

LISTE DES ABREVIATIONS

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens de France

DIE : Délai induction-expulsion

IMG : Interruption médicale de grossesse

MFIU : Mort fœtale in utero

SA : Semaines d'aménorrhée

PLAN

INTRODUCTION :	9
MATERIELS ET METHODES :	13
<i>Protocoles de déclenchement :</i>	13
<i>Critères d'inclusion et d'exclusion :</i>	13
<i>Données recueillies et Définitions :</i>	14
<i>Analyse statistique :</i>	15
RESULTATS :	15
<i>Données générales et antécédents obstétricaux - Tableau I :</i>	16
<i>Comparaison de l'efficacité - Tableau II :</i>	16
<i>Effets secondaires et complications au cours du travail - Tableau II :</i>	16
<i>Caractéristiques du post-partum - Tableau IV :</i>	20
<i>Analyse en sous-groupe - Tableaux V et VI :</i>	20
DISCUSSION :	22
CONCLUSION :	26
BIBLIOGRAPHIE :	27

INTRODUCTION :

La présence d'une pathologie maternelle ou fœtale d'une particulière gravité peut conduire une patiente à demander l'interruption médicale de sa grossesse (IMG), en accord avec l'équipe médicale et du centre de diagnostic prénatal référent. En raison des avancées du diagnostic anténatal, le nombre d'IMG est en augmentation régulière, et concerne 8,6‰ des grossesses en 2013 (1). La réalisation d'une IMG nécessite l'expulsion fœtoplacentaire et donc un déclenchement artificiel du travail. Il en est de même en cas de survenue d'une mort fœtale in utero (MFIU), dont l'incidence est estimée entre 6 et 9‰ des grossesses (2). Gitz estime à environ 10% le taux d'IMG réalisé sur utérus cicatriciel (2).

L'utérus cicatriciel est défini par la présence d'une ou plusieurs cicatrices myométriales en un endroit quelconque du corps ou de l'isthme utérin (3). L'étiologie principale est l'antécédent de césarienne. Certaines interventions de chirurgie gynécologique induisent également une cicatrice du myomètre, mais représentent moins de 5% des causes d'utérus cicatriciel (3).

En France, le taux de césarienne représente 21% des accouchements, et, de ce fait, la fréquence de l'utérus cicatriciel au sein de l'ensemble des parturientes est de 10% (4). L'induction du travail est en augmentation régulière depuis plusieurs décennies et représente actuellement le mode d'entrée en travail d'une femme sur cinq (4). La question d'un déclenchement du travail sur utérus cicatriciel, pour raison maternelle et/ou fœtale, devient donc une problématique quotidienne pour le clinicien.

L'induction du travail d'une grossesse viable, en cas d'antécédent de césarienne, comporte des risques par rapport à un travail spontané (5) : césarienne en cours de travail (37,5% contre 24,2% ; $p < 0,001$), hémorragie du post-partum (7,3% contre 5% ; $p = 0,01$). Mais la complication principalement redoutée est la rupture utérine, du fait de sa morbidité materno-fœtale sévère, dominée par le risque de décès périnatal, estimé entre 3 et 8% selon les études (6,7). En France entre 2001 et 2006, 13 décès maternels sont attribués de façon directe à une rupture utérine (8). Il s'agit néanmoins d'un évènement rare, estimé à 6 cas sur 10 000 en population générale (7,9). La probabilité de survenue d'une rupture utérine est donc difficile à évaluer et les auteurs des recommandations, au vu de la revue de la littérature, estiment l'odds ratio de ce risque entre 1,52 et 3,8 (10), en cas de déclenchement sur utérus cicatriciel par rapport à un travail spontané.

La réalisation d'une césarienne itérative pourrait paraître plus sûre, mais celle-ci ne protège pas de façon absolue contre la rupture utérine (6,11). De plus, la répétition des césariennes est à l'origine de difficultés opératoires, majorant les pertes sanguines, les difficultés d'extraction fœtale, les risques de plaie des organes de voisinage (12). L'utérus cicatriciel met également en jeu le pronostic des

grossesses ultérieures. En effet, les anomalies de la placentation, facteurs de risque d'une morbidité sévère, sont majorées. Le rapport de l'AHRQ (13) retrouve une augmentation de l'incidence du placenta prævia et du placenta accreta (sur utérus sain, incidences respectives de 0,4% et 1/68000 ; utérus uni-cicatriciel : 0,9% et 0,3% ; bi-cicatriciel : 1,7% et 0,6% ; tri-cicatriciel : 3% et 2,4%).

En cas d'indication d'extraction fœtale d'une grossesse viable chez une patiente présentant un utérus uni-cicatriciel, la tentative de voie basse avec déclenchement est encouragée par rapport à la césarienne itérative par les recommandations françaises (14), anglaises (15) et nord-américaines (16,17). Les recommandations françaises du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens (CNGOF) mettent néanmoins l'accent sur la nécessité d'une indication médicale bien étayée (14), les données de la littérature concernant les modalités de déclenchement sur utérus cicatriciel restant hétérogènes et de faible niveau de preuve (10), comme le confirme la revue de la Cochrane Database en 2014 (18). Le CNGOF ne recommande pas, par ailleurs, de déclencher les utérus multi-cicatriciels.

Lors d'une IMG ou de MFIU sur utérus cicatriciel, le CNGOF recommande le déclenchement du travail plutôt que la réalisation d'une césarienne itérative (10), et ce quel que soit le nombre de césariennes antérieures. En effet, en cas de césarienne, les complications énoncées restent les mêmes, mais sont majorées du fait du terme précoce. En France, jusqu'à 14 SA, les interruptions volontaires et médicales de grossesse sont réalisées par aspiration chirurgicale. Aux Etats Unis, cette technique est également proposée au deuxième trimestre, mais cela nécessite un opérateur expérimenté et l'examen fœto-pathologique peut être compromis en l'absence de fœtus intact (2,19). Les risques augmentent également avec le terme (lésions cervicales, hémorragie, rétention) et l'induction médicale semble moins à risque de complications, à court et long terme, que la méthode chirurgicale (20).

La problématique du déclenchement en cas d'IMG ou de MFIU répond donc aux mêmes risques de complications qu'une grossesse dont l'issue est un enfant viable, mais sans prise en compte du pronostic fœtal. L'objectif est de diminuer le délai d'expulsion et les effets secondaires maternels, afin de minorer le traumatisme tant physique que psychologique, sans être délétère pour l'avenir obstétrical de la patiente.

En cas de grossesse à terme, les recommandations françaises, anglaises et nord-américaines (14–17) recommandent l'utilisation prudente de l'ocytocine de synthèse pour le déclenchement sur utérus cicatriciel, car le risque de rupture utérine est moindre qu'avec l'utilisation de prostaglandines (21–23). Mais du fait du terme le plus souvent précoce de la réalisation des IMG, l'utilisation de

l'ocytocine n'est pas conseillée, même en l'absence de cicatrice utérine. Ceci car les récepteurs à l'ocytocine apparaissent tardivement au cours de la grossesse. De plus, l'utilisation de l'ocytocine est déconseillée en cas de conditions locales défavorables (score de Bishop < 6), ce qui est le cas le plus fréquent à un terme précoce. Le risque d'échec et de rupture utérine (du fait d'une activité contractile intense sur col fermé) est donc important (2,24,25).

Les prostaglandines sont donc la classe pharmacologique recommandée pour le déclenchement des IMG (24,26), par leur effet contractile sur le myomètre. Les prostaglandines naturelles (dinoprost, dinoprostone) sont utilisées depuis les années 1970, mais ont été majoritairement remplacées dans cette indication par les analogues synthétiques (misoprostol, sulprostone, gémeprost), du fait d'une meilleure efficacité et d'une diminution des effets secondaires.

En cas d'utérus sain, les protocoles de déclenchement pour IMG ou MFIU semblent bien codifiés avec une utilisation consensuelle du misoprostol malgré l'absence d'AMM (24), notamment grâce à une méta-analyse de la Cochrane (27), reprenant 38 études randomisées et concluant que le misoprostol par voie vaginale est aussi efficace que d'autres prostaglandines, en présentant moins d'effets secondaires (niveau de preuve 1). Gitz propose une préparation cervicale préalable par mifépristone 36 à 48 heures avant le déclenchement et pose de dilatateurs la veille ; le misoprostol est ensuite administré à la dose de 400 µg toutes les 3 heures par voie vaginale. La sulprostone a été peu à peu délaissée à la suite de complications cardiovasculaires rares mais graves (infarctus du myocarde, troubles du rythme ventriculaire) (28,29). Le gémeprost, malgré une efficacité semblable à celle du misoprostol (30), est également moins utilisé en raison d'un coût plus important et de difficultés de conservation.

En revanche, les études concernant le mode de déclenchement des IMG ou MFIU sur utérus cicatriciel sont moins nombreuses, et de faible niveau de preuve. Elles concernent principalement l'utilisation du misoprostol mais présentent d'importantes disparités en termes de posologie et de voie d'administration. Les taux de rupture utérine en cas d'utilisation du misoprostol à terme, sur des grossesses normales avec enfant viable, varient de 3,3 à 11% (31,32). Ce risque semble moins élevé en cas de déclenchement pour IMG, sans doute du fait du terme précoce et d'une fragilité utérine moindre. Cependant, les données de la littérature sur l'utilisation du misoprostol en cas d'IMG sont discordantes avec des taux de rupture variant de 0,43 à 9,7% (33,34). La variabilité de ces résultats peut s'expliquer par la rareté de l'évènement et la taille souvent réduite des populations étudiées.

Peu d'études se sont intéressées à l'utilisation de la sulprostone dans ce contexte. Marpeau et al. (35) ne retrouvent pas de rupture utérine dans une série prospective de 22 patientes. Par contre, une

série rétrospective comparant 24 patientes avec utérus cicatriciel et 260 avec utérus sain (36), lors d'une analyse en sous-groupe, retrouve un taux de rupture respectivement de 4 et 0,4%.

Le CNGOF propose donc l'utilisation du misoprostol, à doses réduites, mais également des prostaglandines E2 et de la sulprostone pour le déclenchement des IMG et MFIU sur utérus cicatriciel, au vu du terme et des conditions locales (10). Afin d'améliorer les conditions locales, il est admis que l'administration de mifépristone permet une maturation cervicale ainsi qu'une sensibilisation du myomètre aux contractions induites par les prostaglandines, par son action anti-progestérone (37). Plusieurs essais randomisés ont prouvé une nette diminution du délai d'expulsion en cas d'administration préalable de mifépristone (38,39), ce qui permet une réduction des doses de prostaglandines et donc des effets secondaires. L'intervalle optimal entre la prise de mifépristone et le début du déclenchement est de minimum 36 heures (2). L'utilisation des dilateurs hygroscopiques (dilapan, laminaire) semble plus controversée. En tant que dispositifs intra-cervicaux visant à induire une dilatation mécanique du col, ils peuvent optimiser la préparation cervicale en permettant une rupture artificielle des membranes précoce et diminuer ainsi la durée du travail (2).

Quelques études ont comparé l'utilisation du misoprostol et de la sulprostone en cas de déclenchement pour IMG ou MFIU, mais aucune spécifiquement sur utérus cicatriciel. En 2004, De Heus et al. ont comparé l'utilisation du misoprostol et de la sulprostone pour le déclenchement des IMG, sur utérus sain et cicatriciel. Les auteurs concluaient à une supériorité du misoprostol en terme de délai d'expulsion (13 heures contre 20,5 heures) mais ces résultats sont biaisés car seules les patientes déclenchées par misoprostol avaient reçu au préalable de la mifépristone (40). Nous proposons de comparer l'efficacité et la morbidité maternelle de ces 2 prostaglandines, au sein de 2 protocoles de déclenchement équivalents (avec administration de mifépristone et pose de dilateurs hygroscopiques), en cas d'induction du travail pour IMG ou MFIU sur utérus cicatriciel.

MATERIELS ET METHODES :

Le recueil de données, rétrospectif et multicentrique, a été effectué à partir des dossiers médicaux et informatisés de chaque centre, sur une période allant du 01/01/2009 au 31/12/2014.

Protocoles de déclenchement :

Les protocoles des 4 centres incluent une préparation cervicale préalable au déclenchement :

- J1 : prise de 600 mg de mifépristone par voie orale.
- J2 (au soir) : pose de dilatateurs hygroscopique (laminaires, Dilapan).
- J3 : déclenchement, avec réalisation d'un fœticide auparavant en cas d'IMG à plus de 22 SA.

Deux centres utilisent du misoprostol (Cytotec®) et préconisent une posologie dite « demi-dose », par rapport à un utérus sain, soit 1 comprimé de 200 mg toutes les 4 heures, avec la possibilité de rapprocher les prises toutes les 3 heures en cas d'échec à 24 heures. Il s'agit des CHU Antoine Béclère et Kremlin-Bicêtre (Paris).

Deux centres utilisent la sulprostone (Nalador®), à la posologie d'une ampoule de 500 µg sur 10 heures, renouvelable une fois : les CHU d'Angers et Robert Debré (Paris).

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Il a été inclus les IMG et MFIU survenant sur utérus uni ou pluri cicatriciel, quel que soit le terme de la grossesse. L'utérus cicatriciel est défini par un antécédent de césarienne, quel que soit le type de cicatrice utérine, ou par un antécédent de chirurgie gynécologique le classant comme tel au moment du déclenchement.

Les grossesses multiples et les patientes présentant une anomalie de la placentation ont été exclues. Il a également été exclu les patientes ayant subi une aspiration, du fait d'un terme très précoce (inférieur à 14 ou 15 SA selon les centres), ou une césarienne d'emblée, pour motif obstétrical. Les patientes en travail spontané (donc sans prise de misoprostol ou sulprostone) et les patientes chez qui le protocole initial n'avait pu être respecté ont également été exclues. A noter que les patientes prises en charge à l'hôpital de Robert Debré pour une MFIU ont été exclues en totalité devant un protocole différent (prise de mifépristone pendant 48 heures et absence de pose de dilatateurs).

Données recueillies et Définitions :

Les caractéristiques maternelles recherchées étaient les suivantes : âge, ethnie, antécédents obstétricaux, motifs de déclenchement et modalités, évaluation des conditions locales au moment du déclenchement.

Concernant le travail, les données suivantes ont été recherchées : doses médicamenteuses, durée du travail, notion de phase de latence ou de stagnation, modalités d'expulsion et de délivrance, quantification des saignements, anomalie survenant en cours de travail.

Il y avait trop de données manquantes dans les dossiers analysés pour évaluer la douleur entre les 2 groupes, ainsi que la survenue d'anomalie de la dynamique utérine.

Pour la période du post-partum (donc jusqu'à 6 semaines après l'accouchement), il a été relevé : la durée d'hospitalisation, la survenue d'une complication infectieuse/thrombo-embolique/hémorragique, la nécessité d'une reprise chirurgicale, la notion d'une consultation après la sortie d'hospitalisation en lien avec l'accouchement.

Le critère de jugement principal était l'efficacité de chaque molécule, définie par son délai entre l'induction du travail et l'expulsion du fœtus (DIE) et le taux de succès à 24 heures. Le début du déclenchement correspond à la 1^{ère} prise de misoprostol ou à la mise en place de sulprostone par voie veineuse.

La morbidité maternelle a été évaluée par la survenue de complications au cours du travail ou en post-partum.

- Les complications en cours de travail sont définies par la présence d'une phase de latence de plus de 6 heures (avec une dilatation inférieure à 6 cm) ou d'une stagnation en phase active (soit plus de 2 heures à la même dilatation après 6 cm) au vu des recommandations américaines (41).
- Une température supérieure à 38°C définit une fièvre.
- La rupture utérine complète est définie par une rupture intéressant l'ensemble des couches tissulaires de la paroi utérine (péritoine, myomètre et endomètre), accompagnée ou non d'une issue du fœtus et/ou du placenta dans la cavité abdominale. La rupture utérine incomplète, ou déhiscence, n'intéresse que l'endomètre et le myomètre, en respectant le péritoine viscéral (42). Les signes cliniques faisant suspecter une rupture utérine ont été recherchés (saignements, hypertonie ou hypocinésie utérine, douleur, hématurie macroscopique, non perception de la présentation fœtale (42)).

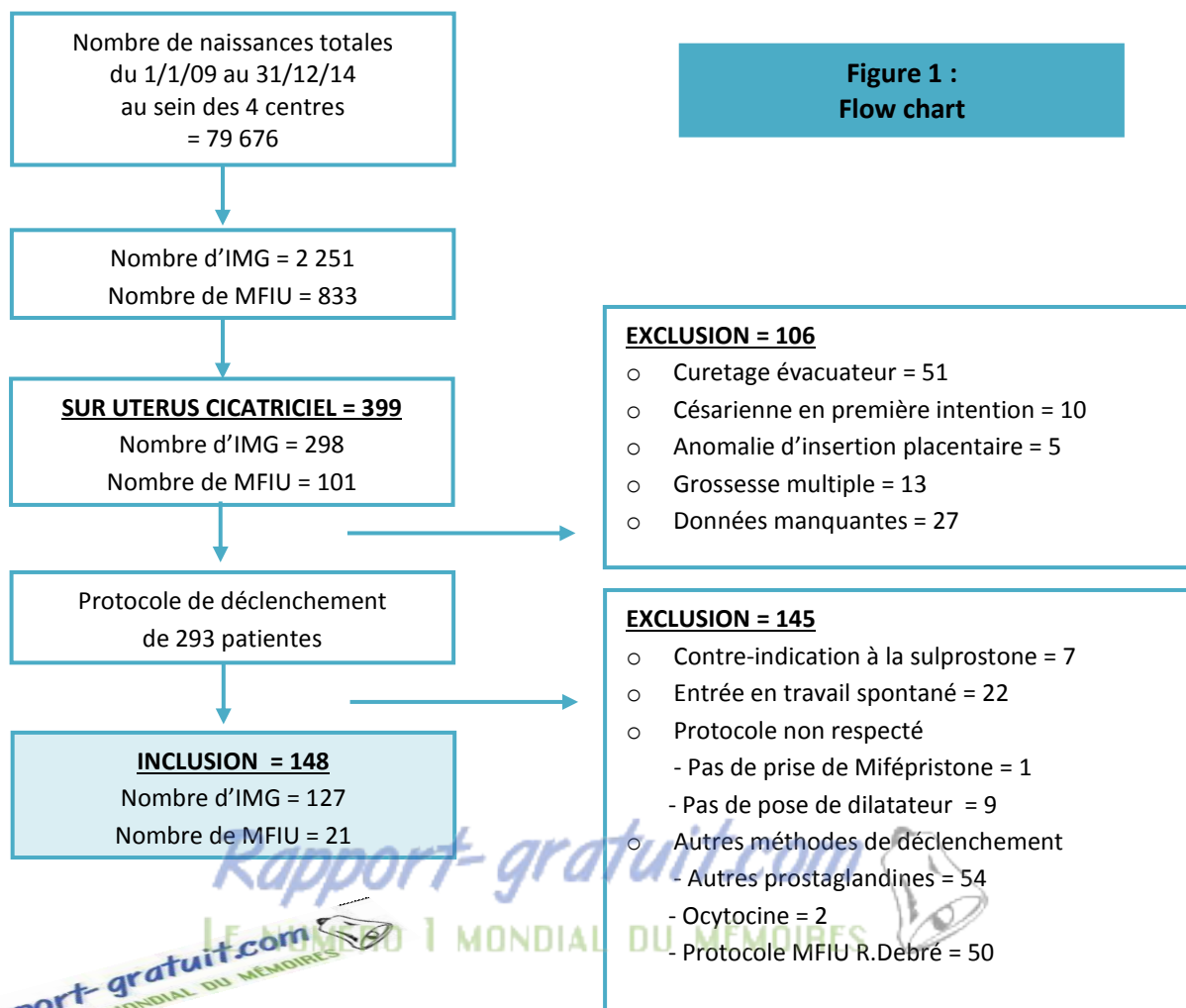
- La définition de l'hémorragie du post-partum est celle du CNGOF (43), soit plus de 500 cc de saignements dans les 24 heures suivant l'accouchement, l'hémorragie est dite sévère à partir de 1000 cc.
- Pour les complications du post-partum, l'infection urinaire était définie par une bandelette urinaire positive ou un examen cyto bactériologique des urines, associée à une fièvre ou des signes fonctionnels urinaires. L'endométrite du post-partum était définie devant un tableau clinique évocateur (fièvre, douleurs pelviennes, lochies anormales) et l'absence d'argument pour un autre foyer infectieux.

Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide de tests statistiques adaptés : test du Chi2 et test exact de Fischer pour les données qualitatives ; test de Student pour les comparaisons de moyennes et les données quantitatives. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

RESULTATS :

Cent quarante-huit dossiers furent inclus, sur 399 patientes ayant été déclenchées pour IMG ou MIU sur utérus cicatriciel, au sein des 4 centres, sur les 6 années étudiées (figure 1).



Données générales et antécédents obstétricaux - Tableau I :

Quatre-vingt dix patientes reçurent du misoprostol (60,8%) et 58 de la sulprostone (39,2%).

Cent vingt-sept patientes (85,8%) eurent une IMG, et 21 (14,2%) furent déclenchées à la suite d'une MFIU.

Les caractéristiques générales des patientes et leurs antécédents obstétricaux sont reportés dans le tableau I. La totalité des patientes incluses avait pour antécédent une césarienne, avec hystérotomie segmentaire transversale. Environ 80% des patientes de chaque groupe présentaient un utérus unicatriciel, avec une différence non significative de patientes ayant accouché au moins une fois par voie vaginale entre le groupe misoprostol et le groupe sulprostone (26,7% versus 36,2% ; $p = 0,22$). Cependant, les patientes ayant un antécédent d'accouchement par voie vaginale entre leur dernière césarienne et le déclenchement étaient minoritaires, de façon significative, dans le groupe misoprostol (7,8% versus 22,4% ; $p = 0,01$).

Aucune ne présentait un antécédent de rupture ou déhiscence utérine.

Les modalités de déclenchement sont également reportées dans le tableau I, les 2 groupes sont comparables. Le terme médian était de 24 SA [19-27]. La majorité des patientes ne présentèrent pas un col favorable (score de Bishop < 6). Pour 79 des 127 patientes déclenchées pour IMG, il fut nécessaire de réaliser un fœticide avant l'induction du travail, en raison d'un terme supérieur ou égal à 22 SA.

Comparaison de l'efficacité - Tableau II :

Le délai médian entre l'induction et l'expulsion était de 5 heures [3-7,7], sans différence significative entre les deux protocoles : 5 [3-8] pour le misoprostol versus 6,5 [3-7,5] pour la sulprostone ($p = 0,5$). Dans le groupe misoprostol, 58,9% des patientes accouchèrent en moins de 6 heures, 90% en moins de 12 heures et 97,8% en moins de 24 heures. Pour la sulprostone, la répartition est respectivement de 62%, 87,9% et 96,6%, soit des résultats équivalents ($p = 0,7$; $0,69$; $0,65$). Dans chaque groupe, le DIE moyen entre les patientes n'ayant jamais accouché par voie basse et celles ayant accouché au moins une fois par voie basse ne présenta pas de différence significative (Misoprostol : 9,7h versus 5,3h $p = 0,09$; Sulprostone : 7,9h versus 5,6h $p = 0,18$). Ces résultats sont également non significatifs selon le protocole de déclenchement utilisé ($p = 0,62$ et $0,85$).

Effets secondaires et complications au cours du travail - Tableau II :

Au cours du travail, une phase de latence de plus de 6 heures fut notée chez environ 20% des patientes de chaque groupe, et 5% présenta une stagnation en phase active.

Une fièvre fut relevée chez 20% des patientes sous misoprostol, et seulement chez 5% des patientes sous sulprostone ($p = 0,01$).

Tableau I : Caractéristiques maternelles, antécédents obstétricaux et modalités de déclenchement				
	Population générale N=148	MISOPROSTOL N = 90	SULPROSTONE N = 58	p-value
Age maternel (en années)	34 ± 5	34 ± 5	33 ± 4,8	0,32
Origine ethnique				0,11
○ Caucasien	69,4% (100/144)	62,2% (56/90)	81,5% (44/54)	
○ Asie	1,4% (2/144)	2,2% (2/90)	0	
○ Afrique Noire	16,0% (23/144)	17,8% (16/90)	13,0% (7/54)	
○ Afrique du Nord	10,4% (15/144)	13,4% (12/90)	5,5% (3/54)	
○ Autre	2,8% (4/144)	4,4% (4/90)	0	
Tabac	14,2% (20/141)	15,9% (14/88)	11,1% (6/54)	0,47
IMC (sur 143 patientes)	25,2 ± 5,5	25,1 ± 5,4	25,4 ± 5,6	0,70
Gestité	3 [2-4]	3 [2-4]	3 [2-4]	0,52
Parité	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	0,47
Antécédent d'AVB				
○ AVB = 0	69,6% (103/148)	73,3% (66/90)	63,8% (37/58)	0,22
○ AVB ≥ 1	30,4% (45/148)	26,7% (24/90)	36,2% (21/58)	
Antécédent de césarienne				0,16
○ Uni-cicatriciel	79,7% (118/148)	77,8% (70/90)	82,8% (48/58)	
○ Bi-cicatriciel	16,2% (24/148)	20,0% (18/90)	10,3% (6/58)	
○ Tri-cicatriciel	4,1% (6/148)	2,2% (2/90)	6,9% (4/58)	
Antécédent d'AVB entre la dernière césarienne et le déclenchement	13,5% (20/148)	7,8% (7/90)	22,4% (13/58)	0,01
Type de cicatrice				1
○ Césarienne segmentaire	100% (148/148)	100% (90/90)	100% (58/58)	
○ Césarienne corporéale	0	0	0	
○ Chirurgie gynécologique	0	0	0	
Délai (en mois) entre la dernière césarienne et le déclenchement	52 ± 36	52,9 ± 37	51,5 ± 35	0,77
Antécédent de rupture utérine	0	0	0	1
Indications				
○ IMG	85,8% (127/148)	82,2% (74/90)	91,4% (53/58)	0,15
○ MFIU	14,2% (21/148)	17,8% (16/90)	8,6% (5/58)	
Indications IMG				0,72
○ Malformation	57,5% (73/127)	59,5% (44/74)	54,7% (29/53)	
○ Aneuploïdie	20,5% (26/127)	20,3% (15/74)	20,7% (11/53)	
○ Génétique	12,6% (16/127)	9,5% (7/74)	17,0% (9/53)	
○ Sauvetage maternel	1,5% (2/127)	2,7% (2/74)	0	
○ RCIU précoce sévère	2,4% (3/127)	2,7% (2/74)	1,9% (1/53)	
○ RPM précoce	2,4% (3/127)	1,3% (1/74)	3,8% (2/53)	
○ Autre	3,1% (4/127)	4,0% (3/74)	1,9% (1/53)	
Terme (en SA)	24 [19-27]	23 [18-27]	24,5 [20-28]	0,16
Présentation				0,72
○ Céphalique	60,5% (75/124)	62,3% (43/69)	58,2% (32/55)	
○ Siège	37,1% (46/124)	36,2% (25/69)	38,2% (21/55)	
○ Transverse	2,4% (3/124)	1,5% (1/69)	3,6% (2/55)	
Score de Bishop < 6	96,8% (122/126)	98,7% (76/77)	93,9% (46/49)	0,30
Délai moyen (en h) entre la prise de mifépristone et le déclenchement	41 ± 5,7	39 ± 5	44 ± 6	0,001
Réalisation d'un fœticide	62,2% (79/127)	56,8% (42/74)	69,8% (37/53)	0,20
Délai moyen (en minutes) entre la réalisation du fœticide et le déclenchement	73,4 ± 34	37,6 ± 28	115,2 ± 482	0,35
Nombre médian de dilateurs *	3 [3-4]	3 [3-4]	3 [3-4]	0,39
Délai moyen (en heures) entre la pose des dilateurs et le déclenchement **	12,5 ± 3,3	12,5 ± 2,9	12,6 ± 3,8	0,93

AVB : Accouchement voie basse ; IMG : Interruption médicale de grossesse ; MFIU : Mort fœtale in utero

* Données disponibles pour 123 patientes ** Données disponibles pour 128 patientes

Tableau II : Caractéristiques du travail et de l'accouchement - Complications				
	Population générale N=148	MISOPROSTOL N = 90	SULPROSTONE N = 58	p-value
Doses totales médianes (en µg)	NA	200 [200-400]	250 [150-375]	NA
Utilisation d'ocytocine	0	0	0	1
Caractéristiques du travail				
DIE ¹ médian (en heures)	5 [3-7,7]	5 [3-8]	6,5 [3-7,5]	0,50
Durée du travail				
○ ≤ 6 heures	60,1% (89/148)	58,9% (53/90)	62,1% (36/58)	0,70
○ ≤ 12 heures	89,2% (132/148)	90% (81/90)	87,9% (51/58)	0,69
○ ≤ 24 heures	97,3% (144/148)	97,8% (88/90)	96,6% (56/58)	0,65
Analgesie péridurale	91,2% (135/148)	94,4% (85/90)	86,2% (50/58)	0,09
Phase de latence > 6 heures	19,6% (29/148)	20% (18/90)	19% (11/58)	0,88
Stagnation en phase active	4,7% (7/148)	4,4% (4/90)	5,2% (3/58)	1
Saignements au cours du travail	3,4% (5/148)	3,3% (3/90)	3,5% (2/58)	1
Effets secondaires mineurs				
○ Troubles digestifs	4,1% (6/148)	3,3% (3/90)	5,2% (3/58)	0,68
○ Hyperthermie (T° > 38°5C)	14,2% (21/148)	20% (18/90)	5,2% (3/58)	0,01
Caractéristiques de l'accouchement				
Durée moyenne des efforts expulsifs (en minutes) sur 128 patientes	4 ± 3	4 ± 5,4	3,44 ± 2,8	0,42
Modalités d'accouchement				0,87
○ Expulsion spontanée	85,2% (126/148)	86,7% (78/90)	82,8% (48/58)	
○ Extraction instrumentale	5,4% (8/148)	4,4% (4/90)	6,9% (4/58)	
○ Manœuvres obstétricales				
○ Sur siège	6,1% (9/148)	5,6% (5/90)	6,9% (4/58)	
○ Dystocie	1,3% (2/148)	1,1% (1/90)	1,7% (1/58)	
○ Césarienne	2% (3/148)	2,2% (2/90)	1,7% (1/58)	
Poids fœtal moyen (en grammes)	720 ± 540	639 ± 607	843 ± 749	0,09
Modes de délivrance				< 0,001
○ DNC ² + DDC ³	26,4% (39/148)	38,9% (35/90)	6,9% (4/58)	
○ DA-RU ⁴ systématique	39,1% (58/148)	23,3% (21/90)	63,8% (37/58)	
○ DA-RU pour non délivrance ou placenta incomplet	28,4% (42/148)	32,2% (29/90)	22,4% (13/58)	
○ DA-RU pour hémorragie	6,1% (9/148)	5,6% (5/90)	6,9% (4/58)	
Périnée				
○ Déchirure périnéale simple	11,5% (17/148)	10% (9/90)	13,8% (8/58)	0,48
○ Déchirure compliquée	0	0	0	1
○ Episiotomie	0	0	0	1
Complications				0,18
Césariennes				
○ Pour échec de déclenchement	1,4% (2/148)	2,2% (2/90)	0	0,52
○ Pour rupture utérine	0,7% (1/148)	0	1,7% (1/58)	0,40
○ Hémorragies du post-partum dont hémorragies sévères	8,1% (12/90) 16,7% (2/12)	5,6% (5/90) 0/5	12,1% (7/58) 28,6% (2/7)	0,21 0,47
○ Prise en charge thérapeutique :				0,08
○ Ocytocine	66,7% (8/12)	100% (5/5)	42,9% (3/7)	
○ Sulprostone	33,3% (4/12)	0	57,1% (4/7)	
○ Chirurgie / Embolisation	0	0	0	
○ Transfusion	0	0	0	
Suspicion de rupture utérine au cours du travail ou dans les 2 heures	2% (3/148)	0	5,2% (3/58)	0,06
○ Rupture utérine confirmée	0,7% (1/148)	0	1,7% (1/58)	0,39
○ Déhiscence utérine confirmée	1,4% (2/148)	0	3,4% (2/58)	0,15
○ Suspicion infirmée de rupture	1,4% (2/148)	0	3,4% (2/58)	0,15

¹Délai induction-expulsion ²Délivrance naturelle complète ³Délivrance dirigée complète ⁴Délivrance artificielle-Révision utérine
NA = Non Applicable

La durée des efforts expulsifs fut en moyenne de 4 ± 3 minutes. La majorité des patientes accoucha par voie basse (86,7% versus 82,8% ; $p = 0,64$) et un taux similaire d'expulsion dans chaque groupe nécessita une extraction instrumentale ou des manœuvres obstétricales. Trois patientes requièrent une césarienne : deux dans le groupe misoprostol, pour échec de déclenchement (indication posée après 54 et 65 heures de travail, à 21 et 22 SA) ; une dans le groupe sulprostone pour suspicion de rupture utérine, confirmée au cours de l'intervention.

Pour les patientes sous misoprostol, aucune suspicion de rupture utérine au cours du travail ne fut notée. Par contre, 2 patientes sous sulprostone présentèrent une déhiscence utérine et une patiente eut une rupture utérine confirmées ($p = 0,06$). L'histoire clinique de ces 3 patientes est détaillée dans le tableau III.

Tableau III : résumé clinique des 3 cas de suspicion de rupture utérine de notre série			
	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Age / IMC	38 ans / IMC 20	33 ans / IMC 19	40 ans / IMC 23
Antécédents	G2P1 ; utérus uni-cicatriciel	G2P1 ; utérus uni-cicatriciel	G4P1 ; utérus uni-cicatriciel
Délai entre césarienne et déclenchement	26 mois	24 mois	41 mois
Terme	IMG à 35 SA	IMG à 30 SA	IMG à 34 SA
Score de Bishop	Non connu	3	0
Présentation	Siège	Siège	Céphalique
Poids foetal	2385g	1640g	2755g
Durée du travail	8h	17h	11h
Doses de sulprostone	400 µg	825 µg	550 µg
Motifs de suspicion de rupture utérine	Non perception de la présentation à dilatation complète, précédée par hypocinésie. Décision de césarienne = RUPTURE UTERINE	Révision utérine après expulsion motivée par métrorragies au cours du travail et saignements post-partum à 450cc = DEHISCENCE UTERINE	Laparotomie exploratrice à 2 heures de l'expulsion pour HPP 1300cc et révision utérine douteuse (déhiscence?) = pas de rupture utérine retrouvée lors de l'intervention

Cinq des patientes sous misoprostol eurent une hémorragie du post-partum contre 7 des patientes sous sulprostone (5,6% et 12,1% ; $p=0,21$). Les saignements étaient néanmoins inférieurs à 1000cc dans le premier groupe, et toutes les hémorragies furent contrôlées après révision utérine et administration d'ocytocine. Dans le groupe sulprostone, 3 hémorragies furent arrêtées après révision utérine et ocytocine (dont 1 hémorragie sévère à 1000cc) et 3 autres après révision et sulprostone (dont 1 hémorragie sévère à 1300cc). La septième hémorragie concernait la patiente ayant eu une césarienne pour rupture utérine. Aucune des patientes ne reçut de transfusion de produits sanguins.

Caractéristiques du post-partum - Tableau IV :

En post-partum (tableau IV), les durées d'hospitalisation sont similaires. Trois patientes ayant reçu du misoprostol eurent recours à une reprise chirurgicale contre une seule dans le groupe sulprostone (p=1).

Tableau IV : Complications du post-partum				
	Population générale N=148	MISOPROSTOL N = 90	SULPROSTONE N = 58	p-value
Nombre moyen de jours d'hospitalisation	2,5 ± 1	2,3 ± 1	2,7 ± 1,1	0,09
Complications mineures				
Infection urinaire	2% (3/148)	2,2% (2/90)	1,7% (1/58)	1
Endométrite	0,7% (1/148)	0	1,7% (1/58)	0,40
Chute moyenne du taux d'hémoglobine (en g/dL)	0,83 ± 0,5 ¹	0,65 ± 0,9 ²	1,23 ± 0,57 ³	0,08
Supplémentation en fer par voie veineuse	1,4% (2/148)	1,1% (1/90)	1,7% (1/58)	1
Complications majeures				
Reprise chirurgicale	2,7% (4/148)	3,3% (3/90) *	1,7% (1/58)**	1
Maladie thrombo-embolique	0	0	0	1
Décès	0	0	0	1
Données disponibles pour : ¹ 58 patientes ² 41 patientes ³ 17 patientes				
* Indications des reprises chirurgicales dans le groupe misoprostol :				
▪ Curetage évacuateur à J1 pour rétention intra-utérine asymptomatique				
▪ Curetage évacuateur à J15 pour rétention intra-utérine hémorragique				
▪ Hystérocopie diagnostique et opératoire à 2 mois de principe car césarienne vaginale (rétention intra-utérine)				
** Indication des reprise chirurgicale dans le groupe sulprostone :				
▪ Laparotomie exploratrice à 2 heures de l'expulsion devant hémorragie du post-partum et révision utérine douteuse (laparotomie ne retrouvant pas de cause à l'hémorragie - cicatrice intègre)				

Analyse en sous-groupe - Tableaux V et VI :

Il a été réalisé une analyse en sous-groupe portant sur les patientes au 3^{ème} trimestre, soit entre 28 et 41 SA. Trente-six patientes furent déclenchées au cours du 3^{ème} trimestre, 21 dans le groupe misoprostol et 15 dans le groupe sulprostone (tableau V). 75% des patientes présentaient un utérus uni-cicatriciel. Le délai d'expulsion est comparable entre chaque groupe (6,3h [3-8,4] pour le misoprostol contre 3,5h [3-7,5] pour la sulprostone ; p=0,46). La totalité des patientes fut délivrées en moins de 24 heures. La morbidité maternelle est similaire quel que soit le protocole.

Tableau V : Principaux résultats concernant les patientes déclenchées au 3 ^{ème} trimestre (28 - 41 SA)				
	Population générale N=36	MISOPROSTOL N = 21	SULPROSTONE N = 15	p-value
Age maternel (en années)	33 ± 5,7	33,8 ± 6,2	32 ± 5,1	0,28
Gestité	3 [2-3,3]	3 [2-3]	3 [2-3,5]	0,98
Parité	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	0,53
Antécédent d'AVB - AVB = 0	75% (27/36)	81% (17/21)	66,7% (10/15)	0,44
- AVB ≥ 1	25% (9/36)	19% (4/21)	33,3% (5/15)	
Antécédent de césarienne				0,67
○ Uni-cicatriciel	75% (29/36)	76,2% (16/21)	86,7% (13/15)	
○ Bi-cicatriciel	25% (9/36)	23,8% (5/21)	13,3% (2/15)	
Indications - IMG	83,3% (30/36)	76,2% (16/21)	93,3% (14/15)	0,37
- MFIU	16,7% (6/36)	23,8% (5/21)	6,7% (1/15)	
Terme (en SA)	32 [29,3 - 33]	31 [29-32]	33 [30-34]	0,34
Score de Bishop < 6	90,6% (29/32)	100% (19/19)	76,9% (10/13)	0,06
Doses totales (en µg)	NA	400 [200-400]	175 [150-375]	NA
Durée du travail (en h)	5,8 [3 - 7,8]	6,3 [3-8,4]	3,5 [3-7,5]	0,46
Durée du travail				
○ ≤ 6 heures	52,8% (19/36)	47,6% (10/21)	60% (9/15)	0,51
○ ≤ 12 heures	94,4% (34/36)	95,2% (20/21)	93,3% (14/15)	1
○ ≤ 24 heures	100% (36/36)	100% (21/21)	100% (15/15)	1
Durée moyenne des efforts expulsifs (en minutes) sur 34 patientes	7,8 ± 7	9,3 ± 8	5,5 ± 3	0,07
Modalités d'accouchement				0,38
○ Expulsion spontanée	69,4% (25/36)	71,4% (15/21)	66,7% (10/15)	
○ Extraction instrumentale	13,9% (5/36)	9,5% (2/21)	20% (3/15)	
○ Manœuvres obstétricale sur siège	13,9% (5/36)	19,1% (4/21)	6,7% (1/15)	
○ Césarienne	2,8% (1/36)	0	6,7% (1/15)	
Poids fœtal moyen (en grammes)	1668 ± 602	1509 ± 560	1891 ± 605	0,06
Complications maternelles				
○ Hémorragie du post-partum	13,9% (5/36)	9,5% (2/21)	20% (3/15)	0,63
○ Rupture utérine	2,8% (1/36)	0	6,7% (1/15)	0,42
○ Déhiscence utérine	5,6% (2/36)	0	13,3% (2/15)	0,16
○ Reprise chirurgicale	2,8% (1/36)	0	6,7% (1/15)	0,42

Les modalités d'accouchement ont ensuite été comparées, entre les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, sans distinction de protocole (tableau VI). Le délai médian d'expulsion était équivalent, de même que le taux de succès à 24 heures. Cependant, la morbidité maternelle fut majorée de façon significative au 3^{ème} trimestre, avec un taux de complication de 19,4%, contre 10,7% au 2^{ème} trimestre (p=0,02).

Tableau VI : Efficacité et morbidité maternelle du déclenchement pour IMG et MFIU sur utérus cicatriciel entre le 2 ^{ème} et le 3 ^{ème} trimestre, tous protocoles confondus		Deuxième trimestre N = 112	Troisième trimestre N = 36	p-value
DIE moyen (en h)		4,5 [3-7,6]	5,8 [3-7,7]	0,51
Durée du travail				
○ ≤ 6 heures		62,5% (70/112)	52,8% (19/36)	0,30
○ ≤ 12 heures		87,5% (98/112)	94,4% (34/36)	0,24
○ ≤ 24 heures		96,4% (108/112)	100% (36/36)	0,57
Complications		10,7% (12/112)	19,4% (7/36)	0,02
○ Césarienne pour échec de déclenchement		1,8% (2/112)	0	1
○ Hémorragies du post-partum		6,3% (7/112)	13,9% (5/36)	0,16
○ Rupture utérine		0	2,8% (1/36)	0,24
○ Reprise chirurgicale		2,8% (3/112)	2,8% (1/36)	1

DISCUSSION :

L'efficacité du misoprostol et de la sulprostone, pour le déclenchement des IMG et MFIU sur utérus cicatriciel, est donc équivalente, les délais d'expulsion étant similaires (5h [3-8] et 6,5h [3-7,5] ; $p=0,5$). Les taux d'expulsion sont également comparables, avec un succès de respectivement 97,8 et 96,6% en moins de 24 heures ($p = 0,65$).

Ces résultats sont meilleurs que ceux de la plupart des études disponibles (tableau VII), mais leurs protocoles n'incluaient pas une préparation préalable par mifépristone et dilatateurs hygroscopiques.

Ainsi, une série rétrospective hollandaise (36), intéressant 284 patientes aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, déclenchées par sulprostone sans préparation préalable, retrouvait un délai moyen d'expulsion de 18 heures, avec un taux de réussite à 24 heures de 65%. Une analyse en sous-groupe, comparant les 24 utérus cicatriciels aux 260 utérus sains, concluait à une meilleure efficacité sur utérus sain (21 heures contre 17,5 heures).

En 2005, Mazouni et al. retrouvaient par contre des résultats similaires aux nôtres, avec un délai moyen d'expulsion de 9 heures en cas de déclenchement par misoprostol sur utérus sain et de 8,5 heures en cas d'utérus cicatriciel, toutes les patientes avaient reçu de la mifépristone 36 à 48 heures avant le déclenchement (44).

Le DIE le plus court (soit 4h20), au vu de la revue de la littérature, est retrouvée dans l'étude de Cayrac (45). Menée exclusivement sur des patientes présentant un utérus cicatriciel et déclenchées par des doses plus importantes de misoprostol, sans préparation préalable, cette étude présente néanmoins une morbidité maternelle importante (tableau VII).

Ces résultats suggèrent l'intérêt d'une préparation préalable par mifépristone et pose de dilatateurs lorsque l'on souhaite provoquer l'expulsion fœtoplacentaire à un terme précoce, en semblant permettre une réduction du DIE, et donc des doses de prostaglandines administrées.

Tableau VII : Récapitulatif des principales études portant sur le déclenchement des IMG et MFIU en cas d'utérus cicatriciel

Auteur Type d'étude	Nombre de patientes	Terme	Protocole	- DIE moyen (h) - Taux expulsion à 24h(%)	- Rupture utérine - HPP ¹
Marpeau 1993 Prospective (35)	22 UC ²	18 - 30 SA	Sulprostone 50 µg/h	11h 63%	HPP 9% (2/22)
Herabutya 2003 Prospective (46)	528 US ³ 56 UC	14 - 26 SA	3 protocoles, voie vaginale : MP ⁴ 600 mg / 6 ou 12h MP 800 mg /12h	US = 15,75 h UC = 15,12 h (NS ⁵)	US = 2,3% HPP UC = 5,4% HPP (NS)
Aslan 2004 Rétrospective (34)	50 US 41 UC	T2 T3	MP 50 µg puis 100 µg per os / 4h (max 6 doses) ± oxytocine		4 ruptures / utérus cicatriciel = 9,7% (p = 0,001)
De Heus 2004 Rétrospective (40)	A = 95, dont 8 UC B = 95, dont 9 UC	T2 T3	A = sulprostone 60 µg/h B = mifépristone à J1 puis MP à J3 600 µg puis 400 µg/3h (max 8 doses)	A = 23,5h ; 65% B = 13h ; 88% (NS)	A = 0 rupture ; 7 HPP B = 1 rupture (sur UC) ; 12 HPP (NS)
Dickinson 2005 Rétrospective (47)	619 US 101 UC	14 - 28 SA	Protocoles variables mais > 70% cas : MP 400 µg par voie vaginale / 6h	US = 16,6h ; 76% UC = 14,5h ; 82% (NS)	US = 5,6% HPP UC = 7,9% (NS)
Daskalakis 2005 Rétrospective (48)	216 US 108 UC	17 - 24 SA	MP 400 µg per os + 400 µg voie vaginale à H0 Puis 400 µg/6h voie vaginale (max 5 doses)	US = 18h ; 70,8% UC = 19h ; 65,7% (NS)	US = 0,4% rupture ; 3,2% HPP UC = 0 rupture ; 1,6% HPP (NS)
Mazouni 2006 Rétrospectif (44)	202 US 50 UC	T2 T3	Mifépristone à J1 puis MP 400 µg/3h si US MP 200 µg/3h si UC Si ≥ 34 SA = dinoprost 2mg / 6h	US = 32% à 12h UC = 34% à 12h (NS)	US = 0 rupture UC = 4% de rupture p = 0,004 Mais 1 rupture vraie + 1 déhiscence
Daponte 2006 Rétrospective (49)	85 UC	14 - 20 SA	MP 400 µg voie vaginale puis A = 200 µg / 6h B = 400 µg / 6h	A = 16,3h B = 17,7h (NS)	Rupture utérine = 0 HPP = 0
Bhattacharjee 2007 Rétrospective (50)	80 US 80 UC	13 - 26 SA	< 20 SA : MP 400 µg / 6h voie vaginale > 20 SA : MP 200 µg / 6h voie vaginale	US = 15,6h UC = 16,4h (NS)	US = 5% HPP UC = 6,25% HPP
Naguib 2010 Prospective (51)	50 UC A = 16 - 20 SA B = 20 - 26 SA	16 - 26 SA	MP 200 µg voie vaginale / 4h Max 4 doses ± oxytocine selon conditions locales	A = 21h B = 23h A et B = 90% (NS)	Rupture utérine = 0 HPP = 0
Cayrac 2011 Rétrospective (45)	67 UC	T2 T3	Mifépristone à J1, pose de Dilapans à J2 J3 : 400 µg/3h per os (max 4 doses)	4h20 95,5%	3 ruptures utérines = 4,8% 2 HPP sévères = 3%
Kucukgoz 2013 Rétrospective (52)	A = 193 US B = 60 unicitriciel C = 26 pluricitriciel	16 - 28 SA	A = MP 400 µg /4h B et C = MP 200 /4h (max 6 doses)	A = 22,7h ; 96% B = 42,6h ; 81% C = 98,7h ; 77% p=0,001	A et B = 0 rupture C = 3 ruptures soit 11,5% (1,1% sur totalité des patientes)
Notre série Rétrospective	148 UC - 118 unicitriciel - 30 multicatriciel	T2 T3	Mifépristone à J1, pose de Dilapans à J2 A = MP 200 µg /4h à J3 B = sulprostone 50 µg /h à J3	A = 8,7h ; 97,8% B = 7h ; 96,6% (NS)	A = Rupture = 0 ; HPP = 5,6% B = Rupture = 1 ; HPP = 12,1% (NS)
Total	1 868 US 911 UC	NA	NA	NA	US = 1 rupture (0,05%) ; 58 HPP (3,1%) UC = 13 ruptures (1,4%) ; 34 HPP (3,7%)

¹ HPP : hémorragie du post-partum ; ² UC : utérus cicatriciel ; ³ US : utérus sain ; ⁴ MP : misoprostol ; ⁵ NS : non significatif ; NA : non applicable

Les effets secondaires mineurs des prostaglandines sont désormais bien connus : fièvre, nausées et vomissements, diarrhées, céphalées (2).

Dans notre étude, la fièvre est effectivement retrouvée chez 14,2% des patientes ; par contre, il n'est retrouvé que peu de troubles digestifs. Ceci peut s'expliquer par la voie d'administration vaginale du misoprostol ou par les doses réduites du misoprostol et de la sulprostone ; vraisemblablement, il peut également s'agir d'un biais lié au mode de recueil rétrospectif des données.

Il n'est pas retrouvé de complication cardiovasculaire liée à l'utilisation de la sulprostone. Plusieurs séries et cas cliniques rapportent effectivement des infarctus du myocarde, des troubles du rythme ventriculaire ou des nécroses myocardiques liées à l'utilisation de la sulprostone, notamment lors de la prise en charge d'hémorragie du post-partum (28,29,53), l'hypothèse avancée étant un spasme coronaire. La posologie utilisée pour le déclenchement est effectivement moindre que lors d'une hémorragie (1 ampoule de 500 µg sur 10 heures contre 1 ampoule sur 1 heure). Les contre-indications de la sulprostone sont désormais bien connues (risque cardiovasculaire, angor, lésions cardiaques pré-existantes), de même que les situations à risque que représentent la patiente tabagique ou de plus de 35 ans (28).

Dans notre série, la morbidité maternelle est faible, quel que soit le protocole, et d'autant plus acceptable que les utérus multi-cicatriciels représentent environ 20% de la population étudiée

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour la survenue d'hémorragie du post-partum. Par contre, si les modalités d'accouchement sont similaires, il existe des différences statistiquement significatives sur les modalités de délivrance. Ceci s'explique simplement : la politique des 2 centres utilisant de la sulprostone est de réaliser de façon systématique une délivrance placentaire artificielle en cas d'IMG ou de MFIU.

Il y a eu 3 suspicions de rupture utérine dans le groupe sulprostone et aucune dans le groupe misoprostol (tableau III). Il a été confirmé 1 rupture utérine et 2 déhiscences utérines. Le taux global de rupture utérine au sein de cet échantillon est donc de 0,7%. Ce résultat correspond aux incidences des principales revues de la littérature concernant le déclenchement des IMG et MFIU sur utérus cicatriciel. Ainsi, Goyal, en colligeant les données de 16 articles (soit 3 556 patientes dont 722 utérus cicatriciel, déclenchées par misoprostol), retrouve une incidence de 0,28% sur utérus cicatriciel, contre 0,04% sur utérus sain (54). La revue de Berghella, en 2009, s'intéresse exclusivement aux utérus cicatriciels (soit 11

études et une série personnelle de 17 cas) et retrouve une incidence de 0,43%, tous types de déclenchement confondus (33).

Quelques séries retrouvent des taux plus élevés.

Ainsi, Aslan (34) retrouve un taux de 9,7%, mais les 4 patientes ont également reçu de l'ocytocine au cours du travail.

De même, une série américaine (79 utérus cicatriciels et 527 utérus sains) évalue l'incidence de la rupture à 3,8% versus 0,2%. Cependant, tous les cas de rupture utérine ont reçu une association de prostaglandines et d'ocytocine.

Mazouni (44) conclut à un taux de rupture de 4% mais intègre rupture utérine vraie et déhiscence ; le cas de vraie rupture n'est pas détaillé.

En 2011, dans l'étude française de Cayrac (45), le taux est de 4,8%. Le délai moyen d'expulsion de 4 heures est court mais les doses de misoprostol sont plus élevées (400 µg / 3 heures) ; les 3 ruptures de cette série sont survenues au 3^{ème} trimestre (30, 34 et 37 SA).

Le taux le plus élevé, 11%, est retrouvé dans la série de Kucucgoz (52), dans un sous-groupe de 26 utérus pluri-cicatriciels au 2^{ème} trimestre.

L'utilisation de prostaglandines, et du misoprostol en particulier, pour l'induction du travail des IMG et MFIU en cas d'utérus cicatriciel semble donc être associée à un risque augmenté de rupture utérine, notamment en cas de doses élevées ou d'association à l'ocytocine.

Les données de la littérature concernant le 3^{ème} trimestre (28-41 SA) sont peu nombreuses. Dans notre série, 36 patientes ont été déclenchées au cours du 3^{ème} trimestre, 21 dans le groupe misoprostol et 15 dans le groupe sulprostone. L'efficacité des 2 protocoles est comparable entre ces 2 sous-groupes, de même que la morbidité maternelle. Néanmoins, il est possible que le risque de rupture utérine soit plus élevé au cours du 3^{ème} trimestre, du fait d'un volume utérin plus important. En effet, les études concernant le déclenchement par misoprostol sur utérus cicatriciel à terme, en cas de grossesses viables, retrouvent des taux variant de 5 à 11% (31,32). Dans notre série, la rupture confirmée est survenue au cours d'un déclenchement par sulprostone, à 35 SA.

La morbidité maternelle est par contre majorée au cours du 3^{ème} trimestre ($p=0,02$), quel que soit le protocole.

Cette étude présente des limites, principalement liées au mode de recueil rétrospectif des données. Ainsi certaines données sont manquantes, ne permettant pas d'approfondir les résultats. L'effectif est de taille réduite mais supérieur à la plupart des études existantes, le déclenchement d'IMG ou de MFIU sur utérus cicatriciel étant un évènement de faible incidence. Il s'agit, à notre connaissance, de la seule étude comparant l'utilisation du misoprostol et de la sulprostone, au sein d'un protocole équivalent, avec une population comparable.

CONCLUSION :

Le misoprostol et la sulprostone présentent donc une efficacité équivalente pour le déclenchement des IMG et MFIU sur utérus cicatriciel. Soixante pour cent des patientes expulsent en moins de 6 heures, et le taux de succès à 24 heures est de 97%. Ces résultats élevés, par rapport aux autres études, sont probablement en lien avec la prise systématique de mifépristone et la pose de dilatateurs. La morbidité maternelle des 2 protocoles est faible. Néanmoins, l'effectif est trop réduit pour appréhender au mieux le risque d'évènement rare comme la rupture utérine. Les données concernant le 3^{ème} trimestre sont également trop peu nombreuses pour évaluer de façon correcte le risque de complications. Cette étude ne permet donc pas d'évaluer la supériorité d'un protocole, un essai randomisé sur une plus grande population permettrait probablement une meilleure évaluation de la morbidité.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2013.
2. Gitz L, Morel O, Thiebaugeorges O, Sibiude J, Desfeux P, Barranger E. [Termination of pregnancy and intra-uterine fetal death after 14 weeks of pregnancy: Which protocol for induction of labour in 2010?]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2011 Feb;40(1):1–9.
3. Deneux-Tharaux C. Women with previous caesarean or other uterine scar: epidemiological features. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2012 Dec;41(8):697–707.
4. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010. Paris : Inserm; 2011;
5. Delaney T, Young DC. Spontaneous versus induced labor after a previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2003 Jul;102(1):39–44.
6. Al-Zirqi I, Stray-Pedersen B, Forsén L, Vangen S. Uterine rupture after previous caesarean section. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010 Jun;117(7):809–20.
7. Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JIP, Bloemenkamp KWM, van Roosmalen J. Uterine rupture in The Netherlands: a nationwide population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009 Jul;116(8):1069–78; discussion 1078–80.
8. INVS. Rapport du Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle 2001-2006.
9. Hofmeyr GJ, Say L, Gülmezoglu AM. WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2005 Sep;112(9):1221–8.
10. Deruelle P, Lepage J, Depret S, Clouqueur E. Induction of labor and intrapartum management for women with uterine scar. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2012 Dec;41(8):788–802.
11. Guise J-M, McDonagh MS, Osterweil P, Nygren P, Chan BKS, Helfand M. Systematic review of the incidence and consequences of uterine rupture in women with previous caesarean section. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):19–25.
12. Nisenblat V, Barak S, Griness OB, Degani S, Ohel G, Gonen R. Maternal complications associated with multiple cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*. 2006 Jul;108(1):21–6.
13. Cunningham FG, Bangdiwala SI, Brown SS, Dean TM, Frederiksen M, Rowland Hogue CJ, et al. NIH consensus development conference draft statement on vaginal birth after cesarean: new insights. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010 Mar 10;27(3):1–42.
14. Sentilhes L, Vayssière C, Beucher G, Deneux-Tharaux C, Deruelle P, Diemunsch P, et al. Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):25–32.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Birth after Previous Caesarean Birth. Green-top Guideline No. 45, 2007. 2007;
16. SOGC clinical practice guidelines. Guidelines for vaginal birth after previous caesarean birth. Number 155, february 2005. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 ; 89:319-31.

17. ACOG. Practice bulletin^o115. Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2010;116:450-63.
18. Dodd JM, Crowther CA, Grivell RM, Deussen AR. Elective repeat caesarean section versus induction of labour for women with a previous caesarean birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD004906.
19. Porto M. A call for an evidence-based evaluation of late midtrimester abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1175-6.
20. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Hum Reprod Update*. 2007 Feb;13(1):37-52.
21. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of Uterine Rupture during Labor among Women with a Prior Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):3-8.
22. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351(25):2581-9.
23. Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Nov;183(5):1176-9.
24. Clouqueur E, Coulon C, Vaast P, Chauvet A, Deruelle P, Subtil D, et al. Use of misoprostol for induction of labor in case of fetal death or termination of pregnancy during second or third trimester of pregnancy: Efficiency, dosage, route of administration, side effects, use in case of uterine scar. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014 Feb;43(2):146-61.
25. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1996 [cited 2015 May 13]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003246.pub2/abstract>
26. Pluchon M, Winer N. Misoprostol dans les IMG aux deuxième et troisième trimestres. Essais comparatifs. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014 Feb;43(2):162-8.
27. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD004901.
28. Bayoumeu F, Aallali M, Koebele A, Steschenko G, Laxenaire MC. Angor et sulprostone au cours d'une hémorragie de la délivrance. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2002 Oct;21(8):668-71.
29. Delay M, Genestal M, Carrie D, Livarek B, Boudjemaa B, Bernadet P. [Cardiocirculatory arrest after administration of combined mifepristone (Mifegyne) and sulprostone (Nalador) for induced abortion. Possible role of coronary vasospasm]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1992 Jan;85(1):105-7.
30. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol versus cervagem for the induction of labour to terminate pregnancy in the second and third trimester: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Mar 1;125(1):3-8.
31. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jun;180(6):1535-42.
32. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 1998 May;91(5 Pt 2):828-30.

33. Berghella V, Airoidi J, O'Neill AM, Einhorn K, Hoffman M. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009 Aug;116(9):1151–7.
34. Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Mar 15;113(1):45–8.
35. Marpeau L, Percque M, Larue L, Guettier X, Jault T, Pigne A, et al. Intravenous sulprostone and uterine scarring based upon 22 cases of therapeutic abortion during 2nd and 3rd trimesters of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993 Jul;50(2):105–8.
36. De Boer MA, van Gemund N, Scherjon SA, Kanhai HH. Low dose sulprostone for termination of second and third trimester pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Dec 1;99(2):244–8.
37. Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogestin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 Feb;95(2):126–34.
38. Chai J, Tang OS, Hong QQ, Chen QF, Cheng LN, Ng E, et al. A randomized trial to compare two dosing intervals of misoprostol following mifepristone administration in second trimester medical abortion. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2009 Feb;24(2):320–4.
39. Sharma D, Singhal SR, Poonam null, Paul A, Kunika null. Comparison of mifepristone combination with misoprostol and misoprostol alone in the management of intrauterine death: condensation - misoprostol and mifepristone combination is more effective than misoprostol alone in the management of intrauterine death. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011 Sep;50(3):322–5.
40. De Heus R, Graziosi GCM, Christiaens GCML, Bruinse HW, Mol BWJ. Medical management for termination of second and third trimester pregnancies: a comparison of strategies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Sep 10;116(1):16–21.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus no. 1: safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2014 Mar;123(3):693–711.
42. Parant O. Rupture utérine : prédiction, diagnostic et prise en charge. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012 Dec;41(8):803–16.
43. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique - Les hémorragies du post-partum. 2014.
44. Mazouni C, Provensal M, Porcu G, Guidicelli B, Heckenroth H, Gamberre M, et al. Termination of pregnancy in patients with previous cesarean section. *Contraception.* 2006 Mar;73(3):244–8.
45. Cayrac M, Faillie J-L, Flandrin A, Boulot P. Second- and third-trimester management of medical termination of pregnancy and fetal death in utero after prior caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Aug;157(2):145–9.
46. Herabutya Y, Chanarachakul B, Punyavachira P. Induction of labor with vaginal misoprostol for second trimester termination of pregnancy in the scarred uterus. *Int J Gynecol Obstet.* 2003 Dec;83(3):293–7.
47. Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):352–6.

48. Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Papantoniou NE, Mouloupoulos GG, Papapanagiotou AA, Antsaklis AJ. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean section. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2005 Jan;112(1):97–9.
49. Daponte A, Nzewenga G, Dimopoulos KD, Guidozi F. The use of vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with previous single cesarean section. *Contraception*. 2006 Oct;74(4):324–7.
50. Bhattacharjee N, Ganguly RP, Saha SP. Misoprostol for termination of mid-trimester post-Caesarean pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Feb;47(1):23–5.
51. Naguib AH, Morsi HM, Borg TF, Fayed ST, Hemeda HM. Vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination after one previous cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2010 Jan;108(1):48–51.
52. Küçükgöz Güleç U, Urunsak IF, Eser E, Guzel AB, Ozgunen FT, Evruke IC, et al. Misoprostol for midtrimester termination of pregnancy in women with 1 or more prior cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2013 Jan;120(1):85–7.
53. Léone M, Mulfinger C, Fabre G, Fiaggianelli P, Albanèse J, Martin C. [Cardiac arrest during the concomitant administration of sulprostone and noradrenaline]. *Ann Fr Anesthésie Rèanimation*. 2001 Mar;20(3):306–7.
54. Goyal V. Uterine Rupture in Second-Trimester Misoprostol-Induced Abortion After Cesarean Delivery: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2009 May;113(5):1117–23.

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX :

Figure 1 : Flow chart - p18

Tableau I : Caractéristiques maternelles, antécédents obstétricaux et modalités de déclenchement - p20

Tableau II : Caractéristiques du travail et de l'accouchement - Complications - p21

Tableau III : Résumé clinique des 3 cas de suspicion de rupture utérine de notre série - p22

Tableau IV : Complications du post-partum - p23

Tableau V : Principaux résultats concernant les patientes déclenchées au 3ème trimestre (28 - 41 SA) - p24

Tableau VI : Efficacité et morbidité maternelle du déclenchement pour IMG et MFIU sur utérus cicatriciel entre le 2ème et le 3ème trimestre, tous protocoles - p24

Tableau VII : Récapitulatif des principales études portant sur le déclenchement des IMG et MFIU en cas d'utérus cicatriciel - p26


TABLE DES MATIERES :

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
PLAN.....	8
INTRODUCTION :.....	9
MATERIELS ET METHODES :.....	13
<i>Protocoles de déclenchement</i> :	13
<i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i> :	13
<i>Données recueillies et Définitions</i> :	14
<i>Analyse statistique</i> :	15
RESULTATS :	15
<i>Données générales et antécédents obstétricaux - Tableau I</i> :	16
<i>Comparaison de l'efficacité - Tableau II</i> :	16
<i>Effets secondaires et complications au cours du travail - Tableau II</i> :	16
<i>Caractéristiques du post-partum - Tableau IV</i> :	20
<i>Analyse en sous-groupe - Tableaux V et VI</i> :	20
DISCUSSION :	22
CONCLUSION :.....	26
BIBLIOGRAPHIE :	27
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX :	31

PERMIS D'IMPRIMER

THÈSE DE Mademoiselle Marine GICQUEL


Vu, le Directeur de thèse


Professeur Loïc SENTILHÈS
N° DIFPS 13034061/09
Pôle de Génétique Médicale
CHU - 49033 ANGERS Cedex 09
Tél. 02 41 35 48 50 - Fax 02 41 35 42 54
E-mail : LoSentiles@chu-angers.fr

Vu, le Président du jury de thèse


Professeur PH. DESCAMPS
Généraliste
CHU - 49033 ANGERS Cedex 09
Tél. 02 41 35 48 50 - Fax. 02 41 35 35 32

**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**


Professeur I. RICHARD



Vu et permis d'imprimer

2014_10/10/14