

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم:

سنة: 2011

**إستعمال الميزوبروستول
في طب النساء والتوليدي
بصدد 225 حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: زيلي مافي آية سومبوكو
المولودة في: 04 نونبر 1983 بـ Brazzaville (الكونغو)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ميزوبروستول – تحريض المخاض – الإجهاض العلاجي –
الاستئقاء – نريف ما بعد الولادة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

السيد: شفيق الشرايبي

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيد: رشيد برامة

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيد: عبد الهادي عبيد فلالي

أستاذ مبرز في طب النساء والتوليد

السيدة: ليلى النونوسي

أستاذة مبرزة في طب النساء والتوليد

أعضاء

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°:

**UTILISATION DU MISOPROSTOL
EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE
A PROPOS DE 225 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:

PAR

Mlle. Zélie Mavie AYA SOMBOCO

Née le 04 Novembre 1983 à Brazzaville (Congo)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Misoprostol – Déclenchement – ITG – Rétention – Hémorragie délivrance.

JURY

Mr. C. CHRAIBI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT &
RAPPORTEUR

Mr. R. BERRADA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. A. FILALI

Professeur Agrégé de Gynécologie Obstétrique

JUGES

Mme. L. EL BARNOUSSI

Professeur Agrégé de Gynécologie Obstétrique

ANNEE: 2011 N°

UTILISATION DU MISOPROSTOL EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE
A PROPOS DE 225 CAS

Mlle. Zélie Mavie AYA SOMBOCO



سبحانك لا علم لنا إلا
ما علمتنا
إنك أنت العليم
الحكيم



... ..





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1 Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2 Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3 Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4 Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5 Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6 Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7 Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8 Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9 Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

- 10 Pr. TAOBANE Hamid*
Mai et Novembre 1982
11 Pr. ABROUQ Ali*
12 Pr. BENOMAR M'hammed
13 Pr. BENSOUA Mohamed
14 Pr. BENOSMAN Abdellatif
15 Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Chirurgie Thoracique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 16 Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17 Pr. BALAFREJ Amina
18 Pr. BELLAKHDAR Fouad
19 Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20 Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21 Pr. BOUCETTA Mohamed*
22 Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23 Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24 Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25 Pr. NAJI M'Barek *
26 Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27 Pr. BENJELLOUN Halima
28 Pr. BENSALID Younes
29 Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30 Pr. IHRAI Hssain *
31 Pr. IRAQI Ghali
32 Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33 Pr. AJANA Ali
34 Pr. AMMAR Fanid
35 Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36 Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37 Pr. EL HAITEM Naïma
38 Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39 Pr. EL YAACOUBI Moradh
40 Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41 Pr. LACHKAR Hassan
42 Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

43 Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

44 Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

45 Pr. DAFIRI Rachida

46 Pr. FAIK Mohamed

47 Pr. HERMAS Mohamed

48 Pr. TOLOUNE Farida*

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49 Pr. ADNABOUI Mohamed

50 Pr. AOUNI Mohamed

51 Pr. BENAMEUR Mohamed*

52 Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

53 Pr. CHAD Bouziane

54 Pr. CHKOFF Rachid

55 Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

56 Pr. HACHIM Mohammed*

57 Pr. HACHIMI Mohamed

58 Pr. KHARBACH Aïcha

59 Pr. MANSOURI Fatima

60 Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

61 Pr. SEDRATI Omar*

62 Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne

Médecine Interne

Radiologie

Cardiologie

Pathologie Chirurgicale

Pathologie Chirurgicale

Pédiatrique

Médecine-Interne

Urologie

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Neurologie

Dermatologie

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63 Pr. AL HAMANY Zaïtounia

64 Pr. ATMANI Mohamed*

65 Pr. AZZOUZI Abderrahim

66 Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

67 Pr. BELKOUCHI Abdelkader

68 Pr. BENABDELLAH Chahrazad

69 Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

70 Pr. BENSOUHA Yahia

71 Pr. BERRAHO Amina

72 Pr. BEZZAD Rachid

73 Pr. CHABRAOUI Layachi

74 Pr. CHANA El Houssaine*

75 Pr. CHERRAH Yahia

76 Pr. CHOKAIRI Omar

77 Pr. FAJRI Ahmed*

78 Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

79 Pr. KHATTAB Mohamed

80 Pr. NEJMI Maati

81 Pr. OUAALINE Mohammed*

Hygiène

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Hématologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Ophtalmologie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Psychiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Médecine Préventive, Santé Publique et

- 82 Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie
 83 Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 84 Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale
 85 Pr. BENOUDA Amina Microbiologie
 86 Pr. BENSOUADA Adil Anesthésie Réanimation
 87 Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie
 88 Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
 89 Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
 90 Pr. DAOUDI Rajae Ophtalmologie
 91 Pr. DEHAYNI Mohamed* Gynécologie Obstétrique
 92 Pr. EL HADDOURY Mohamed Anesthésie Réanimation
 93 Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
 94 Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
 95 Pr. GHAFIR Driss* Médecine Interne
 96 Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
 97 Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie Obstétrique
 98 Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
 99 Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

- 100 Pr. AGNAOU Lahcen Ophtalmologie
 101 Pr. AL BAROUDI Saad Chirurgie Générale
 102 Pr. BENCHERIFA Fatiha Ophtalmologie
 103 Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie
 104 Pr. BENJELLOUN Samir Chirurgie Générale
 105 Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
 106 Pr. CAOUI Malika Biophysique
 107 Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies
 Métaboliques
 108 Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT Gynécologie Obstétrique
 109 Pr. EL AOUDAD Rajae Immunologie
 110 Pr. EL BARDOUNI Ahmed Traumatologie-Orthopédie
 111 Pr. EL HASSANI My Rachid Radiologie
 112 Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur Médecine Interne
 113 Pr. EL KIRAT Abdelmajid* Chirurgie Cardio- Vasculaire
 114 Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale
 115 Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
 116 Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
 117 Pr. HADRI Larbi* Médecine Interne
 118 Pr. HASSAM Badredine Dermatologie
 119 Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
 120 Pr. JELTHI Ahmed Anatomie Pathologique
 121 Pr. MAHFOUD Mustapha Traumatologie – Orthopédie

122	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126	Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145	Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
146	Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150	Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
151	Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152	Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153	Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et
	Hygiène	
154	Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155	Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156	Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157	Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158	Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159	Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie
	Maxillo-faciale	
160	Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique

161 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

162	Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163	Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164	Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165	Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166	Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167	Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168	Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169	Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170	Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171	Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172	Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173	Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174	Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175	Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176	Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177	Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178	Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179	Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180	Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181	Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182	Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183	Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184	Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185	Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186	Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187	Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188	Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189	Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190	Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191	Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192	Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193	Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194	Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195	Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196	Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197	Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198	Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199	Pr. BENOMAR ALI	Neurologie

200	Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201	Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202	Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203	Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204	Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205	Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
206	Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
207	Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208	Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
209	Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
210	Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
211	Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
212	Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
213	Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
214	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
215	Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
216	Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
217	Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
218	Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
219	Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
220	Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
221	Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
222	Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
223	Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
224	Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
225	Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
226	Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

227	Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228	Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229	Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230	Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231	Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
232	Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233	Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
234	Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235	Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236	Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237	Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie

238	Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies
	Métaboliques	
239	Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240	Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241	Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242	Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243	Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244	Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245	Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie
	Maxillo-Faciale	
246	Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

247	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248	Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-ptisiologie
254	Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255	Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256	Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257	Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258	Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259	Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260	Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261	Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266	Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
267	Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270	Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271	Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272	Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273	Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274	Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275	Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276	Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277	Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278	Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation

279	Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280	Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281	Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire
	Périphérique	
282	Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283	Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284	Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285	Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286	Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287	Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288	Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289	Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290	Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291	Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292	Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293	Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294	Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295	Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296	Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297	Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298	Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies
	Métaboliques	
299	Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300	Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301	Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302	Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303	Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304	Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305	Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306	Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307	Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308	Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309	Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310	Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311	Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312	Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313	Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314	Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
315	Pr. IKEN Ali	Urologie
316	Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317	Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318	Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319	Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie

320	Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321	Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322	Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323	Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324	Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325	Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326	Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327	Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328	Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329	Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
330	Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331	Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332	Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333	Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334	Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335	Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336	Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337	Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338	Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339	Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340	Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie
	Maxillo-faciale	
341	Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342	Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343	Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344	Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345	Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346	Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347	Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348	Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349	Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350	Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351	Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352	Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353	Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354	Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355	Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356	Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357	Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358	Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359	Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale

360	Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie
<u>Janvier 2005</u>		
361	Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362	Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363	Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364	Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365	Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366	Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367	Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368	Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369	Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370	Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo
	Faciale	
371	Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372	Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373	Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374	Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376	Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377	Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378	Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379	Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380	Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381	Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382	Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
383	Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384	Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385	Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386	Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387	Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388	Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389	Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423.	Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424.	Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425.	Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426.	Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427.	Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428.	Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429.	Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430.	Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431.	Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire

432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale

473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale

Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-ptisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie

Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1 Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2 Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3 Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5 Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7 Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8 Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10 Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11 Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12 Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13 Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14 Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15 Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16 Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17 Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18 Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19 Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20 Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21 Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22 Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23 Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

Je dédie cette thèse

à...

A

DIEU Tout Puissant

Qui a toujours veillé sur moi et m'a accompagné
durant tous les jours de ma vie

Je lui dois mon intelligence et tout ce que je suis
Gloire et Louange pour ta Grâce et ta Miséricorde

A mon père Justin AYA

Tu as toujours su être le père attentif, plein d'amour ;

Tu as mis de côté tes ambitions personnelles pour les études de tes enfants .Tout seul, tu t'es investi pour notre réussite. Tu n'as pas failli à ta tache papa ; et aujourd'hui, ce travail est là pour le confirmer. Merci Papa ! Puisse ce travail récompenser tes efforts et consoler tes peines. Que DIEU Tout Puissant te bénisse, te protège et t'accorde une longue vie à mes côtés.

Je t'aime Papa!

A ma très chère mère MBAMA SAYE Denise épouse AYA

Maman, il n'y a pas de mots aussi puissants pour remercier en sa juste valeur l'Être qui a consacré sa vie pour faire de moi ce que je suis. Tu m'as porté en ton sein, tu m'as donné la vie ; pour cela, je te dois Tout. Chaque jour Maman, je me bats pour que tu sois de plus en plus fière de moi. Cette thèse t'es dédiée, pour ton sacrifice, ton Amour et pour tes prières. Que DIEU te bénisse.

Je t'aime Maman!

A mes frères et ma sœur

AYA OB Hailé, AYA Rom Socia, AYA Christelle
Manus Luttera et AYA MAHINGA Bertini Lémures.

J'espère être un modèle et une source de
vocation pour vous. Je vous dédie ce travail avec
tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

**A ma grands-parents paternels : Feu Ndinga
et Feue SOMBOCO Catherine**

Trop tôt vous êtes partis je n'ai point eu le temps
de vous connaître, de recevoir de vous.

Je vous dédie cette thèse, de là où vous êtes
soyez fiers de votre petite fille.

**A mes grands parents maternels : Feu GBWA
SAYE Jérôme,
Feue YAMBONDO Henriette.**

Vous n'êtes plus de ce monde pour voir la
réussite de votre petite fille.

Recevez ce travail en signe de mon amour et ma cordiale considération.

A mes oncles et tantes paternel(le)s

ONDZE Victor, NDINGA Pascal, ONDZIEL
GNELENGA Julienne, LALA ACKOSSA, Feu OSSETE
Fulbert.

*Je vous dédie ce travail en témoignage de
l'amour et du soutien que vous m'avez toujours
donné.*

*Je vous remercie énormément pour votre
soutien et j'espère que vous trouverez dans cette
thèse l'expression de mon affection pour vous.*

A mon oncle Mr OSSETE Jacquy

Je te dédie ce travail en témoignage du soutien que tu m'as accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces années

Trouves à travers ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes oncles et tantes maternel(le)s

Feue SAYE Joséphat, SAYE Jacques, YAZOGBIA Marie-Claire, GBWA SAYE Bosco, NDONDO Marie-Piat.

Votre soutien m'a été d'une grande utilité ; et votre contribution, énorme pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui je vous dédie ce travail. Puisse DIEU vous bénir.

A tous mes cousins et cousines paternel(le)s

En témoignage de mes sentiments les plus sincères.

**ELE Séraphin et son épouse, Amélie Liliane
MOUAMBONDZI, Natacha NDINGA**

Dans une famille on est nombreux, différents et complémentaires et chacun occupe une place unique vis-à-vis de l'autre. Merci à vous pour cette place unique, pour ce rôle spécifique que vous représentez pour moi. Vous n'aviez pas cessé de m'encourager et vous aviez cru en mon moi.

Que la grâce de Dieu Tout-puissant inonde vos vies.

A tous les cousins et cousines maternel(le)s

Que ce travail soit pour le témoignage de mon amour et des liens qui nous unissent.

Je vous souhaite un avenir fleurissant et une vie pleine de réussite .

A tous mes neveux et nièces

Et tout particulièrement ELE Yannick Franz, ELE Cédric, ELE Stella Esther, ELE Aristide.

Tata vous aime ! J'essaierai toujours de me rendre utile et disponible pour vous tous.

A Mr MOKOKI Gilbert et son épouse

Parce que vous avez cru en moi, parce que ce travail est également le vôtre. Vos conseils et vos encouragements m'ont forgé tout au long de mon cursus. Je ne saurai vous remercier pour tout cela.

Recevez ma profonde gratitude.

A Mr GARCIA et son épouse

Je crois qu'il existe des liens aussi forts que la famille ; ce travail est également le vôtre.

En témoignage de ma profonde

A la Famille IBATA YOMBHI

Pour vos encouragements incessants, aussi parce que vous avez toujours cru en moi sans faillir. Recevez ce travail en symbole de notre réussite conjugée.

A Mr NGASSAKI- LEPIRAT

Pour le soutien apporté à mon endroit. Recevez toute ma profonde reconnaissance.

A mon père spirituel Matthew FINBARRS et son épouse

Merci Père, pour les enseignements hors de prix reçus de vous. Nul besoin de relater d'innombrables mots, vous savez ce que vous êtes à mes yeux. Que ma vie soit sans cesse attachée aux percepts et valeurs que forgez en moi.

A Son Excellence Monsieur
EWENGUE Jean-Marie
Ambassadeur de la République du Congo au
Maroc

Nous ne saurions vous remercier pour votre soutien durant notre séjour au Maroc.

En témoignage de notre grand respect et de notre profonde considération

Que le Seigneur vous bénisse et vous accorde une longue vie.

A tout le corps diplomatique de l'Ambassade
de la République du Congo au Maroc

J'espère avoir été à la hauteur et avoir su représenter de façon digne et noble notre pays.

Madame LONGAGUI Jeanne

Maman tu as suivi avec beaucoup d'intérêt mon parcours à la faculté ; en tout temps, j'ai pu compter sur ta disponibilité et tes conseils de mère.

Que cette thèse soit l'expression de notre
reconnaissance.

Que DIEU te garde et te bénisse.

**A toute l'équipe de Pédiatrie Nourrissons du
CHU de Brazzaville (CONGO)**

**A toute l'équipe de gastro-entérologie du CHU
de Brazzaville (CONGO)**

Recevez toute mon estime et haute
considération.

Au Professeur ELE Narcisse,

J'ai besoin que tu m'accompagnes toujours sur ce
long et périlleux chemin qu'est la formation
médicale.

Merci d'être là d'avance à mes côtés.

Merci maître.

Au Dr KOUTABA

De mon bref passage au CHU de Brazzaville vous
avez toujours été à l'écoute de mes préoccupations.
Votre soutien, vos conseils ont été d'un apport sans
égal.

Recevez toute ma profonde reconnaissance.

À mes collègues de promotion :

Dramane KONATE (MALI), DRABO Dédé Ephraïm (BURKINA FASO), Dom DAMBA (CONGO), Yannick MAKABA LUTETE(R.D.CONGO) , Aliou BAH (MALI), Lisette (BENIN)

Les liens de la promotion sont pour la vie. Ma famille c'est vous. Merci à vous de m'avoir soutenu durant toutes ces années. On a passé ensemble d'excellents moments.

Je vous aime d'un « cœur noble et fraternel ».Puisse nos liens d'amitié et de fraternité perdurer.

Je crois en vos compétences professionnelles et humaines et j'ai foi que les étincelles que vous portez sauront luire au moment opportun.

Puisse Dieu veiller sur vous individuellement ainsi que vos familles.

Nous nous reverrons certainement, nous nous reverrons sûrement.

A tous mes amis médecins

NDOUMBE EPANLO Raoul (CAMEROUN), KEBI
GANGA Chardel Rodrigue (CONGO), ETOTSIE Max
(GABON)

ROSEMOND NTSONGA Rosa Brigitte Nadine
(GABON)

Plus qu'une amie gardes-moi toujours une place
au Gabon...

Au Dr Amina ATMANE

Aux instants passés ensemble, instants de joie, de « stress » et de fous rire... J'ai reçu plus que de l'amitié venant de toi. Merci pour ton soutien.

Disons-nous à bientôt.

Au Dr Fatime-Zhara KETTABI

En souvenir de ta douceur et ta générosité, je te souhaite bon vent et beaucoup de réussite dans les différents côtés de ta vie.

**Aux Dr. Ghislain MPANDZOU, Dr Synclair
KINATA , Dr Rodrigue PADJA**

Anciens merci pour votre aide et vos petites corrections apportées à mon travail.

Au Dr Raïssa Laure MAYANDA

Tes remarques et corrections m'ont été d'une grande aide. Plus qu'une amie, une sœur bien-aimée.

Au Dr Fifi TOMONA

Merci Dr pour tes bons conseils, et bon courage
aux Orangers !!!

**A Mr Le Directeur de l'Institut Inspecteur
Jean BIYOU DI Feu MBimbeni De Lourdes**

Papa DeLourdes je suis le fruit de votre pépinière. Cet aboutissement est aussi grâce à vous, grâce aux valeurs que vous nous aviez inculquées vous nous aviez instruit la culture du travail et transmis les codes de la rigueur, de l'excellence. C'est pourquoi sans cesse, nous, vos enfants, ne cessons non pas de vous commémorer mais de commémorer le travail que vous aviez accompli en nous.

Je salue ici votre mémoire. Puisse Dieu se souvenir de votre œuvre et soutenir votre famille.

**A mes collègues du collège et lycée Jean
BIYOU DI**

Aux moments passés ensemble, et aux liens qui nous unissent encore.

**A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai
omis de citer.**

**A tous ceux qui ont contribué, de près ou de
loin à l'élaboration de ce travail.**

Remerciements

**A notre Maître, Président et Rapporteur de
Jury de thèse**

Monsieur Chafik CHRAIBI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

C'est un grand honneur de vous savoir
présider mon jury de thèse.

La confiance que vous avez placée en moi, en
me suggérant ce travail me touche d'une
manière particulière.

Vous m'avez encadré et dirigé tout au long de
cette thèse avec attention, exactitude, rigueur
et bonne humeur.

Ce fut un honneur de vous connaître et de
travailler
sous votre égide.

Puisse ma thèse vous honorer et faire votre
fierté.

Veillez agréer l'expression de mes sentiments
les plus distingués.

A notre Maitre et juge de thèse
Monsieur Rachid BERRADA
Professeur de Gynécologie Obstétrique

Nous sommes très touchés par la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger notre
travail.

Nous sommes très honorés de votre présence
parmi
notre jury de thèse.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage
de notre vive gratitude et de nos respectueux
sentiments.

A notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur A. Adib FILALI
Professeur agrégé de gynécologie et
obstétrique

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude
et notre profond respect.

**A notre Maitre et juge de thèse
Madame Leïla EL BERNOUSSI
Professeur agrégé de gynécologie et
obstétrique**

Nous vous remercions vivement de
l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger ce travail.

Veillez croire en l'assurance de notre
respect et de notre profonde considération.

Au Docteur Souad GADY

Merci pour ton soutien dans la réalisation de
ce travail.

De tout cœur je te souhaite une bonne
continuation dans ta formation et de la réussite
dans différents aspects de ta vie.

Sommaire

Dédicaces.....	119
Remerciements	119
Sommaire.....	119
Introduction.....	119
Généralités.....	119
I/ Prostaglandines:.....	55
1. Définition:.....	55
2. Historique :.....	55
3. Chimie et Nomenclature:.....	55
4. Biosynthèse :.....	56
5. Métabolisme des prostaglandines:.....	56
6. Propriétés physiologiques et pharmacodynamiques:.....	56
7. Contre-indication :.....	58
II/ Le Misoprostol :.....	58
1. Aperçu:.....	58
2. Forme - Présentation - Composition :.....	58
3. Structure moléculaire :.....	58
4. Propriétés pharmacologiques :.....	59
5. Effets du Misoprostol :.....	59
6. Indications thérapeutiques:.....	61
7. Contre-indications :.....	61
8. Effets indésirables :.....	61
9. Toxicité - Incidence des malformations fœtales :.....	62
III/Autres prostaglandines utilisées en gynécologie et obstétrique :.....	64
1. Géméprost :.....	64
2. Dinoprostone :.....	64
3. Sulprostone :.....	64
Matériels et méthodes.....	119
I/ Utilisation du Misoprostol avant terme :.....	67
II/ Déclenchement du travail à terme :.....	69
III/ Hémorragie de la délivrance secondaire à l'inertie utérine :.....	71
IV/ Les variables étudiées :.....	73

V/ Analyse des données :.....	73
Résultats.....	119
I/ Utilisation du Misoprostol avant terme.....	75
A. Grossesse arrêtée et rétention post-abortive :.....	75
B. Interruption thérapeutique de grossesse :.....	76
II/ Déclenchement du travail à terme :.....	78
III/ Hémorragie de la délivrance :.....	81
Discussion.....	119
I. Utilisation du misoprostol avant le terme :.....	84
A. Grossesse arrêtée et Rétention post-abortive :.....	84
B. Interruption thérapeutique de grossesse :.....	86
II. Déclenchement du travail à terme :.....	88
1. Age :.....	89
2. Age gestationnel :.....	89
3. Dose de misoprostol :.....	89
4. Délai d'accouchement :.....	89
5. Mode d'accouchement :.....	89
6. Echec de déclenchement :.....	89
7. Complications :.....	89
8. Effets secondaires :.....	89
9. Etat du nouveau-né :.....	89
10. Le coût :.....	90
III. Hémorragie de la délivrance :.....	91
A. Misoprostol dans le traitement de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine:.....	91
B. Misoprostol dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine:.....	98
C. Misoprostol une alternative à la Sulprostone dans l'Hémorragie de la délivrance par inertie utérine:.....	98
IV. Misoprostol en gynécologie :.....	99
1. Misoprostol et hystérocopie diagnostique :.....	99
2. Misoprostol et hystérocopie opératoire :.....	99

3. Misoprostol et mise en place d'un dispositif intra-utérin :.....	101
4. Conclusion:.....	101
Conclusion.....	119
Recommandations.....	119
Résumé.....	119
Annexes.....	119
Références.....	119

ABREVIATIONS

PG	: Prostaglandines
IVG	: Interruption volontaire de grossesse
ITG	: Interruption thérapeutique de grossesse
HTA	: Hypertension artérielle
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
SA	: Semaine d'aménorrhée
AG	: Age gestationnel
CU	: Contraction utérine
P	: Parité
J	: Jour

Introduction

En Gynécologie obstétrique l'utilisation des prostaglandines est indispensable pour l'induction des contractions utérines ainsi que la maturation du col. La Dinoprostone et la Sulprostone, prostaglandine E₂ (PGE₂), sont les molécules les plus couramment utilisées dans de nombreux pays pour ces indications. Cependant du fait de leur coût élevé, de l'exigence de conservation et d'utilisation, leur usage serait de plus en plus défavorisé dans les pays en voie de développement.

Le Misoprostol est un analogue synthétique d'une prostaglandine E₁. Il s'agit de la première prostaglandine orale commercialisée en France depuis 1987, actuellement produit par le laboratoire PFIZER sous le nom de Cytotec®. Il est utilisé pour le traitement et la prévention des lésions gastroduodénales induites par la prise régulière d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

En marge de son activité antisécrétoire et cytoprotectrice de la muqueuse gastro-intestinale, le Misoprostol rencontre un vif succès en obstétrique depuis la découverte fortuite il y a quelques années d'effets secondaires ocytociques.

De nombreuses études, réalisées à travers le monde, ont montré son efficacité dans la maturation cervicale et le déclenchement du travail sur utérus sain, voire sa supériorité à la Dinoprostone [1].

En outre il n'existe, en Afrique, que très peu d'essais cliniques sur l'usage du Misoprostol et peu d'effort sont entrepris pour intégrer son usage dans les services de santé de la reproduction. Situation rendue difficile du fait que le Misoprostol ne possède pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour des indications gynécologique et obstétrique.

Dans l'optique de corroborer aux multiples études faites sur le Misoprostol démontrant ses différents intérêts en gynécologie obstétrique, nous avons choisi mener notre propre expérience sur ce produit et promouvoir à travers ce travail son efficacité, son innocuité et le faible coût du traitement dans les principales indications suivantes:

- le déclenchement du travail avant terme : sur grossesse arrêtée, rétention post abortive et interruption thérapeutique de grossesse
- le déclenchement du travail à terme,
- le traitement de l'hémorragie de la délivrance,
- la maturation cervicale avant l'hystérocopie.

Cette étude se veut prospective menée sur 225 cas.

Généralités

I/ Prostaglandines:

1. Définition:

Les prostaglandines forment une famille de lipides synthétisés dans tous les tissus (sauf les globules rouges) sous l'action de nombreux stimuli, certains très spécifiques, d'autres non spécifiques.

Les prostaglandines sont des acides gras à vingt atomes de carbone contenant un noyau cyclopentane. Elles font partie des eicosanoïdes dont l'acide arachidonique est le précurseur immédiat le plus important dans les cellules.

2. Historique :

L'histoire des prostaglandines débute en 1930 avec la publication des américains Kurzrok et Lieb sur les effets stimulants ou relaxants du liquide séminal humain sur le muscle utérin **[2]**.

Von Euler démontre que le principe actif des extraits des vésicules séminales de moutons est un acide gras (ou un mélange d'acide gras) et il introduit le terme de « prostaglandines » dans la littérature scientifique **[3]**.

En 1947 Bergstrom **[2]** réussit à caractériser les prostaglandines comme étant des acides gras insaturés et hydroxylés. Puis les nombreux travaux réalisés conjointement par l'équipe de Bergstrom, Sjovall et Samuelsson et celle de

Ryhage et Sthenhagen mènent, vers le début des années 60, à l'identification des prostaglandines E_1 , $F_{1\alpha}$, E_2 et E_3 [4].

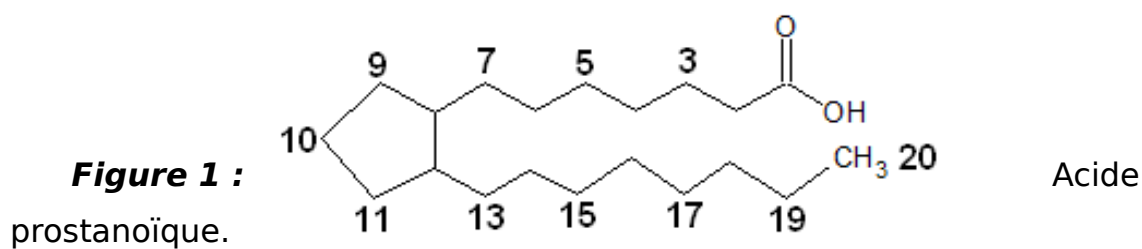
Un peu plus tard, l'équipe de Samuelsson et Hamberg en Suède et celle de Van Dorp et Nugteren aux Pays-Bas précisent le mécanisme de la biosynthèse à partir des acides gras polyinsaturés ainsi que leurs principales voies d'inactivation [5,6,7].

Il faut attendre la fin des années 60 pour que les premières utilisations cliniques pour déclencher le travail apparaissent, $PGF_{2\alpha}$ (Karim, 1968) et (Embrey, 1969).

A partir du milieu des années 70, une série de découvertes fracassantes permet finalement d'entrevoir l'importance du rôle des eicosanoïdes en physiologie et en pathologie.

3. Chimie et Nomenclature:

Les prostaglandines sont essentiellement des acides gras à vingt atomes de carbone contenant un noyau cyclopentane (figure 1).



Elles sont classées en six séries A, B, C, D, D, F.

Le chiffre accompagnant la lettre de série indique les doubles liaisons sur les chaînes latérales :

Variété 1 : double liaison en 13-14.

Variété 2 : doubles liaisons en 13-14 et 5-6.

Variété 3 : doubles liaisons en 13-14, 5-6 et 17-18.

Les prostaglandines les plus abondantes et les plus étudiées sont les prostaglandines de la classe 2 (PGE₂ et les PGF_{2α}), l'acide arachidonique étant le précurseur immédiat le plus abondant parmi les lipides des membranes cellulaires.

4. Biosynthèse :

Les prostaglandines sont synthétisées par les membranes cellulaires de nombreux tissus dont l'iris, l'intestin, le cerveau, à partir d'acide arachidonique (eicosatétraénoïque) et d'acide gamma linoléinique (eicosatriénoïque). Le premier conduit aux PG E₂ et F₂, le second aux PG E₁ et F₁.

L'endoperoxyde se transforme en prostaglandine. Ces transformations ont lieu sous l'influence d'un système enzymatique appelé prostaglandine synthétase.

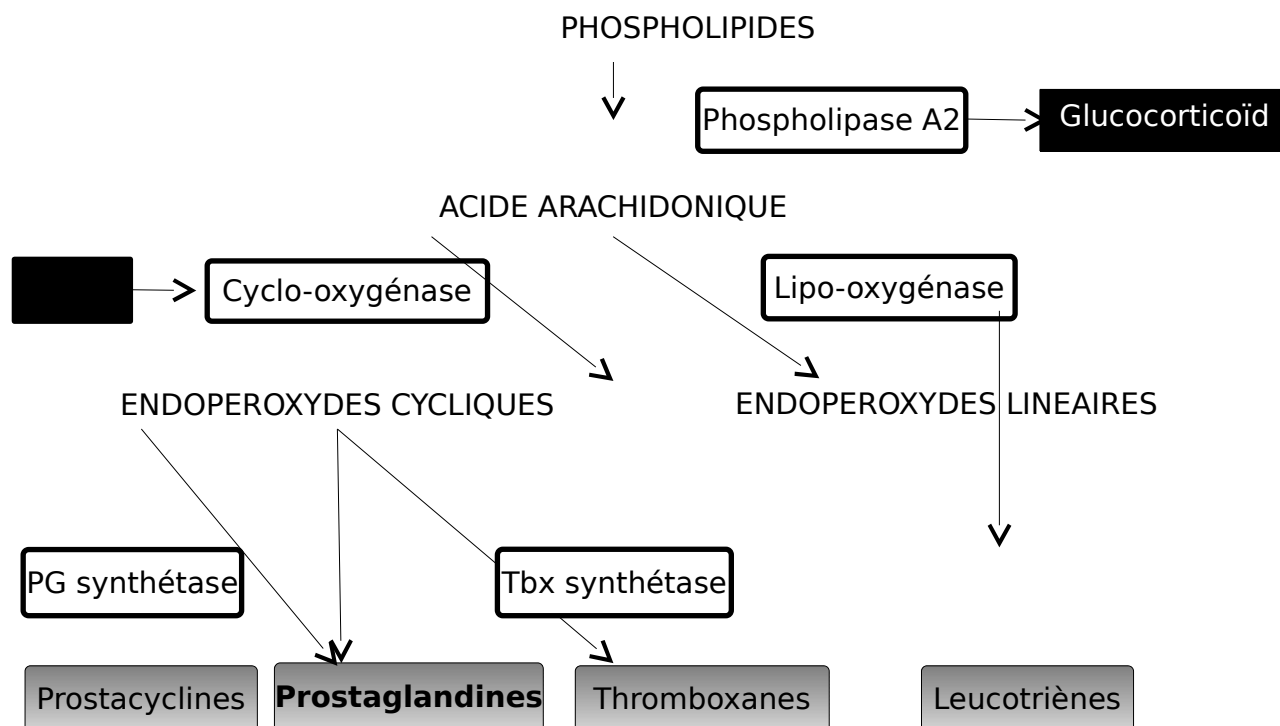


Schéma récapitulatif de la biosynthèse des prostaglandines

5. Métabolisme des prostaglandines:

Bien que les enzymes capables de métaboliser les prostaglandines se retrouvent dans plusieurs tissus, le poumon, le foie et le rein sont les principaux organes impliqués dans le catabolisme de ces substances ainsi que l'élimination de leurs métabolites inactifs. L'inactivation biologique des prostaglandines est rapide.

A l'exception de la PGI₂, toutes les prostaglandines sont métabolisées à 95 pour cent lors de leur passage dans la circulation pulmonaire. Il en résulte donc que les prostaglandines sont appelées à jouer un rôle physiologique

local, à proximité de leur site de synthèse, plutôt que celui d'hormones circulantes.

L'étape déterminante dans l'inactivation enzymatique rapide des prostaglandines circulantes est leur transport à travers la membrane plasmique cellulaire. Ce transfert une fois réalisé, la prostaglandine est rapidement métabolisée par des enzymes du cytosol relativement spécifiques pour les prostaglandines. Le métabolite inactif ainsi obtenu peut ensuite retourner en circulation.

L'élimination (principalement rénale) des prostaglandines n'est réalisée qu'à la suite d'un catabolisme extensif des métabolites plasmatiques.

6. Propriétés physiologiques et pharmacodynamiques:

Les prostaglandines sont dotées de propriétés biologiques multiples. Il paraît impossible, hasardeux même, de tenter de revoir tous les effets pharmacologiques qui ont été attribués à ces substances. Seront simplement discutées leurs actions les mieux documentées, en mettant en relief celles qui présentent un intérêt pratique en pharmacologie clinique.

Les propriétés pharmacodynamiques sont diverses car elles varient d'une prostaglandine à l'autre, d'une espèce à l'autre, selon le sexe, selon la dose.

D'un point de vue général, les actions principales des prostaglandines s'exercent sur:

▪ **L'appareil reproducteur :**

✓ **Muscle utérin :**

L'influence des prostaglandines sur le muscle utérin in vitro varie selon l'état physiologique du tissu au moment du prélèvement (période du cycle menstruel, grossesse). La $\text{PGF}_{2\alpha}$ provoque toujours une contraction du muscle utérin, contraction qui devient maximale en période prémenstruelle pour l'utérus non gravide et vers la fin de la grossesse pour l'utérus gravide. Au milieu du cycle menstruel, la PGE_2 entraîne une relaxation de la musculature utérine in vitro, alors qu'elle en provoque la contraction lorsqu'il s'agit d'un utérus gravide.

Par contre, in vivo, l'administration de prostaglandines naturelles, à l'exception de la PGI_2 , provoque une augmentation du tonus de la musculature utérine, suivie de l'apparition de contractions rythmiques s'apparentant au travail physiologique qui survient en fin de grossesse. Cette action stimulante des prostaglandines s'exerce sur l'utérus gravide ou non.

Cependant la sensibilité du tissu à l'action des prostaglandines est plus grande durant la grossesse et augmente encore à mesure que celle-ci approche du terme [8].

- ✓ Les prostaglandines, en particulier la $\text{PGF}_{2\alpha}$ semblent cependant jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la dysménorrhée primaire de même que la dysménorrhée qui accompagne parfois la présence d'un stérilet ans la cavité utérine. Des études récentes en mis évidence la synthèse excessive des $\text{PGF}_{2\alpha}$ par l'utérus dans ces deux conditions cliniques **[9]**.
- ✓ La biosynthèse des prostaglandines augmente graduellement au cours de la grossesse, pour atteindre un sommet durant le travail **[10,11]**. Bien qu'encore imparfaitement indéfini, le rôle physiologique des prostaglandines dans le déclenchement et la poursuite du travail au terme de la grossesse paraît important. Des études rétrospectives ont réussi à mettre en évidence le fait que les patientes préalablement traitées avec des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines connaissent un travail plus tardif et plus prolongé avant d'accoucher [12]. De plus l'administration de ces mêmes inhibiteurs s'est avérée efficace pour arrêter temporairement le travail prématuré**[8,13]**.

- **Le tube digestif :**

La PGE_1 diminue l'hypersécrétion gastrique causée par l'administration d'histamine ou de pentagastrine. Elle protège la muqueuse gastrique.

Les prostaglandines déterminent la contraction des fibres lisses du tube digestif. Elles entraînent une augmentation du transit intestinal et une modification du transfert de l'eau et des électrolytes, responsable de diarrhées.

La prostaglandine E₂ provoque des vomissements et des troubles digestifs.

▪ **Le système cardiovasculaire :**

Les prostaglandines E et A sont vasodilatatrices sur les artérioles périphériques et vasoconstrictrices sur les vaisseaux du placenta. La prostaglandine A₁ à dose faible et répétée ramène à la normale la pression artérielle chez l'animal rendu hypertendu.

L'injection intraveineuse de prostaglandine E₁ chez l'homme entraîne une rougeur de la face, des céphalées, de l'hypotension, une chute de la résistance vasculaire périphérique, une augmentation de la perméabilité capillaire, une augmentation de la force et de la fréquence des battements cardiaques. Chez le nouveau-né, elle s'oppose à la fermeture du canal artériel.

▪ **Le système rénal :**

Les prostaglandines contractent les fibres lisses urétérales. Elles interviendraient dans la régulation de la formation de l'urine. La prostaglandine A₁, par un puissant effet diurétique,

entraîne une élimination importante du sodium et du potassium.

▪ **Le système nerveux central :**

Les prostaglandines seraient des neurotransmetteurs car on en trouve dans le tissu cérébral, le tissu médullaire, le liquide céphalorachidien. Les PGE₁ et PGE₂ agiraient sur l'hypothalamus comme médiateur de l'hyperthermie.

La PGE₂ détermine une hyperalgie par activation des récepteurs situés sur les terminaisons nerveuses des proto-neurones bipolaires situés dans la racine postérieure de la moelle.

▪ **Le système nerveux autonome :**

Les prostaglandines antagonisent la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. Elles auraient un rôle de rétrorégulation de la neurosécrétion de noradrénaline.

▪ **La respiration :**

Les prostaglandines F sont bronchoconstrictrices et leur excès provoquerait le bronchospasme ; la prostaglandine E₁ est bronchodilatatrice surtout chez l'asthmatique.

La PGE₂ a été essayée comme bronchodilatateur dans l'asthme, mais les effets secondaires, nausées, vomissements, diarrhées, sont trop importants.

▪ **Actions métaboliques :**

La PGE₁ provoque de l'hyperglycémie par augmentation du métabolisme des glucides.

Certaines prostaglandines inhibent la lipolyse provoquée par les catécholamines et les hormones telles que l'adrénocorticotrophine, la somatotrophine, la thyrotropine. Dans d'autres cas les prostaglandines activent l'adénylcyclase.

▪ **La coagulation :**

In vivo, chez le lapin, la prostaglandine E₁ empêche l'agrégation des plaquettes et libère les substances contenues dans les mastocytes (histamine et héparine).

La prostaglandine E₂ possède une action agrégante tardive.

▪ **L'inflammation et la douleur :**

Certaines prostaglandines sont proinflammatoires, d'autres s'opposent à l'inflammation. Leur déséquilibre conduirait à l'inflammation. Elles contribuent au développement de l'inflammation par leur effet sur la circulation et la perméabilité capillaires. Aux doses correspondant aux concentrations trouvées dans les états inflammatoires les prostaglandines provoquent une sensibilisation à la douleur. Les prostaglandines potentialisent l'effet de la bradykinine.

Les anti-inflammatoires comme l'aspirine et l'indométacine qui inhibent la synthèse des prostaglandines diminuent l'hypersensibilité à la douleur des organes enflammés.

7. Contre-indication :

On retrouve tout d'abord les contre-indications à l'accouchement par voie basse et les contre-indications des agents ocytotiques liées essentiellement à la fragilité utérine.

Les contre-indications spécifiques aux prostaglandines sont :

- l'antécédent connu d'hypersensibilité aux prostaglandines
- les antécédents d'asthme et de bronchite spasmodique ;
- les antécédents vasculaires(en particulier coronarien)
- l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle sévère ;
- le glaucome.

II/ Le Misoprostol :

1. Aperçu:

Depuis la première publication de Margulies en 1992 dans le Lancet (Misoprostol to induce labor) **[14]**, beaucoup d'auteurs rapportent leur expérience et plus de cinquante essais sont répertoriés à ce jour, ce qui montre l'engouement des obstétriciens vis-à-vis de cette molécule.

Cependant, aucune étude pharmaceutique d'évaluation classique de la molécule, n'a été entreprise jusqu'à présent dans la mesure où le laboratoire Searle, a déconseillé son utilisation chez la femme enceinte, par une lettre adressée aux

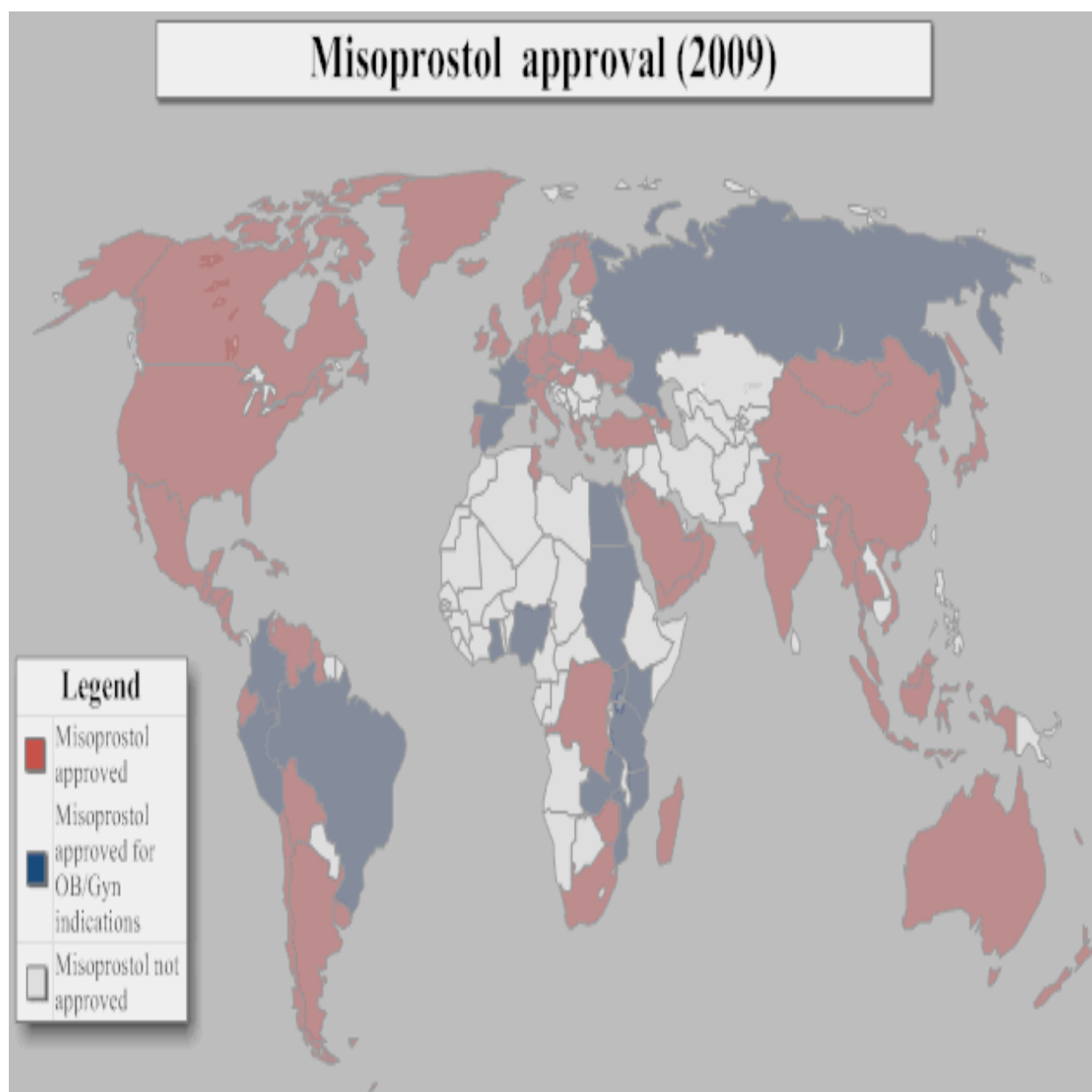
obstétriciens en Août 2000, probablement par crainte du lobbying anti IVG aux Etats-Unis [15]. En réponse à cette lettre, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) a immédiatement réagi par un communiqué « promisoпростол » [16, 17] et surtout la Food and Drug Administration (FDA) reconnaissant son intérêt et la nécessité d'élaborer un guideline d'utilisation de misoprostol pour le déclenchement du travail.

En Avril 2009, L'OMS a annoncé l'inclusion du misoprostol à sa liste modèle des médicaments essentiels sur la base de son innocuité et efficacité prouvées pour le traitement de l'avortement incomplet et de la fausse couche.

Les effets de ramollissement du col et utérotonique sur le tractus génital de la femme étaient considérés comme des effets secondaires plutôt que thérapeutiques lorsque le misoprostol fut lancé. Toutefois, c'est grâce à ces effets que le misoprostol est, de nos jours, si largement utilisé dans la pratique obstétricale et gynécologique.

Du fait de son usage en tant qu'agent abortif, certains gouvernements ont essayé de restreindre la disponibilité et l'usage du misoprostol. Ainsi, la disponibilité et le coût du misoprostol peuvent beaucoup varier d'un pays à l'autre.

Le Misoprostol est homologué dans plus de quatre-vingt pays dans le monde comme l'indique la carte suivante:



Le Misoprostol est peu coûteux, stable à température ambiante, facile à transporter et facile à prendre, son stockage ne requiert pas de réfrigération, même dans les climats chauds. On peut ainsi s'attendre à un plus large accès dans les pays en voie de développement.

2. Forme - Présentation - Composition :

Le Misoprostol commercialisé sous le nom de Cytotec® se présente sous forme de comprimé sécable hexagonal plat blanc gravé SEARLE et 1461 sur une face ; disposé dans un étui de 60 comprimés, sous plaquettes thermoformées.

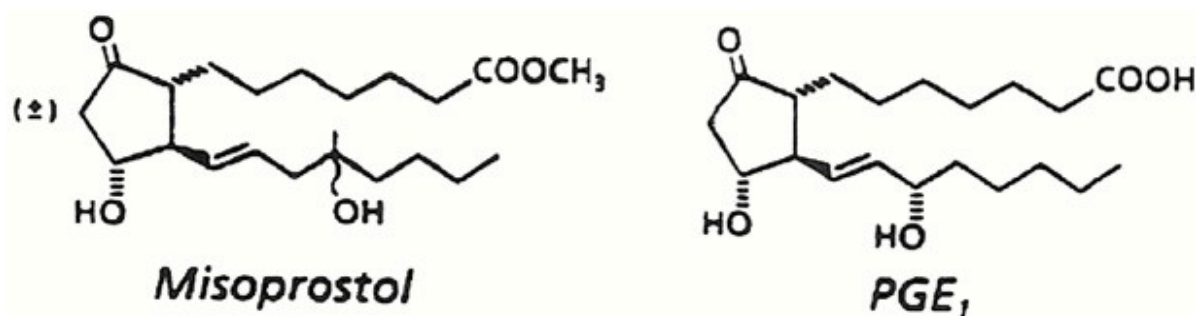
Chaque comprimé de Cytotec® contient 200µg de misoprostol sous forme de dispersion de misoprostol à 1 % dans l'hypromellose.

Les autres composants inactifs de cette galénique sont l'huile de ricin hydrogénée, la cellulose microcristalline (E460) et le carboxyméthylamidon sodique.

Le Cytotec® a une durée de conservation de trois ans. Il est importé de France où il est vendu à 19,08 euros.

3. Structure moléculaire :

Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E₁ de dénomination chimique : DIHYDROXY-11-ALPHA, 16 METHYL-16 OXO-9 PROSTENE-13 E OATE-1 DE METHYLE.



Structure du misoprostol et prostaglandine E₁ d'origine (PGE₁)

4. Propriétés pharmacologiques :

4.1. Pharmacodynamie :

Le Misoprostol appartient à la classe pharmacothérapeutique d'anti-ulcèreux et prostaglandine.

L'activité antisécrétoire et cytoprotectrice du misoprostol a été mise en évidence sur des modèles animaux et lors d'études de pharmacologie clinique chez l'homme.

Des études chez l'animal démontrent que l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique est due à une action directe sur les cellules pariétales plutôt qu'à des mécanismes indirects.

Les études sur animaux comme les études cliniques démontrent l'absence d'effets notables sur les taux sériques de gastrine.

Le Misoprostol exerce tant chez l'animal que chez l'homme des propriétés cytoprotectrices qui peuvent renforcer l'intégrité de la barrière muqueuse de l'estomac et du duodénum à l'égard d'agents nocifs.

Le Misoprostol stimule les mécanismes physiologiques normaux de la muqueuse gastroduodénale ; chez l'homme il favorise la sécrétion de bicarbonate et la production de mucus ainsi que le volume sanguin de la muqueuse. Chez ce dernier, l'action antisécrétoire s'exerce sur la sécrétion spontanée

diurne ou nocturne, et sur la sécrétion, tant basale que stimulée par l'histamine, la pentagastrine, le repas protéique ou le café.

L'action cytoprotectrice a été évaluée chez l'animal et chez l'homme montrant une protection vis-à-vis de l'aspirine, de l'alcool et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien.

4. 2. Pharmacocinétique :

Le misoprostol n'est pas retrouvé dans le sang après administration orale de Cytotec®. Il subit une déestérification intense et rapide qui aboutit à la formation de son seul métabolite actif, l'acide de misoprostol, dont la concentration plasmatique maximale, mesurée par Radio Immuno Assay (R.I.A.), est obtenue dans les 30 minutes [18].

L'acide de misoprostol est ensuite lui-même métabolisé en composants inactifs par des systèmes oxydatifs présents dans les divers organes du corps.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide de misoprostol est de 20 à 40 minutes.

Le misoprostol est principalement métabolisé dans le foie, et moins de 1 % de son métabolite actif est excrété dans les urines [19].

Le facteur essentiel de l'élimination du métabolite actif est le métabolisme et non l'excrétion. On pourrait en déduire que les patients atteints d'insuffisance hépatique devraient recevoir du misoprostol à dose réduite, alors que le réajustement des doses

n'est pas nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale ne nécessitant pas de dialyse [19].

L'ingestion simultanée de nourriture diminue la biodisponibilité du misoprostol.

Le misoprostol n'a pas d'interaction médicamenteuse connue. Aucune induction du système enzymatique hépatique du cytochrome P 450 n'a été observée.

Chez l'Homme le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 82% et est, aux doses thérapeutiques, indépendante de la concentration. Ce taux est abaissé de 25% en présence d'aspirine.

Sa demi-vie est de 01heure 30minutes.

Environ 56% sont éliminés dans les huit heures suivant l'administration ; élimination se faisant en majeure partie par voie rénale (73%) dans les urines et digestive (15%) dans les fèces.

5. Effets du Misoprostol :

▪ Sur l'utérus :

L'effet du misoprostol sur la contractilité utérine a été explicitement étudié par Gemzell-Danielsson et al. [20] et Aronsson et al. [21].

Après la prise d'une dose unique de misoprostol par voie orale se produit une augmentation du tonus utérin [21, 22]. Afin

de maintenir des contractions utérines régulières un taux plasmatique prolongé de misoprostol est nécessaire, ce qui requiert des prises orales répétées.

L'effet de l'administration par voie vaginale d'une dose unique de misoprostol sur la contractilité utérine est similaire à celui initialement obtenu après administration par voie orale.

Cependant, après une à deux heure(s), des contractions utérines régulières apparaissent et semblent durer au moins jusqu'à quatre heures après l'administration de misoprostol [23].

Le misoprostol administré par voie vaginale est plus présent dans la circulation que par voie orale, ainsi la durée de la stimulation de l'utérus dépasse celle du misoprostol pris par voie orale.

De ce fait, la contractilité utérine augmente et atteint un plateau au bout d'une heure environ.

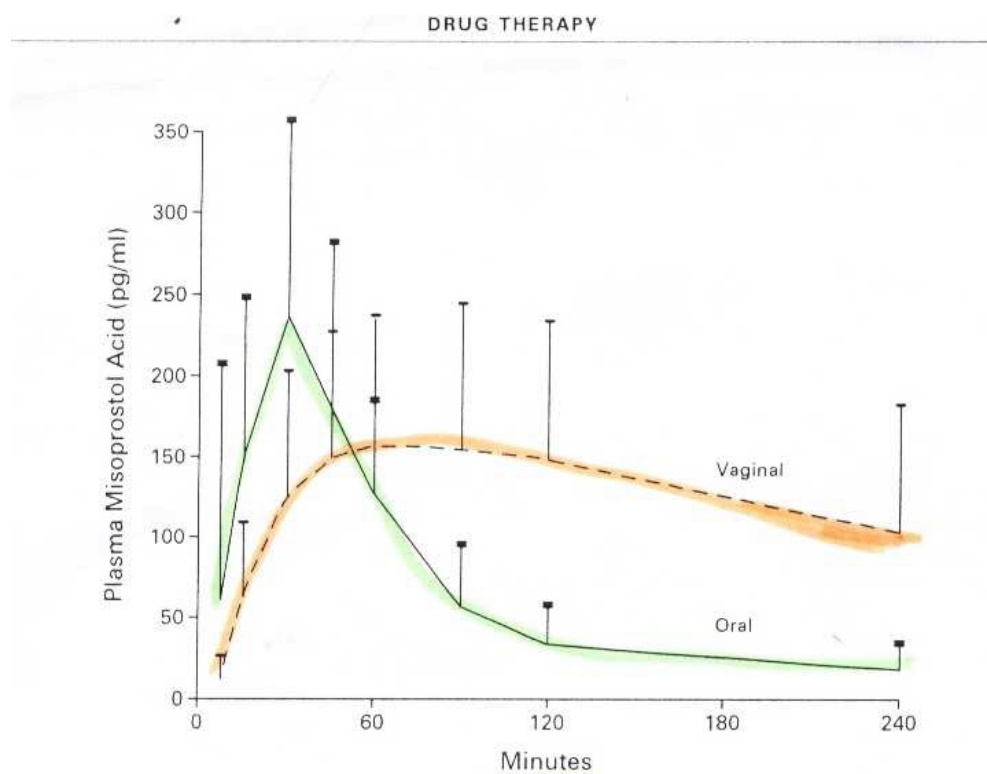


Figure 1. Mean (\pm SD) Plasma Concentrations of Misoprostol Acid after Oral or Vaginal Administration of Misoprostol in 20 Women.

Il a été constaté que l'augmentation du tonus utérin est plus rapide et plus prononcée après un traitement oral et par voie sublinguale qu'après le traitement par voie vaginale. [21]

La durée moyenne d'augmentation de tonus est de huit et onze minutes pour l'administration par voies orale et sublinguale, respectivement, comparée à vingt minutes pour administration par voie vaginale.

Le temps moyen d'obtention d'un tonus maximal est également significativement plus court lorsque le misoprostol

est administré par voie orale et sublinguale par rapport à la voie vaginale.

Une à deux heures après l'administration du misoprostol, le tonus commence à diminuer. Dans le cas de la prise du misoprostol par voie orale c'est la fin de l'activité. Pour les voies vaginale et sublinguale, cependant, le tonus est lentement remplacé par des contractions utérines régulières. Ces contractions utérines régulières sont maintenues pendant une période plus longue après l'administration par voie vaginale qu'après le traitement par voie sublinguale, avec une diminution de l'activité qui a lieu uniquement après quatre heures (comparativement à trois heures en sublinguale).

L'obtention de contractions utérines régulières après administration vaginale de misoprostol peut expliquer la meilleure efficacité clinique par rapport à l'administration par voie orale [24, 25].

L'administration du misoprostol par voie rectale entraîne un niveau d'activité utérine le plus bas, en termes de tonus et de contractilité [26]. En effet, la durée moyenne d'apparition de l'activité a été de cent trois minutes, beaucoup plus longue que par d'autres voies [26].

Les études sur la contractilité utérine réalisées jusqu'à présent, ont montré qu'un niveau soutenu, plutôt qu'une

concentration sérique élevée, est nécessaire pour le développement des contractions utérines régulières.

Des études n'ont pas réussi à définir le niveau de sérum seuil pour déclencher une contractilité l'utérus. Il semble qu'un taux sérique très faible de misoprostol serait nécessaire pour le développement de contractions utérines régulières.

Ceci reste encore difficile du fait que la sensibilité de l'utérus aux prostaglandines augmente avec la gestation.

▪ **Sur le col de l'utérus :**

De nombreuses études cliniques ont démontré l'action maturante du col de l'utérus par le misoprostol chez la femme enceinte.

Le misoprostol a été largement utilisé pour ses vertus assouplissantes du col pour le déclenchement du travail.

Des études ont démontré que moins de force a été nécessaire pour la dilatation mécanique du col de l'utérus si le misoprostol est administré au préalable [27,28]. Bien que cet effet de ramollissement du col de l'utérus puisse être secondaire aux contractions utérines induites par le misoprostol, il est plus probable qu'il soit dû à l'effet direct du misoprostol sur le col.

Le col de l'utérus est un organe constitué essentiellement de tissus conjonctifs.

Les cellules musculaires lisses représentent moins de 8% de la partie distale du col de l'utérus.

Le mécanisme exact conduisant à la maturation physiologique du col n'est pas connu. Les événements biochimiques qui ont été impliqués dans la maturation du col sont une diminution de la teneur totale en collagène, une augmentation de la solubilité du collagène, et une augmentation de l'activité collagénolytique.

Les changements des composants de la matrice extracellulaires au cours de la maturation cervicale ont été décrits comme semblables à une réponse inflammatoire [29].

En effet, au cours de la maturation cervicale il ya un afflux de cellules inflammatoires dans le stroma du col utérin, ce qui augmente les métalloprotéinases matricielles, et mène à la collagène et au ramollissement du col utérin [30].

Il a été décrit que ces cellules produisent des cytokines et des prostaglandines qui ont un effet sur le métabolisme de la matrice extracellulaire.

Il a également été démontré que de diverses analogues de prostaglandine pourraient diminuer la teneur en hydroxyproline contenu dans le col des femmes enceintes. [31]

Les modifications histochimiques du col de la femme enceinte après administration du misoprostol ont été étudiées par microscopie électronique et le test de capture de proline.

L'action du misoprostol semble être principalement sur le stroma conjonctif présentant des signes de désintégration et dissolution du collagène [32].

La plupart des études sur la contractilité de l'utérus et le ramollissement du col utérin après administration de misoprostol, ont été menées sur des femmes enceintes. Il existe, par ailleurs, des preuves suggérant que ces changements se produisent également dans l'utérus de femmes non enceintes.

Certaines femmes non enceintes ressentent des crampes utérines après prise de misoprostol et se produit également une dilatation du col chez celles-ci. [33,34].

6. Indications thérapeutiques:

Le Misoprostol s'emploie dans le traitement de l'ulcère gastrique et/ou duodéal évolutif ; des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en se limitant aux sujets qui chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.

Il est également indiqué dans le traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment, âge supérieur 65 ans, antécédents d'ulcère

gastroduodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

7. Contre-indications :

Peu de contre-indications au Misoprostol sont décrites dans la littérature médicale.

Selon les recommandations du laboratoire commercialisant le Cytotec[®] on retient deux contre-indications : l'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients du produit ou d'autres prostaglandines; ainsi que les femmes en période d'activité génitale en l'absence de contraception.

Ce médicament ayant une puissante activité sur la contractilité du muscle utérin, il peut entraîner une interruption de grossesse. L'utilisation chez la femme enceinte est donc contre-indiquée.

En l'absence de données concernant le passage du misoprostol dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter au cours de l'allaitement.

8. Effets indésirables :

Cliniquement, aucun effet indésirable significatif n'a été retrouvé avec le misoprostol sur le plan : hématologique, endocrinien, biochimique, immunologique, respiratoire, ophtalmologique et cardio-vasculaire.

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé au cours des essais cliniques a été une diarrhée modérée, cédant même en cas de poursuite du traitement. L'incidence de la diarrhée augmente lors de l'administration en deux prises quotidiennes, il convient alors de réduire temporairement la posologie ou de fractionner la dose administrée en quatre prises.

Les nausées et vomissements peuvent également survenir et se résorbent en deux à six heures ; ainsi que des céphalées, des vertiges, une gêne abdominale.

Certaines femmes décrivent un goût désagréable quand il est pris par voie sublinguale ou buccale. Un sentiment d'engourdissement sur la bouche et de la gorge a également été rapporté quand il est pris par voie sublinguale.

Une fièvre et des frissons ont également été signalés après administration de doses élevées de misoprostol au cours du troisième trimestre de grossesse ou en post-partum immédiat.

Dans les études de prévention de l'hémorragie du post-partum par le misoprostol, des frissons ont été rapportés chez 32% - 57% de femmes ayant reçu le misoprostol [35,36].

Une fièvre supérieure à 40°C a été signalée ainsi qu'une fièvre avec délire entraînant une admission aux soins intensifs ont été rapportés suite après la prise respective de 600 et 800µg de misoprostol par voie orale [37].

Une autre préoccupation au sujet de l'utilisation du misoprostol est le risque de rupture utérine, en particulier chez les femmes ayant un utérus cicatriciel. La plupart des données de la littérature montre que les ruptures utérines qui se produisent, ont lieu pendant l'induction de du travail au troisième trimestre, quand elles sont associées à un antécédent d'utérus cicatriciel et/ou d'autres facteurs de risque de rupture utérine [38].

Toutefois, des doses cumulatives, allant jusqu'à 2200µg, administrées sur une période de douze heures ont été tolérées par des femmes enceintes sans effet indésirable notable [39].

Plus rarement des troubles menstruels, spasme utérin, saignement vaginal post-ménopausique ont été décrits.

Il n'existe pas de pharmaco-dépendance au Misoprostol.

9. Toxicité - Incidence des malformations fœtales :

Le misoprostol est un médicament sûr et bien toléré. Des études toxicologiques précliniques indiquent une marge de sécurité au moins 500 à 1000 fois moindres entre les doses létales chez les animaux et les doses thérapeutiques chez l'homme [40].

La dose toxique de misoprostol n'a pas été établie chez l'humain.

Les symptômes cliniques du surdosage peuvent être: sédation, tremblements, convulsions, dyspnée, douleurs abdominales, diarrhée, fièvre, palpitations, hypotension, bradycardie, spontanément résolutifs dans les douze heures après ingestion. Leur traitement est symptomatique.

Dans la mesure où le misoprostol est métabolisé en acide de misoprostol, la dialyse n'est pas indiquée.

Une dose de 6000 μ g de misoprostol prise par voie orale pour induire un avortement chez une femme enceinte de 31 SA (associé au trifluopérazine) a entraîné une fièvre, la rhabdomyolyse, une hypoxie, une alcalose respiratoire et une acidose métabolique ainsi qu'une hypertonie avec mort fœtale. Les symptômes se sont effectivement amendés au bout de douze heures [41].

Aussi, un cas de décès a été décrit, chez une femme, par défaillance multi- viscérale à la suite d'un surdosage par le misoprostol (60 comprimés en deux jours) [42].

Quelques cas de malformations congénitales ont été rapportés suite à un échec d'avortement lorsque le misoprostol a été administré à des femmes, au cours du premier trimestre de grossesse, donnant naissance à des nouveau-nés présentant une paralysie faciale gauche et une hypotonie axiale relatives au syndrome de Moebius. D'autres anomalies, comme des malformations des membres, des rétrécissements en forme

d'anneau des extrémités, l'arthrogrypose, l'hydrocéphalie, l'holoprosencéphalie et l'extrophie de la vessie ont également été signalés [43].

Bien que le risque relatif de malformations semble réel, les études épidémiologiques indiquent que le risque absolu est faible. Il est inférieur à 10 malformations pour 1000 naissances exposées au misoprostol in utero (c'est-à-dire inférieure à 1%).

Des études d'évaluation de la mutagénicité du misoprostol ont été négatives et le misoprostol n'a pas été révélé comme étant embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène [44].

Ces malformations, par conséquent, peuvent donc être dues à une gêne en approvisionnement en sang, au cours du développement de l'embryon, lors des contractions de l'utérus induites par le misoprostol.

III/Autres prostaglandines utilisées en gynécologie et obstétrique :

1. Géméprost :

Il s'agit du : 16,16-diméthyl-trans-delta²-prostaglandin E₁ méthyl ester.

Analogue synthétique de la prostaglandine E₁, Cervageme[®] (Géméprost) se présente sous forme d'ovule. Il appartient à la classe pharmacothérapeutique des ocytociques.

Utilisé en gynécologie dans la préparation du col utérin aux explorations et interventions endo-utérines. Et en obstétrique au cours du premier trimestre de la grossesse : dans la préparation pré-opératoire du col utérin, l'interruption

volontaire de grossesse, les rétentions après IVG et les fausses couches spontanées ; et au cours du deuxième trimestre de la grossesse dans l'expulsion du contenu utérin, dans les ruptures prématurées de membrane, les grossesses arrêtées (mort fœtale in utero) ainsi que les interruptions thérapeutiques de grossesse.

Contre-indiqué en cas d'antécédents d'hypersensibilité aux PG, d'insuffisance cardiaque décompensée, d'HTA sévère et d'antécédents vasculaires (en particulier coronariens). Et d'autre part, dans le déclenchement de l'accouchement à terme avec enfant viable; dans les indications du second trimestre de la grossesse, en cas de fragilité utérine liée à un utérus cicatriciel, un placenta prævia, une grande multiparité, une grossesse gémellaire.

Comme avec tout ocytocique, des cas de rupture utérine sont rapportés et peuvent survenir en cas d'hypertonie utérine durable ou d'une douleur utérine anormale. Aussi, des douleurs par contractions utérines, cédant aux antispasmodiques et/ou antalgiques habituellement utilisés sur ce terrain. Des pertes sanguines ; diarrhées, nausées, vomissements ont été décrits. Quelques symptômes vagues tels que bouffées de chaleur, frissons, céphalées et vertiges ont été rapportés ; et de la fièvre dans quelques cas.

Des cas de spasme coronarien ayant entraîné un infarctus du myocarde ont été rapportés; ainsi qu'une faiblesse

musculaire, douleurs lombaires, dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations.

2. Dinoprostone :

Il est vendu sous le nom commercial de : Cervidil[®], Prépildil[®], Propess[®], Prostin E₂[®].

De formule chimique : (5Z, 11 α , 13E, 15S) -11,15-acide dihydroxy-9-oxo-prosta-5,13-dien-1-oïque. Est un dérivé synthétique de la prostaglandine E₂

Ocytocique pouvant être utilisé en intraveineux ou par voie locale intravaginale.

Les indications sont limitées à l'induction de la maturation cervicale et à la dilatation du col à terme ou à proximité du terme, quand les conditions cervicales sont défavorables à une induction standard du travail. Dans cette indication, l'utilisation du gel de dinoprostone, pour la maturation le col avant l'induction standard, améliore le déroulement du déclenchement et du travail obstétrical.

Les effets indésirables observés le plus souvent lors de l'emploi du déclenchement du travail sont les vomissements, avec ou sans nausées, et la diarrhée. Des modifications du rythme cardiaque fœtal et détresse fœtale non spécifique ont été observées. Ainsi qu'une hypertonie utérine associée ou non à une détresse fœtale.

La dinoprostone ne doit pas être utilisée dans les cas suivants : antécédents connus d'hypersensibilité aux prostaglandines; lorsque le travail a commencé ; lorsqu'un traitement ocytocique est administré ; ou 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. Aussi, en cas de disproportion foetopelvienne ; 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, d'antécédent récent de pathologie inflammatoire pelvienne, à moins qu'un traitement adéquat n'ait été instauré ; placenta prævia ou saignement vaginal inexplicable pendant la grossesse.

L'inconvénient majeur du produit est qu'il doit être impérativement stocké au congélateur (à -15°C pour le Propess® par exemple) ou au réfrigérateur. Ainsi que son coût onéreux Propess® vendu à 93€ ; Prostin® 1 mg à 48€, et le 2 mg à 62€.

3. Sulprostone :

La Sulprostone (Nalador®, laboratoire Schering SA) est un analogue de la prostaglandine E₂ commercialisée en France depuis 1986.

Préconisée dans l'interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre de la grossesse; l'expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, de môle hydatiforme ou de mort fœtale in utero.

Et pour la dilatation du col préalablement à une interruption de grossesse du premier trimestre, enfin dans l'hémorragie du post-partum par atonie utérine résistant à un traitement de première intention par l'ocytocine.

Des accidents cardio-vasculaires tels l'hypotension artérielle modérée ou mineure accentuée par un traitement symptomatique insuffisant de l'hypovolémie ; ou l'ischémie myocardique et des troubles de la repolarisation sont des effets indésirables souvent induits par le Nalador®.

Avec une majoration du risque si tabagisme majeur ou âge maternel supérieur à 35 ans. Autres effets : fièvre, céphalées, convulsions, nausées, vomissements, spasmes abdominaux, diarrhée, bronchospasme chez sujets prédisposés ont été rapportés.

Nalador® ne doit être utilisé qu'en perfusion intraveineuse exclusivement. Les autres voies d'administration, autres que IV (endométriale), sont contre-indiquées.

Toutes les autres contre-indications sont relatives : asthme, bronchite spastique, affections cardio-vasculaires (angor, maladie de Raynaud, troubles du rythme, insuffisance

cardiaque, HTA), antécédents thrombo-emboliques, troubles graves de fonction hépatique ou rénale, diabète décompensé, glaucome, thyrotoxicose, colite ulcéreuse, ulcère gastroduodéal, thalassémie, drépanocytose, antécédents comitiaux.

Ce produit ne doit pas être utilisé pour provoquer l'accouchement en fin de grossesse, si l'enfant est viable, en raison du risque de souffrance fœtale.

L'emploi du Cervagème® et de Nalador® pour déclencher l'accouchement est formellement interdit [45].

Matériels et méthodes

Notre étude s'est déroulée au sein du Centre National de Santé Reproductrice (CNSR) la maternité Des orangers à Rabat. Etude prospective conduite du 01 janvier 2010 au 31 Mars 2011, soit une période de 15 mois à propos de 225 patientes réparties selon les indications suivantes :

- Grossesses arrêtées et rétentions post-abortives (39 cas)
- Interruption thérapeutique de grossesse (57 cas)
- Déclenchement du travail à terme (83 cas)
- Hémorragie de la délivrance (46 cas)

I/ Utilisation du Misoprostol avant terme :

A. Interruption thérapeutique de grossesse :

57 patientes ont été recensées.

1. Critères d'inclusion:

- Pronostic maternel mis en jeu
- Malformations fœtales létales
- Mort fœtale in utéro
- Rupture prématurée des membranes avant le terme.

2. Critères d'évaluation:

Nos critères d'évaluation étaient :

- La dose nécessaire
- Le nombre de tentative
- Le délai d'expulsion
- Les complications et effets indésirables

B. Grossesses arrêtées et rétentions post-abortives:

39 patientes ont été recensées.

Critères d'évaluation:

Nos critères d'évaluation étaient :

- La dose de misoprostol
- Le délai d'expulsion
- La nécessité d'un complément de curetage
- Les complications et effets indésirables

C. Description du protocole établi:

En fonction de l'âge gestationnel le protocole d'administration du misoprostol a été mis en route de la manière suivante :

Avant 14 SA: Simultanément 2 comprimés (soit 400µg) étaient administrés en sublingual plus 1 comprimé en intra-vaginal. A renouveler après douze (12) heures en cas d'échec d'expulsion.

Entre 15 et 24 SA: 1 comprimé en sublingual plus ½ comprimé (soit 100µg) en intra-vaginal. A renouveler toutes les six (06) heures en cas d'échec, sans dépasser 4 prises.

Entre 25 et 34 SA: ½ comprimé en sublingual plus un quart (soit 50µg) de comprimé en intra-vaginal. A renouveler toutes les six (06) heures en cas d'échec, sans dépasser 4 prises.

Au-delà de 34 SA: en cas de mort fœtale in utéro et de grossesses non viables: étaient administrés ½ comprimé en sublingual en dose unique plus un quart de comprimé en intra-vaginal à renouveler toutes les six (06) heures en cas d'échec, sans dépasser 4 prises.

II/ Déclenchement du travail à terme :

83 patientes ont été recrutées.

1. Critères d'inclusion:

Ont été incluses dans notre étude toutes les gestantes dont :

- l'âge gestationnel était supérieur à 34 SA,
- le pronostic maternel ou fœtal était mis en jeu ;
- les gestantes portant d'une grossesse mono fœtale en présentation céphalique,
- le score de bishop inférieur ou égal à 6.

2. Critères d'exclusion:

Ont été exclues de ce protocole les gestantes présentant les paramètres suivants :

- Utérus cicatriciel ou surdistendu ;
- Parité supérieure à 5 ;
- Disproportion fœto-pelvienne ;
- Souffrance fœtale chronique (bien être fœtal altéré) ;
- Contre indication à l'accouchement par voie basse.

3. Description du protocole établi:

Le protocole débutait par la dissolution d'un comprimé de 200 μ g dans 200cc d'eau. L'administration se faisait par voie orale à raison de 20 μ g /heure, jusqu'à l'obtention d'une bonne dynamique (à savoir 3 à 4 CU/10min) ou un Bishop supérieur ou égal à 7.

En absence de contraction on augmentait les doses par palier de 20 μ g soit 40 μ g/heure avec un maximum de quatre prises. Si au bout de huit (08) heures, aucune contraction ne survenait, on augmentait à 60 μ g/heure.

L'administration de misoprostol était arrêtée dès l'obtention de quatre (04) contractions utérines ou l'amélioration du Bishop.

Avec une dose cumulative maximum de 1600 μ g de misoprostol.

Après arrêt du Misoprostol était effectuée une évaluation des CU toutes les heures; si les CU étaient toujours insuffisantes nous poursuivions par du Syntocinon® en perfusion.

Aussi, en cas d'amélioration du Bishop était mise en place en relais une perfusion de Syntocinon®.

L'absence d'entrée en phase active du travail après trente-six (36) heures était considérée comme un échec de déclenchement, indiquant le recours à la voie haute.

4. Indications:

Le déclenchement artificiel du travail est nécessaire pour des raisons médicales lorsque la poursuite de la grossesse comporte des risques pour la santé de l'enfant à naître et/ou de la future maman.

Les pathologies les plus fréquentes justifiant un déclenchement du travail sont les suivantes :

- Indications pour intérêt maternel : rares
 - Néphropathies, cancers, leucémies, lymphomes
 - Mort fœtale in utéro à terme
- Indications pour intérêt fœtal :
 - Grossesse prolongée (supérieure à 42 SA)
 - Diabète
 - Retard de croissance intra utérin, sauf en cas de souffrance fœtale chronique importante faisant préférer le recours à la voie haute
 - Iso-immunisation rhésus
 - Malformations fœtales.
- Indications materno-fœtales :
 - Hypertension artérielle gravidique ou prééclampsie
 - Rupture prématurée de membrane.

5. Surveillance du travail :

Toutes les patientes soumises au protocole étaient surveillées de façon stricte et rapprochée.

Avant la pose du Cytotec® la surveillance reposait sur l'examen maternel complet, l'évaluation du Bishop ainsi que l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal pendant trente minutes.

Après la pose par la surveillance maternelle: tension artérielle, pouls, température, contractions utérines, Bishop, aspect du liquide amniotique (si rupture prématurée de membrane) et enregistrement fœtal continu. Et ce, en présence de l'obstétricien et de l'anesthésiste.

Une fois que la patiente entrait en phase active du travail, elle était transférée en salle d'accouchement pour poursuite du travail et accouchement.

La surveillance du travail se faisant selon les procédures habituelles :

- monitoring continu
- réalisation d'un partogramme avec prise des constantes hémodynamiques et de la température, la surveillance de l'état fœtal par l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, surveillance de la dynamique utérine
- dépistage d'éventuels effets secondaires du traitement (nausées, vomissements, diarrhée...) et l'évaluation du coefficient d'Apgar à la naissance.

6. Critères d'évaluation:

- Dose de misoprostol
- Délai d'accouchement
- Pourcentage d'accouchement dans les 12 et 24 heures
- Résultats néonataux
- Complications

III/ Hémorragie de la délivrance secondaire à l'inertie utérine :

46 patientes ont été recensées.

1. Critère d'inclusion :

Toute femme chez qui un diagnostic clinique d'hémorragie de la délivrance a été posé après un accouchement par voie vaginale.

2. Description du protocole établi:

- La prise en charge débutait par des mesures de réanimation : absolument fondamentales, s'organisant autour de trois types de mesures :
 - ✓ Prise en charge et surveillance de la parturiente :
 - Mise en place de la patiente en position Trendelenburg,
 - Oxygénothérapie par sonde nasale (6 L/minute)

 - Monitoring cardiorespiratoire et de la pression artérielle,

 - Prise de deux voies veineuses de gros calibre,
 - Etablissement d'une fiche de surveillance rapprochée,
 - Quantification très stricte de l'hémorragie,
 - Réalisation d'un hémogramme et d'un bilan biologique comprenant le groupe sanguin avec recherche d'agglutinines irrégulières
 - Commande de culots globulaires iso-groupe iso-rhésus,
 - Restauration et maintien de la volémie en utilisant des solutés de remplissage : sérum salé.
 - ✓ Traitement spécifique d'éventuels troubles de la coagulation :

Le contrôle d'efficacité était permanent : clinique (diurèse +++) et paraclinique (vérification de l'hémogramme, de la saturation en oxygène et bilan complet de coagulation).

- Puis, était établie une prise en charge obstétricale:
 - Réalisation de massage utérin énergique par des mouvements circulaires à travers la paroi abdominale jusqu'à obtention d'un globe tonique, vessie vide.
 - La révision utérine était systématique.
 - Au moindre doute, inspection sous valves des voies génitales basses pour s'assurer de l'absence de déchirure du col ou des parois vaginales.
 - Puis mise en place d'une antibiothérapie à large spectre : Amoxicilline protégée à raison de 2 grammes en intraveineux puis 1 gramme toutes les huit (08) heures en per os pendant 08 jours.
- Simultanément, mise en place d'une prise en charge thérapeutique :

- En première ligne de traitement:

La prise en charge pharmacologique reposait principalement sur l'utilisation d'ocytocine et de méthylergométrine.

Le Syntocynon[®] était administré en première intention à la posologie de 5 UI par injection intraveineuse directe puis un traitement d'entretien était ensuite instauré à l'aide d'une perfusion au débit de 5 à 10 UI dans 500 cc de sérum glucosé 5% par heure pendant deux (02) heures ; sans dépasser 60 UI.

Puis une dose unique de Methergin[®] à raison d'une ampoule soit 0,2 mg en intramusculaire après avoir éliminé toute contre-indication, à savoir : la toxémie gravidique (prééclampsie ou éclampsie) l'hypertension artérielle sévère, les affections vasculaires oblitérantes (y compris l'insuffisance coronaire) ainsi que en cas d'hypersensibilité connue à la méthylergométrine, à d'autres dérivés de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients.

- En deuxième ligne de traitement:

Cinq (5) comprimés de Cytotec[®] étaient mis en place en intra-rectal dans un délai de trente (30) minutes.

3. Critères d'évaluation:

Nous avons évalué :

- Le délai d'arrêt du saignement
- Le taux d'hystérectomie d'hémostase
- Le taux de survenue de décès maternel

IV/ Les variables étudiées :

- Age
- Age gestationnel
- Dose de Cytotec[®] utilisée pour induction
- Dose de Cytotec[®] utilisée pour la maturation cervicale
- Délai moyen entre maturation et expulsion
- Etat maternel pendant la maturation-déclenchement au misoprostol
- Indications du déclenchement
- Efficacité du déclenchement
- Echec du déclenchement

- Durée du travail
- Mode d'accouchement
- Effets secondaires et complications maternelles
- Etat du nouveau-né
- Coût.

V/ Analyse des données :

Les données ont été saisies avec les logiciels WORD 2000 et EXCEL 2000.

Résultats

I/ Utilisation du Misoprostol avant terme

A. Grossesse arrêtée et rétention post-abortive :

1 .Age :

Notre étude regroupait 39 patientes avec une moyenne d'âge de 29,6 ans variant entre 22 et 44 ans.

2. Age gestationnel :

L'âge gestationnel de nos patientes allait de 7 SA à 17 SA pour une moyenne de 12 SA.

3. Dose de misoprostol administré:

La dose moyenne de misoprostol reçue était de 475µg avec comme extrême des valeurs allant de 300 à 1200µg.

4. Délai d'expulsion :

L'intervalle de temps écoulé entre l'administration de la première dose de misoprostol et l'expulsion était appelé délai d'expulsion.

Ce délai variait de 06 à 27 heures pour une moyenne de 14h25 minutes.

5. Echec d'expulsion :

Seuls 3 cas (7,6%) d'échec d'expulsion ont été enregistrés.
Figure 1

Ces 3 cas d'échec d'expulsion de grossesse arrêtée étaient respectivement âgés de 5, 7 et 9 SA avaient bénéficié d'aspiration endo-utérine sous sédation.

Figure 1

6. Effets secondaires :

5 cas (12%) présentant des effets indésirables (vomissement, douleurs intenses) ont été enregistrés.

	Nombre	Pourcentage (%)
Douleurs	3	7,2
Vomissement	2	4,8
Total	5	12

Tableau II : Effets secondaires

7. Complications :

Ont été observés 2 cas (7,4%) de saignement sur grossesses arrêtées datées à 7 et 8 SA dont un complément de curetage hémostatique avaient été réalisés.

8. Le coût :

Une boîte de Cytotec® dont les comprimés sont dosés à 200µg contenant 60 comprimés coûte 19,08 euros.

Un comprimé dosé à 200µg de Cytotec® vaut 32centimes d'euros.

La dose de Cytotec® reçue par notre population d'étude allait de 300µg équivalent à 48 centimes d'euros, à 1200µg soit 12 comprimés pour une valeur de 1,92 euros.

La dose moyenne Cytotec[®] administrée était de 475µg soit un coût de 76 centimes d'euros.

B. Interruption thérapeutique de grossesse :

1. Age :

Notre étude a concerné 57 patientes dont l'âge moyen était de 31 ans avec des extrêmes d'âge variant entre 23 et 37 ans.

2. Age gestationnel :

L'âge gestationnel était compris entre 5 et 34 SA avec une moyenne de 25 SA.

3. Indications :

Avec 36,84% (21cas) les ruptures prématurées des membranes constituaient les indications les fréquentes de l'ITG, suivies des malformations fœtales (33,33%) et des cas morts fœtales in utéro (26,31%). Comme le représente le tableau II.

Indications	Notre série	
	Nombre	Pourcentage(%)
RPM/ chorioamniotite	21	36,84
Malformation fœtale létale	19	33,33
Mort fœtale in utero	15	26,31
Cancer du sein et grossesse	1	1,75
Diabète compliqué déséquilibré	1	1,75

Total 57 100

Tableau II : Indications d'interruption thérapeutique de grossesse

4. Résultats en fonction de l'âge gestationnel :

4.1. Age gestationnel < 14 SA :

Seuls 2 cas avaient un âge gestationnel < 14 SA, à savoir : 1 cas de grossesse et diabète compliqué de rétinopathie à 6SA dont nous avons déclenché deux fois avec obtention d'expulsion au bout de 20 heures. Et un cas de grossesse et cancer du sein à 5 SA déclenché une seule fois avec expulsion après 08heures.

La dose moyenne de moyenne de misoprostol administrée était de 300µg.

Nous avons réalisé une moyenne de 1,5 tentative de déclenchement avec un délai moyen d'obtention d'expulsion de 14heures.

Aucun échec n'a été enregistré. Nous n'avions pas eu recours à un complément de curetage.

4.2. Age gestationnel de 15 à 24 SA :

Cette tranche d'âge concernait 38 patientes ayant reçu 300µg à 1200µg de misoprostol pour une valeur moyenne de 450µg et 2,17 tentatives réalisées en moyenne avec un délai d'expulsion allant de 07 à 21heures soit une moyenne de 17,25 heures.

2 cas avaient nécessité un complément de curage.

Nous n'avons enregistré qu'un cas d'échec d'expulsion soit 2,6%.

4.3. Age gestationnel de 25 à 34 SA :

Cette tranche d'âge comptait 17 cas recevant 175µg à 600µg de misoprostol soit une moyenne de 175µg avec 1,37 tentative en moyenne pour un délai d'expulsion compris entre 08 et 23heures soit une moyenne de 12,92 heures.

Sur l'ensemble la population enregistrée, tout âge gestationnel confondu, aucune rupture utérine n'a été notée et 17,54% soit 10 cas ont présenté des effets indésirables minimes (nausées et vomissements).

Age gestationnel	Notre série		
	< 14SA	15-24 SA	25-34 SA
Nombre de cas	2	38	17
Dose moyenne (µg)	300	450	175
Nombre moyen de tentatives	1,5	2,17	1,37
Délai moyen d'expulsion (h)	14	17.25	12,92
Taux d'échec (%)	0	2,6 (1cas)	0
Complément de curage (%)	0	5,2 (2cas)	0
Effets secondaires		17,54 (10cas)	

minimes (%)

Rupture utérine (%) 0

Tableau III : Résultats en fonction de l'âge gestationnel

5. Le coût :

Le coût de l'opération menée en fonction de l'âge gestationnel était de:

- 48 centimes d'euros pour la tranche d'âge gestationnel inférieure à 14 SA ayant reçue 300µg en moyenne de misoprostol ,
- 72 centimes d'euros pour celle comprise entre 15 et 24 SA recevant une dose moyenne de 450µg de misoprostol ,
- et 28 centimes d'euros pour le groupe de patientes compris entre 25 et 34 SA auquel était administré une dose moyenne de 175µg de misoprostol.

II/ Déclenchement du travail à terme :

1. Age :

Le groupe étudié était constitué de 83 patientes et la moyenne d'âge était de 33 ans avec des extrêmes allant de 21 et 41 ans.

2. Age gestationnel :

L'âge gestationnel moyen était de 41 SA^{+3j} pour des extrêmes allant de 34 SA^{+2j} à 42 SA^{+5j}.

3. Dose de misoprostol administrée :

La dose de misoprostol reçue allait de 20 à 360µg pour une moyenne de 190µg.

La plupart des patientes, soit un pourcentage de 25,30 (21 cas), avait reçu 160µg de misoprostol. Figure 2.

Dans notre étude une dose correspondait à 20µg de Cytotec®. Seuls 2cas soit 2,41% avaient reçu 1 dose et 6 cas (7,23%) 18 doses de Cytotec®.

Figure 2 : Dose de misoprostol administré à la population répartie en fonction du nombre de cas.

4. Indications du déclenchement :

Les indications du déclenchement sont présentées dans le tableau IV.

On note que le dépassement du terme (74%) était de loin la principale indication suivie de la rupture prématurée des membranes (19%).

Indications	Notre série	
	Nombre	Pourcentage (%)
Dépassement de terme	62	74
Rupture prématurée des membranes	16	19
Mort fœtale in utéro	3	4
Diabète	1	1
Retard de croissance intra utérin	2	2
Total	83	100

Tableau IV: Indication du déclenchement du travail à terme.

Figure 3: Indications du déclenchement du travail à terme.

Lorsque nous classons les indications du déclenchement du travail à terme selon qu'il s'agisse de l'intérêt maternel, fœtal ou fœto-maternel nous remarquons que le déclenchement pour intérêt fœtal est majoritaire, soit 77% des patientes de notre étude.

Indications	Notre série	
	Nombre	Pourcentage (%)
Intérêt fœtal	64	77
Intérêt fœto-maternel	16	19
Intérêt maternel	3	4
Total	83	100

Tableau V: Indication du déclenchement du travail à terme selon l'intérêt maternel, fœtal et fœto-maternel.

Figure 4: Indication du déclenchement du travail à terme selon l'intérêt maternel, fœtal et fœto-maternel.

5. Délai d'accouchement :

Le délai moyen d'accouchement défini comme l'intervalle de temps moyen entre l'administration de la première dose de misoprostol et l'expulsion, était de 10h 45minutes.

76% soit 63 cas des patientes déclenchées ont accouché dans un intervalle de temps allant de 6 à 12 heures et 18% soit 15 cas, entre 13 et 24heures comme le montre la figure 5.

Figure 5: Pourcentage d'accouchement en fonction du temps

6. Mode d'accouchement :

Il est représenté par le tableau VI.

L'accouchement par voie basse a eu lieu pour 78 cas soit un taux de 94% des parturientes.

Mode d'accouchement	Effectif	
	Nombre	Pourcentage (%)
Voie basse	78	94
Voie haute	5	6
Total	83	100

Tableau VI: Modalités d'accouchement

Le recours à la césarienne a été observé dans seulement 5 cas soit un taux de 6%. La souffrance aigue a été l'indication majeure : 4cas (80%). Tableau VII.

Indications	Nombre	Pourcentage par rapport au nombre de patientes césarisées (%)	Pourcentage par rapport au nombre global de patientes (%)
Souffrance foétale aigue	4	80	4,8

DEDC*	1	20	1,2
Total	5	100	6

*DEDC : défaut d'engagement à dilatation complète.

Tableau VII: Indications de la césarienne.

7. Echec de déclenchement :

Parmi les 5 cas où nous avons eu recours à l'accouchement par voie haute 4 cas étaient des souffrances fœtales aiguës pour causes funiculaires et 1 cas pour défaut d'engagement à dilatation complète.

Par conséquent, aucun cas d'échec de déclenchement du travail attribué au misoprostol proprement dit n'a été noté.

8. Complications :

Les complications survenues au cours de notre étude sont illustrées dans le tableau VIII.

Aucune complication majeure n'a été notée ; 3,61% de la population ont présenté des complications à type de souffrance fœtale aiguë pour 2 cas (2,41%) et d'hypercinésie sans conséquence pour 1cas (1,20%).

Effectif		
Complications	Nombre	Pourcentage (%)

Souffrance fœtale aigue	2	2,41
Hypercinésie	1	1,20
Total	3	3,61

Tableau VIII: Complications

9. Etat du nouveau-né :

100% des nouveau-nés ont eu une cotation d'Apgar > 8 à la première et cinquième minute sauf les cas de mort fœtale in utéro.

Aucun nouveau-né n'a été transféré en unité de soins intensifs.

Nous n'avons noté aucun cas de décès néonatal au cours de notre étude.

10. Le coût :

La dose moyenne de Cytotec® reçue par notre population d'étude était de 190µg soit une valeur de 30 centimes d'euros.

Avec un palier maximal de 360µg de Cytotec® administré à 6cas (7,23%) correspondant à une valeur de 58 centimes d'euros.

III/ Hémorragie de la délivrance :

1. Age :

Notre étude a porté sur une population de 46 patientes. L'âge moyen était de 29,5 ans ; la plus jeune avait 19 ans et la plus âgée 40 ans.

2. Age gestationnel :

L'âge gestationnel moyen au moment de la procédure était de 39 SA avec des extrêmes allant de 37 SA^{+6j} à 41 SA^{+4j}.

3. Parité :

Elle est représentée par le tableau IX et la figure 6.

	Effectif	
	Nombre	Pourcentage (%)
Primipare (P=1)	9	19,56
Paucipare (P=2)	6	13,04
Multipare (P>2)	31	67,39
Total	46	100

Tableau IX: Parité de la population étudiée

Figure 6: Répartition de la parité en fonction de l'effectif de la population

Les multipares étaient majoritaires dans notre étude 31 patientes soit 67,39% ; et 19,56% (9 cas) pour les primipares. Comme représenté par la figure 7.

Figure 7: Parité de la population en pourcentage

4. Caractéristiques de la population étudiée :

Parmi les 46 patientes recensées nous avons enregistré 2 cas de grossesses gémellaires chez des primipares, ainsi que 1 cas de fibrome utérin (fundique) et grossesse.

Toutes les patientes de notre étude n'étaient sous aucune médication particulière avant l'accouchement.

5. Durée du travail :

Les patientes de notre population d'étude avaient une durée du travail allant de 5 à 21heures avec une moyenne de 13heures.

6. Arrêt du saignement :

Nous avons obtenu un arrêt du saignement dans un délai de 5 à 20 minutes pour une moyenne de 17 minutes chez 95,7% des patientes.

7. Effets secondaires :

9,75% des patientes ont présenté des effets secondaires minimes (nausées et vomissements) sans autre signe associé.

Aucun décès maternel n'a été enregistré.

8. Echec :

Seuls 2 cas soit 4,3% dans notre série avaient nécessité le recours à une hystérectomie d'hémostase après échec de toutes les mesures de prise en charge établies suivant notre protocole. Figure 8.

Figure 8:

9. Thérapeutiques adjuvantes :

16 cas (34,78%) présentaient une anémie microcytaire hypochrome ; dont 5 ont bénéficié d'une transfusion de culots globulaires et le reste mis sous supplémentation martiale per os. Le traitement martial curatif établi était de 160mg par jour de fer ferreux pendant 2 mois, Tardyferon® 80mg à raison de 2 comprimés par jour, avec contrôle mensuel de l'hémogramme.

10. Le coût :

Cinq (5) comprimés de Cytotec® étaient mis en place en intra-rectal correspondant à une valeur de 1,60 euros.

Discussion

I. Utilisation du misoprostol avant le terme :

A. Grossesse arrêtée et Rétention post-abortive :

La découverte d'une grossesse au développement arrêté impose une prise en charge chirurgicale ou médicale dont les avantages (bénéfices) et inconvénients (risques) doivent être mesurés.

Le traitement de référence reste actuellement l'évacuation chirurgicale du produit de conception. Considérée comme *gold standard*, l'évacuation utérine permet une prise en charge efficace, radicale et rapide des fausses couches retardées et des rétentions post-abortives.

Cependant l'aspiration utérine, qui est un geste réalisé à l'aveugle et très souvent sous anesthésie générale, n'est pas sans risque, ni complications.

Les risques de complications à court terme regroupent les déchirures cervicales ou perforations utérines, les hémorragies excessives, infections utérines voire décès (0,5/100000). Les risques de complications tardives sont liés aux synéchies utérines (syndrome d'Asherman) surtout à craindre en cas de curetages répétés ou de contexte septique [46] ; ainsi que l'infertilité secondaire.

Sans ignorer, d'autre part, les risques liés à l'anesthésie.

Le misoprostol (Cytotec®) a été évalué avec succès dans de nombreux essais comparatifs randomisés ou non [47, 48, 49, 50]. Son efficacité à provoquer l'expulsion du produit de conception sans le recours au geste chirurgical dépend largement du mode d'administration, de la dose administrée et du délai entre le début de la procédure et la décision de son échec

[47, 48, 50, 51]

L'utilisation de la voie orale en dose unique ou répétée n'est pas recommandée en raison d'une trop grande variation des taux de succès (25-95%) et des effets secondaires plus fréquents [52] notamment une exacerbation des douleurs ressenties [53, 54, 55]. L'administration vaginale semble être une alternative intéressante pour atténuer les effets secondaires de la voie orale et en augmenter l'efficacité [52].

1. Age :

L'effectif de notre population était de **39** patientes pour un âge moyen de **29,6 ans**. Ces caractéristiques sont semblables à ceux de Demetroulis et al. [56] pour qui la population d'étude est de 40 femmes avec un âge moyen de 30,4 ans.

Pour Ngai et al [57] l'âge moyen était de 31,5 ans.

2. Age gestationnel :

L'âge gestationnel moyen de nos patientes était de **12 SA**. Les équipes de Demetroulis et Ngaï trouvent respectivement une moyenne inférieure à 13 et 12 SA.

3. Dose misoprostol :

Dans notre série la dose moyenne de misoprostol administré était de **475µg** pour une efficacité de **92,4%**. Demetroulis et al. rapportent une efficacité de 82,5% avec 800µg de misoprostol en moyenne et 400µg pour 80% de succès dans l'étude de Ngaï et al. .

D'autre part, des travaux menés par J.Taylor et al. [58] ont comparé l'utilisation du misoprostol par voie orale à l'évacuation utérine dans le traitement de l'avortement incomplet. Il en ressort que 600µg de misoprostol oral ont une efficacité superposable à l'évacuation utérine. Avec 98,1% d'efficacité pour les patientes recevant le misoprostol et 99,1% d'efficacité pour celles ayant bénéficié d'aspiration utérine.

Ces résultats joints au nôtre témoignent de l'efficacité du misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées quelque soit le protocole utilisé.

4. Délai d'expulsion :

Dans une série [57] le délai moyen d'obtention d'expulsion était de 10heures assez proche de notre valeur qui était de **14h25minutes**.

Contrairement à Ngaï et al. qui trouvent un délai largement supérieur, 120 heures sans doute du fait du choix de la faible dose de misoprostol (400µg) administrée tous les deux jours trois fois de suite.

5. Echec d'expulsion :

Nous n'avions connu que **3** cas d'échec d'expulsion soit **7,6%** de la population étudiée. Contre 17,5% et 20% d'échec rencontré respectivement dans les études de Demetroulis et Ngaï.

6. Effets secondaires :

Les cas de patientes présentant des effets secondaires recensés au sein de notre population étaient au total de 5 soit 2 cas de vomissement et 3 cas de douleurs importantes.

Demetroulis et al. enregistrent un score beaucoup plus élevé avec près de 37 signalés, allant d'un cas de diarrhée, à quelques cas ayant des nausées, ainsi que des douleurs pour la majorité des cas. Résultats en revanche superposables à ceux de Ngaï et al. qui enregistrent 28 cas présentant nausées, diarrhées ou douleurs abdominales intenses.

Ces résultats montrent qu'il existe une corrélation entre les doses de misoprostol administré et la survenue d'effets secondaires.

7. Complications :

Seuls **deux** cas d'hémorragie importante avaient été enregistrés dans notre série contre un cas dans l'étude de Ngaï et al. . Aucune complication n'avait été enregistrée dans celle de Demetroulis et al. .

8. Le coût :

Au cours de notre étude la dose moyenne de misoprostol administré était de **475µg** pour un coût moyen estimé à **76 centimes** d'euros.

Demetroulis et al. ont rapporté une dose moyenne de 800µg pour un coût moyen de 1,28euros ; et en moyenne 1,92 euros pour 1200µg de misoprostol dans l'étude de Ngaï.

Le misoprostol est donc un médicament peu coûteux, son utilisation permet de réduire les coûts de la prise en charge en évitant l'hospitalisation, l'anesthésie et l'acte chirurgical dont les tarifs varient en fonction des pays et selon qu'il s'agisse du secteur privé ou public.

	<i>Notre série</i>		Demetroulis [28]	Ngaï [32]
Nombre de patientes	39	<i>Ma roc</i>	40	8
Age moyen (ans)	29,6		30,4	31,5
Semaines d'aménorrhées*	12	46	<13	<12
Dose misoprostol (µg)	475*	29, 5	800	400x3
Efficacité (%)	92,4		82,5%	80%
Délai d'expulsion (heure)*	14h25		10	120
Effets secondaires :				
- Nausées	-		6	14
- Vomissement	2		-	-
- Diarrhées	-		1	4
- Fièvre	-		-	-
- Douleurs	3		30	11

*** valeur moyenne**

Résultats des études utilisant le misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées et avortements incomplets

B. Interruption thérapeutique de grossesse :

Une variété de stratégie de prise en charge d'interruption thérapeutique de grossesse aux deuxième et troisième trimestres a été rapportée.

L'emploi du misoprostol seul est une des méthodes les plus utilisées dans le monde pour les interruptions thérapeutiques de grossesse quelque soit l'âge gestationnel suivant différentes voie, dose et délai d'administration.

Depuis 2009, l'organisation mondiale de la santé et le RCOG recommandent l'utilisation de l'association Mifepristone (RU 486) - Misoprostol dans la gestion des interruptions thérapeutiques de grossesse aux deuxième et troisième trimestres de grossesse.

De nombreuses études [59, 60, 61, 62, 63] ont montré l'efficacité et l'innocuité du misoprostol seul dans la prise en charge des interruptions thérapeutiques de grossesse.

Cinquante-sept femmes nécessitant une interruption médicale de grossesse ont été recrutées durant notre période d'étude. La rupture prématurée de membrane en était la principale indication.

1. Age :

L'âge moyen des patientes requises dans notre série était de **31 ans**, supérieur à ceux K. Wong et S-Y Cheng qui étaient respectivement de 23,2ans et 18,2ans.

2. Age gestationnel :

L'âge gestationnel de notre population allait de **5 à 34SA** pour une moyenne de **25SA**. La tranche d'âge la plus représentée était celle de **15-24 SA** avec 38 cas soit 66,67% de notre échantillon.

Cette tranche d'âge est proche de celles de Ghorab et El Helw [53] dans leur essai comparant le misoprostol par voie vaginale à une PGF_{2α} dans l'interruption de grossesse au second trimestre, qui était de 16-24SA ; et S-Y Cheng [60] qui était de 12-24SA soit une moyenne de 17SA.

Pour K.S. Wong et al. [61] l'âge gestationnel se situait entre 14-20 SA.

3. Indications :

La rupture prématurée des membranes (36,84%) était la principale indication au sein de notre population suivie des malformations fœtales (33,33%).

Dans deux des études retenues [60,61] les indications n'étaient pas spécifiées. Pour Ghorab et El Helw il s'agissait

essentiellement d'anomalie ou mort fœtale in utéro pour l'ensemble de sa population.

4. Résultats âge gestationnel de 15-24SA (tranche d'âge la plus fréquente dans notre série):

4.1. Dose - Efficacité - Délai d'expulsion

misoprostol:

Pour une dose moyenne de **450µg** de misoprostol administré avec une moyenne de **2,17** tentatives réalisées nous avons obtenu une efficacité de **92,1%** avec délai moyen d'expulsion de **17h25minutes**.

Ghorab et El Helw [59] dans son étude a montré que 200µg de misoprostol intra-cervical administré toutes les huit heures avec un maximum de quatre doses était supérieur à PGF_{2α} dans la prise en charge des ITG. Avec un résultat de 95% d'efficacité valeur largement conforme au nôtre.

200µg de misoprostol était octroyé par voie orale à chaque heure jusqu'à expulsion du produit de conception. Si au bout de douze heures aucune expulsion n'était observée on passait à 400µg par heure toujours per os. L'absence d'obtention d'expulsion au bout de trente-six heures était considérée. Telle était le protocole établi par S-Y Cheng et collaborateurs [60] avec une dose moyenne totale de 2600µg pour une efficacité d'expulsion de 81,3% en vingt-quatre heures.

Le protocole de K. Wong et al. administrant 400µg toutes trois heures avec un maximum de cinq doses, a démontré l'efficacité du misoprostol par rapport au Gemeprostat[®] dans l'interruption thérapeutique de grossesse au second trimestre. Avec une valeur moyenne 1600µg de misoprostol administré pour 80% d'expulsion obtenue dans un délai moyen de 23,6heures.

Nous remarquons que le misoprostol permet d'obtenir un taux d'expulsion considérable (80 à 95%) dans un délai de vingt-heures.

Ces résultats montrent qu'il n'existe pas encore de protocole standard utilisé pour la maturation et l'induction du travail par misoprostol. La préférence pour plusieurs auteurs [59, 61] va à la voie vaginale. Globalement, plus la grossesse est jeune plus la dose utilisée est élevée.

P.W. Ashok et collaborateurs [64] ont mené une des plus grandes séries d'étude utilisant le régime mifépristone-misoprostol dans l'interruption médicale de grossesse au deuxième trimestre, soit un échantillon de 1200 cas d'âge gestationnel compris entre 13- 21 SA. 200mg de mifépristone était administré en premier lieu, suivi 36 à 48heures après par 800µg de misoprostol en intravaginal puis 400µg per os toutes les 3 heures avec un maximum de 4 doses.

97% des femmes avaient avorté en 24 heures dans un délai moyen d'expulsion de 6,6 heures chez les nullipares et de 5,9 heures chez les multipares.

4.2. Effets secondaires et complications :

Plusieurs auteurs rapportent la survenue d'effets secondaires dans leur série. Pour S-Y Cheng la moitié des patientes a présenté une diarrhée ainsi que deux présentant chacun soit des nausées, des vomissements ou une fièvre.

Pour K. Wong le nombre de cas présentant des effets secondaires était plus élevé. Etaient mentionnés des cas de nausées (24,3%), vomissements (20%), vertige (21,4%), fatigue (14,3%), sensibilité des seins (4,3%), diarrhée (24,3%), céphalées (20%), fièvre (50%).

Sur l'ensemble de notre population, tout âge gestationnel confondu, nous avons enregistré **17,54%** des cas présentant des nausées et vomissements. Aucun cas n'avait nécessité de mesure de prise en charge particulière.

Ces résultats montrent que l'apparition des effets secondaires dépend des doses et de la fréquence d'administration du misoprostol. Des doses plus faibles réduiraient davantage ces effets secondaires.

P.W. Ashok rapportent qu'un seul cas avait nécessité une laparotomie pour persistance du saignement et échec des mesures conventionnelles de prise en charge.

4.3. Complément de curetage :

Nous avons réalisé un complément de curetage à seulement **deux** de nos patientes pour saignement important. Contre un cas S-Y Cheng.

Aucune patiente recrutée dans les travaux K. Wong et Ghorab et El Helw n'avait nécessité de complément de curetage.

Mettant ainsi l'accent sur l'efficacité du misoprostol seul dans le management des ITG.

Aussi, 34 soit 7,5% des nullipares et 47 multipares (8,6%) avaient nécessité un complément de curetage dans la série de P.W. Ashok.

5. Le coût :

De **28 centimes d'euros** pour une dose moyenne de 175µg misoprostol administré entre 25-34 SA ; à **72 centimes d'euros** pour la tranche 15-24 SA soit 450µg en moyenne en passant par **48 centimes d'euros** pour 300µg en moyenne pour les cas d'âge gestationnel inférieur à 14 SA ; le coût de notre est de loin inférieur à ceux des auteurs retenus.

Avec 2,56 euros pour K. Wong [61] pour une dose moyenne de 1600µg et une valeur de 4,16 euros pour les travaux de S-Y Cheng [60] pour une dose de 2600µg administrée soit 13 comprimés dosés à 200µg chacun.

La mifépristone non disponible dans plusieurs pays à travers le monde, est vendue en France à près de 76,37euros, la boîte de trois comprimés. Ce qui ramène à 25,46euros un comprimé dosé à 200mg. Le régime utilisant la mifépristone reste ainsi largement onéreux devant celui adoptant le misoprostol seul.

Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de 225 cas.

	<i>Notre série</i> <i>(tranche la plus fréquente)</i>	S-Y Cheng [75]	K. Wong [76]	P.W. Ashok[79]	
				Nullipare	Multipare
Age gestationnel SA (moyenne)	<i>15-24</i>	12-24 (17)	15,5	15,2	15,1
Nombre de cas	38	16	70	455	544
Protocole établi	<i>1cp sublingual+½ cp vaginal</i>	200µg/h P.O. si absence d'expulsion en 12h passer à 400µg/h	400µg/ 3h maximum 5doses	200 mg mifépristone suivi 36-48h après 800µg misoprostol vaginal puis 400µg PO/3h avec maximum de 4 doses en 12h	
Dose moyenne misoprostol (µg)	<i>450</i>	2600	1600µg	-	
Délai moyen d'expulsion (h)	<i>17,25</i>	12	23,6	6,6	5,9
Efficacité en 24h (%)	<i>92,1</i>	81,3%	80%	96,3	97,8

**Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de
225 cas.**

Complément de curetage (%)	5,2(2cas)	6,25 (1cas)	Aucun	34(7,5%)	47(8,6%)
Effets secondaires (%):					
Nausées		2 (12,5)	17 (24,3)		
Vomissement					
Diarrhées		2 (12,5)	14 (20,0)		
Fièvre		8 (50,0)	17 (24,3)		
Douleurs		2 (12,5)	35 (50,0)		
Vertige					
Fatigue				15 (21,4)	
Autres				10 (14,3)	
				17 (19,3)	

cp : comprimé ; P.O.:per os ; h:heure

**Résultats des études retenues utilisant le
misoprostol dans les interruptions thérapeutiques de
grossesse**

II. Déclenchement du travail à terme :

Le déclenchement du travail est la provocation artificielle du travail avant que celui-ci ne commence spontanément, dans le but de faire expulser le produit fœto-placentaire.

Le déclenchement est pratiqué pour des raisons médicales ou obstétricales lorsque le pronostic maternel et/ou fœtal est mis en jeu. Il faut envisager la possibilité d'un déclenchement du travail quand on juge que les avantages d'un accouchement vaginal surpassent les risques du déclenchement pour la mère et le fœtus. D'où l'intérêt de choisir une méthode efficace et sûre.

Les ocytocines n'ont d'effet que sur la production des contractions utérines et non sur l'induction du travail et la maturation cervicale. L'utilisation des prostaglandines est donc indispensable en cas de maturation sur col défavorable (Bishop ≤ 5).

La dinoprostone est une molécule couramment prescrite dans cette indication. Les inconvénients principaux reprochés à la dinoprostone en sont le prix élevé, un stockage nécessitant une température basse jusqu'au moment de l'utilisation, un recours fréquent à l'ocytocine à la suite de la maturation du col, l'hypercinésie utérine et un taux résiduel d'échec au déclenchement. C'est pourquoi depuis quelques années des alternatives ont été proposées représentées essentiellement par l'utilisation du misoprostol.

Le misoprostol est aujourd'hui un concurrent de cette molécule bien que celui-ci n'ait pas d'AMM dans cette indication.

Plusieurs études ont évalué et comparé l'administration du misoprostol par voies vaginale [65], sublinguale [66] et orale par solution titrée [67,68]. Il en ressort que la voie orale entraîne moins d'anomalies de la contractilité, source de souffrance fœtale ; moins d'effets secondaires (nausées, vomissements) et aussi moins de complications (rupture utérine).

1. Age :

Dans notre série l'âge moyen des patientes était de **33 ans**, dans celle de Cheng S.Y [68] l'âge moyen était de 26,8 ans pour une population de 77 femmes.

2. Age gestationnel :

L'âge gestationnel moyen de notre population était de **41SA^{+3j}** relativement proche de celui de Cheng S.Y soit 39SA^{+1j}.

3. Dose de misoprostol :

Nous avons administré une dose moyenne de **190µg** de misoprostol, la majorité de nos patientes à savoir 25,30% (21 cas) avaient reçu la dose de 160µg. Cheng S.Y rapporte une dose moyenne de 206µg administré.

4. Délai d'accouchement :

Dans l'étude menée par Cheng S.Y le délai moyen d'accouchement était de 9,7 heures avec 74% des patientes accouchant en douze heures et 93,5% en vingt-quatre heures.

Nous avons obtenu un délai moyen d'accouchement de **10h45 minutes** dans un intervalle de temps quasiment similaire avec **76%** des femmes ayant accouché en douze et **94%** en vingt-quatre heures.

Nous retrouvons aussi dans de récents travaux menés par Gulshan A.S. et al [65] évaluant, en revanche le misoprostol *versus* dinoprostone par voie vaginale un délai moyen d'accouchement toujours plus court dans le groupe où le misoprostol était administré 11,68 heures par rapport au groupe recevant la dinoprostone soit 15,3heures.

Tous ces résultats montrent que l'utilisation du misoprostol potentialise l'induction du travail et favorise l'accouchement dans un délai de moins 24 heures.

5. Mode d'accouchement :

Notre série avait enregistré **78** cas soit **94%** d'accouchement par voie basse contre **5** cas (**6%**) nécessitant un recours à la voie haute. Résultat superposable à celui de Cheng S.Y, pour qui 96,1% (74 cas) des femmes avaient accouché par voie basse et seuls 3cas avaient nécessité une césarienne.

Nous retrouvons également une supériorité du misoprostol par voie sublinguale vis-à-vis de la prostine[®] (PGE₂) par voie vaginale dans les travaux de M. Manoharan et al [66] avec 72% des femmes recevant le misoprostol accouchant en vingt-quatre

heures contre 67% dans le groupe recevant la prostine[®]. Notons que 30% des femmes recevant une dose (50µg en sub-linguale) de misoprostol avaient accouché en douze heures contre 13% de celles recevant une dose de Prostine[®] soit 1mg.

F. Jouatte et collaborateurs [69] ont évalué la prostine[®] en intraveineuse comparée au misoprostol en intravaginal avec 95% d'accouchement par voie basse dans le groupe recevant le misoprostol contre 55% pour le groupe prostine[®] obtenus en 24 heures.

6. Echec de déclenchement :

Aucun échec de déclenchement n'a été enregistré dans notre série ainsi que celle de Cheng S.Y.

7. Complications :

Deux cas de souffrance fœtale aigue non imputable au misoprostol car s'agissant en effet de cause funiculaire ; ainsi qu'**un** seul cas d'hypercinésie utérine ont été décrits dans notre série.

Cheng S.Y. par contre rapportent sept cas d'hypercinésie utérine sans notion de rupture utérine.

8. Effets secondaires :

Cheng S.Y. rapporte quelques effets secondaires minimes et transitoires à type de nausées (11,7%) ; vomissements (10,4%) ; diarrhée (2,6%) et frissons (1,3%) sans fièvre.

Par contre, nous n'avons pas enregistré d'effets secondaires dans notre série.

Nous notons ainsi que l'apparition des effets secondaires dépend des doses et de la fréquence d'administration du misoprostol. Des doses plus faibles réduiraient davantage ces effets secondaires et les risques d'hyperstimulation utérine.

9. Etat du nouveau-né :

Au sein de l'étude que nous avons menée aussi bien dans celle de Cheng S.Y aucun enfant n'avait un score d'Apgar nécessitant un transfert en unité de soins intensifs et aucun cas de néonatal n'a été noté.

10. Le coût :

Notre opération nous aura valu environ **30 centimes** d'euros pour une dose moyenne de 190µg et **58 centimes** d'euros pour le cas des six patientes ayant reçu une dose de 360µg. Valeur qui reste largement moindre et insignifiante face à la dinoprostone (Prostine®) dont 1 mg est estimé à 48euros et 2 mg à 62euros.

Nous avons montré que l'utilisation du misoprostol dans le déclenchement du travail à terme est le plus souvent couronnée de succès quand on compare son efficacité à celle de la dinoprostone, et ce quelque soit la voie utilisée. Ce bénéfice est obtenu sans augmentation significative du nombre de complication maternelle ou néonatale.

**Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de
225 cas.**

	<i>Notre série</i>	Cheng S.Y[4]	Manoharan et al[2]	F.Jouatte et al[5]		
					Groupe 1	Groupe 2
					Groupe A	Groupe B
% accouchement / VB dans les 24h	94,%	93,5	72	67	95	55
Délai moyen d'accouchement (h)	10h45min	9,7	19,4	20,3	10,2	26,0
Dose moyenne de misoprostol (µg)	190	206	-	-	-	-
Echec de déclenchement	5	0	-	-	2 (4,6%)	20 (45,5%)
Complications graves	0	0	0	0	0	0

Résultats des études utilisant le misoprostol dans le déclenchement du travail à terme

III. Hémorragie de la délivrance :

L'hémorragie de la délivrance, appelée également hémorragie du post-partum est une hémorragie d'origine utérine venant exclusivement de l'aire d'insertion placentaire, survenant dans les vingt-quatre heures qui suivent l'accouchement et d'abondance supérieure à 500 ml.

L'hémorragie de la délivrance est une cause majeure de morbidité et de mortalité maternelle. L'inertie utérine est l'étiologie la plus fréquente, le diagnostic est retenu après exclusion d'une cause traumatique et vérification de la vacuité utérine.

A. Misoprostol dans le traitement de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine:

Nous avons évalué à travers notre étude l'efficacité du misoprostol par voie rectale dans le traitement de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine.

1. Age :

L'âge moyen dans notre série était de **29,5 ans**, âge proche de ceux de Shojai R. ; O'Brien P. et Abdel-Aleem H qui ont rapporté respectivement 28,6 et 28,2 ans. Pour Lokugamage AU [70] rapporte 27,9 et 24,7 ans pour chacun des deux groupes.

2. Evaluation du Misoprostol :

2.1. Protocole Misoprostol :

Notre protocole consistait à administrer en première ligne de l'ocytocine associée à la méthylergométrine puis en deuxième lieu 1000µg de misoprostol en intra-rectal. Deux essais proposent un schéma de traitement similaire [71, 70].

En première ligne de traitement de l'hémorragie du post-partum, l'ocytocine est utilisée seule ou associée à l'ergométrine pour un essai [70]. En deuxième ligne, le misoprostol est administré par voie rectale aux doses de 800 à 1000 µg sous forme de comprimés. En troisième ligne, sont utilisés par voie parentérale la sulprostone [71] ou le carboprost [70]. Un essai propose en première ligne l'utilisation de l'ocytocine associée à la méthylergométrine, en deuxième ligne la diprostone et troisième ligne le misoprostol par voie rectale à 1000 ou 600 µg [72].

L'essai de Lokugamage et al. comporte deux groupes dont l'un étudie l'efficacité de l'association Syntocinon® , Syntométrine® et quatre comprimés placebo et l'autre du misoprostol 800µg administré par voie rectale associé à deux injections intraveineuse et intramusculaire d'une solution placebo pour mimer les injections du premier groupe [73]. Il ne comporte pas de deuxième ou troisième ligne de traitement.

Deux études randomisées menées versus placebo ont utilisé le misoprostol par voie orale et/ou rectale [74, 75]. Leur intérêt était de montrer l'efficacité du misoprostol dans le traitement des hémorragies de la délivrance par voie orale qui a le meilleur profil pharmacocinétique. Les principaux résultats sont présentés dans le **tableau 1** en Annexes.

2.2. Arrêt de saignement et délai de réponse du misoprostol :

Nous avons obtenu dans notre étude un arrêt du saignement dans un délai de **cinq** à **vingt** minutes chez **95,7%** de nos patientes. Nos résultats sont proches de ceux de Lokugamage AU et al [73] qui rapportent une efficacité dans 94 % des cas pour le misoprostol dans un délai inférieur à vingt minutes.

A la dose de 1000µg par voie rectale l'hémorragie du post-partum été stoppée en trois minutes dans 100% des cas sans avoir recours à un autre traitement utérotonique [70]. Et dans un délai inférieur à dix minutes pour Shojai R et al. [71] dans 63,4% des cas. Abdel-Aleem H et al. rapportent un arrêt du saignement obtenu dans un intervalle de trente secondes à trois minutes pour 88,9% des cas.

Dans l'étude de Walraven et al, les pertes sanguines étaient moindres dans le groupe misoprostol versus placebo (16,5 versus 28,4 % pour les pertes > 500mL, 2,5 versus 6,2 % pour

des pertes > 1000mL) [75]. Cependant, les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Dans l'étude anglaise d'Hofmeyr, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes misoprostol et placebo pour les pertes sanguines et le recours à un traitement utérotonique supplémentaire [74]. Cependant sont rapportés 3 hystérectomies et 3 décès dans le groupe misoprostol.

3. Effets indésirables :

9,75% de notre population avaient présenté des effets secondaires minimes. Dans ces études, aucun effet indésirable grave n'a été relevé.

4. Mesures adjuvantes :

Nous avons enregistré 16 cas présentant une anémie dont cinq avaient bénéficié d'une transfusion. Shojai R et al. rapportent sept cas d'anémie et onze dans l'étude d'O'Brien P.

La nécessité d'interventions médicales supplémentaires était significativement moindre dans le groupe traité par misoprostol [73].

5. Coût :

Dans deux études [71, 70] le coût de l'opération était estimé à **1,60 euros** pour cinq comprimés de Cytotec® en intra-rectal ; coût similaire au nôtre.

***Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de
225 cas.***

Pour Lokugamage AU et al quatre comprimés de misoprostol étaient utilisés en intra-rectal soit une valeur de 1,28 euros. Abdel-Aleem H et al. ont administré 600 ou 1000 μ g de misoprostol soit 3 ou 5 comprimés pour des valeurs de 96centimes ou 1,60 euros.

Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de 225 cas.

Auteur [Références]	<i>Notre série</i>	Shojai R et al., 2004 [71]	O'Brien P et al., 1998 [70]23	Abdel-Aleem H et al.[72]0 [25]	Lokugamage AU, 2001 [73]201]	
Lieu	<i>Maroc</i>	<i>France</i>	<i>Royaume-Uni</i>	<i>Egypte</i>	Afrique du Sud	
Durée	<i>15 mois</i>	15 mois	18 mois	8 mois	24 mois	
					Groupe 1	Groupe 2
Nombre de patientes	<i>46</i>	41	14	18	32	32
Age moyen (ans)	<i>29,5</i>	28,8 ±6,4	28,2(20-40)	28,2	27,9	24,7
Voie basse	<i>46/46</i>	28	11	13	29	21
Césarienne	<i>0</i>	13	3	5	3	7
1^{ère} ligne de traitement	<i>Ocytocine 5UI IV Méthylergométrine 0,2 en IM</i>	Ocytocine 35 UI IV	Ocytocine 50 UI IV Ergométrine 1,0 mg IV	Ocytocine 20 UI IV Méthylergométrine 0,4mg IV	Syntométrine 5UI Syntocinon 10UI 4 comprimés Placebo IR	Misoprostol 800µg IR (4cp) Injection d'une solution placebo
2^e ligne de traitement	<i>Misoprostol 1000µg (5cp) en IR</i>	Misoprostol 1000µg (5cp) en IR	Misoprostol 1000µg IR	Dinoprostone		

**Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de
225 cas.**

3^e ligne de traitement	-	Sulprostone IV	Carboprost, voie parentérale	Misoprostol 1 000 mg ou 600 mg IR	
Arrêt HPP avec le misoprostol	44/46 (95,7%)	21/41 (63,4%)	14/14 (100%)	16/18 (88,9%)	
Délai de réponse du misoprostol	5 à 20 minutes	<10 minutes	3 minutes	30 secondes à 3 minutes	< 20minutes < 20minutes
Transfusion	5/46	7/41 (17,1 %)	11/14 (78,6 %)		
Transfert en réanimation	Aucun	5/41 (12,2 %)	2/14 (14,3 %)		

IV : intraveineux IM : intramusculaire IR : intra-rectal

Tableau 1: Résultats des études utilisant le misoprostol par voie rectale dans le traitement de l'hémorragie de la délivrance

B. Misoprostol dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine:

Les ocytociques ont permis une réduction de 40% de l'indice des hémorragies de la délivrance.

Bien qu'elle soit actuellement prescrite par la majorité des auteurs l'ocytocine n'est pas dénuée de risque chez les femmes prééclampsiques, cardiaques ou ayant un travail prolongé en raison de son effet inotrope négatif, antiplaquettaire et antidiurétique. [76, 77]

Récemment certains auteurs ont montré l'efficacité du misoprostol dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance [78, 76]. Il existe actuellement une littérature abondante sur l'apport du misoprostol dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance en cas d'accouchement par voie basse [79, 80-83].

Mentionnons en outre, cette large étude contrôlée multicentrique randomisée en double aveugle, menée sous l'égide de l'OMS dans des hôpitaux en Argentine, Chine, Egypte, Irlande, Nigéria, Afrique du sud, Suisse, Thaïlande et au Vietnam [84]. Cette étude comportait deux groupes recevant immédiatement après la naissance de l'enfant trois comprimés de cytotec® par voie orale plus une injection placebo dans l'un et dans l'autre trois comprimés placebo associé à une injection de 10 UI d'ocytocine en intramusculaire ou intraveineux.

Il ressort clairement de l'analyse de tous ces travaux que l'ocytocine est sans contexte plus efficace que le misoprostol dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance.

Le misoprostol demeure, en revanche, plus efficace qu'un placebo dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance et donc son utilisation pourrait être réservée aux situations d'absence de disponibilité de l'ocytocine et notamment dans les accouchements non médicalement assistés en cas de difficulté aux centres de santé et structures hospitalières comme dans les pays en voie de développement.[79, 80, 81].

Les posologies de 600µg ou 400µg per os utilisées à cet effet paraissent équivalentes en attendant les résultats d'essais prospectifs comparant ces deux doses.

V. Nellore et al. ont démontré que 400µg de misoprostol administré par voie rectale paraît être autant efficace que 125µg de Carbaprost® (PGF_{2α}) en intramusculaire dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance. Mais l'exigence de conditionnement et de stockage du Carbaprost® reste un inconvénient significatif surtout dans les pays à climat chaud.

Le misoprostol n'est pas le meilleur utérotonique à employer en vue d'une délivrance dirigée mais reste un produit utile en l'absence d'ocytocine.

C. Misoprostol une alternative à la Sulprostone dans l'Hémorragie de la délivrance par inertie utérine:

Il n'existe pas aujourd'hui d'étude randomisée ou d'étude cas-contrôle comparant l'utilisation du misoprostol à la sulprostone dans le traitement de l'inertie utérine [85].

Le traitement de première intention de l'hémorragie de la délivrance comporte la réanimation et l'administration d'agents utérotoniques (ocytocine et méthylérgométrine). En cas de persistance de l'hémorragie le traitement de référence actuel de l'inertie est un analogue de la prostaglandine E₂: la sulprostone.

L'échec du traitement médical conduit à une embolisation ou à une ligature des artères hypogastriques et en dernier recours à une hystérectomie.

Le misoprostol (cytotec®) en intrarectal a montré son efficacité remarquable dans le contrôle de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine.

En France, la sulprostone est la prostaglandine la plus utilisée pour le traitement des hémorragies sévères du postpartum.

Sa mise en route doit être précoce dans les quinze à trente minutes après le diagnostic d'hémorragie de la délivrance, pour être efficace et entraîner le moins d'effets secondaires graves.

En pratique il faut diluer une ampoule de 500µg de Nalador® dans 50 ml de sérum physiologique pour pouvoir l'administrer avec un pousse-seringue en intraveineux. Selon l'AMM, la Sulprostone est à perfuser en intraveineuse stricte à la seringue électrique à un débit de 8,3µg/minute de façon à passer une ampoule en une heure. Si besoin, une deuxième ampoule est administrée sur cinq heures, voire une troisième ampoule au maximum sur douze heures.

Toutefois la sulprostone comporte de nombreux inconvénients et exigences d'utilisation :

- Elle a un coût élevé avec une ampoule à 35 euros contre 1,28 à 1,60 euros pour quatre à cinq comprimés

- soit 800 à 1000 μ g de misoprostol utilisés en intra-rectal selon différents protocoles de prise en charge de l'hémorragie de la délivrance.
- elle est actuellement non disponible au Maroc ainsi que dans plusieurs pays en voie de développement, le misoprostol est cependant disponible dans plus de quatre-vingt pays.
 - Le Nalador[®] nécessite une conservation au réfrigérateur tandis que le misoprostol est thermostable et se conserve à température ambiante.
 - L'administration se fait exclusivement par voie intraveineuse à la seringue électrique nécessitant un matériel spécifique. Par contre, le misoprostol est facile d'administration ne nécessitant pas notamment de matériel stérile.
 - Les autres voies d'administration, autres qu'intraveineuse (endométriale), sont contre-indiquées. Contrairement au misoprostol où différentes voies d'administration (rectale, orale et sublinguale) sont utilisées et ont fait leur preuve dans la prise en charge de l'hémorragie de la délivrance.
 - Un surdosage peut induire des accidents cardiovasculaires graves à type de spasmes coronariens.
 - Les contre-indications à l'utilisation du Nalador[®] restent beaucoup plus nombreuses par rapport au misoprostol

pour lequel elles se limitent à l'hypertension artérielle sévère, le glaucome, et l'asthme.

Ainsi, le misoprostol, compte tenu de sa facilité d'utilisation, son action rapide, l'absence d'effet secondaire grave et son faible coût, a une place dans la prise en charge des hémorragies graves de la délivrance par inertie utérine, après échec de l'ocytocine en cas de contre-indication et/ou de non disponibilité de la sulprostone.

IV. Misoprostol en gynécologie :

L'hystéroscopie constitue un outil diagnostique et thérapeutique essentiel et nécessaire dans la prise en charge des pathologies utérines bénignes endocavitaires.

Elle permet d'évaluer la cavité utérine dans le cadre de troubles du cycle ou d'infertilité ; ainsi que la réalisation de biopsies des lésions visualisées, augmentant ainsi la précision des diagnostics.

L'hystéroscopie permet de confirmer les données échographiques ou d'apporter des renseignements complémentaires en cas de négativité de l'échographie.

Elle peut être réalisée en ambulatoire sans anesthésie.

Cependant, dans certaines circonstances, cet examen est parfois douloureux ou impossible à pratiquer sans une dilatation préalable.

L'hystéroscopie opératoire permet un traitement conservateur des lésions intra-utérines responsables des troubles du cycle ou de la fertilité. L'une des difficultés de l'hystéroscopie opératoire est la dilatation cervicale qui parfois est traumatisante, entraînant soit des déchirures cervicales soit des faux trajets.

Le misoprostol ayant une action de dilatation cervicale, est utilisé depuis plusieurs années par de nombreux gynécologues en préparation d'une hystéroscopie diagnostique ou opératoire afin de permettre un passage plus aisé de l'orifice cervical.

N'étant actuellement plus réalisée au sein de la maternité Des orangers et à défaut de pouvoir obtenir et exploiter les dossiers des patientes ayant autrefois bénéficié d'hystéroscopie avec misoprostol en préparation cervicale ; nous avons voulu à travers cette étude faire une revue de la littérature sur l'efficacité du misoprostol administré en préparation avant une hystéroscopie diagnostique, opératoire ainsi que dans la mise en place d'un dispositif intra-utérin.

Nous avons effectué une recherche bibliographique à l'aide du moteur de recherche Sciencedirect®. Nous avons utilisé les mots-clés suivants : « misoprostol » , « hysteroscopy ».

La période étudiée était comprise entre 1999 et 2011.

Nous avons retenu uniquement les études comparatives randomisées comparant le misoprostol à un placebo ainsi

qu'une étude comparant l'efficacité du misoprostol à la dinoprostone en préparation du col avant l'hystérocopie.

Nous avons séparé les articles étudiant l'hystérocopie diagnostique de ceux consacrés à l'hystérocopie opératoire.

1. Misoprostol et hystérocopie diagnostique :

Nous avons sélectionné huit articles [86-93].

L'hystérocopie utilisée était un hystérocopie rigide de 4 [91, 92] ou 5,5 mm [87]. Dans une étude une dilatation cervicale jusqu'à 9 mm était effectuée [88]. Dans trois études, le type d'hystérocopie n'était pas précisé [86, 89, 90,93].

Dans une seule étude il s'agissait uniquement de patientes ménopausées [86] ; une seule étude comprenait à la fois des patientes préménopausées et ménopausées [88] et dans l'ensemble des études restantes les populations étaient composées essentiellement de patientes préménopausées.

Dans deux études, le misoprostol était administré en sublingual à la dose de 100µg douze heures avant l'intervention [90] et 200µg deux heures avant l'hystérocopie [87]. Dans cinq le misoprostol était administré par voie vaginale aux doses de 200µg ou 400µg. Dans une étude comparant l'administration du misoprostol par voie vaginale et orale avant hystérocopie le misoprostol était administré par voie vaginale à un groupe la dose de 200µg en douze d'intervalle en commençant

vingt-quatre heures avant l'hystérocopie et 200µg toutes les huit heures soit 600µg vingt-quatre heures avant.

Dans toutes les études la force nécessaire à la dilatation du col, la durée de la procédure ainsi que les effets secondaires du misoprostol ont été évalués. La douleur été évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA).

Sordia-Hernandez et al. [92]; Akmal El-Mazny et al [91] ainsi que Wadell et al. [88] ont rapporté que l'utilisation du misoprostol par voie vaginale a facilité de façon significative le déroulement de l'hystérocopie : le temps de procédure était plus court avec diminution de la douleur et de la force nécessaire à la dilation du col dans le groupe recevant le misoprostol par rapport au groupe contrôle. Les effets secondaires liés au Misoprostol (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée fièvre et frissons) été peu fréquents, mineurs et transitoires et aucune complication n'a été signalée.

Da Costa et al. [86] a également constaté que 200µg de misoprostol par voie vaginale réduit la sévérité de la douleur au cours de l'hystérocopie diagnostique chez les femmes ménopausées. Mulayim et al. [87] la durée de dilatation du col était plus courte par rapport au groupe recevant le placebo.

Dans deux études [90,93] le misoprostol ne faciliterait pas la dilation cervicale avant l'hystérocopie bien qu'il ait permis

de réduire le score de la douleur selon Singh et al. Valente et al. [4] rapporte que 400µg de misoprostol induit des saignements empêchant ainsi la réalisation de l'hystérocopie chez les femmes en âge de procréer.

Le bénéfice du misoprostol a été mis en évidence dans plus de la moitié des études sélectionnées. Cependant, il semble peu intéressant d'effectuer une maturation cervicale par misoprostol avant une hystérocopie diagnostique si l'on dispose d'un hystérocopie de faible diamètre.

2. Misoprostol et hystérocopie opératoire :

Nous avons sélectionné neuf articles [94-102].

Dans cinq études la population se composait uniquement de femmes préménopausées [94, 97, 100, 101,102], uniquement ménopausées dans une [96], et dans quatre il s'agissait à la fois de femmes préménopausées et ménopausées [95, 98, 99].

Les voies d'administration du misoprostol étaient orale pour une étude [95], vaginale dans sept [94, 96-99, 101, 102] et dans une étude le misoprostol était administré à la fois par voie orale pour un groupe et vaginale dans un autre groupe [100].

Différentes doses de misoprostol ont été utilisées allant de 200µg à 1000µg en fonction des études. Dans le cas de l'administration par voie vaginale dans une étude les patientes avaient reçu 1000µg de misoprostol douze avant le début de

l'hystérocopie dans une les femmes avaient reçu 800µg de misoprostol [96], dans une 400µg [98], et trois autres 200µg [94, 101, 102]. . Les doses de 200µg, 400µg ou 800µg administrées aux femmes dans une étude [97]. Douze heures avant l'hystérocopie opératoire 400µg de misoprostol était administré par voie orale dans un groupe et voie vaginale dans un autre au sein d'une étude [100]. Une seule étude a utilisé 400µg de misoprostol par voie orale en préparation d'hystérocopie opératoire [95].

Notons que dans la majorité des études étaient réalisées sous anesthésie générale.

La facilité de dilatation du col utérin, la durée de la procédure, ainsi que la survenue d'effets secondaires et complications du misoprostol étaient évalués dans toutes les études.

Trois études ont montré que le misoprostol en préparation cervicale a respectivement permis de diminuer la résistance [98] et la nécessité de dilatation cervicales [94,98] et aussi facilité la maturation du col [99].

Preutthipan et al. [101] rapportent que le misoprostol administré par voie vaginale est plus efficace que la dinoprostone en préparation du col chez les femmes nullipares avant hystérocopie opératoire.

Une étude a constaté une diminution du risque de déchirure cervicale [102]. C'est le résultat le plus intéressant en pratique clinique. En effet, ces déchirures peuvent avoir un retentissement obstétrical chez des patientes traitées pour infertilité.

Dans l'étude de Thomas et al. [95], la dilatation cervicale était significativement plus aisée en cas de préparation par misoprostol chez les patientes qui avaient reçu une préparation par analogues de la LHRH.

Dans l'étude de Fernandez et al. [97], il n'a pas été mis en évidence de différence significative. Cependant, dans cette étude, la taille des échantillons était évaluée pour mettre en évidence une différence de 50 % entre misoprostol et placebo. Il est possible que la différence, si elle existe, soit moindre et par conséquent non mise en évidence dans cette étude.

L'efficacité du misoprostol dépend probablement de la voie d'administration, des doses utilisées et du délai d'administration entre la prise et l'hystérocopie opératoire. La cinétique d'absorption du misoprostol est plus intéressante en théorie lorsqu'on utilise la voie vaginale. En effet, le pic de concentration sérique maximal est moins important et plus tardif mais les taux plasmatiques obtenus restent stables et diminuent plus lentement que par voie orale. Ainsi, l'effet du misoprostol persiste plus longtemps et le risque d'effet secondaire est diminué. Aussi, pour Batukan et al [100] la

préparation du col par misoprostol était plus efficace par voie vaginale que par voie orale avant hystérocopie opératoire.

Dans les cinq études qui retrouvaient un bénéfice à utiliser le misoprostol [95, 98, 99, 100,101], le misoprostol était administré dans un cas par voie orale et dans trois cas par voie vaginale. Une seule étude a évalué l'influence des doses utilisées [97]. Il semble que la dose utilisée en intravaginal quatre heures avant l'hystérocopie (entre 200 et 800µg) ne modifie pas l'effet cervical [97].

Les effets indésirables du misoprostol ne doivent pas être négligés. Selon l'heure, la voie et la dose donnée, ces effets secondaires peuvent être gênants et commencer plusieurs heures avant l'hystérocopie.

Cependant pour Fung et al. [96] le misoprostol n'a pas montré son efficacité pour réduire la dilatation cervicale.

La quasi-totalité des études que nous avons sélectionnées retrouve un bénéfice à l'utilisation du misoprostol. On peut toutefois préciser que l'administration du misoprotol doit se faire peu de temps avant l'acte et par voie vaginale si on désire diminuer le risque d'effets secondaires avant l'intervention.

3. Misoprostol et mise en place d'un dispositif intra-utérin :

Utilisé par quelques cent cinquante millions de femmes dans le monde, le dispositif intra-utérin (DIU) est une méthode contraceptive efficace, sûre et peu coûteuse pour une utilisation à longterme.

Les difficultés d'insertion du DIU provoquées par une sténose cervicale sévère, un col immature, un utérus en antéflexion significative ou rétroflexion augmenteraient le risque de perforation ou de création de faux trajets [103]. Forcer la sonde ou des dilatateurs à travers un col sténosé augmenterait encore ces risques.

Les moyens mécaniques pour surmonter ces obstacles anatomiques sont la traction cervicale directe avec une pince de Pozzi et l'utilisation additionnelle d'une sonde ou dilatateur. Ces techniques sont généralement associées à une augmentation de la douleur, l'anxiété, voire d'échec.

L'emploi du misoprostol pour faciliter l'insertion d'un DIU a acquis une grande popularité.

Nos recherches bibliographiques étaient effectuées à l'aide du moteur de recherche PubMed. Nous avons utilisé les mots-clés suivants : "intrauterine device," "prostaglandin," and "misoprostol".

Un résumé des données actuelles publiées concernant l'utilisation du misoprostol dans la mise en place d'un DIU est présentée dans le *tableau 3* en Annexes.

Chaque étude variait selon la voie d'administration, la dose et le délai entre la pose du misoprostol et l'insertion du DIU ; aussi suivant les critères de jugement évalués.

Toutes les études portant sur l'utilisation de prostaglandine pour l'insertion d'un DIU avaient rapporté une augmentation de la douleur et/ou des effets secondaires.

Deux expériences utilisant des prostaglandines (une PGF₂ α et une le misoprostol) en préparation du col ont montré que l'insertion était plus facile dans les groupes mis sous traitement par rapport au groupe contrôle.

Trois autres essais ont rapporté une différence dans la facilité d'insertion du stérilet entre le groupe contrôle et le groupe recevant le misoprostol pour lequel la mise en place était beaucoup plus aisée. [104, 105, 106]

Dans une série de cas où les patientes avaient bénéficié d'une première tentative de pose de DIU ayant échoué, toutes

avaient connu un succès d'insertion après avoir été mises sous misoprostol un jour au préalable [103].

Dans toutes études recensées le misoprostol était utilisé à la dose de 400µg mais suivant une voie et un délai d'administration variables. Ces deux paramètres pourraient contribuer à la survenue d'effets secondaires et de l'action col utérin.

4. Conclusion:

Il semble peu intéressant d'effectuer une maturation cervicale par misoprostol avant une hystérocopie diagnostique si l'on dispose d'un hystéroscope de faible diamètre.

En dépit des résultats bénéfiques retrouvés dans la majorité des études sélectionnées il nous semble cependant difficile de conclure que le misoprostol doit être systématiquement utilisé en préparation d'une hystérocopie opératoire.

De nombreuses autres études seraient nécessaires afin de mieux évaluer l'efficacité, la dose et les effets secondaires du misoprostol pour les patientes ayant des difficultés lors de la mise en place d'un DIU.

Aussi, au regard de notre expérience nous ne saurons suggérer l'emploi du misoprostol en préparation du col en vue d'une mise en place d'un DIU. Il est vrai que le misoprostol faciliterait la dilatation du col permettant ainsi une pose aisée du stérilet mais du fait de son action utérotonique majeure les

contractions utérines ainsi induites entraîneraient une expulsion du DIU, ainsi qu'une gêne à la visibilité lors de la procédure.

Il est également important de rappeler que le misoprostol n'a aucune AMM dans cette indication.

Conclusion

Au terme de notre travail, nous pouvons retenir que le misoprostol est un médicament efficace qui a largement fait ses preuves depuis son introduction au centre national de la santé reproductrice de la maternité Les Orangers.

Il a facilité la prise en charge des patientes nécessitant un déclenchement du travail qu'elle qu'en soit l'indication et le terme ; ainsi que la prise en charge des cas d'hémorragie de la délivrance.

Il s'est révélé très efficace et bien toléré sur le plan materno-fœtal.

D'autre part, contrairement aux autres prostaglandines habituellement utilisées, le misoprostol se distingue par la quasi-absence d'effets secondaires, sa stabilité, sa conservation aisée et son coût modique.

Tout cela fait de ce produit une alternative intéressante et louable pour les pays en voie de développement, à condition toutefois de canaliser son utilisation en milieu hospitalier avec surveillance médicale rigoureuse.

Cependant, malgré de multiples études faites sur le misoprostol, il reste en expérimentation et n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en gynécologie et obstétrique. Son utilisation réclame d'autres études multicentriques comparatives en vue de statuer sur un

protocole standard et permettre sa validation dans le milieu obstétrical.

Recommandation S

Résumé

RESUME

Titre: Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique

Auteur: Zélie Mavie AYA SOMBOCO

Mots clés: Misoprostol - Déclenchement - ITG - Rétention - Hémorragie délivrance.

Objectif : Démontrer l'efficacité, l'innocuité, la tolérance du Misoprostol comparé aux autres prostaglandines couramment utilisées pour le déclenchement avant et à terme, l'hémorragie de la délivrance, et la préparation du col avant l'hystérocopie.

Matériels et méthodes : Etude prospective à propos de 225 cas, conduite sur une période de 15 mois, au sein de la maternité Des orangers. Les critères d'inclusion et d'exclusion de notre population d'étude ainsi que le protocole effectué ont été établis suivant chaque indication. Ont été évalués les paramètres cliniques, gynécologiques, obstétricaux, l'état maternel et fœtal de chaque cas avant et après la pose du Cytotec[®], ainsi que l'efficacité et la survenue d'effets secondaires selon la dose et le délai d'induction.

Résultats : Nous avons obtenu une efficacité excellente allant de 92,40% dans les grossesses arrêtées et rétentions post-abortives ; 95,7% dans l'hémorragie de la délivrance ; 97,37% dans l'interruption thérapeutique de grossesse pour les cas entre 15 et 24SA ; à 100% dans le déclenchement à terme.

Les effets secondaires présentés étaient minimes et transitoires avec 17,54% dans les ITG tout AG confondu et 9,75% dans l'hémorragie de la délivrance.

Aucun cas de mortalité maternelle ou fœtale n'a été enregistré.

Conclusion : Malgré qu'il n'ait point d'AMM pour des indications en gynécologie et obstétrique le misoprostol a largement fait ses preuves dans ce domaine. Nos résultats joints à ceux de la littérature confirment l'excellente efficacité et la bonne tolérance du misoprostol. Le Misoprostol est donc un médicament sûr qui se veut être une alternative intéressante dans la maturation cervicale avant terme, le

déclenchement du travail à terme, la prise en charge des HDD ainsi qu'en préparation du col avant l'hystérocopie.

ABSTRACT

Title: Misoprostol in Gynecology and obstetric

Author: Zélie Mavie AYA SOMBOCO

Keywords: Misoprostol - Induction - Therapeutic abortion - Retention - Partum hemorrhage.

Objective: To demonstrate the efficacy, safety, safety of misoprostol compared to other commonly used prostaglandin for induction before and at term, postpartum hemorrhage, and cervical priming before hysteroscopy.

Materials and Methods: We conducted a prospective study about 225 cases, conducted over a period of 15 months, in the maternity "Des orangers" of Rabat. The criteria for inclusion and exclusion in our study population and the protocol were performed according to established each indication. Parameters were evaluated clinical, gynecological and obstetric, maternal and fetal status of each case before and after the installation of Cytotec[®], and the effectiveness and the occurrence of side effects depending on dose and induction time.

Results: We obtained an excellent effectiveness from 92.40% in pregnancies arrested and retention post-abortion; 95.7% in the postpartum hemorrhage; 97.37% in the therapeutic abortion in cases between 15 and 24 weeks of gestation, 100% in the induction of labor at term.

Side effects were minimal and transient with 17.54% in the therapeutic abortion all gestational age included and 9.75% in the postpartum hemorrhage.

No cases of maternal or fetal mortality were recorded.

Although he has developed a marketing authorization for indications in gynecology and obstetrics misoprostol has proved its worth in this area. Our results together with those of the literature confirm the excellent efficacy and good tolerance of misoprostol. Misoprostol is a safe drug that is meant to be an interesting

***Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de
225 cas.***

alternative in the preterm cervical ripening, induction of labor at term, the management of postpartum hemorrhage as well as cervical priming before hysteroscopy.

ملخص

العنوان: إستعمال الميزوبروستول في طب النساء التوليدي.

من طرف: زيلي مافي أبة سومبوكو

الكلمات الأساسية: ميزوبروستول - تحريض المخاض - الإجهاض العلاجي - الاستبقاء - نزف ما بعد الولادة

الهدف: إثبات فعالية وسلامة الميزوبروستول بالمقارنة مع غيرها من البروستاجلاندين التي تستخدم عادة لتحريض المخاض قبل و بعد الأجل والنزف بعد الولادة وإعداد عنق الرحم قبل تنظير الرحم

المواد والطرق: أجرينا دراسة استطلاعية حول 225 حالة، امتدت فترة 15 شهرا، في مصلحة الليمون للأمومة. تم تنفيذ معايير الإدراج و الإقصاء لعينة الدراسة و كذا البروتوكول المعتمد وفقا لكل مؤشر على حدة. تم تقييم المعايير السريرية، و المعايير المتعلقة بأمراض النساء والتوليد، و وضع الأم والجنين في كل حالة قبل وبعد إدراج ® سايتوتك، كما تم تقييم فعالية و حدوث آثار جانبية اعتمادا على الجرعة والوقت التعريفي.

النتائج: حصلنا على فعالية ممتازة تصل إلى 92.40 % في حالات توقف الحمل و الاستبقاء بعد الإجهاض و 95.7 % في النزف بعد الولادة و 97.37 % في الإجهاض العلاجي في حالات بين 15 و 24 أسبوعا من الحمل، و 100 % في تحريض المخاض . الآثار الجانبية التي وجدت كانت ضئيلة و عابرة مع 17.54 % في حالات الإجهاض العلاجي و 9,75% في حالات النزف ما بعد الولادة.

ولم تسجل حالات وفيات الأمهات أو الجنين.

تراوح متوسط تكلفة دراستنا على جميع المؤشرات ما بين 28 سنتا الى 1.60 يورو.

الخلاصة: على الرغم من أن الميزوبروستول لا يتوفر على ترخيص للبيع في ما يخص أمراض النساء والتوليد؛ إلا انه أثبت جدارته في هذا المجال. نتائجا مع النتائج المتوصل إليها في الدراسات الأخرى، تؤكد نجاعة و سلامة الميزوبروستول.

الميسوبروستول إذن هو دواء آمن ليكون بديلا مهما في إنضاج عنق الرحم قبل الأوان، في تحريض المخاض في الأجل، في النزف بعد الولادة وتحضيرا لعنق الرحم قبل تنظير الرحم.

Annexes

**Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de
225 cas.**

Auteurs	Walraven <i>et al.</i> [26]	Hofmeyr <i>et al.</i> [19]
Lieu	Afrique du Sud	Royaume-Uni
Période	Nov. 2002 – oct. 2003	Janv. 2002 – déc. 2003
Misoprostol	200 µg PO + 400 µg par voie sublinguale	200 µg PO + 400 µg par voie sublinguale + 400 µg IR
Traitement en prévention	Ocytocine 10 UI ou Syntométrine® après la naissance	Ocytocine 10 UI ou Syntométrine® après la naissance
En traitement de HPP	Ocytocine IV	Ocytocine IV et/ou Syntométrine®
Consentement libre et éclairé	Non renseigné	Oui
N groupe misoprostol*	79	117
N groupe placebo**	81	121
Pertes sanguines moyennes après le traitement	325 mL versus 410 mL (placebo)	
Pertes sanguines > 500 mL dans la 1 ^{re} heure suivant le traitement	16,5* versus 28,4%**, RR = 0,58	5,1* versus 9,2 %**, RR = 0,56
Pertes sanguines > 1 000 mL	2,5* versus 6,2 %**, RR = 0,41	0,85* versus 0 %**, RR = NR
Transfusion sanguine	15,2* versus 14,8 %**, RR = 1,02	17* versus 13 %**, RR = 1,31
Traitement utérotonique supplémentaire	3,8* versus 6,2 %**, RR = 0,62	57* versus 56 %**, RR = 1,01
Hystérectomie	0* versus 2,5 %**, RR = NR	2,6* versus 0 %**, RR = NR
Décès	Non renseigné	2,6* versus 0 %**, RR = NR

IV : intraveineuse ; IR : intrarectal ; NR : non renseigné ; PO : *per os* ; RR : risque relatif (> 1 = le facteur de risque augmente le risque absolu du patient, 0 à 1 = effet protecteur du facteur de risque) ; UI : unités internationales.

Tableau 1 : *Etudes de l'efficacité du misoprostol par voie orale et sublinguale dans l'hémorragie de la délivrance.*

Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de 225 cas.

Authors	Year	Sample	Prostaglandin	Outcome measurements	Results
Lauenen et al. [4]	1982	22 women 11 nulliparous 11 multiparous	This study was PGF _{2α} Vaginal insertion 0.5 mg 15(S)-15-PGF _{2α} suppository 1 h prior to insertion	Hegar dilator: largest attempted and then decreased in size until one passed without force Probably provider perception Side effects over 60 min and at IUD insertion by report	Mean increase in dilation, 2.14 mm with prostaglandin No insertions required force perception 18% reported spotting 72% with mild to moderate cramping All eight patients had an IUD successfully inserted
Li et al. [5]	2005	Case series of 8 patients who had failed an IUD insertion attempt	400 mcg of misoprostol given vaginally one day prior to a second IUD insertion attempt	Successful IUD insertion	
Saav et al. [6]	2007	80 nulliparous women	Randomized to 400 mcg misoprostol with 100 mg diclofenac or 100 mg diclofenac only both given sublingually 1 h prior to IUD insertion	Ability to pass 4-mm Hegar dilator without resistance or if additional dilatation required Provider perception of "ease of insertion as easy, moderate or hard" Pain and side effects assessed by patient Ease of insertion based on provider report	IUD insertions in all nulliparous women were easier than expected and were significantly easier with misoprostol administration Patients given misoprostol experienced more side effects from the medication Insertion was judged as "easy" in 91% of the placebo group and 93% of the treatment group
Heikinheimo et al [7]	2010	86 subjects undergoing replacement of levonorgestrel IUS	Randomized to 400 mcg of misoprostol or placebo given sublingually 3 h prior to IUD insertion	Perceived pain by patient report Ease of passage of 4-mm Hegar dilator based on provider report	Most women in the treatment group reported severe pain No difference between groups in cervical dilatation obtained
Scavuzzi et al. ^b	2009	29 nulliparous women	Randomized to receive 400 mcg of misoprostol or placebo vaginally 1 h prior to IUD insertion	Patient report of pain based on VAS Side effects	No difference in patient perception of pain No difference in distribution of side effects Treatment group reported more pain
Schaefer et al. [8]	2010	36 nulliparous women	Randomized to 400 mcg of misoprostol or placebo given buccally 90 min prior to the procedure	100-mm VAS of pain reported by the patient 100-mm VAS of ease reported by the provider	Treatment group reported more pain Provider ease of insertion was no different
Dijkhuizen et al. [9]	2010	199 women 95 nulliparous 104 multiparous	Randomized to 400 mcg of misoprostol or placebo vaginally 3 h prior to IUD insertion	Failed Insertion Incidence of complications Pain scores Presence of side effects	2 failures in treatment group, 1 failure in placebo group Complications were no different between groups Pain scores were not different between groups Side effects were significantly more common in the treatment group

^a The studies were identified by search of PubMed using terms "intrauterine device," "prostaglandin," and "misoprostol" and were current as of December 31, 2010.

^b Scavuzzi AA, Acioly D, Costa A, Melo N, Araujo T, Souza A, Chacon B, editor. Misoprostol prior to insertion of intrauterine device in nullipara: A randomized controlled trial. A pilot study. FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, 2009; Cape Town, South Africa (abstract only).

Tableau 2 : *Etudes publiées sur l'utilisation du Misoprostol dans la mise en place d'un dispositif intra-utérin*

Références

- [1] **Holfmeyr GJ, Gulmezoglu AM.**
Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour in the late pregnancy. (Cochrane review) *In: The Cochrane library, Issue 4, 1999. Oxford: Update software.*
- [2] **Kurzrok R., Lieb C.C.**
Biochemical studies of human semen. II. The action of semen of the human uterus. *Proc. Soc. Exp Biol. Med., 1930. 28, 268-272.*
- [3] **Euler U.S. von.**
On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substance from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin) *J. Physiol (Lond.), 1936, 88, 213-234.*
- [4] **Bergstrom S.**
Isolation, structure and action of the prostaglandins. *In: Bergstrom S., Samuelsson B., Nobel Symposium 2: Prostaglandins, pp.21-30. Stockholm, 1967.*
- [5] **Samuelsson B., Granstrom E., Hamberg M.**
On the mechanism of the biosynthesis of prostaglandins. *In: Bergstrom S., Samuelsson B., Nobel Symposium 2: Prostaglandins, pp. 31- 44, Stockholm, 1967.*

- [6] **Nugteren D.H., Beerthuis R.K., van Dorp D.A.**
Biosynthesis of prostaglandins. In : Bergstrom S., Samuelsson B., *Nobel Symposium 2 : Prostaglandins*, pp 45-50 . Stockholm, 1967.
- [7] **Samuelsson B., Granstrom E., Green K., Hamberg M.**
Metabolism of prostaglandins. *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 1971, 180, 138-163.
- [8] **Moncada S., Flowers R.J., Vane J.R.**
Prostaglandins, prostacyclin and thromboxane A_2 . In: Goodman L.S., Gilman A., *The pharmacological Basis of Therapeutics*, pp. 668-681. New York, Macmillan, 1980.
- [9] **Chan W.Y., Yusoff Dawood M.**
Prostaglandin levels in menstrual fluid of non-dysmenorrheic and of dysmenorrheic subjects with or without oral contraceptive or ibuprofen therapy. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.*, 1980, 8, 1487-1493.
- [10] **Hamberg M.**
Quantitative studies on prostaglandin synthesis in man.III. Excretion of the major urinary metabolite of prostaglandins $F_{1\alpha}$ and $F_{2\alpha}$ during pregnancy. *Life Sci.*, 1974, 14, 247-252.
- [11] **Good man R.P., Killam A.P., Brash R.A**

Prostacyclin production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 142, 817-822.

[12] Lewis R.B., Rhulman J.D.

Influence of acetylsalicylic acid , an inhibitor of prostaglandin synthesis on the duration of human gestation and labor. *Lancet* ,1973,2 1159-11-0.

[13] Blake D.A, Niebyl J.R., White R.D., Kumor K.M., Dubin N.H., Courtland Robertson J., Egner P.G.

Treatment of premature labor with indomethacin. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.*, 1980, 8, 1465-1467.

[14] M. Margulies, G. Campós Perez and L.S. Voto,
Misoprostol to induce labour, *Lancet* 339 (1992), p. 64
[letter].

[15] Friedman M.A.

Manufacturer's warning regarding unapproved use of misoprostol.
N.Engl.J.Med.,2001 ; 344:47.

[16] ACOG Committee Opinion N°248.

Response to Searle's drug warning on misoprostol.
Washington (DC):
American College of Obstetricians and Gynecologists,
December 2000.

[17] Zinberg S.

Off label use of misoprostol. October ACOG, 2000; 44:9 [Letter].

[18] Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD.

Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90:88-92.

[19] Foote EF, Lee DR, Karim A, Keane WF, Halstenson CE.

Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995;35:384-9.

**[20] Gemzell-Danielsson K, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong
PYK, Bygdeman M.**

Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynaecol* 1999;93: 275-80.

[21] Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K.

Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod* 2004;19:81-4.

[22] Norman JE, Thong KJ, Baird DT.

Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991;338:1233-6.

[23] Gemzell-Danielsson K, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M.

Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynaecol* 1999;93: 275-80.

[24] El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A.

Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Eng J Med* 1995;332:983-7.

[25] Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SW. Vaginal misoprostol

compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:735-8.
pharmacokinetics in humanmilk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2168-73.

[26] Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD.

Misoprostol administered by epithelial routes. *Obstet Gynaecol* 2006;108:82-90.

[27] El-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A.

Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet* 1994;343:1207-9.

[28] Ngai SW, Tang OS, Lao T, Ho PC, Ma HK.

Oral misoprostol versus placebo for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. *Hum Reprod* 1995; 10:1220-2.

[29] Liggins G.

Cervical ripening as an inflammatory reaction. In: Ellwood D, Anderson A, editors. *The cervical in pregnancy and*

***Utilisation du Misoprostol en gynécologie et obstétrique à propos de
225 cas.***

labor: clinical and Biochemical Investigations. Edinburgh:
Churchill Livingstone; 1981.

[30] Aronsson A, Ulfgren A, Stabi B, Stavreus-Evers A, Gemzell-Danielsson K.

The effect of orally and vaginally administered misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy. *Contraception* 2005; 72:33-9.

[31] Rath W, Theobald P, Kuhnle H, Kuhn W, Hilgers H, Weber L.

Changes in collagen content of the first trimester cervix uteri after treatment with prostaglandin F2 alpha gel. *Arch Gynecol* 1982;231:107-10.

[32] El-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A.

Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet* 1994;343:1207-9.

[33] Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD.

Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.

[34] Crane JM, Healey S.

Use of misoprostol before hysteroscopy: a systemic review. | Obstet Gynecol Can 2006; 28:373-9.

[35] Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, et al.

Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomized controlled trial. Lancet 2006;368:1248-53.

[36] Walraven G, Blum J, Dampha Y, Sowe M, Morison L, Winikoff B, et al.

Misoprostol in the management of the third stage of labour in the home delivery setting in rural Gambia; a randomised controlled trial. BJOG 2005;112:1277-83.

[37] Chong YS, Chua S, El-Refaey H, ChooWL, Chanrachakul B, Tai BC, et al.

Postpartum intrauterine pressure studies of the uterotonic effect of oral misoprostol and intramuscular syntometrine. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:41-7.

[38] Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL.

Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:

[39] el-Refaey H, Templeton A.

Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. *Hum Reprod* 1995;10:475-8.1535-42.

[40] Kotsonis FN, Dodd DC, Regnier B, Kohn FE.

Preclinical toxicology profile of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985;30(11 Suppl): 142S-6S.

[41] [41] Bond GR, Van Zee A.

Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:561-2

[42] [42] Henriques A, Lourenco AV, Ribeirinho A, Ferreira H, Graca LM.

Maternal death related to misoprostol overdose. *Obstet Gynaecol* 2007;109:489-90.

[43] Orioli IM, Castilla EE.

Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:519-23.

[44] Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, et al.

Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998;338:1881-5.

[45] Berland M.

Déclenchement artificiel du travail Encycl Méd chir
(Elsevier, Paris), obstétrique, 5-049-D-28, 1997, 12p .

[46] Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC.

Asherman syndrome - One century later. Fertil Steril 2008;89:759-79.

[47] Beucher G, Beillat T, Dreyfus M.

Prise en charge des fausses couches spontanées du premier trimestre. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003;32:5-21.

[48] Chen BA, Creinin MD.

Contemporary management of early pregnancy failure. Clin Obstet Gynecol 2007;50:67-88.

[49] Graziosi GCM, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW.

Management of early pregnancy loss. Int J Gynecol Obstet 2004;86:337-46.

[50] Neilson JP, Hickey M, Vazquez J.

Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD002253.

[51] Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Gomez Ponce de Leon R, Weeks A, Winikoff B.

Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. Int J Gynecol Obstet 2007;99:S182-5.

[52] Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC.

Misoprostol: pharmacokinetic profiles effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynecol Obstet* 2007;99:S160-7.

[53] T.K Chung et al.

A randomized controlled trial comparing surgical évacuation with conservative management using misoprostol. *Fertil Steril* 71 (1999), p 1054-1059

[54] T.K Chung et al.

Misoprostol in the management of spontaneous abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 102 (1995), p 832-35

[55] Henshaw RC et al.

Medical management of miscarriage : non-surgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion. *BMJ* 306 (1993), p 894-95.

[56] Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA.

A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2001;16:365-9

[57] Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC.

Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation : efficacy and acceptability. Hum Reprod 2000;15:1159-62.

[58] Joseph Taylor, Ayisha Diop, Jennifer Blum, Obed Dolo, Beverly Winikoff :

Oral misoprostol as an alternative to surgical management for incomplete abortion in Ghana. International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume 112, Issue 1, January 2011, Pages 40-44

[59] Ghorab MNM, El Helw BA.

Second-trimester termination of pregnancy by extra-amniotic prostaglandin F2 alfa or endocervical misoprostol. Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77:429-32.

[60] Shi-Yann Cheng, Chao-Song Hsue, Geen-Hour Hwang, Li-Chuan Tsai, Shu-Chen Pei

[Hourly Oral Misoprostol Administration](#) for [Terminating Midtrimester Pregnancies](#): A Pilot Study. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 49, Issue 4, December 2010, Pages 438-441

[61] K.S Wong, C.S.W Ngai, A.Y.K Wong, L.C.H Tang, P.C Ho

[Vaginal Misoprostol compared](#) with [vaginal Gemepro](#)st in [termination](#) of [second trimester pregnancy](#): A randomized trial *Contraception, Volume 58, Issue 4, October 1998, Pages 207-210*

[62] Lynn Borgatta, Nathalie Kapp

Labor induction abortion in the second trimester: Release date February 2011 SFP Guideline 20111 *Contraception, Volume 84, Issue 1, July 2011, Pages 4-18*

[63] Rodolfo Gómez Ponce de León, Deborah A. Wing

Misoprostol for termination of pregnancy with intrauterine fetal demise in the second and third trimester of pregnancy — a systematic review *Contraception, Volume 79, Issue 4, April 2009, Pages 259-271*

[64] Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GMM.

Midtrimester medical termination of pregnancy: a review of 1002 consecutive cases. *Contraception* 2004;69:51-8 (Evidence Grade: III).

[65] Gulshan A. Saeed, Shazia Fakhar, Nadia Nisar, Ali Yawar Alam Misoprostol for term labor induction: A randomized controlled trial. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 50, Issue 1, March 2011, Pages 15-19*

[66] M. Manoharan, R. Wuntakal, A. Anderson, K. Erskine.

Sublingual misoprostol versus prostaglandin E2 for induction of labour - A retrospective study Homerton University Hospital NHS Foundation Trust, 2009

[67] V. Agrawal, S. Agrawal

Titrated misoprostol solution for induction of labor. International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume 107, Supplement 2, October 2009, Pages S98-S99.

[68] Shi-Yann Cheng, Tai-Chang Chen.

Pilot Study of Labor Induction with Titrated oral Misoprostol. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. Volume 45, Issue 3, September 2006, Pages 225-229.

[69] F. Jouatte, D. Subtil, P. Marquis, J.-L. Plennevaux, F. Puech

Medical indications of labor induction: a comparison between intravaginal misoprostol and intravenous dinoprostone. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Vol 29, N° 8 - décembre 2000 p. 763

[70] O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck H.

Rectally administered misoprostol for the Treatment of Postpartum Hemorrhage Unresponsive to Oxytocin and Ergometrine: A Descriptive Study. Obstetr Gynecol 1998;92:212-4.

[71] Shojai R, Desbrière R, Dhifallah S, Courbière B, Ortega D, d'Ercole C et al.

Le misoprostol par voie rectale dans l'hémorragie de la délivrance. Gynecol Obstet Fertil 2004;32:703-7.

[72] Abdel-Aleem H, El-Nashar I, Abdel-Aleem A.

Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol. Int J Gynecol Obstet 2005;72:75-6.

[73] Lokugamage AU.

A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:835-9.

[74] Hofmeyr J.

Misoprostol for treating postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial (ISRCTN72263357). *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:16.

[75] Walraven G.

Misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management : a placebo randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:1014-7.

[76] Lokugamage AU, Paine M, Bassaw-Balroop K, Sullivan KR, El Refaey H, Rodek CH.

Active management of the third stage at stage of misoprostol versus syntocinon. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:411—4.

[77] Acharya G, Al Sammarai MT, Patel N, Al Habib A, Kiserud TA.

Randomized controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra operative blood loss during cesarean section. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:245—50.

[78] Langenbach C.

Misoprostol in preventing postpartum hemorrhage: a meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet* 2006;92:10—8

[79] Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ.

Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD000494.

[80] Patted SS, Goudar SS, NaikVA, Bellad MB, Edlavitch SA, Kodkany

postpartum hemorrhage: Results of a community-based randomized controlled trial in rural India. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;16:1-5.

[81] Derman RJ, Kodkanky BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Belled MB, et al. Oral misoprostol in preventing postpartum hemorrhage in resource-poor communities: a randomized controlled-trial. *Lancet* 2006;368:1748-5.

[82] Bugalho A, Daniel A, Faundes A, Cunha M.

Misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2003;73:1-6.

[83] Bhullar A, Carlan SJ, Hamm J, Lamberty N, White L, Richichi K.

Buccal misoprostol to decrease blood loss after vaginal delivery: A randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2004;104:1282-8.

[84] Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J.

Misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo randomized controlled trial. *British journal of obstetrics and gynaecology* 2004;111: 1014-1017.

[85] B. Goepfert , Y. Thirouard , D. Calaora , G. D'Halluin , F. Nemoz , S. Tete , F. Pierre , G. Magnin
CHU de Poitiers.2004

[86] Da Costa AR, Pinto-Neto AM, Melania A, Paiva LHSC, Scavuzzi A, Schettini J. Use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:67-73.

[87] Mulayim B, Celik N, Onalan G, Bagis T, Zeyneloglu HB.

Sublingual misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2009;92:678-81.

**[88] Wadell G, Desindes S, Takser L, Beauchemin MC,
Bessette P.**

Cervical ripening using vaginal misoprostol before hysteroscopy: a double-blind randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:739-44.

[89] Valente EP, Amorim MMR, Costa AAR, Miranda DV

Vaginal misoprostol prior to diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age: a randomized clinical trial. J Minim Invasive Gynecol 2008;15:452-8.

[90] Mazen B, Al Fozan H, Tulandi T.

A randomized trial of sublingual misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003;10:390-1.

[91] Akmal El-Mazny, M.D., F.I.C.S., and Nermeen Abou-Salem, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt Fertility and Sterility_ 2011

[92] Sordia-Hernandez LH, Rosales-Tristan E, Vazquez-Mendez J, Merino M, Iglesias JL, Garza-Leal JG, et al.

Effectiveness of misoprostol for office hysteroscopy without anesthesia in infertile patients. Fertil Steril 2011;95:759-61.

[93] Singh N, Ghosh B, Naha M, Mittal S.

Vaginal misoprostol for cervical priming prior to diagnostic hysteroscopy-efficacy, safety and patient satisfaction: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:37-40.

[94] Preutthipan S, Herabutya Y.

A randomized controlled trial of vaginal miso-prostol for cervical priming before hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 1999;94:427-30.

[95] Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC.

The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent inoperative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:876-9.

[96] Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC.

A randomised placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmeno-pausal women. *RCOG 2002. BJOG* 2002;109:561-5.

[97] Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, et al.

Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in pre-menopausal women: a double-blind,

placebo-controlled trial with three dose regimens. Hum Reprod 2004;19:1618-21.

[98] Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R.

Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmeno-pausal women. Int J Gynaecol Obstet 2005;91:141-5.

[99] Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E.

Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. BJOG 2008;115. 663-e9.

[100] Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C.

Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril* 2008;89:966-73.

[101] Preutthipan S, Herabutya Y.

A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical priming in nulliparous women before operative hysteroscopy. *Fertil Steril* 2006;86:990-4.

[102] Preutthipan S, Herabutya Y.

Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000;96:890-4.

[103] Li YT, Kuo TC, Kuan LC, Chu YC.

Cervical softening with vaginal misoprostol before intrauterine device insertion. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89:67-8.

[104] Lauersen NH, Kurkulos M, Graves ZR, Leeds L.

A new IUD insertion technique utilizing cervical priming with prostaglandin. *Contraception*1982;26:59-63

**[105] Saav I, Aronsson A, Marions L, Stephansson O,
Gemzell-Danielsson K.**

Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial.

Hum Reprod 2007;22:2647-52.

[106] Heikinheimo O, Inki P, Kunz M, et al.

Double-blind, randomized, placebo-controlled study on the effect of misoprostol on ease of consecutive insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception 2011;81:481-6.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes

قسم

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية
أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضني هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم:

سنة: 2011

**استعمال الميزوبروستول
في طب النساء التوليدي
بصدده 225 حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: زيلي مافي آية سومبوكو
المولدة في: 04 نونبر 1983 بـ (الكونغو)

لتحليل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ميزوبروستول – تحريض المخاض – الإجهاض العلاجي –
الاستلقاء – زريف ما بعد الولادة

تحت اشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء

السيد: شفيق الشرايبي
أستاذ في طب النساء والتوليد
السيد: رشيد براءة
أستاذ في طب النساء والتوليد
السيد: عبد الهادي عبيد فلاحي
أستاذ مبرز في طب النساء والتوليد
السيدة: لطفي البرنوصي
أستاذة مبرزة في طب النساء والتوليد

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°:

**UTILISATION DU MISOPROSTOL
EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE
A PROPOS DE 225 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:

PAR

Mlle. Zélie Mavie AYA SOMBOCO

Née le 04 Novembre 1983 à Brazzaville (Congo)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Misoprostol – Déclenchement – ITG – Rétention – Hémorragie délivrance.

JURY

Mr. C. CHRAIBI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. R. BERRADA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. A. A. FILALI

Professeur Agrégé de Gynécologie Obstétrique

Mme. L. EL BARNOUSSI

Professeur Agrégé de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT &

RAPPORTEUR

JUGES

ANNEE: 2011 N°

UTILISATION DU MISOPROSTOL EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE
A PROPOS DE 225 CAS

Mlle. Zélie Mavie AYA SOMBOCO