



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



GROSSESSE PROLONGÉE ET TERME DÉPASSÉ

# Modalités du déclenchement dans les grossesses prolongées

*Different methods for the induction of labour in postterm pregnancy*

N. Winer

Hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes, 93, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes, France

Disponible sur Internet le 5 novembre 2011

## MOTS CLÉS

Grossesse prolongée ;  
Ocytocine ;  
Prostaglandines ;  
Misoprostol ;  
Sonde de Foley ;  
Déclenchement du travail

## Résumé

**Objectifs.** – Chez les femmes enceintes à 41 SA et au-delà, définir l'intérêt du décollement des membranes, du déclenchement à l'ocytocine, du déclenchement aux prostaglandines E2 (dinoprostone) et E1 (misoprostol). Envisager d'autres méthodes ainsi que la situation particulière de l'utérus cicatriciel.

**Méthode.** – Recherche bibliographique effectuée par consultation des banques de données PubMed et Cochrane.

**Résultats.** – Le décollement des membranes n'est pas comparable à une technique rapide de déclenchement du travail. Il peut cependant réduire la durée de la grossesse par une augmentation du nombre de patientes entrant en travail spontanément dans la semaine suivant le décollement (NP2). Comparé à l'expectative, il n'augmente pas le taux de césarienne (NP1) et réduit le recours au déclenchement de 41 % à 41 SA et de 72 % à 42 SA (NP2). Il n'augmente ni le risque de rupture des membranes, ni les risques infectieux maternel et néonatal (NP2), mais ses désagréments (contractions, métrorragies, douleurs) doivent être clairement exposés et acceptés avant son éventuelle réalisation. Compte tenu de ses inconvénients, le décollement des membranes ne doit pas être imposé aux patientes lors d'un examen systématique. L'ocytocine reste la technique de référence des produits utilisés pour le déclenchement du travail lorsque le col est jugé favorable (Bishop  $\geq$  6). En présence de membranes intactes, il doit être couplé à l'amniotomie, car celle-ci permet une réduction significative du délai induction-accouchement (NP1). L'utilisation des prostaglandines s'accompagne d'un risque augmenté d'hypercinésie ou d'hypertonie utérine avec ou sans modifications du RCF (NP1). Les prostaglandines E2 vaginales – en tampon ou en gel – sont des méthodes comparables pour déclencher le travail. Elles peuvent être utilisées avec succès pour déclencher le travail indépendamment du score de Bishop (NP1). En cas de conditions cervicales défavorables, les PGE2 permettent de diminuer le recours à l'ocytocine (NP1). Les prostaglandines E1 (misoprostol) n'ont pas l'AMM dans le déclenchement du travail en fin de grossesse. C'est pourtant une molécule qui offre des perspectives intéressantes pour le déclenchement du travail à condition d'en utiliser la bonne dose, d'en informer des effets secondaires et d'en adapter la surveillance. La comparaison avec les

Adresse e-mail : [norbert.winer@chu-nantes.fr](mailto:norbert.winer@chu-nantes.fr)

prostaglandines E2 vaginales ne montre pas de différence sur le taux de césarienne (RR 0,99, 95 % CI = 0,83–1,17) mais indique une moindre nécessité de recourir ensuite à l'ocytocine dans le groupe misoprostol (RR 0,71, 95 % CI = 0,60–0,85) (NP1). Sa voie optimale d'administration reste encore à évaluer, la voie vaginale étant aujourd'hui la plus étudiée. Par voie vaginale, la dose initiale doit être de 25 µg (NP1). Son utilisation est contre-indiquée en cas d'utérus cicatriciel (NP2). La sonde de Foley est un moyen mécanique intéressant et reproductible pour déclencher le travail avec moins d'hyperstimulations utérines que les prostaglandines, sans augmentation du taux de césariennes (NP1). Toutefois, comme le risque infectieux pourrait être augmenté, cette technique nécessite une évaluation plus robuste avant une pratique généralisée (NP2). Les dérivés nitrés, l'acupuncture, l'homéopathie, la stimulation mamelonnaire et l'activité sexuelle sont des méthodes, soit inefficaces, soit insuffisamment évaluées pour déclencher le travail (NP2).

**Conclusion.** – Dans des situations de grossesse prolongée, les procédés utilisables pour déclencher l'accouchement outre le décollement des membranes sont l'ocytocine, les prostaglandines (E2 et E1) et l'utilisation d'une sonde de Foley intracervicale. L'ocytocine est la technique de référence en cas de col favorable (score de Bishop  $\geq$  6) tandis que les autres méthodes sont privilégiées en cas de col défavorable. Le misoprostol n'a pas l'AMM dans cette indication mais présente des avantages indiscutables sur le coût, la conservation et l'administration du produit.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Postterm;  
Oxytocin;  
Prostaglandins;  
Misoprostol;  
Foley catheter;  
Induction of labour

## Summary

**Objectives.** – Define methods of induction of labour for the population of pregnant women at the end of 41 SA and beyond, including membranes sweeping, mechanical and pharmacological procedures as oxytocin, prostaglandin E1 (misoprostol) and E2 (dinoprostone) and other methods as well for the scarred uterus.

**Methods.** – Bibliographic research done by consulting databases PubMed, and Cochrane.

**Results.** – Membrane sweeping reduces by 41% the need of induction of labour at 41 SA and 72% for postterm (42 SA). Membrane sweeping is a technique with some discomfort for the patient but has advantages. This procedure should not be imposed on patients in a systematic visit because it presents inconveniences (contractions, bleeding, pain). Oxytocin remains the gold standard used for labour induction and requires well-codified rationale protocols in maternity for increasing doses. Most of the trials show that this product is appropriate when the cervix is considered as favorable (Bishop  $\geq$  6). In the presence of intact membranes, induction by oxytocin must be associated with amniotomy for a significant reduction in "induction-delivery" period. The Foley catheter is a mechanically reliable, reproducible method for inducing labour with less uterine hyperstimulation without increasing the rate of caesarean sections. It is an interesting process but maternal and neonatal infectious morbidity appears to be possibly increased. The non-vaginal PGE2 (cervical) are no longer recommended. The PGE2 vaginal gel or pessary are comparable methods to induce labour. They can be used to successfully induce labour regardless of cervical Bishop score. In case of unfavorable cervical conditions, PGE2 can reduce the use of oxytocin and decrease the required doses. Misoprostol is a molecule that may be proposed for induction of labour provided to know the doses, risks and side effects and to adapt materno-fetal monitoring. The optimal route of administration remains yet to be assessed because of a higher risk of hyperstimulation or tachysystole. Initial doses should be 25 µg. However, misoprostol did not have the authorization in this indication and merit some caution when using it. Prostaglandin E1 is associated with a high risk of uterine rupture and should not be used after caesarean section. Acupuncture, homeopathy NO donors, breast stimulation or sexual intercourse are methods ineffective in all conditions or assessment is insufficient to conclude with evidence based medicine.

**Conclusion.** – In postterm, different procedures could be performed for induction of labour. Furthermore membrane sweeping, oxytocin is the drug of choice for induction on favourable cervix and one of the most commonly used drugs. Vaginal prostaglandins E2 are effective whatever the cervical conditions. Misoprostol is a very interesting pharmacological molecule without authorization in this indication but has real advantages on efficacy, cost, storage and administration. Other studies with high power have to remain on track and to focus on the optimal and route doses because of increased risk of tachysystole or hyperstimulation with effects on the FHR. Minimal doses at 25 µg seem to be safe. The Foley catheter is a reliable method without any pharmacological effect and opening interesting perspectives but with caution about the possible increased infectious risks.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

En 2008, la Haute Autorité de santé française (HAS) a publié un argumentaire et des recommandations sur le déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée (SA) [1]. Dans ce texte, le chapitre des termes dépassés et des techniques de déclenchement occupent une large part en s'appuyant majoritairement sur les recommandations du NICE 2001 ainsi que sur les recommandations du Royal College britannique (RCOG) [2,3]. Il nous a paru opportun de ne pas recommencer ce travail mais plutôt de préciser, compléter ou modifier les recommandations émises par la HAS à la lumière des publications récentes en particulier celles qui sont postérieures à 2007, année de fin des travaux préparatoires de la HAS sur ce sujet.

## Méthodologie de la recherche bibliographique

La méthodologie a consisté à réaliser une recherche informatisée sur Medline, et la Cochrane Database, afin de rechercher l'ensemble des études rétrospectives, prospectives, études randomisées, revues systématiques, méta-analyses et recommandations concernant les modalités d'un déclenchement dans les grossesses prolongées, à l'aide des mots clés suivants : « *postterm pregnancy* », « *postdate pregnancy* », « *prolonged pregnancy* », « *prostaglandins* », « *misoprostol* », « *mechanical* », « *membrane sweeping* », « *acupuncture, homeopathy* », « *intersexual course* », « *breast stimulation* », « *randomized trial* », « *metaanalysis* », « *guidelines* », « *consensus, recommendations and induction of labour* ». Ces termes ont ensuite été associés entre eux. L'ensemble des études ainsi retrouvées a été revu, soit de manière individuelle, soit au sein de méta-analyses.

## Évaluation du pronostic obstétrical

### Score de Bishop

Les patientes n'ayant pas accouché à 41<sup>+0</sup> SA sont à haut risque d'intervention médicale. L'examen du col reste la clé de voûte de tout déclenchement : l'outil d'évaluation le plus ancien reste le toucher vaginal et le score de Bishop qui en découle tenant compte de la longueur, la consistance, l'ouverture, la position et la hauteur de la présentation [4].

Depuis, des scores de Bishop modifiés et simplifiés sont proposés sans qu'une large évaluation permette d'en démontrer leur supériorité [5]. Il en ressort que c'est la dilatation du col qui reste le facteur prédictif le plus important. Le score de Bishop reste globalement le plus simple, le plus reproductible et le plus économique [6]. Pour les grossesses prolongées, le score de Bishop inférieur ou égal à 5 est associé à une augmentation de la durée du travail et à un taux de succès plus faible que pour les scores de Bishop au-delà de 6 [7] (NP2).

### Échographie du col

En cas de grossesse prolongée, cette technique n'est pas encore entrée dans les pratiques courantes. Sa réalisation

systématique à 41 SA dans le but d'estimer les chances de succès d'un déclenchement aurait pour objectif une meilleure information aux patientes dans le choix entre déclenchement et expectative. La mesure du col pourrait également devenir une aide dans la prédiction de mise en travail spontané dans la semaine qui suit l'examen [8,9]. Certains avancent le seuil de 20 mm de longueur cervicale au-delà duquel le risque de césarienne deviendrait significatif, à l'instar d'un score de Bishop inférieur ou égal à 5. Par rapport au toucher vaginal, l'avantage de cette technique résiderait dans sa meilleure tolérance maternelle [10]. Cependant, si certains essais indiquent que l'échographie de col présente un véritable intérêt sur le caractère prédictif du taux de réussite du déclenchement par rapport au score de Bishop [11], il ne semble pas pour autant qu'une méthode soit démontrée comme supérieure à l'autre pour prédire le taux de mise en travail ou de succès en termes d'accouchement dans les grossesses prolongées (l'aire sous la courbe pour la prédiction du début de travail ainsi que l'accouchement avant 48 heures est comparable pour les deux méthodes Bishop versus échographie cervicale [0,73 versus 0,74,  $p=0,90$  et 0,77 versus 0,71,  $p=0,50$ ] [12]).

### Distance « tête fœtale–périnée »

D'autres méthodes ont été recherchées pour prédire le succès du déclenchement mais celles-ci manquaient le plus souvent de puissance, de reproductibilité ou plus simplement de faisabilité. La mesure transpérinéale de la distance échographique « tête fœtale–périnée » pourrait avoir une valeur prédictive équivalente à celle du score de Bishop ou à celle de l'échographie du col [13]. Toutefois, des études randomisées comparatives et sur des populations plus larges sont nécessaires pour pouvoir conclure à l'intérêt de cette méthode.

### Rapport œstriol sur œstradiol (E3/E2)

Des marqueurs hormonaux – tels que le rapport œstriol E3/œstradiol E2 – sont le reflet du rôle des stéroïdes sexuels dans le mécanisme plurifactoriel du travail. Des auteurs suggèrent que cela pourrait être une piste prometteuse pour prédire le taux de succès du déclenchement du travail chez les nullipares en retrouvant un taux très faible de faux positifs et aucun faux négatif [14]. En effet sur une étude prospective portant sur 50 patientes supérieures ou égales à 41 SA avec col défavorable, dont le déclenchement provoqué par dinoprostone était considéré comme un succès, le taux de E2 sérique était significativement plus bas que dans le groupe échec de déclenchement ( $15,7 \pm 5,4$  versus  $20,7 \pm 6,7$  ng/mL) et le rapport E3/E2 était significativement augmenté dans le groupe succès ( $2,2 \pm 0,7$  versus  $1,6 \pm 0,6$  ng/mL ;  $p < 0,05$ ). Dans cette étude, l'association de la mesure du col combinée au rapport E3/E2 permettrait de dépister les patientes dont les déclenchements aboutiraient à la naissance par voie naturelle avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 94%. Cependant, ces résultats sont limités à une seule étude avec effectifs faibles et doivent donc être confirmés.

## Techniques de déclenchement

### Décollement des membranes

La plupart des études évaluent le décollement des membranes entre 37 à 38 SA et 40<sup>0-6</sup> SA pour raccourcir la durée de la grossesse et faciliter la mise en travail spontanée sans avoir à recourir au déclenchement du travail au-delà de 41 SA. Il s'agit d'un décollement digital du pôle inférieur de l'œuf ayant pour effet supposé – par des actions mécaniques et biochimiques conjuguées – la libération d'endoprotaglandines locales. Il s'agit d'une procédure permettant, dans un certain nombre de cas, d'éviter le déclenchement pour grossesse prolongée ou terme dépassé.

Une méta-analyse sur le sujet porte sur 22 essais et près de 2800 femmes, dont la plupart compare le décollement des membranes à l'abstention, et plus rarement aux prostaglandines (trois essais) et à l'ocytocine (deux essais) [15]. Cette procédure éventuellement répétitive n'augmente pas le taux de césarienne comparé à l'expectative (RR 0,90, 95 % CI 0,70–1,15), réduirait de 41 % le recours au déclenchement pour terme (41 SA) (RR 0,59, 95 % CI 0,46–0,74) et de 72 % pour terme dépassé (42 SA) (RR 0,28, 95 % CI 0,15–0,50). Le décollement des membranes ne laisse que 3 % des patientes qui n'ont pas accouché à 42 SA contre 12 % pour celles qui n'ont pas eu cette procédure. Il faut faire un décollement des membranes à huit femmes pour éviter un déclenchement pour terme dépassé (41<sup>6</sup> SA). La crainte théorique du risque de rupture des membranes n'est pas retrouvée sur 10 essais regroupant 1525 patientes (RR 1,14, 95 % CI 0,89–1,45), ni l'augmentation du risque infectieux maternel (RR 1,05, 95 % CI 0,68–1,65) ou néonatal (RR 0,92, 95 % CI 0,30–2,82).

Le décollement des membranes permet de diminuer de près de 30 % le nombre de patientes qui n'ont pas accouché dans la semaine qui suit la procédure (RR 0,71, 95 % CI 0,65–0,78), soit 46 % des patientes n'ont pas accouché dans la semaine suivant le décollement contre 63 % des patientes qui ne l'ont pas eu ( $p < 0,05$ ).

Les effets secondaires du décollement sont plus fréquents comme les contractions inefficaces non suivies de mise en travail (RR 3,20, 95 % CI 1,63, 6,28), les douleurs ou l'inconfort qui en résultent (RR 2,83, 95 % CI, 2,03–3,96) ou encore l'existence de métrorragies (RR 1,75, 95 % CI 1,08–2,83). En 2001, les experts du NICE ont conclu que le décollement des membranes permet de diminuer la fréquence du recours à d'autres moyens utérotoniques pour déclencher le travail. Cette réduction était de 41 % (RR 0,59 ; IC 95 % 0,50–0,70).

Cette méta-analyse regroupe des essais dont les effectifs restent toutefois assez faibles pour chacun d'entre eux et dont la méthodologie est hétérogène (âge gestationnel du décollement, répétition des gestes et fréquence des procédures, homogénéité des protocoles, groupe témoin, parité, score de Bishop...).

Le décollement des membranes apporterait ainsi des bénéfices modérés potentiels au prix d'un inconfort maternel possible. Cette procédure est recommandée par les canadiens avec l'information préalable qui en découle [16].

En ce qui concerne la comparaison avec les prostaglandines E2 (PGE2) ou l'ocytocine, les effectifs sont trop restreints et les études trop rares pour en tirer des conclusions fiables. Depuis la publication en 2005 de la méta-analyse issue de la base Cochrane [15], la revue de la littérature retrouve une étude randomisée qui confirme que dans une population avec col défavorable (score de Bishop  $\leq 4$ ) entre 38 et 40 SA [17], le décollement des membranes réduit la durée de la grossesse par une diminution significative du nombre de patientes n'ayant pas eu une induction spontanée du travail dans la semaine suivant le décollement (OR 0,2, 95 % CI 0,18–0,46). On ne retrouve pas plus d'effets délétères ni pour la mère ni pour le fœtus. En revanche, pour une population de femmes ayant un utérus cicatriciel, le décollement de membranes hebdomadaire à partir de 37 SA ( $n = 108$ ) comparé au simple TV sans décollement ( $n = 105$ ) ne raccourcirait pas la durée de la grossesse ni le taux de césarienne [18]. Cette étude manque toutefois de puissance d'autant que plus de 30 % des césariennes l'ont été par choix maternel après l'acceptation de l'accouchement par voie naturelle diminuant encore l'entrée possible en travail des patientes. Ce procédé est par ailleurs indépendant du raccourcissement cervical confirmé par l'évaluation échographique cervicale avant et après décollement des membranes [19]. Deux autres études également randomisées retrouvent des résultats différents. Hill et al. en 2008 rapportent un essai randomisé sur 300 patientes bénéficiant ou non d'un décollement des membranes une fois par semaine à partir de 38 SA [20]. Il n'y a pas de différence sur la réduction de la postmaturité, ni sur l'incidence globale des ruptures des membranes sauf si le col était ouvert à plus de un doigt (RR 1,10, 95 % IC 1,03–1,18). Inversement en débutant le décollement à 41 SA toutes les 48 heures jusqu'à 42 SA (versus pas d'intervention), De Miranda et al. dans un essai randomisé multicentrique rapportent une diminution globale des patientes qui arrivaient à ce terme grâce au décollement des membranes (RR 0,57, 95 % CI 0,46–0,71) aussi bien chez les patientes nullipares (RR 0,62 95 % CI 0,48–0,81) que chez les multipares (RR 0,49 95 % CI 0,34–0,73). Ces auteurs soulignent à nouveau l'augmentation des métrorragies même sans gravité liées à cette technique [21].

Au total, le décollement des membranes peut réduire la durée de la grossesse par une augmentation du nombre de patientes entrant en travail spontanément dans la semaine suivant le décollement (NP2). Comparé à l'expectative, il n'augmente pas le taux de césarienne (NP1) et réduit le recours au déclenchement de 41 % à 41<sup>0</sup> SA et de 72 % à 42<sup>0</sup> SA (NP2). Il n'augmente ni le risque de rupture des membranes, ni les risques infectieux maternel et néonatal (NP2), mais ses désagréments (contractions, métrorragies, douleurs) doivent être clairement exposés et acceptés avant son éventuelle réalisation. Compte tenu de ses inconvénients, le décollement des membranes ne doit pas être réalisé lors d'un examen systématique sans information et sans accord préalable de la patiente.

### Déclenchement par l'ocytocine

L'ocytocine en association à l'amniotomie pour le déclenchement du travail est d'autant plus utilisée que le col est

jugé favorable (Bishop  $\geq 6$ ) [22]. Lorsque le col est défavorable (cinq études seulement portant sur 323 patientes), l'ocytocine n'est plus la molécule de choix car comparée aux PGE2 vaginales, elle augmente le nombre de femmes dont le col est inchangé après 12 à 24 heures, soit 23,8% contre 9,2% pour PGE2 (RR 2,42, 95% CI 1,43–4,09) [23]. La HAS en s'appuyant sur les données des experts du NICE 2001 [2], d'une méta-analyse [24] et d'un essai randomisé [25] a analysé l'utilisation de l'ocytocine dans le déclenchement du travail. Cette molécule reste le traitement de référence des utérotoniques en raison de son ancienneté [26], de l'habitude des équipes pour son utilisation aisée et la demi-vie courte permettant un arrêt rapide du produit. En 2009, une méta-analyse incluant 61 essais et 12 819 patientes confirme sans surprise l'efficacité de l'ocytocine par rapport au placebo ou à l'expectative pour déclencher l'accouchement, avec une diminution du nombre de patientes n'ayant pas accouché dans les 24 heures (RR 0,16, 95% CI 0,10–0,25) [23]. La dose nécessaire d'ocytocine doit être adaptée de manière individuelle afin d'obtenir une bonne dynamique utérine sans hypertonie préjudiciable. La maîtrise des doses d'administration de l'ocytocine les plus faibles pour obtenir une efficacité optimale est logique, et l'existence d'un protocole écrit – par comparaison à l'absence de protocole – permet une réduction globale des doses injectées ( $11,4 \pm 6,1$  mU/min versus  $13,8 \pm 6,3$  mU/min,  $p < 0,05$ ) sans augmentation de la durée du travail [27,28].

Une méta-analyse compare les faibles doses d'ocytocine (1–4 mU/min avec augmentation progressive de 1–2 mU/min) et les fortes doses (doses initiales de 4 mU/min avec augmentation progressive de 4 mU/min). Cette revue s'appuie sur dix essais randomisés portant au total sur 5423 patientes [29], et conclut à une diminution de 15% du taux de césariennes dans le groupe « forte dose » 13% versus 15% ( $p < 0,05$ ) dans le groupe « faible dose » (RR 0,85; 95% CI, 0,75–0,97) avec une diminution modérée de la durée du travail (–1,54 heures, 95% CI 2,44 à –0,64). Ces avantages sont contrebalancés par une augmentation significative du risque d'hyperstimulation utérine de 20% dans le groupe « forte dose » versus 10,5% dans le groupe « faible dose » (RR, 1,91; 95% CI, 1,49–2,45), mais sans augmentation de la morbidité néonatale [29,30]. L'association ocytocine-amniotomie permet une réduction significative du délai induction-accouchement (six heures [5–6,5] versus neuf heures [7,5–10]) mais la qualité des études ne permet pas de conclure sur la part respective de l'ocytocine et de l'amniotomie dans le déclenchement du travail spécifiquement dans les grossesses prolongées [31,32].

En se basant sur les recommandations les plus récentes, les experts du NICE 2008 [33], proposent un déclenchement du travail aux patientes entre 41<sup>+0</sup> et 42<sup>+0</sup> SA. L'ocytocine ne doit pas être utilisée seule mais associée à la rupture des membranes (amniotomie). Une révision des recommandations est prévue par le NICE en 2011.

Au total, l'ocytocine est actuellement la méthode de référence pour le déclenchement du travail sur col favorable à 41 SA et au-delà (NP1). En cas de col défavorable (score de Bishop  $\leq 5$ ), l'ocytocine permet également de déclencher le travail mais n'est plus la molécule de choix de première intention (NP1).

## Déclenchement par prostaglandines

### Prostaglandines E2 (PGE2)

En France, les prostaglandines E2 sont disponibles sous deux formes différentes : le gel de dinoprostone (Prostine®, 1 et 2 mg) et le tampon vaginal à diffusion progressive et continue de 10 mg de dinoprostone 10 (Propess®). La PGE2 intracervicale (Prepidil®) n'est plus utilisée ainsi que la dinoprostone intraveineuse.

Dans une méta-analyse qui rassemble 2616 patientes sur 28 essais [34], les PGE2 – comparées à l'expectative ou au placebo – sont efficaces sur la maturation du col et sur le pouvoir de favoriser l'entrée en travail (RR 6,43 CI 95% 2,12–19,48). Cette procédure n'augmente pas le taux de césariennes (RR 0,80 CI 95% ; 0,49–1,31), ni la morbidité périnatale jugée sur le score d'Appgar à cinq minutes de vie (RR 0,45 CI 95% , 0,07–2,93) et sur le taux d'admission en soins intensifs pédiatriques qui n'est pas augmenté par l'utilisation des PGE2 vaginales (RR 0,32 CI 95% 0,10–1,03).

Une autre méta-analyse du NICE 2008 (12 études randomisées et 1143 patientes) regroupant des essais comparant les PGE2 et l'expectative ou le placebo chez des femmes avec col défavorable [33] confirme leur efficacité sur la maturation du col en modifiant de façon significative le score de Bishop dans les 24 heures (RR 1,45, 95% CI 1,16–1,86). On retrouve aussi une augmentation par quatre du risque d'hypertonie utérine par les PGE2 et ses répercussions potentielles sur le rythme cardiaque fœtal (RR 4,47, 95% CI 2,01–9,93). L'utilisation des PGE2 vaginales permet toutefois d'éviter ou de diminuer les besoins secondaires en ocytocine de 28% (RR 0,72, 95% CI 0,61–0,85) et de diminuer la morbidité périnatale en diminuant de 35% les syndromes d'inhalation méconiale (RR 0,65, 95% CI 0,47–0,89) sans augmentation des effets secondaires graves maternels (RR 0,97, 95% CI 0,62–1,51) ni du taux de césariennes (RR 0,87, 95% CI 0,75–1,02).

Dans une enquête multicentrique portant sur 1424 patientes issues de dix centres différents, on note que 11% à 86% des patientes reçoivent des doses supérieures aux doses recommandées par le NICE 2001, qui sont de 3 à 4 mg pour les gels de PGE2 vaginales selon que le col est jugé favorable ou non (avec une période de latence de six à huit heures entre deux applications) [35,36] sans pour autant présenter d'effets délétères. Ces études restent hétérogènes parce que les indications de déclenchement étaient variables, regroupant des causes maternelles ou fœtales et ne portant pas nécessairement sur les termes dépassés, incluant également un certain nombre de patientes avec utérus cicatriciels, et ne donnaient pas de façon exhaustive d'information sur les scores de Bishop.

Enfin, une méta-analyse déjà ancienne en 2001 composée de 11 essais randomisés contrôlés mais avec des effectifs faibles pour chaque étude, parfois très anciennes (avant 1980) et quel que soit le score de Bishop, cherchait à comparer l'ocytocine à l'amniotomie, l'ocytocine plus amniotomie avec les PGE2 [32]. Lorsque le col est jugé défavorable (414 patientes sur trois études), les résultats montraient une efficacité comparable sur le nombre de cols modifiés dans les 12 à 24 heures entre les deux groupes (ocytocine plus amniotomie versus PGE2) (RR 0,73, 95% CI 0,47–1,12) avec un taux de césariennes comparable (106 patientes) (RR 0,98, 95% CI 0,48–2,03). Cette analyse est souvent

reprise dans la littérature mais repose sur des effectifs bien trop faibles et trop anciens, parité et évaluation cervicale non systématiquement identifiées, utérus parfois cicatriciel et utilisation des PGE2 non systématique dans le groupe PGE2 et sans homogénéité dans leur utilisation (vaginale, cervicale, doses, répétitions) justifiant une absolue prudence sur la portée de cette méta-analyse.

Au total, les PGE2 vaginales en tampon ou en gel sont des méthodes efficaces pour déclencher le travail (NP1). Elles peuvent être utilisées pour déclencher le travail avec succès, que le col soit favorable ou non (NP1). En cas de conditions cervicales défavorables, les PGE2 permettent de diminuer le recours à l'ocytocine et d'en diminuer les doses requises (NP1). Le risque d'hypercinésie ou d'hypertonie est augmenté par les PGE2 ainsi celui d'anomalies du RCF qui peuvent en découler (NP1).

### Misoprostol (PGE1)

En 2007, compte tenu de son absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le déclenchement artificiel du travail, la HAS a traité la place du misoprostol à part de ses recommandations et concluait que son utilisation devait être réservée à des essais randomisés de puissance suffisante pour en évaluer le ratio bénéfices/risques. Cependant, lorsque l'on recherche sur Pubmed « *misoprostol labour induction* », on retrouve plus de 600 publications confirmant les multiples études existantes (comprenant également les IMG) et l'intérêt que portent les professionnels à cette molécule. Notons d'emblée que l'utérus cicatriciel est une situation particulièrement à risque de rupture utérine, devant faire choisir des méthodes dont le risque d'hyperstimulation est le plus faible et donc contre-indiquant le misoprostol [37].

*Doses de misoprostol vaginal 50 ou 25 µg.* Au début des années 2000, les travaux réalisés avec le misoprostol dans le déclenchement du travail se sont multipliés. Une équipe anglaise [38], sur 211 patientes randomisées, a comparé le misoprostol vaginal à la dose de 50 µg toutes les quatre heures avec un maximum de quatre doses contre le dinoprostone gel 1 mg (Prostine®) toutes les six heures (maximum trois doses). Le délai « induction-accouchement » était significativement raccourci dans le groupe misoprostol avec une médiane de 14,4 heures versus 22,9 heures. Le non-recours à une seconde dose pour permettre la naissance dans les 24 heures est 3,5 fois plus élevé dans le groupe misoprostol vaginal 50 µg (OR 3,51, 95 % CI 1,94–6,35). Le recours secondaire à l'ocytocine était réduit de 70 % dans le groupe misoprostol (OR 0,30, 95 % CI 0,16–0,54) sans augmentation de la morbi-mortalité néonatale. Cette étude montrant une supériorité du misoprostol sans effets délétères appelait d'autres essais à la fois pour confirmer ou non ces données et mieux connaître les doses optimales à proposer. En 2001, l'équipe française de Rozenberg et al. de Poissy a comparé l'application en double insu de 50 µg misoprostol vaginal à 2 mg de dinoprostone vaginale chez 370 patientes. Les résultats montrent une efficacité supérieure du misoprostol à la fois sur la rapidité d'action utérotonique et sur le nombre d'accouchements réalisés dans les 24 heures (RR 1,19, 95 % CI 1,01–1,40). Elle objective en revanche deux fois plus d'acidoses néonatales avec pH inférieur à 7,20 dans le groupe misoprostol (RR 1,97, 95 % CI 1,01–3,84),

suggérant une certaine prudence – voire une réticence – à son utilisation lorsque l'indication du déclenchement est fœtale (RCIU, RCF non rassurants) [39].

Dans une autre étude, le misoprostol vaginal 50 µg toutes les trois heures a été comparé à l'application du tampon de dinoprostone 10 mg (Propess®) répétée une fois avec un intervalle de 12 heures [40]. Les résultats confirment le raccourcissement du délai « induction-accouchement » dans le groupe misoprostol. Si la morbidité néonatale n'était pas différente entre les deux groupes, le nombre de césariennes pour anomalies du RCF était en revanche plus élevé dans le groupe misoprostol (71,4 % des césariennes versus 40 % ;  $p=0,03$ ).

Une méta-analyse en 2002 visant à analyser les essais comparant les doses de misoprostol vaginal 50 µg versus 25 µg est limitée à cinq essais randomisés. Les risques d'hypertonie et d'hypercinésies sont plus fréquents avec 50 µg qu'avec 25 µg sans pour autant modifier la morbi-mortalité périnatale. Les délais « inductions-accouchements » sont cependant plus courts et le recours à l'ocytocine moindre avec 50 µg qu'avec 25 µg [41].

En 2003, une méta-analyse regroupant 62 essais comparait le misoprostol vaginal au placebo [42]. Elle confirmait l'efficacité du misoprostol sur la maturation cervicale (RR 0,09, 95 % CI 0,03–0,24) ainsi que sur la capacité du produit à induire un accouchement en diminuant le nombre de femmes n'ayant pas accouché dans les 24 heures (RR 0,36, 95 % CI 0,19–0,68).

Dans une étude randomisée portant sur une population de 112 femmes à terme avec col défavorable comparant le misoprostol vaginal à la dose de 50 µg toutes les quatre heures et le tampon de PGE2 de 10 mg toutes les 12 heures, il a été trouvé également une supériorité du misoprostol sur le raccourcissement du délai « induction-accouchement » ( $680 \pm 329$  min versus  $1070 \pm 435$  min,  $p < 0,001$ ), un taux de succès supérieur (66 % versus 44,6 % ;  $p=0,02$ ), mais toujours plus d'anomalies du RCF (10,7 % versus 0 %,  $p=0,03$ ). Toutefois, ces anomalies du RCF ne retentissent pas sur le nombre de césariennes ni sur la morbidité néonatale [43].

De nouvelles études comparent le tampon vaginal à diffusion prolongée de misoprostol à différentes doses (100, 125 et 200 µg) [44]. Sur 324 patientes incluses dans cette étude, la dose de 200 µg (tampon) permettrait un raccourcissement du délai « induction-accouchement » et la diminution au recours secondaire à l'ocytocine (RR 0,70, 95 % CI 0,56–0,85). Toutefois, on ne note pas pour autant avec ces tampons d'augmentation des patientes ayant accouché dans les 24 heures (RR 0,66, 95 % CI 0,42–1,04).

Tenant de l'intérêt et de l'efficacité de cette molécule mais également des répercussions sur le RCF, des études avec des doses inférieures à 50 µg ont été proposées.

Ainsi en 2008 une étude randomisée multicentrique (626 patientes) compare la dose vaginale de 25 µg de misoprostol ( $n=318$ ) au dinoprostone 3 mg ( $n=308$ ). Cette étude ne retrouve aucune différence entre les deux bras ni pour le délai « induction-accouchement » ni pour le taux de succès en termes d'accouchement dans les 24 heures ni pour les effets secondaires maternels péri- et néonataux [45]. Cette étude comporte toutefois quelques biais puisque les nullipares avec score de Bishop inférieur à 4 avaient une dose initiale de 50 µg et non 25 µg. La randomisation n'est

pas en aveugle, le timing des doses n'était pas homogène (trois doses toutes les quatre heures pour le misoprostol versus deux doses toutes les six heures pour la dinoprostone).

La mise à jour de la méta-analyse de la base Cochrane en 2010 regroupait 121 essais mais dont seulement 13 étaient randomisés en double aveugle. Les résultats étaient comparables à celle de 2003 confirmant également le moindre recours à l'analgésie péridurale dans le groupe misoprostol par rapport à la dinoprostone (44% versus 47,8%,  $p=0,032$  sur huit essais et 2141 patientes avec RR 0,92, 95% CI 0,85 à 0,99) (peut-être en raison de la rapidité du travail plus qu'à une perception moins douloureuse?). On retrouve également l'augmentation du risque d'hyperstimulation sans modifications du RCF dans le groupe misoprostol par rapport au placebo (9,9% versus 2% sur 794 femmes avec RR 3,52, 95% CI 1,78 à 6,99) [46].

Le fait de baisser les doses de misoprostol (de 50 à 25  $\mu\text{g}$ ) augmentait le recours ultérieur à l'ocytocine mais divisait par deux le risque d'hyperstimulation compliqué d'anomalies du RCF (sept études sur 1035 patientes) (3,3% versus 6,1%,  $p=0,033$  avec RR 0,54 CI 95% ; 0,31–0,95) [46].

Le **Tableau 1** résume les études différenciant les études avec 25  $\mu\text{g}$  et au-delà en général 50  $\mu\text{g}$ .

*Voie d'administration du misoprostol.* La voie vaginale est la voie recommandée par l'ACOG au troisième trimestre car la mieux évaluée (American College of obstetricians and gynecologists) en 2009 [37] avec des doses initiales de 25  $\mu\text{g}$  toutes les trois à six heures. En ce qui concerne spécifiquement les termes dépassés ou les grossesses prolongées, il n'existe pas de recommandation et aucun argument formel ne permet de favoriser la voie vaginale plutôt que la voie orale qui, de plus, semble mieux acceptée par les patientes [47]. Aux mêmes doses (50  $\mu\text{g}$ ), la voie vaginale semble cependant plus efficace que la voie orale, mais au prix d'une augmentation des hyperstimulations utérines (8,3% versus 1,8%) et du nombre d'admissions en soins intensifs néonataux [48].

Le **Tableau 2** résume les études issues de la méta-analyse de Crane et al. en 2006 comparant les voies vaginales et orales avec un effet plus important sur le risque d'hypertonie (RR 3,80 IC 95% 1,91–7,58) avec la voie vaginale, une efficacité probablement supérieure jugée sur le délai « induction-naissance », et un recours moindre ultérieur à l'ocytocine (RR 0,66 IC 95% 0,54–0,80) [49].

Cette méta-analyse cherchait à analyser pour les patientes à terme avec col défavorable les doses et la voie d'administration du misoprostol, orale, vaginale, ou sublinguale en comparant à la PGE2 vaginale ou intracervicale. Sur 611 articles, les auteurs n'en retiennent que 14 portant sur 2172 patientes. Les résultats (**Tableau 3**) sont comparables sur le taux de césarienne (RR 0,99, 95% CI 0,83–1,17), confirment un recours moindre à l'ocytocine dans le groupe misoprostol, quelle qu'en soit la voie par rapport à la dinoprostone (RR 0,71, 95% CI 0,60–0,85) et une diminution du nombre de patientes ayant un délai « induction-accouchement » supérieur à 24 heures. Cette méta-analyse contrairement à d'autres présente également l'intérêt de comparer spécifiquement le misoprostol à l'agent utérotonique de référence (PGE2) sur col

défavorable par contraste à d'autres qui incluent des études le comparant à l'expectative, au placebo ou à l'ocytocine.

Ces données sont d'ailleurs corroborées par Alfirevic et al. dans une autre méta-analyse regroupant 16 essais (3645 patientes) qui confirme une diminution de 63% des hyperstimulations lorsque la voie orale est privilégiée (RR 0,37 CI 95% 0,23–0,59). Il est possible qu'il existe également une augmentation de l'incidence des syndromes d'inhalation méconiale avec la voie vaginale par rapport à la voie orale aux mêmes doses (RR 1,27, CI 95% 1,01–1,60) [50].

Le gel de misoprostol par voie vaginale par analogie au gel de dinoprostone est peu évalué et la seule étude publiée compare les comprimés à un gel préparé localement juste avant l'administration vaginale (467 patientes) [51]. Ce gel nécessiterait plus de recours à l'ocytocine (RR 1,26 CI 95% 1,13–1,41) mais provoquerait moins d'hypercinésies utérines (RR 0,49 CI 95% 0,29–0,83). Le faible nombre d'études sur les gels ne permet pas de conclure mais pourrait être une piste d'études si le misoprostol se généralisait dans le déclenchement du travail en modifiant sa biodisponibilité.

*Comparaison misoprostol et dinoprostone.* Les études comparant le misoprostol (toutes voies et doses confondues) à la dinoprostone vaginale sont en partie retrouvées dans le **Tableau 3**. Le misoprostol augmente le risque de tachysystolie (hypercinésie de fréquence) (RR 1,86 95% CI 1,01–3,43), et d'hyperstimulation (hypertonie) (RR 3,71 95% CI 2,00–6,88), diminue le délai « traitement-délivrance » ainsi que le besoin de recourir à l'ocytocine (RR 0,71 95% CI 0,60–0,85) [49].

Le risque d'hyperstimulation utérine est également retrouvé dans d'autres méta-analyses (RR 11,7 95% CI 2,78–49) avec des doses de misoprostol vaginal supérieures ou égales à 50  $\mu\text{g}$  [46] justifiant la poursuite de l'évaluation avec des doses moindres de misoprostol de 25  $\mu\text{g}$ .

Ainsi, on a pu montrer que le misoprostol par voie vaginale aux doses de 25  $\mu\text{g}$  permettait le déclenchement du travail de façon comparable à la dinoprostone vaginale sans augmentation des hyperstimulations utérines contrairement aux doses de 50  $\mu\text{g}$ . Trois études comparent le misoprostol vaginal 25  $\mu\text{g}$  à la dinoprostone chez des femmes avec des conditions cervicales défavorables (Bishop < 6) [44,52,53] avec une efficacité comparable des deux groupes pour obtenir le déclenchement du travail. Van Gemund retrouve même un avantage sur l'état néonatal dans le groupe misoprostol 25  $\mu\text{g}$  en diminuant le nombre d'admissions en soins intensifs par rapport à la dinoprostone gel 1 mg (20% versus 26%,  $p < 0,05$  : RR 0,8 95% CI 0,6–0,99).

Le **Tableau 4** résume les études principales rappelant les principaux effets favorables et délétères du misoprostol.

Les effectifs des études proposant des doses vaginales avec 25  $\mu\text{g}$  sont pourtant encore trop faibles pour en tirer des conclusions solides compte tenu de la rareté des événements indésirables graves mais ouvrent des perspectives intéressantes sur les PGE1 pour déclencher le travail, suggérant que le débat sur le misoprostol, les doses et la voie d'administration préférentielle est totalement d'actualité.

Au total, bien que le misoprostol n'ait pas l'AMM dans cette indication, il s'agit d'un moyen efficace et peu onéreux pour déclencher le travail d'autant plus que le score de Bishop est bas (NP1). La voie d'administration optimale n'est cependant pas totalement tranchée entre la voie vaginale et la voie orale mais c'est la voie vaginale qui est

**Tableau 1** Méta-analyse comparant l'issue materno-fœtale entre misoprostol comparé aux PGE2 selon les doses de misoprostol. D'après Crane et al., 2006 [49].*Metaanalysis comparing maternal and fetal outcome between PGE2 and different doses of misoprostol. According to Crane et al., 2006 [49].*

Issues	Doses	Études (n)	Misoprostol	PGE2	RR	95 % CI
Césariennes	25 µg	3	30/155	27/149	1,09	0,62–1,91
	> 25 µg	11	184/944	181/924	0,98	0,81–1,18
Tachysystolie	25 µg	2	7/113	7/107	1,31	0,12–14,02
	> 25 µg	11	73/944	33/924	<b>2,06</b>	<b>1,07–3,96</b>
Hyperstimulation 25 µg	25 µg	3	4/155	1/149	2,75	0,43–17,59
	> 25 µg	10	53/914	10/894	<b>3,85</b>	<b>2,00–7,42</b>
Césariennes ou accouchement > 24 h	25 µg	1	25/77	27/74	0,89	0,57–1,38
	> 25 µg	5	231/559	273/534	<b>0,79</b>	<b>0,63–0,99</b>
Accouchement < 24 h	25 µg	1	52/68	47/58	0,94	0,79–1,13
	> 25 µg	5	328/443	261/417	<b>1,20</b>	<b>1,06–1,37</b>
Césariennes ou délivrance instrumentale	25 µg	1	14/36	14/33	0,92	0,52–1,62
	> 25 µg	8	316/763	327/786	1,00	0,89–1,13
Besoins ocytocine	25 µg	3	125/154	144/149	0,65	0,39–1,09
	> 25 µg	9	359/847	457/830	0,72	0,59–0,89
Liquide méconial 25 µg	25 µg	1	14/77	10/74	1,35	0,64–2,84
	> 25 µg	9	117/836	96/816	1,21	0,94–1,56
Apgar 7 à 5 minutes	25 µg	3	2/155	3/149	0,71	0,14–3,70
	> 25 µg	8	30/782	28/765	1,00	0,63–1,59
Admission en USI	25 µg	2	10/119	8/116	1,23	0,50–2,99
	> 25 µg	9	67/882	53/865	1,25	0,88–1,78
Mortalité Périnatale	> 25 µg	2	0/290	1/308	0,35	0,01–8,36
Fièvre	> 25 µg	2	19/102	13/99	1,74	0,32–9,42
Hémorragies PP	> 25 µg	2	43/280	48/295	1,02	0,55–1,90
Rupture utérine	25 µg	1	0/77	0/74	0	
	> 25 µg	1	0/80	0/83	0	
Morbidité maternelle	> 25 µg	3	1/180	4/183	0,36	0,06–2,31
Mortalité maternelle	25 µg	1	0/77	0/74	0	
	> 25 µg	2	0/110	0/113	0	3

Les seules données qui sont significatives sont en gras et en italique (pas de franchissement du 1).

la plus évaluée et le plus souvent privilégiée. Le risque d'hypercinésie ou d'hypertonie avec ou sans modifications du RCF est clairement retrouvé dans toutes les études avec les doses de 50 µg sans pour autant augmenter la morbidité néonatale ni le taux de césarienne (NP1). Les doses les plus faibles sont à privilégier en débutant à des doses vaginales de 25 µg toutes les trois à six heures (NP1). L'utilisation de cette molécule doit donc nécessiter un environnement permettant l'accès aux moyens de surveillance obstétricale adaptée en cas d'anomalie du RCF. Le misoprostol, quelle qu'en soit la dose, est contre-indiqué en cas d'utérus cicatriciel (NP2). Des études de doses et de voies d'administration sur des essais à forte puissance restent nécessaires pour mieux en définir la tolérance et les indications.

### Moyens mécaniques—sonde de Foley

Parmi les moyens mécaniques, la méthode qui a été le plus évaluée est la sonde de Foley. Les premières publications relatant son intérêt datent de 1967 [54]. Un regain d'intérêt du rôle mécanique de la sonde dans le déclenchement du travail est lié à son coût, et à l'absence d'effets secondaires pharmacologiques attendus.

Une méta-analyse comprenant 45 essais randomisés a comparé des moyens aussi variés que la sonde de Foley, des lamineuses ou encore des infusions extra-amniotiques [55]. Ces méthodes comparées aux prostaglandines E2 montrent une certaine efficacité mais nettement moindre que les PGE2 pour obtenir un succès du déclenchement dans les

**Tableau 2** Méta-analyse comparant l'issue materno-fœtale entre misoprostol comparé aux PGE2 selon la voie d'administration du misoprostol. D'après Crane et al., 2006 [49].

*Metaanalysis comparing maternal and fetal outcomes between PGE2 and routes of administration of misoprostol. According to Crane et al., 2006 [49].*

Issues	Voie	Études (n)	Misoprostol	PGE2	RR	95 % CI
Césariennes	Vaginal	12	175/899	161/873	1,03	0,85–1,25
	Oral	2	39/200	47/200	0,84	0,58–1,22
Tachysystolie	Vaginal	11	55/857	27/831	1,87	0,88–3,98
	Oral	2	25/200	13/200	2,53	0,45–14,33
Hyperstimulation utérine	Vaginal	11	49/869	9/843	<b>3,80</b>	<b>1,91–7,58</b>
	Oral	2	8/200	2/200	3,35	0,83–13,54
Césariennes ou accouchement > 24 h	Vaginal	4	158/436	190/408	<b>0,76</b>	<b>0,60–0,96</b>
	Oral	2	98/200	110/200	0,88	0,61–1,26
Parmi les VB, accouchements < 24 h	Vaginal	4	278/350	218/322	1,18	0,97–1,42
	Oral	2	102/161	90/153	1,08	0,84–1,38
Besoin d'ocytocine	Vaginal	10	372/801	486/779	<b>0,66</b>	<b>0,54–0,80</b>
	Oral	2	112/200	115/200	0,98	0,59–1,63
Liquide méconial	Vaginal	8	98/713	76/690	1,27	0,96–1,68
	Oral	2	33/200	30/200	1,09	0,63–1,90
Apgar < 7 à 5 minutes	Vaginal	10	32/837	31/814	0,97	0,62–1,53
	Oral	1	0/100	0/100		
Admission en USI	Vaginal	9	53/801	38/781	1,39	0,92–2,10
	Oral	2	24/200	23/200	1,04	0,61–1,79

Tachysystolie (ou hypercynésie de fréquence) : plus de cinq contractions par dix minutes pendant au moins 30 minutes avec ou sans altération du RCF ; hyperstimulation (ou hypertonie) : succession de contractions durant plus de deux minutes sans relâchement complet entre les contractions.

Les seules données qui sont significatives sont en gras et en italique (pas de franchissement du 1).

24 heures (RR 1,53 CI 95 % ; 1,18–1,99). En contrepartie, le risque d'hypercynésie ou d'hypertonie utérine est nettement moindre avec la sonde de Foley (RR 0,08 CI 95 % ; 0,01–0,55) et le recours à l'ocytocine est plus fréquent que dans le groupe PGE2 (RR 1,17 CI 95 % ; 1,05–1,31). Le taux

de césarienne comparé au groupe PGE2 est comparable (RR 1,05 CI 95 % ; 0,87–1,26).

La faiblesse et l'hétérogénéité des études ont incité Vakhnin et al. à procéder à une méta-analyse focalisée sur les études récentes comparant la sonde Foley et les PG

**Tableau 3** Misoprostol comparé aux PGE2. D'après Crane et al., 2006 [49].

*Misoprostol compared with PGE2. According to Crane et al., 2006 [49].*

Issues	Études (n)	Misoprostol	PGE2	RR	95 % CI
Césariennes	14	214/1099	208/1073	0,99	0,83–1,17
Tachysystolie	13	80/1057	40/1031	<b>1,86</b>	<b>1,01–3,43</b>
Hyperstimulation	13	57/1069	11/1043	<b>3,71</b>	<b>2,00–6,88</b>
Césariennes ou accouchement > 24 h	6	256/636	300/608	<b>0,81</b>	<b>0,66–0,98</b>
Accouchement < 24 h	6	380/511	308/475	1,14	1,00–1,31
Césariennes ou délivrance instrumentale	9	330/799	341/819	1,00	0,89–1,12
Besoins ocytocine	12	484/1001	601/979	<b>0,71</b>	<b>0,60–0,85</b>
Péridurale	3	159/385	176/401	0,96	0,88–1,05
Liquide méconial	10	131/913	106/890	1,22	0,96–1,55
Apgar 7 à 5 minutes	11	32/937	31/914	0,97	0,62–1,53
Admission en USI	11	77/1001	61/981	1,25	0,90–1,73
Mortalité périnatale	2	0/290	1/308	0,35	0,01–8,36
Fièvre	2	19/102	13/99	1,74	0,32–9,42
Hémorragies PP	2	43/280	48/295	1,02	0,55–1,90
Rupture utérine	2	0/157	0/157	0	
Morbidité maternelle	3	1/180	4/183	0,36	0,06–2,31
Mortalité maternelle	3	0/187	0/187	0	

Les seules données qui sont significatives sont en gras et en italique (pas de franchissement du 1).

**Tableau 4** Études comparatives voies et doses misoprostol versus dinoprostone : effets favorables et délétères du misoprostol.  
*Comparison of dinoprostone and route and doses of misoprostol. Favourable and unfavourable effects of misoprostol.*

Études	n	Doses et voies du misoprostol	Groupe témoin	Score de Bishop	Effets favorables du misoprostol ( $p < 0,05$ )	Effets délétères du misoprostol ( $p < 0,05$ )
Misoprostol vaginal $\geq 50 \mu\text{g}$ ou dose orale						
Rozenberg et al. 2001 [39]	370	50 $\mu\text{g}$ vaginal répété H6	2 mg gel dinoprostone (Prostine®) puis 1 mg H6	Score $\leq 5$	n Accouchement H 24 RR 95 % CI 1,19 (1,01–1,40)	pH < 7,2 RR 95 % CI 1,97 (1,01–3,84)
Garry et al. 2003 [40]	200	50 $\mu\text{g}$ vaginal répété H3	10 mg tampon dinoprostone (Propess®) répété H12		Intervalle induction-accouchement raccourci (794,5 $\pm$ 408 min versus 1005,3 $\pm$ 523 min n accouchement H 24 68 % versus 38 %	Césariennes pour anomalies du RCF 71,4 % versus 40 %
Ozkan et al. 2009 [43]	112	50 $\mu\text{g}$ vaginal répété H4 (jusqu'à 5 doses)	10 mg tampon dinoprostone répété H12		Intervalle induction-accouchement raccourci 680 $\pm$ 329 min versus 1070 $\pm$ 435 min n accouchement H 12 66 % versus 44,6 %	Anomalies du RCF 10,7 versus 0 %
Papanikolaou EG 2004	163	50 $\mu\text{g}$ vaginal répété toutes les 9 h (3 doses maxi)	3 mg gel dinoprostone répété	Score $\leq 5$	1) Intervalle induction-accouchement raccourci 11,9 h versus 15,6 h ( $p < 0,001$ ) 2) Recours moindre à l'ocytocine (65,8 % versus 81,5 %, $p < 0,05$ )	Plus d'hypercinésies dans le groupe misoprostol (12,6 % versus 3,6 %, $p < 0,05$ )
Dodd et al. 2006 [47]	741	Solution orale de 20 $\mu\text{g}$ répétée à H2 (maximum 6 fois) associée à un gel vaginal de placebo	Gel vaginal de dinoprostone 1 mg pour les multipares et 2 mg pour les nullipares associé à une solution orale de placebo Répété H6	Score < 6	Pas de différence sauf la préférence des patientes pour la voie orale par rapport à la voie vaginale	Pas d'effets délétères notables

Tableau 4 (Suite)

Études	<i>n</i>	Doses et voies du misoprostol	Groupe témoin	Score de Bishop	Effets favorables du misoprostol ( <i>p</i> < 0,05)	Effets délétères du misoprostol ( <i>p</i> < 0,05)
Rasheed et al. 2007 [48]	310	50 µg vaginal répété H4 ou H6 (jusqu'à 6 doses)	50 µg oral répété H4 ou H6 (jusqu'à 6 doses)		1) Intervalle induction-accouchement raccourci 13,5 h versus 20,6 h 2) Diminution des doses de misoprostol dans le groupe vaginal 1,93 versus 2,52 <i>p</i> < 0,001	1) Augmentation (vaginal) des hypertonies et hypercinésies (8,3 % versus 1,8 %) 2) Augmentation des admissions en USI (vaginal)
Wing et al. 2011 [44]	374	Tampon vaginal 100 µg	Tampon vaginal 200 µg	Score ≤ 4	Intervalle induction-accouchement raccourci dans le groupe 200 par rapport au groupe 100 1,181 min versus 1,744 min, ( <i>p</i> = 0,002) ainsi que le recours moindre de 30 % à l'ocytocine 48,9 % (200 µg) versus 70,9 % (100 µg), <i>p</i> < 0,001 RR 0,70, 95 % CI 0,56–0,85	Augmentation des hypercinésies dans le groupe 200 µg 41,2 % (100 µg) versus 19,5 % (200 µg) ( <i>p</i> < 0,001, RR 2,11 95 % CI 1,39–3,22)
Misoprostol vaginal 25 µg Calder et al. 2008 [45]	626	25 µg vaginal (50 µg vaginal initial pour les nullipares avec Bishop < 4) répété par 25 µg H4 et H8	3 mg gel dinoprostone répété à H6	Différence pour la dose initiale selon le score de Bishop	Pas de différence sur nombre accouchement < H 24 (43 versus 47 % : NS)	Pas d'effets délétères notables
Van Gemund et al. 2004 [52]	681	<i>n</i> = 341 22 % post terme 25 µg vaginal toutes les 4 h sans dépasser 3 fois par jour	<i>n</i> = 340 27 % post terme Dinoprostone 1 mg toutes les 4 h	Score ≤ 3 pour plus de 80 % des patientes dans chaque groupe	Moins de nouveau-nés admis en soins intensifs 20 % (miso) versus 26 % (dino) (RR 0,8, 95 % CI 0,6–0,99)	Allongement de l'intervalle « induction-accouchement » dans le groupe misoprostol 25 µg vaginal 25 h versus 19 h ( <i>p</i> = 0,008)

Tableau 4 (Suite)

Études	n	Doses et voies du misoprostol	Groupe témoin	Score de Bishop	Effets favorables du misoprostol ( $p < 0,05$ )	Effets délétères du misoprostol ( $p < 0,05$ )
Gregson et al. 2005 [53]	268	n = 139 25 µg vaginal toutes les 4 h sans dépasser 6 doses	n = 129 Dinoprostone 1 ou 2 mg toutes les 6 h avec au maximum 3 mg par 24 h	Score $\leq 4$ pour plus de 80% des patientes dans chaque groupe	Pas de différence entre les deux groupes	
Tan et al. 2010	170 (30% post terme)	25 µg vaginal une seule dose ou répétée à H6 (double dose)	Dinoprostone 3 mg (Cervagem®) répété à H6 (double dose)	Score $\leq 6$	Efficacité supérieure du groupe double dose pour modifier le col et/ou déclencher le travail (96,6% versus 77,8%, $p = 0,003$ )	Augmentation de l'incidence des liquides méconiaux dans le groupe deux doses par rapport à une dose de misoprostol (10,4% versus 3,5% $p = 0,03$ )

vaginales ou intracervicales au troisième trimestre [56]. Les résultats confirment la capacité de la sonde à modifier le col et à déclencher le travail avec moins d'hyperstimulation utérine sans augmenter le taux de césariennes. Les effectifs des différentes études restent faibles, les objectifs principaux variables allant de la naissance dans les 24 heures, le taux de césarienne, ou encore la simple modification du score de Bishop.

Si le caractère sécuritaire de la méthode est souligné dans certaines méta-analyses, des effets secondaires sont tout de même rapportés. On peut ainsi noter que des complications maternelles sont rapportées jusqu'à 8,8% dans une étude rétrospective portant sur 1083 femmes nécessitant alors le retrait de la sonde. Les complications rapportées sont un épisode fébrile dans 3% des cas, un ERCF pathologique dans 2% des cas, des métrorragies dans 1,8% des cas et des douleurs dans 1,3% des cas et enfin des versions de présentations de céphalique à siège dans 1,3% des cas [57].

En comparant la sonde de Foley au misoprostol vaginal (doses à 25 ou 50 µg), on retrouve neuf études (1603 patientes) dans une méta-analyse récente de 2011 [58]. Le délai « induction-accouchement » est comparable dans les deux groupes ( $p = 0,24$ ), un taux de césarienne comparable (RR 0,99 ; 95% CI 0,77–1,28) ainsi que le risque de chorioamniotite identique (RR 1,13 ; 95% CI 0,61–2,09). Sans surprise le misoprostol provoque plus d'hypertonies ou d'hypercynésies utérines (RR 2,8 ; 95% CI 1,4–5,8).

Le risque infectieux reste cependant une préoccupation provoquée par les moyens mécaniques. Heineman et al. ont analysé les essais publiés en ne conservant que 30 études sur les 63 initiales. Le risque infectieux maternel serait augmenté par la sonde de Foley (RR 1,50 95% CI 1,07–2,09) ainsi que le risque de chorioamniotite (RR 2,05 95% CI 1,22–3,44) relativisant le côté sécuritaire de cette méthode rapporté par d'autres méta-analyses [56,58]. Il est alors suggéré par les auteurs une antibioprofylaxie pour prévenir le risque infectieux en cas d'utilisation de la sonde à ballonnet [59]. Plutôt qu'une somme de petites études hétérogènes avec un risque relatif poolé, seule une large étude randomisée homogène permettrait de trancher sur le risque infectieux qui pèse sur cette méthode.

Au total, la sonde de Foley est un moyen mécanique efficace pour déclencher le travail avec moins d'hyperstimulations utérines que les prostaglandines, sans augmentation du taux de césariennes (NP1). Toutefois, comme le risque infectieux pourrait être augmenté, cette technique nécessite une évaluation plus robuste avant une pratique généralisée (NP2).

## Autres méthodes

### Dérivés nitrés

Les donneurs de monoxyde d'azote (DNO) ont suscité un intérêt croissant dans le domaine de l'obstétrique, que ce soit pour la relaxation utérine, la prééclampsie ou encore le retard de croissance intra-utérin. Pour le déclenchement du travail, les DNO ont pu montrer une certaine capacité à faciliter la production endogène de prostaglandines [60]. Des études randomisées contre placebo ont pu suggérer l'efficacité des DNO chez les femmes à terme pour

diminuer les césariennes et faciliter l'entrée en travail [61]. Ainsi l'entrée en travail des patientes dans le groupe DNO à 42<sup>+0</sup> SA est quatre fois plus élevé que dans le groupe placebo (OR 4,0 CI 95 % 1,6–9,8).

La méta-analyse de Dowswell et al. en 2010 [34] ne confirme pas les espoirs suscités par ces molécules quant au succès jugé sur le nombre d'accouchements dans les 24 ou 48 heures (RR 0,97 CI 95 % 0,83–1,15) ni même sur le taux de césarienne (RR 1,03 CI 95 % 0,81, 1,31). Toutefois, les DNO peuvent jouer un rôle sur la maturation cervicale puisque le nombre de cols non modifiés est significativement plus faible dans le groupe DNO (RR 0,83 CI 95 % 0,70–0,97). Les effets secondaires sont fréquents sur l'augmentation des céphalées (RR 5,41 CI 95 % 3,85–7,60) et justifient une information et la poursuite des travaux de recherche quant aux produits, au mode d'administration et à l'association optimale pour le déclenchement du travail chez les femmes à terme. De plus, des controverses existent puisque les DNO ont la capacité de bloquer les contractions et de prolonger la gestation [62].

Au total, en l'état actuel de nos connaissances, les dérivés nitrés ne peuvent pas être recommandés pour le déclenchement du travail à terme en dehors des protocoles de recherche dont l'un est encore en cours en France (NOCTER).

### Homéopathie et acupuncture

En ce qui concerne l'homéopathie, on ne retrouve pas d'essais randomisés ayant pour objectif principal le déclenchement du travail des grossesses prolongées ou des termes dépassés. En 1987, Dorfman montrait un intérêt pour l'homéopathie (préparations de *caulophyllum-arnica-actea* et *racemosa-pulsatilla-gelsemium*) mais dont l'objectif était la préparation de la patiente et non le déclenchement du travail [63]. Des cas rapportés suscitent beaucoup l'intérêt des sages-femmes vis-à-vis de cette procédure [64]. Une méta-analyse ne retrouve que deux essais contrôlés incluant seulement 133 patientes [65]. Le taux de césarienne reste inchangé par rapport au placebo (RR 5,00 CI 95 % 0,26–98,00) ainsi que le nombre d'accouchements dans les 24 heures (RR 0,33 CI 95 % 0,01, 7,72). Les méthodologies ainsi que la puissance restent trop faibles pour conclure à l'efficacité ou non de cette procédure.

L'acupuncture est également un sujet qui suscite l'intérêt pour la sédation de la douleur ou le déclenchement du travail. Seulement deux études randomisées existent, dont l'une en 2006 [66] qui compare 56 patientes avec score de Bishop inférieur à 7 entre 39<sup>+4</sup> SA et 41<sup>+0</sup> SA bénéficiant de séances d'acupuncture trois à quatre jours consécutifs avec un groupe témoin (expectative). Aucune différence entre les deux groupes n'est rapportée sur le taux de césarienne, le recours aux ocytociques. Cette étude est de faible puissance (deux groupes 30 et 26 patientes), présente des critères mal définis et le score de Bishop proposé (< 7) n'est pas assez sélectif. La méta-analyse de Smith et al. [67] regroupe trois essais seulement et 212 femmes. Le groupe témoin comparé au groupe bénéficiant de l'acupuncture pourrait ainsi avoir plus recours aux utérotoniques ensuite pour l'accouchement (RR 1,45 CI 95 % 1,08–1,95). Ces données ne sont pas confirmées par ces mêmes auteurs en 2008 sur 364 patientes [68]. Ils n'ont retrouvé aucune différence sur

les besoins secondaires en prostaglandines (RR 1,20 CI 95 % 0,96–1,51), ni sur le recours à l'amniotomie (RR 0,93 CI 95 % 0,72–1,20), à l'ocytocine (RR 0,89 CI 95 % 0,6–1,32) ou encore à l'association amniotomie et ocytocine (RR 0,87 CI 95 % 0,57–1,33).

La dernière étude qui date de 2010 a l'avantage de cibler les grossesses prolongées (41<sup>+6</sup> SA). Aucune différence n'a été retrouvée sur le nombre de femmes entrant en travail dans les 24 heures après la procédure (RR 0,85 CI 95 % 0,33–2,2) [69]. Les auteurs concluent à l'absence d'efficacité de la méthode utilisée pour déclencher le travail à 42 SA.

Au total, très peu d'études de bon niveau méthodologique et avec une puissance suffisante existent pour pouvoir conclure sur l'efficacité de l'acupuncture dans le déclenchement du travail des grossesses prolongées. Les données existantes ne retrouvent pas d'efficacité de cette procédure (NP3).

### Stimulation mamelonnaire

Des études ont suggéré l'intérêt de la stimulation mamelonnaire uni- ou bilatérale permettant par un processus non médicamenteux de provoquer l'autosécrétion d'ocytocine et la possibilité ainsi de faciliter la mise en travail spontanée des patientes [70]. Une méta-analyse regroupant six essais et 719 patientes compare la stimulation mamelonnaire à l'absence d'intervention [71]. Les résultats montraient sur quatre études (220 femmes) une diminution du nombre des patientes non entrées en travail dans les 72 heures dans le groupe stimulation (RR 0,67, 95 % CI 0,60–0,74) avec une forte réduction du risque hémorragique post-partum (deux études et 150 patientes) (RR 0,16, 95 % CI 0,03–0,87).

Compte tenu de leurs faibles effectifs, ces résultats sont cependant insuffisants pour pouvoir émettre des recommandations en faveur ou non de l'efficacité, de l'acceptabilité et de la sécurité de cette méthode. Ils justifieraient un appel à des études complémentaires.

### Activité sexuelle

La question de la relation entre l'activité sexuelle et le déclenchement du travail revient régulièrement chez les patientes. Les études de bonne méthodologie sont rares expliquant que le débat ne semble pas tranché dans l'esprit des professionnels.

Une équipe a ainsi cherché à évaluer la relation possible entre l'activité sexuelle et l'entrée en travail des patientes à partir de 37 SA jusqu'au terme [72]. En 2006, sur 200 patientes à qui on demande d'avoir une activité régulière et de répondre par questionnaire, le nombre de femmes ayant une grossesse prolongée serait ainsi diminué (OR 0,28, 95 % CI 0,13–0,58). Il n'y a pas de groupe témoin. La même équipe en 2009 sur des données uniquement déclaratives et en y introduisant une notion supplémentaire qu'est celle de l'orgasme ne retrouve plus de relation entre l'activité sexuelle et l'entrée en travail des patientes [73]. La méthodologie est la suivante : par un essai cette fois randomisé, le groupe « activité sexuelle » était encouragé à avoir des rapports vaginaux, le groupe témoin ne bénéficiait d'aucune consigne, ni encourageant ni interdisant les rapports sexuels. Leurs résultats montrent alors une tendance inverse entre le coït et l'entrée en travail spontanée

mais à la limite de la significativité (OR 0,6 CI 95 %, 0,3–1) L'analyse de la littérature montre ainsi des résultats discordants [72–75] qui pourraient justifier de nouvelles études avec une méthodologie plus rigoureuse et des effectifs plus importants.

Au total, que ce soit la stimulation mamelonnaire ou l'activité sexuelle à terme, les données existantes sont contradictoires et insuffisantes pour recommander ces méthodes pour déclencher le travail à terme (NP3).

## Cas particulier de l'utérus cicatriciel

Dans ses recommandations de 2008, la HAS [1] s'appuie sur une méta-analyse et sur trois études randomisées comparant la césarienne électorale et l'épreuve du travail en cas d'utérus cicatriciel [76–78]. Dans la plupart des cas, une épreuve utérine peut être proposée si on respecte les contre-indications classiques (cicatrice corporelle ou en T, antécédent de rupture utérine, placenta praevia, disproportion fœto-pelvienne ou présentation dystocique, refus de la patiente de la voie basse). Une discussion doit avoir lieu avec la patiente pour recueillir son souhait et permettre un consentement adapté à la balance «bénéfices-risques». Les recommandations reposent sur celles publiées par la SOGC (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada) [76]. Les Canadiens recommandent que soit notée dans le dossier la notion de discussion avec la patiente et l'expriment dans leur recommandation de cette façon : «La volonté d'une femme de se soumettre à une épreuve du travail, après avoir déjà subi une césarienne, devrait avoir été exprimée de façon explicite et le compte rendu opératoire présent dans le dossier obstétrical».

## Risque de rupture utérine

Ce risque est estimé entre 0,2 et 1,5 % et pouvant même aller jusqu'à 4,7 % selon les études [79]. Ce risque augmente d'autant plus que des inducteurs de la contraction utérine sont administrés (ocytocine ou prostaglandines). Les études sont hétérogènes, souvent rétrospectives et de nombreux biais sont retrouvés dans ces études (variation des techniques de suture utérine, qualité des suites opératoires, intervalle entre la césarienne et la grossesse suivante, obésité, macrosomie, travail spontané ou induction par ocytociques ou par prostaglandines...). Le fait d'avoir déjà accouché est un facteur de bon pronostic obstétrical. En effet, les chances de succès de l'accouchement sont près de sept fois supérieures si la patiente a déjà accouché par voie basse par rapport à celles qui n'ont jamais accouché (OR 6,8 95 % CI 3,4–13,9) [79].

Étant donné la rareté de cet événement, la puissance des études randomisées prospectives est souvent insuffisante pour conclure formellement. Toutefois les méta-analyses permettent une évaluation dont la concordance semble réaliste. Dans la dernière décennie, une méta-analyse portant sur 15 études et 47 682 patientes de 1989 à 1999 [80] retrouve un risque doublé de rupture utérine (OR 2,10 95 % CI 1,45–3,05) avec une mortalité augmentée portant uniquement sur le fœtus et le nouveau-né (OR 1,71 95 % CI, 1,28–2,28) et non sur la morbidité concernant la patiente (OR 1,52 95 % CI 0,36–6,38).

Une autre méta-analyse [81] retrouve 880 ruptures utérines sur les 142 075 patientes incluses, soit un taux très modéré de 0,6 %. Sur les trois décès maternels, un seul est jugé en rapport avec la rupture utérine. Ce taux de décès maternel était de 0,002 %. Les auteurs retrouvent un taux d'acidose néonatale de 0,15 % et un taux de décès périnatal de 0,04 % lié à la rupture utérine.

Les facteurs de risque identifiés associés au risque de rupture utérine sont l'âge maternel, l'utérus bicatriciel, l'absence d'accouchement avant ou après la cicatrice, l'usage des utérotoniques (prostaglandines ou même de l'ocytocine) [81].

Les cas d'utérus bicatriciels ne sont pas exclus de la possibilité d'accoucher avec un taux de succès très significatif de 71 % contre 76 % pour les utérus unicatriciels avec un risque de rupture utérine doublé de 1,59 %, contre 0,72 %. Le risque d'hystérectomie est presque triplé (0,56 % versus 0,19 %). On note cependant que dans cette analyse, aucun essai n'est randomisé ou contrôlé mais l'évaluation repose sur des séries rétrospectives [82].

On peut cependant retenir que le risque de rupture utérine analysé sur 20 095 femmes ayant un utérus cicatriciel peut être estimé à 0,16 % lorsqu'une césarienne électorale est proposée sur utérus cicatriciel, à 0,52 % en cas de travail spontané (RR 3,3 IC 95 % 1,8–6,0), à 0,77 % en cas de déclenchement sans prostaglandines (RR 4,9 IC 95 % 2,4–9,7), et à 2,45 % en cas de travail déclenché à l'aide de prostaglandines (RR 15,6 IC 95 % ; 8,1–30,0) soit cinq fois plus qu'en situation de travail spontané et 15 fois plus que si une césarienne électorale était proposée [78].

Au total, l'utérus cicatriciel est une situation particulière exposant la patiente et son fœtus au risque de rupture utérine de l'ordre de 0,5 % en cas de travail spontané (NP1). Ce risque est augmenté mais modérément (0,7 %) en cas de déclenchement à l'ocytocine et multiplié par cinq en cas de déclenchement par les prostaglandines (2,45 %) (NP1). Il est donc logique d'éviter les déclenchements sans indication médicale sur utérus cicatriciel, d'éviter les prostaglandines et de tenir compte du score de Bishop ( $\geq 5-6$ ) pour déclencher à l'ocytocine. Le déclenchement sur utérus bicatriciel augmente le risque de rupture utérine et d'hystérectomie (NP3). L'analyse de la balance bénéfices-risques doit être posée et notée dans le dossier à la fois en cas de déclenchement et en cas d'expectative. Rappelons que le misoprostol est proscrit en cas d'utérus cicatriciel (NP2).

## Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] HAS 2007 : le déclenchement du travail : recommandations. <http://www.has-sante.fr/.declenchement-artificiel-du-travail-recommandations>.
- [2] National Institute for Clinical Excellence. Induction of labour. London: NICE; 2001. (National Guideline on Induction of Labour) NICE 2001/021 Issued 12 June 2001 <http://www.nice.org.uk/article.asp?a=6834>.

- [3] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Induction of labour. Evidence based clinical guideline number 9. London: RCOG;2001.
- [4] Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266–8.
- [5] Laughon SK, Zhang J, Reddy UM. Using a simplified bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2011;118:360.
- [6] Edwards RK, Richards DS. Preinduction cervical assessment. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:440–6.
- [7] Gonen R, Degani S, Ron A. Prediction of successful induction of labor: comparison of transvaginal ultrasonography and the Bishop score. *Eur J Ultrasound* 1998;7:183–7.
- [8] Rozenberg P, Goffinet F, Hessabi M. Comparison of the Bishop score, ultrasonographically measured cervical length, and fetal fibronectin assay in predicting time until delivery and type of delivery at term. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:108–13.
- [9] Rao A, Celik E, Poggi S, Poon L, Nicolaidis KH. Fetal Medicine Foundation Prolonged Pregnancy Group. Cervical length and maternal factors in expectantly managed prolonged pregnancy: prediction of onset of labor and mode of delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:646–51.
- [10] Tan PC, Vallikkannu N, Suguna S, Quek KF, Hassan J. Transvaginal sonographic measurement of cervical length vs Bishop score in labor induction at term: tolerability and prediction of Caesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:568–73.
- [11] Uyar Y, Erbay G, Demir CS, Baytur Y. Comparison of Bishop score, body mass index and transvaginal cervical length in predicting the success of labor induction. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:357–62.
- [12] Strobel E, Sladkevicius P, Rovas L, De Smet F, Karlsson ED, Valentin L. Bishop score and ultrasound assessment of the cervix for prediction of time to onset of labor and time to delivery in prolonged pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:298–305.
- [13] Eggebø TM, Heien C, Økland I, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen KA. Ultrasound assessment of fetal head-perineum distance before induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:199–204.
- [14] Torricelli M, Novembri R, Voltolini C, Conti N, Biliotti G, Piccolini E, et al. Biochemical and biophysical predictors of the response to the induction of labor in nulliparous postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:39 [e1-6].
- [15] Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD000451.
- [16] Clinical Practice Obstetrics Committee, Maternal Fetal Medicine Committee, Delaney M, Roggensack A, Leduc DC, Ballermann C, et al. Guidelines for the management of pregnancy at 41+0 to 42+0 weeks. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:800–23.
- [17] Yildirim G, Güngördük K, Karadağ OI, Aslan H, Turhan E, Ceylan Y. Membrane sweeping to induce labor in low-risk patients at term pregnancy: a randomised controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:681–7.
- [18] Hamdan M, Sidhu K, Sabir N, Omar SZ, Tan PC. Serial membrane sweeping at term in planned vaginal birth after cesarean: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:745–51.
- [19] Tan PC, Khine PP, Sabdin NH, Vallikkannu N, Sulaiman S. Effect of membrane sweeping on cervical length by transvaginal ultrasonography and impact of cervical shortening on caesarean delivery. *J Ultrasound Med* 2011;30:227–33.
- [20] Hill MJ, McWilliams GD, Garcia-Sur D, Chen B, Munroe M, Hoeldtke NJ. The effect of membrane sweeping on prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1313–9.
- [21] De Miranda E, van der Bom JG, Bonsel GJ, Bleker OP, Rosendaal FR. Membrane sweeping and prevention of post-term pregnancy in low-risk pregnancies: a randomised controlled trial. *BJOG* 2006;113:402–8.
- [22] Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;22:CD004945.
- [23] Alfievic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:CD003246.
- [24] Patka JH, Lodolce AE, Johnston AK. High versus low-dose oxytocin for augmentation or induction of labor. *Ann Pharmacother* 2005;39:95–101.
- [25] Daniel-Spiegel E, Weiner Z, Ben-Shlomo I, Shalev E. For how long should oxytocin be continued during induction of labour? *BJOG* 2007;111:331–4.
- [26] Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:35 [e1-6].
- [27] Freeman RA, Nageotte M. A protocol for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:445–6.
- [28] Clark SL, Belfort MA, Saade GA, et al. Implementation of a conservative, checklist driven protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:e480 [e 1–5].
- [29] Wei SQ, Luo ZC, Qi HP, Xu H, Fraser WD. High-dose vs low-dose oxytocin for labor augmentation: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:296–304.
- [30] Merrill DC, Zlatnik FJ. Randomized, doublemasked comparison of oxytocin dosage in induction and augmentation of labor. *Obstet Gynecol* 1999;94:455–63.
- [31] Moldin PG, Sundell G. Induction of labour: a randomised clinical trial of amniotomy versus amniotomy with oxytocin infusion. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:306–12.
- [32] Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD003250.
- [33] NICE 2008, Induction of labour, Clinical Guideline. ([www.nice.org.uk/CG070fullguideline](http://www.nice.org.uk/CG070fullguideline)).
- [34] Dowswell T, Kelly AJ, Livio S, Norman JE, Alfievic Z. Different methods for the induction of labour in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD007701.
- [35] Selo-Ojeme D, Lawal O, Nayar B, IMA Study Group. A multi-centre audit on the use of vaginal prostaglandin for the induction of labour. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:501–3.
- [36] Selo-Ojeme D, Pisal P, Barigye O, Yasmin R, Jackson A. Are we complying with NICE guidelines on the use of prostaglandin E2 for induction of labour? A survey of obstetric units in the UK. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:144–7.
- [37] Committee on practice ACOG bulletins—obstetrics. ACOG practice bulletin n° 107: induction of labor. *Obstet Gynecol* 2009;114:386–97.
- [38] Danielian P, Porter B, Ferri N, Summers J, Templeton A. Misoprostol for induction of labor at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:793e7.
- [39] Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F, et al. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *BJOG* 2001;108:1255–62.
- [40] Garry D, Figueroa R, Kalish RB, Catalano CJ, Maulik D. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert for labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:254–9.
- [41] Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labour induction with 25 vs 50 µg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002;99:145–51.
- [42] Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000941, doi:10.1002/14651858.CD000941.
- [43] Ozkan S, Calişkan E, Doğer E, Yücesoy I, Ozeren S, Vural B. Comparative efficacy and safety of vaginal misoprostol versus

- dinoprostone vaginal insert in labor induction at term: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:19–24.
- [44] Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:533–41.
- [45] Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *Br J Obstet Gynaecol* 2008;115:1279e88.
- [46] Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD000941.
- [47] Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:509–13.
- [48] Rasheed R, Alam AA, Younus S, Raza F. Oral versus vaginal misoprostol for labour induction. *J Pak Med Assoc* 2007;57:404–7.
- [49] Crane J, Butler B, Young D, Hannah M. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review. *BJOG* 2006;113:1366–76.
- [50] Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD001338.
- [51] Carlan SJ, Bouldin S, O'Brien WF. Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:911–5.
- [52] Van Gemund N, Scherjon S, Le Cessie S, van Leeuwen JH, Van Roosmalen J, Kanhai HH. A randomised trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction. *BJOG* 2004;111:42–9.
- [53] Gregson S, Waterstone M, Norman I, Murrells T. A randomised controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *BJOG* 2005;112:438–44.
- [54] Embrey MP, Mollison BC. The unfavorable cervix and the induction of labor using a cervical balloon. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967;74:44–8.
- [55] Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Stan C, Irion O. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD001233.
- [56] Vaknin Z, Kurzweil Y, Sherman D. Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:418–29.
- [57] Maslovitz S, Lessing JB, Many A. Complications of trans-cervical Foley catheter for labor induction among 1,083 women. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:473–7.
- [58] Fox N, Saltzman D, Roman A, Klausner C, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:647–54.
- [59] Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:177–87.
- [60] Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. *BJOG* 1997;104:1054–7.
- [61] Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, Granström L, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:50 [e1–5].
- [62] Lees C, Campbell S, Jauniaux E, Brown R, Ramssy B, Gibb D, et al. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet* 1994;343:1325–6.
- [63] Dorfman P, Lasserre MN, Tetau M. Préparation à l'accouchement par homéopathie. *Cah Biother* 1987;94:77–81.
- [64] Kistin SJ, Newman AD. Induction of labor with homeopathy: a case report. *J Midwifery Womens Health* 2007;52:303–7.
- [65] Smith CA. Homoeopathy for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003399.
- [66] Harper TC, Coeytaux RR, Chen W, Campbell K, Kaufman JS, Moise KJ, et al. A randomized controlled trial of acupuncture for initiation of labor in nulliparous women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:465–70.
- [67] Smith CA, Crowther CA. Acupuncture for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD002962.
- [68] Smith CA, Crowther CA, Collins CT, Coyle ME. Acupuncture to induce labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:1067–74.
- [69] Modlock J, Nielsen BB, Ulbjerg N. Acupuncture for the induction of labour: a double-blind randomised controlled study. *BJOG* 2010;117:1255–61.
- [70] Christensson K, Nilsson B, Stock S, Matthiesen A, Uvnäs-Moberg K. Effect of nipple stimulation on uterine activity and on plasma levels of oxytocin in full term, healthy pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:205–10.
- [71] Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD003392.
- [72] Tan PC, Andi A, Azmi N, Noraihan MN. Effect of coitus at term on length of gestation, induction of labor, and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:134–40.
- [73] Tan PC, Yow CM, Omar SZ. Coitus and orgasm at term: effect on spontaneous labour and pregnancy outcome. *Singapore Med J* 2009;50:1062–7.
- [74] Petridou E, Salvanos H, Skalkidou A, et al. Are there common triggers of preterm deliveries? *BJOG* 2001;108:598–604.
- [75] Schaffir J. Sexual intercourse at term and onset of labor. *Obstet Gynecol* 2006;107:1310–4.
- [76] Clinical practice SOGC guidelines. Guidelines for vaginal birth after previous caesarean birth. Society of obstetricians and gynaecologists of Canada. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89:319–31.
- [77] Delaney T, Young DC. Spontaneous versus induced labor after a previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2003;102:39–44.
- [78] 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;345:3–8.
- [79] Kayani SI, Alfirevic Z. Uterine rupture after induction of labour in women with previous caesarean section. *BJOG* 2005;112:451–5.
- [80] Mozurkewich EL, Hutton EK. Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a meta-analysis of the literature from 1989 to 1999. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1187–97.
- [81] Chauhan SP, Martin JN, Henrichs CE, Morrison JC, Magann EF. Maternal and perinatal complications with uterine rupture in 142,075 patients who attempted vaginal birth after Cesarean delivery: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:408–17.
- [82] Tahseen S, Griffiths M. Vaginal birth after two caesarean sections (VBAC-2)-a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections. *BJOG* 2010;117:5–19.