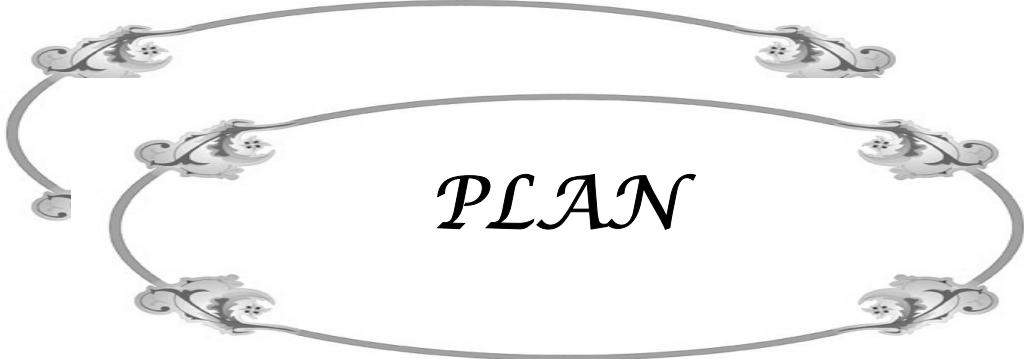


**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et  
la voie vaginale**

---

---

- CU** : Contraction utérine.
- V.Subl** : Voie sublinguale.
- VV** : Voie vaginale.
- Acc** : Accouchement.
- VB** : Voie basse.
- USIN** : Unité de soins intensifs néonatale.
- ERCF** : Enregistrement du rythme cardiaque fœtal.
- SA** : Semaine d'aménorrhée.
- LA** : Liquide amniotique.
- NN** : Nouveau né.
- IMC** : Indice de masse corporelle.
- DDT** : Dépassemement de terme.
- RPM** : Rupture prématurée de membrane.
- SFA** : Souffrance fœtale aigue.
- INN** : Infection néonatale.
- SNN** : Souffrance néonatale.
- ACOG** : Collège américain des obstétriciens et gynécologues.
- 
-



**PLAN**

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Patientes et méthodes.....</b>	<b>4</b>
I – Les critères d'inclusions.....	5
II – Les critères d'exclusions.....	5
III – Les méthodes de randomisation.....	6
IV – Le protocole.....	6
V – Surveillance du travail.....	8
1- Les moyens.....	8
2- Les effets secondaires.....	8
VI – Les critères d'évaluation.....	8
1-Les critères d'efficacité.....	10
2-Les critères de tolérance.....	10
 <b>Résultats.....</b>	 <b>12</b>
I – Les caractéristiques de la population étudiée.....	13
II – Les critères d'efficacité.....	13
1- Le délai entre l'induction et l'accouchement .....par voie basse.....	14
2-Le nombre d'accouchement <12h, entre 12 et 24h et >24h de l'induction.....	14
3- Le nombre d'accouchement par voie basse<12h, entre 12 et 24h et >24h de l'induction.....	14
4 – La voie d'accouchement en fonction du mode d'induction.....	15
5- Les indications de la césarienne.....	16
6 – Le nombre de doses de Misoprostol administrées.....	17
7 – Le nombre d'accouchement par voie basse suite à Une seule dose de Misoprostol.....	17
8 -Le nombre d'utilisation d'ocytocine.....	17
III –Les critères de tolérance.....	18
1-Les effets secondaires matérno-fœtaux majeurs.....	18
2- Les complications maternelles.....	19
3-Les effets secondaires maternelles mineurs .....	20
4- L'évaluation de la tolérance chez le nouveau né.....	

---

---

<b>Discussion.....</b>	<b>21</b>
I – Introduction.....	22
II – La physiologie de la progression des modifications cervicales et du travail.....	23
III- Le score de Bishop.....	25
IV – Quelles sont les différentes méthodes de maturations cervicales et d'induction du travail.....	25
1– Les méthodes naturelles, non hormonales.....	26
2– Les méthodes hormonales.....	28
2-1 : L'ocytocine.....	35
2-2 : La Mifepristone.....	37
2-3 : La Relaxine.....	38
2-4 : Les estrogènes.....	38
2-5 : Les prostaglandines.....	39
3 – Le Misoprostol.....	45
3-1 : Introduction.....	45
3-2 : Misoprostol versus placebo.....	46
3-3 : Misoprostol versus Ocytocine.....	46
3-4 : Misoprostol versus PGE2.....	47
3-5 : Misoprostol versus Mifepristone.....	48
3-6 : Les doses de Misoprostol utilisées.....	49
3-7 : La pharmacocinétique du Misoprostol en fonction de la voie d'administration.....	50
3-8 : Le mode d'administration du Misoprostol.....	55
V – Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du Misoprostol en comparant les deux voies.....	57
1 – L'évaluation de l'efficacité.....	58
2 – L'évaluation de la tolérance.....	60
<b>Conclusion .....</b>	<b>66</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>68</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>72</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>77</b>

---

---



*INTRODUCTION*

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

Le Misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1(PGE1). Il a été développé par « Searle » en 1973 pour le traitement et la prévention des ulcères gastriques.

Le Misoprostol présente des avantages remarquables par rapport aux autres prostaglandines analogues représentées par Carboprost et Gemeprost .D'abord, il est le produit le moins cher sur le marché, stable dans la température ambiante, ne nécessitant guère une réfrigération, induit peu d'effets secondaires gastro-intestinaux et en dernier le Misoprostol est facilement accessible dans de nombreux pays [1-2-3].

Son utilisation en pratique gynécologique est due à d'autres propriétés, découvertes ultérieurement : capables de stimuler le myomètre (effet utéronique) et d'entrainer des modifications cervicales.

Plusieurs études [1-2] ont été mené dans ce sens pour des indications diverses et notamment dans l'interruption de grossesse au cours du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>eme</sup> trimestre, dans la dilatation cervicale avant l'aspiration du contenu utérin, dans le traitement et la prévention des hémorragies du post partum et dans l'induction du travail à terme, sans avoir obtenu l'AMM que pour la 1<sup>er</sup> indication.

Les voies d'administrations ainsi que les doses étaient diverses et furent l'objet de plusieurs études comparatives.

Les voies étudiées étaient les suivantes : orale, vaginale, rectale et dernièrement la voie sublinguale ; pour des doses variant entre 25 ug et 800 ug.

Les données publiées concernant la pharmacocinétique du Misoprostol comparant les différentes voies d'administration restent très limitées. Néanmoins, ils ont permis de démontrer que chacune des voies possèdent sa propre pharmacocinétique.

Les doses de Misoprostol choisies étaient différentes en fonction de la voie d'administration et de l'indication. Elles variaient entre 25ug et 800ug, administrés seul ou associé à la Mifepristone ; substance responsable de l'augmentation de la sensibilité des récepteurs à la PGE1.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

Les effets secondaires rencontrés étaient dominés par des effets généraux à type de fièvre, frissons, intolérance gastro-intestinale, diarrhées, nausées, vomissements...

Ses effets secondaires étaient liés à l'utilisation de doses élevées de Misoprostol et sont plus fréquemment rencontrées avec la voie orale [3].

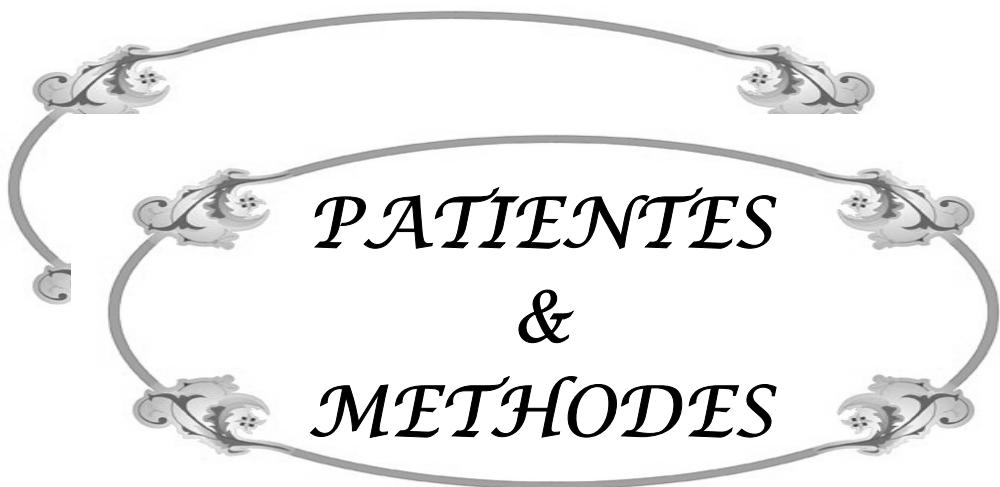
Les faibles doses furent utilisées lors de l'induction de travail à terme. Elles variaient entre 25ug, 50ug et 100ug. Ses doses ne permettent pas d'annuler la survenue de certains effets secondaires graves tels l'hypercinésie, le syndrome d'hyperstimulation et même la rupture utérine engageant ainsi le pronostic materno-fœtal.

Tous ces éléments rassemblés nous montrent l'importance des études de recherche entamées actuellement et ayant pour but la détermination de la dose et de la voie d'administration optimale et efficace du Misoprostol avec un minimum d'effets secondaires.

Depuis 1996, nous avons utilisé le Misoprostol par la voie vaginale [5], et nous avons pu démontrer son efficacité et sa tolérance dans l'induction du travail à terme.

De ce fait nous voulons étendre cette expérience à la voie sublinguale.

L'objectif de notre étude est de déterminer la voie optimale d'administration du Misoprostol à la dose de 50 ug dans l'induction du travail à terme afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce produit en comparant la voie vaginale à celle sublinguale.



*PATIENTES*  
&  
*MÉTHODES*

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

Nous avons mené une étude randomisée, étalée sur une période de 1 an du juin 2006 à mai 2007, concernant 120 parturientes reparties en 2 groupes : le groupe témoin comportant 57 patientes recevant le Misoprostol par la voie vaginale et le groupe d'étude comportant 63 patientes utilisant la voie sublinguale. Cette étude était réalisée au service de gynécologie et d'obstétrique A, au centre hospitalier universitaire Mohammed VI à Marrakech.

### **I- LES CRITERES D'INCLUSIONS :**

- Les grossesses monofoetales évolutives.
- Les grossesses à terme.
- Les présentations en sommet.
- L'absence du travail avant l'induction.
- Les Indications médicales à l'induction du travail : Oligoamnios ou Hydramnios, les pré-éclampsies, les retards de croissance intra-utérin (RCIU), les dépassements de terme (DDT>42 semaines), et enfin un score de Bishop < 5.
  - L'estimation du poids fœtal P< 4500g.
  - L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF) normal.

### **II – LES CRITERES D'EXCLUSIONS :**

- L'Allergie aux PG de synthèse.
- Les grossesses multiples.
- Les présentations autres que le sommet.
- Les utérus cicatriciels (gynécologique et obstétrical).
- La macrosomie.
- Les bassins suspects.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

– Et enfin toutes tentatives antérieures d'induction du travail au cours de la grossesse actuelle.

### **III – LES METHODES DE RANDOMISATION :**

Les parturientes ont été départagées au hasard pour recevoir le médicament suivant la voie choisie sublinguale ou vaginale en utilisant 2 listes (sublinguale et vaginale), chacune comportait les chiffres choisis au hasard correspondant aux numéros des parturientes. 63 patientes ont reçu le Misoprostol sublinguale et 57 l'ont reçu par voie vaginale.

L'effectif de l'échantillon a été calculé en fonction de celui étudié pour l'étude d'efficacité du Misoprostol par voie vaginale de 1996, en considérant un risque d'erreur entre les 2 voies à 5%.

### **VI- LE PROTOCOLE :**

La dose de Misoprostol choisi était de 50 ug. Ce dosage est connu pour son succès impressionnant dans l'induction du travail à terme.

La préparation du médicament à la dose de 50 ug se fait par la division du comprimé sécable du Cytotec\* 200 ug en 4, de manière similaire. Ce dernier peut être facilement conservé et reste stable dans la température ambiante.

L'administration de 50 ug de Misoprostol en sublingual se fait par l'examinateur en conseillant à la patiente de ne pas mâcher ni avaler ou boire au minimum 1 heure après son emplacement. Quand à la voie vaginale, l'examinateur dépose le médicament dans le cul de sac vaginal postérieur.

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

Le protocole de l'étude était le suivant :

- Le choix des parturientes devait être conforme aux critères d'inclusions et d'exclusions préétablis.

- Avant la pose du Misoprostol 50 ug, on évaluait le score cervical initial qui devrait être inférieur à 5 (Bishop < 5), une échographie obstétricale ainsi qu'un ERCF étaient réalisés et permettaient de déterminer le type de la présentation, le poids, la biométrie, l'indice amniotique et enfin la recherche de signes en faveur de souffrance fœtale aigue (SFA) ou chronique.

- Tous ses éléments étaient rapportés sur un questionnaire propre à chaque patiente où les renseignements et les différentes étapes du protocole y étaient notifiés (annexe1).

L'induction du travail débutait par la mise en place de 50 ug de Misoprostol par les voies sublinguale ou vaginale en respectant un intervalle entre les poses de 4h ,avec un maximum de 3 doses, l'équivalent de 150 ug. L'arrêt des poses est préconisé dès l'apparition de modifications cervicales avec un nombre de contractions utérines supérieur à 3 par 10 min (CU >3/10 min) et ceci toujours sous contrôle d'un ERCF continu.

Si le travail ne se déclenche pas 16 heures après le début de protocole, soit 4 heures après l'administration de la 3ème et dernière pose, nous concluons à un échec du déclanchement par Misoprostol et dans ce cas une perfusion d'ocytocine était installée en vue d'induire le travail.

L'utilisation de perfusion d'ocytocine (Syntocinon\*) étaient donc réalisée devant deux indications :

- L'échec du déclanchement.
- La dystocie dynamique lors de la phase active du travail (dilatation stationnaire) avec réalisation d'une amniotomie.

La perfusion d'ocytocine était commencée à la dose de 1mu/min, puis augmentée d'1 mu toutes les 15min jusqu'à régularisation des CU et progression de la dilatation.

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

Il faut savoir qu'il faut respecter un intervalle de 4h entre la dernière pose de Misoprostol et la perfusion d'ocytocine selon les dernières recommandations du collège américain des gynécologues et obstétriciens (ACOG) [4].

Si l'accouchement n'est pas obtenu au bout de 24h de l'induction, une césarienne était alors indiquée.

## **V – SURVEILLANCE DU TRAVAIL :**

### **1 – les moyens :**

Elle intéressait l'état général des patientes, la prise des constantes hémodynamiques, la température, l'établissement d'un partogramme, l'enregistrement continu du ERCF, l'enregistrement de l'activité utérine par le biais de la tocographie externe, guetter la survenue des effets secondaires du traitement et enfin l'évaluation du coefficient d'Apgar à la naissance.

### **2- Les effets secondaires :**

#### **2-1 – Matérgno-fœtaux :**

Parmi les effets secondaires du Misoprostol qu'il faut s'acharner à diagnostiquer :

– L'hypercinésie ; elle est définie par l'apparition des CU qui dépasse 5 CU par 10 min ( $CU > 5/10\text{min}$ ) et ceci sur deux périodes de 10 min consécutives.

– Le syndrome d'hyperstimulation : se voit si en plus de l'hypercinésie on note des anomalies à l'ERCF type tachycardie fœtale, décélérations tardives ou perte de la réactivité du tracé.

Ce syndrome sera traité avec un ou l'association des éléments suivants :

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

---

\*Changement de position en décubitus latérale gauche ou en position genou-poitrine.

\*Remplissage vasculaire.

\*Oxygénothérapie 8 l/min au masque.

\*Arrêt de la perfusion d'ocytocine.

\*Enlever le reste de la dose du Misoprostol (vaginale ou sublingual) avec ou sans rinçage et ceci sous une surveillance étroite de l'ERCF et de l'activité utérine.

Devant l'échec de ses mesures citées ci-dessus, un traitement tocolytique à base de perfusion de Salbutamol 0.5 mg en intraveineuse ou ¼ d'ampoule de Ventoline en intra musculaire s'impose.

- Anomalies d'ERCF.

- Virage du liquide amniotique (LA) : teinté / meconial.

- Effets secondaires maternels mineurs :

Fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhées...

### **2-2 - Néonataux.**

Comportant l'évaluation des critères Suivants :

- L'Apgar à la naissance et à 5min : A la recherche de signes de souffrance néonatale.

- Le poids.

## **VI – LES CRITERES D'EVALUATION :**

L'objectif de l'étude était de déterminer la voie optimale dans l'induction du travail à terme via le Misoprostol 50 ug et d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce produit, en se basant sur l'étude des différents critères.

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

**1 – Les critères d'efficacité :**

Les critères d'efficacité étudiés étaient composés comme suit:

- Le délai entre l'induction et l'accouchement par voie basse (VB).
- Le nombre d'échec de déclanchement.
- Le nombre d'accouchement par VB spontanée (V1).
- Le nombre d'accouchement par VB instrumentale (V2).
- V1+V2 ; le nombre d'accouchement par voie basse.
- Le nombre de césarienne et leurs indications.
- Le nombre d'accouchement par VB < 12H.

VB entre 12 et 24H.

VB > 24H.

- Le nombre d'accouchement par VB avec 1 dose de Misoprostol.
- Le nombre de dose de Misoprostol administrée.
- Le nombre d'utilisation de l'ocytocine.

**2 – les critères de tolérance :**

Les critères de tolérance étudiaient les éléments suivants:

*-Effets secondaires matéro-fœtaux majeurs* comprenant :

- +Nombre des hypercinésies / syndrome d'hyperstimulation.
- +Nombre des hypertonies (hypercinésie +augmentation du tonus de base ' >15 à 20mmhg ' et une augmentation de la durée de la contraction ' >60s ' sans relâchement suffisant entre les contractions).
- +Anomalies d'ERCF.
- +Virage du liquide amniotique (LA) : teinté / meconial.

*-Effets secondaires maternels mineurs* recherchant les signes suivants :

Fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhées...

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

-*Les complications* : décès, rupture utérine, hémorragie de la délivrance, déchirure vaginale et autres.

-*Effets secondaires néonataux* comportant l'évaluation des critères Suivants :

- +L'Apgar à la naissance et à 5min.
- +Le nombre de transfert en unité de néonatalogie.
- +Le nombre de décès périnatal.

L'analyse des données a fait appel à deux techniques simples d'analyse statistique. D'une part, les statistiques descriptives ont été utilisées pour le calcul des moyennes, des écarts types et des variances pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives. D'autre part, les tests statistiques ont été utilisés, essentiellement le test du Chi carré et le test exact de Fisher pour la comparaison des pourcentages et le test de Student pour les comparaisons des moyennes. Le seuil de signification a été fixé à 5% et Le logiciel SPSS version 10 a été utilisé au cours de l'analyse statistique.

Toutes nos patientes ont été informées avant le déclenchement des effets bénéfiques ainsi que les inconvénients du Misoprostol dans l'induction du travail à terme.

---

---



*RESULTS*

## I – Les caractéristiques de la population étudiées :

- 120 parturientes ont participé à cette étude dont 63 ont reçu le Misoprostol par voie sublinguale (subl) et 57 par voie vaginale (vv).
- Les 2 groupes étaient similaires concernant les caractéristiques générales des patientes et notamment l'âge, la parité, l'âge gestationnel (en semaine d'aménorrhée (SA)), l'indice de masse corporelle (IMC) et le score de bishop initial.
- Les indications du déclanchement incluant les pré-éclampsies, les dépassements de terme (DDT), les ruptures prématurée de membranes (RPM), le diabète et autres ; étaient aussi similaire pour les 2 groupes. (Tableau 1).

**Tableau I : Caractéristiques générales des populations étudiées.**

Caractéristiques	50 ug Misoprostol Voie vaginale n=57	50 ug Misoprostol voie sublinguale n=63	P
Age (années)	29.5 + / - 5.4	29.5 +/ - 5.4	0.950
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28.1 + / - 4.8	27.9 +/ - 4.6	0.238
Age gestationnel (SA)	39.5 + / - 1.1	39.5 +/ - 1.0	0.670
Parité/primipare	31.0 (42.5)	39 (48.8)	0.400
Score de Bishop initial	01.7 +/ - 1.1	01.9 +/ - 1.0	0.321
Pré-éclampsie	17 (6.3)	11 (11.3)	0.260
Dépassement de terme	23 (32.3)	26 (36.4)	0.620
Rupture prématurée de membrane	10 (8)	20 (11.3)	0.790
Diabète	0	1	0.530
Poids du nouveau né(g)	3381.75+/-447	3408.73+/-442	0.456

P<0.05 pour une différence statistiquement significative.

## II – Les critères d'efficacité :

L'évaluation des critères d'efficacité comprenaient les éléments suivants :

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

**1- Délai entre l'induction et l'accouchement par VB :**

Le délai entre l'induction du travail et l'accouchement par VB était de  $11.76+/-6.5$  heures pour la vv et  $10.46+/-6.22$  heures pour la voie subl avec  $p=0.46$ . (Tableau 2)

**Tableau 2 : Comparaison du délai entre la pose et l'accouchement par VB entre les 2 groupes.**

Voie d'administration	N	moyenne	Ecart-type	P
Délai entre la pose et l'accouchement par VB (heure)	Vaginale	46	11.76	6.49
	Sublingual	52	10.46	6.21

$P<0.05$  pour une différence statistiquement significative.

**2 - le nombre d'accouchement <12h, entre 12h et 24h, et >24h de l'induction**

Le nombre d'accouchement < 12H de l'induction était de 32 cas (56.2%) pour le groupe vv versus 37 cas (48.7%) pour celui de la voie subl avec  $p=0.1$ .

Le nombre d'accouchement entre [12h-24h] de l'induction était de 25 cas (43.8%) pour la vv versus 26 (41.3%) pour la voie subl avec  $p=0.107$ .

Cette différence était statistiquement non significative.

**3 - le nombre d'accouchement par VB < 12h, entre 12 et 24h et >24h de l'induction**

Quant au nombre d'accouchement par VB < 12h était de 27 (58.7%) pour la vv versus 33 cas (63.5%) pour la voie subl, avec  $p=0.355$ .

Le nombre d'accouchement par VB entre [12-24h] était de 15 cas (32.6%) pour la vv contre 18 cas (34.6%) pour la voie subl, avec  $p=0.185$ .

Le nombre d'accouchement par VB > 24h était chiffré à 4 cas (8.7%) pour la vv versus 1 cas (1.9%) pour la voie subl. Par conséquence on avait noté aucune différence significative entre les 2 voies vu que le  $p=0.315$ . (Tableau 3).

**Tableau3 : Comparaison du nombre d'accouchement par VB entre les 2 groupes**

	Nombre d'accouchement par VB			Total (%)
	< à 12h	12h-24h	>24h	
Vaginal				
N	27.0	15.0	4.0	046
%	58.7	32.6	8.7	100
Sublingual				
N	33.0	18.0	1.0	052
%	63.5	34.6	1.9	100

P=0.315 ( P<0.05 pour une différence statistiquement significative).

#### **4 - La voie d'accouchement en fonction du mode d'induction :**

##### **4-1 - VB spontanée :**

Concernant le nombre d'accouchement par VB spontanée, il était chiffré à 39 cas (68.4%) dans le groupe vv contre 42 cas (66.7%) pour le groupe de la voie subl avec p=0.840.

##### **4-2 - VB instrumentale :**

Le nombre d'accouchement par VB instrumentale était chiffré à 7 cas (12.3%) dans le groupe vv versus 10 cas (15.9%) pour le groupe subl avec p=0.950.

##### **4-3 - Césarienne :**

Le nombre de césariennes était chiffré à 11 cas dans les 2 groupes (19.3% pour vv et 17.5% pour voie subl) avec p=0.785.

Ses données nous permettent de conclure que le taux d'accouchement par VB spontanée, instrumentale et par césarienne était similaire des les 2 groupes (p=843). (Tableau 4).

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

**Tableau 4 : Différentes voies d'accouchement en fonction de celles d'administration du Misoprostol**

<b>Voie d'accouchement</b>	<b>VB spontanée</b>	<b>Instrumentale</b>	<b>Césarienne</b>
Administration vaginale N %	39.0 68.4	07.0 12.3	11.0 19.3
Administration sublinguale N %	42.0 66.7	10.0 15.9	11.0 17.5

P=0.843 (p<0.05 pour une différence statistiquement significative).

**5 - Les indications des césariennes :**

Concernant les indications des césariennes : 4 cas (7%) du groupe de la voie vaginale et 7 cas (11%) du celui sublingual nécessitaient une césarienne en urgence pour souffrance fœtale aigue (SFA). 3 cas (5%) du groupe vv et 2 cas (3%) de celui subl étaient césarisés pour échec du déclenchement et en dernier lieu : 4 cas (7%) du groupe vv et 2 cas (3%) de celui subl ont subit une césarienne pour une anomalie de progression du travail.

Ces différences de résultats entre les 2 groupes n'étaient pas statistiquement significatifs vu que le p=0.389. (Tableau 5)

**Tableau 5 : Indications des césariennes en fonction de la voie d'administration du Misoprostol**

<b>Indication césarienne</b>	<b>Echec de déclenchement</b>	<b>SFA</b>	<b>Dystonie dynamique</b>	<b>Autre</b>
Administration vaginale N %	03.0 27.3	04.0 36.4	02.0 18.2	02.0 18.2
Administration sublinguale N %	02.0 18.2	07.0 63.6	02.0 12.2	0

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

**6 - Le nombre de doses de Misoprostol administrées :**

Le nombre de dose de Misoprostol administrée par voie vaginale était en moyenne de 1.8+/-0.60 comparé à 1.7+/-0.85 pour la voie sublinguale avec p=0.815. (Tableau6)

**Tableau 6 : Nombre de dose de Misoprostol en fonction de sa voie d'administration.**

	1 dose	2 doses	3 doses
Administration vaginale			
N	25.0	18.0	14.0
%	43.9	31.6	24.6
Administration sublinguale			
N	31.0	19.0	13.0
%	49.2	30.2	20.6

**7 – Le nombre d'accouchement Par VB suite à une seule dose de Misoprostol :**

Le nombre d'accouchement par VB à la suite de l'administration d'1 seule dose de Misoprostol était chiffré à 20 cas (43.5%) pour vv et 27 cas (51.9%) pour celle subl avec p= 0.40.

**8 - Le nombre d'utilisation d'ocytocine :**

Le nombre d'utilisation d'ocytocine était de 29 cas (50.9%) pour la vv contre 31 cas (49.2%) pour celle subl avec p= 0.855 (Tableau 7).

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

**Tableau 7 : Récapitulation de l'ensemble des critères d'efficacité.**

Résultats	Misoprostol vaginal	Misoprostol sublingual	P
Délai entre induction/accouchement VB	11.76	10.46	0.460
Acc VB < 12h	27.0 (58.7%)	33.0 (63.5%)	0.315
Acc VB 12h-24h	15.0 (32.6%)	18.0 (8.7%)	0.315
Acc VB > 24h	04.0 (38.7%)	01.0 (1.9%)	0.315
Acc VB spontanée	39.0 (68.4%)	42.0 (66.7%)	0.843
Acc VB instrumentale	07.0 (12.3%)	10.0 (15.9%)	0.843
Acc par césarienne	11.0 (19.3%)	11.0 (17.5%)	0.843
Doses de Misoprostol administrée	01.8	01.7	0.815
Nombre d'utilisation d'ocytocine	29.0 (50.9%)	31.0 (49.2%)	0.855
Echec de déclenchement	03.0 (27.2%)	02.0 (18.2%)	0.910

### **III – les critères de tolérance :**

#### **1 - Les effets secondaires matéro-fœtaux majeurs :**

##### **1 - 1 - Le syndrome d'hyperstimulation :**

– L'évaluation des critères de tolérance avait montré un nombre plus élevé de syndrome d'hyper stimulation dans le groupe subl ( $n=7$ , 11.1%) par rapport à la voie vaginale ( $n=2$ , 3.5%) avec  $p= 0.168$ . Cette différence est statistiquement non significative.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

Dans le groupe de la voie vaginale : le 1<sup>er</sup> cas de syndrome d'hyperstimulation a été observé 4h après la 1<sup>ere</sup> pose de Misoprostol et le 2eme cas a été observé après la perfusion d'ocytocine. Alors que pour le groupe de la voie sublinguale, le délai était en moyenne de 4h après une seule pose dans 6 cas et fut de 30min après la 2eme pose dans 1 seul cas.

On avait noté 1 seul cas de syndrome d'hyperstimulation traité par Salbutamol et celui-ci appartenant au groupe sublinguale ; les autres cas ont été césarisé vu leur association à des troubles sévères du rythme cardiaque fœtal.

### **1- 2 - Les autres effets secondaires majeurs :**

Concernant les autres effets secondaires majeurs et notamment les hypertonies, les anomalies de l'ERCF et les anomalies du LA ; on n'avait pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes vu que le nombre des hypertonies isolées était de 3 (5.3%) pour la voie vaginale contre 2 dans la voie sublinguale (3.2%) avec p= 0.67. (Tableau 8)

**Tableau 8 : les effets secondaires maternels majeurs. p<0.05**

<b>Effets secondaires maternels majeurs</b>	<b>Misoprostol vaginal</b>	<b>Misoprostol sublingual</b>	<b>P</b>
Syndrome d'hyperstimulation	7 (11.1%)	2 (11.1%)	0.168
Hypertonie	3 (5.3%)	3 (5.3 %)	0.670
Utilisation de ventoline	1	0	-

### **2 - Les complications maternelles :**

On avait noté qu'un seul cas d'hémorragie de la délivrance et 1 seul cas de déchirure vaginale. Ceux ci étaient retrouvés dans le groupe de la voie vaginale.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

### **3 - Les effets secondaires maternels mineurs :**

Les effets secondaires maternels mineurs étaient surtout digestifs dominés par des nausées, des vomissements et des diarrhées. Ils étaient retrouvés de manière égale dans les 2 groupes .On avait noté 8 cas chez le groupe de la voie vaginale (14%) versus 6 cas (9.5%) chez celui sublingual avec p=0.44.

Absence de cas d'hyperthermie rapporté avec l'utilisation du Misoprostol.

### **4 - L'évaluation de la tolérance chez le nouveau né :**

Les résultats étaient repartis comme suit :

#### **4-1 : l'Apgar à la naissance :**

On avait noté l'absence de différences statistiquement significatives entre les 2 groupes concernant l'Apgar <7 à 5min, le nombre de transfert en unité de soins intensifs néonatal (USIN) et le nombre de décès périnataux.

Un seul nouveau né (NN) avait un Apgar <7 à 5min (Apgar=3 ; 8% de l'ensemble des naissances) appartenant au groupe de la voie vaginale.

#### **4-2 : Le nombre de transfert en USIN :**

Le nombre de transfert un USIN était de 5 cas (8.8%) pour le groupe de la voie vaginale contre 4 cas (6.3%) pour celui sublingual avec p=0.734. Les indications du transfert variaient entre : les souffrances néonatales (SNN=2 cas), prématurité (1cas) et l'anasarque fœtale entraînant le décès (1cas) dans le groupe de la voie vaginale. Alors que pour celui sublinguale, on avait noté 3 cas d'infection néonatale (INN) et 1cas d'hypoglycémie fœtale. (Tableau 9)

**Tableau 9 : Effets secondaires néonataux**

<b>Effets secondaires néonataux</b>	<b>Misoprostol vaginal</b>	<b>Misoprostol sublingual</b>	<b>P</b>
Apgar < 7 à 5min	0010.00 +/- 009.89	0	-
Nombre de transfert USIN	0005.00 (8.8%)	4 (6.3%)	0.734
Nombre de décès périnataux	1	0	-



*DISCUSSION*

## I - INTRODUCTION

L'induction du travail est fréquemment indiquée chez des patientes présentant un col défavorable, souvent il en résulte un travail difficile et prolongé dont l'échec impose le recours à la césarienne. L'induction fait appel à l'utilisation de différentes méthodes afin de provoquer le travail après l'âge de viabilité fœtale (24 SA) et avant l'apparition de contractions utérines spontanées. Ceci à différencier de l'augmentation ou de la régularisation des contractions utérines jugées inadéquates.

L'induction du travail passe par deux éléments représentés par la provocation des contractions utérines et l'entraînement de modifications cervicales. Il existe plusieurs méthodes passant par celles les plus naturelles et non invasives comme la stimulation des mamelons utilisées depuis une centaine d'années jusqu'à la plus récente des prostaglandines mises sur le marché.

L'évaluation du risque-bénéfice avant tout déclenchement que cela concerne la parturiente ou le fœtus doit être systématique. Quant aux choix des indications, il doit être approprié. Ils peuvent inclure le dépassement de terme ( $> 41$  SA), la rupture prématurée de membranes, l'existence de risque fœtal et des tares maternelles ; l'exemple du diabète et la pré éclampsie. Les contre-indications du déclenchement et de l'entraînement de modifications cervicales sont le placenta prævia, la présentation transverse, la cicatrice utérine corporelle, l'infection génitale herpétique active en plus des autres contre indications de l'accouchement par voie basse et celles propres aux déclenchements.

Il existe plusieurs situations généralement considérées comme des situations à risque sans qu'elles soient des contre-indications absolues au déclenchement ; c'est l'exemple des hydramnios, des grandes multipares, une cardiopathie maternelle, la présentation du siège, les grossesses multiples et devant des anomalies cardiaques fœtale ne nécessitant pas une délivrance en urgence. L'induction du travail n'est pas contre-indiquée chez des parturientes ayant une cicatrice utérine post césarienne bas située (segment inférieur). Dans ce sens, il

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

n'existe aucunes preuves démontrant l'augmentation du risque de déhiscence ou de rupture utérine sur un utérus cicatriciel après activation du travail via l'ocytocine [7-9].

## **II- LA PHYSIOLOGIE DE LA PROGRESSION DES MODIFICATIONS CERVICALES ET DU TRAVAIL**

Avant de discuter des différentes méthodes d'induction du travail et de maturation cervicale, il est nécessaire de rappeler la physiologie de la progression des modifications cervicales et du travail.

Le collagène, qui rentre dans la structure du col utérin, est le principal élément responsable du maintien de la fermeté cervical attendu tout au long de la grossesse. Les modifications cervicales ; l'assouplissement, l'effacement et la dilatation; sont la conséquence d'une culminance de séries de modifications hormonales qui entraînent un changement des composantes chimiques du collagène du col utérin ainsi que des glycoaminoglycans et de sa teneur en H<sub>2</sub>O. Il en résulte une altération du collagène à la suite de l'action des protéinases et des peptidases qui apparaissent au niveau du col juste avant le terme et jamais au cours de la grossesse [9].

Le ratio estrogène/progestérone change au cours des dernières semaines de grossesse, avec une augmentation du taux plasmatique des œstrogènes et diminution de celui de la progestérone. Cette dernière est réputée par l'inhibition et le retard les modifications cervicales alors que les œstrogènes, seraient capables d'entrainer un relâchement tissulaire lié à l'activation des phospholipases. Ceci entraînerait une augmentation de la production locale des prostaglandines E2a (PGE2a) et F2a(PGF2a). Il a été démontré que ces 2 prostaglandines possèdent un rôle important dans la survenue de modifications cervicales. La PGE2 facilite le breakdown du collagène cervical en entraînant sa diminution et sa dispersion. Il en résulte une compliance et un assouplissement optimaux du col. La PGE2 facilite aussi la mise en place des Gap jonction (système de jonction intercellulaire) entre les cellules

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

myométriales et sensibilise le myomètre à l'ocytocine, augmentant ainsi la contractilité utérine [9–10].

Les modifications cervicales restent des éléments nécessaires au commencement et à la progression du processus de travail. Elles sont souvent spontanées.

Normalement les contractions utérines apparaissent dès l'amorçage des modifications cervicales et idéalement les 2 composantes devraient être prêtes pour le travail en même temps.

Chez 5% des primipares, on observe des anomalies des modifications cervicales. Ceci pourrait s'expliquer par la position postérieure du col, sa longueur et sa consistance ferme. Par conséquent, l'effort utérin doit être 3 à 4 fois supérieur par rapport à la normale afin d'aboutir à des modifications cervicales [9–10].

### **III – LE SCORE DU BISHOP**

En considérant les différentes étapes du travail et des modifications cervicales, la compréhension du score de bishop est essentielle. Dans un groupe de parturientes multipares, dont l'estimation de l'âge de la grossesse dépassant 36 SA, avec une présentation type sommet et une histoire obstétricale sans anomalies ; le score de Bishop permettant une induction du travail réussit et sans danger était estimé à 6 ou plus [11]. A ce jour, le score de Bishop facilite la détermination et la standardisation de la mesure des anomalies des modifications cervicales et dans le diagnostique des dilatations stationnaires [9–11]. (Annexe 2 : Score de Bishop).

Le score de Bishop est parmi les premiers à établir l'importance de mesurer l'état du col dans la détermination des résultats de l'induction. Plusieurs études récentes [9–11], avaient confirmées les données antérieures qui montraient que l'état du col était le meilleur prédicteur du succès de l'induction du travail, laissant un léger doute sur le fait que les modifications cervicales facilitaient énormément le travail et augmentaient les chances d'un

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

accouchement par voie basse [9]. Dans leurs recherches concernant les écrits antérieurs démontrant le rôle des prostaglandines dans l'induction de maturation cervicale [8-9] ,ces auteurs avaient conclue que l'utilisation des prostaglandines réduisait considérablement, le nombre de patientes dont le délai entre l'induction et l'accouchement était supérieur à 24h ainsi que le taux d'accouchement par voie basse instrumentale et par césarienne chiffrés à 15% et à 45%.

Keirse, lors d'une méta-analyse [12], avait retrouvé les mêmes conclusions : les prostaglandines sont capables, selon toutes les probabilités, de baisser le risque d'échec de l'induction ainsi que l'incidence de travail prolongé et sont capables aussi d'augmenter les chances d'avoir un accouchement par voie basse spontanée.

## **IV- Quelles sont les différentes méthodes de maturations cervicales et d'induction du travail ?**

Dans certains cas, il existe des difficultés pour séparer les méthodes d'induction du travail de celles entraînant la maturation cervicale. Par exemple quand le col est immature, la stimulation des mamelons peut servir à modifier le col mais pas à induire le travail, mais en général les moyens qui servent à stimuler les modifications cervicales, déclenchent en même temps le travail [9].

Il existe une multitude de méthodes allant des plus naturelles aux molécules chimiques les plus récentes sur le marché et sont les suivantes : les rapports sexuels, la stimulation des seins et des mamelons, les préparations à base de plantes, les solutions homéopathiques, l'huile du castor, les lavements naturels , l'acupuncture, le décollement des membranes, les dilatations mécaniques, l'amniotomie , et enfin les préparations pharmacologiques hormonales (Prostaglandine E2, oxytocine, Misoprostol, Mifepristone et Relaxine) [9] .

Cette liste est beaucoup plus vaste et étendue que ce qu'on pourrait trouver dans les textes standards d'obstétrique mais il est clair que les techniques utilisées, selon the journal

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

of nurse-midwifery [9], sont très bien documentées dans la littérature et ces auteurs ont aussi une grande expérience avec les méthodes traditionnelles.

### **1 – Les méthodes naturelles, non hormonales:**

#### **1 - 1 - Le rapport sexuel :**

Bien que ce moyen ne soit pas inclus dans les textes médicaux standards, il représente une méthode communément recommandée par les praticiens comme moyen de maturation cervicale et d'induction du travail. Cette méthode est aussi plausible sur le plan biologique que physiologique liée aux contractions utérines présentes au cours de l'orgasme féminin. Le liquide séminal retrouvé après l'éjaculation stimule la production des prostaglandines locales. Sans omettre que le rapport sexuel est souvent associé à la stimulation des seins dont les résultats vont être discutés après.

Plusieurs études avaient traité le rapport entre la sexualité et le déroulement de la grossesse.

Dans une étude sur le dosage des PGE et PGF dans le mucus cervical des femmes enceintes, Toth et al [13], avaient retrouvé que 2 à 4heures après un rapport sexuel, la concentration des prostaglandines dans le mucus cervical était 10 à 50 fois plus élevée que la normale. Brustman et al [14], avaient étudié l'existence de changement dans la contractilité utérine au cours de la grossesse avec la présence ou non de rapport sexuel chez 30 femmes sous monitoring continu. Ils avaient retrouvé une augmentation significative de la contractilité utérine ; surtout chez les femmes ayant été traité pour menace d'accouchement prématuré; par rapport au groupe témoin. Au cours de la même étude, ils avaient étudié les changements de l'activité cardiaque fœtale et la contractilité utérine 15 à 20 min précédent et pendant le rapport sexuel. L'étude des tracés avait objectivé une augmentation de l'activité utérine dans 69.3% des cas au cours des rapports sexuels.

Les écrits sur ce sujet étaient focalisés surtout sur le rôle du rapport dans la provocation d'un accouchement prématuré et/ou la rupture prématurée de membranes (RPM).

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

Alors que la plus parts des études n'avaient pas pu établir de lien entre ses éléments comme l'a démontré l'analyse [9], réalisée sur 10981 parturientes qui avaient montré que le taux de prématurité était similaire dans les 2 groupes d'études : groupe ayant des rapports sexuels et l'autres choisissant l'abstention.

Ces auteurs [9–12], avaient suggéré que le rapport sexuel pourrait être responsable de prématurité et/ou RPM seulement en cas de présence d'infection génitale. Une étude prospective incluant 541 parturientes dont 363 (67%) ayant des rapports sexuels pendant la grossesse [9], avait montré que 8.3% des accouchements étaient prématurés et associés à une RPM. Les facteurs incriminés étaient l'association d'une infection génitale à un rapport récent et ils ont conclue que la sexualité à elle seule n'était pas responsable de l'élévation du taux de prématurité, ni de celui des RPM.

### **1- 2 - La stimulation des mamelons et des seins :**

Les femmes savent très bien qu'au cours de l'allaitement se produisent des contractions utérines liées à l'effort de succion. La littérature en obstétrique commence à avoir une documentation concernant ce sujet commençant par l'année 1973 où on avait rapporté le succès de l'utilisation d'une pompe à lait électrique dans l'induction du travail [9]. Elliott et Flaherty [15], avaient étudié l'effet de la stimulation des seins sur la maturation cervicale chez des patientes à terme (39 SA). Le premier groupe stimulait les seins à l'aide de tissu humide et tiède pendant 1heure et ceci 3 fois par jour alors que le deuxième évitait tout contact avec les seins. 3jours après, la majorité des patientes qui n'étaient pas en travail appartenaient au 2eme groupe. Ils ont noté que le score de Bishop pour celle appartenant au 1<sup>er</sup> groupe en dehors du travail était augmenté de 2.4 par rapport au 2eme groupe. Salmon et al [9], lors d'une étude prospective randomisée et menée en double aveugle comprenant 100 grossesses à terme non compliquées, le groupe d'étude effectuait des massages doux sur les seins en alternance et l'abstention pour l'autre groupe. Ils avaient noté un changement significatif du score de Bishop dans le groupe d'étude avec 36% des parturientes étaient entré en travail 3jours après le début de stimulations ; alors qu'aucune patiente appartenant au 2 groupe

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

n'avait présenté des modifications cervicales. Il est claire que la stimulation des seins est responsable de maturation cervicale et même jouerait un rôle dans l'induction du travail.

### **1 -3 - Les préparations à base de plantes :**

La littérature allopathique moderne n'avait pas réglementé l'utilisation des plantes en obstétrique et les recherches scientifiques manquent dans ce sens. Le journal of nurse-midwifery [9], avait publié dans le cadre des programmes d'éducation continue, son intérêt pour l'utilisation des préparations à base de plantes pour la maturation cervicale. Ils avaient conseillé l'utilisation de l'huile de Primerose tous les soirs à raison de 3 capsules par jours pendant plus d'une semaine. 10 gouttes sous la langue de Cohosh noir toutes les heures seraient capables d'induire des modifications cervicales au bout de 3 à 4heurs. Cette posologie à poursuivre jusqu'à l'obtention d'un col effacé et souple.

Ils avaient proposé une multitude de plantes pour l'induction du travail : *le Cohosh bleu* à raison de 3 à 8 gouttes dans un verre d'eau tiède à répéter toutes les ½ heures plusieurs fois. Devant l'absence de travail au bout de 4 heures, la pose sublinguale est pratiquée toutes les heures. Ainsi les thérapies les plus intéressantes seraient à base de plantes genre le *Cohosh bleu et noir, le gingembre* et certaines racines. *La framboise rouge* en infusion est l'exemple des plantes toniques responsables de la régularisation des contractions utérines et non pas le déclenchement du travail.

### **1– 4 - Les solutions homéopathiques :**

Il existe plusieurs solutions homéopathiques recommandées dans la maturation cervicale et l'induction du travail, quoiqu'il soit difficile de les appliquer sans une bonne compréhension de la médecine homéopathique. Les études [9], affirment que d'autant plus on respecte les règles d'utilisation et les guidelines, les solutions homéopathiques restent parfaitement inoffensives et efficaces pendant et après l'accouchement.

Le produit le plus recommandé est : *Caulophyllum* issue de la racine de *Caulophyllum thalictroides* connu par le nom de « *cohosh bleu* », préparé après une série de dilutions.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

Les recommandations sont les suivantes : afin de déclencher le travail, il est souhaitable de commencer par la *Caulophyllum* 30 C selon les dosages suivants ; une dose par semaine de la 34 éme jusqu'à la 40 éme semaine puis une dose 3 fois par jour à partir la 40 éme SA. Ce produit est réputé efficace dans l'induction du travail et dans le maintien d'une cinétique correcte [9].

### **1– 5 - L'huile de Castor :**

C'est un produit largement utilisé mais non correctement documenté. Quoique les recherches du centre national des études des naissances (National birth center study) aient montré que l'huile de Castor était utilisée de manière fréquente avant le début du travail chez 1028 femmes l'équivalent de 8.7% de la population étudiée [9]. Le grain de la plante Castor, *Ricinus communis*, contient une huile composée de triglycérides, de l'acide ricinolique, réputé pour son gout désagréable et son effet laxatif. Le mécanisme par lequel l'huile de Castor stimule les contractions utérines n'est pas encore élucidé, bien qu'il puisse entraîner la sécrétion des prostaglandines [9]. Mathie et Dawson [16], avaient publié une étude documentant l'effet de l'huile de castor sur l'induction du travail. Ils avaient conclu que ce produit était responsable de l'augmentation de la contractilité utérine et qu'il était utilisé comme moyen de déclenchement et / ou élément favorisant l'action d'autres moyens d'induction. Cette étude était rétrospective sur le déclenchement à l'aide de l'huile de Castor chez des patientes présentant une RPM. Le groupe control était hospitalisé sans intervention en attendant d'activation spontanée du travail, alors que le groupe d'étude avait reçu 2 capsules de l'huile de Castor per os. Dans le groupe de l'huile de Castor, 75% des patientes (80 de 107) étaient entré en travail, alors que 58% (52 de 89) du groupe control avait des contractions spontanées. Le taux de césarienne était élevé dans le groupe control (15.7% versus 5.6%). Enfin, ils avaient observé que l'effet de l'huile de Castor était plus prononcé chez les primipares. La limitation des essais utilisant l'huile de Castor était liée à la survenue de 2 effets secondaires majeurs. Une étude sud-africaine avait fait le lien entre l'automédication à l'huile de Castor pour l'induction du travail et l'apparition de liquide amniotique meconial [9–

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

16]. Le deuxième effet secondaire était lié à la survenue d'embolie amniotique chez une multipare de 33 ans ,60 min après l'ingestion de 3ml du produit. Quoique la relation cause à effet n'a pas pu être établie, les auteurs avaient lié cet accident au fait que l'huile de castor pourrait induire de fortes contractions et donc pourrait être responsable de l'embolie amniotique, sachant que le délai décrit dans la littérature pour avoir une embolie était de 2 à 6 heures de l'ingestion du produit en cause [9].

Le mode d'administration de l'huile de Castor est soit en réalisant un cocktail à base de jus d'orange ,d'alcool et de l'huile de Castor ,ou bien le mélanger à la bière .Enfin, Il est préférable de l'administrer tôt dans la matinée,1 à 2 heures avant l'heure habituelle du réveil de la patiente.

### **1- 6 - Les lavements naturels :**

Quoique les lavements naturels fussent abandonnés comme moyen de routine, ils sont toujours utilisés par certains cliniciens afin de déclencher le travail. Varney [9], notait que l'utilisation des lavements restait le dernier recours quand la patiente refusait les autres moyens d'induction ou lors de l'existence de contre indications. On a noté l'absence de recherches permettant de prouver l'efficacité des lavements dans le déclenchement, bien qu'ils admettent que les lavements posséderaient la même action que l'huile de castor [9].

### **1 - 7 - L'acupuncture :**

Malgré que cette méthode a été accepté facilement en Asie, elle commence à gagner du terrain en Europe et aux états unis. L'utilisation de l'acupuncture se fait par stimulation de certaines zones soit directement à l'aide d'aiguilles associées ou pas à une stimulation manuelle, ou bien il s'agirait d'une excitation électrique via des électrodes au même site d'implantation des aiguilles. Il a été démontré que la stimulation via l'acupuncture serait responsable de l'induction du travail avec succès [9–16]. Tsuei et al [16], avaient étudié 60 parturientes dont 34 étaient en dépassement de terme. 29 patientes (48.4%) avaient présenté des contractions utérines efficaces et étaient entré en travail. Il s'agissait d'une stimulation

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

manuelle par des aiguilles implantées dans des sites reproducteur du touché et notamment la main (zone du foie 4) et la jambe (zone spleen 6). Ses mêmes auteurs avaient retrouvé des résultats similaires, en induisant le travail avec succès chez 21 patientes sur 31(67.7%) en utilisant la même méthode. Dunn et al [9], avaient examiné l'effet de l'acupuncture avec stimulation électrique directement sur les sites cités ci-dessus, sans utilisation d'aiguilles, sur la contractilité utérine. L'étude était réalisée un jour avant l'induction du travail par les méthodes usuelles. 9 sur 10 patientes avaient montré une augmentation des contractions comparé avec 3 patientes sur 10 seulement dans le groupe control. Malgré que l'acupuncture présente l'inconvenant de nécessiter un entraînement acharné, elle représente une option efficace et sans risque pour l'induction du travail.

### **1 – 8 - Le décollement des membranes :**

Cette méthode était suggérée depuis 1810 par Dr. James Hamilton en Angleterre [9]. Elle est réalisée par l'introduction du doigt le plus profond possible dans l'orifice du col utérine, ensuite de réaliser des mouvements circulaires de rotation de 360 degrés répétés à 2 reprises jusqu'à séparation des membranes du segment inférieur de l'utérus.

Le décollement de membrane est une méthode appliquée au quotidien par les praticiens depuis plusieurs années. Mitchell et al [17], avaient montré que chez des patientes à terme (>à37SA), le taux plasmatique des prostaglandines augmentait à la suite des touchers vaginaux et au décollement de membranes, provoquant ainsi le travail. Ils avaient conduit une étude prospective randomisée comprenant 90 patientes afin de tester l'efficacité du décollement de membranes comme moyen d'induction du travail. Ils n'avaient pas retrouvé de différence significative concernant le succès du déclenchement, par contre le délai entre l'induction et l'accouchement était nettement plus bas dans le groupe d'étude. Un nombre important d'études prospectives et randomisées avaient montré l'association entre le décollement de membranes et le raccourcissement de la durée du travail. McColgin et al [9], avaient étudié 99 patientes en dépassement de terme (41 à42 SA), sans antécédents

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

pathologiques comparant l'effet du décollement des membranes au toucher vaginal hebdomadaire.

Ils avaient noté que le mode de délivrance ainsi que l'incidence de RPM étaient similaires dans les 2 groupes ; et que cette méthode était plus efficace chez les nullipares ayant subit un décollement de membranes hebdomadaire débuté à partir de 38 SA. Ainsi ils ont conclue que le décollement de membrane était une méthode efficace pour l'induction du travail chez des parturientes entre 41 et 42 SA. La proportion des femmes qui étaient entrée en travail dans le groupe d'étude, était 25 (76%) versus 12 (37%) dans le groupe control. Enfin les auteurs avaient conclu que le décollement des membranes chez des patientes en dépassement de terme (DDT) pourrait réduire le nombre de déclenchement via d'autres moyens plus élaborés.

A noter aussi que le décollement de membrane permet d'entrainer la maturation cervicale et cela par l'intermédiaire des prostaglandines locales (PGF2a) issu des membranes chorio-amniotiques ou bien les PGE2 du col lui-même [17].

Le risque potentiel de cette méthode est l'infection, le saignement d'un placenta prævia ou bas inséré non diagnostiqué, et enfin le risque de rupture accidentelle des membranes.

### **1 -9- Les méthodes mécaniques :**

Quant aux méthodes mécaniques, elles étaient utilisées depuis plusieurs années afin de dilater un col défavorable en conjonction avec l'induction du travail. Quoiqu' il est souvent difficile d'obtenir un équilibre entre maturation cervicale et l'induction de travail avec ses méthodes mécaniques.

Cette stimulation voire irritation cervicale déclenchent la synthèse endogène ainsi que la libération des prostaglandines, responsables de réduire la raideur et fermeté du col utérin [8-9] afin d'aider à la maturation cervicale et à l'induction du travail.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

### **a- La dilation par cathéter à ballonnet :**

Le cathéter à ballonnet est un procédé utilisé pour la maturation cervicale depuis plusieurs années. De Lee avait déjà publié en 1928 des illustrations d'au moins 10 sortes différentes de cathéters à ballonnet. Les dilatateurs les plus fréquemment utilisés actuellement, se sont les cathéters à ballonnet de Foley dont le calibre varie entre 25 à 50 ml, et qu'on pouvait placer à travers l'office d'un col défavorable avant l'inflation [8-10].

James et al [9-10], avaient démontré lors d'une étude descriptive publiée, que l'utilisation de dilatateur cervical type Foley pour la maturation cervicale avait augmenté les chances de modification du score de Bishop en moyenne de 3.7 pour les nullipares et 3.3 pour les multipares. A noter que ces auteurs n'avaient pas rencontré de cas d'infection post insertion du cathéter.

### **b- Les dilatateurs à base de Laminaria :**

Les tiges de Laminaria sont fabriquées à partir d'algues vivant dans l'eau froide (*Laminaria japonicum*). Ce type de dilatateur était utilisé pour la maturation cervicale depuis plus d'un siècle. Après son emplacement au niveau de l'orifice cervical, cette plante absorbe l'eau du tissu cervical et commence à enfler jusqu'à dépasser son diamètre initial de 3 à 4 fois. Ainsi elle entraîne la dilatation cervicale progressive.

Ce dilatateur existe à différents diamètres et serait placé dans le canal endocervical à l'aide d'un long speculum et bien sûr après la visualisation du col et surtout après sa désinfection et lubrification. Il est décrit que l'obtention de dilatation maximale se produirait en moins de 6 à 12 heures de son emplacement [9].

### **c- Les dilatateurs osmotiques de synthèse :**

Ce genre de dilatateurs tend à enfler plus rapidement (3 ou 4 plicatures) avec une extension plus importante par rapport à la tige de Laminaria. Des produits de synthèse ont été utilisés dans la fabrication des dilatateurs osmotiques ; l'exemple du Dilapan et du Lamicel ; et ont prouvé leurs efficacité dans la réduction du délai entre l'induction et l'accouchement en

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

entrant une maturation cervicale optimale. A noter qu'il est recommandé de ne pas l'utiliser au delà de 24 SA [8-9].

### **1 -10 - L'amniotomie :**

L'amniotomie était dite la méthode la plus originale d'induction du travail. Elle était utilisée par les physiciens en Angleterre depuis déjà 1752. Aujourd'hui, l'amniotomie est communément utilisée en association avec l'ocytocine dans l'induction du travail, en particulier quand il s'agit de dépassement de terme. Son mécanisme d'action est lié à l'augmentation du taux de prostaglandines endogènes, à leurs tours responsables de modifications cervicales et d'induction du travail .Il a été démontré que l'élévation des prostaglandines en post amniotomie entraîne la réduction du délai entre l'induction et l'accouchement [17]. Cette méthode présente aussi l'avantage de lui associée d'autres moyens de stimulation utérine et par la même occasion de pouvoir surveiller la couleur du liquide amniotique afin de guetter d'éventuels complications.

Le risque rencontré avec l'amniotomie est d'abord l'infection maternelle et fœtale, le prolapsus du cordon ombilical, le prolongement du travail, et dans de rares cas la laceration fœtale [9]. Certains auteurs discutent de la possibilité que la longueur de la durée de la rupture des membranes pourrait être un facteur de risque considérable dans la transmission materno-fœtale du virus de l'immunodéficience humaine (HIV) et que par contre le maintien des membranes intactes réduirait l'incidence de la transmission périnatale du virus [9-17].

Si l'induction est indispensable, il serait raisonnable de réaliser une amniotomie associée à une dilatation cervicale minimale si la présentation est correctement appliquée sur le col, afin d'éviter ou minimiser le risque de survenue de prolapsus du cordon ombilical. Cependant, devant l'absence d'urgence à effectuer une amniotomie, il serait préférable d'attendre que la dilatation soit plus avancée [9-17].

Le dernier inconvénient de cette méthode est que dès la réalisation de l'amniotomie, le praticien doit s'acharner à l'évacuation rapide de l'utérus vu les risques cités ci-dessus.

## **2 – Les méthodes hormonales :**

Quand aux préparations hormonales de synthèse, elles représentent les méthodes les plus récentes pour l'induction du travail et de la maturation cervicale. Elles incluent l'Ocytocine, la Mifepristone, la Relaxine et les variétés de formulations des prostaglandines synthétiques ainsi que leurs différentes voies d'administration.

### **2 -1- L'Ocytocine :**

C'est une molécule standard dans l'induction du travail. Sa synthèse se fait principalement au niveau de l'hypothalamus puis serait stockée au niveau de la posthypophyse. La molécule de synthèse est largement utilisée dans la stimulation des contractions utérines qui entraînent secondairement la dilatation cervicale ainsi que la descente de la présentation fœtale. Donc, elle n'agit pas directement sur le col, ce qui explique l'absence d'indication d'ocytocine seule en présence d'un col défavorable [9–18], et que le taux de césarienne pour échec de l'induction par ocytocine devant un col immature s'élève à 50% [9]. La dose optimale d'ocytocine ainsi que l'intervalle et la fréquence auxquels il faut l'administrer seraient la source de plusieurs débats.

Les études pharmacocinétiques avaient montré qu'une concentration régulière et continue de l'ocytocine ‘plateau’ serait obtenue au bout de 40 minutes de l'installation de la perfusion de l'ocytocine. Une autre étude randomisée avait montré l'efficacité de plusieurs protocoles d'administration de l'ocytocine différents par leur dosage, leurs fréquences ou l'intervalle séparant les doses. On avait comparé les intervalles d'administration du produit (15 par rapport à 30min) en donnant à chaque fois la même dose de 2.5 mU/min. Les résultats de cette étude n'avaient pas montré de différences significatives entre les 2 groupes [9–18–19]. Les 2 intervalles d'administration ,20 et 40 min ,ont montré leur innocuité et efficacité en utilisant de forte doses d'ocytocines ,commençant à 6mu/min puis augmentant la posologie de 6mu/min toujours après l'écoulement de l'intervalle prédéfini.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

Une autre étude comparative a préconisé l'augmentation graduelle des doses de 1 à 2 mU/min toutes les 30 min avec le protocole qui double les doses préexistantes toutes les 40min. Bien que la dose la plus élevée fût responsable de l'obtention du temps d'induction le plus court ; les auteurs n'avaient pas retrouvé de différences significatives entre les 2 méthodes concernant le délai entre le début de l'induction et l'accouchement [19].

Selon l'hôpital national de maternité à Dublin [18], les régimes utilisant de fortes doses d'ocytocine seraient responsables d'une activation rapide du travail ; et que récemment, la stimulation du travail faisait l'objet de grandes études cliniques dans ce pays. O'Driscoll et al, avaient insisté sur la clarification du rôle de l'ocytocine dans l'induction et l'accélération du travail. Ils avaient insisté aussi sur la différence des indications et du choix du régime d'ocytocine administré seraient en fonction de la parité (multipares ou nullipares). Ses auteurs avaient déduit que le rôle de l'ocytocine était plus l'accélération d'un travail déjà amorcé que son induction [9–28] ; et que l'ocytocine devrait être toujours considérée comme dangereuse pour les multipares. Satin et al [19], avaient réalisé une étude comparative des intervalles d'administration de l'ocytocine à des doses élevées, et avaient rejoint les autres études concernant le rôle de l'ocytocine dans l'accélération et non pas l'induction du travail. Ils avaient suggéré aussi, que plus l'intervalle entre les doses choisis pour l'induction du travail est prolongé, moins on aurait de signes d'hypercinésie, et plus en utilisait des intervalles courts pour l'accélération du travail, moins on aurait d'accouchement par césarienne pour dystocie dynamique.

Les effets secondaires de l'ocytocine sont essentiellement dose dépendante. Ils sont dominés par l'hypercinésie et même la rupture utérine, la souffrance fœtale et enfin l'intoxication à l'eau [19–28].

L'effet secondaire le plus fréquent est représenté par la souffrance fœtale aigue ; elle se manifeste par la survenue de décélérations associées à une hypercinésie. La diminution de la dose voire même l'arrêt de la perfusion permettrait de corriger ses anomalies sans avoir à retarder le déroulement de travail. La perfusion pourrait être reprise si normalisation des

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

contractions utérines et de l'ERCF, mais cette fois ci à des doses plus faibles et à un intervalle plus prolongé.

Quand au syndrome d'intoxication à l'eau, il résulte de l'action antidiurétique de l'ocytocine, et se manifesterait devant la survenue d'une surcharge hydro électrolytique à la suite de perfusion mal conduite. Ce syndrome devrait être soulevé devant un travail prolongé avec l'accumulation d'un liquide additionnel qu'il soit de la perfusion d'ocytocine ou de celui de l'anesthésie épidurale [9–18–19].

### **2- 2 - La Mifepristone :**

La Mifepristone (RU 486) est une molécule appartenant à la famille des stéroïdes. Elle agit comme un anti progestérone à la surface des récepteurs. La Mifepristone est capable de provoquer une maturation et dilatation cervicale ainsi que l'augmentation de l'activité utérine [9]. Au début elle a été utilisée afin de provoquer l'avortement au 1<sup>er</sup> trimètre en association avec les prostaglandines. C'est à cause de cette indication que son utilisation restait controversée dans plusieurs pays limitant ainsi la réalisation des essais et des guidelines concernant son utilisation en fin de grossesse. Une étude française, randomisée réalisée en double aveugle [20], avait publié les résultats concernant l'utilisation de la Mifepristone dans l'induction du travail à terme. Le délai entre la prise du traitement et le début de travail spontané était significativement plus bas dans le groupe de femmes ayant reçu le médicament à la dose de 200mg par voie orale et pendant 2 jours successifs, par rapport au groupe placebo. L'utilisation des prostaglandines et de l'ocytocine était nettement plus basse chez les femmes en dehors du travail et appartenant au groupe de Mifepristone, par rapport à celles recevant le placebo [20–21].

R. Frydman et al [13], lors d'une étude randomisée et menée en double aveugle, avaient comparé la Mifepristone versus placebo dans l'induction du travail à terme. Ils avaient retrouvé que les femmes dans le groupe d'étude entraient plus rapidement dans le travail (25% versus 8.3%, P<0.001) et que le besoin d'activation par l'ocytocine ou les prostaglandines était beaucoup plus faible dans le groupe Mifepristone versus placebo [31–32–33].

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

---

### **2 – 3 - La Relaxine :**

C'est une hormone, polypeptidique, synthétisée au niveau du corps lutéal, du placenta et du chorion. En plus de son action sur relâchement des articulations pelviennes, cette hormone possède aussi un rôle dans le control de l'activité myométriales et dans l'entrainement de modifications cervicales. Au cours de la grossesse, la Relaxine serait responsable de l'inhibition de l'activité myométriale, prévenant ainsi le risque d'un accouchement prématuré [9]. En s'approchant du terme, la Relaxine serait incapable d'inhiber les contractions utérines secondaires à l'augmentation de la sensibilité des récepteurs utérins aux prostaglandines et à l'ocytocine. En même tempes, il serait probable que les récepteurs à la Relaxine présents au niveau du col, permettraient l'induction des modifications cervicales.

Pendant l'année de 1980, plusieurs essais cliniques étaient centrés sur la purification de la Relaxine d'origine porcine afin de l'administrer soit par voie vaginale ou intra cervicale, en une seule application. Ses études avaient démontré son efficacité sur l'entrainement de maturation cervicale sans d'évidentes morbidités matérno-fœtales associées [9–23].

Récemment, l'utilisation des technologies basées sur l'ADN avait permis la production d'une Relaxine humaine. Une seule étude avait testé la Relaxine humaine chez des femmes à terme. Les auteurs avaient conclu que l'utilisation de la Relaxine humaine à la dose de 1.5mg était non associée à des complications maternelles, fœtales ou néonatales. A noter qu'actuellement, la Relaxine n'est pas disponible sur le marché [9].

### **2 -4 -Les œstrogènes :**

Les œstrogènes entraînent des modifications du col chez l'animal. Chez l'homme, leur action se fait en relation avec d'autres facteurs [23]. Quelques auteurs [23] ont utilisé des œstrogènes par voie locale pour la maturation cervicale. Dans l'ensemble, le gain du score de Bishop est de plus de 3 points, ce qui est comparable aux prostaglandines. A noter que la tolérance maternelle et fœtale est excellente ; mais il faut toujours déclencher ultérieurement le travail avec l'ocytocine [23]. (Tableau 11)

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

**Tableau 11 : Maturation du col par la Relaxine et les ostéogènes. [23]**

Auteur	Méthode	Effectif	Bishop initial	Gain bishop	% de césarienne
Calder, 1977	Gel extra-amniotique, 150 mg Estardiol	025	-	3.2	012
Stewart, 1981	Gel extra-amniotique, 150 mg Estardiol	030	2.9	3.2	030
Quinn, 1981	Gel extra-amniotique, 150 mg Estiol	015	2.2	4.4	006
Mc Lennan, 1980	Gel extra-amniotique, 2 mg Relaxine	030	5.9	3.4	003

**2 -5 - Les prostaglandines :**

Les prostaglandines naturelles les plus connues actuellement sont représentées par PGE1, PGE2 et PGF2a. Ses molécules possèdent la capacité de stimuler la contractilité de la musculature utérine au cours des différents stades de la grossesse et aussi d'induire des modifications et dilatations cervicales [8].

La découverte de ses avantages était très bénéfique en obstétrique, mais malheureusement limitées par la rapidité du métabolisme des prostaglandines naturelles limitant ainsi leur utilisation [8].

Le métabolisme des prostaglandines naturelles se fait via une succession de séries d'oxydoréduction. Ses réactions induisent une inactivation initiale suivie de la formation du principal métabolite actif identifié comme 15-kéto-13.14 dihydroprostaglandine. Ce produit serait retrouvé dans le sang 1.5 min après l'injection de PGE2, avec juste 5% de ce dernier qui reste intacte [8].

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

L'estimation de la demi-vie des PGE2 reste inférieure à 15 secondes alors que celle de son métabolite actif serait estimée à 8 minutes approximativement.

L'étude de cette spécificité du métabolisme ; qui est l'inactivation initiale ; représentait une base pour le développement des analogues des prostaglandines (molécules synthétiques) qui eux résistent à l'inactivation et donc possèdent une durée d'action plus prolongée.

Il existe 3 types d'analogues de prostaglandines sur le marché. Ils diffèrent par leurs nouveaux sites d'inactivation établis après la réalisation d'une oxydation du carbone 15. Le premier découvert était le 15(s)-15 methyl PGF2a, dont la DCI est le Carboprost\* ; suivi de 16,16-methyl trans delta-PGE1 dont la DCI est le Gemeprost\* ; et en dernier la découverte du Misoprostol\* (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl prostaglandine E1) un 2eme analogue de la prostaglandine PGE1 [8]. En générale, ses analogues sont plus puissants que leurs ancêtres. Leur durée d'action est prolongée leur permettant une large utilisation en pratique quotidienne. Ils peuvent être administrés par les voies orale, sublinguale, vaginale ou rectale pour le Misoprostol, seulement vaginale et intraveineuse pour le Gemeprost et par voie intra musculaire et intra amniotique pour le Carboprost. La seule prostaglandine naturelle toujours utilisée en pratique est la PGE2, principalement dans l'induction du travail à terme et l'entraînement des modifications cervicales. Elle peut être administrée par les voies, orale, intraveineuse, endocervicale et vaginale [8].

### **a- Les prostaglandines E2 (PGE2) :**

Il ya une vingtaine d'années, les prostaglandines étaient utilisées dans l'induction du travail et dans l'entraînement des modifications cervicales. Une grande variété de dosage et d'intervalles étaient utilisés, mais un seul facteur limitait leur utilisation dans plusieurs pays : le cout. Elles étaient utilisées initialement par la voie veineuse et ceci en 1960. Cette voie était associée à une multitude d'effets secondaires et de complications [9-8-23]. Quand à la voie orale, elle était utilisée depuis 1980, dans l'induction du travail, mais les effets secondaires surtout gastro-intestinaux étaient inacceptables. D'où le changement du mode

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

d'administration du systémique au local, permettant ainsi la réduction de la fréquence des effets secondaires [8–23].

Keirse [24], avait réalisé une méta-analyse des études publiées entre 1971 et 1990 sur l'effet de l'administration cervicale de la prostaglandine E2 en pré-induction du travail. Il avait trouvé une réduction du taux d'échec de déclenchement, ainsi que celui de l'incidence de travail prolongé et enfin il était responsable de l'augmentation des chances d'un accouchement par voie basse spontanée. Aujourd'hui, l'administration de PGE2 de synthèse connue sous le nom de 'Dinoprostone' par les 2 voies, vaginale et intra cervicale, utilisant des gels en intra vaginal (exemple de Cerdivil), le gel intra cervical (exemple du Prepidil) et enfin les gels intra vaginaux composés en hospitalier. La PGE2 de synthèse était la méthode la plus fréquemment utilisée dans l'induction du travail et des modifications cervicales [9–23].

Le **Cerdivil**, représente la nouvelle formulation des PGE2 approuvée par FDA depuis 1995. Il contient 10 mg de Dinoprostone, sous forme d'un hydrogel à appliquer en intra vaginal [9–23].

A la suite de l'emplacement du produit dans le cul de sac vaginal postérieur, il吸orbe l'humidité locale puis enflé permettant ainsi la libération de la Dinoprostone à des taux contrôlés (approximativement 0.3 mg par heure pendant 12 heures). Le Cerdivil est stable quand il est mis au réfrigérateur pour une période de 3 ans [9], et il est relativement facile à administrer.

Il est impératif d'enlever le produit au bout de 12 heures ou dès l'obtention de contractions utérines efficaces. Après avoir enlevé le Cerdivil, il est recommandé de respecter un intervalle de 30 minutes avant l'adjonction de l'ocytocine [9–25]. L'efficacité et l'innocuité du Cerdivil a été démontré dans au moins 4 études randomisées, en double aveugle, comparant cette prostaglandine à un placebo [9]. Les auteurs ont montré que le Cerdivil était responsable de la baisse de l'incidence d'utilisation de l'ocytocine de 49% dans le groupe ayant reçu le médicament versus 18% dans le groupe placebo [9–25].

Ce produit est généralement bien toléré. Les mêmes auteurs avaient retrouvé que l'incidence des effets secondaires était de 1%. L'hypercinésie associée à des anomalies d'ERCF

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

était retrouvée dans 2.8% des cas, l'hypercinésie isolée était à 4.7%, et enfin l'incidence de souffrance fœtale aigue était à 3.8% dans le groupe Cerdivil versus 1.2% dans celui recevant le placebo. Il faut savoir que ses effets sont réversibles dès le retraitement du produit du cul de sac postérieur [9]. Cette habileté au déplacement rapide, et facile du médicament, représente un avantage majeur pour l'induction du travail via le Cerdivil.

Quant au **Prepidil** : c'est une prostaglandine sous forme de gel, contenant 0.5 mg de Dinoprostone et commercialisée sous la forme de seringue à double cathéters. Ce produit a eu l'AMM en 1993 ainsi que l'autorisation de la FDA dans l'induction des modifications cervicales.

Ce gel doit être conservé dans le réfrigérateur jusqu'au moment de son utilisation [9]. En cas d'absence d'effacement cervicale, il s'avère nécessaire d'introduire le cathéter de 20mm en endocervical jusqu'à atteindre le niveau au dessous de celui de l'orifice interne, et bien sûr après visualisation du col à l'aide d'un speculum. Le cathéter de 10 mm peut être utilisé si le col est effacé à 50% [9]. Les recommandations concernant le mode d'emploi du Prepidil suggéraient le décubitus dorsal pendant au moins 15 à 30 min après l'application du gel. Et devant l'absence de réponse à la suite de la première pose, une seconde application à la dose de 0.5 mg serait préconisée toutes les 6 heures sans dépasser la valeur cumulative de 1.5 mg de Dinoprostone /24h. Après l'obtention de maturation cervicale, il est recommandé d'espacer l'administration de l'ocytocine de 6 à 12 heures [9].

Plusieurs études randomisées avaient montré l'efficacité du Prepidil dans l'amélioration du score de Bishop. 47.7% des femmes sous Prepidil étaient entrées en travail au cours du processus de maturation cervicale versus 9.6% des femmes recevant le placebo [9]. Quand aux effets secondaires du Prepidil ,ses mêmes auteurs avaient retrouvé qu'il était responsable de 6.6% d'anomalies de contractilité utérine (versus 4% dans le groupe control),5.7% de troubles gastro-intestinaux (versus 2.6% avec la placebo) , 3.1% de douleur dorsale et 1.5% de sensation de chaleur en intra vaginale (versus 0% avec le placebo) et enfin 1.4% de cas de fièvre avec le Prepidil versus 1.2% avec le placebo [9].

Et enfin **les gels intra vaginaux composés en hospitalier** : ces gels étaient fabriqués au niveau de la pharmacie de l'hôpital en mélangeant 2-6 mg de PGE2 (obtenu après avoir raser

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

les suppositoires de PGE2 ,dans 3–20 ml de cellulose (l'exemple du Tylose) [9–23]. Ce produit est peu utilisé depuis la mise sur le marché des gels cités ci-dessus. Une étude récente [9], avait comparé le gel hospitalier dosé à 2.5 mg versus le Cerdivil chez 121 patientes à terme. 58% des femmes du groupe recevant le Cerdivil avaient obtenu la maturation cervicale à 12h, versus 18% du groupe du gel hospitalier [9]. Dans le même sens, ils avaient retrouvé un nombre plus important de patientes du groupe Cerdivil étaient entré spontanément en travail et n'avaient pas nécessité l'utilisation d'ocytocine, par rapport au groupe de gel hospitalier. Le risque de contamination du produit et de la durée de conservation avec ses formules est toujours inconnu. (Tableau12)

**Tableau 12 : Maturation cervicale par PGE2. [22]**

Auteur	Méthode	Effectif	Bishop initial	Gain bishop	% de césarienne
Calder, 1976	Gel extra-amniotique, 0.4 mg PGE 2	106	2.3	4.0	009
Stewart, 1981	Gel extra-amniotique, 0.45 mg PGE 2	30	2.9	3.8	010
Sheparot, 1981	Gel vaginal 3mg PGE 2	304	≤ 4	–	100
Lauersen, 1979	Orale 3 mg PGE 2	073	4.0	2.0	001

Avec tous les gels de prostaglandine, il est nécessaire de prendre des précautions devant les patientes asthmatiques ou ayant dans des antécédents des maladies pulmonaires, rénales ou hépatiques. Et par conséquent, l'induction via les prostaglandines devrait être bien réfléchie.

Dans les dépassements de terme non compliqués, l'application de gel de PGE2 chez des patientes en extrahospitalier, avait prouvé son efficacité ainsi que son innocuité comme alternative à l'hospitalisation [9–23]. Un monitoring était réalisé 1 à 2 heures après

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

l'application puis la patiente était sensibilisée à consulter dès l'apparition de contractions utérines régulières.

**b- Les prostaglandines F2a (PGF2a) :**

Cette prostaglandine peut être utilisée dans l'induction de maturation cervicale soit par voie intramusculaire ou par voie cervicale en extra-amniotique, sous forme de gel composé d'un mélange entre le gel de Tylose et la Prostine F2a [26]. Ces produits sont coûteux, nécessitant une conservation au réfrigérateur, et doivent être mélangés en respectant des normes strictes (tylose et PGF2a) juste avant l'administration en intra cervicale. Marie.B et al [25], avaient étudié les effets des PGF2a sur l'induction de modifications cervicales à terme. Ils avaient observé que cette prostaglandine serait responsable d'augmentation du score de Bishop en moyenne de 2 à 3 points et serait responsable aussi d'induction du travail dans plus de 50% des cas (56% à 100% dans la littérature). La durée du travail avec PGF2a était de 6 heures pour les primipares et 4 heures 30 minutes pour les multipares. Quant aux effets secondaires, ils avaient noté 2 cas d'hypertonie (2.8%) imposant une césarienne [22]. (Tableau 13).

**Tableau 13 : Maturation cervical via prostaglandine F2a.**

Auteur	Méthode	Effectif	Bishop initial	Gain bishop	% de césarienne
Calder, 1976	Gel extra-amniotique, 0.4 mg PGE 2	106	2.3	4.0	009
Stewart, 1981	Gel extra-amniotique, 0.45 mg PGE 2	30	2.9	3.8	010
Sheparot, 1981	Gel vaginal 3mg PGE 2	304	□ 4	-	100
Lauersen, 1979	Orale 3 mg PGE 2	073	4.0	2.0	001

### **3- Le Misoprostol :**

#### **3-1 - Introduction**

Le Misoprostol ‘Cytotec’ est un analogue synthétique de la PGE1 (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl prostaglandine E1) .Il possède une structure différente par rapport aux prostaglandines E naturelles par la présence d'un methyl ester en position C1, lui permettant ainsi une augmentation de son activité anti-sécrétoire. Un deuxième groupement methyl à la position C16 responsable de potentialiser son activité. Et ceci n'est valable que pour son administration via la voie orale. Et enfin le mouvement du groupement Hydroxyl de la position C15 à C16 lui permettant de prolonger sa demi vie [1 – 2-3].

Le Misoprostol n'était initialement utilisé que pour le traitement et la prévention des ulcères gastriques d'origine peptique causés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). D'autres indications ont été découvertes récemment en obstétrique à différents stades de la grossesse [9].

Il faut savoir que le Misoprostol ne possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en obstétrique que pour son utilisation per os dans le cadre des interruptions thérapeutiques de grossesses jeunes et dans les avortement précoces et tardifs (1<sup>er</sup> et 2<sup>eme</sup> trimestre) ; alors que plusieurs praticiens l'utilisent dans le monde à différentes doses et via diverses voies au cours de la grossesse après l'accord et le consentement préalable des patientes.

Le choix de ce médicament était dû à plusieurs avantages qui le démarquent des autres prostaglandines analogues. D'abord il est le produit le moins cher sur le marché (0.36\$ pour une tablette), stable en température ambiante, ne nécessitant pas de réfrigération ; donc facile à conserver, son accessibilité dans les pays développés et enfin ses résultats stupéfiants dans l'induction du travail à terme ainsi que l'entrainement de modifications cervicales [1-27].

Le Misoprostol existe sous la forme de comprimé sécable dosé à 200 ug. Son administration peut se faire selon différentes voies : orale, vaginale (gel ou comprimé), sublinguale et enfin rectale.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

### **3-2 - Misoprostol versus placebo**

Une méta-analyse de Luis Sanchez-Ramos et al [27], avaient étudié les différentes publications concernant l'efficacité et la tolérance du Misoprostol dans l'induction du travail et des modifications cervicales, comparé à un placebo et aux autres molécules. 16 études randomisées ont été évalué, incluant 966 patientes dont 488 avaient reçu le Misoprostol et 478 appartenait au groupe placebo. Dans le groupe Misoprostol, ils avaient retrouvé que le taux de césarienne était significativement plus bas par rapport au groupe placebo (ratio =0.67, intervalle de confiance 'IC' 95%). L'incidence d'accouchement par voie spontanée en moins de 24 h était plus élevée dans le groupe Misoprostol (ratio 2.94, IC à 95%). L'estimation du délai entre l'induction et l'accouchement était de 4.6 heures plus court dans le groupe recevant le Misoprostol.

L'utilisation du Misoprostol était associée à une incidence plus élevée de syndrome d'hyperstimulation (ratio 2.70, 'IC' à 95%) alors que l'incidence des hypertonies était similaire dans les 2 groupes (ratio 1.91,'IC' à 95%). L'incidence des anomalies du score d'Apgar à 5 minutes et celle des transferts en unité de soins intensives néonatales étaient similaires dans les 2 groupes.

Enfin, ces auteurs avaient conclue à l'innocuité et l'efficacité du Misoprostol dans l'induction du travail et des modifications cervicales comparées au placebo.

### **3-3 -Misoprostol versus oxytocine**

Quant au Misoprostol versus oxytocine : Plusieurs auteur dont Ralph L,Kramer et al ;Antonio Bugalho et al [28-18], avaient comparé l'efficacité et l'innocuité du Misoprostol et de l'oxytocine dans l'induction du travail. Ils avaient retrouvé que l'intervalle entre l'induction et l'accouchement était significativement plus court avec le Misoprostol (585 versus 885 minutes, P<0.001) et que l'incidence d'accouchement par voie basse spontanée en moins de 24heures était plus élevée dans le groupe Misoprostol (77 versus 55%,P<0.002). Et enfin le taux de césarienne pour dystocie était plus bas dans le groupe Misoprostol (8 versus 21%, P<0.02).

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

---

Quand aux effets secondaires : le syndrome d'hyperstimulation était plus fréquent dans le groupe Misoprostol (70% versus 11%, P<0.001). Et enfin, les charges hospitalières étaient significativement plus faibles avec l'utilisation de Misoprostol.

### **3- 4 - Misoprostol versus PGE2**

Quand au Misoprostol versus PGE2 : les études [23-26-27-29-30] comparant l'efficacité et la tolérance du Misoprostol versus Dinoprostone (intra cervicale ou vaginale) avaient retrouvé que le délai entre l'induction et l'accouchement par voie basse spontanée était significativement plus bas dans le groupe Misoprostol (11.4 versus 18.9 heures ,P<0.001 par Frank.J et al [26] ; 16 versus 22.4 heures, P<0.006 par Varaklis.K et al [23]) : et que le nombre d'accouchement en moins de 24 heures était significativement plus important dans le groupe Misoprostol (39 cas=100% versus 27=68% cas ,P<0.001 par Frank.J et al [26] ). Ils ont noté que le besoin d'utilisation de l'ocytocine était beaucoup plus faible dans le groupe Misoprostol (23% versus 55%, P<0.0005).

Cependant les résultats de comparaison de la tolérance des 2 produits étaient controversés.

Frank.J et al [26], Fletcher.H et al [29] et Luis Sanchez-Ramos et al [27], n'avaient pas retrouvé de différence significative concernant les effets secondaires maternels, fœtaux et néonataux. Alors que Varaklis.K et al [23], et Davis.Buser et al [30], avaient retrouvé une incidence plus élevée de syndrome d'hyperstimulation et d'hypertonie (P<0.001) associée à un taux élevé de césariennes secondaires à ce syndrome (P<0.002) dans le groupe Misoprostol ; sans morbidité néonatale [30-34]. Et enfin, le cout du traitement par patient était de 85\$ pour le Misoprostol versus 606\$ pour la Dinoprostone. (Tableau 14).

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

**Tableau 14 : chronologie du travail Misoprostol versus PGE2.**

Travail depuis administration des médicaments jusqu'aux résultats suivants	Misoprostol	PGE2	P
3 CU dans 10 min (H)	06.7 +/- 5.8	12.4 +/- 9.6	0.07
Rupture des membranes (H)	07.7 +/- 5.5	13.6 +/- 6.8	0.10
Dilatation totale (H)	15.0 +/- 7.4	18.4 +/- 6.5	0.64
Accouchement VB (H)	16.0 +/- 7.7	22.4 +/- 10.9	0.06
Césarienne (H)	15.7 +/- 8.1	20.7 +/- 8.1	0.23

**3 – 5 - Misoprostol versus Mifepristone**

Son utilisation en fin de grossesse restait controversée dans plusieurs pays limitant ainsi la réalisation des essais et des guidelines. La plus part des études publiées concernaient essentiellement la comparaison entre la Mifepristone et un placebo [31–32–33] ou bien la Mifepristone comme préparateur cervical précédant le déclenchement du travail via d'autres molécules et notamment les prostaglandines.

Josep Luis Carbonell et al [35], avaient démontré lors d'une étude randomisée étudiant l'efficacité de la Mifepristone 200 mg 48 heures avant l'administration du Misoprostol. Ils avaient retrouvé que la dilatation moyenne cervicale avec la Mifepristone seule était estimée à 12.5+/-2.8 mm versus 8.5+/-3.2 mm chez le groupe recevant le Misoprostol seul ; et que la durée du travail était beaucoup plus courte dans le groupe associant Mifepristone et Misoprostol en sublinguale, par rapport à celui de Mifepristone et Misoprostol par voie vaginale [35].

En résumé, toutes ces études ont pu démontrer que le Misoprostol à des doses et à des voies d'administrations différentes est actuellement :

- Le moyen le plus efficace d'induction du travail et des modifications cervicales par rapport aux autres méthodes.
- Un produit bien toléré.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

- Le moins cher sur le marché et en hospitalier.
- D'administration facile.
- Sa conservation ainsi que sa stabilité en température ambiante sans réfrigération.
- Son accessibilité sur le marché (occidentale).

Quelles sont les caractéristiques qui font de cette molécule un produit aussi efficace et longtemps controversé ?

### **3- 6- Les doses de Misoprostol utilisées :**

Plusieurs doses étaient utilisées, variant entre 20 ug et 800 ug et cherchant à identifier la dose la plus efficace et la plus tolérée (le moins d'effets secondaires).

Les premiers essais utilisaient des doses faibles afin de contrôler et de guetter aussi bien le rôle que les effets secondaires de Misoprostol. Ils avaient commencé à la dose de 20 ug. Pour administrer une dose aussi faible , ils avaient dissout 200 ug de Misoprostol dans 200 ml de d'eau de table en s'assurant que le produit est complètement invisible et mélangé avant chaque administration. La solution devrait être jetée au bout de 12h après conception.

Dans une étude multicentrique randomisée comportant 695 patientes, ils avaient retrouvé que cette méthode était aussi efficace que celle utilisant la Dinoprostone 2mg en intra vaginale. Et que ce régime à base de faible dose de Misoprostol, nécessiterait plus l'utilisation d'ocytocine et présente le même taux d'accouchement au bout de 24 heures ainsi que le même taux de césariennes retrouvés avec des doses élevée de Misoprostol .Mais cette fois ci, l'utilisation de faible doses offre beaucoup moins d'effets secondaires [6].

Win et all [36], avaient comparé le nombre de syndrome d'hyperstimulation secondaire à l'administration du Misoprostol à la dose de 25 et 50 ug. 68 patientes avaient reçu la dose de 50 ug toutes les 3 heures, avec un maximum de 6 prises versus 68 patientes sous 25 ug toutes les 3 heures pour un maximum de 8 doses. Ils avaient noté qu'en diminuant la dose de 50 à 25 ug, on réduirait de 50% le risque de survenue de syndrome d'hyperstimulation ; et que des faibles doses tels 25 et 50 ug étaient indiquées à la fin de la grossesse via la voie sublinguale ou vaginale.

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

Des résultats similaires ont été rapportés sur une méta-analyse de Luis Sanchez-Ramos et al, étudiant un grand nombre d'essais randomisés publiés sur le Misoprostol [27].

Une étude randomisée réalisée en double aveugle, publiée par Wolf et al, ACOG [37] comparant l'efficacité et la tolérance du Misoprostol 50 et 100 ug, administré par la voie sublinguale dans l'induction du travail à terme, avait rapporté que le Misoprostol à la dose de 100 ug était plus efficace (le paramètre étudié : délai entre l'induction et l'accouchement par voie basse), mais responsable d'un nombre plus élevé de syndrome d'hyperstimulation. Malgré cette incidence élevée, les auteurs n'avaient pas retrouvés de différence significative concernant les autres effets secondaires maternels et néonataux en comparant les doses 50 et 100 ug [37].

Quand à l'administration de doses aussi élevées que 400ug, 600 et 800ug, elles sont actuellement utilisées au cours du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre souvent par voie vaginale et orale en vu d'interruption médicale de grossesse et au cours des avortements précoces et tardifs. Ses doses exposent à des effets secondaires multiples mineurs exemples des troubles digestifs, fièvre... Tandis que ses effets secondaires seraient moins fréquents avec des doses plus faibles ,25-50 et 100 ug. Ses dernières utilisées dans l'induction du travail à terme. Il faut savoir que même avec des doses aussi faibles, le risque de survenu d'effets secondaires majeurs est toujours présent et que les études actuelles sont à la recherche de la dose ainsi que la voie idéale d'administration du Misoprostol avec le minimum d'effets secondaires.

### **3 – 7 - La pharmacocinétique du Misoprostol en fonction de la voie d'administration**

Les indications, les effets secondaires ainsi que l'acceptabilité de l'utilisation du Misoprostol semblent être liés à sa pharmacocinétique et plus précisément à sa concentration plasmatique maximale (Cmax), au délai entre son administration et la Cmax, à sa biodisponibilité (en calculant la surface sous la courbe) et enfin à sa demi-vie [17].

Ses paramètres sont affectés par les différents modes d'administration du Misoprostol qui sont représentés par la voie orale, vaginale, sublinguale et rectale. Les différences entre ses voies d'administration pourraient être liées aux phénomènes d'absorptions, à l'état local et

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

---

aux différents éléments qui favorisent le métabolisme du Misoprostol depuis son assimilation jusqu'à la circulation entéro-hépatique [2-3-17].

Les données publiées concernant la pharmacocinétique du Misoprostol comparent les différentes voies restent très limitées. Néanmoins, ils ont permis de démontrer que chacune des voies possèdent sa propre pharmacocinétique [17]. Les taux plasmatiques ont été mesuré par des méthodes spectrométriques mesurant la masse et par la chromatographie (Mass Spectrometry methods et Gas Chromatography) [2-3-17].

### **a- Pharmacocinétique de la voie orale :**

Concernant la voie orale [2-3], l'absorption gastro-intestinale du Misoprostol est rapide et totale dès son administration, où la molécule subit une dé-estérification donnant ainsi le Misoprostol acide (le principal métabolite actif du Misoprostol). Selon Tang et al [1], le pic plasmatique est obtenu en 30 min seulement chiffrée 59 pg/ml, puis décroît rapidement sur 120 min et reste détectable dans le sang à des concentrations très faibles, lui procurant ainsi une action rapide mais brève sur le tonus utérin.

Quant à la biodisponibilité ; définie par le calcul de la surface sous la courbe correspondant à la concentration plasmatique versus temps ; elle était chiffré à 380 pg/ml (350-2030). Cette valeur est similaire à celle rapportée par d'autres études de pharmacocinétique concernant la voie orale ; 273pg/ml pour Zieman et al et 402 pg/ml pour Tang et al [6-1-4].

Et en comparaison avec la voie vaginale, la biodisponibilité de cette dernière est de 503pg/ml par Zieman et al et 433 pg/ml par Tang et al [6-1]. Cette biodisponibilité (voie orale) est faible par rapport à la voie sublinguale (1600 pg/ml) [2]. Cette faible durée d'action de la prise orale, pourrait être bénéfique lors de la survenue du syndrome d'hyperstimulation et pourrait expliquer aussi la durée du travail prolongée avec cette voie. D'où son utilisation à des doses d'intervalle plus rapproché.

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

### **b- Pharmacocinétique de la voie vaginale :**

Quant à la voie vaginale, la concentration maximale est obtenue au bout de 70 à 80 min ; avec Cmax moins élevée que celle obtenue avec la voie orale ; puis décroît très progressivement et reste détectable dans le sang au delà de 6 heures. Donc on pourrait déduire que le pic plasmatique obtenu par la voie orale est plus rapide et précoce que celui obtenu par la voie vaginale.

La biodisponibilité de cette dernière est similaire à la voie orale comme démontré ci-dessus. Et en dernier le coefficient de variabilité de la surface sous la courbe est plus important dans la voie vaginale, vu la différence d'absorption , de PH d'une femme à une autre ,en plus des aléas de cette voie, représentés essentiellement par les difficultés d'emplacement, les différents type d'écoulements présents au moment de la pose...(Gemzell-Daniesson et al, 1999) [2-3].

On avait suggéré que l'adjonction d'eau au comprimé de Misoprostol avant son administration au niveau vaginale pourrait augmenter son absorption. C'était le cas d'une étude menée par Tang et al [1-4], mais d'autres études cliniques établies dans ce sens, n'avaient pas retrouvé de différences statistiquement significatives [2-3-4].

### **c- La pharmacocinétique de la voie sublinguale :**

Tandis qu'avec la voie sublinguale, on obtient un pic plasmatique en moins de 30 min chiffré à 114 pg/ml (27 min selon Tang et al et 19 min selon Zieman et al) [1-2-3], réalisant ainsi le pic le plus élevé et le plus précoce par rapport aux 2 voies précédentes. La décroissance se fait progressivement lui conférant une meilleure bio disponibilité par rapport à la voie vaginale. Elle était chiffrée à 1600 pg/ml selon Eric A et al, et était de 703 pg/ml pour Tang et al [3-4].

On se basant sur les données de pharmacocinétique, les auteurs suggèrent que la voie sublinguale semblerait être la plus intéressante et avantageuse vu que :

- L'effet thérapeutique serait obtenu plus rapidement par rapport à la voie vaginale et la durée de stimulation serait beaucoup plus importante comparée à celle orale.

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

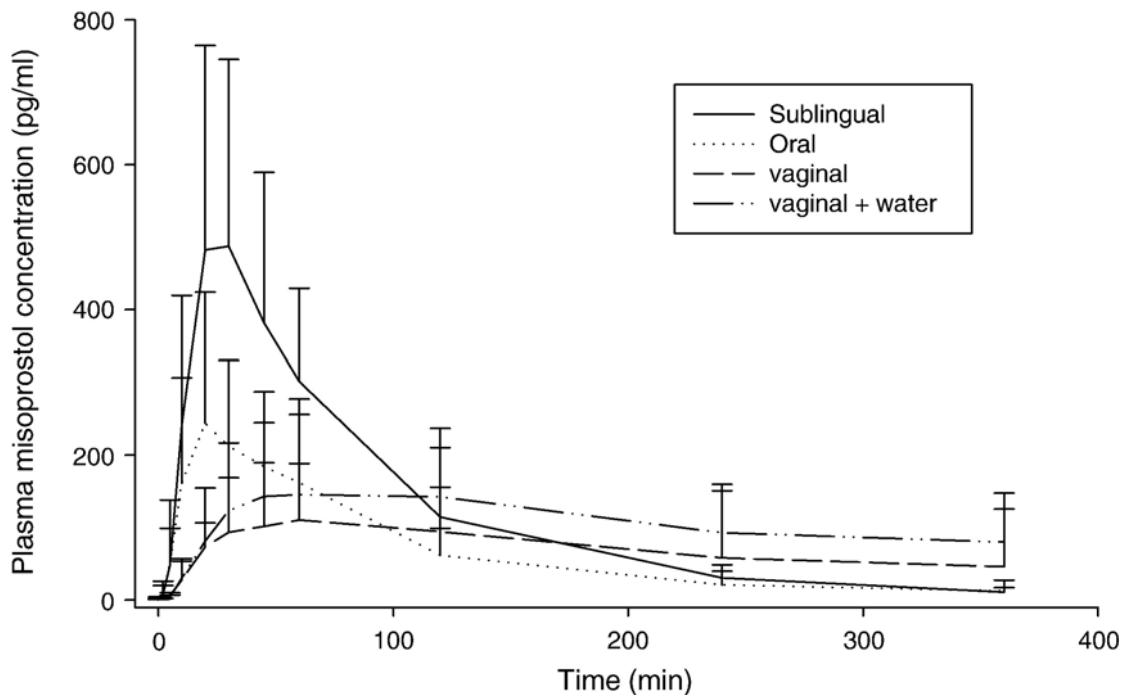
Donc cette voie a l'avantage de combiner ceux présentés par les 2 voies vaginale et orale.

– Permet de contourner le métabolisme hépatique qui reste l'inconvénient principale de la voie orale.

– Permet d'éviter les inconvénients de la voie vaginale et notamment les difficultés d'emplacement, le problème d'intimité, la présence d'écoulement type saignement, leucorrhées, liquide amniotique...

Cette concentration plasmatique maximale ainsi qu'un pic plasmatique élevée, expliqueraient la fréquence accrue des effets secondaires liés à l'administration de ce médicament par voie sublinguale [2-3-4]. D'où la nécessité de son utilisation à des doses encore plus faible par rapport aux autres voies. Ceci permettrait aussi de cibler certaines indications qui nécessiteraient une réponse rapide de l'utérus ; l'exemple des hémorragies du post partum.

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**



**Figure 15 : Concentration plasmatique du Misoprostol acide fonction du temps (barre=1DS) [6]**

**d- La pharmacocinétique de la voie rectale :**

Et enfin la voie rectale, elle était la première utilisée lors d'une étude randomisée en 1998 dans l'induction du travail [2-3]. Une autre étude concernant un petit échantillon avait montré une efficacité similaire pour l'induction du travail entre les 2 voies, vaginale et rectale [1].

La forme de la courbe d'absorption après administration par voie rectale est similaire à celle de l'administration par voie vaginale, mais sa surface sous la courbe est seulement 1 / 3 celle de l'administration par voie vaginale. Le délai maximal (TMax) afin d'obtenir la concentration plasmatique maximale après l'administration du Misoprostol par voie rectale était de 40 à 65 min, sachant que des études plus récentes avaient rapporté un TMax encore plus bas (20 min) [6]. En dehors de cette étude, la voie rectale était utilisée dans la prévention et le traitement des hémorragies de la délivrance.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

### **3 – 8 - Le mode d'action du Misoprostol**

Quand au mode d'action du Misoprostol en obstétrique, il s'applique au niveau de 2 sites différents : la musculature utérine et le col utérin.

#### **a- Effet sur la contractilité musculaire**

Le Misoprostol stimule la contractilité de la musculature utérine gravidique via les récepteurs de prostaglandine EP-2/EP3 (prostanoid receptors). L'effet du Misoprostol sur la contractilité utérine et les modifications cervicales selon les différentes voies d'administration faisaient l'objet de plusieurs études, concluant à des résultats similaires.

A Aronsson, K.Gemzell-Danielsson et al [4–6–38], avaient étudié les effets du Misoprostol sur la musculature utérine et cervicale utilisant des voies et des doses différentes. Les doses étaient de 400 ug pour la voie orale et vaginale et 200ug pour celle sublinguale, chez des patientes ayant les mêmes caractéristiques cliniques ; une moyenne d'âge entre 20 et 37 ans, sans maladies associées, sans infections locales et dont l'âge gestationnel variaient entre 8 et 11 semaine d'aménorrhée (SA).

Ses patientes se présentaient pour interruption médicale de grossesse via aspiration. Afin de mesurer la contractilité utérine, ils avaient utilisé un Grass Polygraph couplé à une sonde insérée en extra amniotique jusqu'à atteindre le fundus. Au cours de l'enregistrement de la pression intra utérine, les patientes devaient être en décubitus dorsal stricte. Le monitoring se fait 30 min avant l'emplacement du Misoprostol et 4 heures après. Quant à l'évaluation du tonus utérin (mmHg) et de l'activité utérine (Montevideo units), ils ont été calculé avant et 10 min après l'emplacement du Misoprostol.

Le premier effet obtenu était l'élévation du tonus utérin pour toutes les doses et les différentes voies d'administration. Cette élévation était d'autant plus rapide et intense qu'il s'agissait de la voie orale et sublinguale. Le délai pour l'obtention d'un tonus maximal était de 7.8 min pour la voie sublinguale contre 11.5 min et 19.4 min pour la voie orale et vaginale, montrant ainsi la supériorité de la voie sublinguale suivie de celle orale [6–29–38].

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

1 à 2 heures après la pose, le tonus utérin commençait à diminuer. Cela coïncidait avec le début d'apparition progressive des contractions utérines régulières pour les 2 voies vaginale et sublinguale seules, alors qu'ils n'avaient pas observé de contractions avec la voie orale.

A 165 et 190 min l'activité utérine était toujours élevée pour les 2 voies vaginale et sublinguale par rapport à l'orale ( $p=0.01$ ).

Ces résultats montrent les limites de la voie orale sur l'activité utérine en comparaison avec les autres voies concernant les grossesses jeunes et rejoignent les données citées ci-dessus concernant la pharmacocinétique (Zieman et al, 1997 et Gemzell. Danielsson et al, 1999) [6-38].

### **b- Effet sur le col utérin :**

Plusieurs études cliniques avaient montré l'impact du Misoprostol sur les modifications cervicales au cours de la grossesse. Le col utérin est constitué essentiellement de tissu conjonctif avec 8% de cellules musculaires lisses siègeant au niveau du son extrémité distale. Le mécanisme physiologique exact de la maturation cervicale n'est pas encore bien connu. Les événements biochimiques impliqués dans la maturation cervicale reposent sur la baisse de la teneur en collagène total avec l'augmentation de sa solubilité et de l'activité des collagénases. Le changement de sa matrice extra cellulaire au cours des modifications cervicales ressemble aux phénomènes inflammatoires. Ceci se manifestait par l'afflux des cellules inflammatoires vers le stroma cervical entraînant ainsi la stimulation de la metalloproteinase, donc la dégradation du collagène et le ramollissement cervical. Ces phénomènes dépendent des cytokines et prostaglandines secrétées par les cellules inflammatoires. La plupart des études de l'effet du Misoprostol sur la contractilité utérine et le ramollissement cervical étaient réalisées au cours de la grossesse. Cependant des études récentes avaient retrouvé les mêmes résultats en testant le Misoprostol en dehors des grossesses [6].

H.M.Fletcher et al [29], avaient mené une étude comparant les modifications cervicales chez 2 groupes de patientes dont les caractéristiques cliniques étaient similaires .Un groupe recevait le Misoprostol et l'autre un placebo.

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

Les résultats avaient monté que le changement du score du bishop était nettement plus élevé dans la population recevant le Misoprostol (5.3 +/-2.9) par rapport à celle avec placebo (1.5+/-2.4) avec p<0.001. L'évolution de la dilatation cervicale depuis l'insertion jusqu'à la délivrance était nettement plus rapide pour le groupe Misoprostol (15.6 heures+/-12.5) par rapport celui placebo (43.2heures+/-20.5) avec p<0.001.

A Aronsson, K.Gemzell-Danielsson et al, et Saxena.P et al 2008 [38-39] ; avaient évalué le degré de facilité du geste d'aspiration (témoignant de l'état du col) après l'administration du Misoprostol selon des différentes doses et voies. Toutes les patientes présentaient toujours un col défavorable après une seule pose de Misoprostol 400 ug. Après 3 heures, ils avaient noté une progression satisfaisante pour les voies orale et vaginale avec une nette supériorité de la voie sublinguale. Cette dernière avait le moindre taux de blocages para cervicaux associés (2% sublinguale versus 8% pour la voie orale et 10% pour celle vaginale) aidant à l'évacuation. Elle était aussi la voie la moins douloureuse (Pain score 2.4+/-1.3 pour la voie sublinguale versus 3.4+/-1.3 pour celle orale et 3.6+/-1.2 pour celle vaginale).

Ceci confirmerait la supériorité de la voie sublinguale suivie de la vaginale dans l'induction de modification cervicale et dans la stimulation de contractilité utérine par rapport à la voie orale au cours des grossesses jeunes.

En conclusion, la plus part des auteurs suggéraient ; en sa basant sur les données de la pharmacocinétique, du mode d'action ainsi que les caractéristiques liées à la molécule elle-même ; que la voie sublinguale serait très probablement la voie optimale efficace dans l'induction du travail à terme, sachant que plus la dose utilisée est faible, mieux elle sera tolérée.

## **V- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du Misoprostol en comparant les 2 voies :**

L'objectif de notre essai est de comparer l'efficacité ainsi que la tolérance du Misoprostol 50 ug dans l'induction du travail à terme en comparant les 2 voies : sublinguale et vaginale.

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

### **1- Evaluation de l'efficacité :**

#### **1-1 - Le taux d'accouchement au moins de 12h, entre [12h-24h] et > 24h**

Nos résultats ont montré que les 2 voies sublinguale et vaginale avaient présenté une efficacité similaire dans l'induction du travail à terme, on objectivant le même taux d'accouchement au moins de 12h, entre [12h-24h] et > 24h en comparant les 2 voies.

F.E.L Feitosa et al, ont rapporté un taux légèrement élevé d'accouchement par voie basse dans le groupe sublingual [41].

#### **1-2 - Le taux d'accouchement par VB :**

L'intervalle entre l'induction et l'accouchement par voie basse spontanée ou instrumentale était similaire pour les 2 groupes.

Après l'administration de 50 ug de Misoprostol par voie sublinguale, la fréquence d'accouchement par voie basse instrumentale rapportée dans notre étude était plus basse que celle rapportée par Eray C et al ainsi que Shetty et al [40-42-43] ; et le taux d'accouchement par césarienne était aussi moindre par rapport aux mêmes auteurs.

L'étude randomisée en double aveugle réalisée par A .Bartusevicius et al avait montré que le délai entre l'induction et l'accouchement par voie basse était plus court avec la voie sublinguale ; Le nombre de doses nécessaire à l'induction était plus faible et un nombre plus important de parturientes avaient accouché par voie basse après 1 seule dose de Misoprostol administrée par voie sublinguale. Alors que le nombre d'accouchement après 12-24h de l'induction étaient similaires dans les 2 groupes.

#### **1-3 - Le taux d'accouchement par césarienne :**

Dans notre étude, le taux d'accouchement par césarienne était similaire dans les 2 groupes. Les même résultats ont été constaté par l'équipe de Eray et al [40], alors que F .E.L Feitosa et al , avaient retrouvé un nombre plus important de césariennes avec la voie sublinguale (41% vaginale versus 58% sublinguale) [41].

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

---

Quand aux indications, on avait noté la prédominance des SFA suite aux syndromes d'hyperstimulation retrouvé avec la voie sublinguale surtout. Ceci a été observé aussi dans d'autres études [30–38–39], où le taux élevé de césariennes était essentiellement dû aux anomalies de l'ERCF dans le groupe sublingual, quoi que la différence ne fût pas statistiquement significative. Donc seule des études randomisées en double aveugle avec un grand nombre de patient pourraient clarifier ses données.

### **1-4 - Le nombre de dose de Misoprostol nécessaire à l'induction :**

Le nombre de doses de Misoprostol nécessaire à l'induction du travail était aussi similaire pour les 2 groupes, ainsi que le nombre d'accouchement par VB après l'administration d'une seule dose de Misoprostol. Des résultats similaires ont été rapportées par Eray .C et al [40], alors que A.Bartusevicius et al ont trouvé que le nombre de dose de Misoprostol, nécessaire à l'induction était plus faible avec la voie sublinguale [44].

### **1-5 - Le taux d'échec du déclanchement :**

Le taux d'échec de déclanchement était similaire dans notre étude (5% avec la voie vaginale contre 3% avec la sublinguale) .E.L Feitosa et al, avaient rapporté les mêmes résultats (13% dans le groupe sublingual et 15% dans celui vaginal) mais toujours sans différence significative. Cependant ce taux était plus faible dans l'étude de Moraes-Filho et al [42], 10.3% et 4.9% pour respectivement la voie sublinguale et vaginale. Mais ces auteurs avaient continué l'administration du Misoprostol sur 48h suggérant que le fait de prolonger le traitement pourrait améliorer le taux de succès du déclenchement.

### **1-6 - L'utilisation de l'ocytocine :**

Quand au recours à l'ocytocine, elle était similaire dans les 2 groupes. Ses même résultats ont été rapporté par plusieurs études et notamment F.E.L Feitosa et al [41] (35% pour les 2 voix) et Eray Caliskan et al (42.5 pour la voix sublinguale contre 51.3 pour celle vaginale) [40].

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

Son indication était limitée aux problèmes liés à la progression du travail (dilatation stationnaire) ou bien lors de l'absence de contraction après 4h de la dernière pose de Misoprostol.

Dans notre étude l'adjonction de l'ocytocine avait provoqué dans 1 seul cas le syndrome d'hyperstimulation en association avec le Misoprostol administré par voix sublinguale alors que ce syndrome n'a jamais été rapporté avec l'ocytocine seul.

### **2 - L'évaluation de la tolérance :**

#### **2-1 - Le syndrome d'hyperstimulation :**

On avait observé que la fréquence et l'amplitude des contractions utérines étaient beaucoup plus importantes avec la voie sublinguale que celle vaginale, induisant par conséquence beaucoup plus de syndromes d'hyperstimulation dans le groupe sublinguale que celui vaginale.

La pharmacocinétique du Misoprostol peut expliquer cette différence. Le délai pour l'obtention de la concentration plasmatique maximale est plus rapide avec la voie sublinguale qu'avec celle vaginale [1-2-3-4]. Le pic plasmatique le plus élevé obtenu après l'administration de doses égales de Misoprostol était 4 fois plus important avec la voie sublinguale par rapport à celle vaginale [1-2-3-4].

Cet effet secondaire majeur était 3 fois plus fréquent dans le groupe sublingual (7 versus 2 respectivement dans les voies sublinguale et vaginale) ; et était à l'origine de plus de césariennes et probablement source de soucis pour le bien être fœtal. Ces mêmes résultats ont été rapporté par les études randomisées comparant les 2 voies dans l'induction du travail à terme par ERAY et al (14 cas contre 3) [40], F.E.L Feitosa (3 contre 1) [41] et A.Bartusevicius et al (15 versus 4.3%, RR3.4) [44-46], en sachant que cette différence retrouvée était non significative.

Dans une récente mata-analyse étudiant le cas de 720 patientes, on avait retrouvé que le syndrome d'hyperstimulation étaient responsable de la survenu d'effets secondaires divers

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

néonataux représentés par : le décès périnatal, l'acidose fœtale et l'élévation du taux des accouchements par césarienne liée à des anomalies sévères et alarmantes de ERCF [45–43]. Cependant les données d'une mata analyse comparent l'ocytocine, le placebo avec d'autres prostaglandines, le Misoprostol n'était pas responsable de l'augmentation du taux de transfert en unité de soins intensif néonatale même s'il était la cause de syndrome d'hyperstimulation [45–21].

Les cas de syndrome d'hyperstimulation retrouvés dans notre étude étaient la cause de césariennes pour SFA mais pas de décès, ou de transfert en USIN ; et la fréquence de ce syndrome n'avait été rapportée qu'une fois avant notre étude et nous faisons référence à l'étude d'Eray C et al [40].

### **2-2 - Les autres effets secondaires maternels majeurs :**

Concernant les autres effets secondaires majeurs et notamment les hypertonies, les anomalies de l'ERCF et les anomalies du LA ; on n'avait pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Ses mêmes résultats ont été rapportés par F.E.L.Feitosa et al [41] ;Eray C et al [40]; A.Bartusevicius et al [44–46] ; AH Nassar et al [47].

### **2-3 - Les effets secondaires maternels mineurs :**

Les études pharmacologiques n'avaient pas objectivé des effets secondaires significatifs hématologiques, endocriniens, biochimiques, immunologiques, respiratoires, ophtalmiques ou cardiovasculaires en rapport avec l'administration du Misoprostol.

La diarrhée reste l'effet secondaire le plus fréquent, mais elle reste d'intensité modérée.

Les nausées et les vomissements peuvent être rencontré et régresser spontanément en 2 à 6 h.

La fièvre et le tremblement ont été fréquentent rapporté aussi avec le Misoprostol a la suite d'administration de forte dose au cours du 3eme trimestre ou en post partum immédiat .Ses situations étaient décrites lors de l'administration du Misoprostol pour la prévention et le traitement des hémorragies du post partum.

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

Dans les études de prévention des hémorragies du post partum via le Misoprostol, les tremblements étaient rapportés dans 32%, la fièvre ( $T=40^{\circ}\text{C}$ ) a été rapporté dans plusieurs cas à la dose de 600ug et la fièvre associée à un délire a été rapporté à la dose de 800ug administrée par voie orale [6].

Dans notre étude, les effets secondaires maternels mineurs étaient surtout digestifs dominés par des nausées, des vomissements, des diarrhées... et étaient retrouvés de manière égale dans les 2 groupes (14% avec la voie vaginale contre 9.5% sublinguale,  $p<0.005$ ). 12% et 13% respectivement pour les voies sublinguale et vaginale rapportées par F.E.L.Feitosa et al [41] ; AH Nassar et al [47].

L'hyperthermie reste un effet secondaire rare. Un cas a été rapporté dans la littérature, par Yap S Chong et al [48], d'une patiente qui avait présenté une fièvre sévère aigue après l'administration de 800 ug de Misoprostol par voie oral à but prophylactique contre l'hémorragie du post partum.

L'infection n'est pas commune après l'interruption médicale de grossesse avec le Misoprostol. Son incidence serait de 0.92%. Quoique, une étude récente rapportait une infection fatale à Clostridium sordellii après l'utilisation vaginale du Misoprostol .Ceci pourrait remettre en question l'innocuité de cette voie d'administration. Cependant, après plusieurs recherches approfondies [6], il n'existe aucun consensus quant au mécanisme du développement de l'infection dans ces cas d'avortement médical [6].

### **2-4 - Les complications maternelles :**

Quant aux complications, on avait noté qu'un seul cas d'hémorragie de la délivrance et 1 seul cas de déchirure vaginale. Ceux ci n'étaient retrouvés que dans le groupe de la voie vaginale.

Le risque de rupture utérine chez les patientes porteuses d'utérus cicatriciel après administration du Misoprostol en vue d'interruption de grossesse, reste rare. Mais ce risque semblerait augmenter au cours de la gestation .Les données de la littérature [6], avaient montré que la majorité des ruptures utérines se produisaient au cours de l'induction en 3eme

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

trimestre s'il existe une association entre la cicatrice utérine et un autre facteur favorisant la rupture utérine [6].

2 cas de toxicité ont été décrites dans la littérature avec le Misoprostol .Ses patientes avaient reçu 3 et 6 mg, dépassant largement les doses maximales (400–800ug) [49–50].

A noter que la dose toxique du Misoprostol reste inconnue, mais il est toujours considéré comme un médicament très bien toléré .Cependant une étude de cas rapportée récemment, concernant le décès d'une patiente à cause d'une défaillance multi viscérale à la suite de l'administration d'une dose excessive de Misoprostol (60 tablettes en 2 jours) [6].

### **2-5 -Les effets secondaires néonataux :**

Les effets secondaires néonataux ; comprenant l'évaluation de l'Apgar <à 7 à 5 min, le poids à la naissance, le nombre de transfert en USIN et enfin le nombre de décès périnatal ; étaient similaires dans les 2 groupes dans notre étude. D'autres publications sont arrivées aux mêmes résultats et notamment Eray C et al [40] ,Bartusevicius A et al [44–46], Feitosa F.E.L et al [41] , plaident ainsi en faveur de l'innocuité de la voie sublinguale à la dose de 50ug dans l'induction de travail à terme.

Une revue de littérature réalisée en 2005 par l'équipe de Bartusevicius A et al [46], analysant les études randomisées ayant lieu entre 1994 et 2004, avec comme objectif la comparaison des différentes voies d'administration du Misoprostol dans l'induction du travail à terme que cela soit via la voie sublinguale, vaginale ou orale. Ils ont pu conclure que la voie sublinguale était aussi efficace que celle vaginale dans l'induction du travail à terme. Quand à l'évaluation de la fréquence de survenue du syndrome d'hyperstimulation ! , à ce stade là, il y avait que 3 petites séries traitant ce sujet, et étaient insuffisantes pour pouvoir tirer des conclusions [46]. Cependant, les résultats de cette revue de littérature n'avaient pas montré de différence significative concernant les effets secondaires néonataux [46].

L'exposition au Misoprostol au cours du 1<sup>er</sup> trimestre a été associée à des malformations congénitales de l'ordre de 1%. Cependant les études de mutagénicité du

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

Misoprostol étaient revenues négatives et ils n'avaient pas montré de toxicité embryologique ou fœtale ou de tératogénicité [6–8].

Ces malformations embryologiques pourraient être liées aux anomalies sanguines à la suite de l'administration du Misoprostol à but d'induire les contractions.

Des études épidémiologiques [6], avaient retrouvé que l'incidence de survenue des malformations restait faible par rapport à l'exposition importante au Misoprostol.

Le type de la malformation dépendrait probablement du moment de l'exposition au Misoprostol.

L'atteinte du système nerveux centrale et des membres étaient les anomalies les plus fréquemment retrouvées. Le syndrome de Mobius, caractérisé par la présence une paralysie faciale congénitale avec ou sans anomalies des membres, a été associé à la prise de Misoprostol [6].

Les autres anomalies ; comme l'inversion et la constriction des membres et de leurs extrémités, l'atteinte articulaire, l'hydrocéphalie, l'anencéphalie, et l'extrophie de la vessie ; ont été aussi rapporté. D'où l'importance de l'information des patientes ; candidates à l'avortement médicalisé par le Misoprostol; du risque des malformations fœtales si la grossesse n'était pas interrompue [6–8].

### **2-6 - Evaluation de la tolérance et la satisfaction du Misoprostol :**

Certaines femmes avaient trouvé un gout déplaisant après la prise de Misoprostol par voie orale et sublinguale. Une sensation d'engourdissement au niveau buccal et au niveau de la gorge a été rapportée avec la prise de Misoprostol par voie sublinguale.

Une étude randomisée réalisée par Nassar AH et al [47], accée sur l'évaluation de la tolérance et la satisfaction avec le Misoprostol à la dose de 50 ug toujours en comparant les 2 voies sublinguale et vaginale dans l'induction du travail à terme , avait retrouvée que l'examen pelvien était moins douloureux avec le groupe sublingual (19.7 versus 36.1% ,RR 0.5,95%,CI 0.3–0.9), plus de parturientes dans le groupe sublinguale ont témoigné que l'expérience du travail était moins douloureuse par rapport aux expectations et seraient demandeuses de

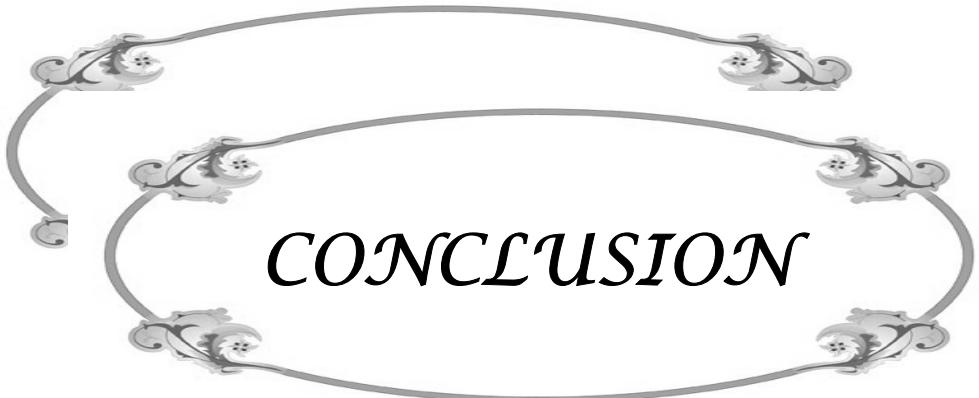
**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

l'induction du travail via la même voie si l' indication se présente lors de la prochaine grossesse (RR 1.6,95% CI 1.1–2.3).

Au cours de la même étude, les auteurs n'ont pas rapporté de différence significative entre les 2 voies concernant l'adjonction de l'ocytocine, le nombre de syndrome d'hyperstimulation, le délai entre l'induction et l'accouchement par voie basse, l'accouchement par voie basse dans l'intervalle de 12–24h, le nombre d'accouchement par voie basse après 1 seule dose de Misoprostol et enfin le nombre de césariennes. En conséquence, ils ont conclu que le Misoprostol administré à la dose de 50ug en sublingual était associé à un taux élevé de satisfaction des parturientes et donc une option optimale pour celles désireuses l'évitement de l'utilisation de la voie vaginale [47].

Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études évaluant l'efficacité et la tolérance du Misoprostol en comparant les 2 voies d'administration [51–52]



***CONCLUSION***

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

---

Les différentes voies d'administration du Misoprostol pour l'induction du travail à terme, nécessitent un équilibre optimale entre les bénéfices (courte durée de travail) et les risques (syndrome d'hyperstimulation, et les différents effets secondaires maternels et fœtaux).

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, concernant la comparaison des 2voies sublinguale et vaginale à la dose de 50 ug dans l'induction du travail à terme. On n'a retrouvé aucune différence significative concernant l'efficacité et la tolérance du Misoprostol 50 ug. L'utilisation de la voie sublinguale serait probablement responsable d'un nombre plus élevé de syndromes d'hyperstimulation sans que cela influence le nombre de césariennes, ou augmente le nombre de souffrance fœtale ou celui de transfert en USIN. Nos résultats tendent à confirmer que la voie sublinguale à la dose de 50 ug pourrait être une alternative valide dans l'induction du travail à terme, d'autant plus qu'elle est associé à un taux élevé de satisfaction des parturientes et donc une option optimale pour celles désireuses l'éviction de l'utilisation de la voie vaginale.

Enfin il est nécessaire de réaliser d'autres études évaluant la tolérance et la satisfaction du Misoprostol dans l'induction du travail à terme avant de conclure à l'innocuité de ce produit dans cette indication.

---

---



*RESUMES*

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

## **Résumé**

Comparaison de l'efficacité et la tolérance du Misoprostol 50 ug dans l'induction du travail à terme en utilisant les 2 voies sublinguale et vaginale.

120 parturientes étaient randomisées pour recevoir le Misoprostol à la dose de 50 ug. 57 patientes avaient reçu le produit par voie vaginale et 63 par voie sublinguale. Les doses étaient administrées toutes les 4 h (maximum 3 doses). Les critères d'efficacité étudiés étaient, le délai entre l'induction et l'accouchement, le délai d'accouchement au moins de 24 h, le nombre de doses de Misoprostol administrées pour chacune de 2 voies, le nombre d'accouchement par voie basse spontanée et instrumentale, le nombre d'accouchement par césarienne et la nécessité d'utilisation d'ocytocine. L'étude des critères de tolérance et notamment le taux du syndrome d'hyperstimulation, d'hypertonie, et les effets secondaires néonataux.

Le délai entre l'induction et l'accouchement était chiffré à 11.76+/-6.5 heures pour le groupe d'administration vaginale et 10.46+/-6.22 heures pour celle sublinguale ( $p=0.64$ ). Le nombre de patientes ayant accouché avant 24 heures était 25 (43.8%) pour le groupe de la voie vaginale et 26 (41.3%) pour celui de la voie sublinguale ( $p=0.107$ ). Le nombre de doses de Misoprostol utilisées était similaire pour les 2 groupes, 1.8% pour celui vaginal et 1.7% pour celui sublingual ( $p=0.815$ ). Plus de femmes dans le groupe sublinguale avaient présenté un syndrome de syndrome d'hyperstimulation ( $n=7$ , 11.11%) comparé avec le groupe vaginal ( $n=2$ ; 3.5%) avec  $p=0.67$ . 4 cas (7%) du groupe vaginal et 7 cas (11%) du groupe sublingual avaient nécessité une césarienne en Urgence pour des anomalies de ERCF ( $p=0.22$ ). D'autres effets secondaires néonataux incluant le score d'Apgar, la couleur du liquide amniotique et le transfert en unité de soins intensif étaient similaires pour les 2 groupes. En La voie sublinguale est aussi efficace que la voie vaginale dans l'induction du travail à terme via le Misoprostol 50 ug. Plus de femmes présentaient un syndrome hyperstimulation dans le groupe sublinguale mais les effets secondaires néonataux étaient similaires.

**Les mots clé :** Misoprostol – Induction du travail – Syndrome d'hyperstimulation – Ocytocine – Césarienne.

---

---

## **Abstract**

To compare the efficacy of Misoprostol 50 ug vaginally and 50 ug sublingually for labor induction at term.

One hundred and twenty women were randomized to receive Misoprostol 50 ug vaginally (n= 57) or 50 ug sublingually Misoprostol (n=63). The doses were giving every 4 h (maximum three doses). Efficacy criteria's measure was induction to delivery time, delivery within 20 h, the number of Misoprostol doses given, spontaneous and instrumental vaginal delivery number, cesarean delivery number ;the need of oxytocin augmentation. And measure of tolerance criteria, tachysystole and uterin hyper stimulation rates, and neonatal outcomes. the mean induction to delivery time was 11.76+/-6.5 hours in the vaginal group and 10.46+/-6.22 hours in the sublingual group (p=0.46). The number of women delivering within 24 h was 25 (43.8%) in the vaginal group and 26 (41.3%) in the sublingual group (p=0.107).the mean number of Misoprostol doses required was similar for both of groups, 1.8% in the vaginal group and 1.7% in the sublingual (p=0.815). More women in the sublingual group experienced tachysystole (n=7, 11.11%) compared with the vaginal group (n=2; 3.5%) (p=0.67). 4 cases (7%) with vaginal group and 7 cases (11%) in the sublingual group required emergent cesarean delivery for the foetal heart rate abnormalities (p= 0.22). other neonatal outcomes including Apgar scores, meconium passage and intensive care unit admission were similar in the two groups.

Sublingual Misoprostol is as efficacious as vaginal Misoprostol for induction of labor. More frequent tachysystole is observed with Misoprostol 50 ug sublingually, but neonatal outcomes are similar.

**Key words:** Misoprostol – Labor induction – Tachysystole – Oxytocin – Cesarean section.

---

---

## **Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

---

المقارنة بين فعالية وجود مضاعفات جانبية لمادة الميزوبروستول 50 ميكروغرام (ug) عند استخدامها لافتعال المخاض عند النساء الحوامل المكتنلي النمو وذلك باستخدام الدواء عبر طريقين: المهبل وتحت اللسان.

120 امرأة حامل تم اختيارها لخذ الميزوبروستول 50 ميكروجرام. 57 امرأة أخذت الدواء عبر المهبل و 63 امرأة أخذت الدواء عبر الفم تحت اللسان. تم إعطاء الجرعات كل 4 ساعات (3 جرعات على الأكثر). الخصائص التي تدرس فاعلية هذا الدواء كانت كالتالي: الوقت بين إعطاء الدواء والولادة والوقت اللازم للولادة في أقل من 24 ساعة وعدد الجرعات اللازمة المعطاة لكل من المجموعتين وعدد النساء الحوامل اللواتي بلدن ولادة طبيعية عبر المهبل بدون أو مع استعمال أدوات مساعدة وعدد الولادات عبر العملية الفيصرية وأخيراً عدد المرات التي استخدم فيها الأوسبيتوسين. دراسة سلبيات مادة الميزوبروستول 50 ميكروغرام وذلك بحسب عدد المرات التي تم الكشف فيها عن عرض الاستثارة الزائدة للرحم والمضاعفات الجانبية التي يتعرض لها الجنين.

الوقت بين افتعال المخاض والولادة هو  $6,5 \pm 11,76$  ساعة بالنسبة للمجموعة التي أخذت الدواء عن طريق المهبل، وكان  $+10,46 \pm 6,22$  ساعة بالنسبة للمجموعة التي أخذت الدواء عن طريق تحت اللسان ( $P=0,64$ ). عدد النساء الحوامل اللواتي أنجبن قبل مضي 24 ساعة هن 25 امرأة (8%)، 43 امرأة (41,3%) منتميات للمجموعة التي أخذت الدواء عن طريق المهبل و 26 امرأة (41,3%) منتميات للمجموعة التي أخذت الدواء عن طريق تحت اللسان ( $P=0,107$ ). عدد جرعات الميزوبروستول التي اعطيت لكل من المجموعتين هو 1,8% للمجموعة التي تلقت الدواء عبر المهبل و 1,7% للمجموعة التي تلقت الدواء عبر تحت اللسان ( $P=0,815$ ). هناك نسبة أكبر من النساء اللواتي تعرضن للاستثارة الزائدة للرحم ( $n=7, 11, 11\%$ ) ينتهي إلى مجموعة أخذ الدواء تحت اللسان بالمقارنة مع مجموعة أخذ الدواء عن طريق المهبل مع 4 حالات (7%) من المجموعة التي أخذت الدواء عبر المهبل و 7 حالات (11%) من المجموعة التي أخذت الدواء تحت اللسان، كانوا يحتاجون إلى عملية قيصرية مستعجلة امام وجود مضاعفات في الرسم التخطيطي لقلب الجنين ( $P=0,22$ ). هناك مضاعفات أخرى جينية تمت دراستها: شبكة أبكار، لون السائل المشيمي وأخيراً عدد الانتقالات إلى وحدة العناية المركزة للرضع، كانوا متساوين بالنسبة لكلا المجموعتين.

أخذ دواء الميزوبروستول 50 ميكروجرام عن طريق تحت اللسان يتمتع بنفس الفاعلية بالمقارنة مع أخذه عن طريق المهبل لكن مع عدد أكبر من عرض الاستثارة الزائدة في مجموعة أخذ الدواء تحت اللسان. المضاعفات الجانبية الجينية كانت متطابقة في كلتا المجموعتين.

**الكلمات الأساسية :** الميزوبروستول - افتعال المخاض - الاستثارة الزائدة للرحم - الاوسبيتوسين - العملية الفيصرية.



*ANNEXES*

---

---

ANNEXES

**Annexe 1 :**

**Fiche d'exploitation**

**Misoprostol par voie vaginale versus voie sublinguale**

**Voie d'administration :** voie vaginale  voie sublinguale

**Date :** **numéro de patiente :**

**Age :**

**Taille :** ..... **poids :** .....

**Antécédents :** Géstité .... Parité....

**Grossesse :** âge gestationnel ... SA

Suivie : oui  non

Déroulement : normal  à risque  type :....

**Indication de déclenchement :**

Preéclampsie  Dépassement de terme

Diabète  RPM  Autre :.....

**Examen :** HU : .....cm T :....C°

Score de bishop :....

PDE : intacte  rompue  depuis :....heures

**Déclenchement :**

1<sup>er</sup> pose : date : .....heure : .....

Délai d'apparition des CU/1<sup>er</sup> pose : .....heures

2<sup>eme</sup> pose : date : .....heure : .....

Délai d'apparition des CU/1<sup>er</sup> pose : .....heures

3<sup>eme</sup> pose : date : .....heure : .....

Délai d'apparition des CU/1<sup>er</sup> pose : .....heures

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et  
la voie vaginale**

	Avant 1 <sup>er</sup> pose	Avant 2eme pose	Avant 3eme pose
Date et heure			
Dilatation  (0cm=0 ;1-2cm=1 ;3-4cm=2 ;5-6cm=3)			
Effacement  (0-30%=0 ;40-50%=1 ;60-70%=2 ;80%=3)			
Consistance (ferme=0 ;moyen=1 ;mou=2)			
Position  (post=0 ; intermédiaire=1 ; central=2)			
Hauteur de la présentation  (mobile=0 ;amorcée=1 ;fixée=2engagée=3)			
Score total			

**Utilisation de syntocinon :** oui  non       délai/1<sup>er</sup> pose : .....heures

Dilatation : .....cm      indication : .....

**Rupture de la PDE :**      heure :      délai/1<sup>er</sup> pose : .....

LA : clair       teinté       meconial

**Evolution du travail :**

Normale       hypercinésie       hypertonie       LA teinté

Anomalie d'ERCF       type :

.....dilatation :

Evolution : .....

Durée de la phase de latence (0-3cm) : .....

Durée de la phase active (3cm à complète) : .....

Durée de la phase d'expulsion : .....

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et  
la voie vaginale**

**Accouchement :**

Heure : ..... Délai/1<sup>er</sup> pose : .....

Voie basse  spontanée  instrumental  type : .....

Indication : .....

Césarienne  date et heure : .....

Indication : échec de déclenchement  SFA  dystocie dynamique

Défaut d'engagement  autres

**Nouveau né :**

Poids : .....g Apgar : à 1min : ...../10 à 5 min : ...../10

Transfert en néonatalogie : oui  non  cause : SNN  INN

Autres : ..... évolution : .....

Décès  heure : ..... cause : .....

**Mère :** Vomissements  céphalées  diarrhées  fièvre  gène respiratoire  Inconfort abdominal  démangeaisons vaginales  gout désagréable   
Difficulté d'absorption

**Complications :** rupture utérine  hémorragie de la délivrance

Déchirure vaginale  autres : .....

**Satisfaction :** mauvaise  bonne  meilleure

**Observations :** .....

.....

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et  
la voie vaginale**

**Annexe 2: Tableau du Bishop**

	0	1	2	3
Dilatateur	0	1 à 2	3 à 4	5
Longueur (% d'effacement)	Long 40-50	½ long 40-50	Court 60-70	Effacé 80
consistance	Ferme	Intermédiaire	Molle	
position du col	Postérieur		Antérieur	
Hauteur de la tête	Haute mobile	Intermédiaire	fixée	Engagée
		Amorcée		



*BIBLIOGRAPHIE*

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

**1 –Tang O S, Ho P C, S W Lee.**

The pharmacokinetics and different regimens of Misoprostol in early first-trimester medical abortion.

Contracept.2006; 74:26–30.

**2 – Bygdeman M et al.**

Pharmacokinetics of prostaglandins.

Clinical obstet and gyncol. 2003; 17:707–5.

**3 –Schaff E A, Dicenzo R, Fielding S L.**

Comparison of Misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration.

Contracept .2005; 71: 22–25.

**4 –Tang O S, Schweer H,.Seyberth H W, Lee S W, Ho P C.**

Pharmacokinetics of different routes of administration of Misoprostol.

Hum Reprod.2002;17:332–336.

**5 –Chraibi T, Aboufalah A, Bisbis W.**

Induction du travail par Misoprostol, analogue de PGE1 : Etude prospective à propos de 120 cas.

Cahiers santé.1999; 9:3–6.

**6 – Tang O S, Gemzell K.**

Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects.

Internat Fed Gynecol Obst.2007; 09:4–10.

**7 – Hertzen H V, Piaggio G, Huong N T.**

Efficacy of two intervals and routes of administration of Misoprostol for termination of early pregnancy: A randomized controlled equivalence trial.

Lancet.2007; 369:1938–46.

**8 –Pizzol T D, Knop F.**

Prenatal exposure to Misoprostol and congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis.

Reprod Toxicol.2006; 22: 666–671.

**9 – Summers L et al.**

Methods of cervical ripening and labor induction.

Journal of Nurse–Midwifery. 1997; 42:237–250.

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

**10 – Hayashi RH et al.**

Spontaneous and induced cervical ripening: Dilatation and effacement process and current cervical ripening techniques.

J Reprod Med.1993; 38:66–72.

**11 – Richer E, Vige P.**

Déclenchement de l'accouchement programmé après préparation par les prostaglandines. Gynecol intern.1997; 6:21–6.

**12 – Keirse I et al.**

Prostaglandins in preinduction cervical ripening: Meta-analysis of worldwide clinical experience.

J Reprod Med.1993; 38:89–100.

**13 – Toth M et al.**

Prostaglandins E and F in cervical mucus of pregnant women.

Am J Perinatol.1984;6:142–4.

**14 – Brutman LE et al.**

Changes in the pattern of uterine contractility in relationship to coitus during pregnancies at low and high risk of preterm labor.

Obstet Gynecol.1997;145:553–6.

**15 – Eliot JP, Flahery R et al.**

The use of breast stimulation to ripen the cervix in term pregnancies.

Am J Obstet Gynecol.1983; 98:166–8.

**16 – Mathies JG, Dawson BH.**

Effect of castor oil, soap enema and bath on pregnant human uterus near term: A tocographic study.

BMJ.1959; 2:1162–5.

**17 – Mitchel MD, Flint J.**

Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniotomy.

BMJ.1977;2:1183–5.

**18 – Bugalho A, Bique C, Machungo F, Bergstrom S.**

Vaginal Misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labor in women with late foetal death.

Acta Obstet Gynecol Scand.1995;75: 194–198.

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

**19 – Satin AJ, Levino KJ.**

High-dose oxytocin, 20 versus 40 minute dosage interval.

Obstet Gynecol.1994;83:234-8.

**20 – Hamoda H, Ashok P W, Fielitt GH, Temepeton A.**

A randomised controlled trial of Mifepristone in combination with Misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation.

BJOG.2005; 112:1102-8.

**21 – Raghavan S, Comendant R.**

Two-pill regimens of Misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' gestational age: A randomized controlled trial of sublingual and oral Misoprostol.

Contracept.2009 ; 79 :84-90.

**22 – Maria B, Fayette E.**

Maturation du col utérin par prostaglandine F2a avant le déclenchement du travail des grossesses pathologiques.

J Gyn Biol Repr.1983 ; 12 :183-191.

**23 – Varaklis K, Gumina R, Stubblefeld P G.**

Randomized controlled trial of vaginal Misoprostol and intracervical Prostaglandin E2 gel for induction of labor at term.

Am J Obstet Gynecol.1995;86:4-10.

**24 – Kierse MJNC et al.**

Prostaglandins in preinduction cervical ripening: Meta-analysis of worldwide clinical experience.

J Reprod.1993;38:39-100.

**25 – Maria B, Fayette E, Stampf F, Gandon C, Gantrel J, Barrat J.**

Maturation du col utérin par la prostaglandine F2a avant le déclenchement du travail des grossesses pathologiques.

J.gyn.biol. Repr. 1983;12:183-191.

**26 – Frank J, Chuck I, Huffaker J.**

Labor induction with intravaginal Misoprostol versus intracervical Prostaglandin E2 gel (Peptidil gel): Randomized comparison.

Am J Obstet Gynecol.1995; 173:1137-42.

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

**27 –Ramos L S, Andrew M, Kaunitz H, Robert L, Gaudier F L..**

Misoprostol for cervical ripening and labor induction: A Meta-Analysis.

Am Col Obstet Gynecol.1997; 89:254–6.

**28 – Kramer R L, Gilson G J, Morrison D S, Qualls C R.**

A Randomized Trial of Misoprostol and Oxytocin for Induction of Labor: Safety and Efficacy.

Am J Obstet Gynecol.1997; 89:36–9.

**29 –Fletcher H M, Mitchell S, Simeon D, Frederick D, Brown D.**

Intravaginal Misoprostol as a cervical ripening agent.

British J Obstet Gynecol.1993; 100:641–644.

**30 – Buser D, Mora G, Arias F.**

A randomized comparison between Misoprostol and Dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes.

Am Col Obstet Gynecol.1997;89,154–9.

**31 – Frydman R, Lelaidier C, Mleux B S, Fernandez H, Bourget P.**

Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled study.

Am col obstet Gynecol.1992; 80, 65–74.

**32 –Giacalone P L, Targosz V, Laffrgue F, Boog G, Faure J M.**

Cervical ripening with mifepristone before labor induction: A Randomized study.

Am Col Obstet Gynecol.1998; 92:452–9.

**33 – Lelaidier C, Baton C, Benifla J L, Fernandez H, Bourget P.**

L'utilisation de la Mifepristone (RU 486) pour l'induction du travail à terme chez les femmes porteuses d'utérus monocatériel.

Gynecol international.1993;4:36–42.

**34 – Carbonell J L, Mari J M, Valero F.**

Sublingual versus vaginal Misoprostol (400ug) for cervical ripening in first-trimester abortion: A randomized trial.

Contracept.2006; 74:328–333.

**35 – Carbonell J L, Gallego F G, Lorente M P, Bermudez S B.**

Vaginal VS sublingual Misoprostol with Mifepristone for cervical priming in second-trimester abortion by dilation and evacuation: A randomized clinical trial.

Contracept.2007; 75:230–237.

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et  
la voie vaginale**

---

**36 – Win A, Shetty A, Danielian P, Templeton A.**

Sublingual Misoprostol for induction of labor at term.

Am J Obstet Gynecol.2002; 186:72–76.

**37 – Wolf S B, Ramos L S, Kaunitz A M.**

Sublingual Misoprostol for labor induction: A randomized clinical trial.

Am J Obstet Gynecol.2005; 186:70–75.

**38 – Aronsson A, Bygdeman M, Danielsson K G.**

Effects of Misoprostol on uterine contractility following different routes of administration.

Hum Reprod.2004; 19: 81–84.

**39 – Saxena P, Sarda N, Salhan S, Nandan D.**

A randomised comparison between sublingual, oral, and vaginal route of Misoprostol for pre-abortion cervical ripening in first-trimester pregnancy termination under local anaesthesia.

Aust and New Zealand J Obstet Gynecol.2008; 48:101–106.

**40 – Eray C, Harika B, Semih O, Corakci A, Ozkan S.**

Misoprostol 50 ug sublingually versus vaginally for labour induction at term: A Randomised study.

Gynecol Obstet Invest.2005; 59: 155–161.

**41 – Feitosa F E L, Sampaio Z S, Alencar C A, Amorim M R, Passini R.**

Sublingual VS vaginal Misoprostol for induction of labor.

BJOG2006; 94:91–95.

**42 – Shetty A, Danielian P, Templeton A.**

Sublingual Misoprostol for induction of labor at term: A Randomized trial.

Am J Obstet Gynecol.2002; 186:365–71.

**43 – Shetty A, Danielian P, Rice P, Templeton A.**

Sublingual compared with oral Misoprostol in term labor: A randomized controlled trial.

BJOG.2002; 109: 645–50.

**44 – Bartusevicius A, Barcaite E, Krikstolaitis R, Gintautas V, Nadsauskiene R.**

Sublingual compared with vaginal Misoprostol for labor induction at term: A randomized trial.

BJOG.2006; 113:1431–1437.

**45 – Fletcher H, Mitchell S, Frederick J, Simeon D, Brown D.**

Intravaginal Misoprostol versus Dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents.

Am J Obstet Gynecol.1994; 166:244–7.

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et  
la voie vaginale**

---

---

**46 – Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R.**

Oral, vaginal and sublingual Misoprostol for induction of labor.

BJOG.2005; 29:2–9.

**47 – Nassar AH, Awwad J, Khalil AM, Abu-musa A, Mehio G.**

A randomized comparison of patient satisfaction with vaginal and sublingual Misoprostol for induction of labor at term.

BJOG.2007; 114: 1215–1221.

**48 – Chong Y S, Chua S, Sabaratnan S.**

Severe hyperthermia following oral Misoprostol in the immediate postpartum period.

Am Col Obstet Gynecol.1997.90:2–7.

**49 – Bond GR, Van Zee.**

An over dosage of Misoprostol in pregnancy.

Am J Obstet Gynecol.1994; 171:561–2.

**50 – Grabber DJ, Meier KH.**

Acute Misoprostol toxicity.

Ann Emerg Med.1991; 20:549–51.

**51 – Tang OS, Miao BY, Lee SW.**

Pilot study on the use if repeated doses of sublingual Misoprostol for the termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: Efficacy and acceptability.

Hum Reprod.2002; 17: 654–58.

**52 – Dyar TR, Greig P, Cummings R.**

The efficacy and safety of oral versus vaginal Misoprostol for the induction of term labor .

Am J Obstet Gynecol.2000;182: 100–4.

**53 –Filho M, Albuquerque P, Pacheco R, Riberiro RH.**

Sublingual versus vaginal Misoprostol for labor induction of term pregnancies.

Rev Bras Gynecol obstet.2005.27:20–3.

**54 – Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A.**

Comparison between oral and vaginal administration of Misoprostol on uterine contractility.

Obstet Gynecol.1999; 93:275–80.

**55 – Deborah A.W, Rahall A, Jones M M, Paul R H.**

Misoprostol, an effective agent for cervical ripening and labor induction.

Am J Obstet Gynecol.1995;172:1811–6.

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

**56 – Hofmeyer GJ, Gulmezoglu AM, Alfirevic Z.**

Misoprostol for the induction of labor: A systematic review.

Br J Obstet Gynecol.1999; 106: 798–803.

**57 – Carlan S J, Bouldin S, O'brien W F.**

Extemporaneous preparation of Misoprostol gel for cervical ripening: A randomized trial.

Obstet Gynecol.1997; 90:911–5.

**58 – Ramos L S, Peterson D E, Delke I.**

Labor induction with Prostaglandin E1 Misoprostol compared with Dinoprostone vaginal insert: A randomized trail.

Am Col Obstet Gynecol.1998; 91:351–5.

**59 – Hofmeyer GJ, Gulmezoglu AM.**

Vaginal Misoprostol for cervical ripening and labor induction in late pregnancy.

The Cochrane Library .2003; 80:2–9.

**60 – Mundle W R, Young D.**

Vaginal Misoprostol for induction of labor: A randomized controlled trial.

Obstet Gynecol.1996; 88: 521–5.

**61 – Windrim R, Bennett K, Mundle W, Young D.**

Oral administration of Misoprostol for labor induction: A Randomized controlled trial.

Am J Obstet Gynecol.1997; 89:392–7.

**62 – Bennett KA , Butt K, Crane JM.**

A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of Misoprostol for labor induction.

Obstet Gynecol.1998; 92: 481–6.

**63 – Ramos L S, Chen A H, Kaunitz A M, Delke I.**

Labor induction with Intravaginal Misoprostol in term premature rupture of membranes: A randomized study.

Obstet Gynecol.1997; 89:909–12.

**64 – How H Y, Leaseburge L, Khoury J C, Siddiqi T A, Sibai B M.**

A comparison of various routes and dosages of Misoprostol for cervical ripening and the induction of labor.

Am J Obstet Gynecol.2001; 185:911–915.

---

---

**Induction du travail à terme par le Misoprostol : Essai clinique randomisé comparant la voie sublinguale et la voie vaginale**

---

**65 – Saxena P, Salhan S, Sarda N.**

Sublingual versus vaginal route of Misoprostol for cervical ripening prior to surgical termination of first-trimester abortions.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2006; 125:109–113.

**66 – Carlan S, Blust D, Obrien W.**

Buccal versus Intravaginal Misoprostol administration for cervical ripening.

Am J Obstet Gynecol.2002; 186:229–33.

**67 –Tang O S, Lau W N T, Chan C, Ho P C.**

A prospective randomized comparison of sublingual and vaginal Misoprostol in second trimester termination of pregnancy.

BJOG.2004;111:1001–1005.

**68 – Penaranda W, Arrieta O, Yances B.**

Active management of childbirth with sublingual Misoprostol: A controlled clinical trial in the hospital de Maternidad Rafael Calvo.

Reev colomb Obstst Gynecol.2002; 53:87–92.

**69 – Ozsoy M, Ozsoy D.**

Induction of labor with 50 and 100 ug of Misoprostol: Comparison of maternal and fetal outcomes.

Eur J Obstet Gynecol Repro Bio.2004;113:41–44.

**70 – Zahran KH, Shahin AY, Abdellah MS, Elsayh KH.**

Sublingual versus vaginal Misoprostol for induction of labor at term: A randomized prospective placebo-controlled study.

J Obstet Gynecol Res.2009; 35:1054–60.

**71 – Souza AS, Amorim MM, Feitosa F E.**

Comparison of sublingual versus vaginal Misoprostol for the induction of labor: A systemic review.

BJOG.2008; 115:1340–9.