



HAL
open science

Efficacy and safety of oral misoprostol 25 mu g vs. vaginal dinoprostone in induction of labor at term

H. Bagory, C. de Broucker, Pierre Tourneux, T. Balcaen, Jean Gondry, A. Foulon, F. Sergent

► **To cite this version:**

H. Bagory, C. de Broucker, Pierre Tourneux, T. Balcaen, Jean Gondry, et al.. Efficacy and safety of oral misoprostol 25 mu g vs. vaginal dinoprostone in induction of labor at term. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2022, 50 (3), pp.229-235. 10.1016/j.gofs.2021.11.011 . hal-03619099

HAL Id: hal-03619099

<https://u-picardie.hal.science/hal-03619099>

Submitted on 22 Jul 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Efficacité et tolérance du misoprostol oral 25 µg vs. dinoprostone vaginale dans le déclenchement du travail à terme

Efficacy and safety of oral misoprostol 25 µg vs. vaginal dinoprostone in induction of labor at term

Hélène Bagory^{1,3}, **Cécile de Broucker**^{1,3}, **Pierre Tourneux**^{2,3}, **Thibaut Balcaen**⁴, **Jean Gondry**^{1,3}, **Arthur Foulon**^{1,3}, **Fabrice Sergent**^{1,3}

1. Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, pôle Femme Couple – Enfants, CHU Amiens-Picardie, 1 rond-point du Professeur Christian Cabrol 80054 Amiens Cedex 1.
2. PériTox UM_I 01, Université Picardie Jules Verne, Faculté de médecine, 3 rue des Louvels, 80000 Amiens.
3. Université Picardie Jules Verne, Faculté de médecine, 3 rue des Louvels, 80000 Amiens.
4. Service de néonatalogie, pôle Femme Couple – Enfants, CHU Amiens-Picardie, 1 rond-point du Professeur Christian Cabrol 80054 Amiens Cedex 1.
5. Service d'information médicale, pôle PRIME, CHU Amiens-Picardie, 1 rond-point du Professeur Christian Cabrol 80054 Amiens Cedex 1.

Dr Hélène Bagory

Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction,

CHU Amiens-Picardie,

1 rond-point du Professeur Christian Cabrol 80000 Amiens

Bagory.Helene@chu-amiens.fr

Numéro : +33 6 75 59 63 09

Titre court : déclenchement du travail par misoprostol oral 25 µg vs. dinoprostone vaginale

Short title: induction of labor with 25 µg oral misoprostol vs. vaginal dinoprostone

Financement : aucun

Introduction

Le déclenchement artificiel du travail a pour objectif la mise en travail avant que celle-ci ne se fasse de manière spontanée. Il concerne 21% des grossesses en France [1]. Il est le plus souvent utilisé lorsque les risques liés à la poursuite de la grossesse sont plus importants que ceux inhérents au déclenchement. Il existe actuellement plusieurs techniques de déclenchement : médicamenteuses et mécaniques. Les techniques médicamenteuses comportent l'oxytocine en intraveineuse, les prostaglandines E2 (PGE2) avec la dinoprostone en gel intra-vaginal (Prostine®) ou en dispositif intra-vaginal (Propess®) et les analogues des prostaglandines E1 (PGE1) avec le misoprostol en comprimé de 200µg (Cytotec®) ou de 25µg (Angusta®) [2]. Les techniques mécaniques incluent le décollement des membranes, l'amniotomie et le ballonnet intra-cervical (double ballonnet de Cook ou sonde de Foley). Il n'existe pas de consensus en faveur d'une technique qui serait supérieure aux autres [3]. Le choix entre les différentes techniques dépend des antécédents de la patiente (parité, présence d'un utérus cicatriciel), de la maturité du col évaluée par le score de Bishop mais aussi des protocoles des services ainsi que de l'appréciation de l'équipe médicale. L'oxytocine IV est la méthode de référence lorsque le col est favorable [4]. Mais dans approximativement deux tiers des déclenchements, lorsque le col est défavorable (Bishop inférieur à six), une maturation cervicale préalable par prostaglandines ou ballonnet intra-cervical permet d'optimiser les taux de succès des déclenchements [5]. Les prostaglandines agissent sur le collagène cervical pour ramollir le col utérin et stimulent les contractions utérines [6]. Le ballonnet a pour sa part une action mécanique directe induisant une libération physiologique de prostaglandines.

Le misoprostol est un analogue de la Prostaglandine E1 qui a été initialement utilisé en prévention et dans le traitement de l'ulcère gastrique (Cytotec®). Il a ensuite été détourné de son indication princeps et utilisé de nombreuses années hors autorisation de mise sur le

marché (AMM) en gynécologie-obstétrique. Son faible coût, sa conservation à température ambiante et ses diverses possibilités de voies d'administration (orale, sublinguale et vaginale) en ont fait une alternative aux PGE2 dans le déclenchement du travail.

Les différents essais réalisés à partir de comprimés de Cytotec® 200µg utilisaient soit une solution après dilution, soit des comprimés grossièrement fractionnés (car justement difficilement fractionnables) [7]. Par conséquent, la validité de ces études prêtait à discussion dans la mesure où elles reposaient sur des dosages approximatifs du misoprostol [8].

L'utilisation hors AMM ainsi que l'absence de sécurité d'emploi du médicament dans ces conditions ont conduit à l'arrêt de commercialisation du Cytotec® dans le domaine de la gynécologie-obstétrique en 2018 [9]. Concomitamment, la HAS a accordé au laboratoire Pharma Blue une AMM pour du misoprostol calibré en comprimé à 25 µg par voie orale dénommé Angusta® dans le cadre du déclenchement du travail, à terme, en présence de conditions locales défavorables et hors utérus cicatriciel [3,7,10–13].

A ce jour, très peu d'études ont été réalisées sur le misoprostol oral 25 µg et aucune ne comparait le misoprostol oral 25 µg aux PGE2 dans le déclenchement sur col défavorable à terme [14–16].

Depuis février 2020, notre centre utilise le misoprostol oral 25 µg dans le déclenchement du travail sur col défavorable à terme. L'objectif de cette étude était d'évaluer cette pratique de déclenchement sur col défavorable par rapport aux autres PGE2 utilisées. Nous avons analysé les avantages et inconvénients des deux traitements afin de pouvoir comparer le rapport bénéfice risque des deux procédures médicamenteuses de déclenchement.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude analytique, non interventionnelle, rétrospective sur des patientes déclenchées à terme par prostaglandines pour indication médicale avec un col défavorable sur

deux périodes consécutives du 01/01/2019 au 19/02/2020 puis du 20/02/2020 au 07/04/2021 dans notre maternité de centre hospitalo-universitaire régional de niveau III.

Nous avons comparé la tolérance et l'efficacité entre le misoprostol oral 25 µg (Angusta®, laboratoire Pharma Blue, 06 906 Sophia Antipolis France) utilisé en période 2 (20/02/2020 – 07/04/2021) et la dinoprostone utilisée en période 1 (01/01/2019-19/20/2020), soit par gel, à savoir Prostin® E2 1 ou 2 mg/3 g gel vagin (laboratoire Pfizer 75 668 Paris Cedex 14 France) ou soit par dispositif vaginal, à savoir Propess® 10 mg sys diff vagin (laboratoire Ferring 94250 Gentilly France).

Cette étude a été réalisée en pratique courante, sans restriction d'indication médicale de déclenchement.

Les critères d'inclusion retenus concernaient toutes les patientes nécessitant un déclenchement du travail et présentant une grossesse de singleton à terme, soit un âge gestationnel supérieur à 37 semaines d'aménorrhées (SA), avec un fœtus en présentation céphalique et un col défavorable (score de Bishop inférieur à six). Les critères de non-inclusion retenus concernaient les patientes mineures, les morts fœtales intra-utérines, les grossesses avant terme ou les utérus cicatriciels.

Les patientes ont été sélectionnées par le service d'information médicale sur les unités fonctionnelles et les périodes d'intérêt considérées, avec le code CIM 10 [échec de déclenchement médical du travail], les codes du service d'information médicale [déclenchement artificiel du travail, par méthode médicamenteuse], [déclenchement artificiel du travail, par méthode physique], [déclenchement artificiel du travail, SAI] et toute annotation incluant le mot clés « déclenchement ».

Sur la période 1, le protocole pour le déclenchement à terme sur col défavorable utilisait une PGE2. S'il s'agissait d'une nullipare, le Propess® était introduit en intra-vaginal pendant 24h ou jusqu'à l'obtention de contractions utérines douloureuses, régulières. S'il s'agissait d'une

multipare, un gel de Prostin® 1 ou 2 mg selon les conditions cervicales au moment du déclenchement était introduit en intra-vaginal, puis une nouvelle fois 6h après en cas de col défavorable ou de cinétique des contractions insuffisantes.

En période 2, les patientes déclenchées avec un col défavorable à terme recevaient, quelle que soit leur parité, du misoprostol oral 25 µg : 1 comprimé toutes les 2h jusqu'à obtenir des contractions douloureuses, régulières (au maximum 8 comprimés, soit 200 µg par jour).

Pour les deux périodes, lorsque le col s'était favorablement modifié, le déclenchement pouvait être poursuivi par une amniotomie et/ou par l'administration d'oxytocine [2]. Si le col restait défavorable après 24h, le déclenchement pouvait être poursuivi par une seconde technique de déclenchement non utilisée jusque-là ; soit par dinoprostone vaginale en gel, soit par double ballonnet de Cook ou bien par perfusion d'oxytocine et rupture active des membranes.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la PGE1 = misoprostol oral 25 µg (Angusta®) par rapport à la PGE2 = dinoprostone par voie vaginale en gel (Prostin®) ou par tampon diffuseur (Propess®). L'hypothèse était que le misoprostol oral n'était pas différent en termes d'efficacité par rapport à la dinoprostone vaginale pour le déclenchement du travail à terme sur col défavorable.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux d'accouchements voie basse (AVB) obtenu dans les 24h suivant le début du déclenchement [17].

Les critères de jugement secondaires étaient : le taux de césariennes, l'indication de la césarienne [indication fœtale (ARCF, survenue d'un STAN Event sur un rythme classé pathologique lors de l'analyse du segment ST de l'ECG fœtal, pH au scalp < 7,20), l'échec de déclenchement en phase de latence (dystocie dynamique), la stagnation de la dilatation en phase active, c'est-à-dire supérieure à cinq centimètres (dystocie mécanique)], le délai entre le déclenchement et la naissance, la nécessité d'une deuxième ligne de déclenchement

(dinoprostone, ballonnet, oxytocine), la nécessité d'utilisation d'oxytocine pendant le travail, la nécessité d'une deuxième ligne de surveillance fœtale (pH au scalp ou ECG fœtal/ STAN). Concernant la tolérance du misoprostol, nous avons évalué les facteurs de morbidité maternelle : hypercinésie de fréquence (plus de cinq contractions utérines par 10 min pendant au moins 20 min), hypertonie (durée de contraction utérine > 2 min), syndrome d'hyperstimulation (hypercinésie de fréquence ou hypertonie accompagnées d'ARCF) pendant la phase de maturation cervicale en l'absence d'oxytocine et taux d'hémorragie du post-partum (HPP >500ml) [17].

Pour la tolérance du misoprostol, nous avons évalué la morbidité fœtale : présence de liquide amniotique méconial, adaptation néonatale (score d'Apgar, pH, et lactates au cordon), et nécessité d'un transfert en unité de soins intensifs néonataux (USIN) [17].

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R [18].

Les tests utilisés étaient le test t de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives et le test du Chi² de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Pour les analyses bi-variées, les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne (intervalle de confiance (IC) de 95%) lorsque la distribution était normale et par la médiane [intervalle interquartile] dans le cas contraire. Pour les variables qualitatives, les résultats sont présentés sous forme d'effectifs (proportions). Pour analyser le délai entre le déclenchement et la naissance, une courbe de survie de Kaplan-Meier a été réalisée avec un test du Log Rank. Nous avons considéré les différences observées comme significatives pour des valeurs de $p < 0,05$.

Cette étude a été approuvée par la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) locale selon l'engagement éthique MR003 et enregistrée auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (N° PI2021_843_0070).

Résultats

Notre centre a enregistré 5238 accouchements sur la période d'étude définie, parmi lesquels nous avons comptabilisé 706 déclenchements sur conditions locales défavorables à terme soit 13,5 % des accouchements. Parmi ces 706 déclenchements, 361 ont été réalisés par dinoprostone vaginale (PGE2) et 345 par misoprostol oral 25µg (PGE1) (**Figure 1**).

Les caractéristiques maternelles de la population ainsi que les indications de déclenchement sont présentées pour les 2 groupes dans le **Tableau 1**. L'âge maternel, l'indice de masse corporelle (IMC), la parité, le terme du déclenchement, le score de bishop initial ainsi que les indications de déclenchement n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Les principales indications de déclenchements étaient la rupture prématurée des membranes (RPM) pour 28,8 %, les indications fœtales pour 24,2 % et les grossesses prolongées ≥ 41 SA + 4 jours pour 17,4%. Les indications fœtales comprenaient l'altération de la vitalité fœtale marquée par les diminutions des mouvements actifs fœtaux, les ARCF et les oligo-anamnios ainsi que les retards de croissance intra-utérins, les macrosomes, les hydramnios ou les malformations fœtales nécessitant un accouchement programmé en maternité de niveau III pour une prise en charge pédiatrique optimale. Les autres causes de déclenchement étaient le diabète préexistant ou le diabète gestationnel déséquilibré pour 13,3 %, les pré-éclampsies pour 6,7 % ainsi que les autres indications maternelles comprenant les cholestases gravidiques, les fenêtres thérapeutiques de traitements anticoagulants, les thrombopénies et les antécédents de mort fœtale intra-utérine pour 9,6 %.

Le critère de jugement principal, le taux d'accouchements voie basse dans les 24 heures suivant le début du déclenchement, n'était pas différent entre le groupe misoprostol oral Angusta® (n=179, 51,88 %) et le groupe dinoprostone vaginale (185, 51,25 % ; p=0,87).

Les autres paramètres étudiés pour juger de l'efficacité de la procédure de déclenchement sont rapportés dans le **Tableau 2** et la **Figure 2**.

Concernant la tolérance du déclenchement, nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de mort fœtale intra-utérine, de rupture utérine, de convulsion ou de signe d'encéphalopathie néonatale, de décès néonatal ni de décès maternel. Une patiente du groupe dinoprostone a été transférée 24 heures en unité de réanimation neurologique pour surveillance après la survenue d'une éclampsie au décours de son accouchement. Un nouveau-né dans le groupe misoprostol a nécessité une intubation et une mise en hypothermie pour une anoxo-ischémie avec un pH artériel à 7,08 et des lactates artériels à 9,9mmol/L. Le déclenchement avait été induit par du misoprostol oral à 39 SA +1j chez une patiente nullipare puis poursuivi à 24h par de la dinoprostone vaginale. La patiente avait accouché par césarienne en urgence pour suspicion d'acidose fœtale et de chorio-amnionite dans un contexte d'hyperthermie maternelle et de syndrome d'hyperstimulation. L'évolution a par la suite été favorable sous antibiotiques avec une sortie d'hospitalisation de l'enfant à 17 jours de vie, et un suivi initial normal. L'ensemble des paramètres évaluant la tolérance materno-fœtale et néonatale des deux méthodes de déclenchement figure dans les **Tableaux 3 et 4**.

Discussion

Notre étude ne retrouvait pas de différence entre le groupe misoprostol oral 25 µg (n=345) et le groupe dinoprostone vaginale (n=361) pour le déclenchement à terme sur col défavorable concernant le taux d'accouchements par voie basse dans les 24 heures. Les deux méthodes présentaient également un délai déclenchement-naissance et un taux de césariennes qui n'étaient pas différents, avec un recours à l'oxytocine de 10% supérieur dans le groupe PGE2. L'absence de différence pour le taux d'AVB dans les 24 h dans notre étude est superposable à la littérature bien que les modalités de déclenchements ne soient pas toujours identiques entre les études. En effet, le mode d'administration, la galénique utilisée, le dosage du misoprostol ne sont parfois pas les mêmes et les PGE1 ne sont pas nécessairement comparées aux PGE2 [7,11,19,20]. Le taux de césariennes utilisé par d'autres auteurs en tant que critère de jugement principal n'était pas différent entre les deux groupes dans notre étude, comme pour la majorité des études et méta analyse de la littérature [7,11,14,15,21–23]. Seule la méta analyse de Kerr et al. publié en 2021 après la réalisation de notre étude retrouvait une diminution du taux de césarienne avec le misoprostol oral à faible dose par rapport à la dinoprostone vaginale avec un RR à 0,80 [0.74 , 0.87] [24]. Cette différence au sein de la méta analyse est induite par une seule étude chinoise publiée en 2020 qui retrouvait un RR à 0,80 [0.73 , 0.88], le reste des études quant à elle retrouvaient des taux de césariennes semblables entre les deux techniques [25]. Toutefois le taux de césariennes ne reflète pas spécifiquement l'échec des déclenchements. Les patientes peuvent accoucher par césarienne pour des ARCF en cours de travail. De la même façon, la césarienne peut faire suite à différentes méthodes de déclenchement rendant l'imputabilité d'une procédure difficile à déterminer. Il n'existe actuellement pas de consensus sur la définition du « déclenchement réussi », ainsi que le critère de jugement à utiliser : voie d'accouchement (voie basse vs. césarienne), délai d'accouchement (24h, 48h) ou encore entrée en phase active (vs. césarienne pour échec de déclenchement en phase de latence) [26].

Dans notre étude, l'utilisation du misoprostol au cours du déclenchement semblait être mieux tolérée par les patientes. Cela peut s'expliquer par l'avantage d'une prise orale de faibles doses répétées associée à un pic plasmatique rapide (20-30 min) et une demi-vie courte (30-40 min) [11,27]. Le misoprostol 25 µg permet, grâce à son administration orale facile, non invasive et sa faible posologie unitaire, une titration des doses administrées en fonction de la contractilité utérine. Il réduit ainsi les risques d'hyperstimulation avec ARCF. Au contraire, la dinoprostone qui est administrée par voie vaginale avec des doses plus élevées et moins fréquentes (1 à 2mg/ 6h pour la Prostine®, 10mg/24h pour le Propess®) ne permet pas cet ajustement continu. De plus, la biodisponibilité des PGE2 par voie vaginale est également plus longue, le pic plasmatique est atteint au bout de 60-120 min [28]. Il apparaît plus difficile de contrôler avec des PGE2 les effets indésirables à types d'hyperstimulation utérine, pouvant être responsables d'un risque d'acidose et d'asphyxie anoxo-ischémique [3]. De plus, il est important de prendre en compte la satisfaction maternelle dans le choix de la technique de déclenchement. Les études de Dodd et al. et de Shetty et al. indiquaient que les patientes préféraient la voie orale à la voie vaginale car elle était plus simple d'utilisation, moins invasive et moins contraignante [21,29].

En ce qui concerne les effets indésirables, notre étude retrouvait un taux de syndromes d'hyperstimulation de l'ordre de 3 à 4%, comparable à différentes études [15,22,30]. Seule la méta analyse de Kerr retrouvait une diminution du syndrome d'hyperstimulation (RR à 0.47 [0.39 , 0.57]) [24]. Cette différence peut être expliquée par des définitions différentes des anomalies de contractilité ainsi qu'une analyse rétrospective systématique des monitorings de chaque patiente dans notre étude. Notre étude retrouvait également une réduction significative du taux d'hypercinésie de fréquence dans le groupe misoprostol oral similaire à la méta analyse de Kerr (RR à 0.82 [0.70 , 0.97]) et à l'étude de Dodd et al. (RR à 0.24 [0.08 , 0.71]).

Le taux d'hypercinésie de fréquence était plus faible dans cette dernière étude (1,1 %), mais la dose cumulée de solution de misoprostol également moindre que dans notre étude [21,24].

Notre étude est la première à mettre en évidence une différence significative concernant les issues néonatales entre les deux groupes (pH artériel < 7,10 à la naissance). Dans la littérature, les issues néonatales n'étaient pas différentes en termes de pH à la naissance, de LA méconial et de transfert en USIN même si les molécules, les posologies et les protocoles n'étaient pas comparables [11,24]. Seule la méta-analyse d'Alfirevic et al. en 2016 mettait en évidence une meilleure tolérance du misoprostol avec une proportion de scores d'Apgar < 7 à 5 min qui était diminuée dans le groupe solution de misoprostol à faible dose (< 50 µg) par rapport aux PGE2 vaginales en gel [3].

Notre effectif se limitait à 706 patientes mais était issu d'une période d'étude courte. Il semblait urgent d'étudier le rapport bénéfice/risque en pratique clinique après l'AMM obtenue pour le misoprostol oral 25 µg. Notre étude était rétrospective, mais les biais potentiels (dont principalement le biais de temporalité), étaient contrôlés par l'analyse de deux périodes courtes et consécutives, au sein d'une structure monocentrique. L'homogénéité de la prise en charge par une équipe obstétricale appliquant un protocole unique de déclenchement et de recours à la césarienne renforçait les résultats observés. Afin de contrôler le biais induit par la différence de galénique durant notre première période, nous avons analysé l'influence de la parité, qui n'était pas significative. Il n'existe actuellement pas d'étude comparant le misoprostol oral 25 µg (Angusta®) avec la dinoprostone vaginale, ce qui explique la pertinence de notre étude, même si d'autres types de protocoles existent [10,14–16]. De plus ce travail a été réalisé en pratique courante, incluant des déclenchements pour pathologie (pré-éclampsie, diabète, retard de croissance intra-utérin, malformations, etc...), ce qui correspond à la « vie courante » de nombreuses unités, rendant les résultats pertinents dans ces centres.

La HAS concluait pour le misoprostol oral 25 µg (Angusta®) à un « besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses ayant une meilleure tolérance que celles actuellement disponibles » [10]. Notre étude fournit des arguments quant à la poursuite de travaux sur le misoprostol oral 25 µg. Il apparaît souhaitable de réaliser des études complémentaires comparant le misoprostol oral 25 µg aux PGE2 vaginales mais également aux ballonnets intra-cervicaux, non seulement en termes d'efficacité, mais également de sécurité, de satisfaction maternelle et de coût [31].

Conclusion

L'efficacité du misoprostol oral 25 µg apparaît similaire à celle de la dinoprostone vaginale dans le déclenchement du travail à terme. En outre, la tolérance maternelle des déclenchements en termes de dynamique utérine et la tolérance fœtale en termes de pH des nouveau-nés sembleraient meilleures avec le misoprostol oral 25 µg par rapport à la dinoprostone vaginale. Ces données sont à valider par des études complémentaires évaluant le misoprostol oral 25 µg par rapport à d'autres techniques de déclenchement en termes d'efficacité, de sécurité, de satisfaction maternelle et de coût.

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références

- [1] Blanc-Petitjean P, Salomé M, Dupont C, Crenn-Hebert C, Gaudineau A, Perrotte F, et al. État des lieux des pratiques de déclenchement en France. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2019;47:555–61. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.05.002>.
- [2] Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_666473/fr/declenchement-artificiel-du-travail-a-partir-de-37-semaines-d-amenorrhée (accessed March 31, 2020).
- [3] Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2016;20:1–584. <https://doi.org/10.3310/hta20650>.
- [4] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2005;34:513. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(05\)82867-4](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(05)82867-4).
- [5] INSERM et la DREES. Enquête nationale périnatale, rapport 2016. 2017.
- [6] Levine LD. Cervical ripening: Why we do what we do. *Seminars in Perinatology* 2020;44:151216. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2019.151216>.
- [7] Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-Dose Oral Misoprostol for Induction of Labor: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology* 2009;113:374–83. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181945859>.
- [8] Williams MC, Tsibris JCM, Davis G, Baiano J, O'Brien WF. Dose variation that is associated with approximated one-quarter tablet doses of misoprostol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;187:615–9. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.124959>.
- [9] Cytotec (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1er mars 2018 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communiqué> (accessed March 13, 2021).
- [10] ANGUSTA 25 µg (misoprostol), par voie orale, utérotonique. Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2862078/fr/angusta-25-g-misoprostol-par-voie-orale-uterotonique (accessed March 8, 2021).
- [11] Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001338.pub3>.
- [12] Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:1535–42. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70049-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70049-9).
- [13] Bennett B. Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. *Obstetrics & Gynecology* 1997;89:832–3. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00036-7](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00036-7).

- [14] Helmig RB, Hvidman LE. An audit of oral administration of Augusta® (misoprostol) 25 µg for induction of labor in 976 consecutive women with a singleton pregnancy in a university hospital in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:1396–402. <https://doi.org/10.1111/aogs.13876>.
- [15] Bendix JM, Friis Petersen J, Andersen BR, Bødker B, Løkkegaard EC. Induction of labor with high- or low-dosage oral misoprostol—A Danish descriptive retrospective cohort study 2015-16. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:222–30. <https://doi.org/10.1111/aogs.13739>.
- [16] Eriksson A, Jeppesen S, Krebs L. Induction of labour in nulliparous women- quick or slow: a cohort study comparing slow-release vaginal insert with low-dose misoprostol oral tablets. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20:79. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2770-0>.
- [17] Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J, Neilson JP, et al. Methods for cervical ripening and labour induction in late pregnancy: generic protocol. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002074.pub2>.
- [18] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2020.
- [19] Young DC, Delaney T, Armson BA, Fanning C. Oral misoprostol, low dose vaginal misoprostol, and vaginal dinoprostone for labor induction: Randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2020;15:e0227245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227245>.
- [20] Chen W, Xue J, Peprah M, Wen S, Walker M, Gao Y, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG: Int J Obstet Gy* 2016;123:346–54. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13456>.
- [21] Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:509–13. <https://doi.org/10.1136/bmj.38729.513819.63>.
- [22] Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Matonhodze B, Brocklehurst P, Campbell E, Nikodem VC. Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomised trial. *BJOG: An Internal Journal of Obs Gyn* 2001;108:952–9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00231.x>.
- [23] Dällenbach P, Boulvain M, Viardot C, Irion O. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188:162–7. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.108>.
- [24] Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014484>.
- [25] Wang X, Zhang C, Li X, Qi H, Liu Q, Lei J. Safety and efficacy of titrated oral misoprostol solution versus vaginal dinoprostone for induction of labor: A single-center randomized control trial. *Int J Gynecol Obstet* 2021;154:436–43. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13546>.

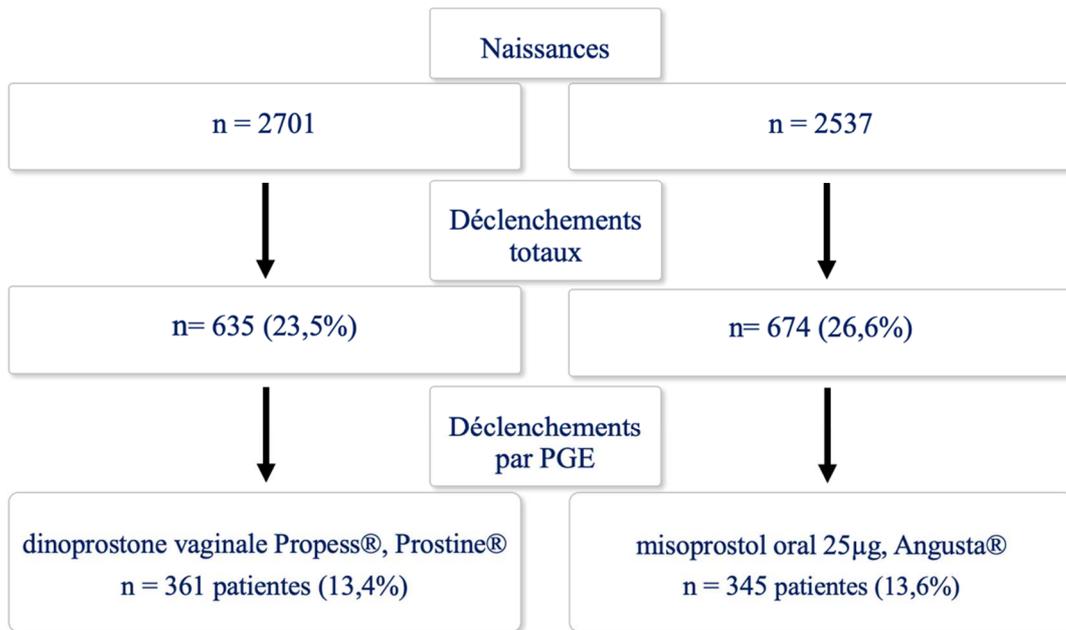
- [26] Schoen C, Navathe R. Failed induction of labor. *Semin Perinatol* 2015;39:483–7. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.07.013>.
- [27] Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2007;99:S160–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.09.004>.
- [28] Yount SM, Lassiter N. The pharmacology of prostaglandins for induction of labor. *J Midwifery Womens Health* 2013;58:133–44; quiz 238–9. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12022>.
- [29] Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2001;108:238–43. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00073.x>.
- [30] Hokkila E, Kruit H, Rahkonen L, Timonen S, Mattila M, Laatio L, et al. The efficacy of misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol in the induction of labor of nulliparous women: A randomized national multicenter trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:1032–9. <https://doi.org/10.1111/aogs.13580>.
- [31] Jozwiak M, Oude Rengerink K, Ten Eikelder MLG, van Pampus MG, Dijksterhuis MGK, de Graaf IM, et al. Foley catheter or prostaglandin E2 inserts for induction of labour at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:137–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.017>.

Figure 1 : Diagramme de flux.

Figure 2 : Délai déclenchement-naissance en heures selon Kaplan-Meier (p= 0,27).

Période 1 : 01/01/2019 – 19/02/2020

Période 2 : 20/02/2020 – 7/04/2021



Délai déclenchement-naissance en heures

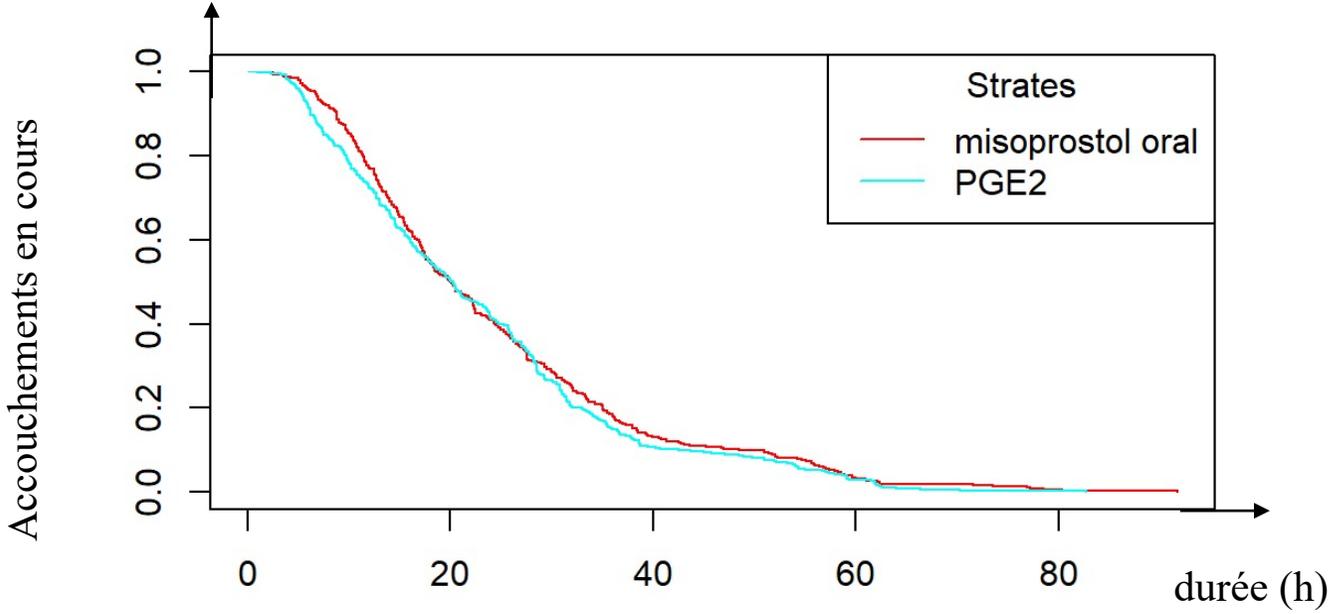


Tableau 1 : Caractéristiques maternelles et indications de déclenchement selon la méthode de déclenchement.

Variable	Misoprostol oral (n=345)	Dinoprostone vaginale (n=361)	p-value
Age > 40 ans	22 (6,38 %)	16 (4,43 %)	0,25
IMC > 30	100 (28,99 %)	87 (24,17 %)	0,15
Parité ^a	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,31
Nulliparité	177 (51,30 %)	195 (54,02 %)	0,47
Terme ^a (SA+j)	39+4j [38+4; 41+0]	39+6j [38+4 ; 41+2]	0,10
Bishop initial ^a	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,76
Bishop initial <4	218 (63,19 %)	233 (64,54 %)	0,71
Indication déclenchement			0,30
• ≥ 41 SA + 4j	54 (15,65 %)	69 (19,11 %)	
• RPM	110 (31,88 %)	93 (25,76 %)	
• Diabète	40 (11,59 %)	54 (14,96 %)	
• PE	20 (5,80 %)	27 (7,48 %)	
• Autres maternelles	34 (9,86 %)	34 (9,42 %)	
• Indications fœtales	87 (25,22 %)	84 (23,27 %)	

IMC : indice de masse corporelle ; SA : semaine d'aménorrhée ; j : jour ; PE : pré-éclampsie ; RPM : rupture prématurée des membranes ; SA : semaine d'aménorrhée.

^aMédiane (intervalle interquartile)

Tableau 2 : Efficacité selon la méthode de déclenchement avec analyses stratifiées selon la parité.

Variable	Misoprostol oral (n=345) (N= 177/ M=168)	Dinoprostone vaginale (n=361) (N=195/ M=166)	p-value
AVB 24 heures	179 (51,88 %)	185 (51,25 %)	0,87
• Nullipare	68 (38,42 %)	77 (39,49 %)	0,83
• Multipare	111 (66,07 %)	108 (65,06 %)	0,85
AVB 48 heures	261 (75,65 %)	279 (77,29 %)	0,61
• Nullipare	122 (68,93 %)	128 (65,64 %)	0,50
• Multipare	139 (82,74 %)	151 (90,96 %)	0,02
Césarienne	67 (19,42 %)	60 (16,62%)	0,33
• Nullipare	47 (26,55 %)	45 (23,08 %)	0,44
• Multipare	20 (11,9 %)	15 (9,04 %)	0,39
Indications de la césarienne ^x			0,21
• Indication fœtale	40 (60,61 %)	45 (75 %)	
• Stagnation > 5 cm (phase active)	7 (10,61 %)	5 (8,33 %)	
• Stagnation ≤ 5 cm (phase de latence)	19 (28,79 %)	10 (16,67 %)	
2 ^{ème} ligne de déclenchement	110 (31,88 %)	134 (37,12 %)	0,14
• Nullipare	66 (37,29 %)	83 (42,56 %)	0,30
• Multipare	44 (26,19 %)	51 (30,72 %)	0,36
Oxytocine	167 (48,41 %)	207 (57,34 %)	0,02
• Nullipare	108 (61,02 %)	128 (65,64 %)	0,36
• Multipare	59 (35,12 %)	79 (47,59 %)	0,02
Délai déclenchement-naissance (h) ^a	20,1 (18,0-22,2)	20,2 (17,9-23,2)	0,27
• Nullipare	26,2 (22,5-29,2)	24,6 (21,1-28,1)	0,77
• Multipare	15,6 (14,8-17,9)	14,3 (12,4-19,5)	0,50

N : nullipares, M : multipares

Indication fœtale : *anomalie du rythme cardiaque fœtal, pH au scalp, STAN Event*

2ème ligne de déclenchement : dinoprostone, ballonnet, oxytocine

AVB : *accouchement voie basse*.

^a Médiane selon courbe de survie de Kaplan-Meier avec IC 95%

^x Analyses stratifiées en fonction de la parité non significatives : $p= 0,27$ pour les nullipares, $p= 0,65$ pour les multipares

Tableau 3 : Tolérance selon la méthode de déclenchement.

Variable	Misoprostol oral (n=345)	Dinoprostone vaginale (n=361)	p-value
Hypercinésie	32 (9,28 %)	61 (16,90 %)	0,003
Hypercinésie sans oxytocine	37 (11,24 %)	80 (24,03 %)	0,003
Hypertonie	15 (4,35 %)	15 (4,16 %)	0,90
Syndrome d'hyperstimulation	13 (3,77 %)	21 (5,82 %)	0,20
Surveillance 2ème ligne (pH/ STAN)	49 (14,20 %)	60 (16,62 %)	0,37
HPP (>500ml)	21 (6,09 %)	26 (7,20 %)	0,50

HPP : hémorragie du post-partum.

Tableau 3 : Tolérance selon la méthode de déclenchement avec analyses stratifiées selon la parité.

Variable	Misoprostol oral	Dinoprostone vaginale	p-value
	(n=345)	(n=361)	
	(N=177/ M=168)	(N=195/ M= 166)	
Hypercinésie	32 (9,28 %)	61 (16,90 %)	0,003
• Nullipare	20 (11,3 %)	34 (17,44 %)	0,09
• Multipare	12 (7,14 %)	27 (16,27 %)	0,009
Hypercinésie sans oxytocine	37 (11,24 %)	80 (24,03 %)	0,003
Hypertonie	15 (4,35 %)	15 (4,16 %)	0,90
• Nullipare	12 (6,78 %)	12 (6,15 %)	0,80
• Multipare	3 (1,79 %)	3 (1,81 %)	1
Syndrome d'hyperstimulation	13 (3,77 %)	21 (5,82 %)	0,20
• Nullipare	9 (5,08 %)	13 (6,67 %)	0,52
• Multipare	4 (2,38 %)	8 (4,82 %)	0,23
Surveillance 2ème ligne	49 (14,20 %)	60 (16,62 %)	0,37
(pH/ STAN)			
• Nullipare	33 (18,64 %)	44 (22,56 %)	0,35
• Multipare	16 (9,52 %)	16 (9,64 %)	0,97
HPP (>500ml)	21 (6,09 %)	26 (7,20 %)	0,50
• Nullipare	9 (5,08 %)	19 (9,74 %)	0,09
• Multipare	12 (7,14 %)	7 (4,22 %)	0,25

N : nullipares, M : multipares

HPP : hémorragie du post-partum.

Tableau 4 : Issues néonatales selon la méthode de déclenchement.

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

Art : artériel ; USIN : unité de soins intensifs néonataux ; Vx : veineux ; PF : poids fœtal.

^aMoyenne avec IC 95%

Tableau 4 : Issues néonatales selon la méthode de déclenchement avec analyses stratifiées selon la parité.

Variables	Misoprostol oral	Dinoprostone vaginale	p-value
	(n=345)	(n=361)	
	(N=177/ M=168)	(N=195/ M=166)	
poids fœtal en grammes	3382 [3334; 3430]	3415 [3363; 3467]	0,20
macrosome (PF> 4000g)	34 (9,86 %)	41 (11,36 %)	0,52
Apgar <7 à 5 min	5 (1,45 %)	4 (1,11 %)	0,75
• Nullipare	3 (1,69 %)	2 (1,03 %)	0,67
• Multipare	2 (1,19 %)	2 (1,20 %)	1
pH Art ^a	7,24 [7,23; 7,25]	7,23 [7,22; 7,24]	0,42
• Nullipare	7,22 [7,21; 7,23]	7,22 [7,21; 7,23]	0,58
• Multipare	7,26 [7,25; 7,27]	7,25 [7,23; 7,26]	0,76
pH Art<7,00	2 (0,64 %)	4 (1,24 %)	0,69
• Nullipare	1 (0,61 %)	1 (0,56 %)	1
• Multipare	1 (0,67 %)	3 (2,07 %)	0,37
pH Art<7,10	12 (3,83 %)	30 (9,29 %)	0,006
• Nullipare	10 (6,10 %)	16 (8,99 %)	0,31
• Multipare	2 (1,34 %)	14 (9,66 %)	0,002
Lactates Art ^a	4,26 [4,04; 4,48]	4,61 [4,36; 4,87]	0,20
• Nullipare	4,87 [4,56; 5,19]	5,21 [4,89; 5,52]	0,19
• Multipare	3,58 [3,31; 3,84]	3,86 [3,49; 4,24]	0,74
Lactates Art ≥ 8	18 (6,00 %)	29 (9,42 %)	0,11
• Nullipare	15 (9,49 %)	17 (9,88 %)	0,90
• Multipare	3 (2,11 %)	12 (8,82 %)	0,01
LA méconial	54 (15,65 %)	56 (15,51 %)	0,96
• Nullipare	35 (19,77 %)	42 (21,54 %)	0,67
• Multipare	19 (11,31 %)	14 (8,43 %)	0,38
Transfert en USIN	6 (1,74 %)	11 (3,05 %)	0,26
• Nullipare	4 (2,26 %)	6 (3,08 %)	0,75
• Multipare	2 (1,19 %)	5 (3,01 %)	0,28

N : nullipares, M : multipares

Art : artériel ; USIN : unité de soins intensifs néonataux ; Vx : veineux ; PF : poids fœtal.

^a Moyenne avec IC 95%