

2016-2017

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE.

**Délai entre la pose de
dinoprostone vaginale et
l'accouchement. Horaire
optimal de pose et
facteurs influençant ce
délai.**

LEVAST Fanny

Née le 08/12/1987 à GRENOBLE (38)

Sous la direction de M. BOUET Pierre-Emmanuel

Membres du jury

Monsieur le Professeur DESCAMPS Philippe		Président
Monsieur le Docteur BOUET Pierre-Emmanuel		Directeur
Madame le Professeur GASCOIN Géraldine		Membre
Monsieur le Professeur WINER Norbert		Membre
Monsieur le Docteur GILLARD Philippe		Membre

Soutenue publiquement le :
11 Juillet 2017



UFR SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée LEVAST Fanny
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **09/06/2017**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle RICHARD

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric LAGARCE

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas LEROLLE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophthalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Héléne	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

TANGUY-SCHMIDT Aline
TRICAUD Anne
TURCANT Alain

Hématologie ; transfusion
Biologie cellulaire
Pharmacologie

Médecine
Pharmacie
Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane
AUTRET Erwan
BRUNOIS-DEBU Isabelle
CAVAILLON Pascal
CHIKH Yamina
FISBACH Martine
LAFFILHE Jean-Louis
LETERTRE Elisabeth
O'SULLIVAN Kayleigh

Informatique
Anglais
Anglais
Pharmacie Industrielle
Économie-Gestion
Anglais
Officine
Coordination ingénierie de formation
Anglais

Médecine
Médecine
Pharmacie
Pharmacie
Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine
Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Descamps,

Comme vous, j'ai eu la chance d'aller en Polynésie Française à la rencontre de femmes exceptionnelles. J'y ai débuté mon apprentissage de la chirurgie gynécologique. Je l'ai ensuite largement poursuivi avec vous. Merci Taote pour votre enseignement, votre accompagnement dans mes projets et votre confiance.

A Madame le Professeur Gascoin et Monsieur le Professeur Winer,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A Monsieur le Docteur Bouet,

Merci Pierre-Emmanuel de m'avoir donné ce sujet et d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet. J'ai pris beaucoup de plaisir à le mener à bien parce qu'il est facile de travailler avec toi, toujours dans le calme et la bonne humeur.

A Monsieur le Docteur Gillard,

Je vous remercie sincèrement pour votre enseignement obstétrical tout au long de mon internat et pour votre confiance. Soyez assuré de mon profond respect.

Merci à tous les praticiens auprès desquels j'ai travaillé tout au long de mon internat et qui ont contribué à mon apprentissage ; pour n'en citer que quelques-uns : Jean Chantraine, Michel Pasco, Delphine Ferrier, Claire Salonne, Fawaz Amie, Godefroy Latteux, Christophe Alle, Inès Leroux, Cécile Dreux, Vanessa Combaud, Sébastien Madzou, Florence Biquard, Françoise BouSSION, Laurent Catala et Céline Lefebvre.

A tous mes co-internes, et celles et ceux devenus chefs, avec qui j'ai partagé tant de choses à la maternité.

Un remerciement tout particulier à Romain, mon plus fidèle compagnon de bonne comme de mauvaise fortune, on ne se sera pas beaucoup quitté pendant cet internat ! ; à Marion, parce que ce semestre au A restera inoubliable et qu'il a scellé le début d'un groupe indestructible, le groupe « Excellent » ! ; à Paul, pour le trio inséparable que nous formons avec Romain et qui j'espère survivra à cet internat ; à Constance, pour sa présence à mes côtés dans les bons comme les mauvais moments, disponible et à l'écoute ; à Sarah, mon irremplaçable binôme ; et à Léa, la grande sœur tant admirée de gynéco.

REMERCIEMENTS

A mes parents, Pascale et Gérard,

Je veux vous dire toute l'admiration que j'ai pour vous. Vous avez en dépit du qu'en-dira-t-on eu sept enfants à qui vous avez donné toutes les clés de la réussite. L'environnement dans lequel j'ai grandi, les valeurs de notre famille, la confiance que vous m'avez transmise m'ont permis d'affronter les difficultés, de faire des choix sans jamais regretter, d'avancer sans avoir peur et finalement de me construire pas à pas en restant libre et indépendante. Merci pour votre soutien et tout votre amour.

A mes six frères et sœurs, Camille, Marion, Juliette, Claire, Benoît et Rémi,

Je suis si fière de chacun d'entre vous. J'ai grandi avec les grands comme exemple et Rémi comme jumeau. Chacun trace désormais sa route mais nous serons toujours là les uns pour les autres. Je vous aime très fort. Une mention spéciale pour Juliette et Benoît qui m'ont aidé pour cette thèse, l'un pour Zotero, l'autre pour le logiciel de stat' !

A mes deux grands-mères si fortes et bienveillantes, et à mes deux grands-pères qui veillent sur moi là-haut.

A mes dix neveux et nièces, Gabin, Hélène, Lucie, Valentine, Thibaut, Hugo, Ninon, Charlie, Mélodie et la petite dernière Roxane, la relève est là !

A mon oncle Marc,

Tu n'as pas hésité dans mes moments de doute à m'emmener avec toi, dans ton service, à Valognes, auprès de tes patients, et je t'en remercie.

A ma marraine Suzanne,

Pour ta présence à mes côtés et pour ce coup de fil un soir d'été 2006 sans lequel je ne serais peut-être jamais retournée en médecine.

A Sébastien, pour avoir partagé ma dure vie d'interne pendant deux ans.

A Juliette, Clémence, Marina, Lauriane, Fanny, Nathalie & Clément,

Merci pour votre écoute, votre soutien et toutes les soirées passées ensemble à rire et à s'amuser à Angers.

A Julie Champ', Julie M. et Vanessa, mes trois acolytes grenobloises. Merci pour toutes ces années, les soirées étudiantes, la coloc', Prague, et pour toutes celles à venir !

A Judith et Jessalynn, et toute la bande du CTM ! Des souvenirs génialissimes et une amitié infaillible, merci !

A Anne, Claire et Nicolas, mes amis de toujours,

Si fière du chemin parcouru et si excitée à l'idée des années à venir avec vous !

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

DELAI ENTRE LA POSE DE DINOPROSTONE VAGINALE ET L'ACCOUCHEMENT. HORAIRE OPTIMAL DE POSE ET FACTEURS INFLUENCANT CE DELAI.

F. Levast¹, G. Legendre¹, P. Saulnier², Ph. Descamps¹, Ph. Gillard¹, P.-E Bouet¹

¹ Service de gynéco-obstétrique, CHU Angers, 49033 Angers, France

² Université d'Angers, Unité Micro et Nanomédecines Biomimétiques, MINT, Institut de Biologie en Santé PBH-IRIS, 49033 Angers, France.

RESUME

Objectif. Etudier le délai moyen entre la pose d'un tampon intra-vaginal de dinoprostone et l'accouchement.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et unicentrique (CHU d'Angers, centre universitaire de niveau 3). Toutes les patientes ayant bénéficié d'une maturation cervicale entre le 01/01/2015 et le 30/09/2016 ont été incluses quel que soit le terme de la grossesse. Nous avons exclu les patientes ayant eu une double maturation cervicale ou présentant une contre-indication à la dinoprostone.

Résultats. 405 patientes ont été incluses dont 59,3% de nullipares. Le délai moyen d'accouchement était de 20h39min +/- 10h49min. La médiane était de 19h15min (intervalle interquartile [11h40min - 29h37min]). Après analyse univariée, les facteurs allongeant le délai moyen d'accouchement étaient la nulliparité par rapport à la multiparité (22h05min versus 18h36min, $p < 0.05$), les âges extrêmes (âge ≤ 25 ans : 22h07min versus [26 - 30] : 18h35min versus [31 - 35] : 20h46min versus ≥ 36 ans : 22h52min, $p < 0.05$), l'obésité (IMC < 25 : 19h12min versus [25 - 29] : 21h35min versus ≥ 30 : 22h48min, $p < 0.05$) et un col utérin initialement fermé par rapport à un col initialement ouvert (22h30min versus 20h, $p < 0,05$). Après analyse multivariée et régression linéaire, les facteurs allongeant le délai d'accouchement étaient : la nulliparité, l'obésité, l'existence d'un col fermé à l'examen initial et l'absence d'une rupture de la poche des eaux ayant précédé la mise en travail. L'équation de régression obtenue afin de calculer un délai d'accouchement personnalisé est : $Y = 961,188 - 80,346 \times \text{parité} + 21,437 \times \text{IMC} - 165,263 \times \text{dilatation cervicale} - 241,759 \times \text{RPM}$.

Conclusion. Le délai moyen d'un accouchement après maturation cervicale par dinoprostone serait de 20h39min +/- 10h49min (22h05min pour les nullipares, 18h36min pour les multipares). Il serait influencé par la parité, l'IMC, la dilatation cervicale initiale et la présence ou non d'une rupture prématurée des membranes. L'horaire optimal de pose afin de permettre un accouchement en journée semble pouvoir être calculé pour chaque patiente en fonction de ces critères.

INTRODUCTION

Le déclenchement du travail et la maturation cervicale pour raison maternelle ou fœtale sont des pratiques courantes en obstétrique. L'objectif est d'induire de manière artificielle des contractions utérines avant leur survenue spontanée afin d'obtenir un accouchement par les voies naturelles. Débuté sur col immature (score de Bishop ≤ 6) (1), le déclenchement du travail passe par une phase de maturation cervicale, par des prostaglandines le plus souvent, avant de débiter le déclenchement à proprement parler par perfusion intra-veineuse d'ocytocine. En France, la fréquence des déclenchements du travail, toutes techniques confondues, est passée de 20% en 2003 à 23% en 2010 (2,3). Les indications et les techniques utilisées varient d'un établissement à un autre en fonction des équipes et du type d'établissement (public ou privé) (4-7). Dans l'enquête nationale sur la pratique de la maturation cervicale publiée en 2014 (6), 26,1% des maternités disposaient, comme au CHU d'Angers des trois méthodes de maturation cervicale suivantes : PROPESS® (tampon vaginal de dinoprostone, PGE₂), PROSTINE® (gel vaginal de dinoprostone, PGE₂), FOLEY® (ballonnet intra-cervical). La molécule la plus utilisée est la dinoprostone en tampon intra-vaginal (89,1% des maternités) (6). C'est également la méthode de maturation cervicale la plus utilisée dans notre centre. Peu de données sont disponibles dans la littérature sur le délai moyen des accouchements après maturation cervicale par tampon intra-vaginal de dinoprostone. Cette information semble pourtant importante à connaître. En effet, de nombreuses patientes à qui l'on propose une maturation cervicale interrogent les professionnels de santé (sage-femme ou obstétricien) sur le délai moyen d'accouchement. Même s'il n'est pas possible de prévoir ce délai avec certitude, il est important de délivrer une information précise et claire pour que la patiente accepte le projet thérapeutique et donne son consentement (8). Par ailleurs, connaître le délai moyen d'accouchement après maturation cervicale semble être un paramètre indispensable à prendre en compte pour optimiser la prise en charge de la patiente et de son enfant, tant sur le plan logistique que médical. En effet, on préférera faire accoucher aux heures ouvrables plutôt qu'en pleine nuit une patiente avec un fort risque d'hémorragie du post-partum ou dont l'enfant nécessite une prise en charge néonatale spécifique. Certains auteurs évoquent également la survenue plus fréquente de complications obstétricales et

materno-foetales lors d'accouchement ayant lieu la nuit ou le week-end (9-12). D'autres avancent la nécessité de respecter le rythme circadien du travail chez l'Homme (13).

Notre objectif principal était donc d'étudier le délai moyen entre la pose d'un tampon intra-vaginal de dinoprostone et l'accouchement. Nos objectifs secondaires étaient d'évaluer les facteurs pouvant influencer le délai d'accouchement et répertorier les complications potentielles après pose de tampon intra-vaginal de dinoprostone.

MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, rétrospective du premier Janvier 2015 au 30 Septembre 2016, à la maternité de niveau III du CHU d'Angers.

Nous avons inclus toutes les patientes ayant bénéficié d'une maturation cervicale par tampon intra-vaginal de dinoprostone au cours de cette période, quel que soit l'âge maternel, la parité, la gestité, l'âge gestationnel, l'Indice de Masse Corporel (IMC) et l'indication de maturation cervicale. Nous avons exclu les patientes ayant bénéficié d'une double maturation cervicale par agent mécanique et dinoprostone ou répétition de dinoprostone, ainsi que toutes les patientes présentant une contre-indication dans notre centre à l'utilisation de dinoprostone en tampon intra-vaginal, que sont : les grossesses gémellaires, les présentations dystociques diagnostiquées avant le début de la maturation cervicale, l'utérus cicatriciel et l'allergie aux prostaglandines E2.

Les dossiers ont été retrouvés grâce au système de cotation des actes hospitaliers et à l'aide du registre de naissance du CHU d'Angers.

Toutes les patientes ont reçu 10 mg de dinoprostone en tampon intra-vaginal, commercialisé sous le nom de PROPESS® par le laboratoire Ferring. Le coût d'un dispositif est de 84 euros. La pose était réalisée par une sage-femme en salle de naissance ou dans le service de grossesse pathologique, dans le cul de sac vaginal postérieur, sous spéculum ou aux doigts. La patiente restait allongée 30 min après la pose et un enregistrement du rythme cardiaque fœtal était réalisé sur deux heures. Celui-ci était renouvelé toutes les 8h, ou plus fréquemment en cas de mise en travail ou d'effets indésirables. Aucun toucher vaginal à titre systématique n'était réalisé au cours de la maturation cervicale hors mise en travail ou effets indésirables. Le tampon était laissé en place 24h maximum, en l'absence de mise en travail ou d'effets indésirables. Un relais par perfusion d'ocytocine était ensuite réalisé pour le déclenchement du travail, sans intervalle libre minimum, associé à une amniotomie en l'absence de rupture prématurée des membranes. Le tampon était retiré plus précocement en cas de mise en travail ou d'effets indésirables.

La mise en travail était définie par trois à quatre contractions utérines par 10 min associées à des modifications cervicales ou une dilatation cervicale supérieure à 4 cm quel que soit la fréquence des

contractions utérines (14,15). Les anomalies du rythme cardiaque fœtal étaient définies par les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) françaises de 2007 (16) et l'hypercinésie utérine par la survenue de plus de cinq contractions utérines par 10 min (14). Un échec de déclenchement est défini dans notre centre par une stagnation de la dilatation en phase de latence pendant plus de 6-9h après l'amniotomie ou le début de l'ocytocine.

L'ensemble des caractéristiques démographiques maternelles et fœtales ont été colligées ainsi que les données concernant l'indication et les modalités de maturation cervicale, le déroulement du travail, le mode d'accouchement et le post-partum. Le délai moyen d'accouchement (en minutes) a été défini par le temps écoulé entre l'heure de pose du tampon intra-vaginal et l'heure de naissance de l'enfant. Une grossesse prolongée était définie par un terme gestationnel allant au-delà de 41⁺⁰ SA (17). Une rupture prématurée des membranes était une rupture des membranes de l'œuf survenant avant le début du travail quel que soit l'âge gestationnel (18). L'hémorragie du post-partum était définie dans les RPC françaises de 2014 comme une perte de sang maternelle ≥ 500 ml (19).

Les statistiques descriptives materno-fœtales ont été réalisées grâce aux logiciels Microsoft Excel 2016 et GraphPad Prism version 7.00 pour Windows (GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com). L'analyse statistique univariée du délai moyen d'accouchement a fait appel aux tests de comparaison de moyenne t de Student et ANOVA. Nous avons également souhaité étudier le taux cumulé d'accouchement au cours du temps chez les patientes maturées en fonction de caractéristiques maternelles et/ou obstétricales. Pour cela, nous avons réalisé des analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier et une comparaison des courbes de survie selon le test du Log-Rank. Une valeur *p* strictement inférieure à 0,05 a été retenue comme significative. L'analyse statistique multivariée du délai d'accouchement dans un but de description et de prédiction de celui-ci a nécessité la réalisation d'une régression linéaire multiple dans SPSS version 15.0 pour Windows (SPSS Inc., Chicago Illinois USA). Au moment de la modélisation, la variable qualitative « rupture prématurée des membranes » a été codée 0 en l'absence de rupture des membranes et 1 en présence d'une rupture des membranes. Pour la variable « parité », la modalité « nulliparité » est choisie comme modalité de référence et est codée 0. De même, pour la variable « dilatation cervicale », la modalité « fermé » est

la modalité de référence, codée 0. La modalité « un doigt » est codée 1, la modalité « deux doigts »,
2.

RÉSULTATS

Pendant cette période d'étude, 405 patientes ont bénéficié d'une maturation cervicale par dinoprostone en tampon intra-vaginal. Les caractéristiques maternelles et fœtales sont détaillées dans le tableau I. L'âge maternel moyen est de 29 ans avec 59,3% de nullipare. L'étendue de l'âge gestationnel va de 34⁺⁰ SA à 42⁺⁰ SA, avec 2% (8/405) de déclenchements avant 35 SA et 28,6% (116/405) à partir de 41 SA.

Le tableau II résume les caractéristiques obstétricales et les issues des grossesses. Près d'un quart des grossesses maturées l'était au motif d'une grossesse prolongée et 15% en raison d'une RPM. La pré-éclampsie, le RCIU et la diminution des MAF représentaient environ 11% des indications de maturation cervicale chacune. Les autres indications retrouvées étaient par ordre de fréquence : un diabète gestationnel, une cholestase gravidique ou une macrosomie fœtale. Le score de Bishop moyen avant maturation cervicale était de 3.

Quarante-deux pourcents des patientes vont présenter une mise en travail sur tampon de dinoprostone seul. Le taux de césarienne global s'élevait à 33% contre 67% d'accouchement par voie basse. Près de 80% des patientes césarisées étaient nullipares et 44,2% des nullipares ont accouché par césarienne. Soixante-huit pourcents des patientes césarisées avaient un score de Bishop ≤ 3 et 56% d'entre elles n'étaient pas en travail. Les principales indications de césarienne suite à une maturation par dinoprostone étaient : les anomalies du rythme cardiaque fœtal (59,1%), l'échec de déclenchement (18,2%) et la stagnation de la dilatation (12,1%). Une HPP a été constatée dans 11% des cas. Plus de 85% des patientes ont bénéficié d'une analgésie péridurale, 4% ont eu besoin d'une anesthésie générale dans un contexte d'accouchement par césarienne en urgence à chaque fois.

Tableau I Caractéristiques maternelles et néonatales

	Dinoprostone en tampon intra-vaginal N=405
Age (ans), moyenne $\pm \sigma$	29,3 \pm 5,7
- ≤ 25 , n (%)	103 (25,4%)
- 26 – 35, n (%)	246 (60,8%)
- > 35 , n (%)	56 (13,8%)
Gestité, moyenne $\pm \sigma$	2,3 \pm 1,2
Parité, moyenne $\pm \sigma$	0,7 \pm 1,1
- Nullipare, n (%)	240 (59,3%)
IMC, moyenne $\pm \sigma$	25,8 \pm 6,5
- < 25 , n (%)	211 (52,1%)
- ≥ 25 , n (%)	187 (46,2%)
- Non renseigné, n (%)	7 (1,7%)
Terme	
- SA, moyenne $\pm \sigma$	38,8 \pm 2,5
ATCD de déclenchement, n (%)	59 (14,5%)
Poids foetal	3149,5 \pm 607,8
- < 2500 gr, n (%)	69 (17,0%)
- > 3900 gr, n (%)	39 (9,6%)
pH néonatal	7,22 \pm 0,09
Score d'APGAR, < 7	
- 1 min, n (%)	48 (11,8%)
- 3 min, n (%)	16 (4,0%)
- 5 min, n (%)	2 (0,5%)
Hospitalisation, n (%)	
- Maternité	364 (89,9%)
- Unité mère-enfant	22 (5,4%)
- Néonatalogie	19 (4,7%)

σ écart-type

Tableau II Caractéristiques obstétricales et issues des grossesses^a

	Dinoprostone en tampon intravaginal N=405
Indications de maturation cervicale	
- Grossesse prolongée	101 (24,9%)
- RPM	60 (14,8%)
- RCIU	46 (11,4%)
- Diminution des MAF	44 (10,9%)
- Pré-éclampsie	43 (10,6%)
- Macrosomie fœtale	34 (8,4%)
- Cholestase gravidique	32 (7,9%)
- Diabète gestationnel	31 (7,6%)
- Opportunité	12 (3%)
- Autre	2 (0,5%)
Score de BISHOP ^b	3 ± 1,4
- 0	18 (4,4%)
- 1	61 (15,1%)
- 2	63 (15,6%)
- 3	103 (25,4%)
- 4	98 (24,2%)
- 5	57 (14,1%)
- ≥ 6	5 (1,2%)
Perte du tampon	65 (16%)
- Nouvelle pose	13 (20%) ^c
- Nb de tampon/patiente ^b	1,03 ± 0,18
Motifs de retrait du tampon	
- Déclenchement du travail	154 (38,0%)
- Mise en travail	125 (30,9%)
- ARCF	42 (10,4%)
- Hypertonie utérine / hypercinésie	16 (3,9%)
- Algie maternelle (faux travail)	7 (1,7%)
- Autre (perte, siège, RPM etc...)	61 (15,1%)
Mise en travail	172 (42,5%)
Rupture prématurée des membranes	128 (31,6%)
Mode d'accouchement	
- Vaginal simple	230 (56,8%)
- Extraction instrumentale	43 (10,6%)
- Césarienne	132 (32,6%)
Indications de césarienne	
- ARCF	78 (59,1%)
- Echec de déclenchement	24 (18,2%)
- Stagnation de la dilatation	16 (12,1%)
- Non engagement à DC	9 (6,8%)
- Autre	5 (3,8%)
Hémorragie du post-partum	43 (10,6%)

^a Valeurs exprimées en nombre et pourcentage, n(%)

^b Moyenne ± écart-type (σ)

^c Dénominateur = nombre de patientes ayant perdu le tampon

Les principaux effets indésirables du tampon intra-vaginal de dinoprostone recensés pour le couple mère-enfant ont été : les anomalies du rythme cardiaque fœtal dans 23% des cas (93/405) et l'hyperstimulation utérine dans 4% des cas (16/405) (tableau III). Aucun cas de rupture utérine n'a été recensé.

Tableau III Effets indésirables de la maturation cervicale par dinoprostone^a

Anomalies du rythme cardiaque fœtal	93/405 (23,0%)
- Tampon PGE2 en place	42/93 (45,2%)
- En cours de travail, tampon PGE2 retiré	51/93 (54,8%)
- Nécessitant une césarienne en dehors du travail	27/93 (29,0%)
- Associées à un poids de naissance <2500gr	13/93 (14,0%)
- Associées à un poids de naissance >3900gr	1/93 (1,1%)
Hypertonie utérine, hypercinésie (tampon PGE2 en place)	16/405 (4,0%)
- Associée à des anomalies du rythme cardiaque foetal	5/16 (31,2%)

^a Valeurs exprimées en nombre et pourcentage, n(%)

Le délai moyen d'accouchement est d'environ 20h39min +/- 10h49min avec une médiane à 19h15min (intervalle interquartile [11h40min - 29h37min]) (tableau IV). La distribution du délai d'accouchement toutes patientes confondues est représentée dans la Figure 1 et la Figure 2.

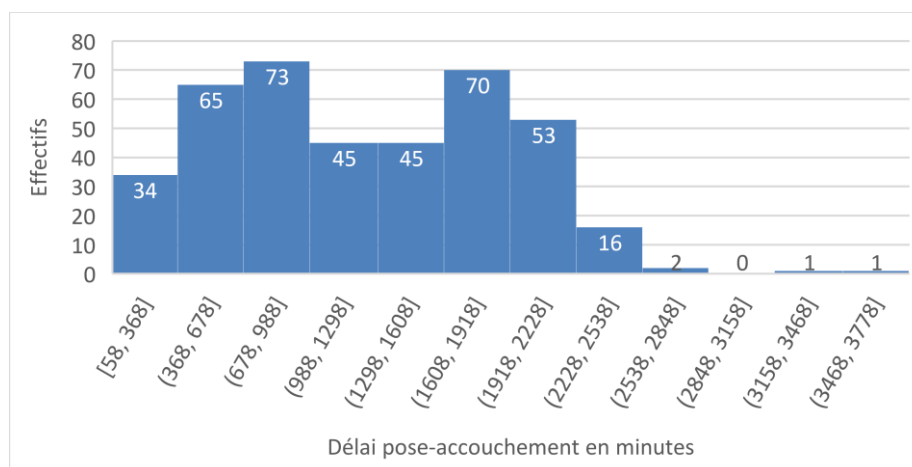
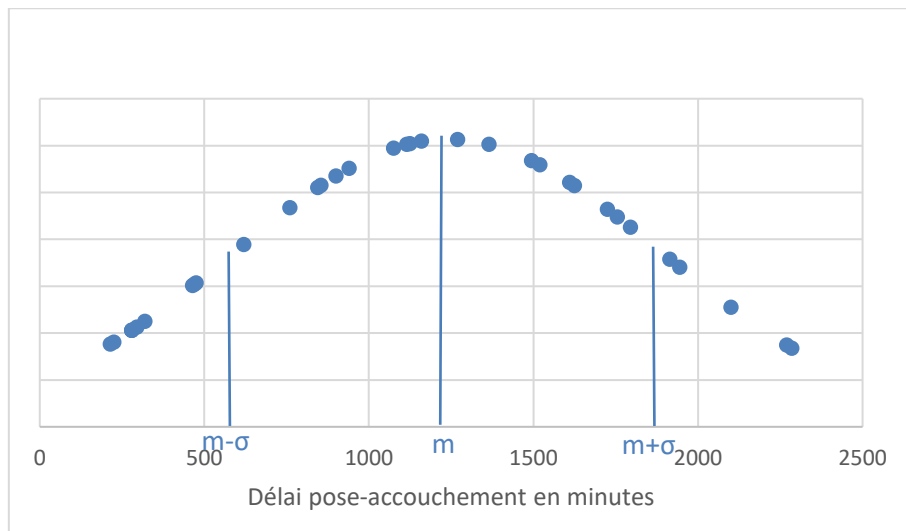


Figure 1. Distribution du délai d'accouchement toutes patientes confondues



m, moyenne (1239min soit 20h39min)
 σ , écart-type (649min soit 10h49min)

Figure 2. Courbe de Gauss. Délai d'accouchement toutes patientes confondues

Le délai moyen d'accouchement est significativement plus long en cas de :

- nulliparité (22h05min versus 18h36min, p 0,0014),
- âge ≤ 25 ans ou ≥ 36 ans (≤ 25 , 22h07min versus [26-30] 18h35min versus [31-35] 20h46min versus ≥ 36 , 22h52min, p 0,0254)
- IMC ≥ 25 (<25, 19h12min versus [25-29] 21h35min versus ≥ 30 , 22h48min, p 0,0173)
- col fermé (22h30min versus 20h, p 0,0406),
- absence de rupture prématurée des membranes (21h58min versus 17h48min, p 0,00018)

Le délai moyen d'accouchement n'est pas statistiquement différent que le score de Bishop soit ≤ 3 ou > 3 (21h24min versus 19h31min, p 0,0874). De même, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en fonction de l'indication de maturation cervicale ($p = 0,4243$).

Tableau IV Délai moyen d'accouchement après maturation cervicale par dinoprostone

	Temps moyen en minute $\pm \sigma$	P-value
Tout type d'accouchement confondu	1239,7 \pm 649,5	
- Après dinoprostone + ocytocine	1556 \pm 617,4	<0,0001
- Dinoprostone seul	811 \pm 397,5	
- Césarienne	1363 \pm 702,6	0,0076
- AVB	1180 \pm 618,7	
Parité		0,0014
- Nullipare	1325 \pm 654,8	
- ≥ 1	1116 \pm 623,1	
Age (ans)		0,0254
- ≤ 25	1327 \pm 645,8	
- 26 – 30	1115 \pm 637,5	
- 31 – 35	1246 \pm 646,1	
- ≥ 36	1372 \pm 655,6	
IMC		0,0173
- < 25	1152 \pm 652,6	
- $\geq 25 - 29$	1295 \pm 627,3	
- ≥ 30	1368 \pm 658,2	
Score de BISHOP		0,0874
- 0 – 3	1284 \pm 638,5	
- > 3	1171 \pm 662,2	
Dilatation cervicale		0,0406
- Ouvert	1200 \pm 655,3	
- Fermé	1350 \pm 622,9	
Rupture prématurée des membranes		0,00018
- Oui	1068 \pm 600,9	
- Non	1318 \pm 656,8	

Le taux cumulé d'accouchement au cours du temps après maturation cervicale par dinoprostone est statistiquement différent en fonction de la parité (Figure 3), de l'âge (Figure 4) et de l'IMC (Figure 5) de la patiente ($p < 0,05$) mais ne l'est pas en fonction de la dilatation cervicale initiale de la patiente (Figure 6). Cent pour cent des patientes maturées par dinoprostone ont accouché après une période de suivi de 40h. Cinquante pourcents des nullipares ont accouché 22h44min après la mise en place du tampon (25^e percentile, 12h31min – 75^e percentile, 32h04min). Cinquante pourcents des multipares ont accouché après 16h04min (25^e percentile, 9h15min – 75^e percentile, 27h31min).

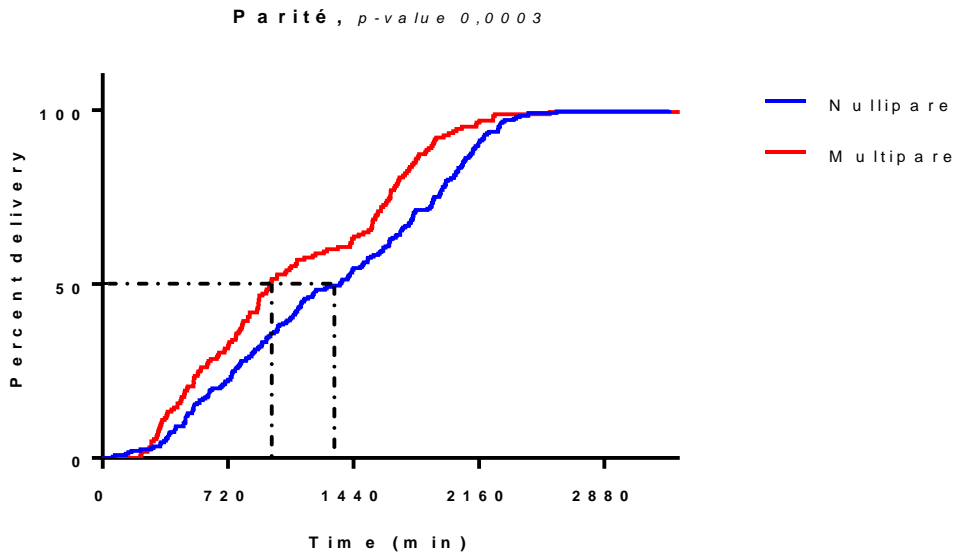


Figure 3. Courbe de survie de Kaplan-Meyer pour la parité

Cinquante pourcents des patientes âgées de 26 à 35 ans ont accouché dans les 18h11min suivant la pose du tampon de dinoprostone. Les patientes de moins de 26 ans ou de plus de 35 ans ont accouché pour 50,3% d'entre elles dans les 23h32min suivant la pose du tampon intra-vaginal.

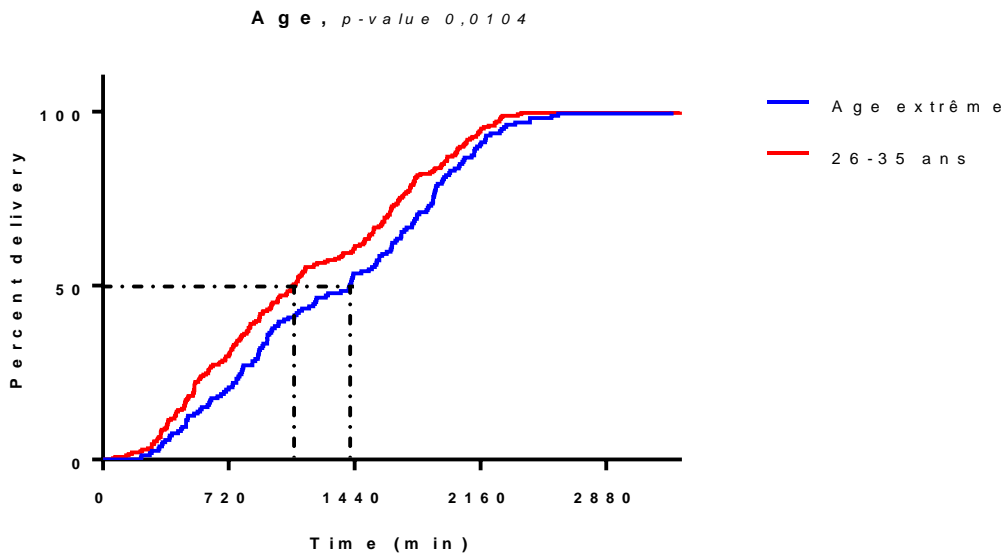


Figure 4. Courbe de survie de Kaplan-Meyer pour l'âge

Concernant l'IMC, 49,8% des patientes avec un IMC strictement inférieur à 25 ont accouché dans les 16h24min suivant la mise en place du tampon de dinoprostone et 49,7% des patientes avec un IMC \geq 25 après 22h53min.

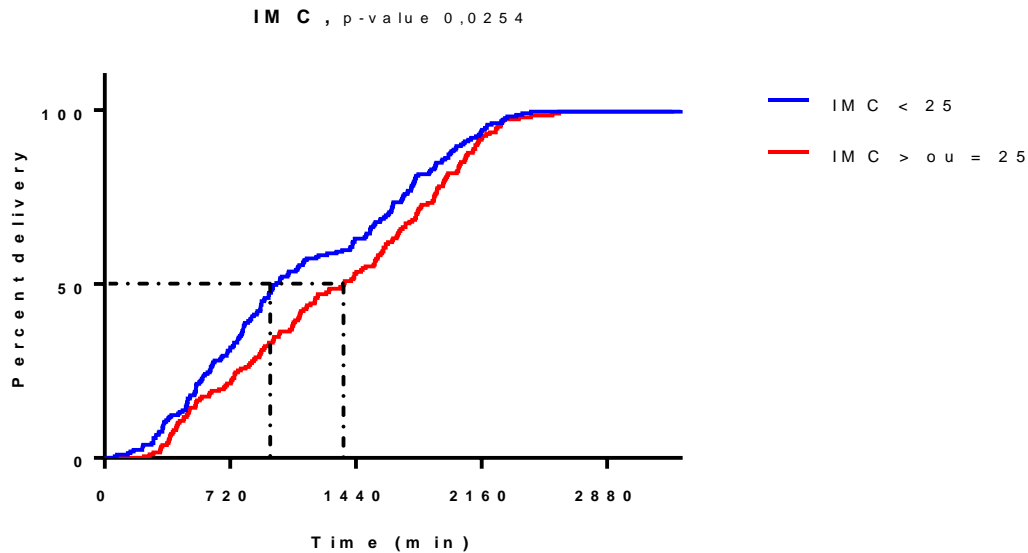


Figure 5. Courbe de survie de Kaplan-Meyer pour l'IMC

Pour ce qui est de la dilatation cervicale, l'analyse de survie montre deux courbes se rejoignant après 24-25h. Le taux cumulé d'accouchement après maturation cervicale par dinoprostone n'est pas différent au cours du temps que le col utérin soit ouvert ou fermé au départ.

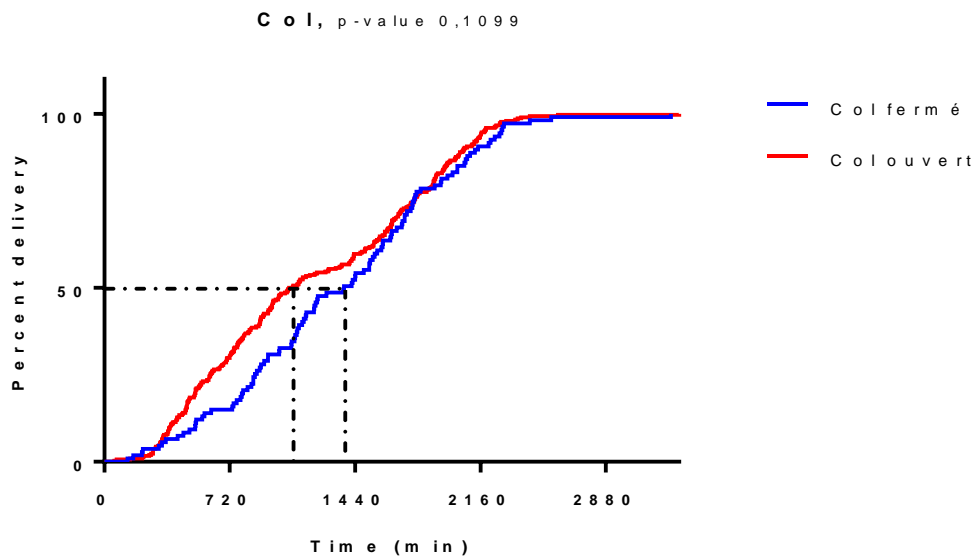


Figure 6. Courbe de survie de Kaplan-Meyer pour la dilatation cervicale

Enfin, notre modèle de régression linéaire multiple confirme l'influence des variables « parité », « IMC », « dilatation cervicale » et « rupture prématurée des membranes » sur le délai d'accouchement après maturation cervicale par dinoprostone (tableau V). L'âge n'est pas ressorti comme une variable influençant significativement le délai d'accouchement. L'équation de régression ainsi obtenue est : $Y = 961,188 - 80,346 \times \text{parité} + 21,437 \times \text{IMC} - 165,263 \times \text{dilatation cervicale} - 241,759 \times \text{RPM}$.

Tableau V Résultats de la régression linéaire multiple concernant le délai d'accouchement

Modèle		Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés	t	Signification	Intervalle de confiance à 95% de B	
		B	Erreur standard	Bêta	Borne inférieure	Borne supérieure	B	Erreur standard
1	Constante	961,188	134,997		7,120	,000	695,781	1226,595
	Parité	-80,346	30,030	-,133	-2,676	,008	-139,385	-21,307
	IMC	21,437	4,895	,215	4,379	,000	11,814	31,060
	Dilatation cervicale	-165,263	50,504	-,158	-3,272	,001	-264,554	-65,972
	Rupture prématurée des membranes (RPM)	-241,759	67,246	-,172	-3,595	,000	-373,965	-109,552

DISCUSSION

Notre étude du délai d'accouchement après maturation cervicale par dinoprostone en tampon intra-vaginal a permis d'en définir les caractéristiques et les déterminants.

Le délai moyen d'accouchement après maturation cervicale par dinoprostone vaginale, dans notre centre, est de 20h39min +/- 10h49min. Le délai moyen d'accouchement des nullipares est de 22h05min contre 18h36min pour les multipares. L'étude EXPEDITE publiée en 2013 est l'une des principales études ayant comparé le délai moyen d'accouchement après maturation cervicale par misoprostol par voie vaginale au délai moyen d'accouchement après maturation cervicale par dinoprostone en tampon intra-vaginal (15). Il s'agissait d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle concernant 1358 patientes. Toutes avaient un score de Bishop inférieur ou égal à 4. Les critères de jugement principaux étaient le délai d'accouchement et le taux de césarienne. La randomisation a permis d'inclure 678 patientes dans le groupe « misoprostol » et 680 dans le groupe « dinoprostone ». Le groupe « dinoprostone » était composé de 451 nullipares (66,3%) et 229 multipares (33,7%). Le délai médian d'accouchement dans le groupe « dinoprostone » était de 27,3h contre 19h15min dans notre étude. Les auteurs retrouvaient une grande disparité entre les nullipares et les multipares concernant le délai médian d'accouchement par voie basse (respectivement 43,1h et 20,1h, $p < 0,001$) sans donner d'explications à ce résultat. Cette différence n'était pas aussi importante dans notre étude.

D'après nos résultats et la répartition gaussienne de notre population, il y aurait une probabilité de 68% qu'une patiente accouche entre 9h50min et 33h08min après la pose du tampon. Cinquante pourcents des nullipares semblent accoucher entre 12h31min et 32h04min après la mise en place du tampon. Cinquante pourcents des multipares semblent accoucher entre 9h15min et 27h31min après la mise en place du tampon. Afin de diminuer la probabilité d'accouchement en pleine nuit (entre minuit et 6h du matin), ces résultats semblent plutôt nous orienter vers une heure optimale de pose du tampon de dinoprostone, à J0, autour de 17h30 pour la nullipare et 21h pour la multipare. Ainsi 50% des nullipares accoucheraient entre 6h et 1h30 du matin à J+1 et J+2 respectivement de la pose du tampon avec un horaire moyen d'accouchement à 15h35 à J+1. Et 50% des multipares accoucheraient entre 6h15 et 0h31 à J+1 et J+2 respectivement de la pose du tampon avec un horaire moyen

d'accouchement à 15h36 à J+1 de la pose. Mais l'étalement dans le temps des accouchements est tel qu'il rend difficile la prédiction avec précision du délai moyen d'accouchement sur le seul critère de la parité. Plusieurs études se sont intéressées à l'heure optimale de début de maturation cervicale par prostaglandine E2 pour réduire le délai moyen d'accouchement et éviter les accouchements la nuit (13,20-22). Namaky et al., dans une étude rétrospective de cohorte, n'ont pas mis en évidence de différence en termes de nombre d'accouchements la nuit entre une maturation cervicale par PGE2 débutée le soir et une maturation débutée le matin, tous types de patientes confondues (RR 0,89 ; IC 95 0,71-1,10) (20). En revanche les auteurs notaient un délai moyen d'accouchement plus long lorsque la maturation était débutée le soir plutôt que le matin (897,0min vs 1286,0min, $p < 0,05$) sans donner d'explications à ce phénomène. Miller et al. ont évalué l'heure optimale de début de maturation cervicale par dinoprostone vaginale en reprenant la cohorte de l'étude EXPEDITE (15). Ils proposaient, afin d'optimiser les chances d'accouchement en journée, de débiter une maturation cervicale par dinoprostone à 7h du matin pour une nullipare et à 23h pour une multipare (22). La différence concernant l'horaire optimal de pose du tampon pour une nullipare entre leur étude et la nôtre tient dans le fait que leur délai moyen d'accouchement pour une nullipare est deux fois plus long que le nôtre.

Compte tenu des limites de l'analyse univariée pour prédire le délai d'accouchement d'une patiente après maturation cervicale, nous avons réalisé une analyse multivariée qui, pour la première fois, a permis d'intégrer dans une formule l'ensemble des paramètres que notre analyse univariée et plusieurs études avaient identifié de manière indépendante comme déterminants dans la prédiction du délai d'accouchement après maturation cervicale par dinoprostone (23-26). Une proportion plus importante de nullipares parmi les patientes maturées était retrouvée dans notre étude avec comme effet un allongement du délai moyen d'accouchement. La nulliparité est en effet un facteur de risque de maturation cervicale du fait des indications de celle-ci, qui sont des complications de la grossesse plus fréquentes chez la nullipare (grossesse prolongée, pré-éclampsie ...). Et l'allongement de la durée du travail du fait de la nulliparité a bien été décrit par Friedman dès les années 50 (27).

L'obésité est également un facteur aggravant du délai moyen d'accouchement et serait un facteur de risque d'échec de la maturation cervicale (23). Pevzner et al. ont étudié l'effet de l'obésité sur la maturation cervicale par misoprostol ou dinoprostone chez 1273 femmes dans une étude multicentrique randomisée et en double aveugle. Le délai médian d'accouchement était de 27h pour les patientes ayant un IMC ≥ 40 , 24,9h pour les patientes ayant un IMC compris entre 30 et 39,9, et de 22,7h pour les patientes non obèses (IMC < 30) (24). Ainsi les auteurs ont démontré que plus l'IMC augmentait, plus le délai d'accouchement s'allongeait. L'hypocontractilité utérine des patientes obèses serait en cause dans cet allongement du temps de travail (28).

La dilatation cervicale initiale influencerait le délai moyen d'accouchement, et non le score de Bishop. Cela n'avait jamais été démontré auparavant. Ce constat alimenterait le débat autour de la pertinence du score de Bishop afin d'apprécier la maturité du col utérin (29). Pevzner et al. retrouvaient le score de Bishop parmi les facteurs prédictifs de succès de la maturation cervicale (25). Tandis que Ducarme et al. retenir uniquement la dilatation cervicale et la tonicité du col comme facteurs prédictifs de l'échec de la maturation cervicale (26).

La rupture prématurée des membranes faisait également partie des facteurs prédictifs du délai moyen d'accouchement. Cela confirmerait les résultats de l'étude prospective randomisée et contrôlée de Bostanci et al. qui montrait l'intérêt d'une amniotomie précoce dans les suites d'une maturation cervicale par dinoprostone afin de réduire le délai moyen d'accouchement (30). Dans cette étude incluant 200 femmes enceintes, les patientes ayant bénéficié d'une amniotomie dès la dilatation cervicale de 3 cm accouchaient en moyenne en 13,7h contre 22,7h dans le groupe contrôle ($p < 0,05$). De même, Macones et al. dans une étude randomisée et contrôlée avec 585 patientes démontraient l'utilité d'une amniotomie précoce (RAPDE à ≤ 4 cm de dilatation) pour réduire la durée d'accouchement de 2 heures chez la nullipare bénéficiant d'une maturation cervicale (19,0h vs 21,3h ; $p = 0,04$) (31). L'amniotomie potentialiserait donc l'effet de la maturation cervicale. Elle est mentionnée dans les méthodes de déclenchement du travail de l'HAS, de l'ACOG et de l'OMS, mais uniquement lorsqu'elle est associée à l'ocytocine (1,14,32).

Concernant la morbidité maternelle de la maturation cervicale, nous notons un taux élevé de césarienne à 32,6% et concernant 44% des patientes nullipares. Laughon et al. dans une étude de cohorte de 6 ans sur le déclenchement du travail constataient aussi ce phénomène avec 42% d'accouchement par césarienne chez les nullipares avec col défavorable et maturation cervicale par PGE2 (33). Dans l'étude EXPEDITE, le taux de césarienne dans le groupe « dinoprostone » était de 27,1% (15). Trente-sept pourcents des nullipares ayant eu une maturation cervicale par dinoprostone ont accouché par césarienne dans l'étude EXPEDITE contre 44% dans notre étude. Notre établissement réalise chaque année un peu plus de 4000 accouchements pour un taux de césarienne global en 2015 à 18,72% et en 2016 à 20,03%. Au niveau national, ce taux s'élevait en 2010 à 21% (2). Les anomalies du rythme cardiaque fœtal étaient la principale indication des césariennes réalisées en urgence après maturation cervicale et surviennent dans 23% des cas de maturation dans notre étude pendant ou après l'exposition à la dinoprostone. C'était également la première cause de césarienne dans l'étude EXPEDITE et à un taux semblable au nôtre. Nous notons que ce chiffre est bien plus élevé que celui prévu par le fabricant sur la notice du produit (évalué entre 1 et 10%). L'hyperstimulation utérine est plus confidentielle et identique à celui de l'étude EXPEDITE (4%). L'hémorragie du post-partum n'était pas beaucoup plus fréquente dans notre étude qu'en population générale (11% dans notre étude contre 5 à 10% en population générale) (19). Le taux d'HPP dans l'étude EXPEDITE était par contre plus faible (5,9%). La réalisation d'une anesthésie générale n'était pas plus fréquente dans notre population qu'en population générale (4% des césariennes dans notre étude contre 5,8% des césariennes en population générale) (2).

La morbidité fœtale est faible dans notre étude avec un pH moyen à la naissance supérieur à 7,20 et un score d'Apgar < 7 à 5min en deçà des taux nationaux et des taux en population générale, et comparable au taux de l'étude EXPEDITE (2,15).

Pour finir, les facteurs « parité », « IMC », « dilatation cervicale » et « rupture prématurée des membranes » ont été intégrés dans une équation permettant de prédire le délai d'accouchement d'une patiente. Cet outil de calcul pourrait être à la disposition de chaque praticien et de chaque patiente

pour informer, prévoir et adapter la prise en charge à chacune. La création d'une application pour smartphone est actuellement à l'étude. Cette application pourrait permettre aux praticiens d'évaluer l'heure optimale de pose du dinoprostone intra-vaginal en fonction du délai d'accouchement le plus probable et calculé pour chaque patiente selon leurs caractéristiques (parité, IMC, col ouvert ou fermé, RPM ou non). La limite de l'utilisation de cette formule est probablement sa généralisation aux sous-populations peu représentées dans notre cohorte de patientes, comme par exemple les âges gestationnels inférieurs à 36⁺⁰ SA. Une des limites de notre étude est également son caractère rétrospectif qui nous a peut-être conduit à sur-estimer ou sous-estimer certains paramètres comme par exemple les anomalies du rythme cardiaque foetal ou l'hypertonie utérine. Les forces de notre étude sont : une grande cohorte de patientes maturées par dinoprostone, un nombre rare d'études sur le délai d'accouchement avec ce type de maturation cervicale et une évaluation statistique poussée.

CONCLUSION

Dans notre étude, le délai moyen d'accouchement après maturation cervicale par tampon intra-vaginal de dinoprostone était de 20h39min (22h05min chez la nullipare et 18h36min chez la multipare). Après analyse multivariée et régression linéaire, les facteurs allongeant le délai d'accouchement étaient : la nulliparité, l'obésité, un col fermé à l'examen initial et l'absence de rupture prématurée des membranes. Il semblerait que la pose d'un tampon vaginal de dinoprostone réalisée le soir favoriserait un accouchement en journée. Prédire l'heure exacte d'accouchement d'une patiente après maturation cervicale par dinoprostone est évidemment impossible. Mais notre équation de régression linéaire pourrait aider à établir un délai d'accouchement personnalisé après maturation cervicale par dinoprostone en considérant les facteurs pouvant influencer ce délai (parité, IMC, dilatation cervicale, RPM).

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé (HAS) [page consultée le 02/01/17]. Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_666473/fr/declenchement-artificiel-du-travail-a-partir-de-37-semaines-d-amenorrhée
2. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris). Avr 2012;41(2):151-66.
3. Euro-Peristat [page consultée le 02/01/17]. European Perinatal Health Report 2010 [en ligne]. <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>
4. Goffinet F, Dreyfus M, Carbonne B, Magnin G, Cabrol D. Enquête des pratiques de maturation du col et de déclenchement du travail en France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris). Juin 2003;32(7):638-46.
5. Goffinet F, Humbert R, Clerson P, Philippe HJ, Bréart G, Cabrol D. Enquête de pratique nationale auprès des obstétriciens sur le déclenchement artificiel du travail. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris). Juil 1999;28(4):319-29.
6. Bel S, Gaudineau A, Zornotti L, Sananes N, Fritz G, Langer B. Enquête sur les pratiques de maturation cervicale en France. *Gynecol Obstet Fertil*. 15 Mai 2014;42:301-5.
7. Marpeau L. Maturation du col utérin. Déclenchement du travail. Apport des systèmes intravaginaux de PGE2. Extraits des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique [en ligne]. Novembre 2003 [consulté le 30/11/16]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2003_go_125_marpeau.pdf
8. Shetty A, Burt R, Rice P, Templeton A. Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour, a questionnaire-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Nov 1;123(1):56-61.
9. De Graaf JP, Ravelli ACJ, Visser GHA, Hukkelhoven C, Tong WH, Bonsel GJ, et al. Increased adverse perinatal outcome of hospital delivery at night. *BJOG*. 2010 Aug;117(9):1098-107.
10. Wu YW, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Smith L, Johnston SC. Nighttime delivery and risk of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jan;204(1):37.e1-6.
11. Moaddab A, Davidson CM, Sangi-Haghpeykar H, Dildy GA, Belfort MA, Clark SL. Association between day and month of delivery and maternal-fetal mortality: weekend effect and july phenomenon in current obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jan;216(1 Suppl):S42.
12. Cheng YW, Yee LM, Caughey AB. Day versus night: weighted adverse outcome index score and timing of birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jan;216(1 Suppl):S40.

13. Bakker JJH, Van der Goes BY, Pel M, Mol BWJ, Van der Post JAM. Morning versus evening induction of labour for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;28(2)
14. American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Induction of Labor. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):386-97.
15. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):201-9.
16. Schaal J-P. Modalités de surveillance foetale pendant le travail. Recommandations pour la pratique clinique [en ligne]. 2007 [consulté le 06/05/17]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_surv-foet_2007.pdf
17. Vayssière C, Haumonte J-B, Chantry A, Coatleven F, Debord MP, Gomez C, et al. Prolonged and post-term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Juil;169(1):10-6.
18. Ancel P-Y. Épidémiologie de la rupture prématurée des membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. Nov 1999;28(7):606-99.
19. Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharaux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet M-P, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Mar;198:12-21.
20. Namaky DD, Franzese JM, Eschenbacher MA. Timing of induction of labor and association with nighttime delivery: a retrospective cohort. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2015 Dec;35(12):1011-4.
21. Thorsell M, Lyrenäs S, Andolf E, Kaijser M. Starting time for induction of labor and the risk for night-time delivery. *Sex Reprod Healthc Off J Swed Assoc Midwives*. 2011 Aug;2(3):113-7.
22. Miller H, Goetzl L, Wing DA, Powers B, Rugarn O. Optimising daytime deliveries when inducing labour using prostaglandin vaginal inserts. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2016;29(4):517-22.
23. Gauthier T, Mazeau S, Dalmay F, Eyraud J-L, Catalan C, Marin B, et al. Obesity and cervical ripening failure risk. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2012 Mar;25(3):304-7.
24. Pevzner L, Powers BL, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1315-21.
25. Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):261-7.

26. Ducarme G, Chesnoy V, Petit L. Facteurs prédictifs d'échec d'entrée en travail par dinoprostone en cas de grossesse prolongée et de conditions locales défavorables. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. Janv 2015;44(1):28-33.
27. Friedman EA. Primigravid labor; a graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol*. 1955 Dec;6(6):567-89.
28. Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2007 Mar 1;114(3):343-8.
29. Kolkman DGE, Verhoeven CJM, Brinkhorst SJ, van der Post JAM, Pajkrt E, Opmeer BC, et al. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2013 Sep;30(8):625-30.
30. Bostanci E, Eser A, Abide CY, Kilicci C, Kucukbas M. Early amniotomy after dinoprostone insert used for the induction of labor: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Apr;10:1-5.
31. Macones GA, Cahill A, Stamilio DM, Odibo AO. The efficacy of early amniotomy in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):403.e1-5.
32. World Health Organization (WHO) [page consultée le 02/01/17]. WHO recommendations for induction of labour [en ligne]. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241501156/en/
33. Laughon SK, Zhang J, Grewal J, Sundaram R, Beaver J, Reddy UM. Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jun;206(6):486.e1-486.e9.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Distribution du délai d'accouchement toutes patientes confondues	11
Figure 2 : Courbe de Gauss. Délai d'accouchement toutes patientes confondues	12
Figure 3 : Courbe de survie de Kaplan-Meyer pour la parité.....	14
Figure 4 : Courbe de survie de Kaplan-Meyer pour l'âge.....	14
Figure 5 : Courbe de survie de Kaplan-Meyer pour l'IMC	15
Figure 6 : Courbe de survie de Kaplan-Meyer pour la dilatation cervicale.....	15

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques maternelles et néonatales	9
Tableau II : Caractéristiques obstétricales et issues des grossesses	10
Tableau III : Effets indésirables de la maturation cervicale par dinoprostone.....	11
Tableau IV : Délai moyen d'accouchement après maturation cervicale par dinoprostone	13
Tableau V : Résultats de la régression linéaire multiple concernant le délai d'accouchement	16

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	VII
RESUME.....	2
INTRODUCTION.....	3
MÉTHODES	5
RÉSULTATS.....	8
DISCUSSION	17
CONCLUSION.....	22
BIBLIOGRAPHIE	23
LISTE DES FIGURES.....	26
LISTE DES TABLEAUX	27
TABLE DES MATIERES.....	28
ANNEXES.....	I

ANNEXES

ANNEXE 1 : RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 29/09/2015

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROPESS 10 mg, système de diffusion vaginal

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dinoprostone 10 mg

Pour 1 système de diffusion vaginal.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion vaginal.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Induction de la maturation et/ou de la dilatation du col chez des patientes à terme (à partir de la 38^{ème} semaine de gestation).

4.2. Posologie et mode d'administration

Un système de diffusion vaginal doit être inséré assez haut dans le cul-de-sac postérieur du vagin ([voir rubrique 6.6](#)).

Après insertion, la patiente doit être allongée pendant 20 à 30 minutes.

Si la maturation cervicale est insuffisante après 24 heures, le système de diffusion vaginal doit être retiré.

Après le retrait du système de diffusion vaginal, il est recommandé de respecter un intervalle de temps d'au moins 30 minutes avant l'utilisation d'ocytociques.

4.3. Contre-indications

PROPESS NE DOIT PAS ETRE UTILISE, ou LAISSE EN PLACE dans les cas suivants:

- antécédents connus d'hypersensibilité aux prostaglandines;
- lorsque le travail a commencé;
- lorsqu'un traitement ocytocique est administré;
- lorsque la survenue de contractions utérines fortes et prolongées n'est pas souhaitable, notamment en cas:

- d'antécédent de chirurgie utérine majeure, par exemple une césarienne, une myomectomie;
- de disproportion fœto-pelvienne;
- d'anomalie de présentation fœtale autre que céphalique;
- de souffrance fœtale suspectée ou confirmée;
- d'antécédent de plus de trois accouchements à terme;
- d'antécédent de chirurgie ou de rupture du col;
- antécédent récent de pathologie inflammatoire pelvienne, à moins qu'un traitement adéquate n'ait été instauré;
- placenta praevia ou saignement vaginal inexplicé pendant la grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'état du col de l'utérus doit être évalué avec soin avant toute administration de Propess.

Propess ne doit être utilisé que sous surveillance fœtale et utérine régulière.

Il est impératif de placer le système dans le cul-de-sac vaginal postérieur et de prendre garde à ne pas le positionner en intra-cervical extra-amniotique, ce qui exposerait à une hypertonie utérine sévère.

Après insertion du système de diffusion vaginal, on surveillera de manière stricte et régulière :

- la vitalité fœtale (rythme cardiaque fœtal),
- l'activité utérine (intensité, amplitude, fréquence des contractions utérines),
- l'état du col.

Le système doit être retiré immédiatement du vagin :

- en cas de contractions utérines prolongées ou excessives : dans ce cas il y a un risque d'hypertonie utérine pouvant aller jusqu'à la rupture utérine,
- en cas de rupture spontanée ou provoquée des membranes,
- en cas de signe de souffrance fœtale,
- en cas d'événements indésirables systémiques de la PGE2 survenant chez la mère, tels que nausées, vomissements, hypotension artérielle ou tachycardie,
- au moins 30 minutes avant d'instaurer une perfusion intraveineuse d'ocytocine.

La réadministration de Propess n'est pas recommandée car les effets d'une seconde insertion n'ont pas été étudiés.

Quelques cas de rupture utérine ont été rapportés en association avec l'utilisation de Propess principalement chez les patientes présentant une contre-indication au produit (voir rubrique 4.3). Par conséquent, Propess ne devrait pas être administré chez les patientes ayant subi précédemment une césarienne ou une chirurgie utérine entraînant un risque potentiel de rupture utérine et des complications obstétricales associées.

Utiliser le produit avec précaution en cas :

- d'hypertonie utérine,
- de glaucome,
- d'asthme,
- de grossesse multiple (aucune étude n'a été réalisée dans ce cas),
- lorsqu'il y a eu rupture des membranes.

Les données d'utilisation de PROPESS chez les patientes ayant une rupture des membranes sont limitées. Par conséquent, PROPESS doit être utilisé avec prudence chez ces patientes. Etant donné que la libération de dinoprostone du système peut être affectée par la présence du liquide amniotique, l'activité utérine ainsi que l'état fœtal doivent être particulièrement suivis.

Le système de diffusion vaginal doit être retiré lorsque la maturation du col est considérée comme complète dès le début du travail. Le début du travail est défini par la présence de contractions utérines régulières et douloureuses survenant toutes les 3 minutes, quelles que soient les modifications du col.

Deux points importants sont à noter :

- dès que des contractions régulières et douloureuses sont constatées sous PROPESS, ces contractions ne pourront pas être diminuées si le système reste en place, la PGE₂ continuant à être libérée ;
- dès que des contractions utérines régulières et douloureuses sont constatées, le système de diffusion vaginal sera retiré quel que soit l'aspect du col de l'utérus afin d'éviter tout risque d'hypertonie utérine. En effet, certaines patientes, en particulier les multipares, peuvent présenter des contractions régulières et douloureuses sans modification apparente du col de l'utérus. L'effacement et la dilatation du col de l'utérus risquent de ne pas se produire tant que l'activité utérine n'aura pas débuté.

Les effets de ce médicament n'ont pas été étudiés chez les patientes présentant des pathologies pouvant altérer le métabolisme ou l'excrétion de la PGE₂ (maladies pulmonaires, hépatiques ou rénales). Dans ce cas, l'utilisation de PGE₂ n'est pas recommandée.

Les femmes âgées de plus de 35 ans, les femmes ayant rencontré des complications durant leur grossesse ou dont l'âge gestationnel de la grossesse est supérieur à 40 semaines ont un plus grand risque de développer une Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD). Ce risque est d'autant plus élevé chez celles pour lesquelles le travail a été déclenché (voir rubrique 4.8). Ainsi, la dinoprostone et l'ocytocine devraient être utilisées avec précaution chez ces femmes. Dans la phase de post-partum qui suit immédiatement l'accouchement, le médecin devrait porter une attention particulière à tous les signes cliniques qui pourraient évoquer une CIVD (ex fibrinolyse).

Le clinicien doit être conscient que l'utilisation de dinoprostone, de même que celle d'autres méthodes de déclenchement du travail, peut entraîner une rupture accidentelle et une embolie consécutive du tissu antigénique pouvant provoquer, dans de rares circonstances, le développement d'un syndrome anaphylactoïde de la grossesse (embolie amniotique).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les prostaglandines potentialisent les effets de l'ocytocine. Par conséquent, Propess ne doit pas être utilisé en même temps que l'ocytocine.

L'administration de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens y compris l'aspirine, doit être interrompue avant l'administration de PGE₂.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'a pas d'indication en cours de grossesse, à l'exclusion de la période d'accouchement.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinents pour évaluer un éventuel effet malformatif. En fin de grossesse, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposée lors du déclenchement de l'accouchement à terme, n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier de la dinoprostone.

Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

Allaitement

L'allaitement est possible au décours de l'utilisation de ce médicament.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables obtenus sont ceux habituellement associés à l'administration intra-vaginale de PGE₂.

Les événements secondaires suivants ont été rapportés pendant et après administration intra-vaginale de PGE₂ :

- modifications du rythme cardiaque fœtal et détresse fœtale non spécifique,
- hypertonie utérine (avec contractions hypertoniques) associée ou non à une détresse fœtale. Le risque d'hypertonie utérine est beaucoup plus élevé si la source de PGE₂ n'est pas retirée avant l'administration d'ocytociques car les prostaglandines potentialisent les effets utérotoniques des ocytociques.

Fréquence	Système de classification des organes MedDRA	Effets indésirables selon les termes MedDRA
Fréquent (> 1/100, < 1/10)	Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Travail anormal affectant le fœtus Affection cardiaque fœtale Syndrome de détresse fœtale Hypertonie utérine
Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100)	Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, Diarrhées
Rare (> 1/10 000, < 1/1000)	Affections hématologiques et du système lymphatique Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Coagulation intravasculaire disséminée Rupture utérine
Très rare (< 1/10 000 y compris les cas isolés)	Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique Œdème génital

	Affections des organes de reproduction et du sein.	
Non connue (ne peut être estimée à partir des données disponibles)	Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Syndrome anaphylactoïde de la grossesse (embolie amniotique)

Dans l'étude pivot d'efficacité, 5 (4,9 %) des 102 patientes ont présenté une hypertonie utérine et une détresse fœtale était associée dans 3 cas. Chez quatre des 5 cas, l'hypertonie s'est résolue après retrait du système de diffusion vaginal.

L'expérience post-marketing a signalé de rares cas de rupture utérine en association avec l'utilisation de PROPESS (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Une augmentation du risque post-partum de coagulation intravasculaire disséminée a été rapportée chez des patientes chez lesquelles le travail avait été provoqué de façon médicamenteuse avec de la dinoprostone ou de l'ocytocine (voir rubrique 4.4).

On sait que la PGE₂ est responsable de la perméabilité du canal artériel pendant la grossesse. Cependant, aucun cas de non "fermeture" du canal artériel n'a été observé dans la période néonatale après utilisation du système.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage ou une hypersensibilité à la dipronostone peut provoquer une hypertonie utérine ou un retentissement fœtal éventuel.

Dans ce cas, le système sera immédiatement retiré et un traitement symptomatique sera institué.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

PROSTAGLANDINES E₂

Code ATC: **G02AD02**

La prostaglandine E₂ (PGE₂) est une substance d'origine naturelle présente à de faibles concentrations dans la plupart des tissus de l'organisme. La prostaglandine E₂ est une hormone à action locale.

Elle joue un rôle important dans le déroulement des modifications biochimiques et structurelles aboutissant à la maturation cervicale. Celle-ci nécessite la relaxation des fibres musculaires lisses du col de l'utérus qui se ramollit et se dilate pour permettre ainsi le passage du fœtus dans la filière génito-pelvienne. Ce processus implique l'activation d'une enzyme: la collagénase qui est responsable de la dégradation du collagène.

Ainsi, l'administration locale de PGE₂ au niveau du col de l'utérus conduit à la maturation cervicale qui permet la poursuite et l'achèvement du travail.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La PGE₂ est métabolisée rapidement et essentiellement dans le tissu où elle est synthétisée. La fraction d'hormone non inactivée localement est rapidement éliminée, avec une demi-vie estimée en général de 1 à 3 minutes.

Il n'a pas été possible d'établir de corrélation entre la libération de PGE₂ et les concentrations plasmatiques de son métabolite PGE_m, ni de déterminer les contributions relatives de PGE₂ endogène et exogène, sur les taux plasmatiques du métabolite PGE_m.

La PEG₂ est libérée en continu au niveau cervical à une concentration qui permet la maturation cervicale jusqu'à la dilatation complète du col.

La dose moyenne libérée par heure est d'environ 0,3 mg pendant une période de 24 heures chez les femmes ayant des membranes intactes. En cas de rupture des membranes, la dose moyenne libérée est plus élevée et plus variable.

Le clinicien peut retirer le système de diffusion vaginal s'il décide que l'administration de PGE₂ n'est plus nécessaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études précliniques ont montré que la PGE₂ est une substance à action locale, rapidement inactivée; de ce fait, elle n'a pas d'effet toxique systémique significatif.

Les polymères d'hydrogel et de polyester sont des composants inertes, bien tolérés localement.

La toxicité sur la reproduction, la génotoxicité et la carcinogénèse des polymères n'ont pas été étudiées, mais l'exposition systémique paraît négligeable.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydrogel polymérique: macrogol 8000, dicyclohexyl-methane-4,4-diisocyanate, hexanetriol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans le sachet non ouvert au congélateur entre -10°C et -20°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque système de diffusion vaginal est contenu dans un système de retrait en polyester tissé et est conditionné individuellement dans un sachet de film thermosoudé en aluminium/polyéthylène. Boîte de cinq systèmes.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le système de diffusion vaginal doit être conservé dans le sachet et doit être sorti du congélateur immédiatement avant utilisation.

Administration

Le système de diffusion vaginal ne devra en aucun cas être retiré du système de retrait.

Le système de diffusion vaginal doit être introduit haut dans le cul-de-sac postérieur du vagin.

De petites quantités de lubrifiants hydrosolubles peuvent être utilisées si nécessaire afin de faciliter l'insertion du système.

Une fois le système de diffusion vaginal inséré, le ruban de retrait pourra être coupé avec des ciseaux, en s'assurant que la longueur de ruban soit suffisante pour permettre le retrait du système. Aucune tentative ne doit être faite pour introduire le bout du ruban dans le vagin, le retrait du système serait alors plus difficile.

Après insertion, la patiente doit rester allongée pendant 20 à 30 minutes.

Comme la PGE₂ est diffusée en continu pendant 24 heures, il est important de surveiller à intervalles fréquents et réguliers les contractions utérines ainsi que l'état du fœtus.

Retrait

Le système de diffusion vaginal peut être retiré rapidement et facilement en tirant doucement sur le ruban de retrait.

L'ouverture située sur l'une des faces du système de retrait est prévue afin de permettre au fabricant de placer, en cours de fabrication, le système de diffusion vaginal dans le système de retrait.

Lorsque le système de diffusion vaginal est retiré du vagin, il aura atteint 2 à 3 fois sa taille d'origine et sera flexible. Le système dans son intégralité sera éliminé comme tout déchet médical.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

FERRING SAS

7, rue Jean-Baptiste Clément

94250 Gentilly

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

561 974-4: système de diffusion vaginal en sachet-dose (aluminium/PE). Boîte de 5.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Réservé à l'usage hospitalier.

ANNEXE 2 : Score de BISHOP*The Bishop score.*

	0	1	2	3
Dilatation	0	1-2 cm	3-4 cm	5 cm
Longueur	Long (0-30 %)	Intermédiaire	Court (60-70 %)	Effacé (80 %)
Consistance	Ferme	Intermédiaire	Molle	
Position	Postérieur	Intermédiaire	Antérieur	
Hauteur de la tête	Haute et mobile	Amorcée	Fixée	

ANNEXE 3 : Score d'APGAR

COTATION	0	1	2
Fréquence cardiaque	0	< 100	> 100
Mouvements Respiratoires	0	Irréguliers	Réguliers
Tonus Musculaire	0	Léger tonus en flexion extrémités	Bon tonus en flexion
Réactivité à la stimulation cutanée	0	Grimace ou léger mouvement	Cri
Coloration	Cyanose ou pâleur	Extrémités cyanosées, corps rose	Enfant totalement rose

Délai entre la pose de dinoprostone vaginale et l'accouchement.

Horaire optimal de pose et facteurs influençant ce délai.

RÉSUMÉ

Objectif. Etudier le délai moyen entre la pose d'un tampon intra-vaginal de dinoprostone et l'accouchement.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et unicentrique (CHU d'Angers, centre universitaire de niveau 3). Toutes les patientes ayant bénéficié d'une maturation cervicale entre le 01/01/2015 et le 30/09/2016 ont été incluses quel que soit le terme de la grossesse. Nous avons exclu les patientes ayant eu une double maturation cervicale ou présentant une contre-indication à la dinoprostone.

Résultats. 405 patientes ont été incluses dont 59,3% de nullipares. Le délai moyen d'accouchement était de 20h39min +/- 10h49min. La médiane était de 19h15min (intervalle interquartile [11h40min - 29h37min]). Après analyse univariée, les facteurs allongeant le délai moyen d'accouchement étaient la nulliparité par rapport à la multiparité (22h05min versus 18h36min, $p < 0.05$), les âges extrêmes (âge ≤ 25 ans : 22h07min versus [26 - 30] : 18h35min versus [31 - 35] : 20h46min versus ≥ 36 ans : 22h52min, $p < 0.05$), l'obésité (IMC < 25 : 19h12min versus [25 - 29] : 21h35min versus ≥ 30 : 22h48min, $p < 0.05$) et un col utérin initialement fermé par rapport à un col initialement ouvert (22h30min versus 20h, $p < 0,05$). Après analyse multivariée et régression linéaire, les facteurs allongeant le délai d'accouchement étaient : la nulliparité, l'obésité, l'existence d'un col fermé à l'examen initial et l'absence d'une rupture de la poche des eaux ayant précédé la mise en travail. L'équation de régression obtenue afin de calculer un délai d'accouchement personnalisé était : $Y = 961,188 - 80,346 \times \text{parité} + 21,437 \times \text{IMC} - 165,263 \times \text{dilatation cervicale} - 241,759 \times \text{RPM}$.

Conclusion. Le délai moyen d'un accouchement après maturation cervicale par dinoprostone serait de 20h39min +/- 10h49min (22h05min pour les nullipares, 18h36min pour les multipares). Il serait influencé par la parité, l'IMC, la dilatation cervicale initiale et la présence ou non d'une rupture prématurée des membranes. L'horaire optimal de pose afin de permettre un accouchement en journée semble pouvoir être calculé pour chaque patiente en fonction de ces critères.

Mots-clés : maturation cervicale, dinoprostone, délai d'accouchement, déclenchement du travail

Dinoprostone vaginal insert and time to delivery.

Optimal time to start cervical ripening and factors determining time to delivery.

ABSTRACT

Objective. To assess mean time to delivery when using dinoprostone vaginal insert.

Methods. We performed an observational retrospective and unicentric study, Angers University Hospital. We included all patients with cervical ripening using dinoprostone from Jan 1st, 2015 to Sept 30th, 2016. We excluded all patients who had a double cervical ripening or had a dinoprostone contraindication.

Results. We included 405 patients and 59,3% are nulliparous. Mean time to delivery was 20h39min +/- 10h49min. Median time to delivery was 19h15min (interquartile range [11h40min - 29h37min]). After univariate analysis factors influencing mean time to delivery were : parity (22h05min for nulliparous versus 18h36min for multiparous, $p < 0.05$), extreme ages (age ≤ 25 years : 22h07min versus [26 - 30] : 18h35min versus [31 - 35] : 20h46min versus ≥ 36 years : 22h52min, $p < 0.05$), obesity (BMI < 25 : 19h12min versus [25 - 29] : 21h35min versus ≥ 30 : 22h48min, $p < 0.05$) and cervical dilatation, closed versus open (22h30min versus 20h, $p < 0,05$). After multiple linear regression, factors lengthening time to delivery were : nulliparity, obesity, initial closed uterine cervix and no amniotomy. Regression equation to calculate a personalized time to delivery is : $Y = 961,188 - 80,346 \times \text{parity} + 21,437 \times \text{BMI} - 165,263 \times \text{cervical dilatation} - 241,759 \times \text{PROM}$.

Conclusion. Mean time to delivery after dinoprostone cervical ripening was 20h39min +/- 10h49min (22h05min for nulliparous, 18h36min for multiparous). Factors influencing time to delivery were : parity, BMI, initial cervical dilatation and PROM. Optimal starting time for cervical ripening to allow a daytime delivery could be calculated for each patient thanks to our regression equation.

Keywords : cervical ripening, dinoprostone, time to delivery, labor induction