Maturation cervicale à terme. Étude prospective randomisée : Misoprostol versus Dinoprostone

Haikel Trabelsi, Nabil Mathlouthi, Sonia Zayen, Mohamed Dhoub, Kaies Chaabene, Khaled Trabelsi, Habib Amouri, Belhassen Ben Ayed, Mohamed Guermazi

Service de Gynécologie Obstétrique- CHU Hedi Chaker, Sfax
Université de Sfax

H. Trabelsi, N. Mathlouthi, S. Zayen, M. Dhoub, K. Chaabene, K. Trabelsi, H. Amouri, B. Ben Ayed, M. Guermazi

H. Trabelsi, N. Mathlouthi, S. Zayen, M. Dhoub, K. Chaabene, K. Trabelsi, H. Amouri, B. Ben Ayed, M. Guermazi

Maturation cervicale à terme. Étude prospective randomisée : misoprostol versus dinoprostone

Cervical ripening at term. A randomized and prospective study: Misoprotol versus dinoprostone

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°05) : 362 - 369

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°05) : 362 - 369

RÉSUMÉ

But : Comparer l'efficacité et la sécurité de la maturation cervicale à terme par voie vaginale par le Misoprostol et la Dinoprostone.

Méthodes : Etude prospective randomisée sur la maturation cervicale par le Misoprostol et la Dinoprostone au troisième trimestre de la grossesse. Trois cent patientes ont été réparties en deux groupes: le premier est constitué de 150 patientes qui avaient reçu le Misoprostol (Cytotec®) par voie vaginale et le deuxième formé de 150 patientes qui ont reçu la Dinoprostone (Prépidil®).

Résultats : L'analyse de nos résultats a permis de mettre en évidence: une diminution significative du délai d'entrée en travail en faveur du groupe Misoprostol (9,08 heures versus 12,51 heures, $p=0,007$), une réduction significative du délai d'accouchement (14,48 heures versus 19,30 heures, $p = 0,001$). Par ailleurs, un taux d'accouchement dans les premières 24 heures ayant suivi la première dose, était significativement plus élevé dans le groupe Misoprostol (86,7 % versus 72,7 %, $p = 0,003$). Le recours à l'ocytocine était nettement diminué avec le Misoprostol (44 % versus 58,7 %, $p = 0,01$). Le mode d'accouchement n'était pas influencé par l'appartenance à l'un des deux groupes.

Conclusion : Le Misoprostol paraît une molécule intéressante en matière de maturation cervicale et de déclenchement du travail.

SUMMARY

Aim: To compare the efficacy and safety of cervical ripening at term by vaginal Misoprostol and Dinoprostone.

Methods: We performed a prospective randomized study on cervical ripening with misoprostol and dinoprostone in the third trimester of pregnancy. 300 patients have been divided into two groups: one consisted by 150 patients who received Misoprostol (Cytotec®) and the second consisted by 150 patients who received Dinoprostone (Prépidil®).

Results: Analysis of our results allowed to reveal: a significant decrease in the time of entry into work for the Misoprostol group (9.08 hours versus 12.51 hours, $p = 0.007$), a significant reduction delivery time (14.48 hours versus 19.30 hours, $p = 0.001$). Moreover, the birth rate in the first 24 hours after the first dose was significantly higher in the Misoprostol group (86.7% versus 72.7%, $p = 0.003$). The use of oxytocin was significantly reduced with Misoprostol (44% versus 58.7%, $p = 0.01$). The mode of delivery was not influenced by membership in one or other of the two groups.

Conclusion: Misoprostol seems an interesting molecule for cervical ripening and labor induction.

Mots-clés

Maturation cervicale, Misoprostol, Dinoprostone, Accouchement.
Etude contrôlée avec tirage au sort

Key- words

Cervical ripening ; Misoprostol ; Dinoprostone ; Delivery
Randomized clinical trial

Actuellement, il existe à la disposition des obstétriciens de multiples modalités de maturation cervicale, dont la principale consiste en l'utilisation de prostaglandines. La Dinoprostone (Prostaglandine E2) est une molécule ayant l'AMM dans la maturation cervicale. Cependant, son coût élevé et sa modalité de conservation limitent son utilisation dans les pays en voie de développement. Depuis 1987, le Misoprostol, analogue synthétique des prostaglandines E1, compte tenu de son effet utéro tonique majeur, a été progressivement utilisé dans la provocation des avortements du premier puis du deuxième trimestre. Plus récemment, des travaux ont cherché à établir son intérêt dans le déclenchement du travail d'indication médicale à terme. En effet, son coût peu élevé et sa facilité d'utilisation pourraient rendre son intérêt comparable ou même supérieur aux prostaglandines E2 utilisées jusqu'ici. Des inconvénients ont toutefois été décrits, principalement en rapport avec un effet contractile exacerbé.

Le but de cette étude est de comparer l'efficacité et la sécurité de la maturation cervicale à terme par le Misoprostol et la Dinoprostone par voie vaginale.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude prospective randomisée sur la maturation cervicale par le Misoprostol et la Dinoprostone au troisième trimestre de la grossesse. Le travail a été réalisé au service de Gynécologie-obstétrique du centre hospitalo-universitaire Hédi Chaker de Sfax sur une période de 6 mois allant de juillet 2009 à décembre 2009, après accord de comité d'éthique du centre Hospitalo-universitaire. Le consentement éclairé des parturientes a été obtenu par écrit. Les protocoles ont été adoptés après revue de la littérature [1-4]. Le travail a inclus 300 patientes réparties en deux groupes : le premier est constitué de 150 patientes qui avaient reçu le Misoprostol (Cytotec®) et le deuxième formé de 150 patientes qui ont reçu la Dinoprostone (Prépidil®). La randomisation a été effectuée grâce au tableau des nombres aléatoires de Linder.

Critères d'inclusion : terme > 28 semaines d'aménorrhée (SA), grossesse unique, présentation céphalique, score de Bishop défavorable (< 6), rythme cardiaque fœtal (RCF) correct en cas de fœtus « normal », absence de contractions utérines, absence de n'importe quelle méthode de déclenchement antérieure.

Critères d'exclusion : Ce sont les contre-indications au déclenchement du travail et les contre-indications propres aux Prostaglandines : Un utérus cicatriciel (césarienne ou antécédents de chirurgie utérine) ; Un poids fœtal estimé > 4500gr ; Une suspicion de disproportion foeto-pelvienne ; Un placenta prævia ; Des métrorragies inexplicables ; Une parité > 5 ; Suspicion de chorioamniotite ; Un herpès simplex en phase évolutive ; Toute contre-indication à la prescription des prostaglandines (asthme, glaucome, dysfonctionnement rénal, ou hépatique, une allergie connue aux prostaglandines).

Une fois la patiente acceptée dans l'étude, elle était randomisée dans l'un des deux groupes :

Le 1^{er} groupe : les parturientes ont bénéficié d'une maturation

cervicale par 1/4 comprimé de Misoprostol (Cytotec®), soit 50 µg, placé dans le cul de sac vaginal postérieur. L'administration du Misoprostol est renouvelée toutes les six heures, jusqu'à l'amélioration du score de Bishop (≥ 6), le début de travail ou une rupture spontanée des membranes. La dose maximale utilisée était de 200µg (répartie en quatre prises à six heures d'intervalle).

Le 2^{ème} groupe : les patientes ont bénéficié d'une maturation cervicale par 0,5mg de Dinoprostone, soit une seringue préremplie de Prépidil®, placée en intracervical.

La seringue de Prépidil est conservée à l'abri de la lumière à une température entre + 2 °C et + 8°C (au réfrigérateur). L'application de Prépidil est renouvelée chaque 8 heures. La dose maximale utilisée était de 1,5 mg (soit trois prises à 8 heures d'intervalle).

La rupture artificielle des membranes lorsque le rythme cardiaque fœtal (RCF) est normal, est réalisée sur un col dilaté à 3cm et effacé à 80%, dans les deux groupes. Une perfusion d'ocytocine est indiquée si un travail actif n'a pas été obtenu après la dose maximale requise de prostaglandines, devant une rupture spontanée des membranes sans travail actif, et en cas d'hypocinésie utérine (< 3 contractions utérines/10 minutes). Dans tous les cas où les ocytociques étaient indiqués, la perfusion a été commencée 6 heures après la dernière dose reçue de Misoprostol ou de Dinoprostone. Dans une telle situation, nous avons préconisé une dose initiale de 4 mUI par minute tout en augmentant la dose par pallier de 2 mUI toutes les 20 minutes (sans toutefois dépasser les 30 mUI/min) jusqu'à l'obtention d'un régime contractile satisfaisant (c'est-à-dire ≥ 3 contractions utérines par 10 minutes). La surveillance maternelle et fœtale est basée sur : la recherche d'effets secondaires des deux molécules à type de troubles digestifs ou autres ; l'aspect du liquide amniotique et son éventuel virage, le score de Bishop ; un monitoring continu du rythme cardiaque fœtal, la température et les constantes hémodynamiques. L'échec du déclenchement est défini par un accouchement survenant au-delà de 24 heures après la première application de Misoprostol et de Dinoprostone.

Concernant l'étude statistique, pour réaliser la comparaison entre les deux groupes, nous avons utilisé le test de Student pour les variables quantitatives, le test χ^2 pour les variables qualitatives et le χ^2 corrigé (test de Fisher) pour les effectifs inférieurs à 5. Nous avons eu recours aux logiciels SPSS pour saisir, traiter et analyser nos résultats. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

RESULTATS

La moyenne d'âge de nos parturientes était de 27.5 ans pour le groupe Misoprostol contre 27.9 ans pour le groupe Dinoprostone. Les primipares ont représenté 74% du groupe Misoprostol contre 73.3% du groupe Dinoprostone. Les caractéristiques générales des deux groupes sont résumées dans le tableau 1. La maturation par Misoprostol a été pratiquée à un terme moyen de 39.2 SA contre 39.3SA pour le groupe Dinoprostone. Les principales indications de la maturation

Tableau 1 : Caractéristiques générales des deux groupes d'étude

	Groupe Misoprostol (n=150)	Groupe Dinoprostone (n=150)	p
Age (ans)	27.5	27.9	NS
Gestité	1.6	1.7	NS
Parité	1.3	1.4	NS
ATCD de Fausse couche	20%	16.6%	NS
ATCD de cerclage	3.3%	2.6%	NS
Pathologies au cours de la grossesse			
Infection urinaire	9.3%	5.3%	NS
MAP	2%	4%	NS
Diabète gestationnel	2.6%	1.3%	NS
Hypertension	14%	16%	NS
Terme moyen (SA)	39.2±2.27	39.3±1.94	0.66
Poids fœtal à l'échographie 2500-4000 gr	88.7%	88%	NS
Liquide amniotique			
Normal	36%	34.7%	NS
Oligoamnios	58.7%	59.3%	NS
Indications de déclenchement			
Terme avancé	27.3%	24.6%	NS
RPM	22.6%	18.6%	NS
HTA gravidique	16%	15.3%	NS
Oligoamnios	14%	9.3%	NS
Diabète gestationnel	1.3%	0.06%	NS
RCIU	1.3%	0.06%	NS

ATCD : antécédent ; MAP : menace d'accouchement prématuré ; RPM : rupture prématurée des membranes ; HTA : hypertension artérielle; RCIU : retard de croissance intra-utérin.

cervicale et du déclenchement du travail étaient un terme avancé dans 27.3% groupe Misoprostol contre 24.6% dans le groupe Dinoprostone, une rupture prématurée des membranes (22.6% contre 18.6%) et une hypertension artérielle gravidique (16% contre 15.3%). Un score de Bishop très défavorable (0 à 3) était observé chez 128 parturientes du groupe Misoprostol (85,3%) et 130 du groupe Dinoprostone (86,7%) (p =0,73; Test chi2: NS). Un score de Bishop intermédiaire (4 à 5) était observé chez 22 femmes du groupe Misoprostol (14,7%) et 20 du groupe Dinoprostone (13,3%) (p =0,73; Test chi2: NS).

Le taux d'accouchement dans les 6 heures ayant suivi la première dose de Misoprostol et de Dinoprostone était respectivement de 17,3 % et de 11,3 % dans chaque groupe. (p= 0,13; Test chi2: NS). Le taux d'accouchement dans les 24 heures ayant suivi la première dose de Misoprostol et de Dinoprostone était de 86,7 % et de 72,7 % respectivement dans chaque groupe (p = 0,003; Test chi2: TS).

La dose moyenne reçue de Misoprostol était de 76 µg avec un écart type de 42,45, soit 1,52 doses par cas. La dose moyenne reçue de Dinoprostone était de 0,77 mg avec un écart type de

0,38, soit 1,54 doses par cas (p = 0,77; Test de Student: NS). Une seule dose de Misoprostol était suffisante chez 98 femmes (65,3%). Une seule dose de Dinoprostone était suffisante chez 94 femmes (62,7%) (p=0,63; Test chi2: NS). La dose totale était atteinte chez 9 parturientes du groupe Misoprostol (6 %), et chez 26 parturientes du groupe Dinoprostone (17,3 %). (p=0,002; Test chi2: NS).

Nous avons défini un échec de protocole lorsque le délai entre le déclenchement et l'accouchement était supérieur à 24 heures. Nous avons recensé 20 échecs du protocole dans le groupe Misoprostol (13,3 %), contre 41 dans le groupe Dinoprostone (27,3 %) (p = 0,003; Test chi2 : S). Nous avons eu recours aux ocytociques pour déclencher le travail ou pour le diriger dans 66 cas du groupe Misoprostol (44 %), et dans 88 cas du groupe Dinoprostone (58,7 %) (p= 0,01; Test chi2: S). Au cours de la surveillance du rythme cardiaque fœtal (RCF), nous avons observé des anomalies électriques dans 27.3% dans le groupe Misoprostol contre 18% dans le groupe Dinoprostone (la différence n'était pas significative). La principale anomalie enregistrée de RCF était des décélérations variables (75.7%

Tableau 2 : Conditions et résultats de la maturation cervicale dans les deux groupes

	Groupe Misoprostol (n=150)	Groupe Dinoprostone (n=150)	p
Conditions locales avant maturation			
Rupture prématurée des membranes	22.6%	20%	NS
Score de Bishop	1.9	1.8	NS
Délai RPM-Maturation (heures)	36.2	24.7	0.3
Délai entrée en travail (heures)	9.08	12.5	0.007
Durée phase de latence (heures)	3.37	4.26	NS
Durée phase active de travail (heures)	5.37	6.4	NS
Délai maturation-accouchement (heures)	14.4	19.3	0.001
Rythme cardiaque fœtal			
Normal	72.7%	82%	NS
Pathologique	27.3%	18%	NS
Mode d'accouchement			
Voie basse	72%	64%	NS
Instrumental	6%	11.3%	NS
Césarienne	22%	24.6%	NS

dans le groupe Misoprostol) et les décélérations précoces dans le groupe Dinoprostone (14.8%).

Dans le groupe Misoprostol, nous avons noté un délai moyen d'entrée en travail de 9.08 heures significativement plus court ($p=0.007$) par rapport au groupe Dinoprostone (12.5 heures). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant la durée moyenne de la phase de latence et de la phase active du travail. Par contre le délai entre le début de la maturation et l'heure de l'accouchement était significativement plus court dans le groupe Misoprostol (14.4 heures contre 19.3 heures ; $p=0.001$).

Il n'y avait pas de différence significative concernant le mode d'accouchement entre les deux groupes. Le principal motif de césarienne était une souffrance fœtale aigue dans 60.6% dans le groupe Misoprostol contre 45.9% dans l'autre groupe. Le délai moyen entre la dernière prise de Misoprostol ou de Dinoprostone et le moment de la césarienne indiquée pour SFA était de 10.9 heures dans le groupe Misoprostol contre 14.5 heures dans le groupe Dinoprostone (différence non significative).

Concernant le taux des anomalies des contractions utérines enregistrées au cours de ce travail (l'hypercinésie de fréquence et l'hyperstimulation), il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. L'oxygénation et la mise en décubitus latéral gauche a permis de corriger une hypercinésie dans le groupe Misoprostol dans 53.8%, alors que dans le groupe Dinoprostone le recours au Spasfon® était nécessaire dans 62.5% contre 30.8% dans le groupe Misoprostol.

Dans le post partum, une inertie utérine a été observée chez deux parturientes ayant reçu le Misoprostol (1,3%) et 2

parturientes ayant reçu la Dinoprostone (1,3%). Cette inertie a été jugulée par les ocytociques et le Sulprostone (Nalador®). Aucun cas de rupture utérine n'a été observé. Trente neuf parturientes du groupe Misoprostol, soit 26 %, avaient présenté des effets secondaires contre 45 dans le groupe Dinoprostone, soit 30 % ($p=0.44$; Test de Student: NS); les principaux effets indésirables en rapport avec la prise des prostaglandines étaient des nausées et des vomissements (18% contre 26%) ainsi qu'une fièvre (5.3% contre 4.7%). Il n'y avait de différence significative concernant le poids de naissance des nouveaux nés entre les deux groupes, de même que le score d'Apgar à 1 minute et à 5 minutes.

DISCUSSION

La Dinoprostone représente la molécule de référence en matière de maturation cervicale et de déclenchement de travail. Le choix de la dose, le rythme et la voie d'administration sont uniformément adoptés par la plupart des auteurs [5-8]. Le Misoprostol reste une nouvelle molécule dans ce domaine. Le protocole de son utilisation est variable d'une équipe à une autre [1, 4, 9, 10]. Avant 1995, les différentes études relataient des posologies élevées, en rapport avec le conditionnement initial de la molécule, à 100 et 200 μ g, quelle que soit la voie d'administration. Ces études retrouvaient des taux d'hypercinésie et d'hyperstimulation utérine importants, qui ont amené à diminuer les doses et à augmenter l'intervalle de pose. La dose de 50 μ g a été choisie en tenant compte de recommandations de plusieurs méta-analyses [3, 11-15]. Has et al. [16], ont comparé les doses de 25 et 50 μ g (données toutes

Tableau 3 : Tableau comparatif des modalités d'accouchement après usage de Misoprostol et Dinoprostone selon les auteurs

Auteurs	Taux	Voie naturelle %		Césariennes %	P
		Spontané	Instrumental		
Chuck [27] (1995)	80 vs 80	80 vs 78	0 vs 2	20 vs 20	NS
Kolderup [12] (1999)	72 vs 73	52 vs 61	20 vs 12	28 vs 27	NS
Ramsey [14] (2003)	86,8 vs 85,7			13,2 vs 14,3	NS
Elhassan [4] (2004)	83,4 vs 63,4	73,3 vs 50	10,1 vs 13,4	16,6 vs 36,6	NS
Mégalo [11] (2004)	82 vs 86	66 vs 73	16 vs 13	18 vs 14	NS
Langenegger [31] (2005)	77,1 vs 77			22,9 vs 23	NS
Notre étude (2009)	78 vs 75,3	72 vs 64	6 vs 11,3	22 vs 24,7	NS

*NS : Non significative

les quatre heures) en randomisant 114 patientes. Si le taux d'accouchement dans les 24 heures est proche, le nombre de césariennes pour anomalies du RCF était significativement supérieur dans le groupe 50 µg.

El Cherbini et al [17] ont comparé 25 µg avec 50 µg toutes les 4 heures. Ils ont recensé 10% vs 35% d'hypercinésie. La durée du travail était significativement plus courte dans le groupe de 50µg (9 vs 17 heures), mais le taux de césariennes pour échec du déclenchement du travail était plus élevé dans le groupe de 25 µg (43% vs 23%). Dans notre étude, nous nous sommes contenté de 4 doses au maximum. Lindsay et al [12] ont utilisé dans une étude prospective randomisée 6 doses de 50 µg de Misoprostol et il a constaté que 99% des femmes sont entrées en travail avant la 4^{ème} dose. Le choix d'un intervalle de six heures comme délai séparant deux applications de Misoprostol découlent des propriétés pharmacocinétiques : la concentration plasmatique de 50 µg de Misoprostol augmente progressivement pour atteindre son maximum 4 heures après ; la diminution de cette concentration se fait par la suite très lentement [18].

Pour éviter le risque d'hypercinésie et de souffrance fœtale, Evangelos et al [3] ont utilisé pour la première fois dans la littérature un intervalle de 9 heures entre les deux applications de Misoprostol. En effet, ils ont noté un taux faible d'hypercinésie. Cependant, le taux d'anomalies du rythme cardiaque fœtal est resté élevé. Afin de diminuer le risque d'hypercinésie, Rozenberg et al [13] ont recommandé un intervalle de 6 heures entre deux administrations de 50 µg de Misoprostol durant le 1^{er} jour. Ce large délai est important pour s'assurer de la tolérance materno-fœtale d'une dose de 50 µg. Si après 24 heures, il n'y avait pas d'entrée en travail, l'intervalle est alors réduit à 4 heures, avec un maximum de trois prises.

On dispose de renseignements limités sur le meilleur choix des intervalles d'administration de la Dinoprostone. Il n'existe pas jusqu'à nos jours une étude comparant deux intervalles d'administration de cette molécule. Nous avons choisi la voie vaginale en se basant sur la pharmacocinétique du Misoprostol administré par cette voie. En effet, le Misoprostol provoque progressivement des contractions utérines après son administration vaginale (21 minutes vs 8 minutes après son administration orale). Le maximum de la contraction utérine est enregistré 25 minutes après administration orale et 46 minutes

après son administration vaginale. Cependant, le tonus utérin reste élevé pour plus longtemps avec la voie vaginale [19].

Dans une autre étude randomisée réalisée en 2003, Shetty [20] a comparé deux groupes de parturientes : le premier recevant 25 µg de Misoprostol par voie vaginale, le deuxième recevant 100 µg par voie orale. Il avait observé que le taux d'accouchement dans les 24 heures suivant l'induction était plus faible chez les femmes recevant le Misoprostol par voie orale (42,1 % vs 72,2 %, RR = 0,6, IC 95 %:0,4 -0,9), avec une utilisation plus fréquente d'ocytociques (68,6 % vs 44 %, RR= 1,6, IC 95 % :1,1-2,2)

Alferevic [21], dans une méta-analyse regroupant 6 études randomisées avec 1042 femmes, a comparé la voie vaginale et la voie orale, et a constaté que la voie orale paraît moins efficace. Il a rapporté que 54 % des femmes (voie orale) ne sont pas arrivées à achever leur accouchement dans les 24 heures suivant la randomisation. Dans une méta-analyse regroupant 17 études (3549 parturientes), comparant la voie orale, la voie vaginale et la voie sublinguale, Bartusevicius [22] a conclu que la voie sublinguale comparée à la voie orale est associée à un taux plus faible d'échec de déclenchement (accouchement dans un délai > 24 heures), et de césariennes et moins d'utilisation de Syntocinon.

Nous n'avons inclus dans notre étude que des femmes dont la parité était inférieure ou égale à 4, et ceci pour des raisons de sécurité (car risque de rupture utérine). Dans une large étude rétrospective comparative, Lydon Rochelle [23] a étudié les risques de rupture utérine chez 20095 femmes avec un utérus cicatriciel. Elle avait conclu que l'utilisation des prostaglandines dans la maturation cervicale était associée à un risque accru de rupture utérine (RR=15,6) par rapport aux deux autres groupes (travail spontané : RR= 3,3, travail induit par autres moyens que les prostaglandines : RR=4,9). Cependant ni le type ni la dose des prostaglandines n'ont été précisés.

Concernant l'effet du Misoprostol sur le délai d'apparition des contractions utérines, nous avons noté que le Misoprostol avait permis une apparition des contractions utérines plus rapidement par rapport à la Dinoprostone (9,08 h vs 12,51 h, p = 0,007). Cependant et selon la littérature [19], le Misoprostol entraîne l'apparition des contractions utérines 21 minutes après son administration vaginale. Le maximum de ces contractions est enregistré 46 minutes après.

Sanchez et al [24], dans une méta-analyse comportant huit études et englobant 966 femmes (488 ont reçu du Misoprostol et 478 faisant partie du groupe contrôle), ont pu déduire que le Misoprostol a induit le travail dans 84 % des cas et a réduit la durée totale du travail d'environ 5 heures. Cependant, dans cette méta-analyse, les doses de Misoprostol utilisées variaient de 25 à 100 μg et le produit utilisé dans le groupe contrôle était soit une Prostaglandine E2, soit le Syntocinon®. Ce manque d'homogénéité dans les études constitue un biais notamment lors de la comparaison des différents paramètres du partogramme et des taux de césariennes. Dans notre étude, la durée de la phase de latence ainsi que la durée du travail étaient plus courtes avec le Misoprostol qu'avec la Dinoprostone (3,37 h vs 4,26 h, et 5,37 h vs 6,46 h) sans que la différence ne soit significative.

Notre étude confirme l'efficacité du Misoprostol par rapport à la Dinoprostone dans l'induction du travail. En effet, 86,7% des femmes du groupe Misoprostol avaient accouché dans les 24 heures suivant l'induction contre 72,7% dans le groupe Dinoprostone ($p = 0,003$).

Le délai d'accouchement était significativement plus court avec le Misoprostol qu'avec la Dinoprostone ($14,48 \text{ h} \pm 10,61$ vs $19,30 \text{ h} \pm 13,49$, $p = 0,001$). Nous avons également observé un taux d'échec de déclenchement plus élevé avec la Dinoprostone par rapport au Misoprostol (27,3% vs 13,3%, $p = 0,003$). Le délai d'accouchement était plus long avec un score de Bishop défavorable (< 3), avec une différence statistiquement significative seulement dans le groupe Dinoprostone. Nous avons observé également que le taux d'échec de déclenchement était plus faible avec un score de Bishop intermédiaire (> 3), mais sans que la différence ne soit significative.

Thornton et Whaites [6] ont mené une étude prospective dans laquelle il avait étudié certains facteurs pouvant influencer le délai d'induction du travail après administration du gel de Dinoprostone. Il avait noté que ce délai était significativement plus court avec un score de Bishop supérieur à 4 ($p < 0,005$).

Nous avons constaté que la parité avait une influence sur la durée totale du travail ainsi que sur le délai d'accouchement : ces délais étaient plus courts chez les femmes dont la parité était supérieure à 1 par rapport aux primipares dans les deux groupes. Nos constatations rejoignent celles de Farah et al [25]. En effet, dans une étude randomisée et comparative (Misoprostol 25 $\mu\text{g}/3\text{h}$ vs 50 $\mu\text{g}/3\text{h}$), ces auteurs ont constaté un raccourcissement du délai d'accouchement en faveur des multipares dans les deux protocoles. Dans une étude récente prospective, Mbele et al [26] ont recherché les facteurs prédictifs d'un succès d'une maturation cervicale par une solution de Misoprostol. Ils ont constaté que la primiparité est associée à un taux d'échec de déclenchement plus important ($p < 0,001$, OR= 0,45 ; 95 % intervalle de confiance (0,31 – 0,66)). Plusieurs études ont comparé l'intérêt du Misoprostol et de la Dinoprostone en cas de rupture prématurée des membranes à terme. Dans une étude comparative, le délai d'accouchement était plus court avec le Misoprostol par rapport à la Dinoprostone ($7,8 \pm 3,5\text{h}$ vs $23,3 \pm 19,2\text{h}$, $p = 0,01$) [27]. Cette efficacité du Misoprostol chez les parturientes avec une RPM suggère que le pH alcalin n'interfère pas avec son action.

La moindre efficacité de la Dinoprostone peut être expliquée par le fait que ce produit est dilué dans le canal cervical.

Ramsey et al [28] viennent conforter, dans une étude prospective, cette hypothèse. En effet, ils ont étudié l'effet du pH vaginal sur l'efficacité de la Dinoprostone. Ils ont trouvé que le délai d'entrée en travail ainsi que le délai d'accouchement, étaient plus courts chez les femmes ayant un pH vaginal supérieur à 4,5 par rapport à celles ayant un pH inférieur à 4,5. Ceci est expliqué par le fait qu'un pH faible peut altérer l'absorption, le métabolisme et l'activité de la Dinoprostone dans le milieu cervico-vaginal.

Dans notre étude, le délai d'accouchement chez les femmes ayant une RPM, était plus court dans le groupe Misoprostol ($12,13 \pm 10,20 \text{ h}$ vs $18,03 \pm 13,71\text{h}$). La taille de notre échantillon ne permet pas en fait de conclure avec suffisamment de puissance statistique de l'influence de ce paramètre sur les intervalles déjà étudiés. Les seuls troubles de la contractilité enregistrés dans notre étude étaient représentés par l'hypercinésie. Elle reste le problème auquel on pense le plus, et que même si notre étude et d'autres n'ont pas montré une augmentation de sa fréquence par rapport à la Dinoprostone, nous devons rester toujours prudents. En effet, nous avons recensé 13 cas d'hypercinésie dans le groupe Misoprostol versus 8 cas dans le groupe Dinoprostone (8,7 % vs 5,3 %, $p = 0,25$). Dans une étude rétrospective, on a rapporté que les troubles de la contractilité utérine dépendent de la voie d'administration du Misoprostol (29). Les auteurs ont noté que l'hypercinésie était plus fréquemment observée dans le groupe Misoprostol administré par voie vaginale par rapport aux autres voies (gel, orale) et par rapport à la Dinoprostone et aux ocytociques. L'administration successive de Misoprostol à un intervalle de 4 heures a entraîné un raccourcissement du délai d'apparition de l'hypercinésie par rapport à la première dose (95 minutes versus 28 minutes, $p = 0,002$). Cette différence n'est pas significative pour le Misoprostol administré sous forme d'une solution orale (46 minutes versus 33 minutes, $p = 0,12$). Ceci peut être expliqué par le tonus utérin qui reste élevé 4 heures après l'administration de Misoprostol et par un effet cumulatif des doses successives de cette molécule administrée par voie vaginale.

Nous ne rapportons aucun cas de rupture utérine. Il faut dire que dans toutes les études ainsi que dans la nôtre, l'utérus cicatriciel est une contre indication absolue à l'application du Misoprostol ou de la Dinoprostone. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les taux d'accouchement par voie basse, par forceps et par césarienne entre les deux groupes. Dans la quasi majorité des protocoles, le Misoprostol n'a majoré ni le taux de césariennes ni celui des extractions instrumentales par rapport à la Dinoprostone.

Kolderup et al [12], dans une étude comparative Misoprostol versus Dinoprostone, ont observé que les décélérations et les bradycardies au RCF étaient plus fréquentes dans le premier groupe (41 % vs 17 %, $p = 0,001$) et que le taux des césariennes pour souffrance fœtale aigue (SFA) est plus élevé dans ce même groupe (20 % vs 5 %, $p = 0,05$). Ils ont rapporté que la concentration plasmatique maximale après 400 μg de Misoprostol administré par voie vaginale est obtenue après 80

minutes et son taux se prolonge jusqu'à 4 heures. L'hypothèse disant qu'il existe une relation de cause à effet entre le Misoprostol et le taux de SFA reste peu probable si la souffrance fœtale survient 8 heures après la prise de la dernière dose. En effet, le taux de césarienne pour SFA apparue dans les 8 heures est de 31 % dans le groupe Misoprostol versus 25 % dans le groupe Dinoprostone. Ces taux sont proches de ceux retrouvés dans notre étude : 25 % vs 11,8 %. Par ailleurs, le délai moyen entre la dernière prise de Misoprostol et la césarienne pour SFA était de $10,97 \pm 9,56$ heures.

Dans notre étude, les césariennes pour SFA étaient plus fréquentes avec le Misoprostol (60,6 % vs 45,9 %, $p = 0,22$). Les dystocies dynamiques ainsi que les dystocies de démarrage étaient plus fréquentes avec la Dinoprostone (24,3 % vs 15,2 %, $p = 0,33$). Concernant les effets indésirables des prostaglandines, les troubles digestifs sont fréquemment observés avec les prostaglandines [30]. La fièvre est un symptôme réactionnel aux prostaglandines. Elle est caractérisée par le fait qu'elle ne dépasse pas 38°C , et qu'elle est spontanément résolutive [31]. Au delà de ce chiffre, il faudrait évidemment craindre l'infection. Concernant le pronostic fœtal, la surveillance fœtale a été assurée par un enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) au cours du protocole et lors du travail. Les anomalies de RCF étaient plus fréquemment observées dans le groupe Misoprostol, sans que la différence ne soit significative. Nous n'avons pas noté de différence entre les incidences du liquide amniotique teinté ou méconial entre les deux groupes. Nous n'avons pas observé également de différence entre le score d'Apgar à la 1ère et à la 5ème minute de vie entre les deux groupes. De même, le nombre de nouveau-nés ayant un score d'Apgar < 7 à 1 minute de vie n'était pas significativement différent. Le nombre des nouveau-nés transférés au service de néonatalogie était plus important dans

le groupe de Misoprostol sans que la différence ne soit significative.

Rozenberg et al [13] ont comparé l'effet du Misoprostol par rapport à la Dinoprostone dans les grossesses à haut risque de souffrance fœtale (retard de croissance intra utérin RCIU et dépassement de terme). Il a observé que la morbidité néonatale (pH artériel, score d'Apgar, transfert en néonatalogie, liquide méconial) n'est pas différente entre les deux groupes. Il a conclu que le Misoprostol apparaît comme un moyen plus efficace et aussi bien toléré que les autres moyens de maturation cervicale, lorsqu'il est utilisé à la dose de $50 \mu\text{g}$ renouvelée après 6 heures.

Au total, on se doit de rester prudent en cas d'utilisation d'un produit hors AMM. Il convient d'utiliser le Misoprostol à une dose efficace. Il est nécessaire de poursuivre l'évaluation clinique du Misoprostol (dose $25 \mu\text{g}$) avant de pouvoir recommander son utilisation plus large dans les maternités.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, le Misoprostol paraît une molécule intéressante en matière de maturation cervicale et de déclenchement du travail. Le Misoprostol utilisé en milieu hospitalier sous stricte surveillance médicale de la mère et du fœtus, s'est révélé très efficace, au troisième trimestre de la grossesse, réduisant la durée du déclenchement et du travail chez les parturientes chez qui la prolongation de la grossesse et du travail est risquée. D'autre part, le Misoprostol se distingue des autres prostaglandines habituellement utilisées par son coût très faible et sa facilité de transport et de conservation. Ces résultats sont promoteurs mais des recherches complémentaires nous semblent encore nécessaires afin d'évaluer les conditions optimales d'utilisation de cette molécule.

Références

1. Agarwal N, Gupta A, Kriplani A, Bhatla N. Six hourly vaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003; 29:147-51.
2. C. Vayssière. Pour l'utilisation du Misoprostol dans le déclenchement du travail à terme en routine. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2006; 34: 155-60.
3. EG. Papanikolaou, N. Plachouras, A. Drougia. Comparison of Misoprostol and Dinoprostone for elective induction of labour in nulliparous women at full term: A randomized prospective study. *Reprod Biol Endoc* 2004, 2:70
4. M. Elhassan, OA. Mirghani, I. Adam. Intra vaginal Misoprostol vs. Dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. *Int J Gynecol Obstet* 2004 ;85: 285-86.
5. Chamberlain JE, Natale R Schmuck ML. Efficacy and patient satisfaction with outpatient prostaglandin E2 versus Foley catheter for cervical ripening- a randomized trial. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1998; 20:1093-9.
6. C. Thornton, M. Whaites. Protocol audit of dinoprostone gel induction of labour *Aust. Mid. J.ACM* 2004; 17: 22-26.
7. JK. Chyu, HT. Strassner. Prostaglandin E2 for cervical ripening: A randomised comparison of cervidil versus Prépédil. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 606-11.
8. S. Hidar, M. Bibi, M. Jerbi, et al. Apport de l'administration intracervicale de PGE2 dans les ruptures prématurées des membranes à terme. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2000; 29: 607-13.
9. A. Bugalho, C. Bique, F. Machungo, A. Faúndes. Low-dose vaginal Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49: 149-55.
10. P. Rozenberg, S. Chevret, MV. Sénat, F. Bretelle. A randomized trial that compared intravaginal Misoprostol and dinoprostone vaginal insert in pregnancies at high risk of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:247-53.
11. A. Megalo, P. Petignat, P. Hohlfeld. Influence of misoprostol or prostaglandin E2 for induction of labor on the incidence of pathological CTG tracing: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 34-38.

12. L. Kolderup, L. McLean, K. Grullon. Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandin E2, but is it associated with more risk? *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180:1543-50.
13. P. Rozenberg, S. Chevret, MV. Sénat, F. Bretelle. A randomized trial that compared intravaginal Misoprostol and dinoprostone vaginal insert in pregnancies at high risk of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:247-53.
14. Patrick S. Ramsey, Denise Y. Harris, Paul L. Ogburn. Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and Misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:560-5.
15. S. Zeteroglu, GH. Sahin, HA. Sahin. Induction of labor with misoprostol in pregnancies with advanced maternal age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;129: 140-44.
16. Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher F, Araman A, Kilic G. Comparison of 25 and 50 µg vaginally administered Misoprostol for pre-induction of cervical ripening and labour induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:16-21.
17. El Cherbiny MT, El Ghariieb IH, Gewely HA. Vaginal Misoprostol for induction of labor: 25 vs 50 µg dose regimen. *Int J Gynecol Obstet.* 2001; 72:25-30.
18. William F, Barbara L, Terry F, Denis C. Pharmacokinetics of a Controlled-Release Misoprostol Vaginal Insert at Term. *J soc Gynecol Invest* 2006; 13: 112-17.
19. KG Danielsson, L Marions, A Rodriguez, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison Between Oral and Vaginal Administration of Misoprostol on Uterine Contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93:275-80.
20. Shetty A, Livingstone I, Asharya S, Rice P, Danelian P, Templeton A. Oral Misoprostol (100 µg) versus vaginal Misoprostol (25 µg) in term labor induction: a randomized comparison. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1103.
21. Alferevic Z. Oral Misoprostol for induction of labour (Cochrane review). *Cochrane Database Rev.* 2001; 2.
22. A. Bartusevicius, E. Barcaite, R. Nadisauskiene. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 91:2-9.
23. ML. Rochelle, VL. Holt, TR. Easterling. Risk of Uterine Rupture during Labor among Women with a Prior Cesarean Delivery. *N Eng J Med* 2001; 345:3-8.
24. Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Wears R. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997;89: 633-42.
25. Farah LA, Sanchez-Ramos L, Cesar R, GO Del Valle. Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analogue Misoprostol for labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 364-71.
26. Mbele A, Makin JD, Pattinson RC. Can the outcome of induction of labour with oral Misoprostol be predicted? *SAMJ* 2007; 97:234-38.
27. Frank J, Huffaker J. Labor induction with intra vaginal Misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (Prépidil gel): Randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1137-42.
28. Ramsey P, Paul L, Ogburn P, Denise Y, Robert H. Effect of vaginal pH on efficacy of the dinoprostone gel for cervical ripening/labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 143-49.
29. Joan M, David C, Kimberly D, Kelly A, Donna H. Excessive Uterine Activity Accompanying Induced Labor. *Obstet Gynecol.* 2001 ; 97 : 926-31
30. E.J. Langenegger, H.J. Odendaal, D. Grové. Oral Misoprostol versus intracervical dinoprostone for induction of labor. *Int J Gynecol Obstet* 2005;88 : 242-48.
31. Kruse B, Poppema S, Creinin M, Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 65-75.