

## Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 30 avril 2019

Par Flavie SIRE

Né(e) le 03/11/1990 à Poitiers

### **Modalités de déclenchement des ruptures prématurées des membranes à partir de 35 semaines d'aménorrhée sur col défavorable : quelle molécule utiliser ?**

### **Résultats d'une étude monocentrique, comparative, rétrospective à propos de 904 patientes**

Thèse dirigée par Mme le Docteur Perrine COSTE MAZEAU

Examineurs :

M. le Professeur Yves AUBARD.....Président  
M. le Professeur Aurélien DESCAZEAUD.....Juge  
M. le Professeur Vincent GUIGONIS.....Juge  
Mme le Docteur Perrine COSTE MAZEAU.....Directrice de thèse  
M. le Docteur Jean-Luc EYRAUD.....Membre invité







**Faculté de Médecine**

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 avril 2019

Par Flavie SIRE

Né(e) le 03/11/1990 à Poitiers

**Modalités de déclenchement des ruptures prématurées des  
membranes à partir de 35 SA sur col défavorable : quelle  
molécule utiliser ?**

**Résultats d'une étude monocentrique, comparative, rétrospective  
à propos de 904 patientes**

Thèse dirigée par Mme le Docteur Perrine COSTE MAZEAU

Examineurs :

M. le Professeur Yves AUBARD.....Président  
M. le Professeur Aurélien DESCAZEAUD.....Juge  
M. le Professeur Vincent GUIGONIS.....Juge  
Mme le Docteur Perrine COSTE MAZEAU.....Directrice de thèse  
M. le Docteur Jean-Luc EYRAUD.....Membre invité



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2018,

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Pierre-Yves **ROBERT**

ASSESEURS :  
Madame le Professeur Marie-Cécile **PLOY**  
Monsieur le Professeur Jacques **MONTEIL**  
Monsieur le Professeur Philippe **BERTIN**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE

<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE

<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION (en détachement jusqu'au 04-11-20)
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2019)
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPHYSCHIATRE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE

**WEINBRECK** Pierre

MALADIES INFECTIEUSES  
(surnombre jusqu'au 31-08-2019)

**YARDIN** Catherine

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES  
MEDICALES**

**BRIE** Joël (du 01-09-18 au 31-08-19) CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BALLOUHEY** Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

**BARRAUD** Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JACQUES** Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

**JESUS** Pierre

NUTRITION

**LE GUYADER** Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE

**LIA** Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**QUELVEN-BERTIN** Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**RIZZO** David

HEMATOLOGIE

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

**DUMOITIER** Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**HOUDARD** Gaëtan (du 1<sup>er</sup> septembre 2016 au 31 août 2019)

**LAUCHET** Nadège (du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)

**PAUTOUT-GUILLAUME** Marie-Paule (du 1<sup>er</sup> septembre 2018 au 31 août 2021)

## **PROFESSEURS EMERITES**

**ADENIS** Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

**ALDIGIER** Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2019

**BESSEDE** Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2020

**BONNAUD** François du 01.09.2017 au 31.08.2019

**DE LUMLEY WOODYEAR** Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

**DENIS** François du 01.09.2017 au 31.08.2019

**GAINANT** Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

**MERLE** Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

**MOULIES** Dominique du 01.09.2017 au 31.08.2019

**TUBIANNA-MATHIEU** Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2020

**VALLAT** Jean-Michel du 01.09.2017 au 31.08.2019

**VIROT** Patrice du 01.09.2018 au 31.08.2019



## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2018

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>AUDITEAU</b> Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
<b>BAUDRIER</b> Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>CHARISSOUX</b> Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>DAURIAT</b> Benjamin	HISTOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
<b>DERBAL</b> Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
<b>DOUCHEZ</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>FAYE</b> Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>HUMMEL</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>KONG</b> Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MARQUET</b> Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE
<b>PIHAN</b> Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>RIVAILLE</b> Thibaud	CHIRURGIE ANATOMIE
<b>TCHU HOI NGNO</b> Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TALLA</b> Perrine	BIOLOGIE CELLULAIRE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ARMENDIZ-BARRIGA</b> Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBLANC</b> Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AZAÏS</b> Julie	MEDECINE INTERNE A
<b>BAUDONNET</b> Romain	OPHTALMOLOGIE
<b>BEEHARRY</b> Adil	CARDIOLOGIE

<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BOSETTI</b> Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>BOUSQUET</b> Pauline	PEDIATRE (08/01/19)
<b>CHAMPIGNY</b> Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>COLOMBIÉ</b> Stéphanie	MEDECINE INTERNE A
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DARNIS</b> Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
<b>DIDOT</b> Valérian	CARDIOLOGIE
<b>EL OUAFI</b> Zhou	NEPHROLOGIE
<b>EVRARD</b> Bruno	REANIMATION
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>FROGET</b> Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE
<b>GHANEM</b> Khaled	ORL
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GOUDELIN</b> Marine	REANIMATION
<b>GUTIEREZ</b> Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>KRETZSCHMAR</b> Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
<b>LACOSTE</b> Marie	MALADIES INFECTIEUSES
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAHMADI</b> Sanae	NEUROLOGIE
<b>LEGROS</b> Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

<b>LEHMAN</b> Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MARTINS</b> Elie	CARDIOLOGIE
<b>MICLE</b> Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOWENDABEKA</b> Audrey	PEDIATRIE
<b>ORLIAC</b> Hélène	RADIOTHERAPIE
<b>ORSONI</b> Xavier	UROLOGIE
<b>PLAS</b> Camille	MEDECINE INTERNE B
<b>PRUD'HOMME</b> Romain	DERMATOLOGIE-VERNEROLOGIE
<b>QUILBE</b> Sebastien	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SANGLIER</b> Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>SIMMONEAU</b> Yannick	PNEUMOLOGIE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE

#### **CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE**

<b>VITALE</b> Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
-----------------------	---

#### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**CARLESSO-CROUZIL** Olivia

**SEVE** Léa

#### **CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE**

**RUDELLE** Karen

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**LERAT** Justine O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

**MATHIEU** Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE  
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

A mes parents et à mes deux sœurs,

*La joie de vivre est une émotion contagieuse.*  
**D. Wynot**

## Remerciements

---

A notre Maître et Président du jury,  
**Monsieur le Professeur AUBARD,**  
Professeur des Universités de Gynécologie-Obstétrique,  
Responsable de service.

*Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de cette thèse.*

*Votre enseignement tout au long de mon internat m'a été précieux. J'espère avoir été à la hauteur du contentement et de la satisfaction que je vous dois.*

*Soyez assuré de ma respectueuse considération.*

---

A notre Maître et juge,  
**Monsieur le Professeur DESCAZEAUD,**  
Professeur des Universités de Chirurgie Urologique et Androgénique,  
Responsable de service.

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.*

*Ayant eu le privilège d'être votre interne, j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement et l'ambiance agréable qui régnait au sein de votre équipe.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*



---

A notre Maître et juge,  
**Monsieur le Professeur Vincent GUIGONIS,**  
Professeur des Universités de Pédiatrie.

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.*

*Vos conseils avisés m'ont été d'une grande aide après les résultats de l'ECN. A ce jour, je n'ai pas regretté une seule fois mon choix.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

---

A notre Maître et directrice de thèse,  
**Madame le Docteur COSTE MAZEAU,**  
Médecin des hôpitaux.

*Je te remercie d'avoir encadré mon travail de thèse,*

*Perrine, tu m'as donné ce goût pour l'obstétrique. Je ne pourrais jamais te remercier à la hauteur de ce que tu as pu m'apporter. Ta rigueur, ton exigence et surtout ta pédagogie sont trois choses que je trouve remarquables chez toi. Je suis admirative de ton travail, tu es un modèle.*

*La première gémellaire, c'était avec toi, je te remercie de la confiance que tu as pu m'accorder au cours de mon internat.*

*Je te remercie également d'avoir permis à ce travail d'aboutir avec tes multiples corrections.*

*Et même si mon projet professionnel futur reste encore incertain, je suis très reconnaissante du soutien que tu m'apportes.*

*Sois assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect*

---

A notre Maître et membre invité  
**Monsieur le Docteur Jean-Luc Eyraud,**  
Médecin des hôpitaux

*Je te remercie d'avoir accepté mon invitation,*

*Il m'était très important que tu fasses partie de mon jury de thèse.*

*Travailler avec toi au cours de mon internat m'a permis d'acquérir beaucoup de sang froid par ta réassurance. Tu m'as beaucoup aidée à gagner en autonomie. Je te remercie vraiment pour la confiance que tu m'as accordée et ta pédagogie et ce toujours dans la bonne humeur (même si je ne crois toujours pas à la théorie que je rougis...).*

*Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

---

## **A ma famille,**

**A mes parents,** vous m'avez permis de me construire dans un environnement stable et sain. Je vous dois tout. Vous m'avez toujours soutenue au fil des années ce qui m'a permis de devenir la personne que je suis.

Maman, la complicité qui nous caractérise est forte et indéfinissable, le fait de travailler à côté a été une chose géniale.

Papa, on se comprend, on est les mêmes.

Je vous aime et je vous remercie pour la famille que nous sommes. Tellement de belles choses nous attendent.

## **A mes sœurs,**

Pauline, tu es ma grande sœur, tu as souvent été mon modèle. Tu as toujours été là pour moi. Ton grain de folie, ta bonne humeur et ta prestance sont remarquables.

Maëva, avec toi je ne peux pas m'empêcher de rigoler, tu sais tout de moi. J'adore ta fraîcheur, ta gentillesse et ton caractère.

Je ferais n'importe quoi pour vous, je vous aime.

**A mes grands parents** qui sont des personnes exceptionnelles et qui nous ont offert des moments géniaux, dont rêveraient tous les petits-enfants. J'ai beaucoup d'amour à votre égard.

**A papy Louis,** je sais que de là haut tu es fier de moi.

**A mes oncles et tantes,** Jacqueline, Ginette et Jean, Monique, je vous adore.

**A mes cousins,** Franck et Valérie, Quentin et Vincent.

**A Pierre,** chaque moment que nous passons ensemble est parfait. Tu es toujours là pour moi. Tu m'apportes beaucoup de bonheur. L'avenir ne peut nous réserver que de belles choses. Je t'aime.

**A Mireille et Philippe,** je vous porte beaucoup d'affection. Je suis ravie que vous soyez présents pour la soutenance de ma thèse.

## **A mes amis,**

**Alexia, Hélène et Stéphanie,** ensemble nous avons vécu de nombreuses étapes. Notre amitié ne fait que s'accroître au fil des années. J'aime chacun des moments que l'on partage et j'aime déjà ceux qui nous attendent.

Alexia, ta gentillesse, ton humanité et ta franchise sont des choses que j'admire chez toi. Je sais les yeux fermés que je pourrais toujours compter sur toi.

Hélène, même si quelques kilomètres nous séparent, tu es toujours restée la personne pétillante et d'humeur égale, celle qui est toujours à l'origine des bonnes idées pour se voir et avec toi tout est facile. Tu vois des choses positives à toutes les situations.

Steph, ce que j'adore plus que tout chez toi c'est ton caractère entier, ta gentillesse. Tu es quelqu'un d'une grande fiabilité, je l'admire.

A **Xavier, Clément et Hugo** que j'adore et d'autant plus parce que vous rendez mes amies heureuses.

A **ma Deb**, mon amie d'enfance, mon amie de toujours. J'ai l'impression que rien n'a jamais changé entre nous depuis la maternelle. Ta gentillesse et ta bonne humeur font de toi quelqu'un d'authentique. Tu pourras toujours compter sur moi.

A **Alex**, je te remercie pour tous ces moments de rigolade, tous nos footings, pour ta spontanéité et ta capacité à toujours faire des choses incroyables. Et même si la distance nous sépare physiquement tu es un ami très cher à mon cœur.

A **Theo**, je ne peux avoir que de bons souvenirs de nos années lycée, j'ai adoré ces moments ! Tu es quelqu'un de bien.

A **Anne-So**, même si nous nous voyons moins, tu sais que je serai toujours là pour toi. On a vécu beaucoup de choses ensemble. C'est une amitié qui restera forte.

A mes **amis de l'externat** avec qui j'ai passé de supers moments : Jérémie, Joris et Maïté, Antoine, Arthur, Romain...

A mes supers amis de Montpellier, **Ariola** (et nos fou rires !!!), **Sophie, Caro, Ha, Brehima** : je vous adoooooooooore. C'était un semestre génial pour des personnes géniales.

A **Michel N**, tu es toujours là pour nous et tu as le cœur sur la main, merci.

A **Michèle L**, ma voisine unique en son genre, tu as toujours des histoires à nous raconter !! Merci pour ta joie de vivre.

### A mes collègues,

A **mes supers co-internes**, vous avez fait de ces années d'internat un pur bonheur. Merci à **Bibi**, on a fait nos premiers pas ensemble, que de bons souvenirs, à **Antoine** et ton humour toujours placé au bon moment, j'ai adoré travailler avec toi. **Manon**, tu es une super professionnelle et une belle personne, nos semestres ensemble étaient géniaux. Et bien sur à **Camille S**, mon rayon de soleil du service, impossible de garder notre sérieux quand on est ensemble. Je t'adore tout simplement. Merci également à **Nadia** et ta spontanéité, j'adore, **Clémence, Camille L, Ariane, Alix, Leonor** mes gynéco med adorées, **Manon B, Sami, Salwa, Amaury, Camille R, France**. On fait une belle équipe. Merci également à **Miassa**, on s'est serré les coudes ces 6 derniers mois, et on est arrivé au bout !!

**Maud et Sam**, même si j'ai dû me battre tout mon internat pour défendre Limoges, vous m'avez beaucoup aidée dans mon parcours, on a passé de très bons moments ensemble et plein d'autres à venir.

A **Max**, je te dois beaucoup, j'ai commencé à apprendre la gynéco avec toi et vraiment tu m'as permis d'avoir des bases solides. Et ce, toujours en musique!! C'est super de travailler avec toi.

A **François**, tu as été un super chef de clinique, autant pédagogue qu'attentionné. Merci beaucoup pour tout ce que tu m'as appris.

A **Mathide**, c'était agréable de travailler avec toi, merci pour ta disponibilité.

A **Chrystelle**, tu m'as donné confiance en moi tant par ta gentillesse que par ton professionnalisme. Merci.

A **Michèle, Nedjma et Nathalie**, vous êtes supers, tout simplement, que de bons moments passés ensemble. Petite mention spéciale à **Cécilia et Matthieu**, 6 mois à Montpellier et que de bons souvenirs. Merci Cecilia pour ton côté pétillant et pour tout ce que tu m'as appris.

A **Laure** pour toutes nos sorties course à pied. Tu m'as permis d'acquérir beaucoup d'expérience en sénologie...et tu m'as fait faire mon premier lambeau de grand dorsal !!!

A toute **l'équipe d'urologie**, à **Fadoua** mon binôme, à **Etienne, Ali, et à Victor** sans vous ce semestre n'aurait pas été si agréable. Merci également à **Xavier Plainard**.

Merci à tous les autres chefs, **Joëlle, Hugues, Aymeline, Tristan, Jérôme, Mr Piver, Lise-Marie**.

Mais aussi,

Merci à toute **l'équipe de sage-femme et aux auxiliaires**, j'ai tellement appris avec vous et toujours dans une ambiance agréable !!

**Cyrille**, sans toi je pense que cette thèse n'aurait pas vu le jour. Merci beaucoup pour ta disponibilité, pour ton aide et tout simplement ta pédagogie pour les statistiques.

Merci à **l'équipe des infirmières et aux aide-soignantes de gynécologie**, c'est toujours un plaisir de monter au 3<sup>ème</sup>. Vous êtes une super équipe, merci pour votre gentillesse.

Merci à **l'équipe du bloc**, pour votre soutien sans faille et votre gentillesse.

Et pour finir, merci à **l'équipe d'anesthésistes** ! C'est tellement agréable de travailler avec vous.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## **Table des matières**

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>25</b>
<b>Table des tableaux .....</b>	<b>26</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>27</b>
<b>1. Rappels - Physiopathologie .....</b>	<b>29</b>
<b>1.1. Anatomie des membranes.....</b>	<b>29</b>
<b>1.2. Physiopathologie de la rupture prématurée des membranes.....</b>	<b>29</b>
<b>2. Matériels et méthodes .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1. Population .....</b>	<b>31</b>
2.1.1. Critères d'inclusion .....	31
2.1.2. Critères d'exclusion .....	31
2.1.3. Recueil de données .....	31
<b>2.2. Critères de jugement.....</b>	<b>32</b>
<b>2.3. Protocole de prise en charge des ruptures prématurées des membranes .....</b>	<b>34</b>
<b>2.4. Méthode statistique.....</b>	<b>35</b>
<b>3. Résultats .....</b>	<b>36</b>
<b>4. Discussion.....</b>	<b>44</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>50</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>51</b>
<b>Serment d'Hippocrate .....</b>	<b>55</b>



## Liste des abréviations

---

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARCF : Altérations du rythme cardiaque fœtal

CNGOF : Congrès National des Gynécologues Obstétriciens Français

CRP : Protéine C réactive

HAS : Haute Autorité de Santé

HME : Hôpital de la Mère et de l'Enfant

IMC : Indice de masse corporelle

INSERM : Institut National de Santé et de Recherche Médicale

MMP : Métalloprotéase de la matrice

NICE : National Institute for health and Care Excellence

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

PGE2 : Prostaglandine E2

PV : Prélèvement vaginal

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RPM : rupture prématurée des membranes

SA : Semaine d'aménorrhée

UI : Unités internationales

ml : millilitres

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes.....	36
Tableau 2 : Caractéristiques des nouveaux nés et morbidité néonatale .....	37
Tableau 3: Mode d'accouchement et indications de césariennes .....	38
Tableau 4 : Comparaison du mode d'accouchement .....	39
Tableau 5 : Comparaison de la phase de latence et de la durée du travail.....	39
Tableau 6 : Altérations du rythme cardiaque fœtal pendant le travail.....	40
Tableau 7 : Posologies du Propess® et du Cytotec® et mode d'accouchement .....	41
Tableau 8 : Anomalies de la délivrance .....	42

## Introduction

---

La rupture prématurée des membranes est un évènement obstétrical fréquent puisqu'il concerne 8 à 10 % des grossesses, 60 % étant des grossesses à terme (1). Les ruptures surviennent dans 2 à 3 % des grossesses avant 34 semaines d'aménorrhée (2). La notion de « rupture prématurée » correspond à une rupture spontanée des membranes de l'œuf (chorion et amnios) avant une mise en travail spontanée.

A ce jour, les prises en charge obstétricales demeurent controversées en terme de délai d'expectative avant le déclenchement mais également de molécule à utiliser.

Dans ce contexte, certains recommandent un déclenchement rapide du travail quand d'autres prônent l'expectative (3)(4).

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), « en cas de rupture prématurée des membranes confirmée, la conduite à tenir doit prendre en compte le risque infectieux qui augmente avec la durée de l'exposition. Si les conditions cervicales sont favorables, un déclenchement immédiat peut être envisagé à condition d'en avoir informé la femme enceinte et obtenu son accord. Le délai d'expectative, sauf exception, ne devrait pas excéder 48 heures. » Ce même délai est recommandé en 1999 par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) (5)(6). Ces recommandations devraient être mises à jour cette année.

Selon l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) le déclenchement des patientes ayant présenté une rupture prématurée des membranes peut être réalisé à l'arrivée de la patiente sans que le délai ne soit clairement établi. Dans le cas d'un refus de déclenchement par la patiente, l'expectative peut être accordée si les états néonatal et maternel le permettent. Le déclenchement est réalisé par ocytocine, l'échec de déclenchement est défini par l'absence de mise en travail après 12 à 18 heures de contractions efficaces (7). Selon le Royal College of Obstetricians and gynaecologists (RCOG) et le National institute for health and care excellence (NICE), la patiente devrait pouvoir choisir entre un déclenchement immédiat et une attitude expectative. Le délai d'expectative ne devrait en aucun cas dépasser 96 heures (8).

Plusieurs molécules utilisées pour la maturation cervicale ont été étudiées et les pratiques sont très hétérogènes.

L'ocytocine est la molécule de référence, administrée en intra-veineux pour le déclenchement du travail, sur col favorable

Lorsque le col est défavorable, (Bishop < 6), les prostaglandines de synthèse sont couramment utilisées: prostaglandines E2 avec notamment la dinoprostone administrée en intravaginal (Propess®) ou sous forme de gel intracervical (9)(10)(11). La PGE2 a un rôle important dans le déroulement des modifications biochimiques et structurelles au niveau cervical. Elle est libérée en continu à une concentration qui permet la maturation cervicale. La PGE2 entraîne également une contraction du muscle utérin (12).

Le misoprostol, Cytotec® était aussi couramment utilisé pour les déclenchements sur col défavorable. C'est une prostaglandine de synthèse (E1) pouvant être administrée de façon orale, sublinguale, rectale et vaginale. Le misoprostol a une action anti-sécrétoire et

cytoprotectrice. Il entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin (13).

Cette molécule était utilisée dans le traitement des ulcères gastriques et hors AMM en obstétrique.

Suite à la médiatisation d'effets indésirables graves survenus avec le misoprostol et son utilisation hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), le CNGOF a fait paraître un communiqué en octobre 2017 :

*« et recommande à ses membres de cesser provisoirement d'utiliser le misoprostol sous quelque forme que ce soit dans le déclenchement du travail à terme sur enfant vivant avant de disposer d'une AMM pour Angusta® (25µg de misoprostol). Dans l'état actuel de la jurisprudence, un accident dans ce contexte, alors qu'il existe des produits certes moins efficaces et plus chers mais qui ont l'AMM pour cette indication, exposerait à un risque médico-légal pour non-respect de la législation sur les prescriptions hors-AMM ».*

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et le laboratoire Pfizer ont ainsi décidé d'arrêter la commercialisation de la molécule en mars 2018 (14). Cependant en janvier 2018, le misoprostol a obtenu une AMM pour son utilisation en obstétrique dans le déclenchement du travail avec la molécule Angusta® 25 µg.

L'objectif de cette étude est d'étudier les modalités d'accouchement chez les patientes ayant rompu prématurément les membranes après 35 SA, en comparant l'utilisation du misoprostol 50µg (Cytotec®) et de la dinoprostone 10 mg par voie vaginale (Propess®) en l'absence de mise en travail spontanée. Nous étudierons également la durée de la phase de latence et la durée du travail dans les deux groupes et nous regarderons si le type de molécule utilisée influe sur la morbidité maternelle et fœtale.

# 1. Rappels - Physiopathologie

---

## 1.1. Anatomie des membranes

Les membranes fœtales se composent de la juxtaposition de l'amnios et du chorion qui sont d'origine fœtale.

Les membranes ne comportent ni vaisseaux sanguins, ni nerfs.

L'amnios a une épaisseur maximale de 0,08mm et se compose de cinq couches distinctes du versant fœtal au versant maternel : épithélium amniotique, membrane basale, couche compacte, couche fibroblastique et couche spongieuse. La couche spongieuse constitue une zone de glissement entre amnios et chorion.

Le chorion mesure jusqu'à 0,4 mm d'épaisseur et se compose de trois couches: couche réticulaire, membrane basale choriale et une troisième couche composée de cellules déciduales et de trophoblaste. Au-delà des cellules présentes dans les différentes couches, le « squelette architectural » des membranes est essentiellement constitué par des protéines fibreuses et une matrice extra cellulaire polysaccharidique de type protéoglycane. Les collagènes I, III, IV, V et VI sont les acteurs essentiels de cette structure qui comporte également d'autres composants tels que la laminine, l'élastine, la fibronectine, les intégrines et le plasminogène (15).

## 1.2. Physiopathologie de la rupture prématurée des membranes

La rupture des membranes résulte de processus complexes et encore mal élucidés.

La dégradation membranaire au niveau des membranes fœtales est un phénomène physiologique observé au cours de la grossesse. Elle est indispensable à la croissance et au renouvellement des membranes. Deux mécanismes sont mis en jeu : l'apoptose et les métalloprotéinases de la matrice au niveau de la matrice extracellulaire, majoritairement constituée de collagène(16).

Ainsi, les membranes restent intactes lorsqu'il existe un juste milieu entre les processus de dégradation et de renouvellement membranaire. Cependant, de nombreux facteurs peuvent être responsables d'une rupture de cet équilibre et notamment : les infections, les facteurs hormonaux, le stress oxydatif, les facteurs mécaniques et le défaut d'accolement membranaire (16)(17).

Il existe une prédisposition à la rupture, associée à la maladie d'Ehler-Danlos qui altère la qualité du collagène.

- Les facteurs infectieux jouent un rôle prépondérant dans l'expression des métalloprotéases de la matrice (MMP). Ces infections surviennent par voie ascendante et colonisent la décidua depuis le canal cervical. Elles induisent des réactions inflammatoires au contact des membranes comme peut le faire la présence d'un hématome en lien avec des métrorragies (15).
- Les facteurs hormonaux : la progestérone aurait un rôle clé dans le maintien de la grossesse. En effet, une sécrétion de progestérone a été mise en évidence au

niveau de l'amnios, du chorion et de la décidua dans l'espèce humaine. Elle préviendrait ainsi la prématurité par ses actions anti-inflammatoires (18).`

- Le défaut d'accolement membranaire: les accolements des différentes couches membranaires sont des étapes nécessaires dans le développement des membranes. L'origine de ce défaut d'accolement n'est malheureusement pas connue à ce jour mais il est très souvent associé à une augmentation du risque de prématurité, d'avortement ou de mort fœtale in-utéro. Dans certains cas il peut être en lien avec un geste invasif de diagnostic anténatal (17).
- Le stress oxydatif désigne les conséquences d'un déséquilibre en faveur des oxydants dans la balance oxydants-antioxydants. Par exemple le tabac pourrait entraîner soit une atteinte de la matrice du collagène soit une consommation des anti-oxydants. L'augmentation du risque de rupture des membranes avec la consommation de cocaïne pourrait être expliquée par des phases d'ischémie et de reperfusion qui peuvent être à l'origine du stress oxydatif. Il n'existe pas d'étude ayant prouvé l'intérêt de consommer des anti-oxydants tels que la supplémentation en vitamine C ou E.
- Les facteurs mécaniques: il existe 5 étapes pour une rupture des membranes : la distension des membranes, la séparation de l'amnios et de la chorio-decidua, la rupture de la chorio-decidua, la distension non élastique de l'amnios et la rupture de l'amnios (19).

## 2. Matériels et méthodes

---

Notre étude a reçu l'accord du comité d'éthique sous le numéro d'enregistrement 297-2019-63 le 10 avril 2019.

### 2.1. Population

Nous avons réalisé une étude rétrospective, comparative, monocentrique à l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant de Limoges (HME), maternité de niveau 3. Les patientes déclenchées par Cytotec® ont été incluses de 2011 à 2017 et de 2009 à 2018 pour celles déclenchées par Propess®. Quelques déclenchements par Propess® étaient réalisés selon l'appréciation des praticiens dans un contexte de rupture prématurée des membranes avant l'année 2017.

#### 2.1.1. Critères d'inclusion

Étaient incluses dans cette étude toutes les patientes ayant :

- rompu prématurément les membranes, dont le diagnostic était clinique ou fait à l'aide d'un test diagnostic ;
- un score de Bishop défavorable c'est à dire inférieur à 6 ;
- une grossesse singleton ;
- une présentation céphalique ;
- été déclenchées par Cytotec® ou par Propess® ;
- un terme supérieur ou égal à 35 SA.

#### 2.1.2. Critères d'exclusion

Les patientes ayant un ou plusieurs des critères suivants étaient exclues de l'étude :

- un score de Bishop supérieur ou égal à 6 ;
- une grossesse multiple ;
- une présentation podalique ou transverse ;
- un utérus cicatriciel ;
- un déclenchement par les deux molécules (Propess® et Cytotec®) ou tierce molécule ;
- un terme inférieur à 35 SA ;
- un déclenchement dans un contexte de mort fœtale in utero ou d'interruption médicale de grossesse.

#### 2.1.3. Recueil de données

Les données ont été recueillies à partir du logiciel Filemaker à l'HME de Limoges.

Afin de caractériser notre population, étaient recueillis pour chaque patiente : l'âge de la patiente à l'accouchement, la parité, l'indice de masse corporelle (IMC), le terme de la rupture prématurée des membranes (RPM), la positivité ou non du prélèvement vaginal (PV) pour le streptocoque B.

Nous avons ensuite recueilli les critères suivants :

- l'heure de pose du Cytotec® ou du Propess® ;
- la posologie pour chaque molécule ;
- l'heure du début du travail ;
- la durée du travail ;
- le mode d'accouchement : accouchement eutocique, accouchement avec extraction instrumentale, césarienne ;
- les indications de césarienne ;
- le volume des pertes sanguines ainsi que la prise en charge en cas d'hémorragie de la délivrance, les complications de la délivrance ;
- la survenue d'une infection génitale haute dans le post partum immédiat.

Pour chaque nouveau-né, ont été recueillies leurs caractéristiques : poids, percentile Audipog.

Nous avons ensuite recueilli les critères de morbidité fœtale :

- présence d'altérations du rythme cardiaque fœtal (ARCF) pendant le travail :
  - o expliquées par la survenue d'une hypertonie ayant nécessité l'administration de dérivés nitrés ;
  - o et/ou en lien avec la survenue d'une hypercinésie de fréquence (> 5 contractions utérines par 10 minutes) ;
  - o et/ou ayant nécessité la réalisation de lactates au scalp ;
  - o objectivées à la lecture de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal au cours du recueil de données et n'entrant pas dans les trois situations décrites ci dessus.
- APGAR à 5 minutes ;
- le pH artériel ou les lactates à la naissance ;
- réalisation d'une réanimation à la naissance ;
- transfert en réanimation ou en néonatalogie immédiat ou au cours du séjour en suites de couche. Chaque motif de transfert a été répertorié.

## 2.2. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux d'accouchement par voie basse

Les critères de jugement secondaires étaient :

- l'échec de déclenchement défini comme une absence de mise en travail après un ou deux Propess® ou après 1, 2 ou 3 quarts de comprimés de Cytotec® 200µg : dilatation restant inférieure à 3 cm ;
- la durée de la phase de latence c'est à dire la durée entre la pose du Propess® ou du Cytotec® et le début du travail défini par une dilatation supérieure ou égale à 3 cm ;
- la durée du travail c'est à dire la durée entre le début du travail et l'accouchement. Les durées étaient exprimées en minutes.
- La morbidité maternelle définie par :
  - o les indications des césariennes (échec de déclenchement, altérations du rythme cardiaque fœtal, stagnation de la dilatation ou de la descente, autres) ;



- le taux d'extraction instrumentale ;
  - la présence d'une anomalie de la dynamique utérine (hypercinésie ou hypertonie) ayant nécessité l'administration d'un dérivé nitré, Risordan® ;
  - la réalisation d'actes médicaux ou chirurgicaux dans le cadre de saignements sub-physiologiques ou d'hémorragie de la délivrance avérée (pertes sanguines supérieures à 500mL) : réalisation d'une révision utérine, instauration d'un traitement par Nalador®, pose d'un ballonnet de Bakri®, transfusion, embolisation des artères utérines, geste vasculaire ou hystérectomie d'hémostase ;
  - les complications de la délivrance : rétention placentaire partielle ou totale associées à une révision utérine, atonie utérine, hémorragie seule (pertes sanguines > 500mL sans étiologie précisée), autre (plaies cervicale, épisiotomie hémorragique) ;
  - le nombre de ruptures utérines ;
  - le nombre de patientes transférées en réanimation ;
  - la survenue d'une infection génitale haute du post-partum immédiat ;
  - la durée d'hospitalisation en suites de couches c'est à dire la durée entre l'accouchement et la sortie d'hospitalisation ;
  - le nombre de décès.
- La morbidité fœtale définie par :
- la présence d'altérations du rythme cardiaque fœtal pendant le travail :
    - expliquées par la survenue d'une hypertonie ayant nécessité l'administration de dérivés nitrés ;
    - et/ou en lien avec la survenue d'une hypercinésie de fréquence (> 5 contractions utérines par 10 minutes) ;
    - et/ou ayant nécessité la réalisation de lactates au scalp ;
    - objectivées à la relecture de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal et n'entrant pas dans les trois situations décrites ci-dessus.
  - un score d'Apgar < à 7 à 5 min ;
  - une acidose fœtale : pH artériel ombilical < 7,15 et/ou des lactates > 5 mmol/L ;
  - une acidose fœtale sévère : pH artériel ombilical inférieur à 7 et/ou des lactates supérieurs à 8 mmol/L ;
  - la proportion de transfert en réanimation ou en néonatalogie ;
  - les indications de transferts en réanimation ou en néonatalogie : prématurité, détresse respiratoire transitoire ou permanente, inhalation méconiale, infection, autre ;
  - la survenue d'une infection néonatale précoce durant le séjour hospitalier de la mère définie par une augmentation de la Protéine C réactive (CRP) et l'isolement d'un germe sur les prélèvements périphériques (placenta, liquide gastrique...) ;
  - la proportion de mise en hypothermie ;
  - la survenue d'un décès néonatal.

Nous avons retenu un APGAR < 7 à 5 minutes puisqu'il s'agit du seuil à partir duquel des manœuvres de réanimation sont nécessaires (20).

Concernant le pH et les lactates, un pH inférieur à 7 et des lactates supérieurs à 8 mmol/L correspondent à une acidose sévère (21)(22) et un pH compris entre 7 et 7,15 et des lactates supérieurs à 5mmol/L à une acidose fœtale comme retrouvé dans la littérature (23)(24)(25).

### **2.3. Protocole de prise en charge des ruptures prématurées des membranes**

A l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant de Limoges, le diagnostic de rupture prématurée des membranes est réalisé soit cliniquement devant un tableau d'écoulement franc de liquide amniotique objectivé au cours de l'examen clinique, soit à la suite d'un examen au spéculum, soit à l'aide d'un test diagnostique tel que l'Actim®PROM ou l'Amniodiag®. Ces tests diagnostics permettent la détection de l'iGFBP-1 qui permet de confirmer la rupture dans les contextes cliniques plus douteux.

A partir de 35 semaines d'aménorrhée, le déclenchement est initié après 6 heures de rupture dans les cas où le prélèvement vaginal de fin de grossesse est positif au streptocoque B, ou après 12 heures de rupture dans les cas où le prélèvement vaginal de fin de grossesse est négatif au streptocoque B. Lorsque le PV était inconnu, il était considéré que la patiente avait un PV positif au Streptocoque B et était donc déclenchée à 6 heures de la RPM.

Les patientes étaient déclenchées, avant le mois d'octobre 2017, par un quart de comprimé de misoprostol ou Cytotec® 200 µg par voie vaginale soit 50µg à renouveler toutes les 6 heures en l'absence de modification cervicale suffisante (Bishop restant < 6). La posologie maximale administrée était de 150 µg soit trois quarts de comprimés.

A partir d'octobre 2017, depuis le retrait du Cytotec® de nos pratiques, les patientes sont déclenchées par dinoprostone 10 mg en tampon vaginal, Propess®, mis en place pour une durée de 24 heures. A l'issue de ces 24 heures et en l'absence de modification cervicale suffisante (Bishop < 6), il est administré un deuxième Propess®.

Les patientes ayant un col favorable (soit un Bishop ≥ 6) sont déclenchées par ocytocine.

En l'absence de modification cervicale suffisante après l'administration de 150 µg de misoprostol (un quart de comprimé de Cytotec® toutes les 6 heures renouvelable trois fois) ou après deux Propess® le déclenchement est poursuivi par ocytocine (Syntocinon®) : 5UI d'ocytocine diluées dans 49ml de sérum physiologique. Le débit est augmenté de 1,2mL/h toutes les 30 minutes jusqu'à l'obtention d'une dynamique utérine satisfaisante (maximum 12ml/h)

La couverture antibiotique était assurée par de l'érythromycine (1 gramme toutes les 12 heures) après 6 ou 12 heures de rupture en fonction de la positivité du PV au Streptocoque B jusqu'en 2016. Depuis 2016, les patientes sont mises sous amoxicilline 1g toutes les 8 heures suite à un changement de protocole au sein de notre maternité. Si le PV était inconnu, l'antibiothérapie était administrée après 6 heures de rupture.

Pendant le travail et en l'absence d'allergie, l'antibioprophylaxie est assurée par de l'amoxicilline (1 gramme toutes les 4 heures).

## **2.4. Méthode statistique**

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de patients (Propess® versus Cytotec®) ont été réalisées par des tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des conditions d'application du test.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests paramétriques de t de Student pour séries non appariées.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Le logiciel utilisé est JMP 14.2.0 de SAS institute

### 3. Résultats

Neuf cent quatre patientes ont été incluses dans l'étude, deux cent quarante huit dans le groupe Propess® et six cent cinquante six dans le groupe Cytotec®. Les caractéristiques des patientes sont répertoriées dans le **tableau 1**

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes

	<i>Propess®</i> N= 248 Moy +/- DS n (%)	<i>Cytotec®</i> N=656 Moy +/- DS n (%)	<i>p</i>
<b>Âge</b>	<b>30,33 +/- 0,38</b>	<b>29,43 +/-0,22</b>	<b>0,0332</b>
≥ 40 ans	8 (3,23)	21 (3,20)	0,98
<b>Parité</b>	<b>1,58 +/- 0,06</b>	<b>1,48 +/- 0,04</b>	<b>0,160</b>
Primiparité	161 (64,9)	453 (69,1)	0,23
Multiparité (≥2 enfants)	87 (35,08)	203 (30,95)	0,23
<b>IMC</b>	<b>24,6 +/- 0,33</b>	<b>24,15 +/-0,20</b>	<b>0,215</b>
<b>Terme à la rupture</b>	<b>39,28 +/-0,11</b>	<b>39,22 +/- 0,06</b>	<b>0,609</b>
<b>PV strepto B+</b>	<b>35 (14,1)</b>	<b>92 (14,0)</b>	<b>0,147</b>

La moyenne d'âge dans le groupe Cytotec® est de 29,43 ans IC95 [28,99 - 29,87]. Dans le groupe Propess®, la moyenne d'âge est de 30,33 ans IC95 [29,63 – 31,05]. La différence d'âge reste cependant très faible avec des intervalles de confiance communs. De plus nos deux groupes sont comparables pour la tranche d'âge des patientes de 40 ans et plus. Cette variable n'aura pas de conséquences sur nos critères de jugement. Il n'existe pas de différence statistiquement significative pour les autres critères.

Ainsi, nos deux groupes étant également comparables sur les autres critères reconnus comme influençant le mode d'accouchement : parité, terme, IMC : ceux-ci n'auront également pas d'influence sur nos critères de jugement.

Le **tableau 2** rassemble les caractéristiques des nouveau-nés ainsi que les critères de morbidité foetale

Tableau 2 : Caractéristiques des nouveaux nés et morbidité néonatale

	<i>Propess®</i> N= 248 Moy +/- DS n (%)	<i>Cytotec®</i> N=656 Moy +/- DS n (%)	<i>p</i>
<b>Poids de naissance (g)</b>	3140,97 +/-29,35	3165,19+/- 17,71	0,476
<b>Apgar &lt; 7 à 5 min</b>	3 (1,2)	8 (1,2)	NS
<b>Nombre de Transfert</b>	23 (9,27)	46 (6,86)	NS
<b>Infection materno-foetale</b>			
Suspicion d'infection materno-foetale	1 (0,4)	7 (1,0)	NS
Infection materno-foetale confirmée	0 (0)	2 (0,30)	NS
	<i>Propess®</i> N=238	<i>Cytotec®</i> N= 639	
<b>Acidose foetale : (pH&lt;7,15 et/ou lactates&gt;5mmol/L)</b>	81 (34,03)	135 (21,12)	<b>0,0007</b>
<b>Acidose foetale sévère : (pH&lt;7 et/ou lactates&gt;8mmol/L)</b>	13 (5,46)	20 (3,13)	0,11

Il n'existe pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les poids de naissance dans les deux groupes. Il n'existait pas non plus de différence de morbidité néonatale concernant l'APGAR<7 à 5 min.

Si on définit l'acidose foetale comme la survenue d'un pH< 7,15 et/ou des lactates> 5mmol/L on retrouve une augmentation significative du taux d'acidose foetale dans le groupe Propess® par rapport au groupe Cytotec® de façon significative, p = 0,0007. Il n'existe pas de différence significative concernant les acidoses sévères.

Il existe 3% (n=27) des enfants pour lesquels nous n'avons ni pH ni lactates, 10 dans le groupe Propess®, 17 dans le groupe Cytotec®.

Dans notre établissement, les lactates à la naissance étaient initialement réalisés en l'absence de pH mais depuis quelques années ils sont réalisés de façon systématique. Ainsi, dans certaines situations cliniques, le pH peut être normal avec des lactates pathologiques.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant le nombre de transfert des nouveau-nés en réanimation ou en néonatalogie dans les deux groupes ou encore dans

le nombre de suspicion d'infection materno-fœtale, ou le nombre d'infections materno-fœtales avérées.

Aucun nouveau-né n'a été mis en hypothermie et il n'a pas été recensé de décès néonatal à l'accouchement et dans le post-partum immédiat.

### **Mode d'accouchement**

**Le tableau 3** représente l'ensemble des résultats concernant notre critère de jugement principal et précise également les différentes indications des césariennes

Tableau 3: Mode d'accouchement et indications de césariennes

	<i>Propess®</i> N= 248 Moy +/- DS n (%)	<i>Cytotec®</i> N=656 Moy +/- DS n (%)	<i>p</i>
<b>Mode d'accouchement</b>			<b>0,016</b>
Césarienne	28 (11,3)	116 (17,7)	
Voie basse (eutocique + instrumentale)	220 (88,7)	540 (82,3)	
<b>Accouchement par voie basse</b>			
Eutocique	177 (71,4)	406 (61,9)	<b>0,007</b>
Voie basse instrumentale	43 (17,34)	134 (20,4)	0,29
<b>Motifs de césarienne</b>			NS
ARCF	14 (50)	76 (65,5)	<b>0,005</b>
Echec de déclenchement	4 (14,29)	6 (5,17)	NS
Stagnation de la dilatation	5 (17,86)	21 (18,1)	NS
Stagnation de la descente	5 (3,52)	9 (7,76)	NS
Autre (procidence, hémorragies...)	0 (0)	4 (3,45)	NS

Le taux d'accouchement par voie basse dans le groupe Propess® est significativement plus élevé que dans le groupe Cytotec® avec  $p = 0,016$ .

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le taux d'extraction instrumentale.

Par ailleurs concernant les indications de césariennes, il existe une différence statistiquement significative pour les anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) avec une augmentation du taux de césariennes pour ARCF dans le groupe Cytotec® avec  $p = 0,005$ .

De ce fait nous avons réalisé une analyse en sous-groupe comparant la survenue d'une acidose fœtale (pH et/ou lactates) chez les patientes césarisées pour ARCF : il y avait 2

enfants soit 15,38 % en acidose dans le groupe Propess® contre 15 enfants dans le groupe Cytotec® soit 20,0 %. Il n'existe pas de différence statistiquement significative avec  $p= 0,69$ .

### **Analyse en sous-groupe chez les patientes déclenchées à moins de 37 SA**

Le **tableau 4** compare le mode d'accouchement chez les patientes ayant été déclenchées à moins de 37 SA.

Tableau 4 : Comparaison du mode d'accouchement :

	<i>Propess®</i> N= 31 Moy +/- DS n (%)	<i>Cytotec®</i> N=61 Moy +/- DS n (%)	<i>p</i>
<b>Voie basse</b>	28 (90,32)	56 (91,80)	0,81
<b>Césarienne</b>	3 (9,68)	5 (8,20)	

Chez les patientes déclenchées avant 37 SA, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant le mode d'accouchement.

### **Phase de latence / durée du travail :**

Le **tableau 5** synthétise les durées avant mise en travail ainsi que les durées du travail dans nos deux groupes à effectif complet.

Tableau 5 : Comparaison de la phase de latence et de la durée du travail :

	<i>Propess®</i> N= 248 Moy +/- DS n (%)	<i>Cytotec®</i> N=656 Moy +/- DS n (%)	<i>p</i>
<b>Phase de latence (min)</b>	718,29 +/- 29,32	436,69 +/- 18,12	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Durée du travail (min)</b>	381,4 +/- 13,26	333,67 +/- 8,21	<b>0,0023</b>

#### ➤ Phase de latence :

Dans le groupe Propess®, la durée de la phase de latence était de 718,29 minutes, IC95 [660,74 – 775,84] et dans le groupe Cytotec® elle était de 436,69 minutes IC95 [410,76 – 462,62],  $p < 0,001$ . Ainsi, les patientes déclenchées par Cytotec® se mettent en travail significativement plus rapidement que dans le groupe Propess®.

➤ Durée du travail :

La durée du travail dans le groupe Propess® était de 381,4 minutes IC95 [352,96 – 409,83] contre 333,67 minutes IC95 [317,56 – 349,79] avec  $p = 0,0023$ . Les patientes déclenchées par Cytotec® accouchent donc 48 minutes plus tôt que celles déclenchées par Propess®, ce qui fait une différence significative entre les deux groupes.

**Altérations du rythme cardiaque fœtal pendant le travail**

Le **tableau 6** répertorie les altérations du rythme retrouvées dans nos deux groupes, notamment celles en lien avec une anomalie de la dynamique utérine ou ayant nécessité une surveillance fœtale par des lactates au scalp.

Tableau 6 : Altérations du rythme cardiaque fœtal pendant le travail :

	<i>Propess®</i> <i>N = 248</i> <i>Moy +/- DS</i> <i>n (%)</i>	<i>Cytotec®</i> <i>N=656</i> <i>Moy + /- DS</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>
<b>ARCF</b>	<b>73 (29,44)</b>	<b>229 (34,91)</b>	<b>0,058</b>
Hypercinésie/hypertonie/lactates	39 (15,73)	116 (17,68)	NS
➤ Hypercinésie	8 (20,5)	30 (25,86)	0,45
➤ Hypertonie	16 (41,0)	26 (22,41)	<b>0,025</b>
➤ Lactates	15 (38,5)	60 (51,72)	0,29
Autre	34 (13,71)	113 (17,23)	NS

La mention « autre » correspond aux altérations du rythme cardiaque fœtal objectivées à la relecture des monitorings et ne correspondant pas à une hypertonie, une hypercinésie ou ayant nécessité la réalisation de lactates au scalp.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à la survenue d'altérations du rythme cardiaque fœtal pendant le travail. Cependant ces résultats sont à la limite de la significativité avec un  $p = 0,058$ .

Il existe plus d'hypercinésies dans le groupe Cytotec® que dans le groupe Propess® de manière non significative avec  $p = 0,45$  et plus d'hypertonie de façon significative dans le groupe Propess®,  $p = 0,025$ .



## Morbidité maternelle

Toutes nos patientes déclenchées n'ont pas eu la même posologie de Cytotec® ou de Propess®. Ainsi le **tableau 7** étudie le mode d'accouchement en fonction de la posologie de chaque molécule.

Tableau 7 : Posologies du Propess® et du Cytotec® et mode d'accouchement :

	<i>Propess®</i> N = 248 Moy +/- DS n (%)	<i>Cytotec®</i> N=656 Moy +/- DS n (%)	<i>p</i>
<b>1</b>	<b>227 (91,53)</b>	<b>567 (86,43)</b>	
Voie basse	202 (88,98)	471 (83,07)	0,26
Césarienne	25 (11,01)	96 (16,9)	0,11
<b>2 ou plus</b>	<b>21 (8,47)</b>	<b>89 (13,57)</b>	
VB	18 (85,7)	69 (77,52)	0,17
Césarienne	3 (14,28)	20 (22)	0,12

Dans le groupe Propess®, le chiffre « 1 » correspond à l'administration d'un tampon de dinoprostone 10 mg et la mention « 2 ou plus » à l'administration de 2 tampons voire 3 tampons dans les cas exceptionnels de perte d'un tampon par la patiente.

Dans le groupe Cytotec® le chiffre « 1 » correspond à l'administration d'un quart de comprimé de Cytotec® 200 µg soit 50 µg et la mention « 2 ou plus » à l'administration de 2 ou 3 quarts de comprimés de Cytotec® 200 µg.

Il n'existe pas de différence significative dans la voie d'accouchement en fonction de la posologie de Cytotec® ou de Propess®.

Le **tableau 8** met en évidence les anomalies de la délivrance entre les deux groupes.

Tableau 8 : Anomalies de la délivrance :

	<i>Propess</i> N= 248 Moy + /- DS n (%)	<i>Cytotec</i> N=656 Moy + /- DS n (%)	<i>p</i>
<b>Hémorragie de la délivrance</b>	7 (2,85)	24 (3,89)	0,55
<b>Actes de la délivrance</b>	28 (11,3)	87 (13,3)	NS
Révision utérine	26 (10,5)	79 (12,0)	NS
Nalador®	1 (0,40)	7 (1,07)	NS
Ballonnet de Bakri	0 (0)	2 (0,30)	NS
Embolisation	0 (0)	1 (0,15)	NS
Transfusion sanguine	3 (1,20)	11 (1,68)	NS
<b>Complications de la délivrance</b>			
Rétention placentaire	17 (6,85)	48 (7,32)	NS
Atonie utérine	5 (2,02)	18 (2,74)	NS
Hémorragie seule	2 (0,81)	0 (0)	NS
Autre (plaie cervicale..)	4 (1,61)	7 (1,07)	NS

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative concernant les hémorragies de la délivrance. Il n'existe pas non plus de différence significative entre les actes réalisés dans un contexte de complications de la délivrance qu'elles soient ou non associées à une hémorragie. Dans notre série, il n'a pas été recensé de geste vasculaire ou d'hystérectomie d'hémostase.

Dans le post partum, il a été retrouvé une infection maternelle dans le groupe Propess® soit 0,40% et 6 patientes infectées dans le groupe Cytotec® soit 0,91%,  $p = 0,4$ . Il n'existe donc pas de différence significative en terme d'infection maternelle entre les deux groupes tout en sachant que ce résultat est difficilement interprétable du fait d'un manque d'effectif. L'argument renforçant l'absence de différence entre les deux groupes est qu'il y a eu un changement d'antibiothérapie en 2016. L'amoxicilline a été utilisée à partir de 2016 dans notre service et s'avère plus efficace que l'érythromycine sur le Streptocoque B (moins de résistances naturelles et induites). Les patientes déclenchées par Propess® étaient toutes sous amoxicilline (sauf allergies) donc avec une couverture antibiotique plus optimale.

Concernant la durée d'hospitalisation dans le post-partum, dans le groupe Propess® elle était de **4,13 jours** IC95 [3,993 – 4,266] alors que dans le groupe Cytotec® elle était de **4,35 jours** IC95 [4,271 – 4,438] **p = 0,006**. Les patientes déclenchées par Cytotec® restent statistiquement plus longtemps hospitalisées que les patientes déclenchées par Propess®.

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de cas de rupture utérine, de transfert maternel en réanimation ou encore de décès maternel.

## 4. Discussion

---

La prise en charge des ruptures prématurées des membranes a beaucoup évolué ces dernières années et les pratiques actuelles restent très peu homogènes.

En effet dans les années 70 certaines études montraient qu'il existait un intérêt au déclenchement précoce des ruptures prématurées des membranes dans l'objectif de diminuer le temps de latence et d'ainsi diminuer la morbi-mortalité materno-fœtale sans augmenter le risque de césarienne (4)(26).

Les premières molécules étudiées dans le déclenchement des ruptures prématurées des membranes étaient l'ocytocine et les prostaglandines E2 (3)(27). Le misoprostol a beaucoup été étudié au regard de l'absence d'AMM de la molécule dans cette indication. Il a fréquemment été comparé à l'ocytocine et à des placebos. L'ensemble des études concluait que le misoprostol n'augmentait pas les taux de césarienne ou la morbidité maternelle et fœtale (1)(28)(29)(30).

Cependant peu d'études ont comparé l'utilisation du misoprostol et des prostaglandines E2 dans le déclenchement des ruptures prématurées des membranes.

En 2002, une étude randomisée par Frohn et al portant sur 109 patientes, comparait l'administration de misoprostol 50 µg par voie vaginale versus prostaglandine E2 gel au niveau vaginal à raison de 2,5 mg toutes les 6 heures. Il a été mis en évidence que la durée entre la pose du médicament et l'accouchement était significativement plus courte dans le groupe misoprostol que dans le groupe prostaglandine E2 (16,4 versus 22 heures). Le taux d'accouchement dans les 12 heures après la prise du médicament était plus élevé dans le groupe misoprostol (41% versus 16 %). Il était constaté qu'il y avait plus d'hypercinésie de fréquence ( $p=0,02$ ) et d'hypertonie ( $p=0,02$ ) dans le groupe misoprostol. Il n'existait pas de différence significative dans le mode d'accouchement et dans les indications de césarienne. Les césariennes étaient réalisées majoritairement pour des ARCF : 24 césariennes au total dans chaque groupe avec 5 (9%) et 6 (11%) césariennes réalisées respectivement dans le groupe misoprostol et prostaglandine E2 pour ARCF. Il n'existait pas de différence significative pour la morbidité maternelle et fœtale (31).

Ayad et al, a publié une étude prospective randomisée en 2002 à propos de 238 patientes qui comparait l'administration de 50 µg de misoprostol en intra-vaginal versus 0,5 mg de prostaglandine E2 en gel. Il était retrouvé que la durée de la phase de latence était significativement plus faible dans le groupe misoprostol (14,2 versus 20,5 heures,  $p = 0,0005$ ). Il était également mis en évidence un taux plus élevé d'hypercinésie de fréquence dans le groupe misoprostol (29% versus 8%,  $p = 0,0002$ ). Concernant le mode d'accouchement, le taux de césarienne était de 28% dans le groupe misoprostol contre 18% dans le groupe prostaglandine avec un  $p= 0,054$ , à la limite de la significativité. Il n'existait pas de différence sur la morbidité fœtale(32).

L'étude prospective randomisée parue en 2011 de Chaudhuri et al à propos de 212 patientes visait à comparer le déclenchement par 25 µg de misoprostol toutes les 4 heures et par 0,5

mg de PGE2 toutes les 6 heures chez des patientes ayant présenté une RPM à plus de 37 SA. L'administration était vaginale pour les deux molécules. Il n'a pas été retrouvé de différence de durée entre le déclenchement et l'accouchement entre les deux groupes, cependant la durée du travail était significativement plus courte dans le groupe PGE2 (4,73 heures versus 2,82,  $p=0,001$ ) ce qui est discordant par rapport à la littérature. Concernant le mode d'accouchement il n'existait pas de différence entre les deux groupes dans le taux de césarienne (9,52% et 18,5% dans le groupe misoprostol et PGE2,  $p=0,10$ ) mais il y avait plus d'extractions instrumentales dans le groupe misoprostol de façon significative ( $p=0,011$ ). Il était retrouvé un APGAR à 1 minute plus bas de façon significative dans le groupe misoprostol ( $p=0,036$ ). Par ailleurs il n'existait pas de différence dans les deux groupes en terme de morbidité maternelle ou fœtale (10).

Une autre étude randomisée de Nagpal et al, sur un plus petit effectif ( $n= 61$ ) comparait l'administration de 50  $\mu\text{g}$  de misoprostol par voie orale et 0,5mg de PGE2 gel en intracervical. Il était retrouvé une durée entre l'induction et l'accouchement significativement plus courte dans le groupe misoprostol (615 min vs 1070 min;  $p<0,001$ ), un taux d'accouchement par voie basse à 12 heures plus élevé dans le groupe misoprostol par rapport au groupe PGE2 (64,5 % versus 16,7% respectivement  $p<0,001$ ). Il n'existait cependant pas de différence sur le taux de césarienne, la survenue d'hypercinésie ou d'hypertonie et sur la morbidité fœtale (33).

Abraham et al en 2014 a publié une étude rétrospective à propos de 98 patientes comparant l'utilisation de la dinoprostone vaginale au misoprostol par voie vaginale pour le déclenchement des ruptures prématurées des membranes. La dinoprostone 10 mg était administrée sur 12 heures et le misoprostol était administré à une posologie de 25  $\mu\text{g}$  toutes les 4 heures avec un maximum de 6 doses. Il a été retrouvé dans cette étude que la durée entre l'heure de la pose du médicament et le début du travail était significativement plus courte dans le groupe misoprostol que dinoprostone (7 versus 11 heures,  $p< 0,001$ ). La durée entre la pose du médicament et l'accouchement était également significativement plus courte dans le groupe misoprostol (13,5 versus 19 heures,  $p<0,001$ ). Le taux d'accouchement par voie basse à 12 et 24 heures était statistiquement plus élevé dans le groupe misoprostol avec un taux de 41,7% et 88,4% respectivement. Dans le groupe dinoprostone il était de 20,8 % et 58% à 12 et 24 heures,  $p<0,001$ . Le taux de césarienne était plus élevé dans le groupe dinoprostone sans que le résultat ne soit significatif  $p=0,07$ . Il n'existait par ailleurs pas de différence significative en terme de morbi-mortalité maternelle et fœtale entre les deux groupes. Cependant cette étude est rétrospective et concerne un effectif restreint (34).

Une méta-analyse de Zhang et al, parue en 2015 étudiait le déclenchement des patientes à plus de 34 semaines d'aménorrhée ayant présenté une rupture prématurée des membranes. Cette étude comparait le déclenchement par misoprostol et prostaglandine E2 chez 615 patientes. Cette méta-analyse regroupait 4 études dont la plupart ont été décrites ci-dessus. Il n'existait pas de différence de durée entre le déclenchement et l'accouchement, le mode d'accouchement, le taux de transfert des nouveau-nés en néonatalogie entre les deux groupes. Par contre il existait plus d'hypercinésies de fréquence de façon significative dans le groupe misoprostol ( OR 4,84 ; 95% CI 2,46-9,54) (11).

Une autre étude prospective randomisée parue en 2019 par De Bonrosto Torralba et al à propos de 198 patientes comparait l'administration de 25 µg de misoprostol toutes les quatre heures et 10mg de dinoprostone par voie vaginale dans le déclenchement des patientes à terme. Cependant celle-ci ne concernait pas le cas des ruptures prématurées des membranes. Il n'existait pas de différence dans le taux d'accouchement par voie basse dans les deux groupes à 24 heures avec un taux de césarienne comparable. Il n'existait pas d'autres différences en terme de morbidité maternelle ou fœtale (35).

Notre étude, bien que rétrospective est l'étude présentant le plus fort effectif parmi les études publiées à ce jour. Elle retrouve un taux d'accouchement par voie basse statistiquement plus élevé dans le groupe des patientes déclenchées par Propess® par rapport au groupe Cytotec® (88,7% versus 82,3 %, p = 0,016). Il n'a jamais été retrouvé d'augmentation du taux d'accouchement par voie basse dans la littérature avec les prostaglandines en comparaison au misoprostol excepté dans l'étude d'Ayad et al qui retrouvait une différence à la limite de la significativité (32).

Cependant le taux de césarienne dans le groupe Cytotec® est de 17,7 % dans notre étude ce qui correspond à notre taux moyen de césarienne à la maternité de Limoges. Ce taux est inférieur à la moyenne nationale publiée par l'Institut National de santé et de Recherche Médicale (INSERM) en 2016 qui est de 20,4 % (36).

Ce taux de césarienne pourrait s'expliquer par un travail plus rapide donc plus à risque de survenue d'altérations du rythme cardiaque fœtal en lien avec des troubles de la dynamique utérine. On retrouve en effet un surrisque, malgré le manque de significativité, de survenue d'une hypercinésie de fréquence dans le groupe Cytotec® alors que l'hypertonie est significativement plus retrouvée dans le groupe Propess® mais les anomalies de la dynamique utérine peuvent être, là, réversibles à l'ablation du tampon.

Ceci se confirme quand nous étudions les indications de césarienne. Il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes avec un nombre plus élevé de césariennes pour ARCF dans le groupe Cytotec® par rapport au groupe Propess® (65,5% versus 50%, p=0,005) sans incidence sur la survenue d'acidose fœtale à la naissance dans le sous-groupe des fœtus nés par césarienne.

La notion de trouble de la dynamique utérine pour le misoprostol et donc une augmentation du risque d'ARCF est largement retrouvée dans la littérature.

Une étude récente comparant le misoprostol à l'ocytocine pour le déclenchement des ruptures prématurées des membranes est parue en février 2018 et réalisée par Pourali et al. (1). Cette étude randomisée concernait 270 patientes et comparait l'administration d'ocytocine en intraveineux et l'administration de 25 µg de misoprostol en sublingual toutes les quatre heures. Pour les patientes déclenchées par misoprostol, une hypercinésie de fréquence était retrouvée dans 14,2 % des cas, une hypertonie dans 4,2% et des altérations du rythme en lien avec une hypercinésie ou une hypertonie dans 10% des cas. Dans le groupe ocytocine les moyennes étaient de 5,8 %, 4,2% et 8,2% respectivement. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative. Le taux de césarienne était le même dans les deux groupes. Cependant il existait une différence significative dans

les indications de césarienne : dans le groupe misoprostol, les patientes étaient césarisées pour ARCF (70,8%), stagnation de la descente (25%) et stagnation de la dilatation (4,2%). Dans le groupe ocytocine les indications étaient les ARCF (54,2%), les échecs de déclenchement (20,8%) la stagnation de la dilatation (16,7%) et la stagnation de la descente (8,3%)  $p = 0,022$ . Ceci est corrélé à notre étude. Dans cette étude, le score d'APGAR à 5 min était significativement plus haut dans le groupe misoprostol par rapport au groupe ocytocine ( $9.75 \pm 0.58$  et  $9.27 \pm 0.66$  respectivement,  $p=0,025$ ). D'autres études mettent également en évidence une hypercinésie de fréquence augmentée dans le groupe misoprostol (37)(38)(39).

Nous avons également réalisé dans notre étude une analyse en sous-groupe pour les patientes déclenchées entre 35 et 37 SA. Nous ne mettons pas en évidence de différence significative dans le mode d'accouchement. Dans la revue de la littérature, aucune étude n'a décrit ce sous-groupe.

Par ailleurs, il existe dans notre étude une durée de latence plus courte dans le groupe Cytotec® que dans le groupe Propess® (718,29 min versus 436,69 min,  $p<0,001$ ) ce qui est confirmé par la littérature étudiée (1)(28)(29). Il en est de même pour la durée du travail qui est significativement moins longue dans le groupe Cytotec® (381.4 versus 333,67min,  $p=0,0023$ ).

Dans notre étude il n'existe pas d'autre différence statistiquement significative entre les deux groupes en terme de morbidité maternelle notamment dans la survenue d'hémorragie de la délivrance ou de complication de la délivrance, de chorio-amnionite dans le post partum immédiat.

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence dans la morbidité néonatale pour le taux de transfert ou la survenue d'infection materno-fœtale.

Nous avons étudié les ARCF qui étaient secondaires à des anomalies de la dynamique utérine et les ARCF ayant nécessitées la réalisation de lactates au scalp. Nous avons aussi retenu les ARCF à la relecture de chaque monitoring pour toutes les patientes. Il y avait plus d'ARCF dans le groupe Cytotec® par rapport au groupe Propess® avec un  $p$  à 0,058 à la limite de la significativité. Cependant ceci est difficilement interprétable devant le biais de relecture des monitorings (variabilité inter et intra-observateur) et dans la mesure où celle-ci n'a été réalisée que par une seule et même personne. Les ARCF dans le groupe misoprostol ont aussi été mentionnés dans la littérature, notamment dans les indications de césarienne mais aussi secondairement à la survenue d'anomalie de la dynamique utérine (1).

Par contre et de façon statistiquement significative nous avons mis en évidence plus d'acidoses fœtales définies par un pH artériel  $< 7,15$  et des lactates  $> 5\text{mmol/L}$  chez l'ensemble des nouveaux-nés de notre étude dans le groupe Propess® par rapport au groupe Cytotec® ce qui n'est pas retrouvé dans la littérature. La survenue d'une hypoxie fœtale modérée pourrait être expliquée dans le groupe Propess® par une durée de travail plus longue. Nous n'avons cependant pas mis en évidence de différence entre les deux

groupes dans la survenue d'acidose sévère, délétère pour le nouveau-né ( $p=0,11$ ). Les définitions de l'acidose foetale dans la littérature sont très hétérogènes sauf pour l'acidose foetale sévère pour laquelle le seuil est régulièrement défini comme un pH artériel  $<7$ . (22)(23)(25)(40). Nous avons également étudié le score d'APGAR à la naissance qui est un critère de morbidité foetale lorsqu'il est inférieur à 7 à 5 min. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes. Ceci est corrélé à toutes les études de la littérature comparant le misoprostol et les prostaglandines (10)(11)(31)(32)(33)(34).

D'autre part nous retrouvons une durée de séjour dans le groupe de nos patientes déclenchées par Cytotec® (4,35 jours IC95 [4,271 – 4,438]) significativement plus longue que dans le groupe Propess® (4,13 jours IC95 [3,993 – 4,266]),  $p = 0,006$ . Ceci s'explique par le taux de césarienne plus élevé dans le groupe Cytotec® donc associé à une durée d'hospitalisation plus longue. Aucune étude dans la littérature n'a mis en évidence cette différence.

Nous n'avons pas constaté de différence dans le mode d'accouchement en fonction de la posologie du Cytotec® ou du Propess® administrés.

Sur les différentes études que nous avons décrites nous constatons une hétérogénéité dans voie d'administration et dans la posologie du misoprostol (30).

Deux méta-analyses étudiaient l'administration orale (41) et vaginale (42) du misoprostol sans pourtant conclure entre la voie d'administration la plus efficace sur le taux d'accouchement par voie basse et celle limitant au maximum les effets secondaires.

Concernant la pharmacocinétique du misoprostol (43), par voie vaginale, la molécule est détectée plus longtemps dans le sang par rapport à la voie orale. Il en est de même pour la voie rectale sauf que les concentrations plasmatiques à 240 minutes sont plus faibles que par voie vaginale. Par voie orale, le misoprostol a un pic plasmatique significativement supérieur initialement, cependant la durée de détection du misoprostol à des concentrations maximales est plus faible que dans le groupe misoprostol par voie vaginale ou rectale.(44)(45). Ainsi la fréquence d'administration du misoprostol par voie vaginale peut être plus faible. La voie sub-linguale permettrait d'obtenir un pic plasmatique initial de misoprostol encore plus élevé que par voie orale (43).

L'ACOG recommande l'administration de 25 $\mu$ g de misoprostol en intra-vaginal toutes les 3 à 6 heures pour le déclenchement des patientes à terme sur col défavorable (46).

Le misoprostol malgré son utilisation ancienne n'a obtenu l'AMM qu'en 2018 avec la molécule Angusta® 25  $\mu$ g sans qu'aucune étude n'ait encore prouvé son efficacité, son innocuité et son mode d'utilisation.

En France, l'HAS stipule: « *ANGUSTA® 25  $\mu$ g, par voie orale, a l'AMM dans le déclenchement du travail. La posologie est de 25  $\mu$ g toutes les 2 h ou de 50  $\mu$ g toutes les 4 heures. La dose maximale est de 200 microgrammes pour 24 h.*

*Aucune des études concernant le misoprostol n'a spécifiquement étudié ANGUSTA 25  $\mu$ g. Elles ont été réalisées avec la spécialité CYTOTEC à différentes doses. La bioéquivalence entre ces deux médicaments n'a pas été démontrée.*



*Les données de la littérature suggèrent une efficacité du misoprostol administré par voie orale sur la réduction du nombre de césarienne ou sur la réduction du nombre d'accouchements par voie basse non obtenus dans les 24 heures.*

*Cependant les schémas d'administration de misoprostol (dont certains sont hors AMM) utilisés dans les données de la littérature retenue, parmi lesquels aucun ne correspond aux dosages figurant dans l'AMM d'Angusta® ne permettent pas de situer cette spécialité par rapport à ses comparateurs sur le plan de l'efficacité et de la sécurité »(47).*

L'ensemble des données de la littérature montre que l'utilisation du misoprostol n'augmente pas la morbidité maternelle et fœtale à l'exception de notre étude qui retrouve un taux de césarienne augmenté avec une utilisation répétée de 50µg de misoprostol par voie vaginale.

Cependant, l'un des biais de notre étude est que le comprimé de Cytotec® devait être scindé manuellement en quatre (sur un comprimé non prévu à cet effet) ce qui rend la posologie réellement administrée très aléatoire avec une grande variabilité entre les soignants dans la section du comprimé et en fonction de la situation clinique. Ceci correspond à un biais de mesure. Il est ainsi légitime de penser que le fait d'utiliser une posologie plus faible (25 µg versus 50µg), pourrait diminuer le risque d'hypercinésie de fréquence ou d'hypertonie (comme montré dans une revue de la littérature (48)) et ainsi diminuer le taux de césarienne retrouvé dans notre étude en lien avec les altérations du rythme cardiaque fœtal. L'administration de misoprostol par voie orale et non vaginale (taux résiduels inférieurs) permettrait également de limiter le risque d'altérations du rythme cardiaque fœtal une fois le travail commencé.

Notre étude, de grande envergure par rapport aux autres études publiées à ce jour présente des biais notamment par le fait qu'elle soit rétrospective, qu'elle compare deux molécules utilisées sur deux périodes différentes, et que les posologies de misoprostol administrées soient incertaines. Il serait donc nécessaire de standardiser la posologie et la voie d'administration de la molécule de misoprostol dans une étude prospective comparative randomisée à plus haut niveau de preuve.

## Conclusion

---

Notre étude met en évidence une augmentation significative du risque de césarienne en cas de déclenchement des ruptures prématurées des membranes sur col défavorable après 35 semaines d'aménorrhée lors de l'utilisation de 50 µg de misoprostol à doses répétées par voie vaginale en comparaison à l'utilisation de 10 mg de dinoprostone vaginale. Ceci peut être expliqué par des altérations du rythme cardiaque fœtal et des anomalies de la dynamique utérine.

Nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation de risque à l'utilisation de l'une ou de l'autre des molécules, en terme de morbidité fœtale ou maternelle.

Les résultats de notre étude méritent d'être confirmés par une étude prospective, comparative, randomisée rendue possible par l'AMM récente d'Angusta® (misoprostol 25ug).

## Références bibliographiques

---

1. Pourali L, Saghafi N, Eslami Hasan Abadi S, Tara F, Vatanchi AM, Motamedi E. Induction of labour in term premature rupture of membranes; oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. févr 2018;38(2):167-71.
2. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, et al. [Preterm premature rupture of membranes: CNGOF Guidelines for clinical practice - Short version]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2 nov 2018;
3. Carbonne B, Goffinet F, Cabrol D. [Vaginal administration prostaglandin E2 in premature ruptured membranes at term with an unfavorable cervix]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1996;25(8):783-91.
4. Hauth JC, Cunningham FG, Whalley PJ. Early labor initiation with oral PGE2 after premature rupture of the membranes at term. *Obstet Gynecol*. mai 1977;49(5):523-6.
5. Declenchement artificiel du travail a partir de 37 semaines d'amenorrhée. *Rev Sage-Femme*. févr 2009;8(1):53-6.
6. Nisand I. Experts du groupe de travail : :5. [http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/RPM\\_1999.pdf](http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/RPM_1999.pdf)
7. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*. janv 2018;131(1):e1-14.
8. Induction of labour Evidence Update July 2013. 2013;18. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70/evidence/evidence-update-241867261>
9. Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol*. sept 1997;177(3):612-8.
10. Chaudhuri S, Mitra SN, Banerjee PK, Biswas PK, Bhattacharyya S. Comparison of vaginal misoprostol tablets and prostaglandin E2 gel for the induction of labor in premature rupture of membranes at term: a randomized comparative trial. *J Obstet Gynaecol Res*. nov 2011;37(11):1564-71.
11. Zhang Y, Wang J, Yu Y, Xie C, Xiao M, Ren L. Misoprostol versus prostaglandin E2 gel for labor induction in premature rupture of membranes after 34 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. sept 2015;130(3):214-8.
12. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227000.htm>
13. Aubert J, Bejan-Angoulvant T, Jonville-Bera A-P. Pharmacologie du misoprostol (données pharmacocinétiques, tolérance et effets tératogènes). /data/revues/03682315/v43i2/S0368231513003542/ [Internet]. 18 févr 2014 [cité 26 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/871750>
14. Cytotec (misoprostol): arrêt de commercialisation à compter du 1er mars 2018 - Communiqué - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de

santé [Internet]. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communiqué>

15. Blanchon L, Accoceberry M, Belville C, Delabaere A, Prat C, Lemery D, et al. Rupture des membranes: physiopathologie, diagnostic, conséquences et prise en charge. */data/revues/03682315/v42i2/S0368231513000045/* [Internet]. 25 mars 2013 [cité 20 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/795881>
16. Menon R, Fortunato SJ. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membranes. *J Soc Gynecol Investig.* oct 2004;11(7):427-37.
17. Pasquier J-C, Doret M. Les membranes fœtales : développement embryologique, structure et physiopathologie de la rupture prématurée avant terme. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2008;37(6):579-88.
18. Elovitz MA, Mrinalini C. The use of progestational agents for preterm birth: lessons from a mouse model. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2006;195(4):1004-10.
19. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta.* 2016;42:59-73.
20. Papile LA. The Apgar score in the 21st century. *N Engl J Med.* 15 févr 2001;344(7):519-20.
21. Martí Gamboa S, Pascual Mancho J, Rodrigo Rodríguez M, Ruiz Sada J, Castán Mateo S. pH, base deficit or lactate. Which is better for predicting neonatal morbidity? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* oct 2017;30(19):2367-71.
22. Gjerris AC, Staer-Jensen J, Jørgensen JS, Bergholt T, Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juill 2008;139(1):16-20.
23. Tuuli MG, Stout MJ, Shanks A, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Umbilical cord arterial lactate compared with pH for predicting neonatal morbidity at term. *Obstet Gynecol.* oct 2014;124(4):756-61.
24. Shirey T, Pierre JS, Wirikelman J. Cord Lactate, pH, and Blood Gases from Healthy Neonates. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;41(1):15-9.
25. Allanson ER, Waqar T, White C, Tunçalp Ö, Dickinson JE. Umbilical lactate as a measure of acidosis and predictor of neonatal risk: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mars 2017;124(4):584-94.
26. Russell KP, Anderson GV. The aggressive management of ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1 avr 1962;83:930-7.
27. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *TERMPROM Study Group. N Engl J Med.* 18 avr 1996;334(16):1005-10.
28. Ngai SW, To WK, Lao T, Ho PC. Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor

rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol.* juin 1996;87(6):923-6.

29. Levy R, Vaisbuch E, Furman B, Brown D, Volach V, Hagay ZJ. Induction of labor with oral misoprostol for premature rupture of membranes at term in women with unfavorable cervix: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Perinat Med.* 2007;35(2):126-9.

30. Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, Case AS, Ramsey PS. Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* sept 2005;106(3):593-601.

31. Frohn WE, Simmons S, Carlan SJ. Prostaglandin E2 gel versus misoprostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks. *Obstet Gynecol.* févr 2002;99(2):206-10.

32. Ayad I a. A. Vaginal misoprostol in managing premature rupture of membranes. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* sept 2002;8(4-5):515-20.

33. Nagpal MB, Raghunandan C, Saili A. Oral misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel for active management of premature rupture of membranes at term. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* juill 2009;106(1):23-6.

34. Abraham C, Meirowitz N, Kohn N. Labor induction for premature rupture of membranes using vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert. *Am J Perinatol.* mars 2014;31(3):181-6.

35. De Bonrosto Torralba C, Tejero Cabrejas EL, Envid Lázaro BM, Franco Royo MJ, Roca Arquillué M, Campillos Maza JM. Low-dose vaginal misoprostol versus vaginal dinoprostone insert for induction of labor beyond 41st week: A randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 5 févr 2019;

36. La santé des mères et des nouveau-nés : premiers résultats de l'enquête nationale périnatale 2016 [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2017 [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/la-sante-des-meres-et-des-nouveau-nes-premiers-resultats-de-lenquete-nationale-perinatale-2016/29668/>

37. Sanchez-Ramos L, Chen AH, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol.* juin 1997;89(6):909-12.

38. Wing DA, Paul RH. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* juill 1998;179(1):94-9.

39. Khoury AN, Zhou QP, Gorenberg DM, Nies BM, Manley GE, Mecklenburg FE. A comparison of intermittent vaginal administration of two different doses of misoprostol suppositories with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med.* juin 2001;10(3):186-92.

40. Knutzen L, Anderson-Knight H, Svirko E, Impey L. Umbilical cord arterial base deficit and arterial pH as predictors of adverse outcomes among term neonates. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* juill 2018;142(1):66-70.

41. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 juin 2014;(6):CD001338.

42. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 oct 2010;(10):CD000941.
43. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2002;17(2):332-6.
44. Khan R-U, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol.* mai 2004;103(5 Pt 1):866-70.
45. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* juill 1997;90(1):88-92.
46. Wing DA, Gaffaney CAL. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol.* sept 2006;49(3):627-41.
47. Haute Autorité de Santé - ANGUSTA 25 µg (misoprostol), par voie orale, utérotonique [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2862078/fr/angusta-25-g-misoprostol-par-voie-orale-uterotonique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2862078/fr/angusta-25-g-misoprostol-par-voie-orale-uterotonique)
48. McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz A. Balancing the efficacy and safety of misoprostol: a meta-analysis comparing 25 versus 50 micrograms of intravaginal misoprostol for the induction of labour. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 mars 2015;122(4):468-76.

## **Serment d'Hippocrate**

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Modalités de déclenchement des ruptures prématurées des membranes à partir de 35 semaines d'aménorrhée sur col défavorable : quelle molécule utiliser ?

### Résultats d'une étude monocentrique, comparative, rétrospective à propos de 904 patientes

---

#### Résumé :

**Objectif :** L'objectif de notre étude est de comparer deux molécules dans le déclenchement des ruptures prématurées des membranes après 35 semaines d'aménorrhée sur col défavorable.

**Matériel et méthodes :** Etude rétrospective, monocentrique, comparative menée à l'Hôpital Mère et Enfant de Limoges, maternité de niveau III entre 2009 et 2018 et comparant l'utilisation de 50µg de misoprostol (Cytotec®) administré par voie vaginale toutes les 6 heures (maximum 150µg) et de 10 mg de dinoprostone (Propess®) en tampon vaginal sur 24heures (maximum deux tampons) en l'absence de modification cervicale suffisante. Nous avons étudié les modalités d'accouchement et la morbidité maternelle et fœtale pour les deux molécules.

**Résultats :** Nous avons inclus 904 patientes, 656 dans le groupe Cytotec®, 248 dans le groupe Propess®. Les deux groupes étaient comparables pour la parité, le terme d'accouchement, l'indice de masse corporelle. Nous avons mis en évidence un taux d'accouchement par voie basse significativement plus élevé dans le groupe Propess® (89% versus 82%,  $p=0,016$ ). Il existait plus de césariennes dans le groupe Cytotec® pour altérations du rythme cardiaque fœtal,  $p=0,005$ . Nous avons retrouvé une phase de latence et une durée du travail plus courte dans le groupe Cytotec® que dans le groupe Propess® (436,69 min versus 718,29,  $p>0,001$  et 333,67 min versus 381,4 min,  $p=0,0023$  respectivement). La durée de séjour maternel dans le post-partum était significativement plus importante dans le groupe Cytotec®. Il n'existe pas de différence en terme de morbidité maternelle et fœtale dans les deux groupes.

**Conclusion :** La dinoprostone vaginale utilisée dans le déclenchement des ruptures prématurées des membranes à partir de 35 semaines d'aménorrhées semble être une molécule plus efficace que le misoprostol par voie vaginale à dose de 50µg pour l'augmentation du taux d'accouchement voie basse.

Mots-clés : [rupture prématurée des membranes, déclenchement du travail, misoprostol, prostaglandine, dinoprostone, col défavorable]

---

## Management of labour induction in premature rupture of membranes after 35 weeks in women with unfavorable cervix : which molecule to use ?

### Résultats of monocentric, comparative and retrospective study about 904 cases

---

#### Abstract

**Objective :** The aim of this study is to compare two molecules for labour induction in the preterm rupture of membranes after 35 weeks in women with unfavorable cervix

**Materials and methods :** Retrospective, monocentric and comparative study realised in Limoges maternity level 3, from 2009 to 2018 comparing vaginal administration of misoprostol 50 µg (Cytotec®) six hourly (maximum 150µg) and vaginal administration of dinoprostone 10mg (Propess®) 24 hourly (maximum 20mg) without sufficient cervical modification. We studied the mode of delivery and the maternal and fetal morbidity for the two molecules.

**Results :** We included 904 patients, 656 in the Cytotec® group and 248 in the Propess® group. Age, term of pregnancy and BMI were similar in the two groupes. Vaginal delivery rate was significantly higher in the Propess® group (89% versus 82%,  $p=0,016$ ). There were more cesarean for foetal distress in the Cytotec® group  $p=0,005$ . Time interval from induction to the beginning of active phase of labour and duration of labour are shorter in the Cytotec® group than Propess® group (436,69 min versus 718,29 min,  $p>0,001$  et 333,67 min versus 381,4 min,  $p=0,0023$  respectively). Duration of hospitalization in post-partum period is higher in the Cytotec® group. Maternal and neonatal outcomes were not significantly different in the two groups

**Conclusion :** Vaginal dinoprostone used for labour induction in the preterm rupture of membranes seems to be a more efficient molecule for the vaginal delivery than vaginal misoprostol (50µg)

Keywords : [preterm rupture of membranes, labor induction, misoprostol, prostaglandin, dinoprostone, unfavorable cervix]

---

