

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



**ETUDE PILOTE CONCERNANT L'UTILISATION DE LA  
FORME DILUEE DU MISOPROSTOL PAR VOIE  
VAGINALE POUR LE DECLENCHEMENT ARTIFICIEL  
DU TRAVAIL DES GROSSESSES VIVANTES A TERME  
(A PROPOS DE 101 CAS )**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur BOUSFIHA NAJOUA**  
née le 04 Novembre 1981 à Meknès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : Gynécologie Obstétrique**

**Sous la direction de :**  
**Professeur BOUCHIKHI CHEHRAZED**

Juin 2012

# PLAN :

I. Introduction :	3
II. Modalités de l'étude et résultats :	3
A. Modalités de l'étude :	3
1. Type de l'étude :	3
2. Population de l'étude :	3
B. Résultats :	5
1. Etude descriptive :	5
2. Etude analytique univariée :	13
III. Revue de la littérature et discussion des résultats :	15
A. Rappel sur le déclenchement du travail à terme:	15
1. Définition et généralités :	15
2. Indications :	15
2.1. Déclenchement d'indication médicale :	15
2.2. Déclenchement d'opportunité :	16
2.3. Accouchement rendez -vous ou à date fixe:	17
3. Contre indications du déclenchement :	17
3.1. Contre indications absolues :	17
3.2. Contre indications relatives :	18
B. Méthodes :	18
1. Méthodes non médicamenteuses :	18
2. Méthodes médicamenteuses :	22
2.1. Ocytocine :	22
2.2. Prostaglandines :	23
i. Prostaglandines E2 :	24
ii. Misoprostol : prostaglandine de synthèse :	26

a. Identification de la molécule : .....	26
b. Forme galénique : .....	26
c. Mécanisme d'action au niveau du tractus génital :.....	27
d. Voies et modalités d'administration : .....	29
e. Indications d'utilisation du Misoprostol : .....	36
f. Contre indications du misoprostol : .....	36
g. Effets secondaires et complications : .....	37
h. Indications particulières : .....	42
IV. Conclusion .....	46
Annexes : .....	47

## I. Introduction :

Le déclenchement du travail à terme est de plus en plus pratiqué. Plusieurs molécules peuvent être utilisées. Le misoprostol (prostaglandines de synthèse) est un produit largement utilisé sans pour autant disposer d'une autorisation de mise en marché (AMM) pour cette indication.

Notre étude, a porté sur l'utilisation diluée de cette molécule par voie vaginale en vue de déclenchement des grossesses à terme avec fœtus vivant.

Le choix de cette forme diluée s'explique par le souci d'éviter les erreurs de dosage liées au conditionnement du produit en forme de comprimé non sécable.

## II. Modalités de l'étude et résultats :

### A. Modalités de l'étude :

#### 1. Type de l'étude :

Etude prospective, descriptive et analytique de tous les cas ayant eu un déclenchement des grossesses à terme vivantes selon le protocole de l'étude, au Service de gynécologie obstétrique I, sur une période de 02 ans, s'étalant de Septembre 2009 à Septembre 2011.

#### 2. Population de l'étude :

##### a) Critères d'inclusion :

Ont été éligibles à l'étude, toutes les patientes ayant une grossesse monofoetale vivante, à terme  $\geq$  36 semaines d'aménorrhées en présentation céphalique pour lesquelles un déclenchement du travail a été décidé.

##### b) Critères d'exclusion :

Ont été exclues de l'étude, toutes les patientes présentant une grossesse multiple, utérus cicatriciel, prématurité, souffrance fœtale aigue, mort fœtale in

utero, présentation non céphalique, bassin limite ou chirurgical ainsi que toutes les autres contre indications à l'accouchement par voie basse.

c) Définition du protocole :

Un demi comprimé de Misoprostol soit 100 µg est dilué dans 4 cc de sérum salé, dans une seringue de 5cc, le tout est agité jusqu'à homogénéisation.

La patiente est mise en position gynécologique, le speculum est mis en place.

On injecte 1cc de la dilution correspondant à 25 µg, dans le cul de sac vaginal postérieur, toutes les 6H pendant 3 fois le premier jour. En l'absence de réponse, le protocole est renouvelé après une fenêtre thérapeutique de 24H.

L'échec du déclenchement est défini par le non passage à la phase active du travail 6 heures après la dernière, soit la 6ème, pose du Misoprostol.

Une perfusion d'ocytocine est mise en place en cas de besoin après amélioration du Bishop.

d) Recueil des données :

Les données des patientes ont été recueillies de façon prospective sur une fiche d'exploitation :

e) Analyse statistique :

Toutes les données de ces patientes ont été saisies sur Excel, et analysées par le logiciel Epi info 2011.

Une description de toutes les variables a été réalisée. Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne +/- écart type (ET) ou de pourcentage. Les variables continues ont été analysées par le test de Student, et les variables numériques ont été comparées en utilisant le  $X^2$  ou le test de Fisher exact. Un résultat est considéré significatif si  $p < 0,05$ .

## B. Résultats :

### 1. Etude descriptive :

-Le nombre de patientes : 101 patientes

-L'Age moyen des patientes est de : 26.96 ans +/- 5.1 [18 - 43 ans]

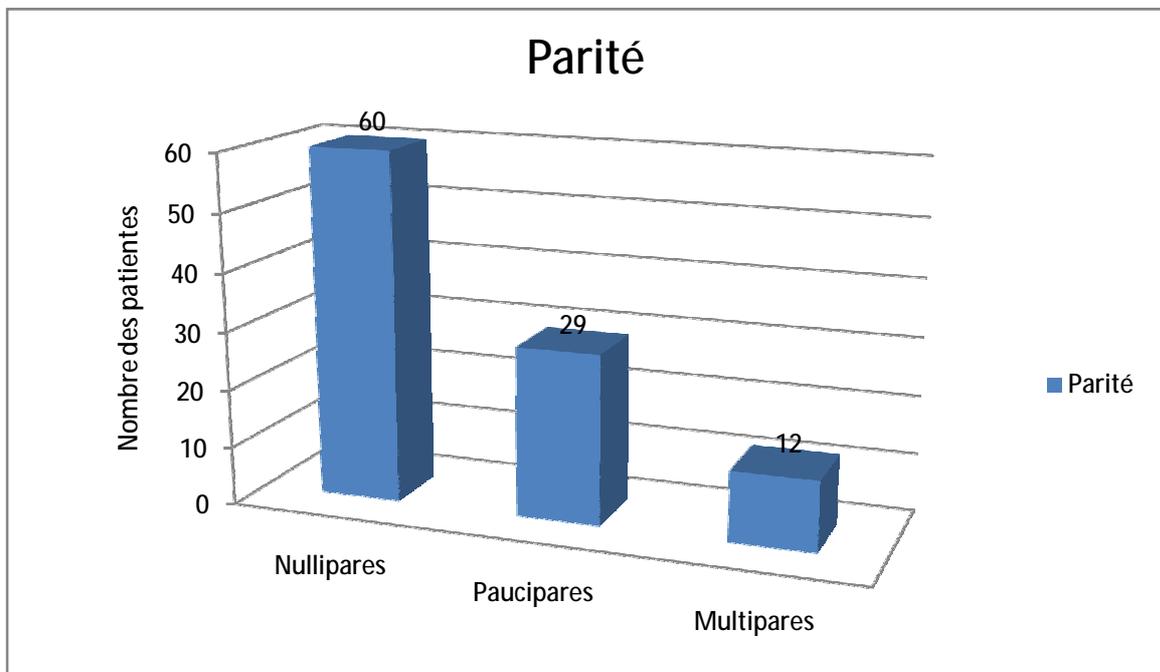
-Geste : 1.93 [1-6]

-Parité : 0.78 [0-5]

§ Nullipares : 60 (59.4%)

§ Paucipares : 29 (28.7%)

§ Multipares : 12 (11.88%)



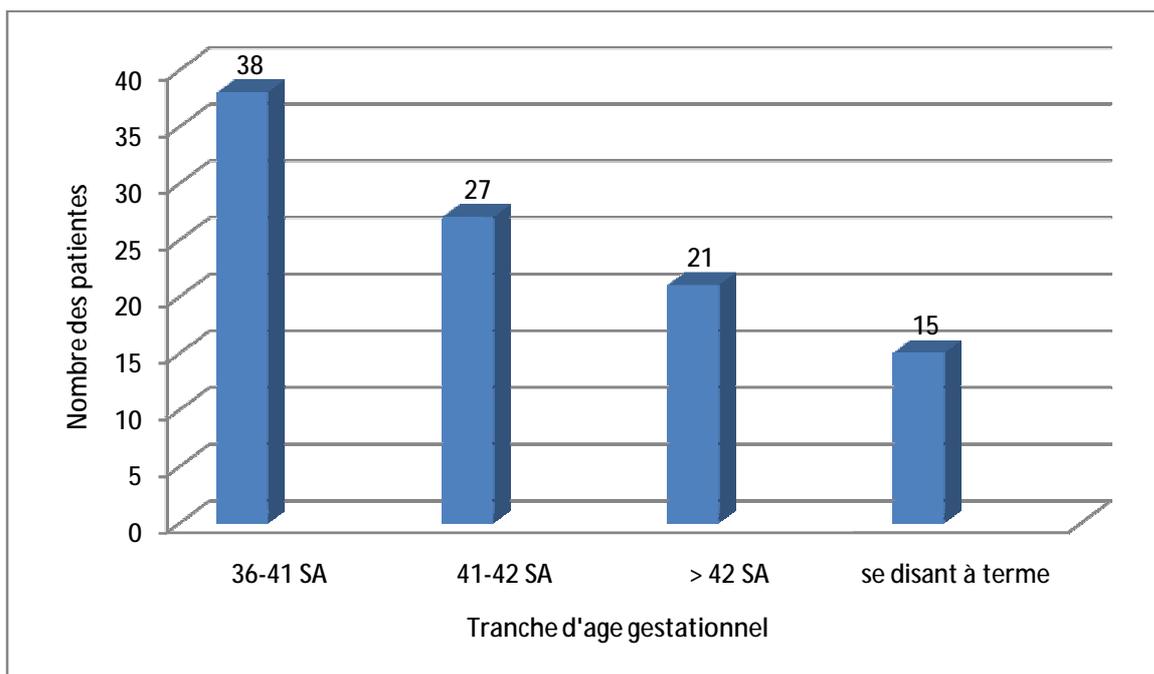
-Age gestationnel :

§ 36-41 SA : 38 (37.6%)

§ 41-42 SA : 27 (26.7%)

§ >42SA : 21 (20.8%)

§ Patiente se disant à terme : 15 (14.9%)

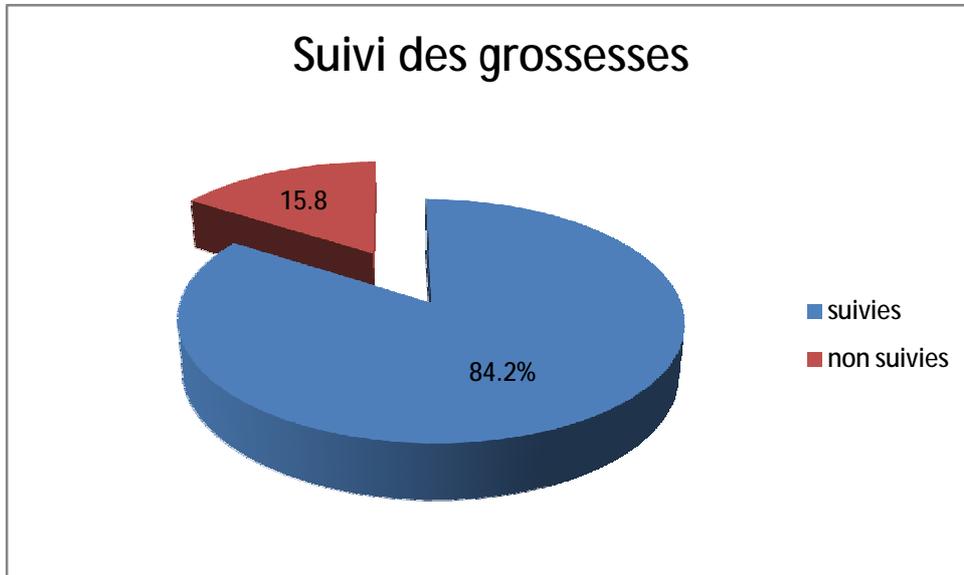


-Suivi des grossesses :

Grossesses suivies :

§ Oui : 85(84.2%)

§ Non : 16(15.8%)

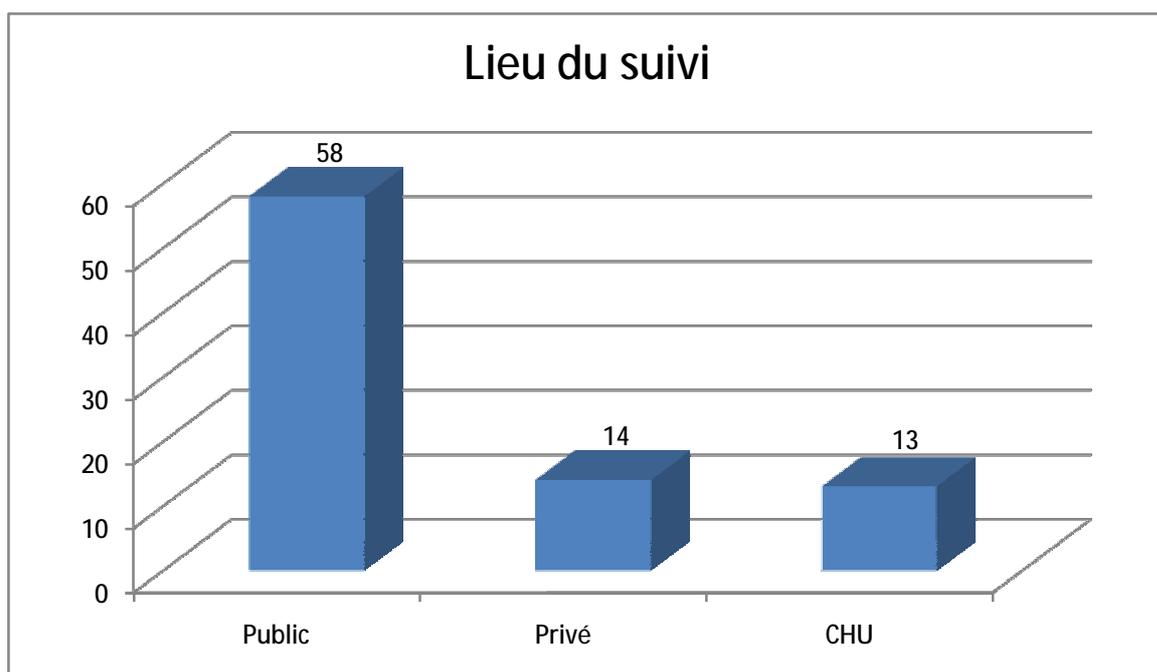


-Lieu du suivi :

§ Structure publique : 58 (68.2%)

§ Structure privé : 14 (16.5%)

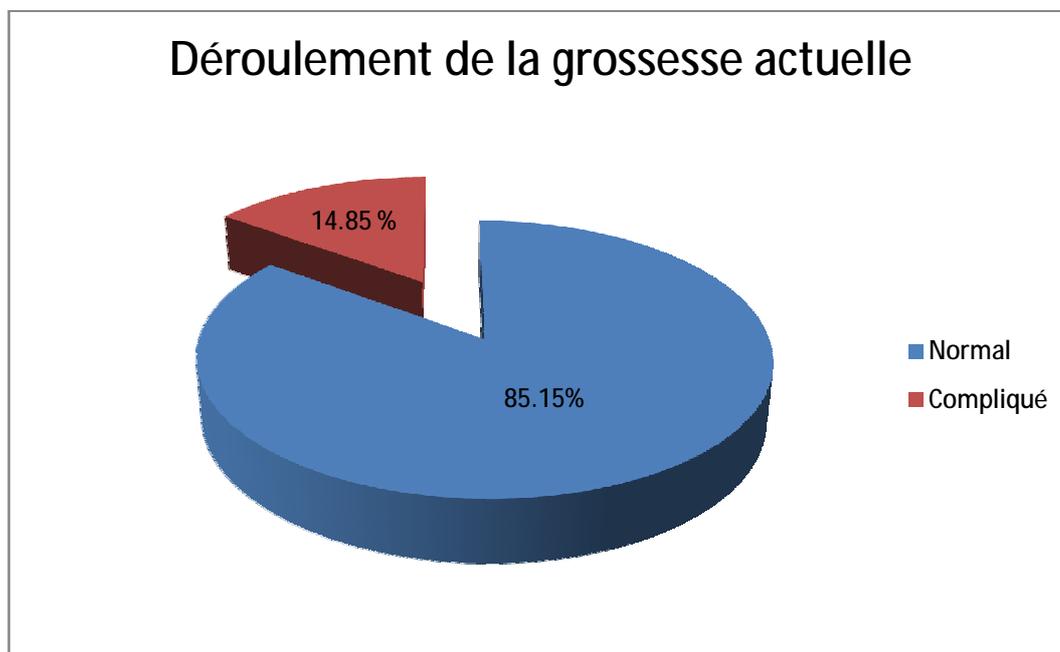
§ Centre hospitalier universitaire (CHU) : 13 (12.9%)



-Déroulement des grossesses actuelles :

§ Normal : 86 (85.15%)

§ Compliqué : 15 (14.85 %)



-Les indications de déclenchement étaient les suivantes:

§ Grossesse prolongée : 48

§ Ruptures prématurées des membranes (RPM) : 38

§ Diabète gestationnel : 1

§ Oligoamnios : 2

§ Pré éclampsie : 5

§ Autres :

- Allo immunisation : 2

- Aggravation des lésions herpétiformes : 1

- Thrombose veineuse profonde : 1

- Cancer du sein : 1

- Hydramnios modéré : 1

- Anencéphalie : 1

-Examen à l'admission :

Le poids moyen de nos patientes : 72.7 kg (54 - 98 Kg)

La taille moyenne : 161.97 cm (148 - 174 cm)

La hauteur utérine moyenne : 30.1 cm (27-34 cm)

L'évaluation de la présence des contractions utérines distingue:

§ Patiente en travail : 88 (87.1%)

§ Patiente en dehors du travail : 13 (12.9%)

- les BCF sont positifs et réguliers chez toutes nos patientes

- Bishop à l'admission :

§ 0 : 39 (38.6%)

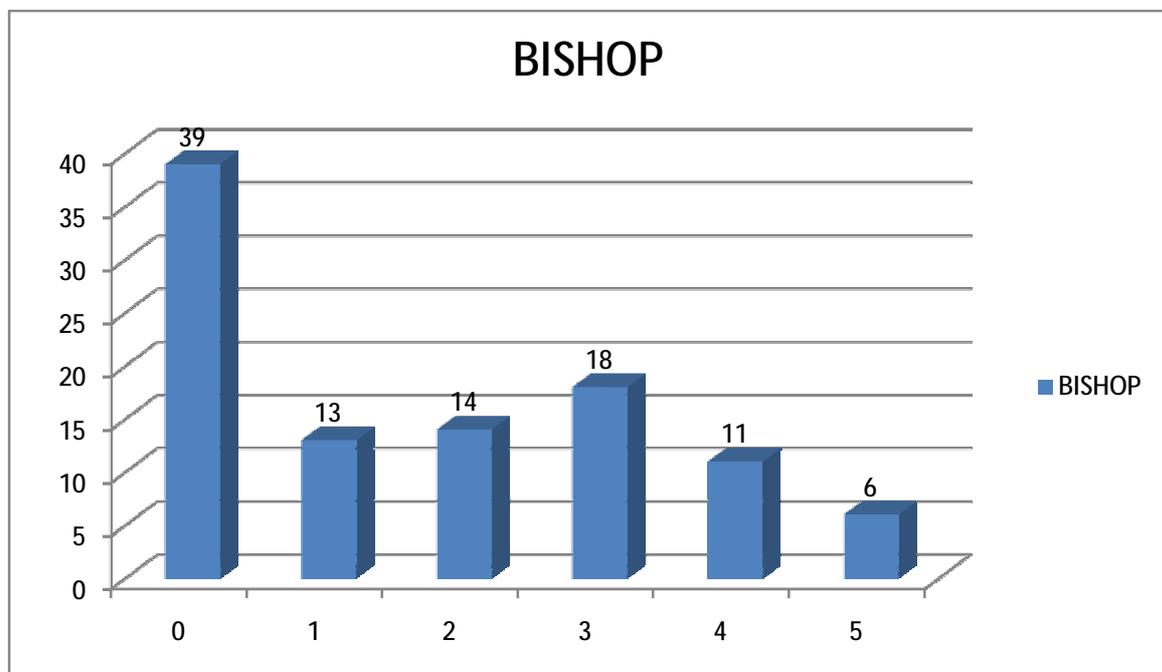
§ 1 : 13 (12.9%)

§ 2 : 14 (13.9%)

§ 3 : 18 (17.8%)

§ 4 : 11 (10.9%)

§ 5 : 6 (5.9%)



-Poche des eaux (PDE) :

§ Intacte : 63 (62.4%)

§ Rompue : 38 (37.6%)

-Examen du bassin :

§ Bassin cliniquement normal : 100

§ Bassin cliniquement suspect : 1

-Scano-pelvimétrie a été réalisée chez toutes les patientes primipares ainsi que les paucipares dont le bassin n'avait pas fait sa preuve (accouchement laborieux ou prématuré). Le déclenchement n'a lieu, que si la scanno-pelvimétrie est normale.

-L'échographie obstétricale : Réalisée chez toutes les patientes

§ Malformation : 1 (Anencéphalie)

§ Estimation poids fœtale moyenne : 3294 (avec des extrêmes entre 2000- 3883 g)

§ Présentation céphalique : toutes les patientes

-L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) a été réalisée systématiquement avant le déclenchement. Il était oscillant et réactif chez toutes les patientes.

-Nombre moyen de pose : 2.16 (+/- 1.19)

-Nombre de déclenchement : (trois poses à 6h d'intervalle)

§ 1 : 92 (91.08 %)

§ 2 : 9 (8 .9%) (Après fenêtre thérapeutique)

-Nombres de pose :

Poses	Nombres des patientes	%
1	32	31.7
2	38	37.6
3	23	22.8
4	2	2
5	2	2
6	4	4

-Modifications cervicales :

§ Oui : 89 (88.1%)

§ Non : 12 (11.9%)

-Délai d'apparition des modifications cervicales par rapport à la première pose : 8.7 Heures +/- (0 – 61h)

-Délai d'accouchement : 18.44 h +/- 13H (4 – 68 h)

-Utilisation d'ocytocine :

§ Oui : 38 (37.62%)

§ Non : 63 (62.37%)

-Cause d'utilisation de d'ocytocine :

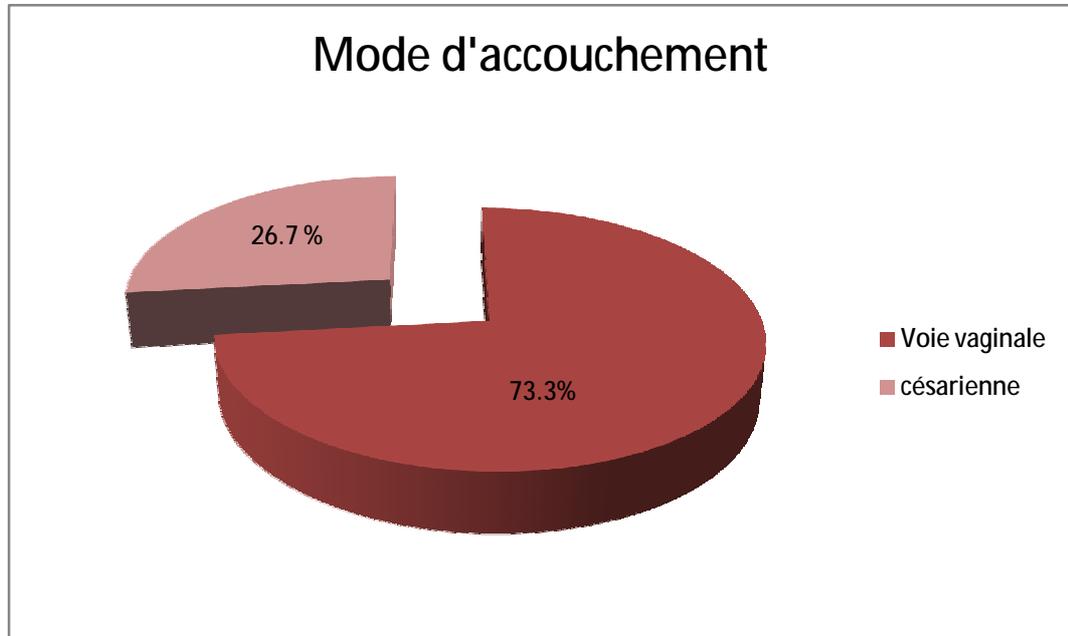
§ Hypocinésie : 35 (94.6%)

§ Stagnation de la dilatation : 2 (5.4%)

-Mode d'accouchement :

§ Voie basse : 74 (73.3%)

§ Voie haute : 27 (26.7%)



-Indications des voies hautes :

§ Echec de déclenchement : 2 (1.9%)

§ Suspicion de souffrance fœtale aigue: 3 (11.1%)

§ RPM>24h : 12 (44.4%)

§ Anomalie des contractions utérines sans souffrance fœtale aigue (hypercinésie) : 1 (3.7%)

§ Autres : 9 (33.3 %)

- Chorioamniotite : 1

- Défaut d'engagement à dilatation complète

- Oligoamnios : 2 (apparu au cours de la surveillance d'une grossesse prolongée après 1er déclenchement)

- Echec d'activation : 1

- Refus de la patiente de continuer le déclenchement : 2

- Grossesse prolongée > 42SA : nous avons opté pour 1 déclenchement soit 3 poses. Vu l'âge gestationnel nous n'avons pas continué les modalités du protocole.

-Complications :

§ Anomalie des contractions utérines : 1(1.01%)

§ Vomissement : 1 (1.01%)

§ Rupture utérine : 0

-Etat du nouveau né :

§ Apgar : 10 /10 chez toutes nos patientes

§ Réanimation néonatale et hospitalisation en unité de soins

intensifs : aucun cas

## 2. Etude analytique univariée :

-Nombre de pose en fonction du bishop initial:

Le nombre de pose est inversement proportionnel au score de bishop.

(p=0.0002)

-Nombre de pose en fonction de la parité :

Le nombre de pose en fonction de la parité a été analysé, les résultats sont non significatifs.

-Délai d'accouchement en fonction de la parité était en moyenne pour :

Nullipares : 19h

Paucipares : 19h

Multipares : 12h

L'analyse statistique montre que le délai d'accouchement dépend de la parité. [p= 0.04 (significatif)]

-Délai d'accouchement en fonction du bishop initial :

§ 0 - 1 : 22.5h (+ - 15h)

§ 2 - 3 : 16.4 (+ - 9.5h)

§ 4 - 5 : 11.2h (+ - 5.7h)

Le délai d'accouchement se réduit avec l'amélioration du bishop initial.

[p= 0.006 (significatif)]

-Relation entre l'utilisation d'ocytocine et la parité :

L'utilisation d'ocytocine en fonction de la parité a été étudiée. L'analyse a démontrée que la relation est non significative avec un p= 0.63.

-Relation utilisation d'ocytocine - Bishop initial :

L'analyse a démontré que la nécessité d'utilisation de l'ocytocine n'avait pas de relation avec le bishop initial. (p= 0.40)

-Relation utilisation d'ocytocine - nombre de poses :

Le recours à l'ocytocine a été plus important chez les patientes ayant bénéficié de moins de trois poses et cela de manière significative (p=0.05).

-Relation entre le nombre de pose et le mode d'accouchement :

Le nombre moyen de pose est plus élevé dans le groupe accouchement par voie haute (2.6) versus le groupe voie basse (2.0). L'augmentation du nombre de pose pourrait être un facteur prédictif de l'échec du déclenchement (p=0.03)

### III. Revue de la littérature et discussion des résultats :

#### A. Rappel sur le déclenchement du travail à terme [1]:

##### 1. Définition et généralités :

Le déclenchement artificiel du travail est par définition, une intervention médicale qui consiste à induire le travail avant que la nature l'est effectuée spontanément. Il convient de distinguer d'une part l'induction envisagée peu avant le terme de la grossesse pour des motifs de convenance (accouchement sur rendez-vous ou accouchement programmé) et d'autre part l'induction thérapeutique réalisée à terme ou le plus souvent avant terme sur indication médicale. Schématiquement, on peut classer les indications de l'induction artificielle du travail en trois groupes :

- le déclenchement d'indication médicale lorsque la poursuite de la grossesse risque de nuire à la santé de la mère ou de l'enfant ;
- le déclenchement d'opportunité ;
- l'accouchement à date fixe.

##### 2. Indications :

###### 2.1. Déclenchement d'indication médicale :

###### a) Indications dans l'intérêt fœtal :

Elles sont représentées par les cas où la continuation de la grossesse risque d'entraîner une souffrance ou une complication fœtale :

- La rupture prématurée des membranes qui expose au risque d'infection néonatale, lorsque le temps de latence dépasse 24 heures ;
- La grossesse prolongée ;
- Le retard de croissance intra utérin ;
- Le diabète ;
- Le risque de souffrance fœtale, détecté par la perturbation d'un des éléments de surveillance de la vitalité fœtale au cours des grossesses

pathologiques. Dans ces cas, le choix de la méthode dépend avant tout des conditions mécaniques et du délai dans lequel la naissance est souhaitée.

b) Indications dans l'intérêt maternel :

Les indications dans l'intérêt maternel sont relativement rares :

-Certaines cardiopathies, s'accompagnant de troubles fonctionnels graves, les cancers du sein... peuvent conduire à hâter l'issue de la grossesse.

-La mort du fœtus in utero représente une indication de déclenchement à cause du risque de complication maternelle (coagulopathie) et du traumatisme psychologique que peut entraîner la rétention du fœtus mort. Dans le même ordre d'idée, on peut hâter l'expulsion d'un enfant qui présente une malformation grave dont le diagnostic est évident et certain, telle qu'une anencéphalie, pour soulager l'état psychologique de la mère. Dans ces deux cas, le déclenchement doit être entrepris sans risque pour la mère.

c) Indications dans l'intérêt fœtal et maternel :

Les syndromes vasculo-rénaux constituent une indication tant maternelle que fœtale.

En pratique, le terme dépassé, les syndromes vasculo-rénaux et la rupture prématurée des membranes représentent les indications médicales les plus fréquentes du déclenchement du travail.

2.2. Déclenchement d'opportunité :

Il s'agit le plus souvent d'une induction du travail qui n'est pas entièrement motivée par une indication médicale : telle la patiente qui dépasse la date du terme théorique de quelques jours par exemple. Dans ces conditions, le déclenchement ne sera entrepris que si les conditions mécaniques sont suffisamment favorables, après maturation du col éventuellement, pour prévoir un travail sans risque.

### 2.3. Accouchement rendez-vous ou à date fixe [2]:

Cette indication permet de programmer l'accouchement dans des délais tels que tout le personnel complet puisse être disponible. L'indication ne peut ressortir que d'une décision conjointe de l'accoucheur et de la patiente. Les patientes doivent alors être convoquées à plusieurs reprises pour permettre l'appréciation de l'état du col utérin, et le déclenchement ne sera décidé que lorsque le score cervical est très favorable pour éviter les échecs et les complications.

### 3. Contre indications du déclenchement :

On peut distinguer les contre-indications absolues et les contre-indications relatives.

#### 3.1. Contre indications absolues :

##### a) Contre indications à l'accouchement par voie basse :

Une cause maternelle, fœtale ou ovulaire impose la césarienne prophylactique. Une étude soigneuse de la confrontation céphalo-pelvienne (avec éventuellement pelvimétrie et échographie) est obligatoire avant toute décision de déclenchement.

##### b) La prématurité

Avant toute induction du travail, il faut éliminer une erreur d'âge gestationnel. Ce problème tend à disparaître actuellement, car toutes les patientes devraient avoir une échographie de datation du premier trimestre.

Si certaines conditions pathologiques imposent l'interruption de grossesse avant 36 semaines, la grande fragilité du fœtus avant cette date fera souvent préférer la césarienne prophylactique au déclenchement artificiel du travail, notamment avant 34 semaines [1].

##### c) Souffrance fœtale aigue :

Elle nécessite une césarienne en urgence.

### 3.2. Contre indications relatives :

Certaines sont liées à une technique de déclenchement.

- Contre-indication à l'emploi d'utérotoniques : fragilité utérine (utérus cicatriciel, grande multipartié, grossesse multiple...).
- Contre-indication à l'amniotomie : présentation non céphalique et non fixée.
- Contre-indication à l'usage des prostaglandines : sujet allergique aux prostaglandines, asthme, bronchite spasmodique, glaucome, insuffisance cardiaque, pathologie vasculaire (coronarienne), hypertension artérielle sévère.

## B. Méthodes :

### 1. Méthodes non médicamenteuses :

#### 1.1. La stimulation mammaire :

C'est la méthode la plus ancienne. Sa pratique remonte au temps de la préhistoire. D'après les récits d'Hippocrate, on retrouve deux indications : la patiente qui n'accouchait pas se voyait prêter un nourrisson ou encore en cas d'hypocinésie utérine après la naissance du premier jumeau, ce dernier stimulait l'accouchement du second [3]. Cette technique présente un certain nombre d'intérêt :

- Elle est inoffensive et produit un travail physiologique.
- Elle rend service dans le cas où l'ocytocine serait contre-indiquée (grande multiparité, utérus cicatriciel, grossesse gémellaire etc..) ;
- Elle procure une lactation plus efficace ;
- On note une absence d'engorgement mammaire dont le mécanisme est inexpliqué dans les suites chez ces patientes [4].

Les données existantes sont contradictoires et insuffisantes pour recommander ces méthodes pour déclencher le travail à terme. (NP3)

### 1.2. L'activité sexuelle :

La question de la relation entre l'activité sexuelle et le déclenchement du travail revient régulièrement chez les patientes. Les études de bonne méthodologie sont rares expliquant que le débat ne semble pas être tranché dans l'esprit des professionnels.

Les données existantes concernant l'activité sexuelle, sont contradictoires et insuffisantes pour la recommander pour déclencher le travail à terme (NP3).

### 1.3. Décollement des membranes [5]:

Il s'agit d'un décollement digital du pôle inférieur de l'œuf ayant pour effet supposé – par des actions mécaniques et biochimiques conjuguées – la libération d'endoprostaglandines locales. Il s'agit d'une procédure permettant, dans un certain nombre de cas, d'éviter le déclenchement pour grossesse prolongée ou terme dépassé. La plupart des études évaluent le décollement des membranes entre 37 à 38 SA et 40 SA et 6 jours, pour raccourcir la durée de la grossesse et faciliter la mise en marche du travail spontané sans avoir à recourir au déclenchement du travail au-delà de 41 SA.

Une méta-analyse sur le sujet porte sur 22 essais et près de 2800 femmes, dont la plupart compare le décollement des membranes à l'abstention, et plus rarement aux prostaglandines (trois essais) et à l'ocytocine (deux essais) [6]. Cette procédure éventuellement répétitive n'augmente pas le taux de césarienne comparé à l'expectative (RR 0,90, 95 % CI 0,70–1,15), réduirait de 41 % le recours au déclenchement pour terme (41 SA) (RR 0,59, 95 % CI 0,46–0,74) et de 72 % pour terme dépassé (42 SA) (RR 0,28, 95 % CI 0,15–0,50). Le décollement des membranes ne laisse que 3 % des patientes qui n'ont pas accouché à 42 SA contre 12 % pour

celles qui n'ont pas eu cette procédure. Il faut faire un décollement des membranes à huit femmes pour éviter un déclenchement pour terme dépassé (41+6 SA). La crainte théorique du risque de rupture des membranes n'est pas retrouvée sur 10 essais regroupant 1525 patientes (RR 1,14, 95 % CI 0,89–1,45), ni l'augmentation du risque infectieux maternel (RR 1,05, 95 % CI 0,68–1,65) ou néonatal (RR 0,92, 95 % CI 0,30–2,82).

Le décollement des membranes permet de diminuer de près de 30 % le nombre de patientes qui n'ont pas accouché dans la semaine qui suit la procédure (RR 0,71, 95 % CI 0,65–0,78), soit 46 % des patientes n'ont pas accouché dans la semaine suivant le décollement contre 63 % des patientes qui ne l'ont pas eu ( $p < 0,05$ ).

Les effets secondaires du décollement sont plus fréquents comme les contractions inefficaces non suivies de mise en travail (RR 3,20, 95 % CI 1,63, 6,28), les douleurs ou l'inconfort qui en résultent (RR 2,83, 95 % CI, 2,03–3,96) ou encore l'existence de métrorragies (RR 1,75, 95 % CI 1,08–2,83).

Cette méta-analyse regroupe des essais dont les effectifs restent toutefois assez faibles pour chacun d'entre eux et dont la méthodologie est hétérogène (âge gestationnel du décollement, répétition des gestes et fréquence des procédures, homogénéité des protocoles, groupe témoin, parité, score de Bishop...).

Au total, le décollement des membranes peut réduire la durée de la grossesse par une augmentation du nombre de patientes entrant en travail spontanément dans la semaine suivant le décollement (NP2). Comparé à l'expectative, il n'augmente pas le taux de césarienne (NP1) et réduit le recours au déclenchement de 41 % à 41+0 SA et de 72 % à 42+0 SA (NP2). Il n'augmente ni le risque de rupture des membranes, ni les risques infectieux maternel et néonatal (NP2), mais ses désagréments (contractions, métrorragies, douleurs) doivent être

clairement exposés et acceptés avant son éventuelle réalisation. Compte tenu de ses inconvénients, le décollement des membranes ne doit pas être réalisé lors d'un examen systématique sans information et sans accord préalable de la patiente. Cette procédure est recommandée par les canadiens avec l'information préalable qui en découle [7]

#### 1.4 Sonde de foley :

Parmi les moyens mécaniques, la méthode qui a été le plus évaluée est la sonde de Foley. Les premières publications relatant son intérêt datent de 1967 [8]. L'intérêt du rôle mécanique de la sonde dans le déclenchement du travail est lié à son coût, et à l'absence d'effets secondaires pharmacologiques attendus.

Une méta-analyse focalisée sur les études récentes comparant la sonde Foley et les PG vaginales ou intracervicales au troisième trimestre [9] a confirmé la capacité de la sonde à modifier le col et à déclencher le travail avec moins d'hyperstimulation utérine sans augmenter le taux de césariennes. Les effectifs des différentes études restent faibles, et les objectifs principaux sont variables allant de la naissance dans les 24 heures, le taux de césarienne, ou encore la simple modification du score de Bishop.

Si le caractère sécuritaire de la méthode est souligné dans certaines méta-analyses, des effets secondaires sont tout de même rapportés. On peut ainsi noter que des complications maternelles sont rapportées jusqu'à 8,8 % dans une étude rétrospective portant sur 1083 femmes nécessitant alors le retrait de la sonde. Les complications rapportées sont un épisode fébrile dans 3 % des cas, un ERCF pathologique dans 2 % des cas, des métrorragies dans 1,8 % des cas et des douleurs dans 1,3 % des cas et enfin des versions de présentations de céphalique à siège dans 1,3 % des cas [10].

En comparant la sonde de Foley au misoprostol vaginal (doses à 25 ou 50 µg), on retrouve neuf études (1603 patientes) dans une méta-analyse récente de 2011 [11]. Le délai « induction-accouchement » est comparable dans les deux groupes ( $p = 0,24$ ), un taux de césarienne comparable (RR 0,99 ; 95 % CI 0,77–1,28) ainsi que le risque de chorioamniotite identique (RR 1,13 ; 95 % CI 0,61–2,09). Sans surprise le Misoprostol provoque plus d'hypertonies ou d'hypercynésies utérines (RR 2,8 ; 95 % CI 1,4–5,8).

Au total, la sonde de Foley est un moyen mécanique efficace pour déclencher le travail avec moins d'hyperstimulations utérines que les prostaglandines, sans augmentation du taux de césariennes (NP1). Toutefois, comme le risque infectieux pourrait être augmenté, cette technique nécessite une évaluation plus robuste avant une pratique généralisée (NP2) [12].

## 2. Méthodes médicamenteuses :

### 2.1. Ocytocine :

L'ocytocine en association à l'amniotomie pour le déclenchement du travail est d'autant plus utilisée que le col est jugé favorable (Bishop  $\geq 6$ ) [13]. Lorsque le col est défavorable (cinq études seulement portant sur 323 patientes), l'ocytocine n'est plus la molécule de choix car comparée aux PGE2 vaginales, elle augmente le nombre de femmes dont le col est inchangé après 12 à 24 heures, soit 23,8 % contre 9,2 % pour PGE2 (RR 2,42, 95 % CI 1,43–4,09) [14]. La HAS en s'appuyant sur les données des experts du NICE 2001 [15], d'une méta-analyse [16] et d'un essai randomisé [17] a analysé l'utilisation de l'ocytocine dans le déclenchement du travail. Cette molécule reste le traitement de référence des utéro-toniques en raison de son ancienneté [18], de l'habitude des équipes pour son utilisation aisée et la demi-vie courte permettant un arrêt rapide du produit. En 2009, une méta-analyse incluant 61 essais et 12 819 patientes confirme sans surprise l'efficacité de

l'ocytocine par rapport au placebo ou à l'expectative pour déclencher l'accouchement, avec une diminution du nombre de patientes n'ayant pas accouché dans les 24 heures (RR 0,16, 95 % CI 0,10-0,25) [14]. La dose nécessaire d'ocytocine doit être adaptée de manière individuelle afin d'obtenir une bonne dynamique utérine sans hypertonie préjudiciable. La maîtrise des doses d'administration de l'ocytocine les plus faibles pour obtenir une efficacité optimale est logique, et l'existence d'un protocole écrit – par comparaison à l'absence de protocole – permet une réduction globale des doses injectées ( $11,4 \pm 6,1$  mU/min versus  $13,8 \pm 6,3$  mU/min,  $p < 0,05$ ) sans augmentation de la durée du travail [19] and [20].

Au total, l'ocytocine est actuellement la méthode de référence pour le déclenchement du travail sur col favorable à 41 SA et au-delà (NP1). En cas de col défavorable (score de Bishop  $\leq 5$ ), l'ocytocine permet également de déclencher le travail mais n'est plus la molécule de choix de première intention (NP1)[12].

## 2.2. Prostaglandines :

Les prostaglandines sont des substances naturelles qui ont des propriétés particulièrement vasodépressives et contractiles. Elles se rencontrent particulièrement dans les liquides séminal, menstruel, amniotique et dans le placenta, la décidua et les poumons.

Les prostaglandines sont des acides gras non saturés et oxygénés à 20 carbones contenant un noyau cyclopentane.

Il existe quatre groupes majeurs de prostaglandine identifiés par les lettres A, B, E, F; chaque groupe correspond à un noyau structural particulier.

Les prostaglandines sont synthétisées sur le lieu où elles seront actives et ne sont pas stockées, leur durée de vie est très brève et elles sont détruites par une 15 hydroxy-deshydrogénase puis une réductase au niveau du poumon et du placenta [21].

Elles sont largement utilisées dans le déclenchement du travail grâce à leur effet maturant sur le col par la dégradation du collagène sous l'effet de divers enzymes (collagénase, élastases leucocytaires) et contracturant du muscle utérin par la mobilisation intracellulaire du calcium ce qui explique leur participation au système contractile des fibres musculaires lisses, il en résulte des effets secondaires sur le tractus gastro-intestinal : nausées, vomissements, diarrhée et sur l'appareil cardiovasculaire. Les molécules les plus utilisées dans le déclenchement du travail sont la prostaglandine E2 et le misoprostol.

i. Prostaglandines E2 :

Dans une méta-analyse qui rassemble 2616 patientes sur 28 essais [22], les PGE2 – comparées à l'expectative ou au placebo – sont efficaces sur la maturation du col et sur le pouvoir de favoriser l'entrée en travail (RR 6,43 CI 95 % 2,12–19,48). Cette procédure n'augmente pas le taux de césariennes (RR 0,80 CI 95 % ; 0,49–1,31), ni la morbidité périnatale jugée sur le score d'Apgar à cinq minutes de vie (RR 0,45 CI 95 %, 0,07–2,93) et sur le taux d'admission en soins intensifs pédiatriques qui n'est pas augmenté par l'utilisation des PGE2 vaginales (RR 0,32 CI 95 % 0,10–1,03).

Une autre méta-analyse du NICE 2008 (12 études randomisées et 1143 patientes) regroupant des essais comparant les PGE2 et l'expectative ou le placebo chez des femmes avec col défavorable [23] confirme leur efficacité sur la maturation du col en modifiant de façon significative le score de Bishop dans les 24 heures (RR 1,45, 95 % CI 1,16–1,86). On retrouve aussi une augmentation par quatre du risque d'hypertonie utérine par les PGE2 et ses répercussions potentielles sur le rythme cardiaque fœtal (RR 4,47, 95 % CI 2,01–9,93). L'utilisation des PGE2 vaginales permet toutefois d'éviter ou de diminuer les besoins secondaires en ocytocine de 28 % (RR 0,72, 95 % CI 0,61–0,85) et de diminuer la morbidité

périnatale en diminuant de 35 % les syndromes d'inhalation méconiale (RR 0,65, 95 % CI 0,47-0,89) sans augmentation des effets secondaires graves maternels (RR 0,97, 95 % CI 0,62-1,51) ni du taux de césariennes (RR 0,87, 95 % CI 0,75-1,02).

Dans une enquête multicentrique portant sur 1424 patientes issues de dix centres différents, on note que 11 % à 86 % des patientes reçoivent des doses supérieures aux doses recommandées par le NICE 2001, qui sont de 3 à 4 mg pour les gels de PGE2 vaginales selon que le col est jugé favorable ou non (avec une période de latence de six à huit heures entre deux applications) [24] and [25] sans pour autant présenter d'effets délétères. Ces études restent hétérogènes parce que les indications de déclenchement étaient variables, regroupant des causes maternelles ou fœtales et ne portant pas nécessairement sur les termes dépassés, incluant également un certain nombre de patientes avec utérus cicatriciels, et ne donnaient pas de façon exhaustive d'information sur les scores de Bishop.

Enfin, une méta-analyse déjà ancienne en 2001 composée de 11 essais randomisés contrôlés mais avec des effectifs faibles pour chaque étude, parfois très anciennes (avant 1980) et quel que soit le score de Bishop, cherchait à comparer l'ocytocine à l'amniotomie, l'ocytocine plus amniotomie avec les PGE2 [26]. Lorsque le col est jugé défavorable (414 patientes sur trois études), les résultats montraient une efficacité comparable sur le nombre de cols modifiés dans les 12 à 24 heures entre les deux groupes (ocytocine plus amniotomie versus PGE2) (RR 0,73, 95 % CI 0,47-1,12) avec un taux de césariennes comparable (106 patientes) (RR 0,98, 95 % CI 0,48-2,03). Cette analyse est souvent reprise dans la littérature mais repose sur des effectifs bien trop faibles et trop anciens, parité et évaluation cervicale non systématiquement identifiées, utérus parfois cicatriciel et utilisation des PGE2 non systématique dans le groupe PGE2 et sans homogénéité dans leur utilisation

(vaginale, cervicale, doses, répétitions) justifiant une absolue prudence sur la portée de cette méta-analyse.

Au total, les PGE2 vaginales en tampon ou en gel sont des méthodes efficaces pour déclencher le travail (NP1). Elles peuvent être utilisées pour déclencher le travail avec succès, que le col soit favorable ou non (NP1). En cas de conditions cervicales défavorables, les PGE2 permettent de diminuer le recours à l'ocytocine et d'en diminuer les doses requises (NP1). Le risque d'hypercinésie ou d'hypertonie est augmenté par les PGE2 ainsi celui d'anomalies du RCF qui peuvent en découler (NP1) [12].

En France, les prostaglandines E2 sont disponibles sous deux formes différentes : le gel de dinoprostone (Prostine®, 1 et 2 mg) et le tampon vaginal à diffusion progressive et continue de 10 mg de dinoprostone 10 (Propess®). La PGE2 intracervicale (Prepidil®) n'est plus utilisée ainsi que la dinoprostone intraveineuse. Au Maroc, ses formes sont non disponibles.

ii. Misoprostol : prostaglandine de synthèse :

a. Identification de la molécule :

Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1, sa formule chimique est « DIHYDROXY - 11 - ALPHA, 16 METHYL - 16 OXO - 9 PROSTENE - 13 EOATE - 1 DE METHYLE”

Il est commercialisé sous le nom de Cytotec® , c'est un médicament de la liste1. Cette liste comprend les médicaments dits toxiques qui peuvent provoquer des effets indésirables graves dose dépendants et qui nécessitent une surveillance médicale [27].

b. Forme galénique :

Le Misoprostol se présente sous forme de comprimés dosés à 200 µg sécables sur deux.

Certaines équipes utilisent le Misoprostol sous forme de gel ou encore de tampon à libération prolongée, préparés localement à partir du comprimé commercialisé. D'autres équipes l'utilisent de façon diluée dans du sérum [28].

Nous avons choisi ce dernier mode d'administration par voie vaginale pour mener notre étude.

c. Mécanisme d'action au niveau du tractus génital :

Ø Action sur l'utérus :

Il existe quatre sous-types de récepteurs à la PGE<sub>2</sub> : EP1, EP2, EP3 et EP4 [29]. EP1 et EP3 sont liés à la phospholipase C et aux canaux calciques. Leur activation augmente les concentrations de calcium intracellulaire et déclenche la contraction de la fibre musculaire lisse [29]. Les récepteurs EP2 et EP4 sont liés à l'adénylate cyclase, leur activation augmente les concentrations d'AMPc intracellulaire. L'augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc a pour conséquence l'activation de la protéine kinase A qui phosphoryle la kinase chaînes légères de myosine, la rendant ainsi inactive. La myosine ne peut alors être phosphorylée et l'interaction actine-myosine est impossible. Les récepteurs EP2 et EP4 sont donc responsables de la relaxation de la fibre musculaire lisse [29]. Les quatre sous-types de récepteurs sont présents dans le myomètre humain [30] et [31].

Le misoprostol est un agoniste non spécifique, tout comme la PGE<sub>2</sub>, des quatre sous-types de récepteurs à la PGE<sub>2</sub>, mais son affinité pour le récepteur EP3 (responsable de la contraction myométriale) est beaucoup plus importante que celle pour le récepteur EP4 qui est aussi impliqué dans la maturation cervicale [32] (contrairement à la PGE<sub>2</sub> qui a une affinité comparable pour les quatre récepteurs).

Le misoprostol est donc plus un agent contracturant que maturant.

L'effet du misoprostol sur la contractilité utérine a été bien étudié par Gemzell Danielsson et al. [33] ainsi que par Aronsson et al [34] : Après administration d'une dose unique de Misoprostol par voie orale, on remarque une augmentation du tonus utérin [34] et [35]. Mais l'obtention de contractions utérines régulières, nécessite des taux plasmatiques plus importants et donc des administrations orales répétées.

L'effet de l'administration d'une dose unique de Misoprostol par voie vaginale est initialement similaire à celui obtenu par voie orale : une augmentation du tonus utérin. Après 1 à 2 heures, des contractions régulières apparaissent et durent jusqu'à 4 heures plus tard [33].

Ceci peut expliquer la meilleure efficacité de la voie vaginale comparée à la voie orale [36] [37].

#### Ø Action sur le col utérin : [38]

Nombreuses études ont démontré l'effet du Misoprostol sur le col gravide. Le col utérin est constitué essentiellement de tissu conjonctif, les fibres musculaires lisses en constituent moins de 8%. Les mécanismes intervenant dans la maturation cervicale demeurent mal élucidés. Néanmoins, trois mécanismes biochimiques ont été impliqués :

- 1 / Diminution du contenu en collagène
- 2/ Augmentation de la solubilité du collagène
- 3/ Augmentation de la collagénolyse.

Il a été démontré que le Misoprostol a une action importante et directe sur le tissu conjonctif par désintégration et dissolution du collagène. [39] ; d'où sa large utilisation en cas de déclenchement sur col défavorable

#### d. Voies et modalités d'administration :

Les principales voies d'administration sont la voie orale, la voie sublinguale et la voie vaginale.

##### d.1. Choix de la voie d'administration :

Zieman et al., montrent qu'il existe plusieurs différences entre la voie vaginale et orale concernant la cinétique plasmatique du misoprostol (chez des patientes non gravides) [40]. Le maximum du pic plasmatique est obtenu 34 minutes après prise orale et 80 minutes après prise vaginale avec une intensité respective de 277 et 165 pg/ml. Par ailleurs, la concentration sérique reste élevée plus longtemps par voie vaginale [40].

Sur l'utérus gravide, une pression intra-utérine maximale de 80-90mmHg est obtenue au bout de 25 minutes et se maintient en plateau pendant une heure après administration orale de 400ug de misoprostol ( Dose administrée sur fœtus non vivant), elle est obtenue 45 minutes après l'administration vaginale de la même dose et persiste pendant 4 à 6 heures, la voie sublinguale est semblable à la voie vaginale. [41 ; 42]

On notera que l'utilisation d'une solution titrée à boire de misoprostol dissous [43] a été testée , et paraît plus sécurisante que la voie orale classique du moment qu'elle permet d'ajuster les doses administrées en fonction de la réponse utérine.

Dans l'état actuel des connaissances, la voie vaginale doit être aujourd'hui privilégiée, car c'est avec elle que l'évaluation est la plus poussée [44].

##### d.2. Choix de la dose administrée :

Une méta-analyse de Sanchez-Ramos permet la comparaison de l'issue de grossesse, ainsi que des anomalies contractiles entre Misoprostol 25 et 50 µg à partir de cinq études publiées avec utilisation de la dose 25 µg de misoprostol

(intervalle de pose de trois à six heures) (Tableau : 1) représentant près de 500 patientes dans chaque groupe [45]. Il retrouve un taux d'accouchement dans les 24 heures, inférieur avec 25 µg. En revanche, les anomalies contractiles sont significativement moindres avec 25 µg avec un taux d'hyperstimulation diminué de près de 25 %.

Récemment Has et al. ont comparé les deux doses (données toutes les quatre heures) en randomisant 114 patientes [46] ; les deux doses étaient préparées par le pharmacien et n'étaient pas distinguables par le clinicien. Si le taux d'accouchement dans les 24 heures est proche, le nombre de césariennes pour anomalie du RCF étaient significativement supérieur dans le groupe 50 µg, 29 contre 12 % dans le groupe 25 µg ( $p = 0,03$ ). Ces résultats sont d'autant plus intéressants que Ramsey et al. ont récemment montré, lors d'un essai randomisé, que le misoprostol à la dose de 50 µg/6 h générait significativement davantage d'anomalies contractiles et d'anomalies du RCF que la dinoprostone gel intracervical 0,5 mg/6 h ou que le dispositif de dinoprostone 10 mg [47].

Dans notre série, le taux d'accouchement dans les 24h est de 83.16% , le taux d'anomalies contractiles est de 3.7%. Ces résultats sont largement supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature (méta analyse de Sanchez-Ramos[45])

Tableau 1 : Méta-analyse de cinq essais comparant les doses de misoprostol 25 et 50 µg [45]

	25 µg (%)	50 µg (%)	ORMH (95 %IC)
Accouchement inférieur à 24 heures	56,1	62,9	0,68 (0,47–0,98)
Utilisation d'ocytocine	41,6	28,6	1,93 (1,44–2,59)
Hyperstimulation	4,4	9,3	0,44 (0,25–0,77)*
Tachysystolie	8,9	20,8	0,36 (0,24–0,53)
Césarienne pour anomalie du RCF	7,3	10,0	0,66 (0,39–1,14)
Score Apgar inférieur à 7 à cinq minutes	1,8	3,3	0,54 (0,22–1,28)
Hospitalisation en USI	7,1	11,1	0,60 (0,34–1,06)

#### d.3. Choix de l'intervalle de l'administration :

Un travail extrêmement minutieux de Wing permet de répondre à la question à partir de ses publications de 1995 à 1997 où elle a fait varier la dose et l'intervalle de pose du Misoprostol [48], [49], [50] and [51]. L'avantage de cette analyse est que la méthodologie est homogène pour l'ensemble des études. Il ressort que 25 µg/4 h a moins d'effets secondaires (moins de tachysystolie) et une efficacité comparable à la PGE2 (tableau :2) [51]. L'auteur a également évalué le misoprostol à la dose de 25 µg/6 h [50] : si les effets secondaires sont équivalents par rapport à 25 µg/4 h, le délai maturation–accouchement est supérieur  $1639 \pm 920$  versus  $1429 \pm 793$  minutes [48] et [49].

Le délai moyen d'accouchement dans notre série est de : 1106.4 min (+/- 780 min)

Tableau 2 : *Choix de la dose et de l'intervalle de pose à partir des essais de Wing comparant le misoprostol à la dinoprostone vaginale (même méthodologie sur les trois essais) [48], [49] and [51]*

	Produit	Accouchement vaginal inférieur à 24 heures	Hyperstimulation (%)	Tachysystolie (%)	Liquide méconial (%)
Wing 95 [48] 50 µg/3 h (n = 135)	Misoprostol	70,67	7,4	36,7	27,8
	PGE2	47,8 (p < 0,01)	3,0 (NS)	11,9 (p < 0,001)	10,5 (p < 0,05)
Wing 95 [49] 25 µg/3 h (n = 275)	Misoprostol	65,5	5,8	17,4	17,4
	PGE2	41,4 (p < 0,01)	2,2 (NS)	10,2 (p < 0,01)	13,9 (NS)
Wing 97 [51] 25 µg/4 h (n = 200)	Misoprostol	51,5	1,0	7,1	19,2
	PGE2	45,9 (NS)	4,1 (NS)	18,4 (p = 0,02)	13,4 (NS)

#### d.4. Misoprostol versus dinoprostone :

Hofmeyr a réalisé une méta-analyse comportant 70 essais randomisés ayant testé le misoprostol par voie vaginale contre différentes stratégies (placebo, ocytocine, dinoprostone, différentes doses de misoprostol) [52].

Le tableau : 3 reprend les principaux résultats sur la comparaison entre misoprostol et dinoprostone (gel vaginal et dispositif à libération prolongée) regroupant 25 essais soit 3651 patientes. Il existe une efficacité supérieure du misoprostol par rapport à la dinoprostone en termes de délai d'accouchement et de nombre d'accouchements dans les 24 heures. Cette efficacité s'accompagne, dans le groupe misoprostol, d'une augmentation des hypercinésies avec anomalies du RCF et du nombre de liquides méconiaux. Concernant le taux de césarienne, Hofmeyr

retrouve un taux comparable entre les deux méthodes. Les résultats néonataux sont comparables dans les deux groupes.

*Tableau 3 : Résultats de la méta-analyse de Hofmeyr (2005) sur les essais randomisés comparant le Misoprostol à la PGE2 par voie vaginale [52]*

	<i>Essais (n)</i>	<i>Patientes (n)</i>	<i>Misoprostol (%)</i>	<i>PGE2 (%)</i>	<i>RR [95 % IC]</i>
<i>Pas d'accouchement dans les 24 heures</i>	13	2906	38,0	47,8	0,80 [0,73–0,87]
<i>Hyperstimulation avec anomalies du RCF</i>	20	3121	6,2	3,3	2,04 [1,49–2,80]
<i>Liquide méconial pendant le travail</i>	12	2428	11,5	7,6	1,42 [1,11–1,81]
<i>Taux global de césarienne</i>	21	3484	20,7	22,9	0,97 [0,86–1,10]
<i>Score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes</i>	11	2436	2,8	2,7	0,99 [0,64–1,52]
<i>Admission en réanimation</i>	14	2809	7,4	6,1	1,19 [0,91–1,55]

d.5. Misoprostol 25 µg/4 h vaginal versus dinoprostone vaginale : les essais randomisés (tableau : 4)

Trois essais randomisés pertinents [51], [53] et [54] ont été publiés comparant le misoprostol 25 µg vaginal par quatre heures à la dinoprostone (deux essais avec le gel vaginal et un avec le dispositif intravaginal). Concernant la durée du déclenchement, le délai est significativement plus long avec le misoprostol dans l'essai de van Gemund et al. (681 patientes) [53] alors qu'il n'y a pas de différence pour Gregson et al. (268 patientes) [54] et une tendance non significative à un délai

plus court avec le misoprostol pour Wing et al. (200 patientes) [51]. La voie d'accouchement semble comparable pour les deux médicaments même si van Gemund retrouve une tendance à moins de césariennes dans le groupe misoprostol, 16 versus 21 %, RR = 0,8 (0,6–1,04). Concernant les effets secondaires, il pourrait exister un avantage en faveur du misoprostol. Pour van Gemund et al., si le taux de mauvaises issues (Apgar inférieur à 7 et/ou pH inférieur à 7,15) est comparable, le taux d'hospitalisation en USI est moindre dans le groupe misoprostol, 19 versus 26 %, RR = 0,7 (0,5–0,98). Gregson et al ont retrouvé un taux de tachysystolie de 14 % dans le groupe misoprostol et 19 % dans le groupe dinoprostone. Cette différence n'est cependant pas significative. Il en va de même pour le taux d'anomalies du RCF, respectivement de 18 et 22 % (NS). Wing et al retrouvent moins de tachysystolies dans le groupe misoprostol, 7,1 versus 18,4 %, RR = 0,52 (0,31–0,89) et moins d'anomalies du RCF 23,2 versus 35,7 %, RR = 0,73 (0,52–1,01). Par ailleurs, dans aucune étude n'est rencontrée de différence de taux d'hyperstimulation ou de taux de liquide méconial entre les deux médicaments.

Selon les trois essais randomisés publiés et récents, le misoprostol 25 µg vaginal semble proche de la dinoprostone vaginale en termes d'efficacité. En terme d'anomalies contractiles et/ou d'issue néonatale, il y a probablement un bénéfice à l'utilisation du misoprostol. Ce résultat est à confirmer par d'autres essais randomisés. [44]

Tableau 4 : Les essais randomisés comparant le misoprostol 25 µg/4 h vaginal à la dinoprostone vaginale [51][53] and [54]

( PGE2 utilisée est la Prostin E2® gel vaginal sauf en 1997 où il s'agit du Cervidil® (dispositif vaginal)).

	Produit	Accouchement vaginal < 24 heures (%)	Anomalie RCF (%)	Hyperstimulation (%)	Tachysystolie (%)	Liquide méconial (%)	Hospitalisation USI (%)
Wing 1997 (n = 200) [51]	Misoprostol	51,5	23,2	1,0	7,1	19,2	27,6
	PGE2	45,9 (NS)	35,7 (p = 0,05)	4,1 (NS)	18,4 (p = 0,02)	13,4 (NS)	30,3 (NS)
Gregson 2004 [54] (n = 268)	Misoprostol	69	18	1	14	16	1
	PGE2	68 (NS)	22 (NS)	3 (NS)	19 (NS)	13 (NS)	2 (NS)
van Gemund 2004 [53] (n = 681)	Misoprostol	48	-	8	-	14	19
	PGE2	59 (p = 0,006)	-	8 (NS)	-	13 (NS)	26 p = 0,04 )

e. Indications d'utilisation du Misoprostol :

Les principales indications thérapeutiques reconnues par la littérature sur l'utilisation du misoprostol sont : [55]

- La prévention des ulcérations gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Les fausses couches, l'interruption volontaire de la grossesse avant 9SA [42] et le déclenchement du travail sur fœtus vivant, sur fœtus malformé dans le cas où la grossesse n'a pas lieu d'être poursuivie et sur MFIU bien que le misoprostol n'a pas d'AMM en obstétrique [27].

f. Contre indications du misoprostol :

Peu de contre-indications au misoprostol sont décrites dans la littérature médicale : [55]

- Allergie connue au misoprostol ou à d'autres prostaglandines.
- Grossesse évolutive en raison de son fort effet contractile sur l'utérus, en plus de l'effet malformatif en cas de prise au premier trimestre dans son utilisation gastro-intestinale.
- Les contre indications obstétricales :
  - § Certaines sont absolues. Ce sont les contre indications à l'accouchement par voie basse telles que la disproportion foetopelvienne, souffrance fœtale, présentation transverse.
  - § D'autres sont relatives en rapport avec le risque de rupture utérine: utérus cicatriciel, présentation du siège, grossesse multiple, hydramnios, grande multiparité.

Dans notre structure, nous ne déclenchons pas Misoprostol sur un utérus cicatriciel, une présentation de siège et une surdistension utérine.

g. Effets secondaires et complications :

g.1. Maternels :

Ø Effets gastro-intestinaux :

Les effets secondaires sont essentiellement gastro-intestinaux dont la survenue est dose dépendante et moins fréquente après administration vaginale, ils sont à type de : nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale.

Dans notre série, une seule patiente soit 1.01% de l'ensemble de la population incluse, a présenté des vomissements suite à l'administration de la 2 ème dose du Misoprostol. Aucun cas de diarrhées ou douleurs abdominales n'a été noté dans notre série.

Ø La fièvre et les frissons :

La fièvre et les frissons ont également été décrits parce que les prostaglandines ajustent la valeur seuil du thermostat hypothalamique à une température supérieure et amènent l'organisme à mettre en jeu les mécanismes de thermogénèse [55]

Ø Effets coronaires et bronchiques :

A la différence des prostaglandines E2 et F2 alpha, le misoprostol n'a pas d'effets coronaires et bronchiques en raison des faibles doses utilisées en obstétrique et qui ne sont pas susceptibles d'induire ces effets même par voie orale [55].

Ø Rupture utérine :

Ø Sur utérus cicatriciel :

Plusieurs études rapportent des cas de rupture utérine avec le misoprostol lors de maturation sur utérus cicatriciel [56] [57] [58] [59] et un essai randomisé contre ocytocine a même été arrêté après deux cas de rupture utérine sur les 17 premières inclusions du groupe misoprostol [60]. Il faut à l'évidence contre-indiquer l'utilisation de misoprostol en cas d'utérus cicatriciel même si la preuve d'une augmentation du risque de rupture utérine avec le misoprostol par rapport à la dinoprostone n'est pas

clairement démontrée (biais toujours possible [44]) .Par ailleurs, Lydon-Rochelle et al, à partir d'une étude rétrospective sur dix ans portant sur 20 095 patientes ayant un utérus uni-cicatriciel et accouchant à nouveau, montrent que par rapport à la césarienne prophylactique (6980), où le taux de rupture utérine est à 1,6‰, la maturation cervicale par prostaglandine en général donne un taux de rupture à 24,5‰, RR = 15,6 (8,1–30,0) [61].

La maturation cervicale sur utérus cicatriciel, quelle que soit la prostaglandine utilisée, en augmentant substantiellement le risque de rupture utérine, doit être remis en cause. Il faut contre-indiquer aujourd'hui, en l'état actuel des connaissances l'utilisation du misoprostol pour la maturation à terme sur utérus cicatriciel [55].

Dans notre service, nous ne déclenchons pas par Misoprostol les patientes porteuses d'un utérus cicatriciel à terme.

Ø Sur utérus sain :

Des cas de rupture utérine survenue après déclenchement par Misoprostol chez des patientes ayant un utérus non cicatriciel ont été rapportés. Ils étaient associés à la multiparité, un antécédent de curetage, à l'utilisation de doses élevés de Misoprostol le plus souvent par voie orale.

Néanmoins, un cas de rupture chez des primipares avec des doses de 50µg par voie vaginale, a été rapporté.

Dans notre série, aucune rupture utérine n'a été notée.

Ø Lacérations vaginales [62] :

Un cas de lacérations vaginales a été rapporté, chez une femme de 33ans, G2P1, déclenchée pour hydramnios sur fœtus vivant en présentation céphalique, dont le poids était estimé à 3000g, par Misoprostol 25µg toutes les 3h. La maturation cervicale a été obtenue après 12heures, suivie d'une rupture spontanée des membranes et d'un passage rapide à dilatation complète, (phase active du travail a été de 3 heures). L'accouchement s'est déroulé par voie basse sans instrumentation.

Après la délivrance, la patiente a présenté une hémorragie et l'examen sous valves a objectivé des lacérations vaginales étendues associées à une déchirure cervicale arrivant jusqu'au cul de sac vaginal postérieur. La réparation s'est faite par voie basse. Mais cet incident reste difficilement imputable à l'utilisation du misoprostol.

Dans notre série, aucune complication de la sorte n'a été déplorée.

Ø Echec du déclenchement :

Le taux d'échec d'induction pour le misoprostol varie entre 3,4% et 10,4%, selon les différents protocoles utilisés et les différentes définitions d'échec du déclenchement adoptées [12].

Nous avons défini comme échec de déclenchement, l'absence d'entrée en travail, 6h après la dernière (6ème) pose. Notre taux d'échec est de 1.9% inférieur au taux rapporté dans la littérature. Néanmoins, il faut noter que le protocole a été interrompu chez 12 patientes qui présentaient des RPM de plus de 24H.

Ø Anomalies du cardiocardiogramme (CTG) [63]:

Les anomalies rapportées dans les différentes séries sont :

La tachysystolie (nombre supérieur ou égal à six contractions utérines par dix minutes),

L'hypertonie (contraction utérine égale ou supérieure à deux minutes)

Le syndrome d'hyperstimulation (tachysystolie ou hypertonie associées à une anomalie du RCF),

Anomalie isolée du rythme cardiaque fœtale.

Une étude multicentrique randomisée en aveugle , récente ,portant sur 1308 femmes, a fixé pour objectif de comparer les anomalies sur le CTG, après utilisation du misoprostol par voie vaginale aux doses de 50µg et 100 µg et la dinoprostone. Les auteurs ont retrouvés des taux d'anomalie contractile respectivement de 6.8%, 17.3%, 17.4% .

Le Taux d'anomalie du RCF était non significatif entre les 3 groupes, 11.2% avec le dinoprostone, comparé à 9.9% avec Misoprostol à la dose de 50µg et 10.7% avec 100 µg de misoprostol.

8 césariennes ont été effectuées pour anomalie du RCF dans le groupe 50µg de misoprostol, contre 8 pour le groupe dinoprostone et 16 dans le groupe 100µg de misoprostol, mais la différence était non significative.

Les différents auteurs s'accordent sur le fait que les anomalies contractiles induites par le misoprostol sont doses dépendantes et recommandent la dose de 25µg [12].

Les anomalies contractiles à type d'hypertonie ont été notées chez une seule de nos patientes, motivant une extraction immédiate par voie haute.

Une suspicion de souffrance fœtale aigue sur la clinique et les anomalies du RCF sans anomalies évidentes des contractions utérines (Malgré qu'on ne dispose pas de cardiotocographe interne et de PH métrie du scalp) a motivé l'extraction par césarienne chez 3 de nos patientes.

## g.2. Complications fœtales et néonatales:

### Ø Apgar à la naissance [64]:

Le score d'apgar inférieur à 7 est souvent étudié dans les différentes séries. Son taux varie entre 1.8% et 3.4 % selon les protocoles utilisés.

Il y a une nette diminution du score d'apgar <7 en utilisant des doses de 25µg de Misoprostol.

L'Apgar à la naissance était de 10/10 chez tous nos nouveaux nés.

### Ø Décès néonatal :

Un nombre de décès fœtaux supérieur du fait de l'utilisation du misoprostol n'a pas été mis en évidence. Ces événements graves sont suffisamment rares, heureusement, pour que même les méta-analyses ne permettent pas de répondre à ces questions.

Dans notre série, aucun de décès fœtal n'a été noté.

### Ø Complications fœtales :

Les complications sont peu décrites avec le traitement au misoprostol, mais on note un effet tératogène lors des naissances vivantes après un échec d'avortement avec le misoprostol administré au premier trimestre, le risque de ces complications est estimé à moins de 1%, la majorité des anomalies se situent au niveau du système nerveux central ou des membres à type de syndrome de Moebius (associant une diplégie faciale centrale à une paralysie de la latéralité du regard), les anomalies des membres : pieds bots, agénésie ou hypoplasie des phalanges, des métacarpes, des doigts et syndactylies et quelques cas d'hydrocéphalie .

Ces malformations sont expliquées par l'infarctus placentaire et la rupture vasculaire embryonnaire secondaire aux contractions utérines induites par le misoprostol [42 ; 65].

## h. Indications particulières :

### h.1. Grossesse prolongée

- Selon les modes de calculs, les facteurs génétiques et certaines caractéristiques maternelles, la durée de la gestation varie entre 280 et 290 jours à partir du premier jour de la date des dernières règles (DDR) (pour des cycles réguliers de 28 jours). Cette durée s'exprime généralement en semaines d'aménorrhée (SA). La durée de la grossesse varie donc entre 40+0 et 41+3 SA. L'expression weeks of gestation des Anglo-Saxons correspond aux semaines d'aménorrhée. Il semble illusoire de vouloir donner une date prévue d'accouchement aux patientes, car celle-ci varie selon les auteurs, le mode de calcul et les pays. Cela pose peu de problèmes, l'essentiel étant que les praticiens expliquent à leurs patientes à partir de quelle date la surveillance spécifique pour « grossesse prolongée », devrait débuter et à partir de quelle date un déclenchement pourrait être envisagé.

- Par convention et de façon arbitraire, il est établi que la grossesse est dite « prolongée » au-delà de 41+0 SA, mais que le terme n'est dit « dépassé » qu'à partir de 42+0 SA (accord professionnel). Le terme est la période qui va de 37+0 à 41+6 SA. Compte tenu de l'augmentation modérée et progressive de la morbidité périnatale pendant cette période et au-delà, les trois jours de différence qui séparent au maximum 41+0 SA de neuf mois, ne semblent pas entraîner de variation significative des complications périnatales et cette approximation entre 41+0 SA et neuf mois est acceptable (accord professionnel).

La HAS recommande [66]:

Le risque de complications associées au dépassement de terme impose une surveillance précise à partir du jour du terme (grade A).

On peut recommander le schéma suivant, les dates étant données à plus ou moins 1 jour :

- Si la femme enceinte n'a pas accouché à 41 SA + 0 jour, il est recommandé d'initier une surveillance fœtale toutes les 48 heures.

- En l'absence d'accouchement, à 41 SA + 6 jours, il est recommandé de réaliser un déclenchement, éventuellement précédé d'une maturation cervicale par prostaglandines ;

- Il est possible de réaliser un déclenchement à partir de 41 SA + 0 jour, à condition que le col soit favorable, et d'en avoir informé la femme enceinte et obtenu son accord. Cette attitude peut être motivée par une impossibilité de surveillance régulière, une demande de la femme enceinte ou une nécessité d'organisation des soins. Dans cette indication précise, le Misoprostol a largement été utilisé avec résultats satisfaisants.

- Dans notre service, la détermination de l'âge gestationnel avec exactitude est rendu difficile par le non suivi des grossesses et l'absence de réalisation d'échographie de datation. Néanmoins, une surveillance clinique, échographique et électrique est réalisée à partir de 41SA, et un déclenchement est préconisé, en l'absence de contre-indication à 41SA et 6j.

- Dans notre série, la grossesse prolongée était la première indication du déclenchement.

#### h.2. La rupture prématurée des membranes

- La rupture prématurée des membranes à terme (RPM) survient dans 6 à 19 % des grossesses à terme [67 ; 68]. En cas de RPM, il y a une augmentation du risque d'infections materno-fœtales, d'interventions instrumentales et des césariennes, ainsi que de détresse néonatale et de scores d'Apgar bas. Les données épidémiologiques montrent qu'après rupture des membranes, la grande majorité des patientes entrent spontanément en travail dans les 24 heures qui suivent. En effet, 86 % des femmes débutent spontanément le travail dans les premières 24 heures après

RPM, 91 % dans les 48 heures et 94 % dans les 96 heures, seulement 6 % ne débutent donc pas un travail spontané avant 96 heures.

- Plus le temps écoulé entre la rupture des membranes et la mise en travail de la patiente augmente, plus le risque infectieux maternel et fœtal, est important. Déclencher le travail dans les suites immédiates d'une RPM à terme pourrait donc diminuer ce risque .

*La HAS recommande [66] :*

- En cas de rupture prématurée des membranes confirmée, la conduite à tenir doit prendre en compte le risque infectieux qui augmente avec la durée de l'exposition.

- Si les conditions cervicales sont favorables, un déclenchement immédiat peut être envisagé à condition d'avoir réalisé une information de la femme enceinte et obtenu son accord.

- Le délai d'expectative, sauf exception, ne devrait pas excéder 48 heures.

- Si l'accouchement n'a pas eu lieu dans les 12 heures, il est recommandé de mettre la femme enceinte sous antibioprofylaxie.

- En cas de portage de streptocoques B, il est recommandé de débiter immédiatement une antibioprofylaxie adaptée.

- Dans notre service, en cas de rupture prématurée des membranes à terme, un bilan infectieux réalisé dès l'admission de la patiente. L'antibioprofylaxie, à base d'amoxicilline, est débutée à H6 de la rupture. A 12h de rupture une évaluation du col par score de Bishop est réalisée, en fonction de laquelle :

- On déclenche ou on active par ocytocique en cas de score de bishop  $\geq 6$

- On déclenche par Misoprostol, selon le protocole de l'étude.

- Au bout de 24h, si la patiente n'améliore pas son score de Bishop, laissant présager une évolution du travail, une césarienne pourrait être décidée au cas par cas.

- Ainsi, durant la période de la réalisation de ce travail, nous avons déclenché 38 parturientes admises pour RPM à terme. Nous avons indiqués la voie haute chez 12 de ces parturientes, soit 44.4% de l'ensemble de vois hautes, après 24h de rupture, sans pouvoir appliquer les 6 poses du protocole, afin de ne pas prolonger le délai de rupture des membranes et réduire le risque infectieux, d'autant plus qu'un certain nombre de nos patientes sont non ou mal suivies pendant la grossesse.

## CONCLUSIONS

- Bien que le Misoprostol n'ait pas l'AMM dans cette indication, il s'agit d'un moyen efficace et peu onéreux pour déclencher le travail d'autant plus que le score de Bishop est bas (NP1). La voie d'administration optimale n'est cependant pas totalement tranchée entre la voie vaginale et la voie orale mais c'est la voie vaginale qui est la plus évaluée et le plus souvent privilégiée. Le risque d'hypercinésie ou d'hypertonie avec ou sans modifications du RCF est clairement retrouvé dans toutes les études avec les doses de 50 µg sans pour autant augmenter la morbidité néonatale ni le taux de césarienne (NP1). Les doses les plus faibles sont à privilégier en débutant à des doses vaginales de 25 µg toutes les trois à six heures (NP1). (Recommandations de L'HAS [66], Nice 2008 [23], ACOG [69], et les recommandations suisses [70]).

- L'utilisation de cette molécule doit donc nécessiter un environnement permettant l'accès aux moyens de surveillance obstétricale adaptée en cas d'anomalie du RCF. Le misoprostol, quelle qu'en soit la dose, est contre-indiqué en cas d'utérus cicatriciel (NP2). Des études de doses et de voies d'administration sur des essais à forte puissance restent nécessaires pour mieux en définir la tolérance et les indications [12].

- Les résultats de notre étude, sont encourageants. Ils ont démontrés que la voie vaginale est efficace, et que l'administration diluée du produit permet un meilleur control des doses administrées, permettant ainsi de pallier aux erreurs liées au fractionnement du comprimé de 200 µg qui n'est pas sécable. Néanmoins, une étude sur un échantillon plus large et en aveugle est nécessaire afin de valider ces résultats.

## REFERENCES

- [1]- Berland M. Déclenchement artificiel du travail Encycl Méd chir (Elsevier,Paris), obstétrique,5-049-D-28,1997,12p .
- [2] Berland M, Audra PH, Claris O, Dumas AM, Champion F, Gaucherand P, Soutoul H. L'accouchement sur rendez-vous. Journées Henri Pigeaud, Lyon, 1992
- [3]Jhirad A, Vago T Induction of labor by breast stimulation. Obstet Gynecol 1973; 41: 347-350
- [4]Elliott JP, Flaherty JF The use of breast stimulation to ripen the cervix in term pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1983; 145: 553-556
- [5]-Philippe H.J Déclenchement de l'accouchement. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), obstétrique, 5- 049-D-26,1996, 3p.
- [6] Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2005;1:CD000451.
- [7] Clinical Practice Obstetrics Committee, Maternal Fetal Medicine Committee, Delaney M, Roggensack A, Leduc DC, Ballermann C, et al. Guidelines for the management of pregnancy at 41+0 to 42+0 weeks. J Obstet Gynaecol Can 2008; 30:800—23.
- [8] Embrey MP, Mollison BC. The unfavorable cervix and the induction of labor using a cervical balloon. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1967;74:44—8.

- [9] Vaknin Z, Kurzweil Y, Sherman D. Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:418—29.
- [10] Maslovitz S, Lessing JB, Many A. Complications of trans-cervical Foley catheter for labor induction among 1,083 women. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281:473—7.
- [11] Fox N, Saltzman D, Roman A, Klauser C, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:647—54.
- [12] N. Winer Modalités du déclenchement dans les grossesses prolongées *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2011) 40, 796—811
- [13] Gulmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;22:CD004945.
- [14] Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:CD003246.
- [15] National Institute for Clinical Excellence. Induction of labour. London: NICE; 2001;.(National Guideline on Induction of Labour) NICE 2001/021 Issued 12 June 2001 <http://www.nice.org.uk/article.asp?a=6834>).
- [16] Patka JH, Lodolce AE, Johnston AK. High versus low-dose oxytocin for augmentation or induction of labor. *Ann Pharmacother* 2005;39:95—101.
- [17] Daniel-Spiegel E, Weiner Z, Ben-Shlomo I, Shalev E. For how long should oxytocin be continued during induction of labour? *BJOG* 2007;111:331—4.

- [18] Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:35 [e1-6].
- [19] Freeman RA, Nageotte M. A protocol for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:445—6.
- [20] Clark SL, Belfort MA, Saade GA, et al. Implementation of a conservative, checklist driven protocol for oxytocin administration maternal and newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:e480 [e 1—5].
- [21] JEAN MELCHIOR, JEAN LEVY, ROBERT MERGER. *Précis d'obstétrique*, sixième édition, Elsevier Masson 1995.
- [22] Dowswell T, Kelly AJ, Livio S, Norman JE, Alfirevic Z. Different methods for the induction of labour in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD007701.
- [23] NICE 2008, Induction of labour, Clinical Guideline, ([www.nice.org.uk/CG070fullguideline](http://www.nice.org.uk/CG070fullguideline)).
- [24] Selo-Ojeme D, Lawal O, Nayar B, IMA Study Group. A multicentre audit on the use of vaginal prostaglandin for the induction of labour. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:501—3.
- [25] Selo-Ojeme D, Pisal P, Barigye O, Yasmin R, Jackson A. Are we complying with NICE guidelines on the use of prostaglandin E2 for induction of labour? A survey of
- [26] Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD003250.

- [27] Alisa B. GOLBERG, M.D., Mara B. GREENBERG. Misoprostol and pregnancy New England journal of medicine, vol 344,n°1, 38-47,January 2001
- [28] Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:533—41.
- [29]S. Narumiya, Y. Sugimoto and F. Ushikubi, Prostanoid receptors: structures, properties, and functions, *Physiol. Rev.* 79 (1999), pp. 1193–1226
- [30]J. Senior, K. Marshall, R. Sangha and J.K. Clayton, In vitro characterization of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy, *Br. J. Pharmacol.* 108 (1993), pp. 501–506.
- [31]S. Astle, S. Thornton and D.M. Slater, Identification and localization of prostaglandin E2 receptors in upper and lower segment human myometrium during pregnancy, *Mol. Hum. Reprod.* 11 (2005), pp. 279–287.
- [32]M. Abramovitz, M. Adam, Y. Boie, M. Carriere, D. Denis and C. Godbout et al., The utilization of recombinant prostanoid receptors to determine the affinities and selectivities of prostaglandins and related analogs, *Biochim. Biophys. Acta* 1483 (2000), pp. 285–293.
- [33]K. Gemzell-Danielsson, L. Marions, A. Rodriguez, B.W. Spur, P.Y.K. Wong and M. Bygdeman, Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility, *Obstet Gynaecol* 93 (1999), pp. 275–280
- [34]A. Aronsson, M. Bygdeman and K. Gemzell-Danielsson, Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration, *Hum Reprod* 19 (2004), pp. 81–84.

[35]J.E. Norman, K.J. Thong and D.T. Baird, Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone, *Lancet* 338 (1991), pp. 1233–1236.

[36]H. El-Refaey, D. Rajasekar, M. Abdalla, L. Calder and A. Templeton, Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol, *N Eng J Med* 332 (1995), pp. 983–987.

[37]P.C. Ho, S.W. Ngai, K.L. Liu, G.C. Wong and S.W. Lee, Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy, *Obstet Gynecol* 90 (1997), pp. 735–738

[38]O.S. Tang, , K. Gemzell-Danielsson and P.C. Ho Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects , *International Journal of Gynecology & Obstetrics* Volume 99, Supplement 2, December 2007, Pages S160-S167

[39]H. El-Refaey, L. Calder, D.N. Wheatley and A. Templeton, Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost, *Lancet* 343 (1994), pp. 1207–1209.

[40]M. Zieman, S.K. Fong, N.L. Benowitz, D. Bankster and P.D. Darney, Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration, *Obstet. Gynecol.* 90 (1997), pp. 88–92.

[41] A.ARONSSON, C.FIALA, O.STEPHANSSON, F.GRANATH.

Pharmacokinetic profiles up to 12h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Human reproduction* vol.22, No 7 pp.1912-1918, 2007.

[42] REBECCA ALLEN, MD, MPH, BARBARA M. O'BRIEN, MD.

Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev obstet gynecol.* 2009; 2(3): 159-168.

- [43] Shi-Yann Cheng\*, Tai-Chang Chen PILOT STUDY OF LABOR INDUCTION WITH TITRATED ORAL MISOPROSTOL Taiwanese J Obstet Gynecol • September 2006 • Vol 45 • No 3
- [44] C. Vayssière, Pour l'utilisation du misoprostol dans le déclenchement du travail à terme en routine Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 34, Issue 2, February 2006, Pages 155-160.
- [45] L. Sanchez-Ramos, A.M. Kaunitz and I. Delke, Labour induction with 25 vs 50 µg intravaginal misoprostol: a systematic review, Obstet. Gynecol. 99 (2002), pp. 145-151.
- [46] R. Has, C. Batukan, H. Ermis, F. Cevher, A. Araman and G. Kilic et al., Comparison of 25 and 50 µg vaginally administered misoprostol for pre-induction of cervical ripening and labour induction, Gynecol. Obstet. Invest. 53 (2002), pp. 16-21
- [47] P.S. Ramsey, L. Meyer, B.A. Walkes, D. Harris, P.L. Ogburn and R.H. Heise et al., Cardiotocographic abnormalities associated with dinoprostone and misoprostol cervical ripening, Obstet. Gynecol. 105 (2005), pp. 85-9
- [48] D.A. Wing, M.M. Jones, A. Rahall, T.M. Goodwin and R.H. Paul, A Comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for pre-induction cervical ripening and labor induction, Am. J. Obstet. Gynecol. 172 (1995), pp. 1804-1810
- [49] D.A. Wing, A. Rahall, M.M. Jones, T.M. Goodwin and R.H. Paul, Misoprostol: An effective agent for cervical ripening and labour induction, Am. J. Obstet. Gynecol. 172 (1995), pp. 1811-1816.
- [50] D.A. Wing and R.H. Paul, A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for pre-induction cervical ripening and labour induction, Am. J. Obstet. Gynecol. 175 (1996), pp. 158-164

[51]D.A. Wing, G. Ortiz-Omphroy and R.H. Paul, A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labour induction, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177 (1997), pp. 612–618

[52]G.J. Hofmeyr and A.M. Gulmezoglu, Vaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction in late pregnancy, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2005), p. 2.

[53]N. Van Gemund, S. Scherjon, S. le Cessie, J.H. Schagen van Leeuwen, J. van Roosmalen and H.H.H. Kanhai, A randomised trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 111 (2004), pp. 42–49

[54]S. Gregson, M. Waterstone, I. Norman and T. Murrells, A randomised controlled trial comparing low-dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 111 (2004), pp. 1–7.

[55] P.ROZEMBERG, M.BERLAND, PHILLIP. Ocytociques, déclenchement de l'accouchement. EMC 2006, 5-049-D-10 ; 5-049-D-26 ; 5-049-Q-10.

[56]A.C. Sciscione, L. Nguyen, J.S. Manley, P.A. Schlossman and G.H.C. Colmorgen, Uterine rupture during pre-induction cervical ripening with misoprostol in a patient with a previous caesarean delivery, *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 38 (1998), pp. 96–97.

[57]M.M. Plaut, M.L. Schwartz and S.L. Lubarsky, Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous caesarean section, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180 (1999), pp. 1535–1542

[58]J.E. Mathews, M. Mathai and A. George, Uterine rupture in a multiparous woman during labour induction with oral misoprostol, *Int. J. Obstet. Gynecol.* 68 (2000), pp. 43–44.

- [59]R.B. Ghermann, S. McBrayer and J. Browning, Uterine rupture associated with vaginal birth after caesarean section: a complication of intravaginal misoprostol, *Gynecol. Obstet. Invest.* 50 (2000), pp. 212–213.
- [60]D.A. Wing, K. Lovett and R.H. Paul, Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labour induction in women with previous caesarean delivery, *Obstet. Gynecol.* 91 (1998), pp. 828–830.
- [61]M. Lydon-Rochelle, V.L. Holt, T.R. Easterling and D.P. Martin, Risk of uterine rupture during labour among women with a prior caesarean delivery, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001), pp. 3–8.
- [62] Y. Oyelese et al, Cervical laceration associated with misoprostol induction, *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 73 (2001) 161\_162
- [63] Leo Pevzner , Zarko AlfirevicCardiotocographic abnormalities associated with misoprostol and dinoprostone cervical ripening and labor induction *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 156 (2011) 144–148
- [64] OSMAN B, ALAA S.MAHMOUD, S OZDEMIR, A ACAR; Induction of labor with vaginal misoprostol plus oxytocin versus oxytocin alone. *International journal of gynecology and obstetrics* 2010; 110:64-67.
- [65]C.V GARDIER, F.A MERABTENE, M-P COURNOT.  
Cytotec (misoprostol) au premier trimestre : doutes sur un effet malformatif. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004 ; 33 : 337-338.

[66] HAUTE AUTORITE DE SANTE.

Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Recommandations professionnelles. Avril 2008.

[67] S OZKAN, E CALISKAN, E DOGER, I YUCESYOY.

Comparative efficacy and safety of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert in labor induction at term: a randomized trial. Arch Gynecol Obstet 2009; 280: 19-24.

[68] A DEBORAH, WING. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert. OBSTET GYNECOL 2008; 112:801-12.

[69] ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol, 2009. 114(2 Pt 1): p. 386-97.

[70] Recommandations de la société suisse de gynécologie et d'obstétrique R. Zimmermann, G. Drack, I. Hösli, P. Hohlfeld Déclenchement de l'accouchement par Misoprostol Bern, 27.11.2010

# Annexes : 1 (Fiche d'exploitation)

## Fiche d'exploitation : Déclenchement par Misoprostol

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_  
IP : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_  
ATCD : \_\_\_\_\_  
Médicaux: Diabète HTA Cardiopathie Autres  
Chirurgicaux: \_\_\_\_\_  
Gynéco-obstétricaux: Gestes Parités  
Grossesses précédentes : Déroulement :  
Mode d'accouchement  
Incidents particuliers  
Grossesse Actuelle  
Terme : AG SA selon DDR ECHO précoce  
Suivi : oui : CHU CS Privé Non :  
Déroulement : Normal :  
Complications : Diabète HTA Infections  
Autres :  
Déclenchement : Indication : Grossesse prolongée RPM  
Anomalies LA : Oligoamnios Hydramnios  
PE Diabète  
ITG :.....  
Autres :  
Examen : TA : Poids :  
Taille :  
HU : BCF : Présentation : Céphalique  
Siège  
Col : Bishop  
PDE : Intactes Rompues : H LA : Clair TF  
Méconial  
Bassin : Normal Suspect  
RCF :  
Echographie obstétricale : Présentation Biométrie  
IA : Placenta : Localisation  
Grading Grannum  
Malformations : Autres :

Scanno-pelvimétrie : Normal : Limites : DS  
DM  
Protocole du déclenchement :  
1ere pose: H 2eme pose : H  
3eme pose : H  
Modification cervicale : Heure  
Début contraction : H  
Anomalies contractiles : Hypercinésie Hypertonie  
RCF :  
Perfusion synto : oui non  
PDE : Heure de la rupture LA : Clair  
Méconial  
Accouchement : Heure :  
Voie basse : sans intervention Extraction instrumentale :  
ventouse Forceps  
Voie haute : Indication Echec déclenchement  
Anomalie contractiles : avec SFA  
sans SFA  
Autres :  
NN : Poids : Apgar à 1 mn : Apgar  
à 5 mn :  
Réanimation néonatale : Hospitalisation  
à USI  
Complications : Hémorragie de la délivrance  
Rupture utérine : Diagnostic au cours du travail  
post-partum  
Lésions cervicales  
Effets secondaires maternels :  
Fièvre :  
Signes digestifs : Nausées vomissements diarrhées  
Autres :

## Annexes 2 : Score de bishop

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Dilatation</b>	fermé	1-2 cm	3-4 cm	≥ 5 cm
<b>Effacement</b>	0-30 %	40-60 %	60-70 %	≥ 80 %
<b>Consistance</b>	ferme	moyenne	molle	-
<b>Position</b>	postérieure	centrale	antérieure	-
<b>Présentation</b>	mobile	amorcée	fixée	engagée