Les antécédents gynécologiques et chirurgicaux étaient présentés dans le tableau ci-dessus. Il n'existait pas de différence significative entre les primipares et les multipares.

3.3. Caractéristiques du déclenchement du travail

3.3.1. Le déclenchement

	Total n = 303 (100%)	Primipare n = 149 (49.2%)	Multipare n = 154 (50.8%)	<i>p value</i>	RR IC [95%]
Indication de déclenchement					
Terme dépassé	82 (27.1)	45 (30.2)	37 (24.0)		
Terme imprécis	6 (2.0)	5 (3.4)	1 (0.6)		
ARCF	20 (6.6)	13 (8.7)	7 (4.5)		
Diminution des MAF	16 (5.3)	9 (6.0)	7 (4.5)		
Macrosomie	80 (26.4)	30 (20.1)	50 (32.5)		
Anomalies de liquide amniotique	40 (13.9)	23 (15.5)	17 (11)		
Diabète	54 (18.5)	21 (14.1)	33 (21.4)		
Anomalies de poids	13 (4.3)	7 (4.7)	6 (3.9)		
Prééclampsie	14 (4.6)	11 (7.4)	0 (-)		
HTA gravidique	3 (1.0)	2 (1.3)	3 (1.9)	0.94	/
Grossesse gémellaire	0 (-)	0 (-)	1 (0.6)		
Cholestase gravidique	1 (0.3)	0 (-)	0 (-)		
Malformations cordonales	0 (-)	0 (-)	1 (0.6)		
Thrombopénie	3 (1.0)	1 (0.7)	0 (-)		
Fenêtre thérapeutique	2 (0.7)	0 (-)	2 (1.3)		
ATCD phlébite	1 (0.3)	0 (-)	2 (1.3)		
ATCD de MFIU	5 (1.7)	0 (-)	1 (0.6)		
Allo-immunisation	2 (0.7)	0 (-)	5 (3.2)		
Déclenchement de Convenance	1 (0.3)	0 (-)	2 (1.3)		
			1 (0.6)		
Nombre de prise de comprimés (x1) 25 µg / 2h					
(Moy+/- ET) [Min-Max]	6 ± 3 [1 ; 9]	7 ± 3 [1 ; 9]	6 ± 3 [1 ; 8]	0.04	
1	3 (1.0)	0 (-)	3 (1.9)		
2	13 (4.3)	10 (6.7)	3 (1.9)		/
3	20 (6.6)	14 (9.4)	6 (3.9)		
4	15 (5.0)	8 (5.4)	7 (4.5)		
5	26 (8.6)	17 (11.4)	9 (5.8)		
6	23 (7.6)	9 (6.0)	14 (9.1)	0.76	
7	24 (7.9)	15 (10.1)	9 (5.8)		
8	112 (37.0)	53 (35.6)	59 (38.3)		
9	1 (0.3)	0 (-)	1 (0.6)		
Nombre de prise de comprimés (x2) 50 µg / 4h					
(Moy+/- ET) [Min-Max]	8 ± 3 [2 ; 16]	8 ± 3 [2 ; 16]	7 ± 3 [2 ; 16]	0.78	
1	8 (2.6)	3 (2.0)	5 (3.2)		
2	9 (3.0)	0 (-)	9 (5.8)		/
3	12 (4.0)	1 (0.7)	11 (7.1)		
4	25 (8.3)	14 (9.4)	11 (7.1)		
5	1 (0.3)	0 (-)	1 (0.6)		
6	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (-)	0.33	
7	2 (0.7)	0 (-)	2 (1.3)		
8	8 (2.6)	4 (2.7)	4 (2.6)		
Terme de déclenchement (SA)					
37 – 38+6	134 (44.2)	56 (37.6)	78 (50.6)	0.91	/
39 – 40+6	87 (28.7)	48 (32.2)	39 (25.3)		
41 et plus	82 (27.1)	45 (30.2)	37 (24.0)		

Tableau IIa. Caractéristiques du déclenchement

Il n'y avait pas de différence significative concernant les indications de déclenchement, ni dans le nombre de prise de comprimés Angusta® pour les deux groupes. Le nombre moyen de comprimés Angusta® pris était de 8 comprimés, soit une dose totale de 200 µg (37.0% ; $p = 0.33$). L'indication principale de déclenchement était le dépassement de terme (27.1%).

3.3.2. Utilisation d'oxytocine au cours du travail

	Total n = 303 (100%)	Primipare n = 149 (49.2%)	Multipare n = 154 (50.8%)	<i>p value</i>	RR IC [95%]
Indications d'utilisation du oxytocine					
<i>Echec de déclenchement</i>	27 (17.2)	14 (15.4)	13 (19.7)	0.93	/
<i>Bishop favorable > 6</i>	10 (6.4)	6 (6.6)	4 (6.1)		
<i>Non Progression Dilatation</i>	43 (27.4)	27 (29.6)	16 (24.2)		
<i>Non Progression Présentation</i>	39 (24.8)	22 (24.2)	17 (25.8)		
<i>NPD + NPP</i>	38 (24.2)	22 (24.2)	16 (24.2)		
Durée d'exposition au oxytocine (heure)	6:41 ± 4:11 [0:30 ; 19:00]	7:37 ± 4:27 [0:30 ; 19:00]	5:24 ± 3:27 [0:30 ; 12:00]	< 0.001	/
Vmax de oxytocine (mUI/min)	9.03 ± 5.31 [1.6 ; 20]	8.89 ± 5.24 [1.6 ; 20]	9.22 ± 5.44 [2 ; 20]	0.70	/

Tableau IIb. Utilisation d'oxytocine au cours du travail

Parmi les patientes chez qui l'oxytocine a été instaurée, la durée d'exposition était plus courte chez les multipares (5h24) que chez les primipares (7h27) ($p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été retrouvée dans les indications d'utilisation d'oxytocine.

	Total n = 303 (100%)	Primipare n = 149 (49.2%)	Multipare n = 154 (50.8%)	<i>p value</i>	RR IC [95%]
Délai d'arrivée en SDN après 1^{er} comprimé d'Angusta® (heure)	06:16 ± 04:50 [00 :15 ; 23 :40]	13:28 ± 07:59 [01 :45 ; 17 :00]	05:44 ± 04:01 [00 :15 ; 23 :40]	0.02	/
APD				< 0.001	1.14 [0.79-1.65]
<i>Oui</i>	271 (89.4)	143 (96.0)	128 (83.1)		
<i>Non</i>	32 (10.6)	6 (4.0)	26 (16.9)		
RCF				< 0.001	0.18 [0.10-0.28]
<i>Normal</i>	234 (77.2)	97 (65.1)	137 (89.0)		
<i>Pathologique</i>	69 (22.8)	52 (34.9)	17 (11.0)		
Hyperthermie maternelle				0.006	0.07 [0.03-0.13]
<i>Oui</i>	32 (10.6)	23 (15.4)	9 (5.8)		
<i>Non</i>	271 (89.4)	126 (84.6)	145 (94.1)		

Tableau IIc. Caractéristiques du déclenchement et du travail

3.3.3. Caractéristiques du travail

Les patientes déclenchées par misoprostol oral sont arrivées en salle de naissance en moyenne 6 heures et 16 minutes après la prise du premier comprimé ($p = 0.02$). Les multipares sont arrivées plus précocement en salle de naissance que les primipares (5h44 vs 13h28).

3.3.4. Délai de mise en travail après la prise du premier comprimé

	Total	Primipares	Multipares	<i>p value</i>
Délai entre 1 ^{ère} prise Angusta et 3 cm (heure)	18:05 ± 10:41	21:52 ± 11:17	15:56 ± 10:22	0.003
Délai entre 1 ^{ère} prise Angusta et 6 cm (heure)	20:24 ± 11:51	24:30 ± 12:29	18:24 ± 11:23	0.01
Délai entre 1 ^{ère} prise Angusta et 10 cm (heure)	21:33 ± 11:58	25:39 ± 12:44	19:33 ± 11:19	0.01

Tableau III : Délai de mise en travail après premier comprimé

Il faut en moyenne 18h à une patiente déclenchée par Misoprostol oral pour se mettre en travail. Il existait une différence significative de temps de travail entre les primipares et les multipares.

3.3.5. Evolution du col au cours du déclenchement

	Total n = 303 (%)			Primipare n = 149 (%)			Multipare n = 154 (%)			<i>p value</i>		
	H0	H12	H24	H0	H12	H24	H0	H12	H24	H0	H12	H24
Position col												
Postérieur	279 (92.1)	122 (41.6)	68 (38.9)	138 (92.6)	60 (42.0)	38 (35.2)	141 (91.6)	62 (41.3)	30 (44.8)	0.69	0.13	0.12
Intermédiaire	14 (4.6)	47 (16.0)	18 (10.3)	7 (4.7)	27 (18.1)	8 (7.4)	7 (4.5)	20 (13.3)	10 (14.9)			
Centré	9 (3.0)	66 (22.5)	47 (26.9)	3 (2.0)	36 (24.2)	34 (31.5)	6 (3.9)	30 (20.0)	13 (19.4)			
Dilatation complète	0 (-)	38 (13.0)	42 (24.0)	0 (-)	12 (8.4)	28 (25.9)	0 (-)	26 (17.3)	14 (20.9)			
Non examiné	1 (0.3)	21 (7.2)	0 (-)	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)			
Longueur												
Long	129 (42.6)	31 (10.6)	19 (10.9)	51 (34.2)	10 (7.0)	7 (6.5)	78 (50.6)	21 (14.0)	12 (17.9)	< 0.001	0.03	< 0.001
Mi long	141 (46.5)	66 (22.5)	31 (17.7)	74 (49.7)	35 (23.5)	22 (20.4)	67 (43.5)	31 (20.7)	19 (28.4)			
Court	32 (10.6)	93 (31.7)	50 (28.6)	23 (15.4)	53 (37.1)	30 (27.8)	9 (5.8)	40 (26.7)	20 (29.9)			
Effacé	0 (-)	44 (15.0)	23 (13.1)	0 (-)	24 (16.8)	21 (19.4)	0 (-)	20 (13.3)	2 (3.0)			
Dilatation complète	0 (-)	38 (13.0)	42 (24.0)	0 (-)	12 (8.4)	28 (25.9)	0 (-)	26 (17.3)	14 (20.9)			
Non examiné	1 (0.3)	21 (7.2)	0 (-)	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)			
Consistance												
Tonique	102 (33.7)	66 (22.5)	35 (20.0)	62 (41.6)	46 (32.2)	26 (24.1)	40 (26.0)	20 (13.3)	9 (13.4)	0.01	< 0.001	0.07
Souple	149 (49.2)	139 (47.4)	82 (46.9)	66 (44.3)	64 (44.8)	48 (44.4)	83 (53.9)	75 (50.0)	34 (50.7)			
Mou	51 (16.8)	29 (9.9)	16 (9.1)	20 (13.4)	12 (8.4)	6 (5.6)	31 (20.1)	17 (11.3)	10 (14.9)			
Dilatation complète	0 (-)	38 (13.0)	42 (24.0)	0 (-)	12 (8.4)	28 (25.9)	0 (-)	26 (17.3)	14 (20.9)			
Non examiné	1 (0.3)	21 (7.2)	0 (-)	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)			

Dilatation (cm)												
0	60 (19.8)	13 (4.4)	6 (3.4)	40 (26.8)	9 (6.3)	3 (2.8)	20 (13.0)	4 (2.7)	3 (4.4)	0.001	0.001	0.25
1-2	167 (55.1)	80 (27.3)	37 (21.1)	87 (58.4)	53 (37.1)	26 (24.1)	80 (51.9)	27 (18.0)	11 (16.4)			
3-4	75 (24.7)	122 (41.6)	69 (39.4)	21 (14.1)	50 (35.0)	36 (33.3)	54 (35.1)	72 (48.0)	33 (49.3)			
5-9	0 (-)	22 (7.5)	21 (12.0)	0 (-)	10 (7.0)	15 (14.9)	0 (-)	12 (8.0)	6 (9.0)			
Dilatation complète	0 (-)	38 (13.0)	42 (24.0)	0 (-)	12 (8.4)	28 (25.9)	0 (-)	26 (17.3)	14 (20.9)			
Non examiné	1 (0.3)	21 (7.2)	0 (-)	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)			
Hauteur												
Haut et mobile	199 (65.7)	75 (25.6)	40 (22.9)	89 (59.7)	38 (26.6)	19 (17.6)	110 (71.4)	37 (24.7)	21 (31.3)	0.04	0.17	0.21
Appliquée	102 (33.6)	134 (45.7)	80 (45.7)	58 (38.9)	70 (49.0)	52 (48.1)	44 (28.6)	64 (42.7)	28 (41.8)			
Fixée	1 (0.3)	21 (7.2)	11 (6.3)	1 (0.7)	12 (8.4)	7 (6.5)	0 (-)	9 (6.0)	4 (6.0)			
Engagée	0 (-)	41 (14.0)	44 (25.1)	0 (-)	13 (9.1)	30 (27.8)	0 (-)	28 (18.7)	14 (20.9)			
Non examiné	1 (0.3)	21 (7.2)	0 (-)	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)			

Tableau IV. Evolution du col au cours du déclenchement

3.3.6. Evolution du score de Bishop au cours du déclenchement

	Total n = 303 (100%)			Primipare n = 149 (49.2%)			Multipare n = 154 (50.8%)			<i>p value</i>		
	H0	H12	H24	H0	H12	H24	H0	H12	H24	H0	H12	H24
Score ≤ 3 : pronostic très défavorable.	221 (72.9)	62 (21.3)	32 (18.3)	108 (72.5)	33 (23.4)	16 (14.8)	113 (73.4)	29 (19.3)	16 (23.9)	0.97	0.82	0.32
Score entre 4 à 5 : pronostic intermédiaire.	78 (25.7)	74 (25.4)	42 (24.0)	38 (25.5)	39 (27.7)	23 (21.3)	40 (26.0)	35 (23.3)	19 (28.4)			
Score entre 6 à 9 : pronostic favorable.	2 (0.7)	77 (26.5)	43 (24.6)	1 (0.7)	40 (28.4)	29 (26.9)	1 (0.6)	37 (24.7)	14 (20.9)			
Score > 9 : pronostic très favorable.	0 (-)	57 (19.6)	58 (33.1)	0 (-)	20 (14.2)	40 (37.0)	0 (-)	37 (24.7)	18 (26.9)			
Non examinée	2 (0.7)	21 (7.2)	0 (-)	2 (1.3)	9 (6.4)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)			

Tableau Va. Evolution du score de Bishop au cours du déclenchement

3.3.7. Modification du score de Bishop selon la parité

	Primipares n = 149 (%)			Multipares n = 154 (%)			<i>P primipares</i>		<i>P multipares</i>	
	H0	H12	H24	H0	H12	H24	Δ H0- H12	Δ H12- H24	Δ H0- H12	Δ H12- H24
Score ≤ 3 : pronostic très défavorable.	108 (72.5)	33 (23.4)	16 (14.8)	113 (73.4)	29 (19.3)	16 (23.9)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.11
Score entre 4 à 5 : pronostic intermédiaire.	38 (25.5)	39 (27.7)	23 (21.3)	40 (26.0)	35 (23.3)	19 (28.4)				
Score entre 6 à 9 : pronostic favorable.	1 (0.7)	40 (28.4)	29 (26.9)	1 (0.6)	37 (24.7)	14 (20.9)				
Score > 9 : pronostic très favorable.	0 (-)	20 (14.2)	40 (37.0)	0 (-)	37 (24.7)	18 (26.9)				
Non examinée	2 (1.3)	9 (6.4)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)				

Tableau Vb. Modification du score de Bishop selon la parité

Il existait une différence significative dans l'évolution du score de Bishop à la fois retrouvé chez les primipares et les multipares entre H0 et H12 ($p < 0.001$). Cependant, cette différence existait également entre H12 et H24 pour les primipares ($p < 0.001$) mais pas pour les multipares ($p=0.11$).

3.3.8. Modification du col suivant la parité

	Primipares n = 149 (%)			Multipares n = 154 (%)			P primipares		P multipares	
	H0	H12	H24	H0	H12	H24	Δ H0-H12	Δ H12-H24	Δ H0-H12	Δ H12-H24
Position										
Postérieur	138 (92.6)	60 (42.0)	38 (35.2)	141 (91.6)	62 (41.3)	30 (44.8)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.14
Intermédiaire	7 (4.7)	27 (18.1)	8 (7.4)	7 (4.5)	20 (13.3)	10 (14.9)				
Centré	3 (2.0)	36 (24.2)	34 (31.5)	6 (3.9)	30 (20.0)	13 (19.4)				
Dilatation complète	0 (-)	12 (8.4)	28 (25.9)	0 (-)	26 (17.3)	14 (20.9)				
Non examiné	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)				
Longueur										
Long	51 (34.2)	10 (7.0)	7 (6.5)	78 (50.6)	21 (14.0)	12 (17.9)	< 0.001	0.007	< 0.001	0.13
Mi long	74 (49.7)	35 (23.5)	22 (20.4)	67 (43.5)	31 (20.7)	19 (28.4)				
Court	23 (15.4)	53 (37.1)	30 (27.8)	9 (5.8)	40 (26.7)	20 (29.9)				
Effacé	0 (-)	24 (16.8)	21 (19.4)	0 (-)	20 (13.3)	2 (3.0)				
Dilatation complète	0 (-)	12 (8.4)	28 (25.9)	0 (-)	26 (17.3)	14 (20.9)				
Non examiné	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)				
Consistance										
Tonique	62 (41.6)	46 (32.2)	26 (24.1)	40 (26.0)	20 (13.3)	9 (13.4)	< 0.001	0.0002	< 0.001	0.13
Souple	66 (44.3)	64 (44.8)	48 (44.4)	83 (53.9)	75 (50.0)	34 (50.7)				
Mou	20 (13.4)	12 (8.4)	6 (5.6)	31 (20.1)	17 (11.3)	10 (14.9)				
Dilatation complète	0 (-)	12 (8.4)	28 (25.9)	0 (-)	26 (17.3)	14 (20.9)				
Non examiné	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)				
Dilatation										
0	40 (26.8)	9 (6.3)	3 (2.8)	20 (13.0)	4 (2.7)	3 (4.4)	< 0.001	0.0006	< 0.001	0.93
1-2	87 (58.4)	53 (37.1)	26 (24.1)	80 (51.9)	27 (18.0)	11 (16.4)				
3-4	21 (14.1)	50 (35.0)	36 (33.3)	54 (35.1)	72 (48.0)	33 (49.3)				
5-9	0 (-)	10 (7.0)	15 (14.9)	0 (-)	12 (8.0)	6 (9.0)				
Dilatation complète	0 (-)	12 (8.4)	28 (25.9)	0 (-)	26 (17.3)	14 (20.9)				
Non examiné	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)				
Présentation										
Haut et mobile	89 (59.7)	38 (26.6)	19 (17.6)	110 (71.4)	37 (24.7)	21 (31.3)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.12
Appliquée	58 (38.9)	70 (49.0)	52 (48.1)	44 (28.6)	64 (42.7)	28 (41.8)				
Fixée	1 (0.7)	12 (8.4)	7 (6.5)	0 (-)	9 (6.0)	4 (6.0)				
Engagée	0 (-)	13 (9.1)	30 (27.8)	0 (-)	28 (18.7)	14 (20.9)				
Non examiné	1 (0.7)	9 (6.0)	0 (-)	0 (-)	12 (8.0)	0 (-)				

Tableau VI. Modification du col selon la parité

Il existait une différence significative concernant l'évolution du col des patientes dans les 12 premières heures suivant le déclenchement ($p < 0.001$). Une différence significative entre H12 et H24 a été retrouvée pour chaque item du BISHOP chez les primipares. Une telle modification n'était pas retrouvée chez les multipares à H24.

3.4. Caractéristiques de l'accouchement

	Total n = 303 (100%)	Primipare n = 149 (49.2%)	Multipare n = 154 (50.8%)	p value	RR IC [95%]
Durée des EE (minutes)	14 min ± 3 min [1 min ; 1h11]	21 min ± 14 min [1 min ; 1h11]	13 min ± 30 min [1 min ; 55 min]	0.06	/
Variété de dégagement					
<i>OP</i>	291 (96.0)	140 (94.0)	151 (98.1)	0.13	/
<i>OS</i>	10 (3.3)	7 (4.7)	3 (1.9)		
<i>Face</i>	0 (-)	0 (-)	0 (-)		
<i>Front</i>	0 (-)	0 (-)	0 (-)		
<i>Siège</i>	2 (0.7)	2 (1.3)	0 (-)		
Asynclitisme				0.73	/
<i>Oui</i>	13 (4.3)	7 (4.7)	6 (3.9)		
<i>Non</i>	290 (95.7)	142 (95.3)	148 (96.1)		
Issue de l'accouchement				< 0.001	1.65 [1.24-2.21] 8.15 [3.69-17.99]
<i>Voie basse</i>	201 (66.3)	69 (46.3)	132 (85.7)		
<i>Voie basse instrumentale</i>	48 (15.8)	34 (22.8)	14 (9.1)		
<i>Césarienne</i>	54 (17.8)	46 (30.9)	8 (5.2)		
Motifs de césarienne				0.07	/
<i>ARCF</i>	24 (44.4)	21 (41.7)	3 (37.5)		
<i>Echec de déclenchement</i>	6 (11.1)	4 (8.7)	2 (25.0)		
<i>Echec d'extraction</i>	4 (7.4)	4 (8.7)	0 (-)		
<i>Bradycardie sévère</i>	2 (3.7)	2 (4.3)	0 (-)		
<i>Non progression de la présentation</i>	8 (14.8)	5 (10.9)	3 (37.5)		
<i>Non progression de la dilatation</i>	15 (27.8)	14 (30.4)	1 (12.5)		
<i>Présentation fœtale frontale</i>	2 (3.7)	2 (4.3)	0 (-)		
<i>Décompensation de la prééclampsie</i>	1 (1.9)	1 (2.2)	0 (-)		
Déclenchement pour ARCF (n = 21)	Taux de césarienne n = 26 (48.1%)	Primipares n = 6 6/26 (23.1%)	Multipares n = 1 1/26 (3.8%)	0.1	/
Manœuvre				1	/
<i>Oui</i>	9 (3.0)	4 (2.7)	5 (3.2)		
<i>Non</i>	294 (97.0)	145 (97.3)	149 (96.8)		
Instruments				< 0.001	0.13 [0.07-0.22]
<i>Aucun</i>	252 (83.2)	112 (75.2)	140 (90.9)		
<i>Ventouse</i>	22 (7.3)	17 (11.4)	5 (3.2)		
<i>Spatules</i>	20 (6.6)	12 (8.1)	8 (5.2)		
<i>Forceps</i>	1 (0.3)	0 (-)	1 (0.6)		
<i>>2 instruments</i>	8 (2.6)	8 (5.4)	0 (-)		
Aspects du liquide amniotique				< 0.001	/
<i>Clair</i>	267 (88.1)	122 (81.9)	145 (94.2)		
<i>Teinté</i>	14 (4.6)	7 (4.7)	7 (4.5)		
<i>Méconial</i>	17 (5.6)	16 (10.7)	1 (0.6)		
<i>Sanglant</i>	5 (1.7)	4 (2.7)	1 (0.6)		
Délivrance (en minutes)	6 min ± 6 min [1 min ; 37 min]	09 min ± 7 min [1 min ; 37 min]	4 min ± 19 min [2 min ; 30 mn]	0.12	/
<i>Délai Acc/Délivrance</i>					
Mode de délivrance				< 0.001	/
<i>Baudelocque</i>	243 (80.2)	101 (67.8)	142 (92.2)		
<i>Duncan</i>	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (-)		
<i>DA+RU</i>	59 (19.5)	47 (31.5)	12 (7.8)		
Type de délivrance				< 0.001	0.22 [0.13-0.35]
<i>DDC</i>	230 (75.9)	97 (65.1)	133 (86.4)		
<i>DDI</i>	14 (4.6)	5 (3.4)	9 (5.8)		
<i>DA + RU</i>	59 (19.5)	47 (31.5)	12 (7.8)		
Pertes sanguines (ml)	223,05 ± 215.38 [50 ; 2050]	225.19 ± 162.79 [50 ; 1000]	221,12 ± 216.5 [50 ; 2050]	0.87	/
<i>(Moy+/- ET) [Min-Max]</i>					
Hémorragie de la délivrance				0.94	/
<i>Oui</i>	22 (7.3)	10 (6.7)	12 (7.8)		
<i>Non</i>	281 (92.7)	139 (93.3)	142 (92.2)		

Tableau VII. Caractéristiques de l'accouchement

Le taux de césarienne chez les patientes déclenchées par Misoprostol oral était de 17,8%, celui-ci variant de 30,9% pour les primipares à 5,2% pour les multipares. Dans moins de la moitié des cas, l'indication principale de la césarienne était « ARCF » (44,4%).

3.5. Caractéristiques néonatales

	Total n = 303 (100%)	Primipare n = 149 (49.2%)	Multipare n = 154 (50.8%)	p value	RR IC [95%]
Echo T3 (AG)	32 SA	32 SA	32 SA	1	/
Côté du dos					
Droite	90 (29.7)	46 (30.9)	44 (28.6)	0.17	/
Gauche	165 (54.5)	86 (57.7)	79 (51.3)		
Antérieur	31 (10.2)	12 (8.0)	19 (12.3)		
Postérieur	13 (4.3)	5 (3.4)	8 (5.2)		
Inconnu	4 (1.3)	0 (-)	4 (2.6)		
Présentation				0.42	/
PC	299 (98.7)	146 (98.0)	153 (99.4)	0.42	/
PP	3 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.6)		
Face	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (-)		
Orientation présentation				0.74	/
Sommet	303 (99.3)	148 (99.3)	153 (99.4)	0.74	/
Front	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (-)		
Podalique	1 (0.3)	0 (-)	1 (0.6)		
Sexe				0.61	/
Féminin	149 (48.9)	75 (50.3)	74 (47.3)	0.61	/
Masculin	156 (51.1)	74 (49.7)	82 (52.6)		
Poids de naissance (g) (Moy+/- ET) [Min-Max]	3360 ± 495.62 [1478 ; 5000]	3295 ± 555.63 [1478 ; 5000]	3435 ± 436.46 [2260 ; 4750]	0.01	/
<3000g	54 (17.7)	35 (23.5)	19 (12.3)	0.97	/
>3500g	125 (41.0)	54 (32.6)	71 (46.1)		
>4000g	18 (5.9)	8 (5.4)	10 (6.5)		
Taille du nouveau-né (cm) (Moy+/- ET) [Min-Max]	49.76 ± 1.90 [44 ; 56.5]	49.80 ± 1.92 [44 ; 56.5]	49.77 ± 1.89 [45 ; 54.5]	0.68	/
Périmètre crânien (cm) (Moy+/- ET) [Min-Max]	34.92 ± 1.34 [31 ; 37.5]	34.85 ± 1.36 [31 ; 37.5]	34.99 ± 1.35 [32 ; 37.5]	0.04	/
Ph artériels (Moy+/- ET) [Min-Max]	7.27 ± 0.07 [6.95 ; 7,42]	7.26 ± 0.07 [7.06 ; 7.39]	7.28 ± 0.07 [6.95 ; 7,42]	0.02	/
<7,15	16 (5.3)	8 (5.4)	8 (5.2)	0.96	/
>7,15	272 (89.8)	141 (94.6)	131 (85.1)		
pH veineux (Moy+/- ET) [Min-Max]	7.31 ± 0.07 [7.01 ; 7,48]	7.29 ± 0.07 [7.01 ; 7,47]	7.27 ± 0.07 [7.03 ; 7,48]	< 0.001	/
<7,15	9 (3.0)	4 (2.7)	5 (3.2)	1	/
>7,15	289 (94.8)	145 (97.3)	144 (93.5)		
Lactates au cordon (Moy+/- ET) [Min-Max]	3.61 ± 1.67 [1.1 ; 10.1]	4.18 ± 1.68 [1.30 ; 8.60]	3,1 ± 1.5 [1.1 ; 10.1]	< 0.001	/
≤ 8	294 (97.0)	145 (97.4)	149 (96.8)	0.3	/
> 8	4 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)		
Inconnu	5 (1.7)	2 (1.3)	3 (1.9)		
Transfert en unité de soins				0.06	0.01 [0.002-0.05]
Oui	10 (3.3)	8 (5.4)	2 (1.3)	0.06	0.01 [0.002-0.05]
Non	293 (96.7)	141 (94.6)	152 (98.7)		

Tableau VIII. Caractéristiques néonatales

Le poids moyen de naissance était légèrement plus faible pour un nouveau-né de primipare que pour un nouveau-né de multipare (3295 g contre 3435g en moyenne ; $p = 0.01$). Le

périmètre crânien pour les enfants du groupe 2 (multipares) était plus important que ceux du groupe 1 (primipares) (34.85 vs 34.99 cm ; $p = 0.04$). Il existait également des différences significatives pour les pH artériels, veineux et pour les lactates. Le pH veineux des enfants nés de primipares était plus basique que celui des multipares (7.29 vs 7.27 ; $p < 0.001$).

3. DISCUSSION

3.1. Analyse de l'étude

3.1.1. Points forts

Il s'agissait d'une cohorte bicentrique qui a évalué les différents paramètres autour du déclenchement du travail en fonction de la parité. Celle-ci a inclus un nombre relativement important de patientes. Peu d'études ont stratifié la parité et lorsque cela est fait, les effectifs étaient plus modestes [18,19,24,41]. Rares sont celles qui ont développé l'évolution des critères du score de BISHOP au cours du temps ont été trouvées, tel que l'étude de *Laencina et al*) [19], et encore moins en fonction de la parité.

Le caractère multicentrique a permis d'inclure 303 patientes déclenchées uniquement par misoprostol oral (Angusta®) grâce à la participation de deux des maternités les plus importantes des Alpes-Maritimes. Après revue de la littérature, peu de cohortes descriptives ont été réalisées sur le délai de déclenchement par misoprostol oral. La majorité sont comparatives avec d'autres molécules de déclenchement tels que le Propess®, la Prostine®, le Ballonnet de Cook®, la sonde de Foley® ou bien l'oxytocine de synthèse (Syntocinon®) [13, 14, 16, 36].

Les critères d'inclusions étant relativement exhaustifs, ils ont permis l'inclusion d'un grand nombre de patientes déclenchées et une diversité d'indication de déclenchement.

A notre connaissance, aucun lien entre indication de déclenchement pour ARCF et césarienne pour la même indication n'avait été étudié. L'issue de ce contexte clinique a été analysée, bien que les résultats ne soient pas significatifs.

En plus des pH artériels et veineux, les lactates à la naissance ont été étudiés. Il semblerait que ce soit l'une des premières fois que les lactates à la naissance à l'issue d'un déclenchement sont abordés.

3.1.2. Points faibles

Il existe un déséquilibre dans la répartition du nombre de patientes entre le CHU de Nice et le CH Cannes (respectivement 62 patientes contre 241 patientes incluses soit 20% vs 80%). Ce déséquilibre s'explique par l'accessibilité facilitée des dossiers au CH Cannes. Il aurait été intéressant d'avoir plus de patientes pour le CHU Nice car c'est le centre hospitalier qui comptabilise le plus de naissances et qui aurait fourni une plus grande diversité de résultats.

De nombreuses études ont inclus les ruptures de membranes prématurées et à terme alors qu'elles ont été exclues. L'objectif était de connaître la durée d'un déclenchement par Augusta sans être biaisé par la rupture de la poche des eaux qui aurait pu entraîner une mise en travail plus rapide.

Le score d'Apgar à 5 minutes n'a pas été relevé. Ceci aurait permis une comparaison avec la littérature.

3.2. Caractéristiques maternelles

En ce qui concerne les caractéristiques maternelles, le nombre total de patientes inclus est bien inférieur à celui l'enquête de périnatalité de 2021 (303 vs 12 617). Cependant, l'âge moyen calculé, toute parité confondue est de 31 ans avec un âge minimum de 16 ans et maximum de 46 ans. 23.4% des parturientes ont plus de 35 ans, ce qui est similaire avec ce qui est observé dans la littérature [1]. Cet âge moyen est aussi retrouvé dans les chiffres de l'INSEE 2022 [44]. La multiparité augmente avec l'âge de la patiente. Cependant, seulement 8 patientes de moins de 20 ans sont des primipares et une seule patiente est une multipare.

Concernant le poids moyen au cours de la grossesse, il est de 68.9 Kg avec une prise moyenne de 12.5 Kg pendant la grossesse. Cette prise de poids est quasiment identique entre primipare et multipare (12.5 Kg vs 12.2 Kg). La majorité des patientes incluses ont un IMC pré-conceptionnel normal se situant entre]18 ;25[(55.1% de la population totale). Les résultats retrouvés sont similaires à ceux de l'enquête nationale de périnatalité de 2021 [1]. Dans l'ENP, 56.8% des patientes ont un IMC normal]18 ;25[. La prise de poids est en accord avec les recommandations [42,43].

L'IMC pré-conceptionnel de la population totale est similaire à l'ENP 2021 sauf pour l'IMC ≥ 30 (9.4% vs 17.8%). Une part plus importante de patientes obèses est constatée. Il est fréquemment admis qu'un IMC élevé en période pré-conceptionnelle ainsi que la prise excessive de poids au cours de la grossesse représente un facteur de risque acquis de complications obstétricales au cours des différents trimestres. Durant la grossesse, il y a un plus grand risque de diabète et de macrosomie fœtale, d'hypertension artérielle gravidique et de prééclampsie [10]. Les complications sont également per natales avec une augmentation du risque de dystocie des épaules, de césariennes en urgence, de détresse fœtale et de déclenchement artificiel du travail. Ce risque est plus important que pour les patientes ayant un IMC normal et peut conduire à un plus grand risque d'échec de déclenchement chez les

patientes obèses [7,12]. La dose de misoprostol, le délai entre l'induction et l'accouchement et le risque de césarienne augmentent de manière significative avec la classe d'IMC. Le temps pour déclencher une femme obèse est plus long et probablement dû au fait que la biodisponibilité du misoprostol serait plus faible chez ces femmes. [11]. L'IMC, ici, étant majoritairement similaire à l'ENP 2021, la biodisponibilité et les risques induits par le misoprostol oral sont comparables dans les deux populations.

Le nombre moyen de comprimé de misoprostol oral a été étudié. Quelle que soit la parité et indépendamment de l'IMC, les parturientes nécessitent une moyenne de 8 comprimés de 25 µg (45.2%). Soit une dose totale de 200 µg au cours du déclenchement et ce peu importe le protocole d'administration utilisé (25 µg/2h ou 50µg/4h). Les résultats entre primipares et multipares ne présentent pas de résultats significatifs ($p = 0.76$). Ils sont similaires à ceux obtenus par *Chen et al.* [13]. Cependant, il faut prendre en compte le fait que certaines patientes ne se mettent pas toujours en travail après la première cure de misoprostol oral. Dans ce cas, deux choix sont possibles ; débiter une deuxième cure d'Angusta®, ou effectuer un relai avec une autre méthode médicamenteuse. Après la fin de la première cure de misoprostol oral (Angusta®), 13 patientes (8,6%) dont 8 primipares (5.4%) et 5 multipares (3.2%) ($p = 0.98$) ont bénéficié d'une deuxième cure. Pour les patientes avec un IMC compris entre]18 ;25[, la dose moyenne de Misoprostol oral était de 177 µg tandis que pour les patientes en surpoids la dose était de 193 µg. La dose augmentait de 20 µg en moyenne selon la classe d'obésité [11]. Pour un IMC ≥ 30 , le nombre d'obèses est supérieur à celui de l'enquête périnatale 2021 (17.8% vs 9.4%). Le nombre de parturientes ayant bénéficié d'une deuxième cure d'Angusta® est donc faible (8.6%) au vu de la proportion de patientes obèses constatée [11].

3.3. Caractéristiques du déclenchement et du travail

Parmi les 303 patientes déclenchées, 134 (44.2%) d'entre elles ont été déclenchées entre 37 et 38 semaines d'aménorrhées et 6 jours. Ces résultats sont différents de ce qui est décrit dans la littérature. Pour *Blanc Petit-jean et al.*, sur 3042 patientes incluses (1495 nullipares et 1526 multipares), l'âge gestationnel moyen lors du déclenchement était compris entre 39 – 40 + 6J (35.4%). 33.4% avaient un terme supérieur ou égal à 41 SA et 37.6% des primipares sont déclenchées entre 37 et 38 + 6 jours. Il y a plus de multipares déclenchées entre 37 et 38 SA + 6 jours (50.6%). Cependant, ces résultats ne sont pas interprétables au vu de la non-significativité des résultats. De plus, il faut noter que l'étude citée a été réalisée en 2015 dans 94 maternités de France et que le taux de déclenchement a augmenté depuis. Dans une étude

finlandaise de *Hokkila et al.* identifient que les primipares sont déclenchées à 41 SA + 6 jours [6]. Dans l'étude danoise d'*Eriksson et al.* et l'étude américaine de *Pimentel et al.*, l'âge gestationnel moyen est compris entre 40 semaines d'aménorrhées (SA) sans dépasser 41 SA [7, 41]. Dans la première, 172 patientes ont été incluses avec uniquement des nullipares tandis que dans la deuxième, l'âge gestationnel moyen a été calculé indépendamment de la parité (n = 123).

Il est nécessaire de préciser qu'une patiente déclenchée peut avoir plusieurs indications de déclenchement. Par exemple, une patiente peut avoir un déclenchement à la fois pour macrosomie et ARCF ou bien pour terme dépassé avec diminution des mouvements actifs fœtaux. Ainsi, une indication de déclenchement peut comptabiliser plusieurs fois une même patiente. Les indications de déclenchement sont plus ou moins similaires à celles retrouvées dans la littérature. La principale indication de déclenchement est le terme dépassé (27.1%) retrouvé par l'enquête de périnatalité 2021, *Blanc Petit-jean et al.* *Hokkila et al.*, *Handal-Orefice et al.* et enfin *Pimentel et al.*, [1,20,7,24,41]. Dans l'état des lieux des pratiques de déclenchement en France (2019) [20] et dans l'enquête périnatale de 2021, plus de 3000 patientes ont été déclenchées contre 303. Pour le terme dépassé, les résultats sont similaires avec ceux de la première citée et représente 28.7% des patientes déclenchées contre 27.1% ($p = 0.94$). Ce pourcentage est moindre dans l'ENP qui comptabilise 23.5%. Il persiste cependant des disparités pour les autres indications de déclenchement. Par exemple, l'induction artificielle du travail pour suspicion de macrosomie fœtale représente la deuxième indication de déclenchement à 26.4% contre 8.5% des indications dans l'ENP 2021 et 1.9% dans l'état des pratiques de Blanc-Petitjean.

En ce concerne les pratiques américaines, dans l'étude de *Handal-Orefice et al.* [24] qui comparaient l'utilisation du misoprostol oral et le taux d'accouchement par césarienne. Leur effectif est similaire avec 138 patientes incluses et la proportion de patientes déclenchées pour terme dépassé est supérieure (32.6% ; $p = 0.21$). Il en va de même pour l'étude de *Pimentel et al.* retrouvant 33.3% de déclenchement pour terme dépassé ($p = 0.69$) quelle que soit la parité [41]. Mais l'indication de déclenchement pour macrosomie fœtal n'est en revanche pas étudiée.

Il semblerait que la parité semble influencer la principale indication de déclenchement. Bien que la différence soit non significative, il y a plus de multipares déclenchées pour macrosomie fœtale que les primipares (32.5% vs 20.1% ; première cause de déclenchement chez les multipares). Parallèlement il y a moins de multipares déclenchées pour terme dépassé que de

primipares (24% vs 30.2%, 1^{ère} indication chez les primipares). Hokkila et al. comparaient l'efficacité du misoprostol oral versus misoprostol vaginal [6]. Les primipares sont l'unique population et leur effectif est équivalent à 14 patientes près (respectivement 135 vs 149). En revanche, le taux de déclenchement pour terme dépassé est 1.7 fois supérieur (50.4% vs 30.2%) et l'indication de déclenchement pour macrosomie est 1.8 fois moins important (11.1% vs 20.1%, $p = 0.94$). Il est cependant difficile de mettre en lien les résultats avec la littérature car les données traitent soit de la population générale ou soit des primipares.

Le déclenchement du travail n'omet pas l'utilisation d'ocytocine au cours du travail. La durée exposition à l'ocytocine de synthèse (Syntocinon®) est plus élevée chez les primipares que chez les multipares (7 heures 37 minutes vs 5 heures et 24 minutes ; $p < 0.001$) ainsi que dans la population générale. Lors de l'étude de *Blanc-Petitjean et al.* étudiant différentes méthodes de déclenchement en dehors du misoprostol oral, la durée moyenne d'exposition au Syntocinon® est comprise entre 4.4h et 5.8h ($p = 0.02$) [20]. Ce qui est similaire avec les résultats obtenus pour les patientes uniquement déclenchées par Angusta®. Cependant, dans l'étude de *Hokkila et al.*, les patientes déclenchées par misoprostol oral étaient plus nombreuses à recevoir de l'ocytocine pendant le travail [6]. Les nullipares déclenchées de l'étude de *Eriksson et al.* ont reçu plus d'ocytocine que les nullipares déclenchées par misoprostol vaginal [7]. En conclusion, l'utilisation d'ocytocine de synthèse est plus fréquente dans le déclenchement par misoprostol oral (Angusta®) et la durée d'exposition chez les nullipares est plus importante que dans la population générale ($p < 0.001$).

Après la prise du 1^{er} comprimé d'Angusta®, le délai moyen d'arrivée en salle de naissance est de 6 heures et 16 minutes \pm 04h50. L'arrivée en salle de naissance (SDN) se fait au bout de 13h28 pour les primipares mais en moyenne il faut 21h52 pour obtenir une mise en travail. Le délai d'arrivée en salle de naissance (SDN) et le délai moyen de mise en travail est plus court chez les multipares (respectivement 05H44 $p = 0,02$ et 15H56 ; $p = 0.003$). Une différence est donc observée entre le délai d'arrivée en SDN et celui de la mise en travail, quel que soit la parité. Cette différence pourrait s'expliquer par le recours à la nécessité d'utilisation d'un antalgique de palier 3 comme la Nalbuphine, imposant une surveillance materno-fœtale en salle de naissance. L'objectif de l'utilisation de Nalbuphine est de soulager la douleur des contractions pendant la phase de pré-travail jusqu'à l'obtention d'une modification cervicale suffisante permettant la pose d'une anesthésie péridurale.

Le recours à l'utilisation d'une anesthésie péridurale (APD) est majoritaire, toute parité confondue pour 271 patientes (89.4%). Ce résultat est supérieur à la moyenne française puisque dans l'enquête périnatale 2021, 82.7% des patientes ayant accouchées ont bénéficié d'une anesthésie péridurale.

Selon la définition du *déclenchement artificiel du travail de l'HAS* [5], l'objectif du déclenchement artificiel du travail est d'induire de manière artificielle des contractions utérines qui provoquent l'effacement progressif et la dilatation du col utérin, aboutissant à une naissance. Ces contractions utérines « non physiologiques » sont souvent ressenties plus douloureuses par les patientes que des contractions obtenues naturellement. Il en va de même pour l'intensité de ces contractions qui est croissante dans une mise en travail spontanée alors que d'emblée importante lors d'un déclenchement artificiel. La revue de la littérature de la Cochrane relève que le misoprostol oral utilisé à des doses de 40 et 200 µg induisait des contractions plus fortes que le dinoprostone [14]. Bien que la douleur soit subjective d'une patiente à l'autre, la douleur et son intensité ont probablement influencé le choix d'une anesthésie péridurale. Une étude danoise sur la perception de la douleur en début de travail, le temps entre le déclenchement du travail et la pose d'une anesthésie péridurale était plus court chez les primipares et les multipares déclenchées contrairement aux patientes ayant une mise en travail spontané [15]. Un total de 32 patientes (10.6%) n'a pas eu d'anesthésie péridurale. Ce qui laisse penser qu'elles ne l'ont pas eu, soit par choix, soit par manque de temps du fait d'un accouchement rapide. Cette hypothèse est renforcée par les 26 des 32 patientes n'ayant pas eu d'APD au cours de l'accouchement sont des multipares.

Les trois quarts des fœtus (77.2%) semblent bien tolérer le déclenchement artificiel du travail par misoprostol oral. Pour les primipares, leurs fœtus présentent un rythme cardio fœtal pathologique dans 34.9% des cas. Cette proportion est bien plus faible chez les multipares (11% ; $p < 0.001$). Ces résultats peuvent s'expliquer par le motif initial de déclenchement. En effet 13 (8,7%) primipares ont été déclenchées pour ARCF contre 7 (4,5%) multipares. Si une patiente est déclenchée pour des anomalies du rythme cardiaque fœtal, alors il y a plus de risque que le rythme soit pathologique au cours du travail et de l'accouchement. Cette indication de déclenchement peut donc fausser les résultats statistiques et être un biais quant à l'hypothèse que le misoprostol soit la cause de ces rythmes cardiaques fœtaux pathologiques. Pour autant, il n'y a pas plus de césarienne pour ARCF chez les primipares car les motifs de césariennes ne présentent pas de différences entre les deux groupes. *Hokkila et al.*, confirmaient qu'aucune différence significative concernant

l'influence sur la pathogénicité du rythme cardiaque n'a été retrouvée pour les deux voies d'administration [6].

3.4. Délai de mise en travail après prise du premier comprimé

Après la prise du premier comprimé de misoprostol oral (Angusta®), le délai moyen de mise en travail est de 18 heures et 5 minutes toute parité confondue. Le délai entre la prise du premier comprimé et la dilatation complète a nécessité 21 heures et 53 minutes en moyenne avec un minimum de 10 heures et 35 minutes et un maximum de 33 heures et 51 minutes. Ce délai est bien plus court que dans la cohorte [7] comparant le déclenchement du travail par misoprostol oral (25 µg toutes les 2 heures) et par misoprostol vaginal (1cp de 200 µg) chez des patientes nullipares. Celle-ci montrait un délai moyen de 49.8h pour le déclenchement par misoprostol dans cette étude contre 21.5h [7].

Les multipares ont une mise en travail plus rapide que celles des primipares. 15 heures et 56 minutes sont nécessaires après la prise du premier comprimé de misoprostol oral (Angusta®), soit en moyenne 6 heures de moins que pour les primipares (21 heures et 52 minutes) ($p = 0.003$). L'hypothèse d'une mise en travail après un délai minimum de 12 heures est validée quelle que soit la parité. Le délai moyen de 20.8 heures est retrouvé dans la revue de la littérature Cochrane de *Alfirevic et al* [14]. Ces résultats sont à interpréter avec prudence car cette revue incluait des patientes déclenchées pour une rupture spontanée des membranes.

Une seule étude retrouvée a évalué l'obtention d'un accouchement voie basse dans les 24 heures en fonction de la parité pour les patientes déclenchées à membranes intactes [17]. Le taux d'accouchement voie basse dans les 24 heures est plus important pour les multipares déclenchées. Le délai moyen toute parité confondue était de 25.4 heures pour 110 patientes (*vs 21.33 heures et 303 patientes ici*). La littérature a montré que les nullipares ont plus de risque d'échec de déclenchement que les multipares [17].

Dans la population générale, le déroulement du travail entre le début de la maturation cervicale et 6 cm de dilatation, il faut 20h24 ± 11h51 ($p = 0.003$). Des résultats similaires sont retrouvés dans la littérature, notamment dans l'étude de Gams et Rozenberg [2]. Le déroulement du travail est également plus rapide chez les multipares puisqu'entre le premier comprimé et la dilatation complète, il faut 19 heures et 33 minutes contre 25 heures et 39 minutes pour les primipares ($p = 0.01$). Au bout de 18 heures et 24 minutes, le col des multipares est à 6 cm alors que cette dilatation est obtenue chez les primipares au bout de 24 heures et 30 minutes ($p = 0.01$). *Pimentel et al.*, établissaient un délai moyen entre le début du

déclenchement par misoprostol oral et l'accouchement plus court pour les multipares que les nullipares (18h33 vs 27h53). *Kehl et al.* et *Somirathne et al.* parviennent également à cette conclusion. Toutes présentant des effectifs de moins de 150 patientes.

Selon la Cochrane, les femmes qui bénéficiaient du misoprostol oral comparé à un placebo étaient plus susceptibles d'accoucher par voie vaginale dans les 24 heures. Cependant, ces patientes avaient reçu du dinoprostone après 12 heures [14].

3.5. Evolution du col

3.5.1. Col utérin à H0

Il est retrouvé chez 92.1% des parturientes un col postérieur. 50.6% des multipares ont un col plus long que celui des primipares ($p < 0.001$). Pour 49.7% des primipares le col est mi-long. Pour la plupart des primipares, le col qui est soit tonique (41.6%) soit souple (44.3%) tandis que chez les multipares, le col est majoritairement considéré comme souple (53.9%). La moitié des patientes initialement déclenchées ont un col dilaté à 1-2 cm. (58.4% primipares et 57.9% multipares). Enfin, les fœtus sont considérés comme « hauts et mobiles » dans respectivement 59.7% et 71.4% des cas chez les primipares et les multipares.

Pris un par un, les éléments du col laissent penser que le score de BISHOP est moins défavorable (≤ 3) chez les primipares que les multipares, ce qui n'est pas le cas (72.5% vs 73.4%, $p = 0.97$). Le score a pu être influencé par la variabilité inter opérateur lors du toucher vaginal.

3.5.2. Col utérin à H12

12 heures après le début du déclenchement, les cols des deux groupes sont toujours similaires ($p = 0.13$). A H12, 42.0% des primipares et 41.3% multipares ont un col postérieur. 16.8% des primipares ont un col effacé alors qu'on retrouve ce col chez 13.3% des multipares ($p = 0.03$). 20.4% et 27.8% des primipares ont un col mi-long ou court contre 20.7% et 26.7% chez les multipares. Les différences entre primipares et multipares observées à H0 semblent s'estomper, ce qui est confirmé par une p-value non significative concernant la répartition des scores de BISHOP à H12.

Cependant, il y a une modification de la consistance sous l'effet du misoprostol oral (Angusta®). En effet, 44.8% et 50.0% des patientes primipares et multipares ont un col souple ($p < 0.001$). Les primipares qui ont un col tonique sont plus nombreuses que les multipares (32.2% vs 13.3%). A contrario, il y a plus de multipares qui ont un col mou que les

primipares (11.3 vs 8.4%). Ces résultats semblent démontrer que le misoprostol a plus d'effet sur la consistance du col chez les multipares.

La dilatation augmente rapidement sous l'effet du misoprostol. En effet, bien que 37.1% des primipares aient encore un col à 1-2 cm, 35% de ces patientes se sont mises en travail (dilatation 3-4 cm) et seulement 3,9% des multipares ne se sont pas mises en travail à H12 ($p < 0,001$). Entre H0 et H12, 47 patientes de plus se sont mises en travail, ce qui représente 15.5% de la population totale. Ces résultats renforcent l'hypothèse quant à la capacité du misoprostol oral (Angusta®) à induire une mise en travail dans les 12 heures. Et ce, particulièrement chez les multipares. Le misoprostol oral semble être plus efficace sur le col des multipares puisque 17,3% d'entre elles sont à dilatation complète contre 8,4% de primipares à H12 ($p < 0.001$).

3.5.3. Col utérin à H24

Au bout de 24 heures de déclenchement, 19.4% des primipares restantes ont un col effacé (contre 16.8% à H12) alors que seulement 3.0% des multipares ($p < 0.001$). Il y a des cols courts à la fois chez les primipares et les multipares sans différence significative (respectivement 27.8% et 29.9%).

Entre H0 ($p = 0,01$), H12 ($p < 0,001$) et H24 ($p = 0,07$), la consistance du col s'est modifiée. Pour 41,6% des primipares, le col était tonique à H0 et il n'en reste plus que 24,1% à H24, soit une diminution de près de la moitié de la population initiale. Cette observation est également constatée chez les multipares

Cependant concernant la dilatation, la situation s'inverse. Il y a plus de primipares à dilatation complète que de multipares sans différence significative (25.9% vs 20.9% ; $p = 0.25$). Il est important de préciser que la population totale a beaucoup diminué et répartie de manière inégale entre les primipares et les multipares (108 versus 67 patientes). Cette répartition peut alors expliquer les écarts importants des pourcentages entre les deux groupes. Ainsi, 33,3% des primipares et 49,3% des multipares se sont mises en travail ($p=0,25$).

31.3% des enfants de multipares sont encore considérés comme étant présentation « haute et mobile » contre seulement 17.6% des enfants des primipares. Le taux de fœtus engagés chez les multipares est moins important que chez les primipares (20.9% vs 27.8%) ($p = 0.21$). Le misoprostol agit donc peu sur la hauteur de présentation des enfants, en particulier chez les multipares.

L'effet du misoprostol oral est mis en valeur par le fait que :

- Aucune patiente de la population totale n'est à dilatation complète à H0,
- 13% le sont à H12
- 24% le sont à H24.

Pour les 25,1% des primipares qui ne se sont pas mise en travail avec Angusta®, le déclenchement a été soit poursuivi par une deuxième cure de misoprostol oral (Angusta®), soit par une autre méthode de déclenchement médicamenteuse (Propess®, Prostin® ou Syntocinon®). Ceci est aussi valable pour seulement 2,6% des multipares restantes à H24.

Laencina et al. ont étudié l'évolution du score de BISHOP au cours du temps [19]. Cependant aucun comparatif ne peut être fait avec notre étude puisque l'évaluation de cette évolution se fait sur 60 heures. Il serait intéressant de réaliser d'autres études sur ce sujet afin d'évaluer l'efficacité de différentes méthodes de déclenchement sur la maturation cervicale en fonction du temps et de la parité.

3.6. Evolution du score de BISHOP au cours du déclenchement

Dans l'étude de *Laencina et al.* 12 heures après le début du déclenchement, 71.4% des patientes déclenchées n'ayant pas accouchées dans les 12 heures avaient un score de BISHOP compris entre 0 et 3 [19]. En comparant avec les résultats de l'étude citée, 21.3% des patientes de la population totale avaient un score de BISHOP très favorable. 12 heures après le début du déclenchement, 75 patientes de plus ont eu un score favorable (24.8%) et 57 ont eu un score très favorable (19.6%) en ($p < 0.001$). Les primipares sont la population ayant eu majoritairement un score de BISHOP favorable (28.4%). Cependant, les multipares sont les plus nombreuses à avoir un score très favorable (24.7 versus 14.2%). Par conséquent, il semblerait que le misoprostol oral soit plus efficace sur la mise en travail chez les multipares que chez les primipares.

De nombreuses méthodes de déclenchement ont été étudiées par *Blanc-Petitjean et al.* (dinoprostone dispositif vaginal, dinoprostone en gel vaginal, ballonnet intracervical et misoprostol par comprimé vaginal) mais pas le misoprostol oral. Le statut cervical initial de cette étude avant déclenchement était très défavorable. Pour les différentes méthodes de déclenchement, ce score était compris entre 2.9 et 3.6 ($p < 0.001$). *Eriksson et al.* et *Gattàs et al.* se sont intéressés au score de BISHOP initial en moyenne chez les nullipares déclenchées

par misoprostol oral. Dans ces études, les patientes déclenchées par misoprostol vaginal ont un score de BISHOP de 3.2 [23]. Les résultats obtenus sont similaires aux scores de BISHOP pour les différentes méthodes de déclenchement de l'étude citée. 12 heures après le début du déclenchement, 77 des 303 (26.5%) patientes de la population totale avaient un col dit « favorable » caractérisé par un score de BISHOP compris entre 6 et 9. Le déclenchement du travail par misoprostol oral (Angusta®) a entraîné une modification significative de 3 critères cervicaux sur 5 : la longueur, la consistance et la dilatation et ceci quel que soit la parité. Il serait intéressant de réaliser d'autres études comparant cette variable entre les différents modes de déclenchements afin de pouvoir évaluer l'efficacité d'une méthode sur la maturation cervicale en fonction du temps.

3.7. Caractéristiques de l'accouchement

L'utilisation du misoprostol oral permet d'obtenir 82.1% d'accouchement par voie basse (*voie basse instrumentale inclus*) pour seulement 17.9% de césariennes ($p < 0.001$). Le taux de césarienne effectué n'excède pas la moyenne nationale en France métropolitaine (17.8% vs 21.4%) [1].

Les césariennes sont six fois plus fréquentes pour les nullipares que pour les multipares (30,9% contre 5,2% ; $p < 0,001$). Ces taux sont plus importants que la moyenne nationale. Selon l'Enquête Nationale Périnatale de 2021, 28,6% des primipares déclenchées ont eu une césarienne au cours du travail et seulement 6,7% des patientes étaient des multipares [1]. Ce taux peut avoir été influencé par l'indication initiale du déclenchement qui explique ce taux important retrouvé. 34,9% des fœtus de primipares ont présenté un rythme cardio fœtal pathologique au cours du travail ($p < 0,001$) (*tableau 2c*) et 30,9% d'entre elles ont nécessité une césarienne. En effet le déclenchement pour anomalies de rythme cardiaque fœtal représente un facteur de risque d'accoucher par césarienne ou par voie basse instrumentale que par voie basse spontanée. Les résultats obtenus montrent que les fœtus de primipares initialement déclenchées pour ARCF naissent par césarienne pour 23.1% d'entre eux. Soit 6 fois plus que pour les fœtus de multipares ($p = 0.1$). Aucune étude n'a été trouvée concernant le lien entre l'indication de déclenchement et l'indication de césarienne stratifiée avec la parité. La plupart aborde les motifs de césariennes mais indépendamment de la parité. *Eriksson et al.* (misoprostol vaginal 25 µg, dose unique vs doses multiples) montrent qu'indépendamment de la parité, le taux de césarienne pour ARCF était de 7.1% des patientes

pour l'utilisation d'une dose de misoprostol et 3.6% doses multiples [7]. Il serait cependant intéressant de réaliser des enquêtes supplémentaires afin de déterminer l'influence sur la morbidité néonatale concernant cette indication de déclenchement. Dans un essai incluant 1528 patientes pour le groupe « misoprostol oral », il a été déterminé que bien que le misoprostol vaginal était plus efficace pour obtenir un accouchement dans les 24 heures, le taux de césarienne était plus bas si la patiente était déclenchée par misoprostol oral et vaginal [13]. Dans une revue Cochrane, la comparaison du taux de césarienne entre le groupe placebo et le groupe misoprostol oral (50 µg/4h) n'a pas montré de différence significative (faible niveau de preuve) [25]. Il faut cependant prendre en compte que les patientes déclenchées pour rupture des membranes sont incluses.

Au vu du faible taux de césarienne chez les multipares (5.2%), le déclenchement par Angusta® semble être une méthode moins à risque pour cette population ($p < 0.001$).

Concernant les motifs de césariennes, *Kashanian et al.* qui comparaient les différentes utilisations du misoprostol et l'utilisation d'une sonde de Foley retrouvaient que 66.7% des patientes du groupe « misoprostol oral » avaient eu une césarienne pour anomalies du rythme cardio-fœtal (résultats non significatifs) [22]. Pourtant l'effectif était moins important, notamment dans le groupe utilisant le misoprostol oral. Pour 21.2% des patientes ayant une césarienne dans les 48 heures, le motif était pour anomalies de rythme dans 15.4% des cas [16].

Le taux de naissance par voie basse instrumentale représente 15.3% de la population totale déclenchée. Ce chiffre est cohérent avec ce qui est décrit dans la littérature. Pour 135 patientes déclenchées par misoprostol 50 µg toutes les 4 heures, l'étude *Hokkila et al.* obtenaient un résultat de 13.3% d'extraction instrumentale ($p = 0.13$) [6]. Dans l'étude de *Eriksson et al.* ce sont 18% des patientes déclenchées qui ont nécessité une extraction instrumentale [7].

Dans cette étude, le nombre d'accouchement voie basse instrumentale chez les primipares est supérieur aux multipares (22.8% vs 9.1%, $p < 0.001$). Cette disparité est également montrée dans l'étude de Helmig et al [8]. Bien que leur effectif soit supérieur au nôtre, sur 976 patientes déclenchées, 13.7% des primipares pour 2% des multipares ont eu un accouchement avec instruments ($p < 0.001$). Ainsi, le déclenchement par misoprostol oral induit plus d'accouchements par voie basse instrumentale chez les primipares.

Le liquide amniotique au cours du travail et de l'expulsion est majoritairement clair pour (88.1%). Il y a plus de liquide amniotique méconial chez les fœtus de primipares (10.7%

vs 0.6%). Ces résultats sont également retrouvés par *Somirathne et al.* comparant le groupe « misoprostol oral » et le groupe « Foley » [21]. Le pourcentage de liquide amniotique méconial est plus important dans le groupe « misoprostol oral » [21]. Dans nos résultats, le nombre de parturientes incluses est plus important (303 VS 91), toute parité confondue permettant ainsi d'obtenir des résultats plus significatifs ($p < 0.001$). La proportion de liquide amniotique méconial chez les primipares est plus importante que l'étude citée (10.7% vs 2.2%). Contrairement aux multipares, qui sont moins nombreuses à présenter un liquide amniotique méconial au cours du déclenchement (0.6% vs 13.3%).

Un essai clinique entre l'utilisation de misoprostol vaginale et sublinguale a montré une efficacité similaire mais un taux de liquide amniotique méconial plus important dans le groupe « sublingual » [14]. Comparé à l'utilisation de misoprostol vaginal, un taux plus élevé de liquide amniotique méconial a également été retrouvé dans le groupe « administration orale » [6]. Cependant, d'autres articles ne valident pas cette hypothèse, notamment celui de *Kashanian et al.* où aucune différence significative n'a été retrouvée [22]. Il est à prendre en compte que l'effectif de la population incluse est plus faible. La présence de ce liquide méconial peut aussi être provoqué par une hyperstimulation utérine induite par le misoprostol oral, par l'utilisation d'ocytocine de synthèse, des ARCF constatés chez les primipares principalement ou par un délai de mise en travail plus long chez les primipares déclenchées (*tableau 2a, 2b et 3*).

La délivrance est complète pour 230 patientes (75.9%) contre 14 (4.6%). 19.5% des patientes déclenchées ont nécessité une délivrance artificielle associée à une révision utérine ($p < 0.001$). Ce résultat est supérieur à celui obtenu dans l'étude de *Brun et al.* Cependant, il y a eu plus de césariennes dans l'étude citée que dans la nôtre. Et ce, que les patientes aient été déclenchées ou non (respectivement 24% et 21%). C'est également le cas dans l'étude de *Helmig et al.* avec 20.7% de césariennes pour les primipares et 4.1% des multipares ($p < 0.001$) [8]. Nos résultats montrent qu'il y a 4 fois plus de primipares qui ont eu une délivrance artificielle associée à une révision utérine (31.5% vs 7.8%, $p < 0.001$). Ces résultats ont pu être influencés par le taux de césarienne. En effet, au cours de l'étude, 30.9% de primipares ont eu une césarienne, soit 30.9% de délivrance artificielle associée à une révision utérine (DA/RU). Par conséquent, il y a eu une influence du taux de césarienne sur les résultats obtenus. Le déclenchement par misoprostol oral induit moins de césariennes au cours du travail mais plus de DA/RU. De nouvelles études permettraient d'évaluer l'influence du déclenchement sur la délivrance des patientes accouchant pas voie basse.

Sur 303 patientes déclenchées, 22 (7.3%) ont eu une hémorragie du postpartum, ce taux semble faible en regards des données de la littérature. L'hémorragie du postpartum est définie par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme des pertes sanguines supérieures à 500 mL dans les 24 heures Pour *Pimentel et al.*, ce taux est légèrement plus élevé pour les 123 patientes déclenchées du groupe « doses multiples ». 11.4% d'entre elles ont présenté une HPP ($p = 0.35$) [41]. Même constat dans *l'enquête périnatale 2021* pour 11.6% de la population (indépendamment du mode de mise en travail) [1]. L'étude de *Brun et al.* a comparé le pourcentage d'hémorragie du post-partum entre les 380 patientes déclenchées et les 585 spontanément mises en travail [45]. Toute parité confondue, 94 ont présenté une hémorragie du postpartum, soit 24.7% ($p = 0.20$) des accouchées avec mise en travail spontané [45]. L'étude de Brun et al. où d'autres moyens de déclenchement ont été étudié (ocytocine, misoprostol vaginal 25 µg et l'association des deux méthodes) montre un taux d'HPP de 24.7% ($p = 0.20$). Le déclenchement n'est donc pas associé à une élévation des pertes sanguines en postpartum. De plus, il semblerait que l'induction artificielle du travail diminue le risque d'HPP et donc la morbidité maternelle. Les résultats de l'étude actuelle n'étant pas significatifs, il n'est pas possible d'affirmer que le déclenchement par misoprostol oral soit une méthode sûre en ce qui concerne la prévention d'une hémorragie du postpartum.

3.8. Caractéristiques néonatales

Les pH veineux et artériels différent très peu entre les multipares et les primipares avec une médiane respective de 7.31 et 7.27 ($p < 0.05$). Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes pour le risque d'acidose fœtal ($p > 0.96$). Alors que *Pérez et al.*, décrivaient qu'un délai de travail plus long était associé à un risque que l'enfant présente des pH inférieurs à 7.20 à la naissance [26]. Tout comme la primiparité qui représente un risque plus important d'asphyxie périnatale que la multiparité [26, 27].

Pour les lactates, la majorité des nouveau-nés ont des lactates considérés comme physiologiques (inférieur à 8), ils sont en moyenne légèrement plus élevés chez les enfants nés de primipares (lactates = 4.18 ± 1.68 vs 3.1 ± 1.5 ; $p < 0.001$). Cependant, il y a autant de lactates dits « pathologiques » dans les deux groupes (primipares et multipares). Ainsi, le déclenchement par misoprostol oral (Angusta®) ne semble pas avoir d'influence sur la gazométrie au sang de cordon. Dans la littérature, il n'y a pas d'influence significative retrouvée sur les pH à la naissance avec le déclenchement par misoprostol oral [21]. Au vu de

notre effectif, il aurait été intéressant de relever la valeur de l'Apgar à 1, 5 et 7 minutes de vie afin de faire une comparaison avec ce qui a été décrit dans la littérature. Une proportion plus faible de nouveau-nés nés par misoprostol oral avait un pH inférieur à 7 à 5 minutes de vie [21]. Les lactates au sang de cordon à la naissance n'ont pas été étudiés. Il serait intéressant de réaliser d'autres études comparatives afin de vérifier s'il existe une réelle influence de la méthode de déclenchement sur la morbi-mortalité néonatale.

Seulement 3.3% des nouveau-nés ont été transféré ($p = 0.06$). Les indications de déclenchement étaient variées (*tableau 2a*). Ces résultats sont similaires à ceux de l'*Enquête Périnatale Nationale de 2016 et 2021*. Le misoprostol oral ne semble donc pas être à l'origine d'une mauvaise tolérance fœtale et néonatale. La Cochrane conclue que la voie d'administration n'influence pas le taux d'admission en unité de soins intensifs néonatal et ce lorsque l'on compare misoprostol oral versus placebo (faible niveau de preuve) et misoprostol oral versus misoprostol vaginal (niveau de preuve modéré) [25].

3.9. Perspectives

De nouvelles études à plus grande échelle permettrait d'avoir plus de résultats significatifs. Notamment sur l'influence du misoprostol oral sur la morbi-mortalité maternelle tels que l'utilisation du Syntocinon® après déclenchement (primipares vs multipares), la fréquence d'hémorragie du postpartum et de rétention placentaire ainsi que le lien entre le nombre d'indications de déclenchement pour ARCF et le motif de césarienne pour ARCF.

Quant à la morbi-mortalité fœtale, d'autres études permettraient d'affirmer ou d'infirmer s'il existe un surrisque pour le nouveau-né né par déclenchement Augusta® de présenter une hypoxie anoxo-ischémique fœtale aigue, évaluée notamment par l'aspect du liquide amniotique per partum mais aussi par la gazométrie au sang de cordon traduisant ou non une acidose fœtale pendant le travail. De nombreuses études ont traité les valeurs des pH à 1, 5 et 7 minutes mais pas les lactates. Par conséquent, des études supplémentaires permettraient de déterminer s'il y avait un potentiel risque pour ces nouveau-nés et leur adaptation à la vie extra utérine.

Perspectives de publication

Les résultats obtenus dans cette étude ont été présentés dans un poster affiché au congrès Paris Santé Femme 2023 à Lille en Janvier 2023. Un résumé a également été déposé pour EPICLIN 2023. Une publication est également envisagée dans une revue de gynécologie obstétrique.

CONCLUSION

L'hypothèse d'une mise en travail après 12 heures minimum suivant le début du déclenchement est validée quel que soit la parité. Le délai de mise en travail était plus long chez les primipares que chez les multipares.

La dose totale nécessaire pour l'obtention d'une mise en travail était de 8 comprimés de 25 microgrammes, soit 200 microgrammes de misoprostol oral toute parité confondue. Au vu du faible taux de césarienne chez les multipares (5.2%), le déclenchement par Angusta® semblerait être une méthode moins à risque pour cette population.

Le déclenchement du travail par misoprostol oral (Angusta®) a entraîné une modification significative de 3 critères cervicaux sur 5 : la longueur, la consistance, la dilatation et ceci quel que soit la parité.

Aucune influence sur la morbi-mortalité materno-fœtale n'a été retrouvée.

Des études supplémentaires doivent être menées à plus grande échelle afin d'évaluer l'influence du misoprostol pour évaluer le surrisque de césarienne pour les patientes nullipares déclenchées pour ARCF.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport de l'Enquête Nationale Périnatale 2021 - Santé Publique France.
2. GAMS J, ROZENBERG P. Déclenchement artificiel du travail par misoprostol oral (Angusta®) : Étude de cohorte rétrospective et observationnelle [Internet] [Mémoire]. UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES - UFR DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL; 2021. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03224222>
3. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 1 déc 2017;46(10):701-13.
4. COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS – Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique – Tome XXVII, VINGT-SEPTIÈMES JOURNÉES NATIONALES Paris 2003. 2003; Tome XXVII, VINGT-SEPTIÈMES JOURNÉES NATIONALES Paris.
5. Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. *La Revue Sage-Femme*. févr 2009;8(1):53-6.
6. 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*. août 2019;98(8):1032-9.
7. 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*. 7 févr 2020;20(1):79.
8. 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.
9. ANGUSTA est indiqué dans le déclenchement du travail. Haute Autorité de Santé - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique; 2018 mai p. 26. (Commission de la Transparence).
10. Liat S, Cabero L, Hod M, Yogev Y. Obesity in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 janv 2015;29(1):79-90.
11. Helmig RB, Brogaard L, Hvidman L. Women's body mass index and oral administration of Misoprostol for induction of labor - A retrospective cohort study. *Obes Res Clin Pract*. oct 2021;15(5):509-11.
12. Wolfe et al, The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor.

13. 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: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(3):346-54.
14. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour (Review). 2018;
15. Jacobsen LK, Haslund H, Brock C, Laursen BS. Medically induced labor: Epidural analgesia and women's perceptions of pain in early labor. *Eur J Midwifery*. 2018;2:15.
16. Kehl S, Ehard A, Berlit S, Spaich S, Sütterlin M, Siemer J. Combination of misoprostol and mechanical dilation for induction of labour: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. déc 2011;159(2):315-9.
17. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 mai 1999;180(5):1155-60.
18. Rane SM, Pandis GK, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. Pre-induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of induction-to-delivery interval. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2003;22(1):40-4.
19. Laencina AMG, Sánchez FG, Gimenez JH, Martínez MS, Martínez JAV, Vizcaíno VM. Comparison of ultrasonographic cervical length and the Bishop score in predicting successful labor induction. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2007;86(7):799-804.
20. 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*. 1 juill 2019;47(7):555-61.
21. Somirathne D, Goonewardene M, Dasanayake L. Three doses of oral misoprostol versus an intra-cervical Foley catheter for 24 hours for pre-induction cervical ripening in post- dated pregnancies: a randomized controlled trial. *Ceylon Med J*. 30 juin 2017;62(2):77-82.
22. Kashanian M, Bahasadri S, Nejat Dehkordy A, Sheikhsari N, Eshraghi N. A comparison between induction of labor with 3 methods of titrated oral misoprostol, constant dose of oral misoprostol and Foley catheter with extra amniotic saline infusion (EASI), in women with unfavorable cervix. *Med J Islam Repub Iran*. 2019;33:115.
23. Gattás DSMB, de Amorim MMR, Feitosa FEL, da Silva-Junior JR, Ribeiro LCG, Souza GFA, et al. Misoprostol administered sublingually at a dose of 12.5 µg versus vaginally at a dose of 25 µg for the induction of full-term labor: a randomized controlled trial. *Reprod Health*. 10 avr 2020;17(1):47.
24. Handal-Orefice RC, Friedman AM, Chouinard SM, Eke AC, Feinberg B, Politch J, et

- al. Oral or Vaginal Misoprostol for Labor Induction and Cesarean Delivery Risk. *Obstet Gynecol.* juill 2019;134(1):10-6.
25. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 22 juin 2021 [cité 16 janv 2022];2021(6). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014484>
 26. Pérez MLM, Hernández Garre JM, Pérez PE. Analysis of Factors Associated With Variability and Acidosis of the Umbilical Artery pH at Birth. *Front Pediatr.* 25 mai 2021;9:650555.
 27. Tasew H, Zemicheal M, Teklay G, Mariye T, Ayele E. Risk factors of birth asphyxia among newborns in public hospitals of Central Zone, Tigray, Ethiopia 2018. *BMC Research Notes.* 20 juill 2018;11(1):496.
 28. Aronsson A, Fiala C, Stephansson O, Granath F, Watzer B, Schweer H, et al. Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Hum Reprod.* juill 2007;22(7):1912-8.
 29. Abdel-Aleem H, Villar J, Metin Gülmezoglu A, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M, et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* mai 2003;108(1):25-8.
 30. 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.
 31. Bouillier JP, Dreyfus M, Mortamet G, Guillois B, Benoist G. Asphyxie perpartum à terme : facteurs de risque de survenue et conséquences à court terme. À propos de 82 cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 1 juin 2016;45(6):626-32.
 32. Gonen R, Korobochka R, Degani S, Gaitini L. Association between epidural analgesia and intrapartum fever. *Am J Perinatol.* 2000;17(3):127-30.
 33. Ghiduci MC. Déclenchement artificiel du travail à terme : développement d'un nomogramme de prédiction du risque d'échec [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2013 [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/189/>
 34. Disponibilité des produits de santé - Angusta 25 microgrammes, comprimé |- [Misoprostol] - ANSM [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/angusta-25-microgrammes-comprime-misoprostol>
 35. Bagory H, De Broucker C, Tourneux P, Balcaen T, Gondry J, Foulon A, et al. Efficacité et tolérance du misoprostol oral 25µg vs dinoprostone vaginale dans le déclenchement du travail à terme. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 1

mars 2022;50(3):229-35.

36. Kehl S, Born T, Weiss C, Faschingbauer F, Pretschner J, Beckmann MW, et al. Induction of labour with sequential double-balloon catheter and oral misoprostol versus oral misoprostol alone in obese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. juill 2019;3:100034.
37. Bhalil S. La prise en charge de l'élévation de température maternelle pendant le travail.
38. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 22 juin 2021 [cité 16 janv 2022];2021(6). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014484>
39. Dikaiou P, Björck L, Adiels M, Lundberg CE, Mandalenakis Z, Manhem K, et al. Obesity, overweight and risk for cardiovascular disease and mortality in young women. *European Journal of Preventive Cardiology*. 1 nov 2021;28(12):1351-9.
40. 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.
41. Pimentel VM, Arabkhzaeli M, Moon JY, Wang A, Kapedani A, Bernstein PS, et al. Induction of labor using one dose vs multiple doses of misoprostol: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 juin 2018;218(6):614.e1-614.e8.
42. Quilliot D, Coupaye M, Gaborit B, Ritz P, Sallé A, Castera V, et al. Grossesses après chirurgie bariatrique: recommandations pour la pratique clinique (groupe BARIAMAT). *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 nov 2019;33(4):254-64.
43. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol*. déc 2009;21(6):521-6.
44. Âge moyen de la mère à l'accouchement | Insee [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390>
45. Brun R, Spoerri E, Schäffer L, Zimmermann R, Haslinger C. Induction of labor and postpartum blood loss. *BMC Pregnancy Childbirth*. 25 juill 2019;19(1):265.

ANNEXE I

N°	Titre	Date de parution	Posologie	Type d'étude	Parité	Conclusion
1	<p>Induction of labour in nulliparous women quick or slow: a cohort study comparing slow-release vaginal insert with low-dose misoprostol oral tablets</p> <p>CCL : Misoprostol vaginal conduit à un accouchement plus rapide avec une augmentation de risque de tachysystole mais les résultats périnataux et le taux de césarienne sont les mêmes. Misoprostol oral à faible dose apparaît comme sûr, mais mène à une augmentation d'utilisation d'autres méthodes secondaire et une tendance à une fièvre per-partum.</p>	7 février 2020	25 µg	Prospective	Nullipares	<p>Misoprostol oral = + de fièvre per-partum Moyenne de 7,2 tablets avec une moyenne d'accouchement en 14,4 heures (<i>les 8 heures de sommeils sont exclues</i>) Accouchement dans les 24h est significativement plus important par voie vaginale. L'utilisation de l'APD est plus fréquente dans le gp MP oral. Tachysystole, tocolyse et ph au scalp plus important dans le gp vaginal. IMC > 30 = induction plus lente et + haut risque d'échec d'induction dans les 2 gp.</p>
2	A comparison between induction of labor with 3 methods of titrated oral misoprostol, constante dose of oral misoprostol and Foley catheter with extra amniotic saline infusion (EASI), in women with unfavorable cervix	28 Oct 2019	<p>In the oral misoprostol group, Dans le cas où les CU sont inefficaces 4h après 50µg, administration de 50 en 50 µg jusqu'à 300 µg.</p>	Prospective non randomisée	29 Primipares 14 Multipares	Réévaluation des contractions toutes les heures, par surveillance tocométrie externe
5	Oral misoprostol for induction of labour	2018 The Cochrane Collaboration		Revue de la littérature	Nullipares Multipares	<p>Le MP oral est plus efficace que le placebo mais équivalent à l'ocytocine IV, le MP vaginal et la dinoprostone vaginale chez la femme L'utilisation des mêmes doses par voie oral et vaginale conduit généralement à des taux d'hyperstimulation plus faibles dans le groupe oral. Ceci suggère qu'une activité biologique équivalente est observée lorsque la dose de MP oral est environ le double de la dose vaginale.</p>

4	Three doses of oral misoprostol versus an intra-cervical Foley catheter for 24 hours for pre-induction cervical ripening in post-dated pregnancies: a randomized controlled trial	25 April 2017 Ceylon Medical Journal	To compare 3 doses de misoprostol oral soit, 50µg toutes les 4 heures	Randomisée simple aveugle sur 1 an (2014 – 2015)	180 Primipares 180 Multipares	Comparativement à un cathéter de Foley posé pendant 24 h, 3 doses de 50µg de MP oral, toutes les 4h étaient efficaces pour entraîner l'induction du travail.
5	Misoprostol administered sublingually at a dose of 12.5 µg versus vaginally at a dose of 25 µg for the induction of full-term labor: a randomized controlled trial	Gattás et al. Reproductive Health (2020)	Cp de 12,5 µg par prise	Randomisée, contrôle placebo en triple aveugle sur 200 femmes à terme + Bishop ≤ 6	Primipares et multipares < 3 GR	L'efficacité de l'induction du travail avec le MP sublingual à faible dose était similaire à celle obtenue avec l'administration par voie vaginale. Cependant, le taux de tachysystole était plus faible dans le groupe MP oral et s'avère être une alternative sûre.
6	Induction of labour with sequential double-balloon catheter and oral misoprostol versus oral misoprostol alone in obese women	2019 Published by Elsevier B.V.		Cohorte historique dans 2 centres hospitaliers N = 184	Primipares	Chez les femmes obèses, le déclenchement du travail par utilisation séquentielle d'un ballonnet et de MP oral est significativement associée à plus d'accouchements voie basse et à moins de césariennes.
7	Déclenchement artificiel du travail par misoprostol oral (Angusta®) : Étude de cohorte rétrospective et observationnelle (Mémoire)	25 septembre 2020	200µg ?	Étude de cohorte rétrospective et observationnelle	470 Primipares 265 multipares	Le taux d'accouchements par voie basse était de 78,3% et le délai médian pour induire l'accouchement était de 25 heures et 6 minutes. Son utilisation semble être associée à une bonne tolérance materno-fœtale et à une absence d'incidence sur l'état néonatal.
8	The efficacy of misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol in the induction of labor of nulliparous women: A randomized national multicenter trial	2019 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology	Mesurer l'efficacité de 200 µg de misoprostol	Etude prospective multicentrale, randomisée	Primipares, Bishop < 6 N = 143 pour le misoprostol oral	L'insertion vaginale de MP raccourci le délai d'obtention d'un accouchement voie basse et réduit l'utilisation d'autres méthodes d'induction du travail mais ne réduit pas le taux de césarienne par rapport au MP oral

9	Oral or Vaginal Misoprostol for Labor Induction and Cesarean Delivery Risk	2019 the American College of Obstetricians and Gynecologists. 1, JULY 2019	25 µg misoprostol vaginal (2013- 2014) VS 50 µg misoprostol oral (2014-2015)	Etude rétrospective dans un centre hospitalier	Nullipares N = 138 oral N = 138 vaginal	Délai de mise en travail pour le MP oral = 40,9 heures
10	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	Obstet Gynecol Scand. 2020	La dose moyenne pour les patientes hospitalisées (n= 274) et pour les patientes en ambulatoire (n = 702) est de 150µg IC inpatient : 100 – 325µg IC outpatient : 100 – 250µg	Audit sur l'utilisation à faible dose (25µg) sur un hôpital de niveau 3 (4500-5000 acc/an) 6 prises le 1 ^{er} jour et 8 prises le 2 ^{ème} jour et 3 prises à J3	634Nullipares / 342 multipares N = 976	L'accouchement se fait en 48h pour 70,1% des femmes. Quelques EI ont été observés cependant, l'audit n'a pas approfondi le versant sécurité.
11	Women's body mass index and oral administration of Misoprostol for induction of labor – A retrospective cohort study	Asia Oceania Association for the Study of Obesity. 6 Sept 2021	Dose journalière : 150 µg Dose MAX : 200 µg IMC < 18 : 122 µg IMC = 20 – 25 : 177 µg IMC > 30 : 193 µg	2 études rétrospectives : une en 2014 (N = 676) une en 2017 (N = 1000)	La dose de misoprostol, le délai entre l'induction et l'accouchement et le risque de césarienne augmentaient de manière significative avec l'augmentation de la classe d'IMC. Le risque d'un score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes de vie et d'un pH inférieur à 7,0 ne différait pas entre les classes d'IMC. Le temps pour déclencher une femme obèse est plus long et serait probablement dû au fait que la biodisponibilité du misoprostol serait plus faible chez ces femmes.	

12	The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor	AJOG March 29, 2011.	Non abordé	Etude de cohort N = 57 669	IMC normal Obèses classe I/II/III Primipares	L'échec de déclenchement du travail était plus fréquent chez les femmes obèses que les femmes avec un poids normal, et le risque d'échec augmentait avec les taux d'obésités plus élevés. Dans la population obèse, le poids de naissance était supérieur 4000g, augmentant le risque d'échec du déclenchement ; les poids de naissance supérieur à 4500g augmentaient bien plus ce risque.
13	Low-dose oral misoprostol for induction of labour (Review)	Cochrane 2021	De 10µg à 50µg	Revue de la littérature	Nullipares Multipares	« Délai d'accouchement dans les 24 heures : Le MP oral peut être associé à un délai plus court avant la naissance (en heures) bien que ce résultat ait été très hétérogène. » La balance bénéfice-risque favorise une dose initiale de 10 à 25µg responsable de la réduction des césariennes par rapport à la prostaglandine vaginale, car également associée à moins d'hyperstimulation avec changements du rythme fœtal par rapport aux essais de 50µg.
14	Women's body mass index and oral administration of Misoprostol for induction of labor - A retrospective cohort study	Septembre 2021	IMC normal = 177 Surpoids = 193 Obèses toutes classes confondues = 252 µg	Cohorte rétrospective	Toute parité confondue	Le temps et le mode d'accouchement différaient selon les classes d'IMC. Le temps et le risque de césarienne augmentaient de façon croissante avec l'IMC. Ce taux de césarienne chez toutes les femmes obèses était de 23.4% comparativement à 14.7% chez les femmes de poids normal.

15	Combination of misoprostol and mechanical dilation for induction of labour: a randomized controlled trial	4 September 2011	Etude prospective randomisée, 122 femmes à terme déclenchées	81 nullipares Gp d'étude = 41 Gp contrôle = 40	Gp contrôle : misoprostol oral SEUL Gp d'étude : MP oral + ballonnet	Le taux de déclenchement du travail était significativement plus faible dans le groupe d'étude contrairement au groupe contrôle (9,3% VS 21,2% ; p= 0.007). Le temps moyen entre l'induction du travail et l'accouchement était de 15,3 heures dans le groupe d'étude et de 20,8 heures dans le groupe contrôle. (Différence non significative p= 0,158).
-----------	---	------------------	--	--	---	---

ANNEXE II

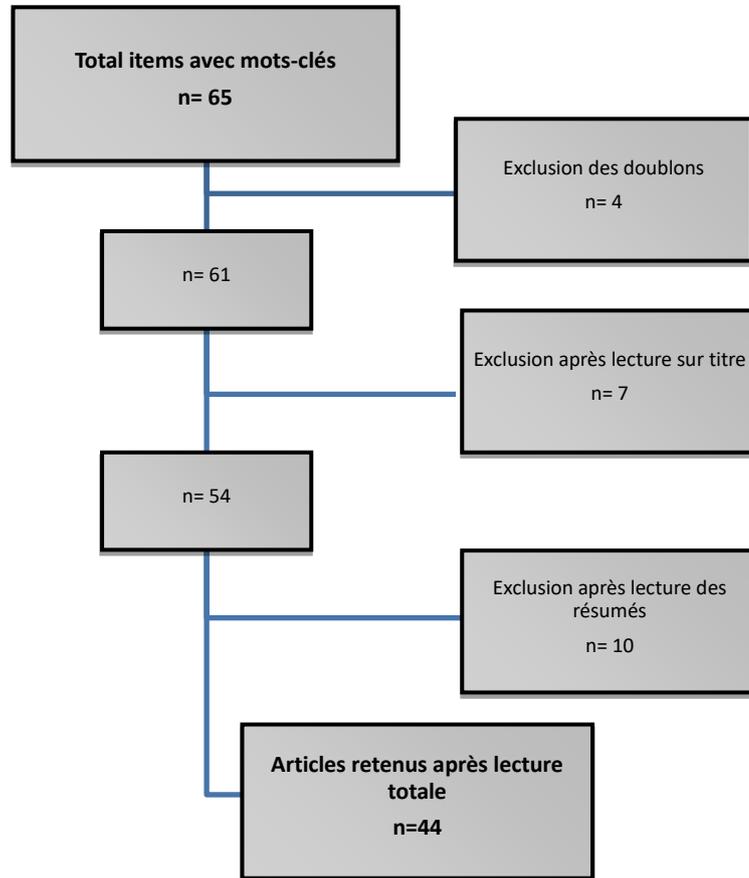


Figure 1 : Flow chart des critères d'inclusion et d'exclusion des études traitants de l'Angusta.

ANNEXE III

Variables de l'étude :

Caractéristiques maternelles :

- date des dernières règles
- date d'accouchement (+ calcul du terme d'accouchement)
- date de naissance de la patiente (+ calcul de l'âge de la patiente à l'accouchement)
- gestité
- parité
- antécédents gynécologiques
- antécédents chirurgicaux
- taille de la patiente
- poids avant grossesse

Déroulement de la grossesse :

- poids pris pendant la grossesse
- examen clinique du bassin
- résultat du prélèvement vaginal
- Indication du déclenchement
- Description exacte du col utérin au moment du déclenchement
- Score de bishop au moment du déclenchement
- Description exacte du col utérin à H12 (si possible)
- Score de bishop au moment à H12 (si possible)
- Description exacte du col utérin à H24
- Score de bishop au moment à H24

Déroulement du travail :

- Date et heure de la prise du premier comprimé d'Angusta
- Nb de prise de comprimé d'Angusta

Oxytocine :

- indications d'utilisation
- durée d'exposition
- vitesse maximale d'administration
- dose totale administrée
- Phases du travail :
- heure d'arrivée en Salle de naissance.
- heure d'ouverture de l'œuf.
- heure de la dilatation à 3-6-10 cm.
- heure d'engagement.
- analyse cardio-tocographique

- hyperthermie maternelle
- heure de pose de l'analgésie péridurale

Accouchement :

- heure du début des efforts expulsifs
- heure d'accouchement
- variété de dégagement
- issue de l'accouchement
- présence ou non et type de manœuvres
- type, indication, hauteur de la présentation lors des instruments
- dilatation et indication de la césarienne
- couleur du liquide amniotique

Délivrance :

- heure de la délivrance
- mode de délivrance
- type de délivrance
- quantité de sang perdu

Caractéristiques fœtales et néonatales :

Fœtales :

- date de l'échographie du troisième trimestre
- estimation de poids fœtal

durant le travail :

- côté du dos
- type de présentation
- orientation de la présentation
- asynclitisme

néonatales :

- sexe
- poids du nouveau
- taille
- périmètre céphalique

prélèvements au sang du cordon :

- pH artériels
- pH veineux
- lactates au cordon
- transfert et motif en unité de soins

ANNEXE IV



Information destinée aux professionnels de santé

Rupture de stock

ANGUSTA 25 microgrammes, comprimé – boîte de 8 - CIP 34009 550 495 3 1

Rueil-Malmaison, le 29 juin 2023

Madame, Monsieur, Chère Conscœur, Cher Confrère,

Norgine SAS, en accord avec l'ANSM, souhaite vous informer de l'indisponibilité temporaire de la spécialité ANGUSTA 25 microgrammes, comprimé.

Cette rupture fait suite à l'identification d'un défaut qualité et nous vous informons que nous procédons, en accord avec l'ANSM, au rappel des 2 lots mentionnés ci-dessous, de la spécialité : ANGUSTA 25 microgrammes, comprimé.

Ce rappel fait suite à la mise en évidence d'une impureté inconnue identifiée lors des études de stabilité de routine à 12 mois effectuées sur des échantillons de produit. Des investigations sont en cours pour déterminer la cause exacte de cette impureté.

En attendant les résultats de cette investigation, Norgine a placé tous les produits de sa chaîne d'approvisionnement en quarantaine et nous procédons au rappel de tous les produits finis en Europe et notamment des lots ci-dessous en France :

- Lot B27185, péremption 09/2023
- Lot B27489, péremption 09/2023

La date de remise à disposition normale d'ANGUSTA est inconnue à ce jour.

En cas de déclenchement sur col défavorable, nous vous demandons de vous reporter sur d'autres molécules médicamenteuses notamment les prostaglandines E2 ou sur les méthodes alternatives de déclenchement à votre disposition.

Concernant la sécurité des patientes ayant utilisé ANGUSTA® issu de ces lots, toutes les déclarations d'événements indésirables et les demandes de renseignements médicaux ont été attentivement examinées et il n'y a aucune indication d'un problème de sécurité accru à l'heure actuelle.

Pour toute information supplémentaire, vous pouvez contacter l'information médicale Norgine SAS au 01 41 39 94 00.

Conscients des désagréments causés par cette situation, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Chère Conscœur, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

Dr Irina Leurs
Directeur Médical

Stéphanie Magnier-Abraham
Pharmacien Responsable

@norgine | www.norgine.fr
Norgine SAS Siège social: 23, rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison – France
Tél: +33 (0)1 41 39 94 00
Société par Actions Simplifiée au capital de 2.825.000,74 euros
RCS NANTERRE 552 019 699 – TVA Intracommunautaire FR 01 552 019 699

Inspirés par nos patients

Titre Délai de mise en travail chez les femmes déclenchées à terme par Misoprostol oral (Angusta®)

Résumé

Introduction

L'incidence du déclenchement du travail est en augmentation et les méthodes doivent être analysées. Peu d'études ont évalué les délais de mise en travail chez les patientes déclenchées à terme.

Objectifs

Déterminer le délai moyen entre l'administration du premier comprimé d'Angusta® et l'obtention d'une mise en travail en fonction de la parité.

Méthodes

Etude de cohorte quantitative observationnelle multicentrique conduite entre le 1/02/2022 et le 31/08/2022 incluant des patientes avec une grossesse singleton déclenchées à terme par Angusta® avec membranes intactes.

Résultats

303 patientes incluses. La principale indication de déclenchement était le dépassement de terme avec un score de BISHOP initial très défavorable (Bishop < 3 ; 72,9%) et des variations selon la parité. Des modifications significatives du col sont observées 12h après le début du déclenchement. Le délai moyen pour obtenir une mise en travail est de 18H05, plus rapide chez les multipares ($p=0.003$). Le taux de césarienne est similaire à la moyenne nationale mais plus important chez les primipares (30.9% vs 5.2%, $p<0,001$, $OR=1.65$, $IC95\% [1.24-2.21]$), sûrement car la part de déclenchement pour ARCF est plus importante. Aucune influence sur la morbi-mortalité fœtale n'a été retrouvée.

Conclusion

La mise en travail nécessite un délai minimal moyen de 12 heures suivant le début du déclenchement quelle que soit la parité. Le déclenchement du travail par Angusta® a entraîné une modification significative de 3 critères cervicaux : la longueur, la consistance, la dilatation et ceci quel que soit la parité sans sur risque de césarienne, en particulier chez les multipares.

Mots-clés : Misoprostol oral, Déclenchement artificiel, Bishop, morbidité fœtale et néonatale.

Titlle Time to labor in women induced at term by oral misoprostol (Angusta®)

Abstract

Main objective

Determine on induction of labour with oral misoprostol (Angusta®), the average time between administration of the first tablet (25µg) and achievement according to parity.

Method

Multicenter observational quantitative cohort study conducted between 02/1/2022 and 08/31/2022 including patients with a singleton pregnancy induced at term by Angusta® with intact membranes.

Results

303 patients included. The main indication for induction was overdue with a very unfavorable initial BISHOP score (Bishop < 3; 72.9%) and variations according to parity. Significant changes in the cervix are observed 12 hours after the onset of induction. The average time to obtain labor is 6:05 p.m., faster in multiparous ($p=0.003$). The caesarean section rate is similar to the national average but higher among primiparous (30.9% vs 5.2%, $p<0.001$, $OR=1.65$, $95\% CI [1.24-2.21]$), probably because the triggering share for ARCF is higher important. No influence on fetal morbidity and mortality was found.

Conclusion

The start of labor requires a minimum average delay of 12 hours following the start of the induction according to parity. Induction of labor with Angusta® led to a significant modification of 3 cervical criteria: length, consistency and dilation, regardless of parity, without an increased risk of cesarean section, in particular in multiparous.

Keywords: Oral misoprostol, Induction of labour, Bishop, Fetal and néonatal outcome and morbidity.