

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Hédon*

Première partie  
**Obstétrique**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

# Les donneurs de monoxyde d'azote (NO) : de nouveaux agents maturants en cas de grossesse prolongée ?

## Résultats de l'essai NOCETER

T. SCHMITZ  
pour le groupe NOCETER  
(Paris)

### Résumé

*But - Le déclenchement du travail en cas de grossesse prolongée est associé à un taux élevé de césarienne, en partie du fait de l'immaturité cervicale. L'essai NOCETER avait pour but d'évaluer l'impact d'une maturation cervicale ambulatoire par un donneur de monoxyde d'azote (NO), l'isosorbide mononitrate (IMN), sur le taux de césarienne en cas de grossesse prolongée au-delà de 41 semaines d'aménorrhée (SA) chez des patientes nullipares au col défavorable.*

*Matériel et méthodes - Essai randomisé en double aveugle contre placebo entre 06/2009 et 11/2012 dans 11 maternités françaises. Mille trois cent soixante-trois patientes nullipares avec un fœtus singleton en présentation céphalique, membranes intactes, à 287 jours d'aménorrhée (41 SA) et un score de Bishop < 6 ont été tirées au sort pour recevoir soit 40 mg d'IMN en intravaginal soit un placebo. En l'absence d'accouchement, les patientes étaient traitées à nouveau à 289 et 291 jours. Entre les visites, les patientes étaient renvoyées à leur domicile. À 292 jours d'aménorrhée, le*

Hôpital Robert Debré - Service de gynécologie-obstétrique - 48 boulevard Sérurier - 75019 Paris

Correspondance : thomas.schmitz@rdb.aphp.fr

*travail était déclenché par de l'ocytocine ou des prostaglandines selon les conditions locales et les protocoles de chaque service. Le critère de jugement principal était le taux de césarienne.*

*Résultats - Le taux de césarienne n'était pas différent dans le groupe IMN (27,3 % (185/678)) et dans le groupe placebo (27,2 % (186/684),  $p = 0,97$ ). Les critères de jugement secondaires d'efficacité n'étaient pas différents entre les deux groupes. La survenue d'effets secondaires était plus fréquente dans le groupe IMN (78,8 % (535/679)) que dans le groupe placebo (27,9 % (191/684),  $p < 0,0001$ ). La morbidité périnatale n'était pas différente entre les deux groupes.*

*Conclusion - Une maturation cervicale ambulatoire par 40 mg d'IMN intravaginal toutes les 48 heures ne permet pas de réduire le taux de césarienne des patientes nullipares avec une grossesse prolongée et un col défavorable.*

*Mots clés : maturation cervicale, donneurs de NO, isosorbide mononitrate, césarienne, déclenchement du travail*

### **Déclaration publique d'intérêt**

L'auteur déclare n'avoir aucun intérêt direct ou indirect (financier ou de nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## **INTRODUCTION**

La grossesse prolongée concerne 20 % des patientes en France [1, 2]. Dans cette situation, le déclenchement du travail est recommandé pour réduire les risques périnataux liés à la prolongation de la vie intra-utérine [2, 3] et éviter les effets morbides à court et long terme associés à la réalisation d'une césarienne programmée [3-7], seule autre alternative possible pour mettre fin à la grossesse.

Chez les patientes au col défavorable, le déclenchement du travail reste un challenge obstétrical puisqu'il est encore associé à un taux de césarienne élevé même lorsque sont utilisées des prostaglandines,

molécules de référence dans cette indication [8-10]. Les prostaglandines induisent la maturation cervicale et réduisent, en cas de déclenchement sur col défavorable, les taux de césarienne par comparaison à l'ocytocine [8, 9], mais sont parfois responsables d'effets secondaires aussi bien maternels que fœtaux en rapport avec leur effet pro-contractionnant. Les prostaglandines peuvent en effet provoquer des hypertopies et hypercinésies utérines souvent associées à des anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) pouvant conduire à la réalisation d'une césarienne [10]. C'est pourquoi depuis des décennies, des alternatives aux prostaglandines ont été recherchées. L'agent maturant idéal serait une molécule capable, sans dans le même temps provoquer de contractions utérines, d'induire une maturation cervicale suffisante permettant l'obtention d'un col favorable pour un déclenchement par ocytocine dans un deuxième temps. De telles propriétés permettraient d'améliorer la tolérance fœtale de l'induction pharmacologique de la maturation cervicale, et seraient donc particulièrement intéressantes en cas de fœtus fragile, comme c'est par exemple le cas lors des grossesses prolongées ou du retard de croissance intra-utérin.

Les donneurs de monoxyde d'azote (NO) remplissent tous les critères de ce cahier des charges de l'agent maturant idéal.

## I. MATURATION CERVICALE, PROSTAGLANDINES ET NO

La maturation cervicale est un processus actif, indépendant des contractions utérines [11]. Elle permet au col de devenir un tissu souple et compliant, capable de se dilater, et rend possible le passage du fœtus dans la filière génitale pendant le travail. La maturation cervicale met en jeu une combinaison complexe de modifications biochimiques et structurales dans le stroma cervical, qui confèrent au tissu ses propriétés extensibles [12]. Elle est caractérisée par un œdème [13], une infiltration leucocytaire [14], une dispersion de la trame collagénique [15], résultant d'une dégradation des molécules de collagène par des matrix metalloprotéases (MMP), et par une augmentation des glycosaminoglycanes (GAGs) [16]. Cette augmentation des GAGs résulte principalement d'une augmentation de la concentration cervicale en acide hyaluronique (HA) [16, 17].

La prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) a longtemps été considérée comme l'effecteur principal de la maturation cervicale pour les raisons suivantes. L'expression de la cyclo-oxygénase 2 (COX2) et la synthèse

de PGE<sub>2</sub> augmentent au moment de la parturition dans le col de rate [18] et de brebis [19] et un traitement de brebis gravides par des inhibiteurs non sélectifs de la COX2 (acide méclofénamique) retarde la maturation cervicale [20]. Surtout, l'application locale de PGE<sub>2</sub> est utilisée avec succès chez la femme depuis plus de 30 ans pour induire pharmacologiquement la maturation cervicale à terme [21]. Les effets maturants de la PGE<sub>2</sub> seraient médiés par le récepteur EP<sub>4</sub>, dont par ailleurs l'activation au niveau du muscle lisse provoque la relaxation [22]. Parmi les 4 récepteurs à la PGE<sub>2</sub>, seuls les transcripts du récepteur EP<sub>4</sub> sont augmentés en fin de gestation dans le col de rate [23] et de brebis [24]. La PGE<sub>2</sub> induit *in vitro*, dans des cultures de fibroblastes humains d'origine cervicale, la synthèse de GAGs et d'HA via le récepteur EP<sub>4</sub> [25]. Enfin, l'application vaginale d'un agoniste du récepteur EP<sub>4</sub> augmente la compliance cervicale chez le cobaye [26] et disperse les fibres de collagène cervical chez la rate [27]. Des agonistes spécifiques du récepteur EP<sub>4</sub> pourraient ainsi être utilisés comme agents maturants dénués de propriétés contracturantes, compte tenu que l'activation de ce récepteur au niveau myométrial provoque la relaxation de la fibre musculaire lisse. De plus, la PGE<sub>2</sub> augmenterait la perméabilité vasculaire et l'œdème cervical via son récepteur EP<sub>2</sub> [28], vasodilatateur [22], l'expression du récepteur EP<sub>3</sub>, vasoconstricteur [22], étant diminuée au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires dans le col de brebis sous l'effet de l'estradiol alors que celle d'EP<sub>2</sub> n'est pas modifiée [28].

C'est beaucoup plus récemment (1997) que le NO a été identifié comme l'autre médiateur majeur de la maturation cervicale [29, 30]. L'expression de la NO synthase inductible (iNOS) augmente en fin de gestation dans le col de rate [31, 32] et de femme [33, 34]. Cette augmentation de l'expression d'iNOS s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de NO [31], d'une dispersion du collagène, d'une infiltration leucocytaire et d'une augmentation de la distensibilité cervicale chez le cobaye [35], la rate [36] et la femme [37]. L'effet du NO sur la trame collagénique serait dû, au moins en partie, à une augmentation de la synthèse de MMP-1 [38], MMP-2 et MMP-9 ne semblant pas dans le col humain régulées par le NO [39].

Les deux systèmes, NO et PGE<sub>2</sub>, agissent donc parallèlement sur les mêmes cibles moléculaires mais sont aussi capables d'interagir entre eux comme le démontre l'augmentation d'expression de COX-2 [40] et de synthèse de PGE<sub>2</sub> [41] dans le col de femmes traitées par des donneurs de NO. À l'inverse, les patientes traitées par PGE<sub>2</sub> ont des concentrations cervicales de NO augmentées [42].

Enfin, et c'est ce qui en fait son atout principal, les effets maturants du NO ne s'accompagnent pas d'une augmentation de la contractilité utérine. La contraction de lambeaux de myomètre humains en bain d'organe isolé est inhibée par le NO [43]. Comme nous le verrons plus loin au paragraphe suivant, les essais randomisés, ayant cherché à mettre en évidence les propriétés maturantes des donneurs de NO, ont confirmé *in vivo* chez la femme l'absence d'effet contracturant du NO sur le myomètre.

Au total, deux nouvelles classes d'agents maturants pourraient être utilisées pour améliorer la tolérance fœtale de l'induction pharmacologique de la maturation cervicale : les agonistes spécifiques du récepteur EP<sub>4</sub> et les donneurs de NO. Les premiers n'étant pas encore disponibles, et les seconds ayant fait la preuve de leur efficacité et de leur bonne tolérance maternelle et fœtale au premier trimestre, c'est l'efficacité de ces dernières molécules que des essais randomisés ont cherché à évaluer chez des patientes à terme.

## II. ESSAIS RANDOMISÉS AYANT ÉVALUÉ LES DONNEURS DE NO COMME AGENTS MATURANTS

Après démonstration de l'efficacité des donneurs de NO pour induire la maturation cervicale au premier trimestre [44-46], et vérification de sa bonne tolérance chez la femme enceinte à terme [47-48], les résultats de 5 essais randomisés évaluant l'efficacité de donneurs de NO pour induire la maturation cervicale à terme ont été publiés [49-53].

Dans les essais réalisés au premier trimestre de la grossesse comparant le pouvoir maturant de l'IMN [44, 45] (40 mg) ou du nitropusside de sodium [46] (5 mg) à celui d'un placebo, l'efficacité des donneurs de NO était évaluée par la force nécessaire pour dilater le col jusqu'à 8 mm avant une aspiration pour IVG. Dans les 3 essais, la force nécessaire pour dilater le col jusqu'à 8 mm était inférieure chez les patientes ayant reçu les donneurs de NO par rapport au groupe placebo.

La méthodologie et les résultats des essais ayant comparé les donneurs de NO à un placebo à terme [49-53] sont résumés dans le tableau I. Les populations, les doses utilisées et les critères de jugement principaux différaient dans les essais utilisant les donneurs de NO au terme de la grossesse, rendant la comparaison des résultats difficile.

Tableau 1 - Méthodologie et principaux résultats des essais randomisés ayant comparé des donneurs de NO à un placebo

	N	Terme	IMN dose (mg)	N doses	Lieu	Bishop	En travail
Rameez (2007)	156	41	60	1	hospitalisation	↗	?
Bullarbo (2007)	200	42	40	1	ambulatorio	=	↗
Habib (2008)	102	37 - 41	40-120	1 to 3	ambulatorio	↗	?
Bollapragada (2009)	350	37 - 41	40-120	1 to 3	ambulatorio	↗	=
Agarwal (2012)	200	40	40	1	ambulatorio	↗	↗

Toutefois, il ressort de ces essais i) une amélioration du score de Bishop et une augmentation du nombre de femmes entrant en travail 24 heures après le début du traitement par donneurs de NO, par comparaison au placebo, sans réduction du nombre de césariennes ; ii) aucun épisode d'anomalie de la contractilité utérine, à type d'hypercinésie ou d'hypertonie, ou d'anomalies du RCF imputables aux donneurs de NO n'ayant pu être mis en évidence.

Aucun effet indésirable majeur à type d'hypotension artérielle, d'anomalies du RCF, d'hypertonie ou d'hypercinésie utérine n'a été rapporté lors des essais précédemment publiés utilisant l'IMN à la dose de 40 mg, en application unique ou répétées, pour maturer le col de l'utérus chez la femme enceinte à terme [49-53].

Deux effets indésirables mineurs ont été fréquemment rapportés dans les études ayant comparé l'IMN à un placebo pour accélérer la maturation cervicale. Il s'agit de céphalées retrouvées dans 7 % à 88 % des cas et de palpitations dans 7 % à 50 % des cas [47-53]. Toutefois, ces effets secondaires étaient de faible intensité. Sur une échelle visuelle graduée de 0 à 10, l'intensité moyenne des céphalées était de 3, celle des palpitations de 2 [48]. La survenue de ces effets secondaires n'a jamais été, dans les études publiées, responsable d'un arrêt du traitement.

### III. L'ESSAI NOCETER

Essai NOCETER = réduction du taux de CÉsariennes chez les patientes dépassant le TERme : impact d'une maturation cervicale ambulatoire par donneurs de NO.

Les essais sri lankais [49], suédois [50], égyptien [51], écossais [52] ou indien [53] déjà publiés souffraient en premier lieu de l'hétérogénéité des populations étudiées. Étaient incluses sans distinction, nullipares et multipares [49-51, 53], patientes avec une grossesse prolongée [49, 50], au-delà de 41 SA + 0 j [49] ou de 42 SA + 0 j [50], ou présentant une indication de maturation cervicale pour pathologie maternelle ou fœtale après 37 SA + 0 j [51-53]. L'essai NOCETER a donc été le premier essai français portant sur une population homogène, composée uniquement de patientes nullipares dépassant le terme de 41 SA + 0 j.

Le bénéfice clinique majeur attendu de l'induction pharmacologique de la maturation cervicale est une réduction du nombre de césariennes. Aucun des essais publiés n'avait comme critère de jugement principal la réduction du taux de césarienne. Les effectifs calculés pour leurs critères de jugement (intervalle traitement-accouchement, nombre de femmes en travail 24 heures après le début du traitement, amélioration du score de Bishop) étaient ainsi toujours insuffisants pour pouvoir mettre en évidence une différence significative. De plus dans ces essais, les populations sélectionnées n'étaient pas les plus à risque (nullipares au col défavorable) rendant la mise en évidence d'une différence significative plus difficile. L'essai NOCETER a eu pour but premier de démontrer une réduction significative du nombre de césariennes après maturation cervicale par IMN, dans une population à haut risque de césarienne, les patientes nullipares au col défavorable.

De plus, pour mettre en évidence cette réduction du taux de césariennes dans le groupe traité par IMN, l'essai NOCETER a adopté un schéma d'administration plus pertinent. En effet, dans les essais publiés, l'intervalle de temps entre le début du traitement et l'induction du travail par gels de PGE<sub>2</sub> ou perfusion d'ocytocine était probablement trop court (n'excédant pas 32 heures) pour pouvoir mettre en évidence un effet bénéfique des donneurs de NO. L'espacement plus important des doses de NO et un début de traitement, dès 41 SA + 0 j, 5 jours avant l'induction du travail devaient augmenter la probabilité de succès de l'intervention.

### **III.1. Matériels et méthodes**

#### ***III.1.a. Participantes***

Les patientes ont été recrutées dans cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double aveugle contre placebo dans 11 maternités universitaires françaises collaborant au sein du GROG (Groupe de



recherche en obstétrique et gynécologie). Toutes les patientes nullipares à 287 jours d'aménorrhée (41 semaines) avec un fœtus singleton, en présentation céphalique, des membranes intactes et un score de Bishop < 6 étaient éligibles, à moins qu'elles ne remplissent l'un des critères d'exclusion suivant : âge < 18 ans, absence de sécurité sociale, indication de déclenchement immédiat, traitement anti-hypertenseur, mort fœtale *in utero*, ou contre-indication au traitement par isosorbide mononitrate (IMN) (hypersensibilité au traitement, collapsus, sténose aortique ou mitrale, cardiomyopathie obstructive, tension artérielle systolique < 95 mmHg). L'âge gestationnel était calculé selon la date des dernières règles et confirmé par la réalisation d'une échographie au premier trimestre. Cet essai a reçu l'approbation du Comité de protection des personnes (CPP) Paris Ile-de-France III le 21 avril 2009. Toutes les patientes ont signé un formulaire de consentement écrit.

### ***III.1.b. Randomisation***

Les patientes éligibles ont été randomisées par internet par les obstétriciens et les sages-femmes des centres participants selon un ratio 1:1 dans le groupe IMN ou placebo. La randomisation était stratifiée par maternité selon des blocs de 4 patientes. La séquence de randomisation était inconnue des médecins et sages-femmes, incluant les patientes.

### ***III.1.c. L'intervention***

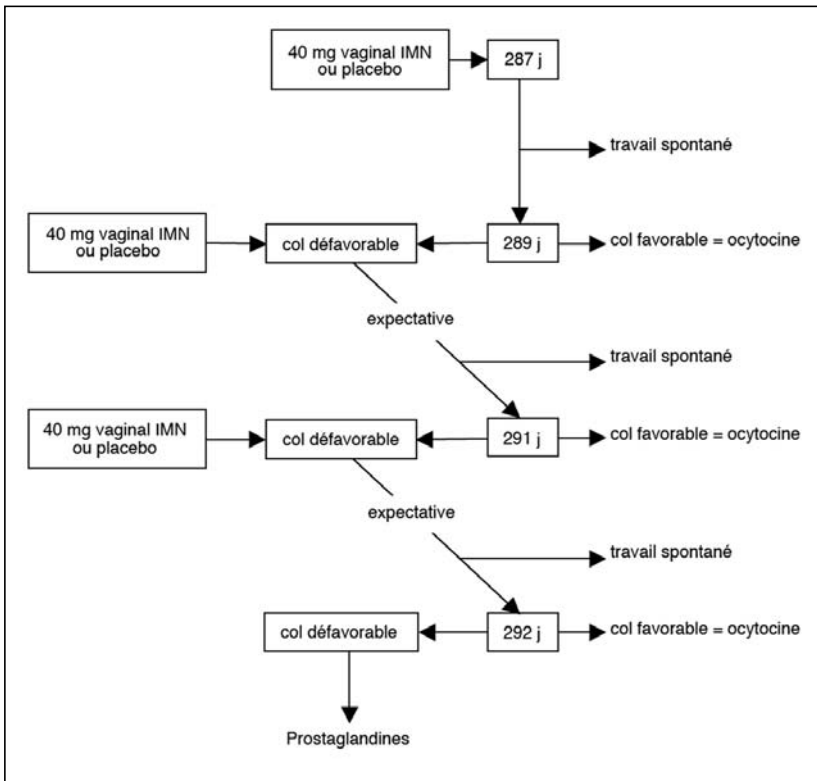
Le protocole de l'essai était expliqué aux patientes au mieux au cours du 9<sup>e</sup> mois de la grossesse, et toujours lors de la consultation systématique à 41 SA. Le traitement était administré par les sages-femmes en intravaginal lors des consultations à 41 SA, 41 SA + 2 j et 41 SA + 4 j. Deux comprimés d'isosorbide mononitrate de 20 mg ou de placebo d'aspect identique étaient placés dans le cul-de-sac vaginal postérieur. Le bien-être fœtal était évalué à chacune des 3 visites par l'analyse du RCF et par la mesure échographique de la quantité de liquide amniotique. En cas de col favorable ou d'anomalie dans la surveillance, le déclenchement du travail était entrepris. Dans le cas contraire, les patientes retournaient à leur domicile entre les visites. À 41 SA + 5 j, les femmes n'ayant pas accouché étaient hospitalisées pour déclenchement par perfusion d'ocytocine ou par prostaglandines selon les conditions locales cervicales et les protocoles de service (Figure 1).

### ***III.1.d. Critères de jugement***

Le critère de jugement principal était le taux de césarienne. Les critères de jugement maternels secondaires étaient les taux d'accouchement

spontané et par extraction instrumentale, de césariennes pour stagnation, anomalies du RCF, ou échec de déclenchement ( $\leq 5$  cm), de travail spontané ou induit par prostaglandines ou ocytocine, le score de Bishop, l'âge gestationnel à l'accouchement, l'intervalle entre le traitement et l'accouchement, entre le traitement et la mise en travail, la durée du travail. Les complications maternelles étaient également relevées : hémorragie du post-partum, transfert en réanimation, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et décès. Les effets secondaires liés au traitement ont été classés selon la « Common Terminology Criteria for Adverse Events » (CTCAE version 4.0) [54]. Les effets secondaires maternels étaient considérés comme sévères en cas de grade  $\geq 3$  selon la CTCAE. La satisfaction maternelle a été mesurée par auto-questionnaire à J2 post-partum.

Figure 1 - L'intervention dans l'essai NOCETER



Les critères de jugement secondaires périnataux étaient le poids de naissance, le score d’Apgar à 5 minutes, le pH artériel au cordon, les taux d’admission en réanimation et en unité de soins intensifs, et les taux suivants : mort fœtale *in utero*, traumatisme néonatal (fracture des os longs, paralysie faciale ou phrénique, plexus brachial, hémorragie sous-durale), convulsions dans les 24 premières heures de vie, intubation plus de 24 heures, hospitalisation en réanimation plus de 5 jours, ou décès néonatal. La morbidité périnatale était définie comme précédemment [55] par la survenue de l’un des évènements suivants : mort fœtale *in utero*, score d’Apgar  $< 4$  à 5 minutes, traumatisme néonatal, convulsions dans les 24 premières heures de vie, intubation plus de 24 heures, hospitalisation en réanimation plus de 5 jours, ou décès néonatal.

### **III.1.e. Analyse statistique**

Il fallait 685 femmes par groupe pour pouvoir mettre en évidence une réduction de 25 % du taux de césarienne avec l’intervention de 25 % dans le groupe placebo à 18,75 % dans le groupe IMN, avec une puissance statistique de 80 % (erreur  $\alpha = 5$  %, test bilatéral). Le taux de césarienne de 25 % dans le groupe placebo a été estimé selon la littérature et une enquête réalisée dans les services participants en 2007. Les variables continues ont été présentées sous forme de médiane avec leurs interquartiles et comparées selon le test U de Mann-Whitney. Pour les variables catégorielles, l’effet du traitement a été présenté sous la forme de risques relatifs (RR) avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Nous avons calculé les valeurs de P avec le test du  $\chi^2$ , sauf lorsque le nombre d’évènement dans une cellule était inférieur à 5, auquel cas nous avons utilisé le test de Fisher. Le délai écoulé entre le traitement et l’accouchement est présenté sous la forme de courbes de survie pour lesquelles nous avons utilisé le *log rank test*. De plus, nous avons réalisé une étude de sous-groupe selon le score de Bishop à la randomisation pour déterminer s’il existait des effets différents du traitement pour les femmes au col très défavorable (Bishop 0-3) et au col moyennement défavorable (Bishop 4-5). Les arrêts de traitement ayant été 10 fois plus fréquents dans le groupe IMN que dans le groupe placebo, nous avons également réalisé une analyse per protocole. Aucune analyse intermédiaire n’était prévue. Nous avons utilisé le logiciel STATA 13 (*College Station, TX*). La significativité statistique était atteinte pour les valeurs de  $P < 0,05$ .

L’essai a été enregistré sur ClinicalTrials.gov, NCT00930618.

## III.2. Résultats

### III.2.a. Population

Entre le 25 juin 2009 et le 14 novembre 2012, 7 515 patientes nullipares ont accouché dans les 11 centres participants après 41 SA, dont 1 373 ont été randomisées. Une patiente a été perdue de vue dans le groupe IMN, et 5 dans chaque bras de traitement ont été exclues secondairement en raison d'un non-respect des critères d'inclusion (Figure 2). Finalement 678 et 684 patientes ont été incluses dans l'analyse en intention de traiter dans les groupes traitement et placebo, respectivement. Les caractéristiques maternelles étaient identiques dans les 2 bras sauf pour l'âge maternel, les femmes du groupe traitement étant plus âgées que dans le groupe placebo (med 29 (IQR, 26-33) versus 29 (IQR, 25-32),  $P = 0,049$ ) (Tableau II). La distribution des scores de Bishop était tout à fait comparable dans les deux groupes.

Figure 2 - Randomisation, traitement et suivi des participantes

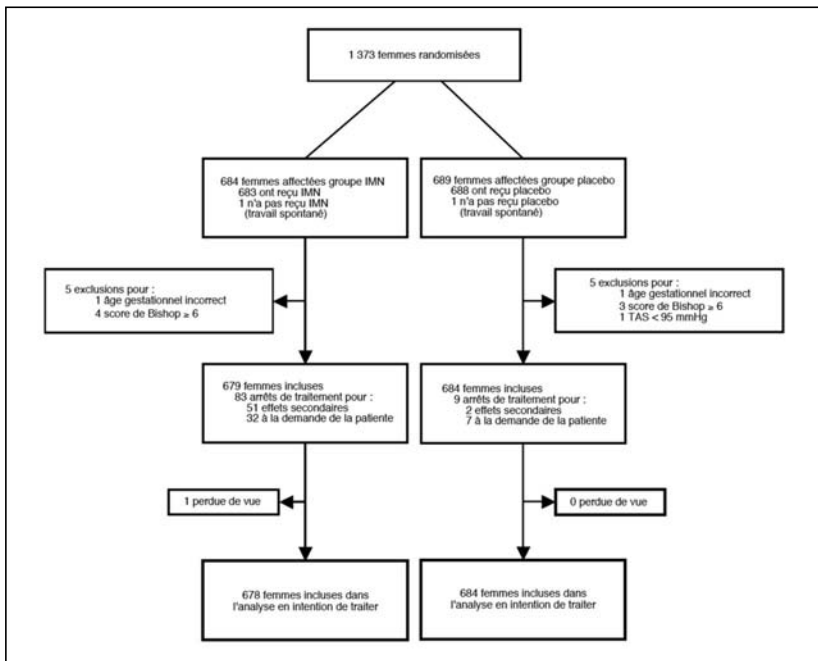


Tableau II - NOCETER : caractéristiques maternelles

	IMN (N = 678)	Placebo (N = 684)	P Value
Age, med (IQR), an	29 (26-33)	29 (25-32) <sup>a</sup>	0,049
Origine géographique			0,27
France	473 (71,2)	511 (75,4)	
Europe	36 (5,4)	25 (3,7)	
Afrique	128 (19,3)	117 (17,2)	
Autre	27 (4,1)	25 (3,7)	
Antécédent d'accouchement entre 14 et 22 SA	14 (2,1)	22 (3,2)	0,54
Echographie du premier trimestre	644 (95,3)	661 (97,1)	0,08
Score de Bishop à la randomisation			0,86
0	41 (6,0)	47(6,9)	
1	74 (10,9)	85 (12,4)	
2	133 (19,6)	122 (17,9)	
3	164 (24,2)	158 (23,1)	
4	149 (22,0)	152 (22,2)	
5	117 (17,3)	120 (17,5)	
Med (IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,72
Complications de la grossesse	56 (8,3)	56 (8,2)	0,78
Menace d'accouchement prématuré	12 (1,8)	10 (1,5)	0,65
Diabète gestationnel	33 (4,9)	34 (5,0)	0,93
Hypertension, prééclampsie	3 (0,4)	7 (1,0)	0,34
Retard de croissance intra-utérin	9 (1,3)	6 (0,9)	0,43

Med : médiane ; IMN : isosorbide mononitrate ; IQR : interquartile range ; SA : semaine d'aménorrhée

### III.2.b. Critère de jugement principal

Le taux de césarienne était de 27,3 % (185/678) dans le groupe IMN et de 27,2 % (186/684) dans le groupe placebo (RR 1,00 ; 95 % CI 0,84-1,19) (Tableau III). Pour les patientes au score de Bishop  $\leq$  3, le taux de césarienne était de 30,1 % (124/412) dans le groupe traitement et de 28,6 % (118/412) dans le groupe placebo (RR 1,05 ; 95 % CI 0,85-1,30). En cas de score de Bishop à 4-5, le taux de césarienne était de 22,9 % (61/266) dans le groupe traitement et de 25,0 % (68/272) dans le groupe placebo (RR 0,92 ; 95 % CI 0,68-1,24). Les interruptions de traitement ayant été presque 10 fois plus fréquentes dans le groupe IMN (12,2 %) que dans le groupe placebo (1,3 %), nous avons réalisé une analyse per protocole qui a confirmé que l'IMN n'avait pas d'effet significatif sur le taux de césarienne (160/595 (26,9 %), *versus* 182/675 (27,0 %) dans le groupe placebo, RR 1,00 ; 95 % CI 0,83-1,20).

### III.2.c. Critères de jugement secondaires

Aucune différence significative n'a pu être associée au traitement sur les critères secondaires d'efficacité (Tableau III). Les scores de Bishop à 41 SA + 2 j et 41 SA + 4 j n'étaient pas différents dans les

Tableau III - NOCETER : travail et mode d'accouchement

	IMN (N = 678)	Placebo (N = 684)	Risque Relatif (95 % CI)	P Value
<b>Critère de jugement principal</b>				
Césarienne	185 (27,3)	186 (27,2)	1,00 (0,84-1,19)	0,97
<b>Critères de jugement secondaires</b>				
Travail spontané	282 (41,6)	277 (40,5)	1,03 (0,90-1,17)	0,68
Extraction instrumentale	211 (31,1)	221 (32,3)	0,96 (0,82-1,13)	0,64
<b>Indications de la césarienne</b>				
Stagnation	107 (15,8)	110 (16,1)	0,98 (0,77-1,25)	0,88
Anomalies du RCF	120 (17,7)	100 (14,6)	1,21 (0,95-1,54)	0,12
Autre	42 (6,2)	37 (5,4)	1,15 (0,75-1,76)	0,54
Dilatation cervicale à la césarienne, med (IQR), cm	5 (3-8)	5 (4-8)	-	0,30
<b>Mode d'entrée en travail</b>				
Spontané	366 (54,0)	366 (53,5)	1,01 (0,91-1,11)	0,86
Déclenchement	309 (45,6)	312 (45,6)	1,00 (0,89-1,12)	0,99
Césarienne avant travail	3 (0,4)	6 (0,9)	0,50 (0,13-2,01)	0,51
<b>Méthode de déclenchement</b>				
Prostaglandines	252 (37,2)	248 (36,4)	1,02 (0,89-1,17)	0,77
Ocytocine	54 (8,0)	54 (7,9)	1,00 (0,70-1,44)	0,98
Autre	3 (0,4)	7 (1,0)	0,43 (0,11-1,67)	0,21
Césarienne pour échec de déclenchement	68 (10,0)	65 (9,5)	1,06 (0,76-1,46)	0,74
Ocytocine pendant le travail	295 (43,6)	291 (42,7)	1,02 (0,90-1,15)	0,74
Age gestationnel à l'accouchement, med (IQR), j	291 (289-292)	291 (289-292)	-	0,98
Délai traitement-accouchement, med (IQR), h	102 (58-131)	98 (57-131)	-	0,68

Med : médiane ; IMN : isosorbide mononitrate ; IQR : interquartile range

deux groupes (4 (2-5) *versus* 3 (2-5), P = 0,36 à 41 SA + 2 j et 4 (2-5) *versus* 4 (3-5), P = 0,58 à 41 SA + 4 j). Les durées (en heures) médianes entre le traitement et le début du travail (56 (39-88,5) *versus* 59 (36-90), P = 0,93) et entre le traitement et l'accouchement (102 (58-131) *versus* 98 (57-131), P = 0,68) étaient comparables entre les groupe IMN et placebo (Tableau III). Les courbes de survie n'ont pas montré de différences quant à l'intervalle écoulé entre le traitement et l'accouchement (Figure 3). La durée médiane du travail était comparable dans les 2 groupes (7 (5-10) *versus* 8 (6-10), P = 0,10). Aucune patiente n'est décédée. Les taux de complications maternelles du travail et de l'accouchement étaient comparables dans les deux groupes (Tableau IV), mais les effets secondaires maternels étaient plus fréquents dans le groupe IMN que dans le groupe placebo (78,8 % *versus* 27,9 %, RR 2,82 ; 95 % CI 2,49-3,20) (Tableau IV). Les céphalées étaient l'effet secondaire le plus souvent rapporté, touchant 76,9 % des patientes dans le groupe IMN contre 17,1 % dans le groupe placebo (RR 4,50 ; 95 % CI 3,80-5,34). La fréquence des effets secondaires graves était similaire dans les deux groupes. Par comparaison aux patientes du groupe placebo, celles du groupe IMN ont trouvé la période de la grossesse prolongée plus pénible, ont ressenti les effets secondaires du traitement de façon plus intense, étaient moins satisfaites du traitement et moins susceptibles de le recommander à une femme dans la même situation (Tableau V).

Figure 3 - Temps écoulé entre le traitement et l'accouchement

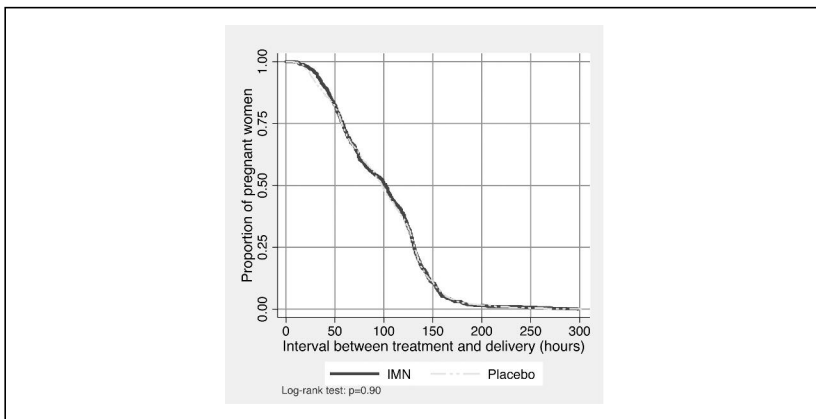


Tableau IV - NOCETER : issues maternelles et périnatales

	IMN (N = 678)	Placebo (N = 684)	Risque relatif (95 % CI)	P Value
<b>Maternelles</b>				
Au moins un effet secondaire	534 (78,8)	191 (27,9)	2,82 (2,49-3,20)	< 0,001
Céphalées	522 (76,9)	117 (17,1)	4,50 (3,80-5,34)	< 0,001
Vertiges	73 (10,8)	38 (5,8)	1,94 (1,33-2,83)	< 0,001
Palpitations	54 (8,0)	20 (2,9)	2,72 (1,65-4,50)	< 0,001
Bouffées de chaleur	51 (7,5)	28 (4,1)	1,84 (1,17-2,88)	0,007
Nausées	153 (22,6)	54 (7,9)	2,86 (2,14-3,83)	< 0,001
Vomissements	60 (8,8)	25 (3,6)	2,42 (1,54-3,81)	< 0,001
Diarrhées	50 (7,4)	35 (5,1)	1,44 (0,95-2,19)	0,09
Autres	26 (3,8)	18 (2,6)	1,46 (0,81-2,63)	0,21
Effets secondaires graves	5 (0,7)	1 (0,1)	5,04 (0,59-43,01)	0,12
Hémorragie du post-partum	124 (18,3)	112 (16,4)	1,12 (0,89-1,41)	0,35
Hémorragie sévère du post-partum	20 (3,0)	13 (1,9)	1,55 (0,78-3,09)	0,21
Thrombose veineuse profonde	1 (0,1)	0	NA	0,50
<b>Périnatales</b>				
Morbidité périnatale <sup>a</sup>	13 (1,9)	13 (1,9)	1,01 (0,47-2,15)	0,99
Mort fœtale	0	0	NA	-
Score d' Apgar < 4 à 5 minutes	2 (0,3)	1 (0,1)	2,02 (0,18-22,20)	0,62
Traumatisme	4 (0,6)	6 (0,9)	0,67 (0,19-2,37)	0,54
Convulsions les 24 premières heures	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	-
Intubation > 24 heures	2 (0,3)	2 (0,3)	1,01 (0,14-7,14)	0,99
Réanimation ≥ 5 jours	4 (0,6)	6 (0,9)	0,67 (0,19-2,38)	0,54
Mort néonatale	3 (0,4)	0	NA	0,12
<b>Autres issues périnatales</b>				
Poids de naissance, med (IQR), g	3 530 (3 310-3 790)	3 570 (3 290-3 840)	-	0,16
Score d' Apgar < 7 à 5 minutes	9 (1,3)	9 (1,3)	1,01 (0,40-2,53)	0,99
pH artériel < 7,00	3/555 (0,5)	1/577 (0,2)	3,12 (0,33-29,89)	0,37
Transfert	35 (5,2)	33 (4,8)	1,07 (0,67-1,70)	0,78
Durée d' hospitalisation, med (IQR), d	4 (4-5)	4 (4-5)	-	0,56

Med : médiane ; IMN : isosorbide mononitrate ; IQR : interquartile range ; NA : non applicable  
<sup>a</sup> La morbidité périnatale était une variable composite définie comme la survenue de l'un des événements suivants : mort fœtale, score d' Apgar < 4 à 5 minutes, traumatisme néonatal, convulsions dans les 24 premières heures, intubation > 24 heures, réanimation ≥ 5 jours, ou mort néonatale

Tableau V - NOCETER : satisfaction maternelle

	IMN (N = 678)	Placebo (N = 684)	P value
<b>Formulaire remplis</b>	525 (77,4)	524 (76,6)	0,76
<b>Grossesse prolongée</b>			
Vous êtes-vous sentie fatiguée ?			
Pas du tout	111 (21,1)	127 (24,2)	0,30
Un peu	147 (28,0)	148 (28,2)	
Modérément	147 (28,0)	125 (23,9)	
Beaucoup	99 (18,9)	110 (21,0)	
Extrêmement	21 (4,0)	14 (2,7)	
<b>Vous êtes-vous sentie anxieuse ?</b>			
Pas du tout	79 (15,2)	107 (20,5)	0,16
Un peu	188 (36,0)	182 (34,9)	
Modérément	140 (26,8)	140 (26,8)	
Beaucoup	93 (17,8)	76 (14,5)	
Extrêmement	22 (4,2)	17 (3,3)	
<b>Avez-vous trouvé cette période difficile ?</b>			
Pas du tout	61 (11,7)	92 (17,6)	0,01
Un peu	153 (29,2)	154 (29,5)	
Modérément	134 (25,6)	98 (18,7)	
Beaucoup	130 (24,9)	138 (26,4)	
Extrêmement	45 (8,6)	41 (7,8)	
<b>Traitement</b>			
Intensité des effets secondaires, med [IQR] *	6 (3-8)	0 (0-1)	< 0,001
<b>Êtes-vous satisfaite du traitement reçu ?</b>			
Pas du tout	100 (19,3)	95 (18,6)	0,01
Un peu	103 (19,9)	76 (14,9)	
Modérément	153 (29,5)	136 (26,7)	
Beaucoup	137 (26,5)	154 (30,2)	
Extrêmement	25 (4,8)	49 (9,6)	
<b>Accouchement</b>			
<b>Souvenir de l'accouchement</b>			
Très mauvais	136 (26,0)	135 (26,1)	0,94
Mauvais	179 (34,2)	179 (34,6)	
Moyen	126 (24,1)	117 (22,6)	
Bon	58 (11,1)	57 (11,0)	
Très bon	24 (4,6)	29 (5,6)	
<b>Recommanderiez-vous ce traitement ?</b>			
Oui	339 (67,3)	405 (81,2)	< 0,001

\* Cotés de 0 (intensité la plus basse) à 10

Les critères du jugement périnataux étaient comparables dans les deux groupes. En particulier, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour la morbidité périnatale (1,9 % *versus* 1,9 %, RR 1,01 ; 95 % CI 0,47-2,15) (Tableau IV). Trois nouveau-nés sont décédés dans le groupe IMN (0,4 %) et aucun dans le groupe placebo (P = 0,12). Deux de ces décès étaient la conséquence d'une asphyxie per-partum et le troisième d'un décollement placentaire massif pendant le travail.

### III.3. Discussion

Nous avons montré qu'en cas de grossesse prolongée au-delà de 41 SA, une maturation cervicale ambulatoire par donneurs de NO ne



permettait pas de réduire le taux de césarienne par comparaison à un placebo. Compte tenu des taux de césarienne presque identiques dans les deux groupes, il est très peu probable qu'une augmentation de la taille des échantillons puisse permettre de mettre en évidence une différence significative. De plus, l'intervention n'a eu aucun impact positif sur tous les autres critères de jugement secondaires d'efficacité, comme les taux de femmes en travail spontané ayant eu un déclenchement par ocytocine, les taux de césarienne pour échec de déclenchement ou encore la durée entre le traitement et l'accouchement. Enfin, le traitement par donneur de NO était associé avec des taux élevés d'effets secondaires.

La principale force de cet essai était d'avoir comme critère de jugement principal le taux de césarienne, critère cliniquement le plus pertinent pour les essais évaluant des molécules destinées à accélérer la maturation cervicale ou à déclencher le travail. De plus, contrairement aux essais publiés précédemment [49-53], la probabilité de mettre en évidence une différence significative était plus importante, compte tenu du fait que la population recrutée était à très haut risque de césarienne et homogène en termes d'âge gestationnel, de parité et d'indication de déclenchement. Enfin, ce sont les sages-femmes et pas les patientes qui plaçaient le traitement dans le cul-de-sac vaginal postérieur, garantissant que les femmes étaient effectivement traitées.

La critique principale qui pouvait être faite à cet essai était l'absence d'aveugle véritable du fait de la différence de fréquence des effets secondaires dans les deux groupes. De plus pour certains événements indésirables rares, l'essai NOCETER a pu manquer de puissance statistique pour les mettre en évidence. Bien que l'âge gestationnel n'ait pas été calculé de la même manière dans tous les centres, certains centres ayant un calcul exact informatisé, d'autres ajoutant 9 mois à la date du début de grossesse, il est peu probable que ces différences aient affecté la validité de nos résultats compte tenu du fait que la randomisation était stratifiée par centre.

Plusieurs explications peuvent être avancées pour tenter de justifier l'absence d'efficacité de l'IMN pour induire la maturation cervicale. Premièrement, la dose utilisée a pu être insuffisante. Un seul essai a testé des doses de 60 mg [49]. Il n'avait pas la puissance statistique pour mettre en évidence des effets secondaires rares mais graves. Compte tenu de la fréquence déjà élevée d'effets secondaires dans le groupe traitement dans notre essai avec des doses de 40 mg, nous ne pensons pas qu'augmenter les doses puisse être la solution pour augmenter l'efficacité. Deuxièmement, l'intervalle entre les doses a pu être trop important. Nous avons choisi de ne traiter les patientes que

toutes les 48 heures pour que cela corresponde avec la date des consultations de surveillance des grossesses prolongées en France. Cependant aucun bénéfice clinique conséquent, que ce soit sur le taux de césarienne ou sur l'intervalle entre le traitement et l'accouchement [51, 52], n'a été montré dans les essais dans lesquels des doses de 40 mg étaient répétées toutes les 12 ou 16 heures. Il est donc peu probable qu'un intervalle trop long entre chaque traitement explique son absence d'efficacité. Troisièmement, le risque de césarienne aurait pu ne pas être assez important pour qu'une différence puisse être mise en évidence. Notre analyse en sous-groupe selon le score de Bishop à la randomisation va à l'encontre de cette hypothèse puisqu'aucun effet du traitement n'a pu être mis en évidence chez les femmes au col très défavorable. De plus, l'analyse per protocole n'est pas non plus en faveur d'une absence d'effet due à un manque de compliance des patientes au traitement. Finalement, la similarité des scores de Bishop à 48 et 96 heures du début du traitement ainsi que l'aspect identique de courbes de survie ne plaident pas en faveur d'un effet de l'IMN sur la maturation cervicale.

## CONCLUSION

Nos résultats ne plaident pas en faveur de l'utilisation de l'IMN pour induire la maturation cervicale chez les patientes nullipares avec une grossesse prolongée en raison d'une absence totale d'efficacité et de trop nombreux effets secondaires.

### *Remerciements*

L'auteur tient ici à remercier chaleureusement les investigateurs de chaque centre : F. Fuchs à Bicêtre, E. Closset à Lille, P. Rozenberg à Poissy, N. Winer à Nantes, F. Perrotin à Tours, E. Verspyck à Rouen, E. Azria à Bichat, B. Carbonne à Saint-Antoine, J. Lepercq à Saint-Vincent-de-Paul, F. Maillard à l'INSERM UMR 1153, F. Goffinet à Port-Royal, ainsi que tous les membres du GROG sans qui cet essai n'aurait jamais été possible.

## Bibliographie

- [1] Blondel B, Kermarrec M. Enquête périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/enquete-nationale-perinatale-2010.html>
- [2] Vayssière C, Haumonté JB, 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;169:10-6.
- [3] Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ for the American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:179-93.
- [4] Deneux-Tharoux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, Breart G. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:541-8.
- [5] Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery *versus* planned vaginal delivery at term. *CMAJ* 2007;176:455-60.
- [6] Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA *et al*. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006;107:1226-32.
- [7] Grobman WA, Gersnoviez R, Landon MB, Spong CY, Leveno KJ, Rouse DJ *et al*. Pregnancy outcomes for women with placenta previa in relation to the number of prior cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2007;110:1249-55.
- [8] Keirse MJNC, Van Oppen ACC. Comparison of prostaglandins and oxytocin for inducing labour. In: *Effective care in pregnancy and childbirth*. Eds: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. Oxford, Oxford University Press. 1989:1080-1111.
- [9] Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003246.
- [10] Kelly AJ, Malik S, Smith L, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009;(4):CD003101.
- [11] Stys SJ, Clewell WH, Meschia G. Changes in cervical compliance at parturition independent of uterine activity. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:414-8.
- [12] Uldbjerg N, Ekman G, Malmstrom A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:662-6.
- [13] Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:267-79.
- [14] Junqueira LC, Zugaib M, Montes GS, Toledo OM, Krisztan RM, Shigihara KM. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:273-81.
- [15] Danforth DN, Veis A, Breen M, Weinstein HG, Buckingham JC, Manalo P. The effect of pregnancy and labor on the human cervix: changes in collagen, glycoproteins, and glycosaminoglycans. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:641-51.
- [16] Osmers R, Rath W, Pflanz MA, Kuhn W, Stuhlsatz HW, Szeverenyi M. Glycosaminoglycans in cervical connective tissue during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol* 1993;81:88-92.
- [17] Von Maillot K, Stuhlsatz HW, Mohanaradhakrishnan V, Greiling H. Changes in the glycosaminoglycans distribution pattern in the human uterine cervix during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:503-6.
- [18] Dong YL, Gangula PR, Fang L, Yallampalli C. Differential expression of cyclooxygenase-1 and -2 proteins in rat uterus and cervix during the estrous cycle, pregnancy, labor and in myometrial cells. *Prostaglandins* 1996;52:13-34.
- [19] Mitchell MD, Flint AP. Prostaglandin concentrations in intra-uterine tissues from late-

- pregnant sheep before and after labour. *Prostaglandins* 1977;14:563-9.
- [20] Mitchell MD, Flint AP. Use of meclofenamic acid to investigate the role of prostaglandin biosynthesis during induced parturition in sheep. *J Endocrinol* 1978;76:101-9.
- [21] Hughes EG, Kelly AJ, Kavanagh J. Dinoprostone vaginal insert for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:847-55.
- [22] Wright DH, Abran D, Bhattacharya M, Hou X, Bernier SG, Bouayad A, Fouron JC, Vazquez-Tello A, Beauchamp MH, Clyman RI, Peri K, Varma DR, Chemtob S. Prostanoid receptors: ontogeny and implications in vascular physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R1343-60.
- [23] Chien EK, Macgregor C. Expression and regulation of the rat prostaglandin E2 receptor type 4 (EP4) in pregnant cervical tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2003;18:1501-10.
- [24] Wu WX, Coksaygan T, Chakrabarty K, Collins V, Rose JC, Nathanielsz PW. Sufficient progesterone-priming prior to estradiol stimulation is required for optimal induction of the cervical prostaglandin system in pregnant sheep at 0.7 gestations. *Biol Reprod* 2005;73:343-50.
- [25] Schmitz T, Dallot E, Leroy MJ, Breuiller-Fouche M, Ferre F, Cabrol D. EP4 receptors mediate prostaglandin E2-stimulated glycosaminoglycan synthesis in human cervical fibroblasts in culture. *Mol Hum Reprod* 2001;7:397-402.
- [26] Kanayama N, Matsuura H, Inada C, Yamagushi S, Mori T, Hayashi R, Yamada N. Pharmacological profile of new cervical ripening agent, APS-999 in guinea-pig. Program of the 51<sup>th</sup> annual meeting of the society for gynecologic investigation, Houston, TX, USA. 2004. Abstract 16.
- [27] Feltovich H, Ji H, Janowski JW, Delance NC, Moran CC, Chien EK. Effects of selective and nonselective PGE2 receptor agonists on cervical tensile strength and collagen organization and microstructure in the pregnant rat at term. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:753-60.
- [28] Schmitz T, Levine BA, Nathanielsz PW. Localization and steroid regulation of prostaglandin E2 receptor protein expression in ovine cervix. *Reproduction* 2006;131:743-50.
- [29] Chwalisz K, Garfield RE. Nitric oxide as the final metabolic mediator of cervical ripening. *Hum Reprod* 1998;13:245-8.
- [30] Norman JE, Thomson AJ, Greer IA. Cervical ripening after nitric oxide. *Hum Reprod* 1998;13:251-2.
- [31] Buhimschi I, Ali M, Jain V, Chwalisz K, Garfield RE. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod* 1996;11:1755-66.
- [32] Ali M, Buhimschi I, Chwalisz K, Garfield RE. Changes in expression of the nitric oxide synthase isoforms in rat uterus and cervix during pregnancy and parturition. *Mol Hum Reprod* 1997;3:995-1003.
- [33] Tschugguel W, Schneeberger C, Lass H, Stonek F, Zaghlula MB, Czerwenka K, Schatten C, Kaider A, Husslein P, Huber JC. Human cervical ripening is associated with an increase in cervical inducible nitric oxide synthase expression. *Biol Reprod* 1999;60:1367-72.
- [34] Ledingham MA, Thomson AJ, Young A, Macara LM, Greer IA, Norman JE. Changes in the expression of nitric oxide synthase in the human uterine cervix during pregnancy and parturition. *Mol Hum Reprod* 2000;6:1041-8.
- [35] Chwalisz K, Shao-Qing S, Garfield RE, Beier HM. Cervical ripening in guinea-pigs after a local application of nitric oxide. *Hum Reprod* 1997;12:2093-101.
- [36] Shi L, Shi SQ, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. Studies of cervical ripening in pregnant rats: effects of various treatments. *Mol Hum Reprod* 2000;6:382-9.
- [37] Ekerhovd E, Weijdegard B, Brannstrom M, Mattsby-Baltzer I, Norstrom A. Nitric oxide induced cervical ripening in the human: Involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F(2alpha), and prostaglandin E(2). *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:745-50.
- [38] Yoshida M, Sagawa N, Itoh H, Yura S, Korita D, Kakui K, Hirota N, Sato T, Ito A, Fujii S. Nitric oxide increases matrix metalloproteinase-1 production in human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod* 2001;7:979-85.
- [39] Ledingham MA, Denison FC, Riley SC, Norman JE. Matrix metalloproteinases-2 and -9 and their inhibitors are produced by the human uterine cervix but their secretion is not regulated

- by nitric oxide donors. *Hum Reprod* 1999; 14:2089-96.
- [40] Bullarbo M, Norstrom A, Andersch B, Ekerhovd E. Isosorbide mononitrate induces increased cervical expression of cyclooxygenase-2, but not of cyclooxygenase-1, at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:160-4.
- [41] Ledingham MA, Denison FC, Kelly RW, Young A, Norman JE. Nitric oxide donors stimulate prostaglandin F(2alpha) and inhibit thromboxane B(2) production in the human cervix during the first trimester of pregnancy. *Mol Hum Reprod* 1999;5:973-82.
- [42] Chioffi G, Verocchi G, Venturini P, Facchinetti F. Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in prostaglandin E2-mediated induction of labor. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:203-8.
- [43] Ekerhovd E, Brannstrom M, Delbro D, Norstrom A. Nitric oxide mediated inhibition of contractile activity in the human uterine cervix. *Mol Hum Reprod* 1998;4:915-20.
- [44] Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1054-7.
- [45] Thomson AJ, Lunan CB, Ledingham M, Howat RC, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Randomised trial of nitric oxide donor *versus* prostaglandin for cervical ripening before first-trimester termination of pregnancy. *Lancet* 1998;352:1093-6.
- [46] Facchinetti F, Piccinini F, Volpe A. Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2000;15:2224-7.
- [47] Nicoll AE, Mackenzie F, Greer IA, Norman JE. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for pre-induction cervical ripening: a randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:958-64.
- [48] Ekerhovd E, Bullarbo M, Andersch B, Norstrom A. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1692-7.
- [49] Rameez MF, Goonewardene IM. Nitric oxide donor isosorbide mononitrate for pre-induction cervical ripening at 41 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:452-6.
- [50] Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, Granstrom L, Norstrom A, Ekerhovd E. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:50.e1-5.
- [51] Habib SM, Emam SS, Saber AS. Outpatient cervical ripening with nitric oxide donor isosorbide mononitrate prior to induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101:57-61.
- [52] Bollapragada SS, MacKenzie F, Norrie JD, Eddama O, Petrou S, Reid M *et al*. Randomised placebo-controlled trial of outpatient (at home) cervical ripening with isosorbide mononitrate (IMN) prior to induction of labour—clinical trial with analyses of efficacy and acceptability. The IMOP study. *Bjog* 2009;116:1185-95.
- [53] Agarwal K, Batra A, Batra A, Dabral A, Aggarwal A. Evaluation of isosorbide mononitrate for cervical ripening prior to induction of labor for postdated pregnancy in an outpatient setting. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118:205-9.
- [54] Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) version 4.0 available at <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> (accessed May 26, 2014).
- [55] Goffinet F, Carayol M, Foidart JM, Alexander S, Uzan S, Subtil D *et al*. Is planned vaginal delivery for breech presentation at term still an option? Results of an observational prospective survey in France and Belgium. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1002-11.