

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXIV
publié le 30.11.2000**



*VINGT-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2000*

Misoprostol pour le déclenchement du travail

M. BOULVAIN*, C.-M. STAN*
(Genève)

INTRODUCTION

Le déclenchement du travail est une intervention fréquente. En 1981, le travail était déclenché chez 10 % des femmes accouchant dans les hôpitaux français. En 1999, cette proportion avait approximativement doublé (23 %) (1). La nécessité médicale d'un déclenchement du travail est parfois discutable et peu d'indications ont été validées dans le cadre d'essais cliniques randomisés. Étant donné la fréquence de cette intervention et le risque potentiel d'effets secondaires, il est important d'utiliser des produits à la fois efficaces et offrant une sécurité optimale.

Si le col est favorable, l'administration d'ocytocine, accompagnée ou non d'amniotomie, est souvent efficace. En cas de col défavorable, la majorité des obstétriciens prescrivent des prostaglandines par voie vaginale, dans le but de modifier le col utérin. Les prostaglandines E2 (PGE2) sont disponibles sous forme de comprimés et de gel intravaginal et intracervical. Plus récemment un analogue synthétique de la prostaglandine E1, le misoprostol (Cytotec®), a été proposé pour cette indication.

* Unité de Développement en Obstétrique
32 Boulevard de la Cluse
CH 1211 Genève 14

Le misoprostol a été utilisé depuis longtemps pour la prévention et le traitement de l'ulcère gastro-duodénal causé par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (2). Lors de l'utilisation en gastro-entérologie, on a noté que le misoprostol stimule les contractions utérines et modifie le col de l'utérus (3). Le misoprostol a plusieurs avantages par rapport aux PGE₂ : il est stable à température ambiante, ce qui facilite son stockage, et son coût est très faible. De ce fait il pourrait constituer une alternative intéressante aux autres prostaglandines, particulièrement dans les pays en voie de développement.

Le misoprostol a été utilisé pour la préparation du col avant une hystérocopie ou avant un curetage évacuateur (4, 5). Ce produit a aussi été étudié en cas d'avortement incomplet (6), d'interruption de la grossesse au premier (7, 8) et au second trimestre (9). Au troisième trimestre de la grossesse, il a été utilisé pour le déclenchement du travail en cas de mort in utero (10, 11) et pour la prévention ou le traitement de l'hémorragie du post-partum (12-14). De nombreuses études sur le déclenchement du travail à terme par le misoprostol par voie orale ou vaginale ont été conduites.

L'objectif de cette revue est d'évaluer l'efficacité et les effets secondaires du misoprostol dans le déclenchement du travail à terme en cas de grossesse avec fœtus vivant.

PHARMACOLOGIE

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E₁, un ester méthylé en position C16. Après administration orale, le misoprostol est absorbé rapidement par la muqueuse gastro-intestinale et est ensuite dé-estérifié en forme libre active. Les métabolites inactifs sont excrétés principalement au niveau rénal. Après administration orale d'une dose de 400 µg, la concentration sérique maximale est obtenue après 34 minutes, tandis que le pic après la même dose en application vaginale est obtenu en 80 minutes (15). Les taux plasmatiques diminuent rapidement en cas d'administration orale (\pm 2 heures) et plus lentement en cas d'administration vaginale (\pm 4 heures). Les taux cumulés sont significativement plus élevés après administration vaginale et la biodisponibilité du misoprostol est plus

importante par voie vaginale que par voie orale. Une stimulation locale du myomètre, par l'intermédiaire des récepteurs aux prostanoïdes EP-2 et EP-3, a été mise en évidence lors de l'application vaginale (16). La pulvérisation des comprimés et leur suspension sous forme d'un gel pour l'application vaginale a été évaluée (17). Cette préparation diminue l'efficacité du misoprostol en termes de délai entre l'application et l'accouchement, mais diminue également le risque d'hyperstimulation utérine.

EFFETS SECONDAIRES DU MISOPROSTOL PENDANT LA GROSSESSE

Risque tératogène en cas d'administration lors du premier trimestre

En cas d'échec de l'administration du misoprostol lors du premier trimestre dans un but abortif, un risque tératogène a été décrit pour la première fois en 1991. Cinq cas de nouveau-nés présentant une malformation des os du crâne (région fronto-temporale) ont été décrits après prise de misoprostol lors du 1^{er} trimestre (18). Des données provenant du registre Brésilien des malformations suggèrent que le misoprostol à haute dose pendant le premier trimestre (échec d'avortement) aurait un effet tératogène (19). De plus, une association au syndrome de Möbius a été mise en évidence (20). L'utilisation du misoprostol au premier et au second trimestre de la grossesse est donc contre-indiquée, sauf en cas d'interruption de la grossesse.

Effet sur la contractilité utérine

Trois types d'effets secondaires sur la contractilité utérine ont été décrits : l'hypercinésie (> 5 contractions par 10 minutes pendant au moins 20 minutes), la contracture utérine (contractions durant plus de 2 minutes) et le syndrome d'hyperstimulation utérine (hypercinésie ou contracture accompagnées d'anomalies du rythme cardiaque fœtal telles que des décélérations persistantes, une tachycardie, ou une diminution de la variabilité).

Quelques rares cas de rupture utérine survenue chez des femmes sans antécédents de césarienne ou de chirurgie utérine ont été rapportés (21, 22). Un de ces accidents est probablement en relation avec l'effet stimulant puissant sur la contractilité utérine consécutif aux hautes doses de misoprostol administrées (100 µg/3 h), alors qu'un autre cas est survenu après deux doses de 25 µg (doses faibles). Un essai clinique randomisé visant à comparer le misoprostol (25 µg/6 heures) à l'ocytocine pour le déclenchement du travail chez des femmes avec antécédent de césarienne a été arrêté prématurément à cause de deux cas de rupture de la cicatrice utérine parmi 17 femmes du groupe misoprostol (23). Pour des raisons de sécurité, il ne semble pas raisonnable d'utiliser le misoprostol chez les femmes présentant une cicatrice utérine, en dehors d'essais cliniques bien conduits (24).

Effets secondaires fœtaux

Les effets sur la contractilité utérine pourraient être responsables de la fréquence plus importante de liquide amniotique méconial associée à l'usage de misoprostol. Dans une revue de la littérature, le risque relatif (RR) était de 1,4, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) de 1,1 à 1,8 (25). La fréquence plus grande de liquide amniotique méconial pourrait également être liée à une action stimulante des métabolites du misoprostol sur la musculature lisse du tube digestif fœtal (26).

Wei-Hwa, en utilisant des examens Doppler, a montré que les indices de résistance dans l'artère ombilicale et cérébrale moyenne, diminués lors du travail spontané, n'étaient pas modifiés lors du travail induit par le misoprostol intracervical (27). Lemancewic a montré que l'administration vaginale de misoprostol augmente la résistance utéro-placentaire, sans toutefois affecter de façon significative la perfusion placentaire (28). Toutefois, ces effets sur la circulation fœto-maternelle n'ont pas été corrélés à des effets fœtaux indésirables.

Un cas de décès fœtal avec rhabdomyolyse et hyperthermie a été rapporté après ingestion de fortes doses (30 comprimés, soit 6 000 µg) de misoprostol (29).

Effets secondaires maternels

Les principaux effets secondaires maternels sont gastro-intestinaux : diarrhée, douleurs abdominales, nausées et vomissements. La fréquence et la sévérité des effets secondaires sont moindres qu'en cas d'administration orale de PGE₂, et ne nécessitent pas, en général, de traitement médicamenteux. Rencontrés dans 5 à 15 % des cas de prise orale, et dans 1 à 5 % des cas d'administration vaginale, ces effets secondaires n'ont pas été jugés suffisamment sévères pour nécessiter l'arrêt du déclenchement du travail par le misoprostol dans les études incluses dans cette revue.

MÉTHODES UTILISÉES POUR LA REVUE SYSTÉMATIQUE

Cette revue systématique a été conduite en utilisant la méthodologie développée par la *Collaboration Cochrane* (30). L'évaluation de l'efficacité et des effets secondaires du misoprostol est principalement basée sur les résultats d'essais cliniques randomisés bien conduits. Les études ont été identifiées par une recherche systématique dans la base de données *Medline* et dans le registre des essais cliniques randomisés tenu à jour par la *Collaboration Cochrane*. Les titres et les résumés des études identifiées par la recherche électronique ont été sélectionnés sur la base de leur pertinence. Le jugement de la validité des essais cliniques randomisés était basé sur les critères suivants : qualité de la randomisation, ignorance du groupe avant inclusion des participantes (« *concealment of allocation* »), faible nombre d'exclusions et rigueur dans la définition des issues. Un certain nombre d'issues ont été déterminées a priori : échec d'accouchement par voie vaginale dans les 24 heures ; césarienne ; hyperstimulation utérine accompagnée d'altérations du rythme cardiaque fœtal ; morbidité néo-natale sévère ou mortalité périnatale ; morbidité maternelle sérieuse ou mortalité. Une hyperstimulation utérine a été retenue si la définition décrite par les auteurs était compatible avec la définition suivante : contracture (élévation du tonus utérin pendant plus de 2 minutes) ou hypercinésie (plus de 5 contractions par 10 minutes pendant au moins 20 minutes). Les altérations du rythme cardiaque fœtal pouvaient inclure décéléra-

tions, tachycardie et/ou diminution de la variabilité. Les résultats des études individuelles ont été combinés par la méthode de Mantel-Haenszel et ont été exprimés sous forme d'un risque relatif (RR) résumé et son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

ÉVALUATION DU MISOPROSTOL PAR VOIE VAGINALE

Misoprostol par voie vaginale vs placebo

Deux études ont comparé le misoprostol en dose unique (100 µg de gel vaginal) au placebo pour le déclenchement du travail (Tableau I)* (31, 32). L'intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement était significativement plus court et moins de femmes n'avaient pas accouché dans les 24 h dans le groupe misoprostol (8/32 versus 21/30; $p < 0,001$). Le recours à l'ocytocine était également moins fréquent dans le groupe misoprostol (RR = 0,5; IC 95 % : 0,2-1,0). Les issues néo-natales et le mode d'accouchement étaient similaires dans les deux groupes. Dans l'étude de Srisomboon, la fréquence importante d'hypercinnésie dans le groupe misoprostol (38 % des femmes vs 0 % dans le groupe placebo) n'était pas associée à une augmentation du risque d'issue néo-natale défavorable (32). Ces évaluations initiales ont mis en évidence l'intérêt potentiel du misoprostol dans le déclenchement du travail d'accouchement.

Misoprostol par voie vaginale vs PGE2

Après ces évaluations par rapport au placebo, le misoprostol a été évalué par rapport aux produits habituellement utilisés pour favoriser le déclenchement du travail, notamment les prostaglandines E2 locales. De nombreuses études ont comparé le misoprostol administré par voie vaginale aux PGE2 (Tableau I). Nous avons identifié 25 études randomisées publiées en tant qu'article ou résumé de présentation (26, 33-56). Ces études

* Les tableaux ont été groupés à la fin de l'article, en raison :

1) de leur taille; 2) du fait que la plupart sont appelés plusieurs fois, en des endroits divers du texte principal. (NDE)

incluaient des femmes présentant des membranes intactes ou rompues, ou bien uniquement des membranes intactes. Les doses de misoprostol en comprimés (20 études) ou mélangé à un gel (5 études) varient selon l'étude entre 25 µg/4 h et 100 µg/2 h. Dans le groupe témoin, les femmes recevaient des PGE2 sous forme d'ovules vaginaux (3 études), de gel intravaginal (7 études) ou de gel intracervical (15 études). Dans toutes les études, l'intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement était plus court chez les femmes ayant reçu du misoprostol. Dans 20 de ces études, la différence était statistiquement significative. L'analyse de l'ensemble des études confirme l'efficacité du misoprostol en ce qui concerne la proportion des femmes n'ayant pas accouché dans les 24 h (RR = 0,7; IC 95 % : 0,6-0,8) ou l'usage d'ocytocine lors du travail (RR = 0,7; IC 95 % : 0,6-0,7) (Tableau III). Ces conclusions sont valables pour l'ensemble des parturientes aussi que pour le sous-groupe présentant des membranes intactes. Toutefois, l'administration de misoprostol est associée à une augmentation significative du risque d'hyperstimulation utérine (RR = 1,5; IC 95 % : 1,1-2,0; p = 0,02) et de la présence de liquide amniotique méconial (RR = 1,4; IC 95 % : 1,1-1,7; p = 0,007). La fréquence des autres issues néo-natales ou maternelles, notamment la proportion de césariennes, le risque de rupture utérine, d'asphyxie néo-natale et d'admission du nouveau-né dans un service de soins intensifs était similaire dans le groupe misoprostol et PGE2. La taille d'échantillon relativement faible de la plupart des études ne permet pas d'obtenir, même en les combinant par une méta-analyse, une puissance suffisante pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives entre les groupes en ce qui concerne des issues rares.

Misoprostol par voie vaginale vs ocytocine

Six études ont comparé l'application vaginale de misoprostol en comprimés (25 µg/6 h à 50 µg/4 h) (57-61) ou sous forme de gel vaginal (100 µg/4 h) (62) à l'administration d'ocytocine (Tableau I et III). L'intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement était significativement plus court dans le groupe misoprostol dans 4 des études (57, 59, 60, 62) et similaire dans une des études (61). Une seule étude a montré un intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement significativement plus long dans le groupe misoprostol, en utilisant des doses

vaginales de 50 µg/4 h (58). Dans l'ensemble, dans le groupe misoprostol il y avait significativement moins de femmes n'ayant pas accouché dans les 24 h : 73/389 vs 132/398 (RR = 0,6; IC 95 % : 0,4-0,7). Par contre l'hyperstimulation utérine a été plus fréquente après misoprostol (RR = 2,5; IC 95 % : 1,1-5,8). Néanmoins, ces hyperstimulations n'ont pas été associées à une augmentation du risque de césarienne ou de morbidité néonatale, indépendamment de la forme d'administration du misoprostol en comprimés ou gel (Tableau III). Ces effets ont été rapportés en cas de membranes intactes ou rompues. On peut conclure que l'administration vaginale du misoprostol semble plus efficace que l'ocytocine en termes de succès du déclenchement, mais est associée à des hyperstimulations utérines.

Misoprostol par voie vaginale vs méthodes mécaniques

Deux études ont comparé l'administration de misoprostol vaginal pour déclencher le travail en cas de membranes intactes (Tableau I) (63, 64). Dans l'étude de Vengalil, le dosage de 50 µg/4 h avec ou sans ocytocine a été comparé à l'infusion extra-amniotique d'une solution saline à travers un cathéter de Foley et ocytocine en perfusion (64). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe misoprostol et le groupe témoin. Perry a comparé l'administration vaginale de 25 µg/4 h misoprostol à l'application d'un cathéter de Foley intracervical accompagnée de 4 mg de PGE₂ (63). Il rapporte un délai plus long entre le déclenchement et l'accouchement, ainsi que moins d'accouchements dans les 24 h dans le groupe misoprostol. Les issues maternelles ou néo-natales étaient similaires entre le groupe misoprostol vaginal et le groupe témoin dans les deux études.

Comparaison de différents dosages

Les différents dosages de misoprostol par voie vaginale ont été comparés dans 6 études (Tableau I). Dans quatre études, des dosages de 25 µg toutes les 3 à 6 heures ont été comparés à 50 µg à la même fréquence (65-68). Wing, a comparé 25 µg/6 h à 25 µg/3 h (69). Gottschall a comparé des applications uniques de 50 µg et de 100 µg (70). L'intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement était raccourci significativement en

cas d'utilisation de hautes doses dans deux des études (66, 69). Les résultats de Gottschall mettent en évidence un raccourcissement non significatif de cet intervalle (70). En cas d'utilisation de doses importantes, le risque d'hyperstimulation était plus élevé. Le risque de césarienne était semblable, alors que l'utilisation d'ocytocine était réduite en cas d'utilisation de hautes doses de misoprostol. Les issues néo-natales étaient similaires entre les groupes. L'hétérogénéité des dosages utilisés dans les différentes études ne permet pas de combiner les résultats dans une méta-analyse.

Une seule étude a comparé une dose intravaginale de 100 µg à la même dose intracervicale (67). Les résultats dans les deux groupes sont semblables et les auteurs concluent que l'application intravaginale est plus simple en pratique.

ÉVALUATION DU MISOPROSTOL ORAL

Misoprostol oral vs placebo

Un essai clinique randomisé comparant l'administration de misoprostol par voie orale à un placebo a été identifié (Tableaux II et IV) (71). Quarante-vingts femmes présentant une rupture prématurée des membranes pour lesquelles un déclenchement du travail était indiqué ont été randomisées à une dose unique de 200 µg de misoprostol (39 femmes) ou à un placebo (Vitamine B6, 41 femmes). Les auteurs ont observé une amélioration significative du score de Bishop, une réduction de l'usage d'ocytocine et une réduction de l'intervalle entre la randomisation et l'accouchement dans le groupe misoprostol par rapport au placebo. Par contre, la fréquence des césariennes, les issues néo-natales et les effets secondaires maternels étaient semblables entre les groupes.

Misoprostol oral vs PGE2

Suite à l'évaluation contre placebo, le misoprostol oral a été évalué par rapport aux PGE2 locales. Deux essais cliniques randomisés comparant misoprostol par voie orale aux PGE2 par voie vaginale ont été identifiés (Tableaux II et IV) (72, 73). Les doses

cumulées de misoprostol étaient semblables (20 µg/2 heures et 50 µg/6 h) et le groupe témoin recevait 2 mg de gel vaginal de PGE2 dans les deux études. Les résultats complets de ces études ne sont pas encore publiés, donc un nombre limité d'issues est disponible. Les groupes misoprostol et PGE2 étaient comparables en ce qui concerne l'échec d'accouchement par voie basse dans les 24 h, la fréquence de l'hyperstimulation utérine ou de césarienne. Il n'y a pas eu d'effets secondaires majeurs fœtaux ou maternels dans les deux groupes. Malgré la taille d'échantillon relativement importante de ces études, la puissance était faible pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives concernant ces effets rares.

L'étude de Windrim, comparant misoprostol par voie orale à PGE2 par voie cervicale et/ou vaginale n'a pas été incluse à cause de l'hétérogénéité de l'intervention dans le groupe témoin (74). Les auteurs ne mettent pas en évidence de différences statistiquement significatives entre les groupes pour les issues considérées.

Il faut noter que dans deux des études les femmes présentant une rupture prématurée des membranes étaient incluses (72, 74), alors que dans la troisième ce critère n'est pas précisé (73).

Misoprostol oral vs oxytocine

Deux essais cliniques ont comparé le misoprostol (50 et 100 µg/4 h) à l'oxytocine en cas de poche rompue à terme (Tableau II et IV) (75, 76). L'étude de Ngai (100 µg/4 h) ne met pas en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne l'intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement (7,3 et 11,1 heures respectivement, $p = 0,24$) ou le risque de césarienne (2/40 versus 3/40) (75). Aucun cas d'hyperstimulation n'a été rapporté par ces auteurs. Par contre, Butt met en évidence un délai jusqu'à l'accouchement plus long en cas d'utilisation de misoprostol (50 µg/4 h) dans le même contexte, sans modification du taux de césariennes et des effets secondaires maternels ou périnataux entre les groupes (76).

Une étude a comparé le misoprostol à la dose de 50 µg toutes les 4 heures à l'administration d'oxytocine seule ou, en cas de col défavorable, accompagné de la pose d'un cathéter de Foley intra-cervical (77). Étant donné que les résultats ne sont pas présentés séparément pour ces deux sous-groupes, les conclusions de cette étude sont difficiles à interpréter.

COMPARAISON DE L'ADMINISTRATION ORALE
ET VAGINALE

Plusieurs études ont comparé le misoprostol oral (doses de 50 µg à 200 µg) au misoprostol vaginal (doses de 50 µg à 200 µg) (Tableaux II et V) (78-83). L'analyse de ces travaux ne montre pas de différence significative entre les deux voies d'administration concernant l'intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement. La survenue d'une hyperstimulation, le taux de césariennes et les effets secondaires maternels étaient semblables entre les groupes. Par contre, l'échec d'accouchement par voie basse dans les 24 h (RR = 1,6 IC 95 % : 1,3-1,9), la prescription d'ocytocine (RR = 1,2 IC 95 % : 1,0-1,3), et le diagnostic de liquide méconial (RR = 1,5 IC 95 % : 1,0-2,2) ont été plus fréquents dans le groupe misoprostol oral. Il se pourrait que l'administration par voie vaginale soit plus efficace que la voie orale, sans augmentation du risque d'effets secondaires.

ANALYSE ÉCONOMIQUE

Les principaux avantages du misoprostol sont le prix (un comprimé de 200 µg coûte 1,5 FF) et la stabilité à la température ambiante. En comparaison, les PGE2 ont un coût élevé (une dose de gel intravaginal coûte 400 FF) et nécessitent un stockage à 4 °C. Une comparaison des coûts, tenant compte uniquement du prix des médicaments y compris l'éventuelle stimulation par l'ocytocine, suggère que l'utilisation de misoprostol est moins chère que les PGE2 (85 \$ vs 606 \$) (50). Kramer a calculé que l'utilisation de misoprostol (2081 \$) est moins chère que l'utilisation d'ocytocine (2616 \$), en termes de coût de l'accouchement et de l'hospitalisation (62). Il faut noter que ces analyses n'ont pas tenu compte de coûts liés à la césarienne ou à la surveillance accrue en cas d'hyperstimulation. D'éventuels coûts supplémentaires pourraient diminuer ou annuler le bénéfice du misoprostol par rapport aux PGE2.

Il faut mettre en garde contre des conclusions hâtives basées uniquement sur le coût du produit, telles qu'elles sont présentées

par certains auteurs (74). Le bénéfice économique du misoprostol n'est pas encore établi et une analyse complète du rapport coût-efficacité devrait être réalisée.

CONCLUSIONS

Le misoprostol est efficace dans le déclenchement du travail à terme. Son efficacité égale ou supérieure aux autres moyens de déclenchement a été démontrée. Par contre, les études n'ont pas mis en évidence de réduction du risque de césarienne. Suivant la dose utilisée, les effets secondaires (hypercinésie, contracture, hyperstimulation accompagnée ou non d'anomalies du tracé fœtal et présence de liquide amniotique méconial) peuvent être plus fréquents qu'en cas d'utilisation des PGE₂ ou de l'ocytocine. Des accidents plus rares (rupture utérine, asphyxie néo-natale, admission du nouveau-né aux soins intensifs) n'ont pas encore pu être évalués de manière exhaustive, à cause du nombre limité de femmes incluses dans les études.

En se basant sur la pharmacocinétique et sur les données cliniques, l'administration par voie vaginale semble supérieure à la voie orale. Par contre, la facilité d'administration par voie orale et la courte durée d'action permettent la mise en place de protocoles d'administration de faibles doses, adaptées selon la fréquence et l'intensité des contractions. Les doses vaginales de 25 µg semblent aussi efficaces que les doses plus importantes et pourraient offrir une sécurité accrue. La voie (orale ou vaginale), la dose (25 ou 50 µg) et la fréquence optimale d'administration restent à déterminer.

Les études faites en cas de déclenchement du travail chez les femmes ayant une rupture prématurée des membranes montrent que le misoprostol par voie orale à faibles doses (25 µg) pourrait être utilisé comme une alternative à l'ocytocine si on souhaite éviter une application de prostaglandines par voie locale.

L'administration du misoprostol en ambulatoire est contre-indiquée, étant donné le risque d'hyperstimulation utérine et de souffrance fœtale. Sur la base du peu de données concernant le risque de rupture utérine, le misoprostol ne doit être utilisé chez les femmes avec césarienne antérieure que dans un contexte de recherche et sous surveillance continue.

MISOPROSTOL POUR LE DÉCLENCHEMENT DU TRAVAIL

Un obstacle majeur à l'utilisation du misoprostol en routine est le fait que cette molécule n'est pas officiellement reconnue pour l'utilisation en obstétrique. Il est souhaitable, si les praticiens l'utilisent malgré l'absence d'enregistrement, de mettre en place un système de surveillance des effets secondaires majeurs au niveau national.

Les résultats complets et mis à jour trimestriellement de deux revues systématiques (« Vaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in late pregnancy » et « Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus ») sont disponibles dans la Cochrane Library (84, 85).

Résumé

De nombreux auteurs ont évalué le misoprostol comme moyen de déclenchement du travail. Ce produit semble avoir une efficacité au moins équivalente aux PGE2 ou à l'ocytocine. Le risque d'effets secondaires (hypercinésie, contracture utérine, hyperstimulation accompagnée d'anomalies du tracé fœtal, liquide amniotique méconial) semble plus important, surtout lorsque des doses élevées sont utilisées. À faible dose, les effets secondaires maternels et néo-nataux semblent comparables à ceux des PGE2 ou de l'ocytocine. La voie et la dose optimale restent à déterminer. Les comprimés de misoprostol coûtent moins cher que les prostaglandines E2. Toutefois, l'analyse du rapport coût/efficacité n'a pas été réalisée. Ce produit est stable à la température ambiante, ce qui facilite le stockage. Le misoprostol est contre-indiqué chez les femmes avec césarienne antérieure, étant donné le risque de rupture utérine.

[Tableaux et bibliographie : pages suivantes]

tableau I	p. 56 & 57
tableau III	p. 58 & 59
tableau II	p. 60
tableau IV	p. 61
tableau V	p. 62

Tableau I

Caractéristiques des études évaluant le misoprostol par voie vaginale pour le déclenchement du travail en cas de fœtus viable

Étude	Nombre	Inclusion RPM †	Intervention misoprostol vaginal	Intervention témoin	Randomisation	Nombre d'exclusions
Fletcher 1993 (31) Srisomboon 1996 (32)	45 62	RPM exclues RPM incluses	100 µg gel, 1 dose 100 µg gel, 1 dose	Placebo Placebo	Pharmacie Non précisé	3 ?
Buser 1997 (33)	155	RPM exclues	50 µg/4 h, ≤ 3doses	PGE2 IC* 0,5 mg/6 h, ≤ 3 doses	Enveloppes	0
Chang 1997 (34) Chuck 1995 (35)	60 103	RPM exclues RPM incluses	50 µg/4 h, ≤ 12 doses 50 µg/4 h, ≤ 5 doses	PGE2 gel vaginal/6 h PGE2 IC* 0,5 mg/4 h	Non précisé Enveloppes	? 4
Clark 1998 (36)	138	RPM incluses	25 µg/4 h, ≤ 4 doses	PGE2 IC* 0,5 mg/4 h, ≤ 4 doses	Non précisé	0
Danielian 1999 (37)	211	RPM exclues	50 µg/4 h, ≤ 4 doses	PGE2 gel vaginal 1mg/6 h, ≤ 3 doses	Pharmacie	0
El-Azeem 1997 (38) Fletcher 1994 (39)	29 63	? RPM exclues	50 µg/6 h, ≤ 2 doses 100 µg, 1 comprimé	PGE2 gel vaginal PGE2 comprimés	Non précisé Pharmacie	0 1
Gotschall 1997 (40) Herabutya 1997 (41)	75 110	RPM exclues RPM incluses	100 µg gel, 1 dose 100 µg gel	PGE2 gel vaginal PGE2 IC*	Enveloppes Non précisé	0 ?
Howarth 1996 (42) Kadanali 1996 (43)	72 224	RPM exclues RPM incluses	100 µg/6 h gel 100 µg/2 h gel	PGE2 IC* PGE2 IC* 0,5mg/6 h, ≤ 4 doses	Enveloppes Enveloppes	? ?
Kolderup 1999 (44) Magtibay 1998 (45) Megalo 1998 (46)	159 38 162	RPM exclues ? ?	50 µg/4 h, ≤ 6 doses 50 µg/4 h 50 µg/4 h, ≤ 5 doses	PGE2 IC* 0,5mg/6 h, ≤ 4 doses PGE2 IC* 0,5mg PGE2 IC* 0,5mg, ≤ 3 doses, PGE2 vaginal 3mg/6 h, ≤ 2 doses	Enveloppes Non précisé Non précisé	0 2 ?
Mundtle 1996 (47) Nunes 1999 (48) Ramsey 1998 (49)	222 189 38	RPM exclues RPM incluses ?	50 µg/4 h gel, ≤ 6 doses 100 µg/6 h, ≤ 2doses 50 µg/4 h	PGE2 IC* ou vaginal PGE2 gel vaginal 2mg PGE2 IC* 0,5 mg	Enveloppes Enveloppes Non précisé	0 0 ?
Sanchez-Ramos 98 (50) Surbek 1997 (51)	223 103	RPM incluses RPM incluses	50 µg/3H, ≤ 8 doses 50 µg, ≤ 4 doses	PGE2 vaginal PGE2 ovules 3mg	Enveloppes Pharmacie	? 3

MISOPROSTOL POUR LE DÉCLENCHEMENT DU TRAVAIL

Tableau I (suite)

Caractéristiques des études évaluant le misoprostol par voie vaginale pour le déclenchement du travail en cas de fœtus viable

Tabor 1995 (52)	127	RPM incluses	50 µg/4 h, ≤ 12 doses	PGE2 IC* 0,5 mg/6 h, ≤ 3 doses	Non précisé	?
Varaklis 1995 (53)	80	RPM exclues	25 µg/2 h, ≤ 6 doses	PGE2 IC* 0,5 mg/6 h, ≤ 2 doses	Enveloppes	12
Webb 1997 (54)	100	RPM incluses	50 µg vaginal	PGE2 ovules 4mg ou IC* 0,5 mg	Non précisé	?
Wing 1995a (55)	135	RPM exclues	50 µg/3 h ≤ 6 doses	PGE2 IC* 0,5 mg/6 h, ≤ 3 doses	Enveloppes	0
Wing 1995b (26)	276	RPM exclues	25 µg/3 h ≤ 8 doses	PGE2 IC* 0,5 mg/6 h, ≤ 3 doses	Enveloppes	1
Wing 1997 (56)	200	RPM exclues	25 µg/4 h, ≤ 6 doses	PGE2 (Cervidil®) 10mg	Enveloppes	3
Diro 1999 (65)	251	?	25 µg/3 h, ≤ 8 doses	50 µg/3H, ≤ 8 doses	Non précisé	?
Farah 1997 (66)	430	RPM incluses	25 µg/4 h, ≤ 8 doses	50 µg/4 h, ≤ 8 doses	Pharmacie	31
Gotschall 1998 (70)	94	?	50 µg 1 dose	100 µg 1 dose	Pharmacie	3
Srisomboon 1997 (67)	100	RPM exclues	100 µg gel vaginal	100 µg IC*, 1 dose	Non précisé	?
Srisomboon 1998 (68)	50	?	25 µg/6 h vaginal	50 µg/6 h vaginal	Non précisé	?
Wing 1996 (69)	522	RPM exclues	25 µg/6 h vaginal	25 µg/3H vaginal	Enveloppes	2
Campos 1994 (57)	153	RPM exclues	50 µg/4 h	Oxytocine	Non précisé	1
Escudero 1997 (58)	120	RPM incluses	50 µg/6 h, ≤ 12 doses	Oxytocine	Non précisé	3
Kramer 1997 (62)	130	RPM exclues	100 µg/4 h gel, ≤ 5 doses	Oxytocine	Non précisé	4
Sanchez-Ramos 93 (60)	130	RPM incluses	50 µg/4 h, ≤ 4 doses	Oxytocine	Enveloppes	1
Sanchez-Ramos 97 (59)	141	RPM	50 µg/4 h, ≤ 12 doses	Oxytocine	Enveloppes	?
Wing 1998 (61)	200	RPM	25 µg/6 h, ≤ 2 doses	Oxytocine	Enveloppes	3
Perry 1998 (63)	127	RPM exclues	25 µg/4 h	Cathéter Foley et PGE2 4 mg/4 h	Non précisé	?
Vengailil 1998 (64)	250	RPM exclues	50 µg/4 h, ≤ 3 doses	Infusion extra-amniotique et Oxytocine	Enveloppes	2

* IC: gel intracervical + RPM: rupture prématurée des membranes

Tableau III
Efficacité et effets secondaires du misoprostol par voie vaginale

	Références	Groupe intervention (n/N)	Groupe témoin (n/N)	Risque relatif global	IC* 95%	
Misoprostol vaginal vs placebo Échec d'accouchement par voie basse dans les 24h Usage d'ocytocine en cours de travail Hyperstimulation utérine Césarienne Liquide amniotique méconial Admission du nouveau-né aux soins intensifs Effets secondaires maternels (nausées,vomissements,diarrhée,etc.)	(32)	8/32	21/30	0,4	0,2-0,7	
	(31)	7/24	13/21	0,5	0,2-1,0	
	(31)	0/24	0/21	--	--	
	(31)	2/24	3/21	0,6	0,1-3,1	
	(31)	2/24	0/21	--	--	
	(31)	0/24	0/21	--	--	
	(31)	0/24	0/21	--	--	
	Misoprostol vaginal vs prostaglandines E2 vaginales/intracervicales Échec d'accouchement par voie basse dans les 24h Usage d'ocytocine en cours de travail Hyperstimulation utérine Césarienne Apgar < 7 à 5 minutes Liquide amniotique méconial	(26, 33, 37, 44, 48, 50, 51, 55, 56)	279/795	420/800	0,7	0,6-0,8
		(33, 35-37, 39-42, 44, 46, 48, 50-53, 55, 56)	446/1127	658/1092	0,7	0,6-0,7
		(26, 33, 35, 36, 39-44, 48, 50, 51, 53, 55, 56)	81/1150	54/1133	1,5	1,1-2,0
(26, 33-35, 37, 39-44, 46-48, 50-53, 55, 56)		272/1498	282/1465	1,0	0,8-1,1	
(26, 35, 37, 47, 48, 50, 51, 53, 55, 56) 26/859		26/859	28/865	0,9	0,6-1,5	
(26, 35, 37, 43, 44, 47, 51, 55)		137/714	99/711	1,4	1,1-1,7	

MISOPROSTOL POUR LE DÉCLENCHEMENT DU TRAVAIL

Tableau III (suite)

Admission du nouveau-né aux soins intensifs	(26, 33, 35, 37, 44, 48, 50, 51, 55, 56)	93/869	85/874	1,1	0,8-1,4
Effets secondaires maternels (nausées, vomissements, diarrhée, etc.)	(37, 48, 56)	3/299	0/298	3,0	0,5-18,4
Misoprostol vaginal vs oxytocine					
Échec d'accouchement	(57, 58, 60-62)	73/389	132/398	0,6	0,4-0,7
par voie basse dans les 24h					
Hyperstimulation utérine	(58-60)	18/191	7/199	2,5	1,1-5,8
Césarienne	(57-60, 62)	62/426	82/439	0,8	0,6-1,1
Apgar < 7 à 5 minutes	(57, 59-62)	6/369	8/376	0,8	0,3-2,1
Liquide amniotique méconial	(61, 62)	21/158	21/165	1,1	0,6-1,9
Admission du nouveau-né aux soins intensifs	(60-62)	38/222	46/230	0,9	0,6-1,2
* Intervalle de confiance à 95 %					

Tableau II

Caractéristiques des études évaluant le misoprostol par voie orale pour le déclenchement du travail en cas de fœtus viable

Étude	Nombre	Inclusion RPM †	Intervention misoprostol oral	Intervention témoin	Randomisation	Nombre d'exclusions
Ngai 1996 (71)	82	RPM	200 µg, 1 dose	Placebo	Enveloppes	2
Matonhodze 2000 (72)	690	RPM incluses	20 µg/2 h, 40 µg après 2 doses	PGE2 gel vaginal 2mg/6 h	Enveloppes	?
Tessier 1997 (73)	267	?	50 µg/6 h, ≤ 4 doses	PGE2 gel vaginal 2mg	Non précisé	0
Adair 1998 (78)	178	RPM exclues	200 µg/6 h, ≤ 3 doses	MV* 50 µg/6 h	Enveloppes	0
Bennett 1998 (79)	206	RPM exclues	50 µg/4 h, ≤ 8 doses	MV* 50 µg/4 h	Enveloppes	0
Dyer 2000 (80)	153	?	50 µg/4 h, ≤ 6 doses	MV* 50 µg/4 h	Non précisé	?
Shetty 2000 (81)	245	?	50 µg/4 h, ≤ 5 doses	MV* 50 µg/4 h, ≤ 5 doses	Non précisé	?
Toppozada 1997 (82)	40	RPM incluses	100-200 µg/3h, ≤ 5 doses	MV* 100-200 µg/3h, ≤ 5 doses	Non précisé	0
Wing 1999 (83)	220	RPM incluses	50 µg/4 h, ≤ 6 doses	MV* 25 µg/4 h, ≤ 6 doses	Enveloppes	?
Abramovici 1999 (77)	200	RPM exclues	50 µg/4 h, ≤ 6 doses	Ocytocine +/- Foley	Enveloppes	3
Butt 1999 (76)	108	RPM	50 µg/4 h	Ocytocine	Enveloppes	0
Ngai 2000 (75)	86	RPM	100 µg/4 h, ≤ 3 doses	Ocytocine	Enveloppes	6

* MV : misoprostol par voie vaginale

† RPM : rupture prématurée des membranes

MISOPROSTOL POUR LE DÉCLENCHEMENT DU TRAVAIL

Tableau IV
Efficacité et effets secondaires du misoprostol oral

	Références	Groupe misoprostol (n/N)	Groupe témoin (n/N)	Risque relatif global	IC 95%
Misoprostol oral vs placebo Hyperstimulation utérine Usage d'ocytocine en cours de travail Césarienne Appar < 7 à 5 minutes Admission du nouveau-né aux soins intensifs Effets secondaires maternels (nausées, vomissements, diarrhée, etc.)	(71)	1/39	0/41	3,2	0,1-75,1
	(71)	5/39	21/41	0,3	0,1-0,6
	(71)	3/39	3/41	1,1	0,2-4,9
	(71)	1/39	1/41	1,1	0,1-16,2
	(71)	1/39	3/41	0,4	0,0-3,2
Misoprostol oral vs prostaglandines E2 vaginales Échec d'accouchement par voie basse dans les 24h Hyperstimulation utérine Césarienne	(72)	108/344	91/346	1,2	0,9-1,5
	(72, 73)	11/270	14/261	0,8	0,4-1,7
	(72, 73)	89/479	97/478	0,9	0,7-1,2
	(75, 76)	10/95	10/93	1,0	0,4-2,2
	(75, 76)	0/40	0/40	-	-
Misoprostol oral vs ocytocine Césarienne Hyperstimulation utérine Appar < 7 à 5 minutes Admission du nouveau-né aux soins intensifs	(75, 76)	2/95	0/93	-	-
	(75, 76)	13/95	12/93	1,1	0,5-2,2

Tableau V
Efficacité et effets secondaires du misoprostol oral
par rapport au misoprostol vaginal

	Références	Misoprostol oral (n/N)	Misoprostol vaginal (n/N)	Risque relatif global	IC 95%
Misoprostol oral vs misoprostol vaginal Échec d'accouchement par voie basse dans les 24h Usage d'ocytocine en cours de travail Hyperstimulation utérine Césarienne Apgar < 7 à 5 minutes Liquide amniotique méconial Admission du nouveau-né aux soins intensifs Effets secondaires maternels (nausées, vomissements, diarrhée)	(78, 81, 83)	176/325	112/318	1,6	1,3-1,9
	(78, 79, 83)	179/307	152/297	1,2	1,0-1,3
	(78-83)	50/525	51/517	0,9	0,7-1,3
	(78-83)	93/525	112/517	0,8	0,6-1,1
	(78, 79, 83)	3/307	4/297	0,8	0,2-2,8
	(79, 83)	50/214	33/212	1,5	1,0-2,2
	(78, 83)	46/203	42/195	1,1	0,7-1,5
	(79, 82)	20/110	23/103	0,8	0,5-1,4

Bibliographie

1. Goffinet F, Humbert R, Clerson P, Philippe HJ, Breart G, Cabrol D. Enquête de pratique nationale auprès des obstétriciens sur le déclenchement artificiel du travail. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1999; 28: 319-29.
2. Walt RP. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1575-80.
3. Rabe T, Basse H, Thuro H, Kiesel L, Runnebaum B. Effect of the PGE1 methyl analog misoprostol on the pregnant uterus in the first trimester. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987; 47: 324-31.
4. Fong YF, Singh K, Prasad RN. A comparative study using two dose regimens (200 microg or 400 microg) of vaginal misoprostol for pre-operative cervical dilatation in first trimester nulliparae. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 413-7.
5. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 795-8.
6. Zalanyi S. Vaginal misoprostol alone is effective in the treatment of missed abortion. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 1026-8.
7. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet.* 1991; 338: 1233-6.
8. El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med.* 1995; 332: 983-7.
9. Jain JK, Mishell DR, Jr. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *N Engl J Med.* 1994; 331: 290-3.
10. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Bergstrom S. Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labor in women with late fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995; 74: 194-8.
11. Mariani Neto C, Leao EJ, Barreto EM, Kenj G, De Aquino MM, Tuffi VH. [Use of misoprostol for labor induction in still-birth]. *Rev Paul Med.* 1987; 105: 325-8.
12. Surbek DV, Fehr PM, Hosli I, Holzgreve W. Oral misoprostol for third stage of labor: a randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 255-8.
13. El-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 336-9.
14. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 212-4.
15. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 88-92.
16. Senior J, Marshall K, Sangha R, Clayton JK. In vitro characterization of prostanoïd receptors on human myometrium at term pregnancy. *Br J Pharmacol.* 1993; 108: 501-6.
17. Carlan SJ, Bouldin S, O'Brien WF. Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 911-5.
18. Fonseca W, Alencar AJ, Mota FS, Coelho HL. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet.* 1991; 338: 56.
19. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, Holmes LB. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet.* 1998; 351: 1624-7.
20. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VF, Koren G. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius's syndrome in infants. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1881-5.
21. Bennett BB. Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 832-3.
22. Mathews JE, Mathai M, George A. Uterine rupture in a multiparous woman

- during labor induction with oral misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 68: 43-4.
23. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 828-30.
24. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1535-42.
25. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106: 798-803.
26. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin TM, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1811-6.
27. Wei-Hwa C, Hung-Cheng L, Yu-Hsuan T, Hang-Seng L. Fetal Doppler hemodynamic changes in spontaneous versus prostaglandin E1-induced active labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999; 78: 599-604.
28. Lemancewic A, Urban R, Skotnicki MZ, Karpiuk A, Urban J. Uterine and fetal Doppler flow changes after misoprostol and oxytocin therapy for induction of labor in post-term pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999; 67: 139-45.
29. Bond GR, Van Zee A. Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 561-2.
30. Cochrane Collaboration. *The Cochrane Library.* Oxford: Update Software; 2000.
31. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 641-4.
32. Srisomboon J, Tongsong T, Tosiri V. Preinduction cervical ripening with intravaginal prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996; 22: 119-24.
33. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 581-5.
34. Chang CH, Chang FM. Randomized comparison of misoprostol and dinoprostone for preinduction cervical ripening and labor induction. *J Formos Med Assoc.* 1997; 96: 366-9.
35. Chuck FJ, Huffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (Prepidil gel): randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 1137-42.
36. Clark A, Cook V, Hill P, Spinnato J. Cervical ripening and labor induction: misoprostol vs Dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: S30.
37. Danielian P, Porter B, Ferri N, Summers J, Templeton A. Misoprostol for induction of labour at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106: 793-7.
38. El-Azeem S, Samuels P, Welch G, Staisch K. Term labor induction with PGE1 misoprostol versus PGE2 Dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: S113.
39. Fletcher H, Mitchell S, Frederick J, Simeon D, Brown D. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. *Obstet Gynecol.* 1994; 83: 244-7.
40. Gottschall DS, Borgida AF, Mihalek JJ, Sauer F, Rodis JF. A randomized clinical trial comparing misoprostol with prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 1067-70.
41. Herabutya Y, O-Prasertsawat P, Pokpirom J. A comparison of intravaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for ripening of unfavorable cervix and labor induction. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997; 23: 369-74.
42. Howarth GR, Pistorius L, Mantel G, Funk M, Pattinson RC. Induction of labour at term—misoprostol, efficacy, economics and ethics. *S Afr Med J.* 1996; 86: 1174-6.
43. Kadanali S, Kucukozkan T, Zor N, Kumtepe Y. Comparison of labor induction with misoprostol vs. oxytocin/prostaglandin E2 in term pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996; 55: 99-104.
44. Kolderup L, McLean L, Grullon K, Safford K, Kilpatrick SJ. Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandin E2, but is it associated with more risk? *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1543-50.
45. Magtibay PM, Ramin KD, Harris DY, Ramsey PS, Ogburn PL, Jr. Misoprostol as a

MISOPROSTOL POUR LE DÉCLENCHEMENT DU TRAVAIL

labor induction agent. *J Matern Fetal Med.* 1998; 7: 15-8.

46. Megalo A, Hohlfeld P. Le misoprostol (PGE1) comme alternative aux PGE2 dans la maturation du col et l'induction du travail. In: *Congrès Société Suisse de Gynécologie-Obstétrique.* Genève; 1998: 19.

47. Mundle WR, Young DC. Vaginal misoprostol for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 521-5.

48. Nunes F, Rodrigues R, Meirinho M. Randomized comparison between intravaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 626-9.

49. Ramsey P, Harris D, Ogburn P, Heise R, Magtibay P, Ramin K. Comparative efficacy of prostaglandin analogues Dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: S94.

50. Sanchez-Ramos L, Peterson DE, Delke I, Gaudier FL, Kaunitz AM. Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 401-5.

51. Surbek DV, Boesiger H, Hoesli I, Pavic N, Holzgreve W. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 to induce labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 1018-23.

52. Tabor B, Anderson J, Stettler B, Wetwiska N, Howard T. Misoprostol vs prostaglandin E2 gel for cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 425.

53. Varaklis K, Gumina R, Stubblefield PG. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for induction of labor at term. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 541-4.

54. Webb GW, Raynor BD, Huddleston JF, Randall HW, Choy-Hee L. Induction of labor with an unfavorable cervix: a randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: S22.

55. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1804-10.

56. 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.* 1997; 177: 612-8.

57. Campos GA, Guzman S, Rodriguez JG, Voto LS, Margulies M. [misoprostol—a PGE1 analog for induction of labor at term: comparative and randomized study with oxytocin]. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1994; 59: 190-5.

58. Escudero F, Contreras H. A comparative trial of labor induction with misoprostol versus oxytocin. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 57: 139-43.

59. 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.* 1997; 89: 909-12.

60. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 1993; 81: 332-6.

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

62. Kramer RL, Gilson GJ, Morrison DS, Martin D, Gonzales JL, Qualls CR. A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 387-91.

63. Perry KG, Jr., Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: 1333-40.

64. Vengalil SR, Guinn DA, Olabi NF, Burd LI, Owen J. A randomized trial of misoprostol and extra-amniotic saline infusion for cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 774-9.

65. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguez A, Salamat SM, Beydoun SN, O'Sullivan MJ, Yasin SY, Burkett G. A double-blind randomized trial of two dose regimens of misoprostol for cervical ripening

- and labor induction. *J Matern Fetal Med.* 1999; 8: 114-8.
66. Farah LA, Sanchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle GO, Gaudier FL, Delke I, Kaunitz AM. Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 364-9.
67. Srisomboon J, Piyamongkol W, Aiewsakul P. Comparison of intracervical and intravaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in patients with an unfavourable cervix. *J Med Assoc Thai.* 1997; 80: 189-94.
68. Srisomboon J, Singchai S. A comparison between 25 micrograms and 50 micrograms of intravaginal misoprostol for labor induction. *J Med Assoc Thai.* 1998; 81: 779-83.
69. Wing DA, Paul RH. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 158-64.
70. Gottschall D, Borgida AF, Feldman DM, Alberti W, Rodis JF. Preinduction cervical ripening comparing 50 and 100 mcg of misoprostol. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: S93.
71. Ngai SW, To WK, Lao T, Ho PC. Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 923-6.
72. Matonhodze B, Alfirevic Z, Hofmeyr J, Campbell L, Brocklehurst P. Titrated oral misoprostol for labour induction: a random allocation trial. *J Obstet Gynaecol.* 2000; 20: S19.
73. Tessier F, Dansereau J. A double-blind randomized controlled trial comparing oral misoprostol to vaginal prostaglandin E2 gel for the induction of labor at or near term. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: S111.
74. Windrim R, Bennett K, Mundle W, Young DC. Oral administration of misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 392-7.
75. Ngai SW, Chan YM, Lam SW, Lao TT. Labour characteristics and uterine activity: misoprostol compared with oxytocin in women at term with prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000; 107: 222-7.
76. Butt KD, Bennett KA, Crane JM, Hutchens D, Young DC. Randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction in term prelabor membrane rupture. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 994-9.
77. Abramovici D, Goldwasser S, Mabile BC, Mercer BM, Goldwasser R, Sibai BM. A randomized comparison of oral misoprostol versus Foley catheter and oxytocin for induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 1108-12.
78. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlison K, Lewis DF. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 810-3.
79. Bennett KA, Butt K, Crane JM, Hutchens D, Young DC. A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 481-6.
80. Dyer TR, Greig P, Cummings R, Nichols K. The efficacy and safety of oral versus vaginal misoprostol for the induction of term labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: S135.
81. Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol in the induction of labour at term: a random allocation trial. *J Obstet Gynaecol.* 2000; 20: S19.
82. Topozada MK, Anwar MY, Hassan HA, el-Gazaerly WS. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 56: 135-9.
83. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1155-60.
84. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in late pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2.
85. Alfirevic Z, Howarth G, Gausmann A. Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2.