

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 23

**INTERET DU CYTOTEC® (MISOPROSTOL)
EN GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Asmaa SAADAOUI
Née le 15 Mai 1988 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Cytotec® (Misoprostol) – Interruption médical de grossesse –
Déclenchement de travail – L'hémorragie post-partum.

JURY

Mr. B. RHRAB
Professeur de Gynécologie Obstétrique
Mr. J. TAOUFIK
Professeur de Chimie Thérapeutique
Mr. M. ANSAR
Professeur de Chimie Organique
et Pharmacie Chimique
Mme. A. LAKHDAR
Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِنَّا فَتَحْنَا لَكَ فَتْحًا مُّبِينًا ﴿١﴾ لِيَغْفِرَ لَكَ اللَّهُ مَا تَقَدَّمَ مِنْ ذَنْبِكَ

وَمَا تَأَخَّرَ وَيُتِمَّ نِعْمَتَهُ عَلَيْكَ وَيَهْدِيَكَ صِرَاطًا مُسْتَقِيمًا ﴿٢﴾

وَيَنْصُرَكَ اللَّهُ نَصْرًا عَزِيمًا ﴿٣﴾

سُورَةُ الْفَتْحِ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur 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 - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
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 :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 13. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. Pr. NAJIM'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 19. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 24. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 39. Pr. ADN AOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

48. Pr. SEDRATI Omar* Dermatologie
 49. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique
 51. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
 52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie
 53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
 54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie
 55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale
 56. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
 57. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
 58. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
 59. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie
 60. Pr. CHANA El Houssaine* Ophtalmologie
 61. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
 62. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
 63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* Chirurgie Générale
 64. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
 65. Pr. OUAALINE Mohammed* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie
 67. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale
 69. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie
 70. Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation
 71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie
 72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
 73. Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
 74. Pr. DAOUDI Rajae Ophtalmologie
 75. Pr. DEHAYNI Mohamed* Gynécologie Obstétrique
 76. Pr. EL HADDOURY Mohamed Anesthésie Réanimation
 77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
 78. Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
 79. Pr. GHAFIR Driss* Médecine Interne
 80. Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
 81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie Obstétrique
 82. Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
 83. Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen Ophtalmologie
 85. Pr. AL BAROUDI Saad Chirurgie Générale

| | |
|---|---|
| 86. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophthalmologie |
| 87. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 88. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 89. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 90. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 93. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 95. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 97. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 98. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 99. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 100. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 101. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 102. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 103. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 104. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 105. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 106. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 107. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 109. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

| | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 110. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 111. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 112. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 113. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 114. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 117. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae | Ophthalmologie |
| 119. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 120. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 121. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 122. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 123. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

| | |
|----------------------------|----------------------|
| 124. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 125. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |

- | | |
|--|--|
| 126. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 127. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 128. Pr. BEDDOUCHE Amokrane* | Urologie |
| 129. Pr. BENAZZOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 130. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 131. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 133. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 135. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 136. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 137. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 139. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophthalmologie |
| 140. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophthalmologie |
| 142. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|--------------------------|
| 144. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 145. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophthalmologie |
| 147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 149. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 150. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 152. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 153. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 154. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 155. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 156. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 158. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 159. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 160. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 161. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 162. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 163. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 164. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |

| | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 166. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 167. Pr. KADDOURI Nouredine | Chirurgie Pédiatrique |
| 168. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 169. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 172. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 173. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 174. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

| | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 176. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 178. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 179. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 180. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 181. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 182. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 183. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 184. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

| | |
|---------------------------|-----------------------|
| 185. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 186. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 187. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

| | |
|---|--------------------------|
| 188. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 189. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 190. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie |
| 191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 193. Pr. CHAOUI Zineb | Ophtalmologie |
| 194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 196. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 198. Pr. EL OTMANY Azzedine | Chirurgie Générale |
| 199. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 200. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 202. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |

204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
 205. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia Neurologie
 208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
 209. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
 210. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
 211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
 212. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
 213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
 214. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
 215. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
 216. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
 217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
 218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 219. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
 220. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
 221. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
 222. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
 223. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
 224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie
 225. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 226. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil Anesthésie-Réanimation
 228. Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
 229. Pr. BELMEKKI Mohammed Ophtalmologie
 230. Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie
 231. Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
 232. Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie
 233. Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
 234. Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
 235. Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie
 236. Pr. BENYOUSSEF Khalil Dermatologie
 237. Pr. BERRADA Rachid Gynécologie Obstétrique
 238. Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie
 239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie
 240. Pr. BOUHOUCHE Rachida Cardiologie
 241. Pr. BOUMDIN El Hassane* Radiologie
 242. Pr. CHAT Latifa Radiologie
 243. Pr. CHELLAOUI Mounia Radiologie

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 244. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 245. Pr. DRISSI Sidi Mourad* | Radiologie |
| 246. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 248. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophthalmologie |
| 250. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 252. Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 253. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 254. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 255. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 256. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 257. Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 258. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 259. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 260. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 261. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 262. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 263. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| 264. Pr. NOUNI Yassine | Urologie |
| 265. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 266. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |

Décembre 2002

| | |
|---|---|
| 268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 269. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 270. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 271. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 272. Pr. BAMOU Youssef* | Biochimie-Chimie |
| 273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 274. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 276. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 277. Pr. BICHA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 278. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 279. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 281. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 282. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 283. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |

286. Pr. HADDOUR Leila
 287. Pr. HAJJI Zakia
 288. Pr. IKEN Ali
 289. Pr. ISMAEL Farid
 290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 291. Pr. KRIOUILE Yamina
 292. Pr. LAGHMARI Mina
 293. Pr. MABROUK Hfid*
 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297. Pr. OUJILAL Abdelilah
 298. Pr. RACHID Khalid *
 299. Pr. RAISS Mohamed
 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301. Pr. RHOU Hakima
 302. Pr. SIAH Samir *
 303. Pr. THIMOU Amal
 304. Pr. ZENTAR Aziz*

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
 306. Pr. AMRANI Mariam
 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311. Pr. BOULAADAS Malik
 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 313. Pr. CHAGAR Belkacem*
 314. Pr. CHERRADI Nadia
 315. Pr. EL FENNI Jamal*
 316. Pr. EL HANCI ZAKI
 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 319. Pr. HACHI Hafid
 320. Pr. JABOUIRIK Fatima
 321. Pr. KARMANE Abdelouahed
 322. Pr. KHABOUZE Samira
 323. Pr. KHARMAZ Mohamed
 324. Pr. LEZREK Mohammed*
 325. Pr. MOUGHIL Said

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 326. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 327. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 328. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 329. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 330. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 331. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 334. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 336. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 337. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 338. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 339. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 340. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 341. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 343. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 347. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 348. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 349. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 350. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 351. Pr. KENDOUCI Mohamed* | Cardiologie |
| 352. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 354. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 355. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 356. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 357. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 358. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| 400. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 401. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 404. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 405. Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |

| | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |
| 434. Pr. DOGHMI Nawal | Cardiologie |
| 435. Pr. ESSAMRI Wafaa | Gastro-entérologie |
| 436. Pr. FELLAT Ibttissam | Cardiologie |
| 437. Pr. FAROUDY Mamoun | Anesthésie Réanimation |
| 438. Pr. GHADOUANE Mohammed* | Urologie |
| 439. Pr. HARMOUCHE Hicham | Médecine Interne |
| 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine | Microbiologie |
| 442. Pr. JROUNDI Laila | Radiologie |
| 443. Pr. KARMOUNI Tariq | Urologie |
| 444. Pr. KILI Amina | Pédiatrie |
| 445. Pr. KISRA Hassan | Psychiatrie |
| 446. Pr. KISRA Mounir | Chirurgie – Pédiatrique |
| 447. Pr. KHARCHAFI Aziz* | Médecine Interne |
| 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader* | Pharmacie Galénique |
| 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine* | Parasitologie |
| 450. Pr. MANSOURI Hamid* | Radiothérapie |
| 451. Pr. NAZIH Naoual | O.R.L |
| 452. Pr. OUANASS Abderrazzak | Psychiatrie |
| 453. Pr. SAFI Soumaya* | Endocrinologie |
| 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra | Psychiatrie |
| 431. Pr. SEFIANI Sana | Anatomie Pathologique |
| 432. Pr. SOUALHI Mouna | Pneumo – Phtisiologie |
| 434. Pr. TELLAL Saïda* | Biochimie |
| 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida | Pneumo – Phtisiologie |

Octobre 2007

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| 436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid | Anesthésie réanimation |
| 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid | Anesthésier réanimation |
| 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar * | Anesthésie réanimation |
| 439. Pr. BAITE Abdelouahed * | Anesthésie réanimation |
| 440. Pr. TOUATI Zakia | Cardiologie |
| 441. Pr. OUZZIF Ezzohra * | Biochimie |
| 442. Pr. BALOUCH Lhousaine * | Biochimie |
| 443. Pr. SELKANE Chakir * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 467. Pr. EL BEKKALI Youssef * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 469. Pr. EL ABSI Mohamed | Chirurgie générale |
| 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader * | Chirurgie générale |
| 471. Pr. ACHOUR Abdessamad * | Chirurgie générale |
| 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq * | Chirurgie générale |

| | |
|-------------------------------|---|
| 450. Pr. GHARIB Nouredine | Chirurgie plastique |
| 451. Pr. TABERKANET Mustafa * | Chirurgie vasculaire périphérique |
| 452. Pr. ISMAILI Nadia | Dermatologie |
| 476. Pr. MASRAR Azlarab | Hématologie biologique |
| 477. Pr. RABHI Monsef * | Médecine interne |
| 478. Pr. MRABET Mustapha * | Médecine préventive santé publique et hygiène |
| 479. Pr. SEKHSOKH Yessine * | Microbiologie |
| 480. Pr. SEFFAR Myriame | Microbiologie |
| 481. Pr. LOUZI Lhoussain * | Microbiologie |
| 459. Pr. MRANI Saad * | Virologie |
| 460. Pr. GANA Rachid | Neuro chirurgie |
| 461. Pr. ICHOU Mohamed * | Oncologie médicale |
| 485. Pr. TACHFOUTI Samira | Ophtalmologie |
| 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine | Ophtalmologie |
| 487. Pr. MELLAL Zakaria | Ophtalmologie |
| 488. Pr. AMMAR Haddou * | ORL |
| 489. Pr. AOUI Sarra | Parasitologie |
| 490. Pr. TLIGUI Houssain | Parasitologie |
| 491. Pr. MOUTAJ Redouane * | Parasitologie |
| 470. Pr. ACHACHI Leila | Pneumo phtisiologie |
| 471. Pr. MARC Karima | Pneumo phtisiologie |
| 494. Pr. BENZIANE Hamid * | Pharmacie clinique |
| 495. Pr. CHERKAOUI Naoual * | Pharmacie galénique |
| 496. Pr. EL OMARI Fatima | Psychiatrie |
| 497. Pr. MAHI Mohamed * | Radiologie |
| 498. Pr. RADOUANE Bouchaib * | Radiologie |
| 499. Pr. KEBDANI Tayeb | Radiothérapie |
| 478. Pr. SIFAT Hassan * | Radiothérapie |
| 479. Pr. HADADI Khalid * | Radiothérapie |
| 480. Pr. ABIDI Khalid | Réanimation médicale |
| 481. Pr. MADANI Naoufel | Réanimation médicale |
| 482. Pr. TANANE Mansour * | Traumatologie orthopédie |
| 483. Pr. AMHAJJI Larbi * | Traumatologie orthopédie |

Décembre 2008

| | |
|------------------------------|------------------------|
| 484. Pr TAHIRI My El Hassan* | Chirurgie Générale |
| 485. Pr ZOUBIR Mohamed* | Anesthésie Réanimation |

Mars 2009

| | |
|-----------------------------|------------------------|
| 486. Pr. BJIJOU Younes | Anatomie |
| 487. Pr. AZENDOUR Hicham * | Anesthésie Réanimation |
| 488. Pr. BELYAMANI Lahcen * | Anesthésie Réanimation |
| 489. Pr. BOUHSAIN Sanae * | Biochimie |
| 490. Pr. OUKERRAJ Latifa | Cardiologie |

| | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 491. Pr. LAMSAOURI Jamal * | Chimie Thérapeutique |
| 492. Pr. MARMADE Lahcen | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 493. Pr. AMAHZOUNE Brahim * | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim * | Chirurgie Générale |
| 495. Pr. BOUNAIM Ahmed * | Chirurgie Générale |
| 496. Pr. EL MALKI Hadj Omar | Chirurgie Générale |
| 497. Pr. MSSROURI Rahal | Chirurgie Générale |
| 498. Pr. CHTATA Hassan Toufik * | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 499. Pr. BOUI Mohammed * | Dermatologie |
| 500. Pr. KABBAJ Nawal | Gastro-entérologie |
| 501. Pr. FATHI Khalid | Gynécologie obstétrique |
| 502. Pr. MESSAOUDI Nezha * | Hématologie biologique |
| 503. Pr. CHAKOUR Mohammed * | Hématologie biologique |
| 504. Pr. DOGHMI Kamal * | Hématologie clinique |
| 505. Pr. ABOUZAHIR Ali * | Médecine interne |
| 506. Pr. ENNIBI Khalid * | Médecine interne |
| 507. Pr. EL OUENNASS Mostapha | Microbiologie |
| 508. Pr. ZOUHAIR Said* | Microbiologie |
| 509. Pr. L'kassimiHachemi* | Microbiologie |
| 510. Pr. AKHADDAR Ali * | Neuro-chirurgie |
| 511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia | Neurologie |
| 512. Pr. AGADR Aomar * | Pédiatrie |
| 513. Pr. KARBOUBI Lamya | Pédiatrie |
| 514. Pr. MESKINI Toufik | Pédiatrie |
| 515. Pr. KABIRI Meryem | Pédiatrie |
| 516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani * | Pneumo-phtisiologie |
| 517. Pr. BASSOU Driss * | Radiologie |
| 518. Pr. ALLALI Nazik | Radiologie |
| 519. Pr. NASSAR Ittimade | Radiologie |
| 520. Pr. HASSIKOU Hasna * | Rhumatologie |
| 521. Pr. AMINE Bouchra | Rhumatologie |
| 522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha * | Traumatologie orthopédique |
| 523. Pr. KADI Said * | Traumatologie orthopédique |

Octobre 2010

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| 524. Pr. AMEZIANE Taoufiq* | Médecine interne |
| 525. Pr. ERRABIH Ikram | Gastro entérologie |
| 526. Pr. MOSADIK Ahlam | Anesthésie Réanimation |
| 527. Pr. ALILOU Mustapha | Anesthésie réanimation |
| 528. Pr. KANOUNI Lamya | Radiothérapie |
| 529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser* | Radiologie |
| 530. Pr. DARBI Abdellatif* | Radiologie |
| 531. Pr. EL HAFIDI Naima | Pédiatrie |
| 532. Pr. MALIH Mohamed* | Pédiatrie |

| | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| 533. Pr. BOUSSIF Mohamed* | Médecine aérologique |
| 534. Pr. EL MAZOUZ Samir | Chirurgie plastique et réparatrice |
| 535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar | Chirurgie pédiatrique |
| 536. Pr. EL SAYEGH Hachem | Urologie |
| 537. Pr. MOUJAHID Mountassir* | Chirurgie générale |
| 538. Pr. BOUAITY Brahim* | ORL |
| 539. Pr. LEZREK Mounir | Ophthalmologie |
| 540. Pr. NAZIH Mouna* | Hématologie |
| 541. Pr. LAMALMI Najat | Anatomie pathologique |
| 542. Pr. ZOUAIDIA Fouad | Anatomie pathologique |
| 543. Pr. BELAGUID Abdelaziz | Physiologie |
| 544. Pr. DAMI Abdellah* | Biochimie chimie |
| 545. Pr. CHADLI Mariama* | Microbiologie |

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

| | |
|--|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naïma | 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 OUAZZANI LallaChadia | 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 | Biotechnologie |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed} | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

الحمد لله رب العالمين مالك الملك ذو الجلال والإكرام له الحمد على
ما أعصر وبما جاد. يا رب لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد ان رضيت
ولك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانتك.

ثم الصلاة والسلام على خير الأنام سيدنا وحبيبنا محمد بن عبد الله
خاتم النبيين والمرسلين صاحب الحوض المورود، واللواء المعقود والمقام
المحمود أشرف من ذكر في الفؤاد، وأجل صلح وهاد، جمع المحامد،
وحاز المكارم، واستولى على القيم، وتفرغ بالمثل، وتميز بالريادة، جليل
القدر، مرفوع الذكر، رشيد الأثر، القائم بالشكر، المحفوظ بالنصر، البريء
من الوزر، المبارك في كل عصر، قريب من القلوب، حبيب إلى النفوس،
رحمة مهداة، ونعمة مسداة صلوات الله وسلامه عليه وآله وصحبه وإخوانه دائماً
أبداً.

لما بعد فاني اهدي عملي المتواضع هذا إلى من حبه عبادة وذكره رقي
المعلم الأول محمد (ص)، من قصة نبوته بدأت بكلمة: {اقرأ}

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
Le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...



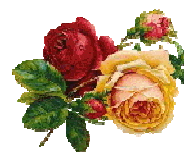
Je dédie cette thèse



A NOTRE PROPHETE MOHAMED

(Que la prière et la paix d'Allah soient sur lui)

*Le premier mettre, meilleur prophète créatures et bien-aimé
Mohammed bine Abdullah sceau des prophètes et messagers, béni dans
tous les siècles, le destin Jalil, la miséricorde est dédié, et grâce prières
d'Allah et la paix soient sur lui et sa famille et ses frères toujours jamais.*





A Mes très chers parents

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert depuis ma naissance, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer mon éducation et mon bien être, de votre tolérance, et de votre bonté exceptionnelle.

J'espère être la fille que vous aviez voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que vous auriez souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Pharmacie je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement.

Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à mes côtés le plus longtemps possible afin que je puisse un jour vous rendre ne serait ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour moi...





A vous mes trois chères frères
KHALID, SMAIL et YOUSSEF

Vous qui m'avez soutenu, chacun à sa façon, durant tant d'années, j'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Que Dieu vous protège, vous comble de bonheur et de réussite et fasse régner entre nous l'amour et l'harmonie les plus parfaits.

A LA MEMOIRE DE MES DEUX GRANDES MERES.

Vous serez toujours parmi nous. Ni la mort ni le temps vous ferons oublier. Que Dieu repose vos âmes en paix,

A LA MEMOIRE DE MON GRAND PERE.

J'aurais tant aimé te connaître. Que Dieu repose ton âme en paix





*A MON GRAND PERE, MES ONCLES, MES TANTES, MES
COUSINS, MES COUSINES, A TOUT LES MEMBRES DE LA
FAMILLE, SAADAOUI ET la FAMILLE MOURID*

*Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, désincérité, et de
considération envers ma personne.*

*Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et
de mon amour.*

*Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi
une source de courage, de conscience et de patience.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et
vous procurer longue vie.*





*A MES COLLEGUES, MES CONFRERES MES CONSEURS,
MES COMPAGNONS D'ETUDES PHARMACEUTIQUES ET
MES AMIS D'ENFANCE*

Pour tous les moments inoubliables qu'on a passé ensemble.

*Aucune expression ne saurait traduire les sentiments que j'ai pour
vous. Votre soutien a été très précieux pour moi.*

*Veillez accepter ce travail comme symbole de mon estime et de ma
reconnaissance.*

*Avec vous j'ai appris beaucoup, que dieu nous rassembles une autre
fois pour l'autre vie éternelle.*



A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

Remerciement



A notre maître et président de thèse

Mr. RHRAB Brahim

Professeur de gynécologie obstétrique

En présidant ce jury, vous me faites un grand honneur.

Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires, ont toujours suscité mon admiration.

J'étais touché par la gentillesse avec laquelle vous m'avez toujours reçu et l'intérêt que vous avez donné à ce travail.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de mon très haute considération et mon profonde gratitude.





A notre maître et rapporteur de thèse

Mr. TAOUFIK Jamal

Professeur de chimie thérapeutique

Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect.

Je tiens à vous adresser mes vifs remerciements pour m'avoir suggéré ce sujet très passionnant.

Je voudrais être digne de la confiance que vous m'avez accordée et vous priez, chère Maître, de trouver ici le témoignage de mon sincère reconnaissance et profonde gratitude





A notre maître et juge de thèse

Mr. ANSAR M'hammed

Professeur de chimie organique et pharmacie chimique

Je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury.

Veillez agréer, cher professeur, l'expression de ma profonde gratitude, mes sincères remerciements et mon grande estime.

Votre sérieux, vos compétences et vos qualités humaines et intellectuelles n'ont cessé de suscité ma grande admiration.

Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous exprimer ma gratitude et mon profond respect.





A notre maître et juge de thèse

Mme. LAKHDAR Amina

Professeur de gynécologie obstétrique

C'est un réel plaisir et un honneur pour moi de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse.

En dépit de vos nombreuses occupations vous avez accepté de venir juger ce travail.

Veillez trouver, cher maître, l'expression de mon très haute considération et mon profonde gratitude.



Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| Première partie: Prostaglandines | 3 |
| I. Prostaglandines naturelles : | 4 |
| I.1 La découverte des prostaglandines : | 5 |
| I.2 Biochimie et biosynthèse :..... | 5 |
| I.3 Propriétés physiologiques et pharmacologiques :..... | 9 |
| I.3.1 Action sur la contractilité musculaire :..... | 9 |
| I.3.2 Action cardiovasculaire et rénale :..... | 10 |
| I.3.3 Action sur les plaquettes sanguines :..... | 11 |
| I.3.4 Action sur le système gastrique : | 11 |
| I.3.5 Action sur le système nerveux central :..... | 12 |
| I.3.6 Action sur la croissance cellulaire :..... | 12 |
| I.4 Mécanisme d'action et sites récepteurs : | 12 |
| II. Prostaglandines de synthèse CYTOTEC®(Misoprostol)..... | 14 |
| II.1 Historique : | 14 |
| II.2 Formes et présentation : | 15 |
| II.3 Structure moléculaire : | 17 |
| II.4 Mécanisme d'action :..... | 18 |
| II.5 Indications :..... | 19 |
| II.6 Contre indications :..... | 19 |
| II.7 Effets indésirables :..... | 20 |
| II.8 Voies d'administration : | 20 |
| II.9 Pharmacocinétique : | 21 |

| | |
|--|-----------|
| Deuxième partie: Cytotec® dans l'interruption médicale de grossesse et le déclenchement du travail..... | 24 |
| I. Interruption médicale de grossesse. | 25 |
| I.1 Motif de proposition de l'interruption médicale de grossesse | 26 |
| I.1.1 Indications d'interruption médicale de grossesse pour pathologie maternelle [28] : | 26 |
| I.1.2 Indication d'interruption médicale de grossesse pour pathologie foetale | 26 |
| I.2 Modalités d'Interruption de grossesse : | 27 |
| I.2.1 Méthodes mécaniques : | 27 |
| I.2.2 Méthodes médicamenteuses : | 27 |
| I.2.2.1 Préparation cervicale : | 27 |
| I.2.2.1.1 La mifépristone : RU486 ou Mifégyne..... | 28 |
| I.2.2.1.2 Les lamineaires et dilpans : | 29 |
| I.2.2.2 L'induction du travail : | 29 |
| I.2.2.2.1 L'Ocytocine : Syntocinon®..... | 30 |
| I.2.2.2.2 Les prostaglandines de synthèse : | 31 |
| I.2.2.2.2.1 La Sulprostone : | 32 |
| I.2.2.2.2.2 Le Gemeprostat : | 33 |
| I.2.2.2.2.3 Le Misoprostol : | 33 |
| - Misoprostol versus Ocytocine : | 34 |
| - Misoprostol versus Gemeprostat : | 35 |
| - Misoprostol versus Sulprostone : | 35 |
| I.2.2.2.3 Le Misoprostol : | 33 |
| - Misoprostol versus Ocytocine : | 34 |
| - Misoprostol versus Gemeprostat : | 35 |
| - Misoprostol versus Sulprostone : | 35 |
| I.3 Cadre légal de l'interruption médicale de la grossesse : | 36 |
| II. Le déclenchement du travail : | 39 |
| II.1 Déclenchement spontané du travail : | 39 |
| II.1.1 Activité contractile du myomètre : | 40 |
| II.1.2 Activation de la cellule myométriale : | 40 |
| II.1.3 Propagation du potentiel d'action : | 41 |

| | |
|--|-----------|
| II.1.4 Modification du col utérin : | 41 |
| II.2 Déclenchement artificiel du travail : | 42 |
| - Indications : | 42 |
| - Contre-indications : | 43 |
| II.2.1 Déclenchement mécanique du travail : | 44 |
| II.2.1.1 Sonde de Foley : | 44 |
| II.2.1.2 Laminaires : | 45 |
| II.2.2 Déclenchement médicamenteux du travail : | 45 |
| II.2.2.1 Ocytocine : | 45 |
| II.2.2.2 Les prostaglandines E2 : | 46 |
| II.2.2.3 Misoprostol : | 46 |
| II.2.2.3.1 Misoprostol par voie vaginale versus un placebo : | 47 |
| II.2.2.3.2 Misoprostol par voie vaginale versus Prostaglandine E2 : | 47 |
| II.2.2.3.3 Misoprostol par voie vaginale versus Ocytocine. | 50 |
| II.2.2.3.4 Misoprostol par voie vaginale versus méthodes mécaniques : | 50 |
| II.2.2.3.5 Comparaison de différents dosages : | 50 |
| II.2.2.3.6 Misoprostol par voie orale versus placebo : | 51 |
| II.2.2.3.7 Misoprostol par voie orale versus Prostaglandine E2 : | 52 |
| II.2.2.3.8 Misoprostol par voie orale versus Ocytocine : | 52 |
| Troisième partie : Cytotec® dans le traitement préventif et curatif de l'hémorragie du post-partum. | 54 |
| I. Hémorragie du post-partum : | 57 |
| I.1 Physiologie de la délivrance normale : | 57 |
| I.1.1 Décollement placentaire : | 57 |
| I.1.2 Expulsion du placenta : | 57 |
| I.1.3 Hémostase utérine : | 58 |
| I.1.3.1 Facteur musculaire : | 58 |
| I.1.3.2 Facteur vasculaire : | 58 |

| | |
|--|-----------|
| I.1.3.3 Facteur hémostatique : | 58 |
| I.2 Les facteurs de risque : | 59 |
| I.2.1 Les facteurs de risque repérables avant l'accouchement : | 59 |
| I.2.2 Les facteurs de risque au cours du travail : | 59 |
| I.3 Les étiologies : | 59 |
| I.3.1 Atonie utérine : | 60 |
| I.3.3 Anomalies de l'insertion placentaire : | 61 |
| I.3.4 Troubles constitutionnels ou acquis de l'hémostase : | 61 |
| I.3.5 Les thrombus pelviens et génitaux : | 62 |
| I.3.6 Rétention placentaire : | 62 |
| II. Prévention de l'hémorragie du post-partum : | 63 |
| II.1 Prévention anténatale : | 63 |
| II.2 Prise en charge de la 3ème phase du travail : | 63 |
| II.3 Prise en charge active : | 63 |
| II.3.1 Les agents utérotoniques : | 64 |
| II.3.1.1 L'Ocytocine : | 64 |
| II.3.1.2 Dérivés de l'ergot de seigle : | 65 |
| II.3.1.3 Misoprostol : | 67 |
| - Comparaison du Misoprostol avec les autres utérotoniques : | 67 |
| III.1 Ocytocine : | 72 |
| III.2 Dérivés de l'ergot de seigle : | 72 |
| III.3 Prostaglandines : | 73 |
| III.3.1 Sulprostone : | 73 |
| III.3.2 Misoprostol : | 74 |
| Quatrième partie : efficacité testée au Maroc | 80 |
| Conclusion | 82 |
| Résumé | |
| Références bibliographiques | |

Liste des figures

| | | |
|-------------------------|--|----|
| <u>Figures1</u> | : Formation des Eicosanoïdes | 4 |
| <u>Figure 2</u> | : Acide prostanoïque | 6 |
| <u>Figure 3</u> | : Schéma représentant les différentes étapes de la biosynthèse des prostaglandines | 8 |
| <u>Figure 4</u> | : Pays autorisant l'utilisation du Misoprostol | 15 |
| <u>Figure 5</u> | : Des comprimés de Cytotec® | 16 |
| <u>Figure 6</u> | : L'étui du Cytotec® | 16 |
| <u>Figure 7</u> | : Structure du Misoprostol | 17 |
| <u>Figure 8</u> | : Augmentation de la concentration intracellulaire du Calcium sous l'effet des Prostaglandines | 18 |
| <u>Figure 9</u> | : Concentration moyenne de l'acide du Misoprostol en fonction du temps | 23 |
| <u>Figure 10</u> | : Structure chimique de la Mifépristone | 28 |
| <u>Figure11</u> | : Structure chimique de l'Ocytocine | 30 |
| <u>Figure 12</u> | : Structure chimique de la Sulprostone | 32 |
| <u>Figure 13</u> | : Structure chimique du Gemeprost | 33 |
| <u>Figure 14</u> | : Schématisation de la voie d'activation du complexe calmoduline-calcium | 40 |

| | | |
|-------------------------|--|----|
| <u>Figure 15</u> | : Interaction actine-myosine | 41 |
| <u>Figure16</u> | : Différentes Sondes de Foley | 45 |
| <u>Figure 17</u> | : Taux de mortalité maternelle par pays | 55 |
| <u>Figure 18</u> | : Diagramme montrant les principales causes de l'hémorragie du post-partum | 60 |
| <u>Figure 19</u> | : Structure chimique de l'Ergométrine | 65 |

Liste des tableaux

| | | |
|---------------------------|---|----|
| <u>Tableau I</u> | : Les trois essais de Wing comparant le Misoprostol à la Dinoprostone vaginale | 48 |
| <u>Tableau II</u> | : Les trois essais randomisés comparant 25µg/4h de Misoprostol vaginal à la Dinoprostone vaginale | 49 |
| <u>Tableau III</u> | : Etudes comparatives de l'Ocytocine et du Misoprostol | 68 |
| <u>Tableau IV</u> | : Etudes comparatives du Misoprostol et l'Ocytocine | 69 |
| <u>Tableau V</u> | : Etudes comparatives du Misoprostol et l'Ocytocine | 70 |
| <u>Tableau VI</u> | : Résultats des études utilisant le Misoprostol par voie rectale dans le traitement des HPP | 75 |
| <u>Tableau VII</u> | : Résultats des études utilisant le Misoprostol par voie rectal dans le traitement des HPP | 79 |

Liste des Abréviations

| | |
|--------------|---|
| ACOG | : American College of Obstetricians and Gynecologists. |
| AMP | : Adénosine Monophosphate Cyclique. |
| CDM | : Code de Déontologie Médical. |
| CDPMF | : Centre de Diagnostic Périnatal et de Médecine Fœtale. |
| COX | : Cyclo-oxygénases. |
| CPDPN | : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal. |
| HPP | : Hémorragie Post-Partum. |
| IC | : Intervalle de Confiance. |
| IMG | : Interruption Médicale de la Grossesse. |
| IV | : Intra-Veineuse. |
| IM | : Intra-Musculaire |
| IVG | : Interruption Volontaire de Grossesse. |
| MFIU | : Mort Fœtale in Utero. |
| PG | : Prostaglandines. |
| RCF | : Rythme Cardiaque Fœtal. |
| RR | : Risque Relatif. |
| SA | : Semaine d'Aménorrhée. |
| TX | : Thromboxanes. |



Introduction



Le Misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1, qui a été enregistré dans de nombreux pays, au cours de la deuxième moitié des années quatre-vingts du vingtième siècle, sous le nom de spécialité de Cytotec®, pour le traitement des ulcères gastroduodénaux, en particulier ceux causées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que le Cytotec®, n'ait pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en gynécologie-obstétrique, il est largement utilisé comme moyen pour induire l'avortement, l'interruption médicale de grossesse, le déclenchement du travail, ainsi que la prévention et le traitement de l'hémorragie post-partum, grâce à sa capacité d'induire la contraction de l'utérus.

Son potentiel est particulièrement prometteur dans les pays en voie de développement où la mortalité maternelle est élevée et son faible coût et sa facilité d'utilisation sont très intéressants.

Cette molécule a suscité l'engouement des obstétriciens en raison de la multiplicité de ses voies d'administration (orale, vaginale, rectale et récemment sublinguale), de la possibilité de moduler le dosage du fait qu'il s'agit de comprimés sécables dosés à 200µg, de sa conservation facile ne nécessitant pas de conditions particulières mais surtout de son coût modique de 158 Dirhams (prix hospitalier) pour un étui de 60 comprimés.

L'objectif de notre travail bibliographique est d relever l'intérêt du Cytotec® en gynécologie obstétrique en le comparant à d'autres médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché dans ce domaine notamment dans :

- L'interruption médicale de grossesse,
- Le déclenchement du travail,
- La prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum.



*Première partie:
Prostaglandines.*



I. Prostaglandines naturelles :

Les prostaglandines sont des substances lipidiques dérivées d'acides gras poly-insaturés, que l'on trouve dans les tissus animaux. Produites localement, elles ont un rôle biochimique fondamental comme médiateurs des fonctions cellulaires, et les altérations de leur production entraînent des troubles pathologiques graves. [1]

Les prostaglandines, de même que les thromboxanes, les leucotriènes et les lipoxines, appartiennent à la famille des eicosanoïdes (fig. 1) ; elles dérivent, pour les plus importantes d'entre elles, de l'acide arachidonique [1].

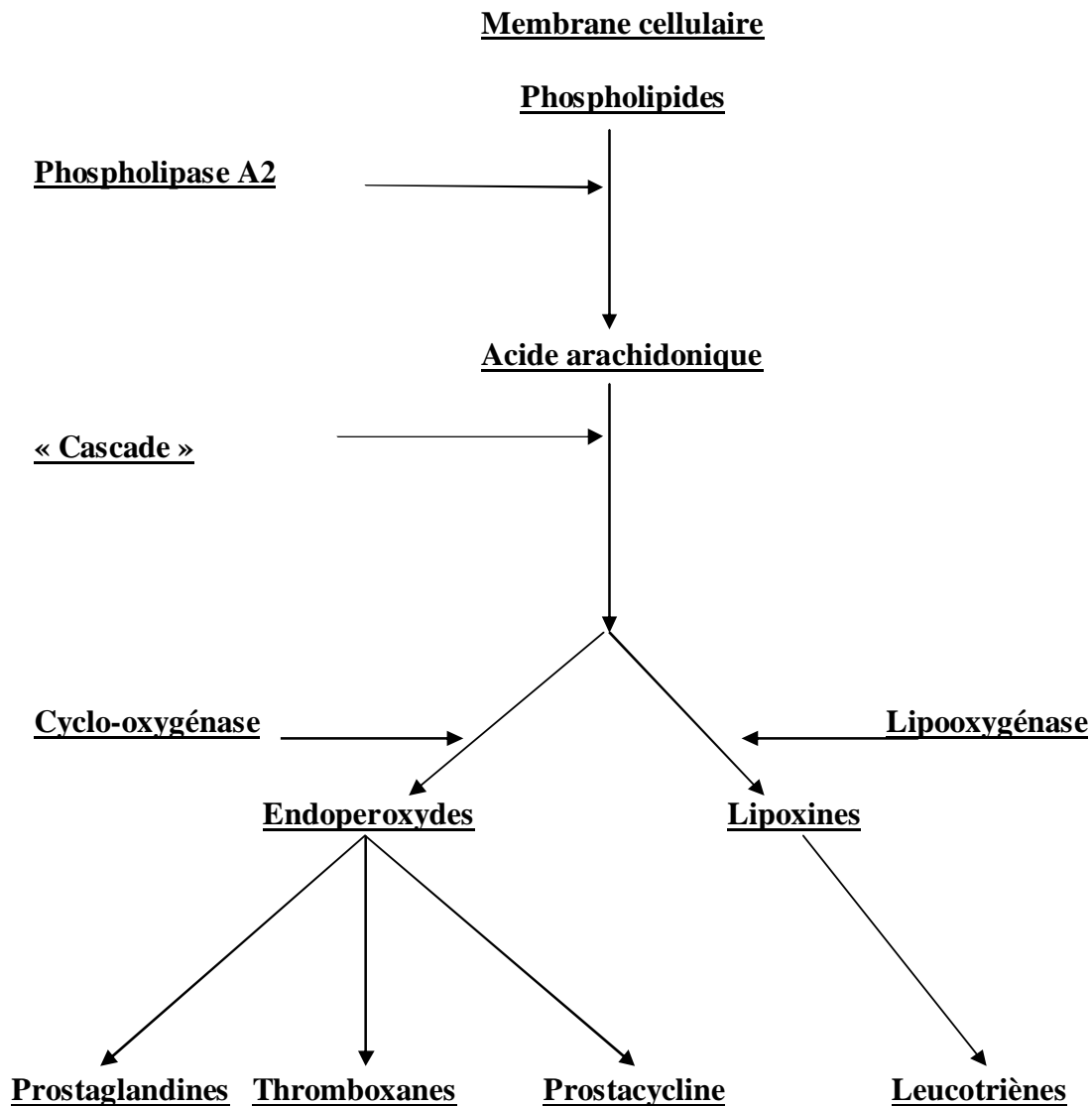


Figure 1 [2] : Formation des Eicosanoïdes.

I.1 La découverte des prostaglandines :

Tout a commencé dans les années 1930 lorsque R. Kuzrok et C. Lieb décrivent les actions du sperme humain fraîchement émis qui, instillé dans l'utérus ou appliqué sur des fibres utérines isolées, provoque tantôt de fortes contractions, tantôt une complète relaxation. En 1933 et 1934, M. W. Goldblatt en Grande-Bretagne et U. S. Von Euler en Suède reprirent l'étude de la stimulation du muscle lisse par des extraits du fluide séminal, et Euler montra, en 1935, que cette activité biologique était due à un lipide acide qu'il appela prostaglandine, improprement d'ailleurs, puisque cette dernière est produite dans les vésicules séminales et non dans la prostate comme cela fut montré en 1959 par R. Eliasson ; néanmoins, le nom déjà populaire subsista. [1]

Puis, pendant une vingtaine d'années, aucun autre progrès n'a été enregistré, à cause de la faible production des prostaglandines par l'organisme et leur rapide destruction, il fallut attendre les progrès des techniques de séparations et d'analyses telles que la chromatographie et la spectrographie de masse pour pouvoir identifier un grand nombre des prostaglandines. La première étape fut l'isolement par S. Bergström et J. Sjövall, dès 1957 et 1960, de deux prostaglandines, qu'ils appelèrent F et E, puis, en 1962, la détermination de leurs structures. Depuis cette date, une vingtaine de prostaglandines différentes ont été isolées. [1]

I.2 Biochimie et biosynthèse :

Les prostaglandines sont des acides gras polyinsaturés et polyoxygénés dont le squelette possède vingt atomes de carbone (C 20), qu'on peut rattacher à une même structure de base appelée acide prostanoïque. Celle-ci est composée d'un noyau cyclopentanique et de deux chaînes contiguës, l'une acide à sept carbones, et l'autre aliphatique à huit carbones, la numérotation se fait à partir du carbone portant la fonction acide (fig. 2). [1]

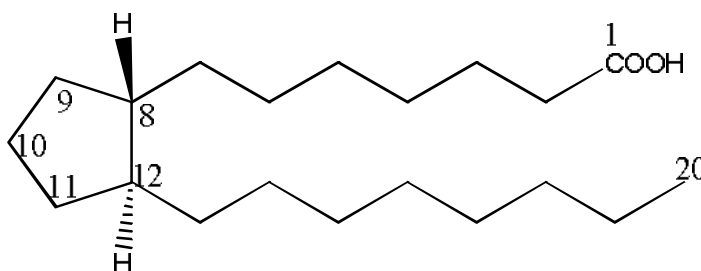


Figure 2 [3]: Acide prostanoïque

La nature de l'acide gras et le nombre de doubles liaisons permettent de distinguer plusieurs classes et sous classes des prostaglandines. Les différentes classes sont désignées par des lettres en majuscule et le nombre de double liaison est déterminé par l'adjonction des chiffres 1,2 ou 3. Ainsi les études ont mis en évidence 20 variétés réparties en 9 classes nommées de A à I selon leur structure. [3]

La biosynthèse des prostaglandines est ubiquitaire. Elle peut avoir lieu dans toutes les cellules de l'organisme. La voie de synthèse la mieux connue est celle dérivant de l'acide arachidonique qui est un acide gras formé à partir des phospholipides des membranes cellulaires. En effet, la biosynthèse des prostaglandines peut être divisée en trois étapes essentielles. La première étape implique la mobilisation de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires par l'action de la phospholipase A2. La deuxième étape se traduit par la conversion de l'acide arachidonique libre en prostaglandines intermédiaires; notamment la prostaglandine G2 rapidement réduite en prostaglandine H2, dans des réactions catalysées par les cyclo-oxygénases. Finalement, ces prostanoides donnent naissance aux prostaglandines, aux prostacyclines (prostaglandine I2) et aux tromboxanes A2 par des enzymes spécifiques (fig. 3) [4]. Les prostaglandines E2 et les prostaglandines F2 α jouent un rôle important dans la parturition humaine. Elles sont produites par les membranes fœtales et autres tissus intrautérins, et leur taux est élevé dans le liquide amniotique à terme, mais aussi en travail.

Les cyclooxygénases (Cox) existent sous trois isoformes ; Cox-1, Cox-2 et Cox-3. Cependant, les études ont démontré que la Cox-2 joue un rôle plus important dans l'initiation de la parturition humaine que la Cox-1 [5]

Cette biosynthèse des prostaglandines est sensible aux différentes classes d'inhibiteurs, antioxydants, analgésiques et anti-inflammatoires (aspirine, indométacine, etc.) qui inhibent certaines des enzymes impliquées (cyclooxygénase, prostacycline-synthétase), c'est l'un des mécanismes d'action de ces médicaments. [1]

Le métabolisme des prostaglandines est caractérisé par sa rapidité et a déjà lieu au niveau du site de biosynthèse. De plus, si une partie des prostaglandines passe dans la circulation générale, elles sont métabolisées très rapidement dans le poumon et le foie (demi-vie de l'ordre de la minute après injection intraveineuse) ; elles ne constituent donc pas des substances circulantes. Le premier stade du métabolisme est l'oxydation de l'alcool en C 15 par une déshydrogénase spécifique (15-PGDH) qui fait perdre pratiquement toute l'activité biologique de la molécule. [3]

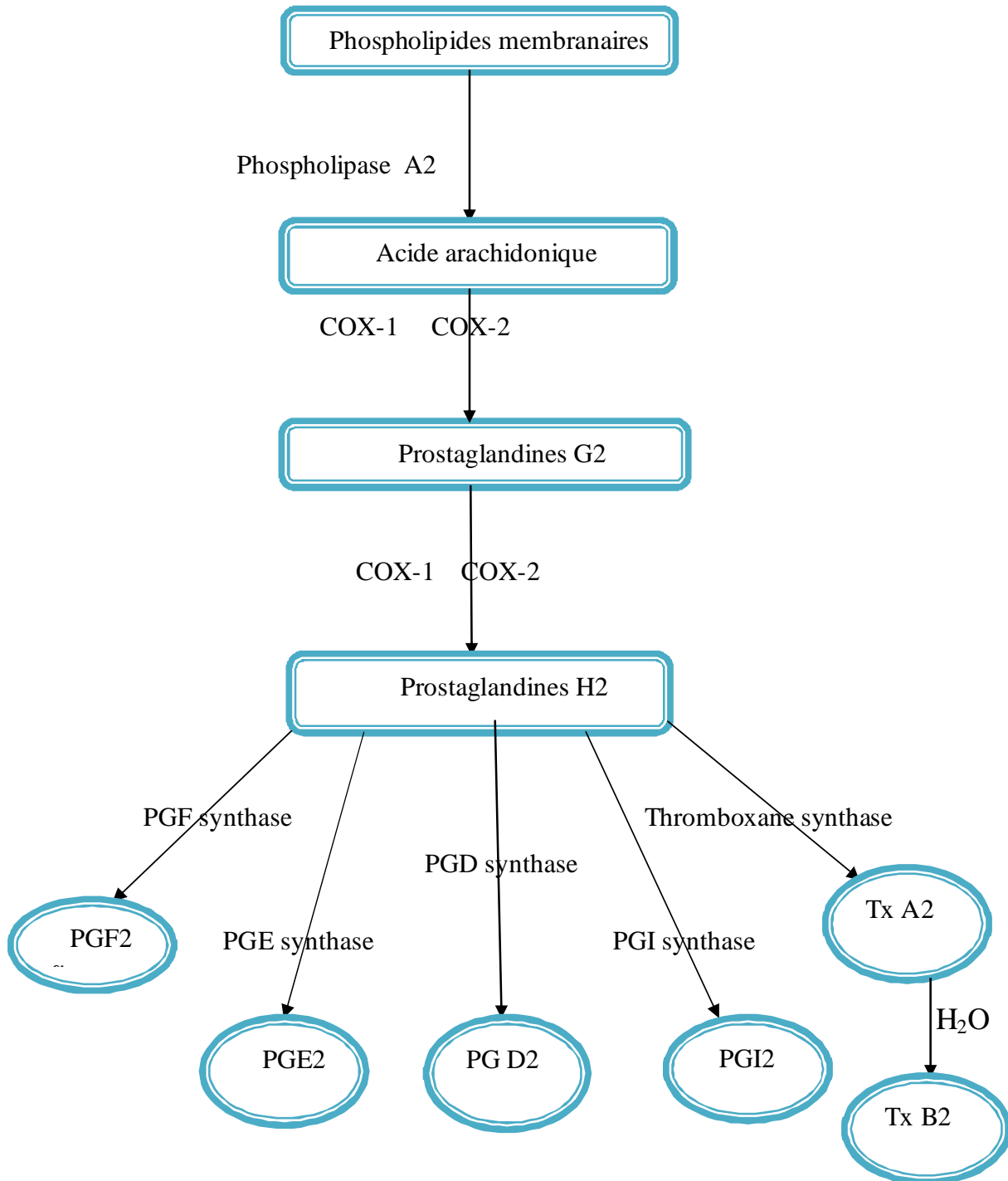


Figure 3 [6]: Schéma représentant les différentes étapes de la biosynthèse des prostaglandines.

I.3 Propriétés physiologiques et pharmacologiques :

Les prostaglandines sont synthétisées dans de nombreuses cellules, en quantités et proportions très différentes suivant les organes (PGE2 et PGA2 au niveau rénal, PGI2 sur l'endothélium des vaisseaux et le cœur, PGD2 au niveau du cerveau, et même une dizaine d'entre elles dans la vésicule séminale, etc.) et donnent des réponses biologiques, elles aussi, différentes.

I.3.1 Action sur la contractilité musculaire :

- Accouchement et avortement.

Par leur découverte initiale dans le fluide séminal, les effets des prostaglandines E et F sur le système reproducteur ont été très étudiés. Dès 1969, l'effet lutéolytique de la PGF2 α , mesuré par la baisse du taux plasmatique de la progestérone, était trouvé chez le rat, puis chez d'autres espèces. Finalement, cet effet lutéolytique des PGF2 α et PGF1 α fut clairement démontré chez la brebis ; les PGE1 et PGE2 sont en revanche dénuées de cette activité. Chez la femme, il n'a pas été possible de démontrer une action lutéolytique des PGF perfusées par voie veineuse. [1]

Au niveau de l'utérus, la sensibilité du myomètre aux prostaglandines varie selon l'état hormonal et en particulier selon l'existence d'une gestation. En dehors de l'état de grossesse, les prostaglandines, à l'exception de PGF, inhibent la motilité spontanée du myomètre, particulièrement au moment de l'ovulation, ce qui faciliterait la migration du sperme et jouerait un rôle dans la fertilisation [1]. En revanche, les PGF1 α et les PGF2 α , abondantes dans l'écoulement menstruel, stimulent le myomètre.

Chez la femme enceinte, au moment du travail, il y a une augmentation de la biosynthèse intra-utérine des prostaglandines E2 et F2 α ocytociques, cette production serait régulée par les stéroïdes hormonaux, des concentrations élevées des prostaglandines E2 et F2 α sont présentés dans le liquide amniotique et dans le sang veineux lors des contractions utérines. [1]

Au cours des premières semaines de la grossesse, les prostaglandines F2 α et E2 administrées en perfusion intraveineuse ou par voie vaginale ne conduisent qu'à 50 % d'avortements ; dans le deuxième trimestre (douzième à dix-septième semaine), l'administration intra-utérine ou intra-amniotique de PGE2 ou PGF2 α conduit à un pourcentage d'avortement avoisinant les 90 % avec des effets secondaires plus faibles. [1]

- Actions respiratoires et intestinales.

Chez l'homme, les prostaglandines E1 et E2 provoquent une relaxation du muscle lisse bronchique, alors que la prostaglandine F2 α les contracte. Elles interviennent en modulant l'activité du système adrénergique ; cette interaction est l'un des facteurs impliqués dans la pathogenèse de l'asthme. [1]

Les prostaglandines jouent également un rôle dans la motilité intestinale chez le sujet normal. Les prostaglandines E et F entraînent la contraction des muscles lisses intestinaux, qui est à l'origine de la diarrhée observée après injection. [7]

I.3.2 Action cardiovasculaire et rénale :

Les prostaglandines E et A sont des puissants vasodilatateurs ; elles conduisent à une baisse de la pression sanguine par diminution de la résistance périphérique par suite de l'effet relaxant sur les artérioles. Administrée chez l'homme, la prostaglandine A2 conduit à une baisse de la pression artérielle trop fugace pour envisager son utilisation thérapeutique ; la prostaglandine I2 est cinq fois plus active que la prostaglandine E2 ; elle présenterait aussi l'avantage de ne pas être métabolisée par le poumon. La prostaglandine F2 α , en revanche, est vasoconstrictrice et entraîne une augmentation du retour veineux.

Les prostaglandines rénales E2, A2 et D2 sont produites au niveau de la médullaire ; elles interviennent dans la redistribution du flux sanguin rénal avec accroissement de l'élimination urinaire du sodium (natriurèse) et de l'eau (diurèse). Cette action d'élimination d'eau résulte d'un effet antagoniste de la PGE2 sur l'activation de l'adénylcyclase par la vasopressine. [1]

I.3.3 Action sur les plaquettes sanguines :

Les prostaglandines E1, I2 et D2 sont de puissants inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, mais leurs sélectivités sont différentes. La PGD2 est un puissant inhibiteur chez l'homme, mais son activité est faible chez le chien et le rat, les PGI2 et les PGE1, en revanche, sont actives sur toutes les espèces, la PGI2 étant environ trente fois plus puissante que la PGE1. Cette inhibition passe par l'activation de l'adénylcyclase avec formation et accumulation d'adénosine monophosphate cyclique.

Selon J. Vane, lorsque les plaquettes heurtent la paroi interne d'un vaisseau sain, elles libèrent des endoperoxydes qui sont transformés par une enzyme de l'endothélium vasculaire en PGI2 qui empêche leur agrégation.

Si la paroi du vaisseau se trouve altérée, la formation de PGI2 n'a pas lieu et les endoperoxydes des plaquettes sont convertis en thromboxanes qui va provoquer leur agrégation sur la paroi et initier la formation d'un caillot. On retrouve aussi une biosynthèse importante de PGI2 au niveau du muscle cardiaque. [1]

I.3.4 Action sur le système gastrique :

Les Prostaglandines E1, A1 et I2, ont d'une part une action anti-sécrétoire et d'autre part une action cytoprotectrice vis-à-vis de substances irritantes (AINS). [7] Les prostaglandines joueraient un rôle régulateur de la sécrétion gastrique. C'est ainsi que, chez l'Homme, une perfusion de prostaglandine A, par ailleurs bien tolérée, diminue en volume et en acidité l'hypersécrétion gastrique obtenue après injection intraveineuse d'histamine. De même, chez des rats ayant subi une ligature du pylore, une perfusion continue de prostaglandine E1 inhibe la sécrétion gastrique et prévient la formation d'ulcères. Cet effet cytoprotecteur de prévention de la formation des lésions serait indépendant de l'inhibition de la sécrétion gastrique. [1]

I.3.5 Action sur le système nerveux central :

Les prostaglandines sont libérées dans le cerveau et la moelle épinière à la suite d'une stimulation nerveuse. Il a été montré, à partir de cultures d'astrocytes de cerveaux de rat, que la biosynthèse conduit majoritairement à la prostaglandine D2 accompagnée des prostaglandines E2 et F2 α . Cette première exercerait par action centrale un effet sur la régulation de la température corporelle, l'induction du sommeil et de la douleur. Elle interviendrait comme modulateur de la transmission adrénérgique, par un mécanisme indirect impliquant un contrôle du flux de calcium. Au niveau des terminaisons nerveuses périphériques, les prostaglandines inhibent la sécrétion des catécholamines et interviennent dans la libération de l'acétylcholine à travers la médiation de l'Adénosine monophosphate cyclique, le deuxième messager de l'action hormonale. [1]

I.3.6 Action sur la croissance cellulaire :

Les prostaglandines sont produites en quantités importantes par certaines tumeurs (cancer du sein) sans que l'on connaisse leur rôle ; par ailleurs, il avait été montré dès 1972 que les prostaglandines A2 et E2 pouvaient aussi inhiber la croissance des cellules leucémiques en culture. Ces résultats préliminaires ont été à l'origine de nombreux travaux sur les propriétés antiprolifératives des prostaglandines. [1]

I.4 Mécanisme d'action et sites récepteurs :

Dans la plupart des tissus, l'action des prostaglandines passe par l'activation de l'adénylcyclase membranaire, grâce à une protéine G avec formation d'Adénosine monophosphate cyclique. Les prostaglandines interviennent dans d'autres tissus sur la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions, et plus particulièrement au calcium. Ainsi, la réponse du muscle lisse à une contraction stimulée par différentes prostaglandines (PGA1, PGA2, PGE2) est corrélée à la libération de calcium dans les tissus adipeux, les prostaglandines E1 et E2 inhibent la lipolyse induite par certaines hormones (ACTH, glucagon, catécholamines) ; elles exercent, dans ce cas, un rétrocontrôle négatif de l'effet hormonal (comme pour le calcium). La lipolyse induite par l'hormone s'accompagne de la formation d'adénosine monophosphate cyclique qui va conduire à l'activation d'une

phospholipase avec libération d'acide arachidonique et biosynthèse des prostaglandines qui vont avoir un effet antagoniste sur l'activité de l'adénylcyclase. [1]

Des récepteurs plus ou moins spécifiques aux différentes prostaglandines peuvent exister sur la même cellule, par exemple les plaquettes sanguines comportant trois récepteurs différents PGI₂/PGE₁, PGD₂ et TXA₂.

Compte tenu de la multiplicité de leurs effets biologiques, les prostaglandines ont suscité dès leur découverte d'immenses espoirs comme médicaments potentiels. Quelques années après, il était constaté que le bilan des applications étaient faible et assez décevant, en comparaison avec les immenses efforts de recherche qui ont été entrepris dans le monde. Les difficultés majeures rencontrées pour d'éventuelles applications thérapeutiques sont la fugacité d'action, la diversité et la non-dissociation des différentes propriétés pharmacologiques. Pour pallier ces inconvénients, la recherche s'est orientée vers l'obtention de prostaglandines modifiées, dans l'espoir de leur conférer les caractéristiques manquantes aux molécules naturelles : stabilité, spécificité, efficacité.

II. Prostaglandines de synthèse CYTOTEC®(Misoprostol).

II.1 Historique :

Le Misoprostol a été découvert en 1973 par le Laboratoire SEARLE et introduit sur le marché Français en 1987 sous le nom de spécialité Cytotec® par ce laboratoire. Il s'agit de la première prostaglandine orale commercialisée dans ce pays sous forme de comprimés sécables dosés à 200µg, aux propriétés antiulcéreuses, anti sécrétoires et cytoprotectrices. Il est utilisé dans la prise en charge des ulcères évolutifs, le traitement et la prévention des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. A ce titre, il a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché [8]. Actuellement il est produit par le laboratoire Pfizer, et commercialisé au maroc comme médicament à usage hospitalier.

Cytotec® (Misoprostol) n'a pas d'Autorisation de Mise sur le Marché en gynécologie-obstétrique, mais il est largement utilisé pour les interruptions volontaires de la grossesse, interruptions médicales de la grossesse, déclenchement du travail et dans l'hémorragie du post-partum. Depuis que Margulies en 1992 dans le Lancet a rapporté son efficacité dans le déclenchement du travail, [9] beaucoup d'auteurs ont relaté leur expérience et plus de 500 essais sont répertoriés aujourd'hui, étudiant son efficacité et son innocuité dans cette indication. [10]

Ces expériences prouvent le grand intérêt que les obstétriciens accordent à cette molécule malgré la campagne du laboratoire SEARLE (qui produisait précédemment le misoprostol), qui a déconseillé son utilisation chez la femme enceinte, exprimée par une lettre adressée aux obstétriciens en août 2000, probablement par crainte du lobbying anti IVG aux Etats Unis [11]. L'American College Of Obstetricians And Gynecologists (ACOG) a immédiatement réagi par un communiqué pro-Misoprostol [12].

Le Misoprostol est homologué dans plus de 80 pays [13]. La carte suivante datée de 2006 montre les pays ayant autorisé son usage dans le monde. (Fig. 4)

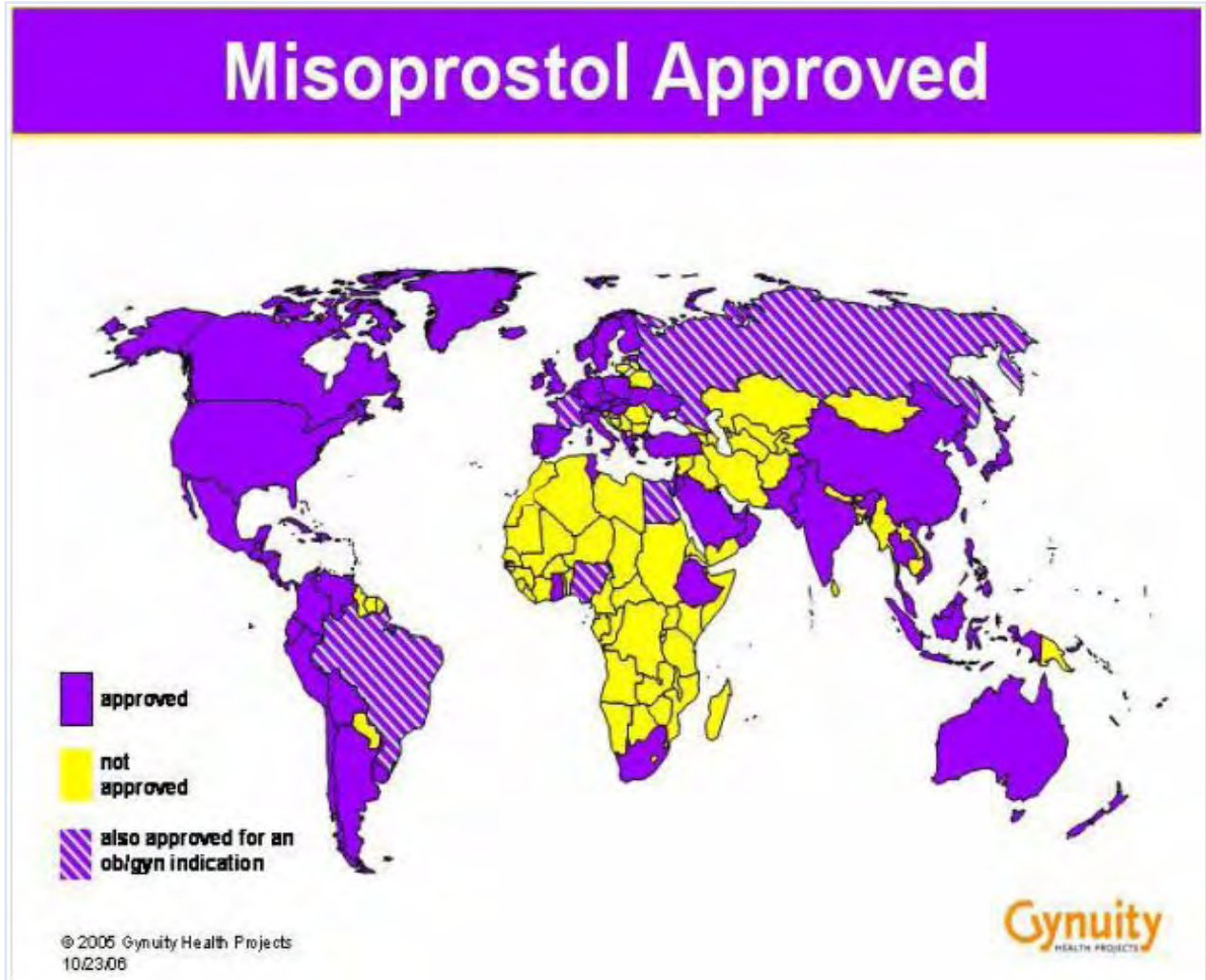


Figure 4 [14]: Pays autorisant l'utilisation du Misoprostol

II.2 Formes et présentation :

Le produit se présente sous forme de boîte de 60 comprimés dosé à 200 µg au prix de 158 Dirham. Les comprimés sont de forme hexagonale, de couleur blanche, sécable à (fig. 5, 6) stables à température ambiante grâce à la matrice de cellulose, faciles à transporter et n'ayant pas besoin de réfrigérateur pour leur conservation même dans les climats chauds.



Figure 5[16] : Des comprimés de Cytotec®



Figure 6[16] : L'étui du Cytotec®

II.3 Structure moléculaire :

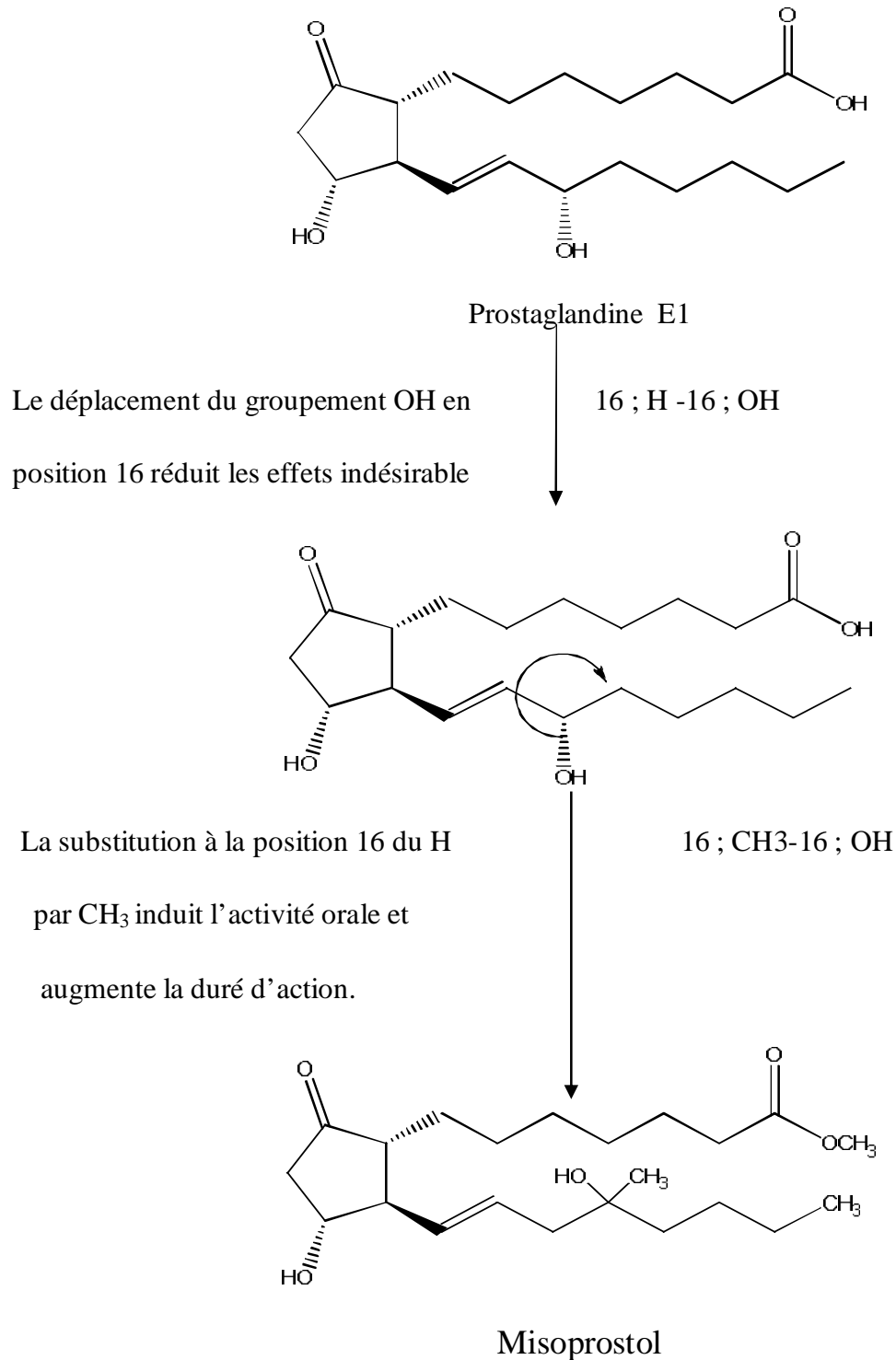
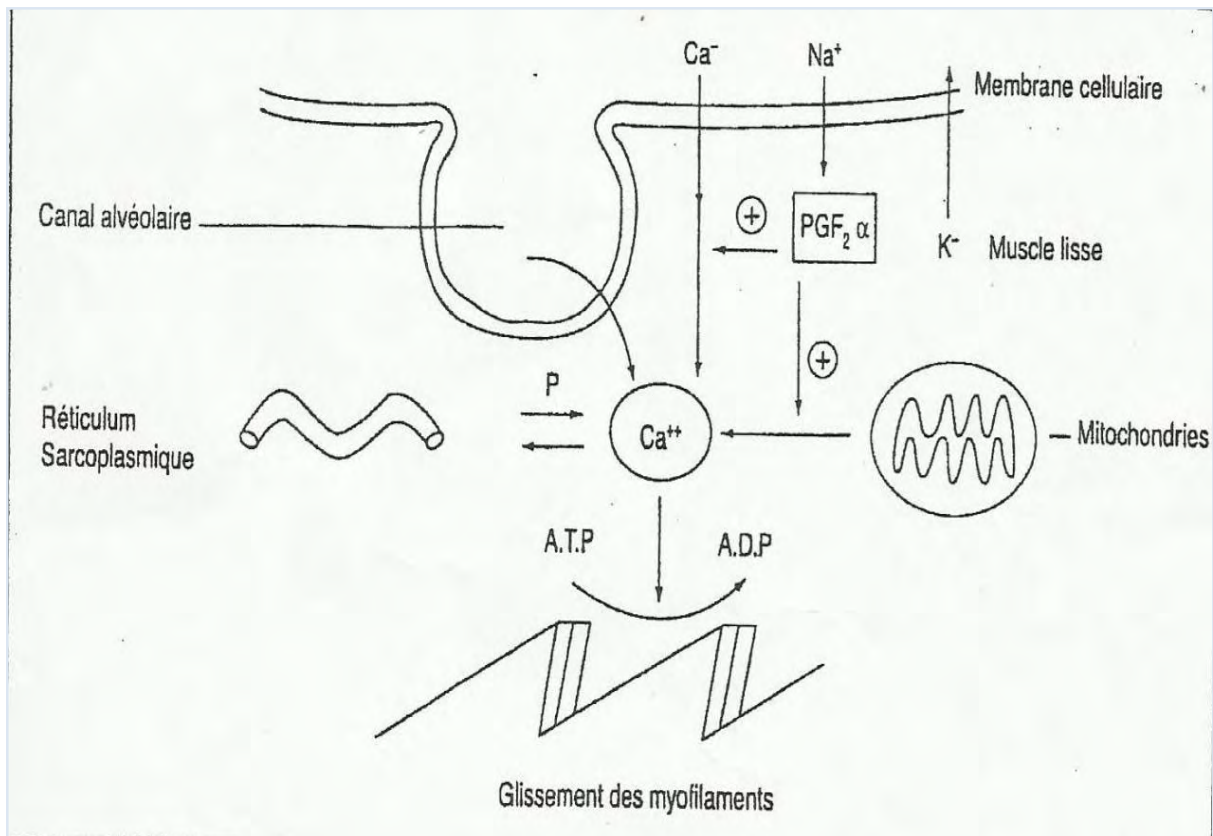


Figure 7 [7 ; 17]: Structure du Misoprostol

II.4 Mécanisme d'action :

Le Misoprostol est un analogue de synthèse de la prostaglandine E1. Il stimule les fibres myométriales par libération du calcium intracellulaire puis activation de la kinase des chaînes légères de myosine provoquant la contraction utérine. Il exerce également une action sur le tissu conjonctif cervical à l'origine de son ramollissement. Ainsi par ces deux mécanismes, le Misoprostol entraîne la maturation cervicale et l'entrée en travail. Il est relativement résistant du point de vue métabolique et a ainsi une action prolongée. [2]



Ca: calcium, Na: sodium, K: potassium, ATP: adenosine triphosphate,

ADP : adénosine diphosphate.

Figure 8[2] : Augmentation de la concentration intracellulaire du Calcium sous l'effet des Prostaglandines

II.5 Indications :

Les principales indications thérapeutiques reconnues par la littérature à l'utilisation du Misoprostol sont : [15]

- L'ulcère gastrique et duodéal,
- La prévention des ulcérations gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- Les fausses couches, l'interruption volontaire de la grossesse avant 9 semaines d'aménorrhée (SA) et le déclenchement du travail sur fœtus vivant, sur fœtus malformé dans le cas où la grossesse n'a pas lieu d'être poursuivie et sur mort fœtale in-utéro bien que le Misoprostol n'ait pas d'autorisation de mise sur le marché en obstétrique [18],
- L'hémorragie du post-partum [18].

II.6 Contre indications :

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à d'autres prostaglandines,
 - Femme en période d'activité génitale en l'absence de contraception,
 - Grossesse évolutive en raison de son fort effet contractile sur l'utérus, il risque d'interrompre la grossesse en plus de l'effet malformatif en cas de prise au premier trimestre [15],
- ✓ Les contre indications obstétricales [15] :
- Certaines sont absolues, ce sont les contre indications à l'accouchement par voie basse : disproportion foetopelvienne, souffrance fœtale, présentation dystocique,
 - D'autres sont relatives en rapport avec le risque de rupture utérine: utérus cicatriciel, présentation de siège, grossesse multiple, hydramnios, grande multiparité.

II.7 Effets indésirables :

Le misoprostol a des effets secondaires de différentes natures qu'il faut bien connaître avant de l'utiliser pour la maturation cervicale [15 ; 18] :

- Hyperstimulation utérine : dont l'incidence augmente avec l'augmentation des doses de Misoprostol,
- Rupture utérine : surtout chez les patientes avec cicatrices utérines antérieures. Ce risque est rare au 1er trimestre et semble augmenter avec l'âge gestationnel,
- Liquide amniotique méconial : il a été suggéré qu'il peut être dû soit à :
 - ✓ Une réponse à l'hyperstimulation utérine, ou
 - ✓ L'effet direct de l'absorption des métabolites du misoprostol au niveau du tractus gastro-intestinal fœtal.
- Diarrhée : elle représente l'effet secondaire commun à toutes les voies d'administration du Misoprostol,
- Nausées-vomissements : ils peuvent également se produire mais vont disparaître 2 à 6h après,
- Un goût désagréable peut être rapporté pour la voie sublinguale et la voie buccale, engourdissement de la bouche et de la gorge peut être ressenti après administration sublinguale,
- Fièvre et frissons surtout avec des doses élevées au 3ème trimestre ou en cas d'utilisation pour l'hémorragie du post partum,
- Risque tératogène en cas d'échec d'administration lors du premier trimestre dans un but abortif.

II.8 Voies d'administration :

Normalement les tablettes sont destinées à être utilisées oralement. En obstétrique, d'autres voies d'administration peuvent être utilisées : Vaginale, sublinguale, buccale et rectale. [19]

II.9 Pharmacocinétique :

Le profil pharmacocinétique des différentes voies a été étudié cette dernière décennie pour préciser les caractéristiques de chaque voie.

-Voie orale :

Après administration orale, le Misoprostol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal et converti en acide de Misoprostol (métabolite actif) après passage hépatique. Par exemple, après une dose de 400µg de Misoprostol par voie orale, la concentration plasmatique atteint son pic en 30 minutes puis diminue rapidement à la 120ème minute et demeure basse. [20]

-Voie vaginale :

Contrairement à la voie orale, le pic plasmatique s'élève graduellement et atteint son maximum entre 70-80 mn, avant de diminuer lentement. Un niveau de concentration du Misoprostol reste encore décelable après la 6ème heure ; ce qui montre que la biodisponibilité et la durée d'exposition du corps au Misoprostol après administration par voie vaginale sont plus importantes en comparaison avec la voie orale. Dans la pratique quotidienne, des restes de comprimés sont parfois trouvés, ce qui démontre que l'absorption est incomplète et variable d'une femme à une autre. [20]

-Voie sublinguale :

Une fois la tablette mise sous la langue, elle va être dissoute en 20 minutes. En comparaison avec les voies orale et vaginale, cette voie est caractérisée par un pic de concentration plasmatique le plus élevé et le plus rapide, il est atteint 30 minutes après administration, avec une biodisponibilité plus importante [17]. Ce résultat peut être expliqué par plusieurs facteurs ; notamment :

- L'absorption rapide par la muqueuse sublinguale.
- Le court circuit du métabolisme du premier passage hépatique.

-Voie buccale :

Elle représente une autre alternative. La tablette est placée entre la joue et les dents et peut être absorbée par la muqueuse buccale. Le pic de concentration maximal est atteint après 75minutes d'administration (semblable à la voie vaginale). Alors que la durée de l'exposition totale du corps au Misoprostol représente la moitié de celle de la voie vaginale. Cette voie est prometteuse et nécessite des études supplémentaires afin de la comparer aux autres voies. [21]

-Voie rectale :

Elle est réservée à l'hémorragie du post-partum. Elle a le pic le plus faible de concentration plasmatique et le temps de demi-vie le plus long par rapport aux autres voies.

Ainsi il s'avère que les voies orale et sublinguale ont le début d'action le plus rapide. De même que le pic de concentration du Misoprostol après administration par voie sublinguale est plus élevé que ceux des voies orale et vaginale [22].

Par ailleurs, il est important de signaler que l'action de la voie sublinguale sur la contractilité utérine est aussi rapide que la voie orale et que les deux voies ont une efficacité similaire sur cette contractilité utérine [20].

Toutefois, malgré la lenteur de l'absorption du Misoprostol par la muqueuse vaginale et le pic bas atteint après 1 à 2 heures, la voie vaginale a l'avantage de garder l'acide de Misoprostol à un taux bas pendant une plus longue période [23]. Par conséquent l'effet du Misoprostol peut se prolonger pendant plus de 6 heures après une dose simple, bien que le seuil nécessaire pour l'action clinique reste encore inconnu. (Fig. 7)

L'étude des différentes voies d'administration du Misoprostol à savoir la voie vaginale, orale, et récemment sublinguale a fait l'objet de plusieurs travaux [17, 23, 24], et notamment celui de Tang étudiant leur pharmacocinétique. Le travail a démontré que :

La voie sublinguale comme la voie orale sont caractérisées par un pic de concentration le plus élevé et le plus rapide par rapport aux voies vaginale et rectale.

L'aire sous la courbe des niveaux plasmatiques après la 6^{ème} heure était significativement plus grande après administration sublinguale qu'après application vaginale. Ceci implique théoriquement que le misoprostol par voie sublinguale combine l'efficacité de la voie vaginale par l'absence de passage dans le tractus gastro-intestinal et de métabolisme hépatique, et un taux plus faible d'hyperstimulation utérine par l'absence d'application directe intravaginale [25].

La voie sublinguale donne une C max plus élevée, une meilleure biodisponibilité et une absorption plus rapide [26].

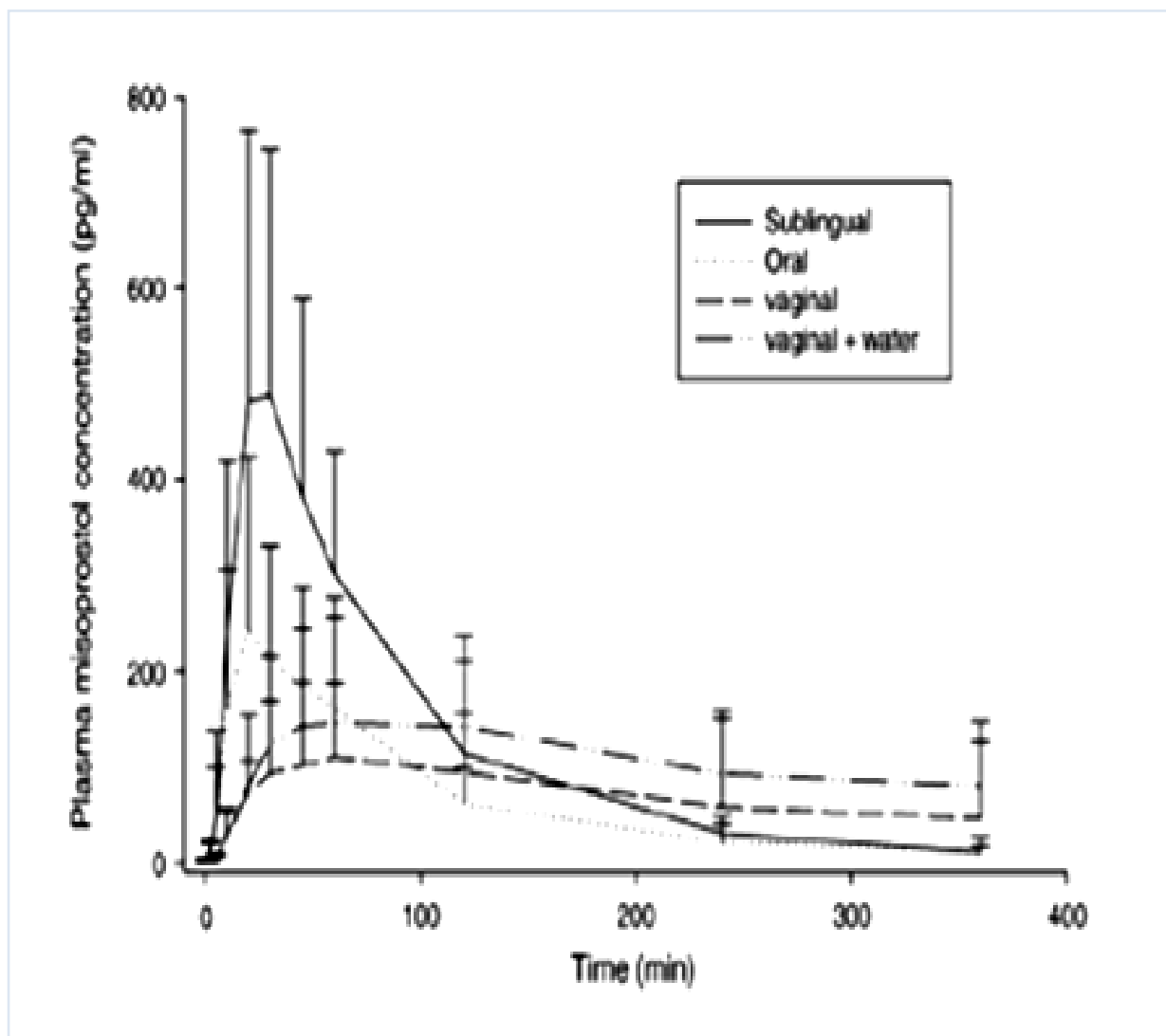


Figure 9 [17] : Concentration moyenne de l'acide du Misoprostol en fonction du temps.



*Deuxième partie:
Cytotec® dans l'interruption
médicale de grossesse et le
déclenchement du travail*

I. Interruption médicale de grossesse.

L'interruption médicale de grossesse (IMG), anciennement Interruption thérapeutique de Grossesse est le fait d'interrompre une grossesse pour des raisons médicales, qui tiennent soit à la femme enceinte soit au fœtus. D'autres utilisent ce terme uniquement lorsque la santé de la femme enceinte est compromise, c'est-à-dire lorsqu'elle est atteinte d'une affection grave, pour laquelle la poursuite de la gestation pourrait signifier une moindre chance de succès des traitements disponibles, une survie plus brève, ou une atteinte sérieuse à sa santé [27].

En Europe, les interruptions médicales de grossesses pour pathologie maternelle ont beaucoup diminué grâce à une meilleure planification des grossesses. Par ailleurs, les progrès considérables faits en matière de diagnostic anténatal permettent actuellement le dépistage de nombreuses malformations et maladies fœtales graves. De tels diagnostics aboutissent le plus souvent à la réalisation d'une Interruption Médicale de Grossesse. [28]

L'interruption Médicale de Grossesse a été tout le temps source de polémiques. En France d'après le rapport de 2008 de l'Agence de la Biomédecine qui recueille et analyse l'activité de tous les Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal chaque année, 6 642 demandes d'interruption médicale de la grossesse ont été acceptées en 2007. Ce nombre est quasiment stable d'une année sur l'autre (6 093 IMG en 2005, 6 790 en 2006). On remarque que plus de 77% d'entre elles ont été réalisées au 2ème et 3ème trimestre, et que la grande majorité des indications était pour des anomalies foetales (infectieuses, chromosomiques, géniques, malformations) [28].

Au Maroc, les caractéristiques épidémiologiques de l'interruption médicale de grossesse sont inconnues car elles ne sont pas correctement répertoriées.

I.1 Motif de proposition de l'interruption médicale de grossesse

I.1.1 Indications d'interruption médicale de grossesse pour pathologie maternelle [28] :

- Cardiopathies (cardiopathies congénitales, cardiomyopathies dilatées, troubles du rythme, hypertension artérielle chronique et grossesse),
- Néphropathies (influence de la grossesse sur la néphropathie, grossesse et dialyse, Pré-éclampsie),
- Hémopathies (lymphome hodgkinien, lymphome non hodgkinien leucémie myéloïde chronique, leucémie aigue),
- Maladies rhumatologiques (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie),
- Psychiatrie,
- Cancer et grossesse (cancer du sein, cancer du col utérin invasif, cancer de l'ovaire, mélanomes malins, autres tumeurs),
- Pathologies neurologiques et grossesse (sclérose en plaque, tumeurs cérébrales),
- Maladies digestives et grossesse (pancréatite et grossesse, stéatose hépatique aigue gravidique),
- Urgences chirurgicales et grossesse (rupture spontanée du foie, dissection aortique),

I.1.2 Indication d'interruption médicale de grossesse pour pathologie foetale

- Mort du fœtus in utero : mort du fœtus survenant entre 28^{ème} semaines et le début du travail, dû soit à des [28] :
 - Causes maternelles : prééclampsie sévère, maladies auto immunes, hypertension artérielle antérieure à la grossesse....
 - Causes ovulaires : hématome rétro-placentaire (HRP), grossesse prolongée...
- Maladies létales in utéro ou en période post natale immédiate.
- Morbidité majeure: les chances de survie sont > 10% mais il persiste un handicap très lourd.
- Retard mental isolé, malformations fœtales [28].

I.2 Modalités d'Interruption de grossesse :

Les méthodes utilisées sont nombreuses et peuvent varier de manière importante. On distingue deux grands cadres : la méthode mécanique et la méthode médicamenteuse, dont l'indication dépend de plusieurs critères : le terme de la grossesse, l'état maternel...

I.2.1 Méthodes mécaniques :

- Curetage : il a l'avantage d'être une technique rapide (en comparaison à l'induction médicamenteuse) réalisée le plus souvent sous anesthésie générale. Il sera une technique de choix pour les interruptions médicales de grossesses réalisées avant 14 semaines d'aménorrhée et pour lesquelles la pathologie fœtale est certaine, c'est-à-dire pour les cas où l'examen autopsique n'apportera pas d'information supplémentaire utile pour un conseil génétique ultérieur comme les aneuploïdies ou les maladies génétiques mises en évidence sur une biopsie de trophoblaste. [29]

- L'aspiration endo-utérine : elle est considérée comme la méthode de référence et la technique la mieux adaptée à l'interruption, succédant ainsi à l'ancien curetage dont le taux de complications s'est révélé rapidement supérieur. Dans le premier trimestre de grossesse, l'aspiration est efficace dans 98 à 99% de femmes, parfois elle peut être gênée par les malformations cavitaires : utérus bicornes ou cloisonnés totaux. [30]

I.2.2 Méthodes médicamenteuses :

Différentes drogues ont fait l'objet d'études cliniques et de prescriptions dans le cadre hospitalier. L'interruption est considérée comme réussie si l'expulsion complète du produit de conception se passe sans la nécessité d'une intervention chirurgicale.

I.2.2.1 Préparation cervicale :

- On utilise pour la maturation cervicale :

I.2.2.1.1 La Mifépristone : RU486 ou Mifégyne®

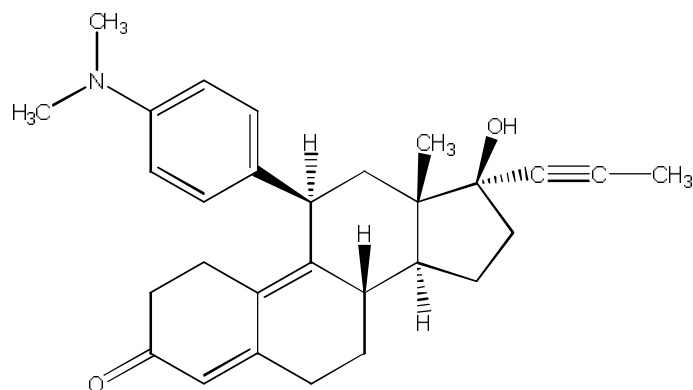


Figure 10 [31] : Structure chimique de la Mifépristone.

La Mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative. Elle entre en compétition avec la progestérone sur ses récepteurs avec une affinité cinq fois plus grande que celle de la progestérone. La progestérone maintient l'utérus dans un stade quiescent grâce à une hyperpolarisation de la membrane cellulaire myométriale. Pour obtenir une contraction utérine, il faut une importante variation du potentiel membranaire qui peut être entraînée par les prostaglandines. En empêchant l'action de la progestérone, la Mifépristone entraîne une reprise de l'activité utérine spontanée et surtout augmente la sensibilité myométriale aux prostaglandines [32]. De plus, la Mifépristone favorise la maturation cervicale.

D'abord utilisée pour les interruptions de grossesse du premier trimestre, son indication s'est étendue. Le délai entre la prise de Mifégyne® et celle des prostaglandines est variable selon les études mais, même si 24 heures semblent un minimum, le délai optimal reste 36 heures [32].

Des études ont montré que la dose de 200 mg était équivalente à celle de 600 mg pour les interruptions médicales de grossesse du 1^{er} trimestre [33]. Même si certains auteurs suggèrent une équivalence des deux posologies au 2^{ème} trimestre. Ses principales contre-indications sont l'insuffisance surrénalienne en raison d'un risque de décompensation ou un

asthme sévère non équilibré. [32] Les effets secondaires sont : troubles gastro-intestinaux, crampes abdominales et métrorragies.

La préparation par Mifépristone raccourcit de façon significative la durée du déclenchement et la quantité des prostaglandines nécessaires [34]

L'adjonction de dilpans avant l'administration de Misoprostol en cas de col défavorable pourrait augmenter le taux d'expulsion vaginale dans les 8heures. [35]

I.2.2.1.2 Les lamineaires et dilpans :

Les lamineaires sont des dérivés d'algues séchées (*L. japonica* ou *digitata*) et compressées en bâtons de 5 cm de long et de diamètres variables dont d'une des extrémités possède un fil pour faciliter son extraction. Elles se réhydratent progressivement et augmentent de trois à cinq fois leur diamètre en quatre à 12 heures. [32]

Les lamineaires permettent une dilatation lente, progressive et peu traumatisante du col utérin [36]. Elles étaient surtout utilisées pour la dilatation du col en première moitié de grossesse lorsqu'une dilatation cervicale de plus de 8-9 mm chez une nullipare ou 10-11 mm chez une multipare est requise. Le risque principal de la pose des lamineaires est l'infection. Les dilateurs hydroscopiques sont des lamineaires synthétiques dont le gonflement est plus rapide qu'une laminaire classique. Ils agissent en exerçant une force identique et donnent en une à deux heures une dilatation significative. La patiente doit éviter de se lever jusqu'à leur ablation.

Les dilpans sont des dilateurs synthétiques hydrophiles qui se gorgent d'eau rapidement passant de cinq à 12 millimètres en quatre à huit heures. La durée de pose ne doit pas dépasser 12 heures. [32]

I.2.2.2 L'induction du travail :

Différents médicaments sont utilisés pour induire l'interruption médicale de grossesse :

I.2.2.2.1 L'Ocytocine : Syntocinon®

L'Ocytocine, appelée également Oxytocine, est une hormone polypeptidique de faible poids moléculaire comportant 9 acides aminés et dont la découverte remonte à 1906 par Sir Henry Dele [37]. Cette hormone est nommée ainsi grâce à ses activités contractiles (du grec : oxus=rapide et tokos=naissance). Elle est synthétisée par les neurones magnocellulaires des noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus sous forme d'un précurseur inactif avec sa protéine de transport : une neurophysine I [38]. Cette dernière assure le transport de l'Ocytocine le long de l'axone jusqu'au lobe postérieur de l'hypophyse où elle va être stockée et sécrétée de manière pulsatile.

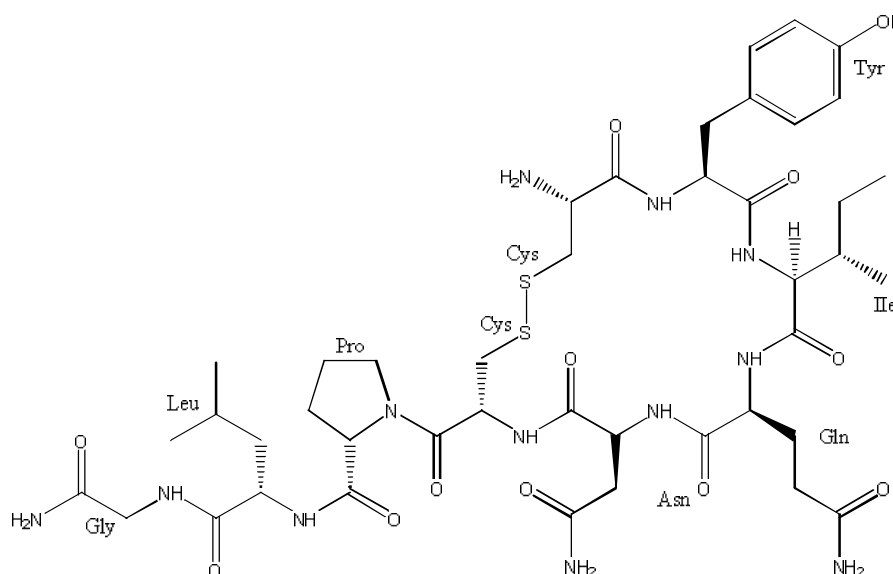


Figure 11[2] : Structure chimique de l'Ocytocine.

Le Syntocinon® est un ocytocique de synthèse, de constitution et de propriétés pharmacologiques identiques à celles de l'hormone ocytocique post-hypophysaire naturelle. Il déclenche des contractions utérines et son effet augmente au cours de la gestation à mesure que les récepteurs de l'Ocytocine se développent. Il est utilisé par voie veineuse de cinq à 30 unités sur trois heures. L'Ocytocine possède une demi-vie courte (de 3 à 17 minutes), ce qui

permet le contrôle aisé de l'effet utérotonique par perfusion Intra-Veineuse. Les récepteurs à l'Ocytocine apparaissent tardivement.

De plus, les conditions cervicales locales sont quasi-toujours défavorables et l'usage du Syntocinon® s'envisage préférentiellement avec un col favorable en raison du risque de rupture utérine lié à une activité contractile trop intense sur un col défavorable. Toutefois, certaines études évaluent l'efficacité du Syntocinon® dans ces indications mais à des doses très importantes. Une rupture utérine avec décès maternel a eu lieu au cours de ces études chez une femme traitée par l'Ocytocine (30 UI en 3 heures) sans cicatrice utérine à 24 semaines d'aménorrhée [32].

I.2.2.2.2 Les prostaglandines de synthèse :

Les prostaglandines E et F ont un effet stimulant sur le myomètre de la femme gestante et ont un rôle dans la préparation cervicale. [32] Depuis 1970, les prostaglandines sont devenues le moyen le plus efficace et le plus sûr pour réaliser une Interruption médicale de grossesse par voie basse. Le taux d'échec est inférieur à 3%.

Les prostaglandines permettent l'évacuation d'un fœtus intact pour l'examen phytopathologique et préservent le pronostic obstétrical de la patiente. [29]

Les prostaglandines naturelles (PGF2 : Dinoprost [Prostine F2® ampoule de 5 mg]/PGE2 : Dinoprostone [Prepidil® gel 0,5 mg ; prostine E2 gel de 1 ou 2 mg]) ont été remplacées dans les années 1980 par les analogues des prostaglandines (Misoprostol : Cytotec® per os ou intravaginal cp 200 µg/sulprostone : Nalador ® IV ampoule de 0,5 mg/Gemeprost : Cervageme® ovule vaginal 1 mg) dont l'efficacité est augmentée avec une diminution des effets secondaires, notamment gastro-intestinaux.[32]

I.2.2.2.1 La Sulprostone :

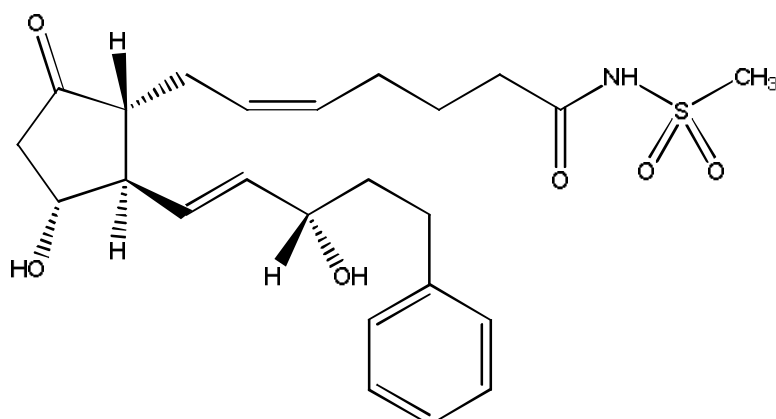


Figure 12 [39] : Structure chimique de la Sulprostone

La sulprostone (Nalador®) est un analogue synthétique de la prostaglandine E2, Il est présenté comme agissant sélectivement sur l'utérus gravide, au niveau du col (dilatation cervicale) et principalement au niveau du myomètre (augmentation du tonus de base du muscle utérin et apparition de contractions utérines rythmiques) [40]. Il est utilisé depuis le début des années 1980 dans cette indication. Il est administré par voie veineuse lente à la dose de 0,5 g/min, puis 1 g/min après une heure, puis augmentation progressive jusqu'à 2g/min après 36 heures, notamment aux Pays-Bas ou 100 g/h en France. [32] Des cas cliniques d'accidents cardiaques rapportés à la Sulprostone ont été publiés. Il s'agissait le plus souvent d'accidents à type d'arrêt cardiaque, d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme ventriculaire et d'hypertension artérielle [40].

Plusieurs études ont montré l'importance du spasme coronarien survenant sur coronaires saines ou pathologiques, dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde lors de l'administration intraveineuse et/ou intramyométriale de la Sulprostone [40].

Ainsi, son utilisation est contre-indiquée en cas de risques cardiovasculaires (angine de poitrine, syndrome ou maladie de Raynaud, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle) ou de lésions cardiaques préexistantes. Il nécessite d'être conservé à une température inférieure à 8°C. [32]

I.2.2.2.2 Le Gemeprost :

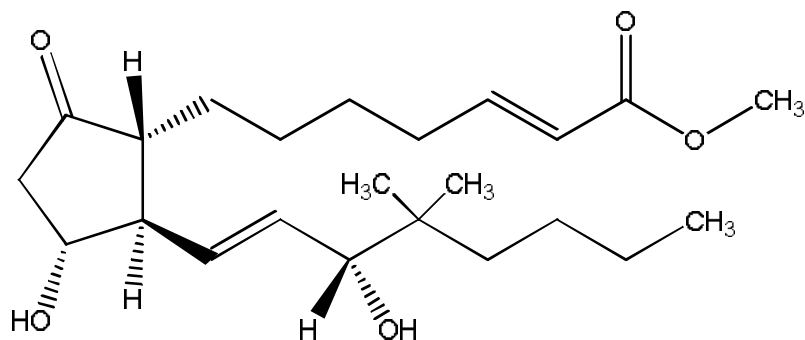


Figure 13[39] : Structure chimique du Gemeprost

Le Gemeprost (Cervagène®) est un analogue synthétique de la prostaglandine E1 qui a l'Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication. La posologie est un ovule intravaginal à placer dans le cul-de-sac vaginal postérieur toutes les 6 heures, sans dépasser 5 ovules par 24 heures. Il semble avoir la même efficacité que le Misoprostol [41]. Mais il est disponible seulement comme un pessaire vaginal, coûteux, thermolabile, et nécessite la réfrigération. Les contre-indications à son emploi sont : l'antécédent d'hypersensibilité aux prostaglandines, l'insuffisance cardiaque décompensée, l'hypertension artérielle sévère et les antécédents vasculaires et en particulier coronariens. Les effets secondaires particuliers comprennent, outre ceux du Misoprostol, un risque de spasme coronarien.

I.2.2.2.3 Le Misoprostol :

Cytotec® est prescrit dans les Interruptions médicales de grossesse pour sa puissante activité contractile sur le muscle utérin bien qu'il n'ait pas l'autorisation de mise sur le marché pour cette utilisation. Les avantages du Misoprostol sont son efficacité, son faible coût qui est nettement inférieur à celui des autres molécules disponibles et sa facilité d'utilisation et sa conservation à température ambiante. [42]

Dans l'indication de l'Interruption médicale de grossesse, aucun accident relatif à l'emploi du Misoprostol n'a été décrit. C'est le produit le mieux toléré de cette classe. [43]

Un cas de surdosage a été rapporté par Randall [44] dans le cadre d'une tentative de suicide avec 30 comprimés chez une femme enceinte de 7 mois. Le fœtus était décédé suite à une souffrance liée à une hypertonie. La mère avait présenté une légère tachycardie ainsi qu'une hyperthermie à 39 °C. Tous les signes ont été rapidement résolutifs après traitement symptomatique.

De cela on a essayé de trouver la place du Cytotec® parmi les autres médicaments à travers des études comparatives.

- Misoprostol versus Ocytocine :

Dans une étude, comparant l'Ocytocine et le Misoprostol intravaginal dans l'induction du travail. 156 patientes ayant une mort fœtale in utero étaient incluses et réparties en deux groupes :

Le groupe I : comprenait 36 patientes, qui ont été déclenchées par l'ocytocine, le protocole comprenait une solution de 15UI/litre de Glucose à 5%. Ils ont commencé avec un débit de 15UI/min qui était doublé chaque 30min jusqu'à obtention de contraction utérine, le dosage maximum atteint est de 60UI/min

Le groupe II : comprenait 120 femmes, chez qui, un déclenchement du travail par misoprostol intravaginal était induit, 50µg qui correspond à ¼ de comprimé qui était placé dans le cul-de-sac vaginal postérieur. En absence de réponse un autre quart de comprimé était placé, après 18h, puis après 6 h jusqu'à obtention de contractions utérine sans dépasser une dose cumulative de 800µg.

Résultats : le taux de réussite de l'induction était de 100% dans les deux groupes, 88.4% des patientes dans le groupe Misoprostol n'avaient nécessité qu'une dose supérieure à 200 µg avec un maximum de 800 µg. Le délai moyen d'induction-expulsion était 13.5h dans le groupe Misoprostol et 24.2h dans le groupe Ocytocine. (Différence significative) [45]

- Misoprostol versus Gemeprost :

Dans leur méta-analyse, Dodd et Crowther ont comparé l'utilisation du Misoprostol à celle du Gemeprost. Les protocoles des six études randomisées varient sur plusieurs points : les prises de Gemeprost sont de 1 mg toutes les trois ou six heures, les prises de Misoprostol varient de 200 mg toutes les 12 heures à 400 mg toutes les trois heures selon les études. Les résultats combinés des six études randomisées regroupant plus de 450 femmes permettent de montrer qu'il n'y a pas de différence significative entre les taux d'expulsion à 24 heures, ainsi qu'entre le délai moyen entre le début de l'induction et l'expulsion. En revanche, il existe une différence significative en termes de dose d'analgésiques utilisés et le taux d'expulsion incomplète. En effet, dans le groupe Misoprostol, la quantité d'analgésique est réduite (risque relatif 0,64 95 % intervalle de confiance 0,49-0,84) et la nécessité d'une aspiration chirurgicale après l'expulsion est diminuée (risque relatif 0,71 95 % intervalle de confiance 0,5—0,95). Il n'y a, par ailleurs, pas de différence significative concernant la survenue d'effets secondaires [32].

- Misoprostol versus Sulprostone :

Les études comparant des protocoles utilisant de la Sulprostone versus Misoprostol sont moins nombreuses. On peut citer celle de l'équipe de Roel de Heus et al. 95 femmes ont bénéficié du protocole pour les interruptions médicales de grossesse de 200 mg de Mifépristone, puis 48 heures plus tard de 600 µg de Misoprostol intravaginal, puis 400 µg per os toutes les heures avec cinq doses maximum et pour les morts fœtales in-utéro de 100 µg de Misoprostol toutes les 12 heures. Un nombre égal au premier de femmes ayant bénéficié du protocole Sulprostone à la dose de 1 µg/min. Les auteurs ont conclu que l'utilisation du Misoprostol était plus efficace que la Sulprostone, ses modalités d'administration plus simples, ses effets secondaires moindres et surtout moins graves. Le Misoprostol est l'analogue des prostaglandines qui offre la meilleure efficacité et les meilleurs avantages en termes de coût, de conservation et d'utilisation [32].

Concernant la voie d'administration, l'étude de Ho et al. [32] a montré que 48 heures après la prise de 200 mg de Mifépristone, la prise de Misoprostol à la dose de 200 µg toutes les trois heures était plus efficace par voie vaginale que par voie orale.

Concernant les doses et les intervalles nécessaires : l'équipe de Wong et al. [46] a étudié l'efficacité et les effets secondaires de deux protocoles : 400 µg par voie vaginale toutes les trois heures versus 400 µg par voie vaginale toutes les six heures. L'analyse statistique conclut à l'absence de différence significative sur les effets gastro-intestinaux mais il y a plus de patientes présentant une température supérieure à 38°C dans le groupe traité toutes les trois heures (32,2 % vs 12,2 %). À noter que toutes ces femmes étaient apyrétiques à 24 heures de la dernière prise de Misoprostol.

Concernant les taux d'expulsion au bout de 24 heures, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (15 pour le 1er groupe et 19.5 pour le 2^{ème}), en revanche, pour celles qui n'avaient pas expulsé au bout de 24 heures, le taux de succès à 48 heures est significativement plus élevé dans le groupe traité toutes les trois heures. Par ailleurs, si l'on s'intéresse au délai d'expulsion, Wong a constaté une différence significative chez les multipares en faveur de la prise toutes les trois heures [46].

I.3 Cadre légal de l'interruption médicale de la grossesse :

L'avortement est défini comme l'interruption d'une grossesse avant 180 jours (28 semaines d'aménorrhée) de grossesse. Actuellement, les progrès de la réanimation et de la prise en charge néonatale ont fait en sorte que la limite a été abaissée par l'Organisation Mondiale de la Santé à moins de 22 semaines d'aménorrhée, soit un poids de moins de 500 g. Il peut être spontané (fausse couche), thérapeutique (interruption médicale de grossesse) ou provoqué sans aucune cause médicale.

En l'Islam, l'embryon est considéré comme un être humain quand il a reçu le souffle divin. Dans le Coran, il est précisé que la femme divorcée doit attendre 90 jours avant de se remarier. La femme devenue veuve devra attendre 130 jours, avant de se remarier, afin d'éviter la confusion de paternité.

✓ Cas d'avortement thérapeutique

L'avortement thérapeutique est autorisé à toutes les dates de la grossesse si une affection grave, attestée par un conseil médical compétent, met en danger la vie de la mère et celle du fœtus. Auquel cas, une interruption de la grossesse doit être décidée pour sauver la mère.

• AU MAROC

✓ L'avortement et la loi marocaine

L'article 453 du Code de Déontologie Médicale (CDM) traite les conditions de pratique d'un avortement thérapeutique qui sont :

- que l'avortement soit une mesure nécessaire pour la sauvegarde de la santé de la mère ;
- qu'il soit ouvertement pratiqué, sans clandestinité, et seulement par un médecin ou chirurgien;

L'article 32 du Code de Déontologie Médicale ajoute que le médecin doit obligatoirement prendre l'avis de deux médecins dont l'un pris sur la liste des experts près des tribunaux qui, après examen et discussion attesteront par écrit que la vie de la mère ne peut être sauvegardée qu'au moyen d'une telle intervention thérapeutique...

- qu'il le soit avec le consentement du conjoint.

A défaut du conjoint ou lorsque ce dernier refuse de donner son consentement ou qu'il en est empêché, le médecin ou le chirurgien ne peut procéder à l'intervention chirurgicale ou employer une thérapeutique susceptible d'entraîner l'interruption de grossesse qu'après avis du médecin chef de la préfecture ou de la province attestant que la santé de la mère ne peut être sauvegardée qu'au moyen d'un tel traitement.

Le législateur marocain ne s'est pas prononcé sur l'origine et la nature du danger pouvant menacer la vie ou la santé de la mère. Ce péril doit être actuel, imminent et non pas probable ou éventuel. [28, 47]

- EN FRANCE :

La législation française autorise la réalisation d'une interruption de grossesse pour motif médical sans limite de terme. L'interruption médicale de grossesse est régie par la loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 sur l'interruption de grossesse publiée au journal le 7 juillet 2001.

La loi distingue les interruptions volontaires destinées aux femmes dont la grossesse induit un état de détresse et l'interruption médicale de grossesse. Elle précise que l'interruption médicale de grossesse est possible quel que soit le terme si la grossesse met en péril grave la santé de la mère ou s'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître présente une affection d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

Le motif thérapeutique doit être attesté par deux médecins d'une équipe pluridisciplinaire exerçant dans un établissement agréé, après examen et discussion. Le texte ne précise pas la compétence requise des deux médecins, alors que lorsque le dépistage prénatal est susceptible de déboucher sur une interruption médicale de grossesse, il importe que l'on fasse appel à des compétences particulières pour en garantir la qualité et le bien-fondé. La loi impose donc que l'un des médecins exerce son activité dans un Centre de diagnostic prénatal et de médecine fœtale. Par ailleurs, un médecin choisi par le couple peut être associé à la concertation.

Un document doit être établi en trois exemplaires (un pour la femme et un pour chaque médecin) ; il doit mentionner le nom de la personne et attester du risque encouru et de l'accord de l'intéressée. Enfin, une déclaration anonyme transmise au directeur de l'établissement d'hospitalisation doit être faite au moment de l'interruption médicale de grossesse.

Il n'y a aucune limite supérieure pour l'interruption de grossesse énoncée dans la loi française. Dans de nombreux pays européens, en plus de l'indication maternelle l'interruption de la grossesse peut être réalisée jusqu'à terme en cas d'anomalies sévères voire mortelles du fœtus. Il s'agit notamment de : la France, l'Angleterre, la Belgique, la Finlande, la Norvège, sous certaines conditions, et en Suède, après approbation par le Conseil National de la Santé et des Affaires sociales [28, 48].

II. Le déclenchement du travail :

Le déclenchement du travail est un acte médical destiné à provoquer artificiellement le travail avant que celui-ci ne commence spontanément, dans le but de faire expulser le produit fœto-placentaire par les voies naturelles et dans les meilleurs délais [49].

Malgré sa variabilité d'une région à une autre et d'un pays à un autre, le taux du déclenchement du travail semble être en hausse selon plusieurs sources ; le taux des femmes déclenchées a doublé ces 3 dernières décennies passant de 10.4% en 1981 à 20.3% en 2003 et il concerne 20% des patientes en France. Cette hausse est due à la mise à la disposition des obstétriciens de produits divers pour la réalisation de la maturation du col ou du déclenchement du travail proprement dit [50]. Au Maroc, il n'existe pas des chiffres nationaux bien établis.

Le déclenchement du travail suscite un vif intérêt et constitue un véritable challenge en obstétrique moderne et se trouve au centre des débats scientifiques, de part sa complexité, l'existence de plusieurs méthodes et la découverte perpétuelle de nouvelles molécules notamment le Misoprostol.

Le déclenchement du travail implique la coordination parfaite entre les contractions utérines et la dilatation et l'effacement du col utérin. Les autres structures, notamment les membranes fœtales, la caduque et le placenta jouent également un rôle important durant la parturition.

II.1 Déclenchement spontané du travail :

Le déclenchement spontané du travail correspond d'une part à l'apparition d'une activité contractile au niveau du myomètre et d'autre part à des modifications du col utérin. L'ensemble étant en parfaite coordination et régulé par plusieurs facteurs interdépendants [51].

II.1.1 Activité contractile du myomètre :

La contraction utérine résulte de l'activation de toutes les cellules musculaires lisses du myomètre. Celle-ci est la résultante de l'activation d'une cellule myométriale et la propagation du potentiel d'action généré à l'ensemble des autres cellules [51].

II.1.2 Activation de la cellule myométriale :

Dans le myomètre, comme dans n'importe quel autre muscle lisse, l'évènement déclenchant la contraction musculaire est l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. Le pool libre du calcium intracellulaire correspond à la libération des ions Ca^{2+} dans le hyaloplasme par le réticulum sarcoplasmique et à un influx calcique provenant du milieu extracellulaire. Les ions Ca^{2+} vont se fixer à la calmoduline (protéine fixant du calcium).

Le complexe calcium-calmoduline active ensuite une enzyme, la kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK), qui assure la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine, ce qui lui permet de se lier à l'actine. L'actine et la myosine interagissent alors par glissement des myofilaments pour produire la contraction (Fig. 4, 5). [51, 52].

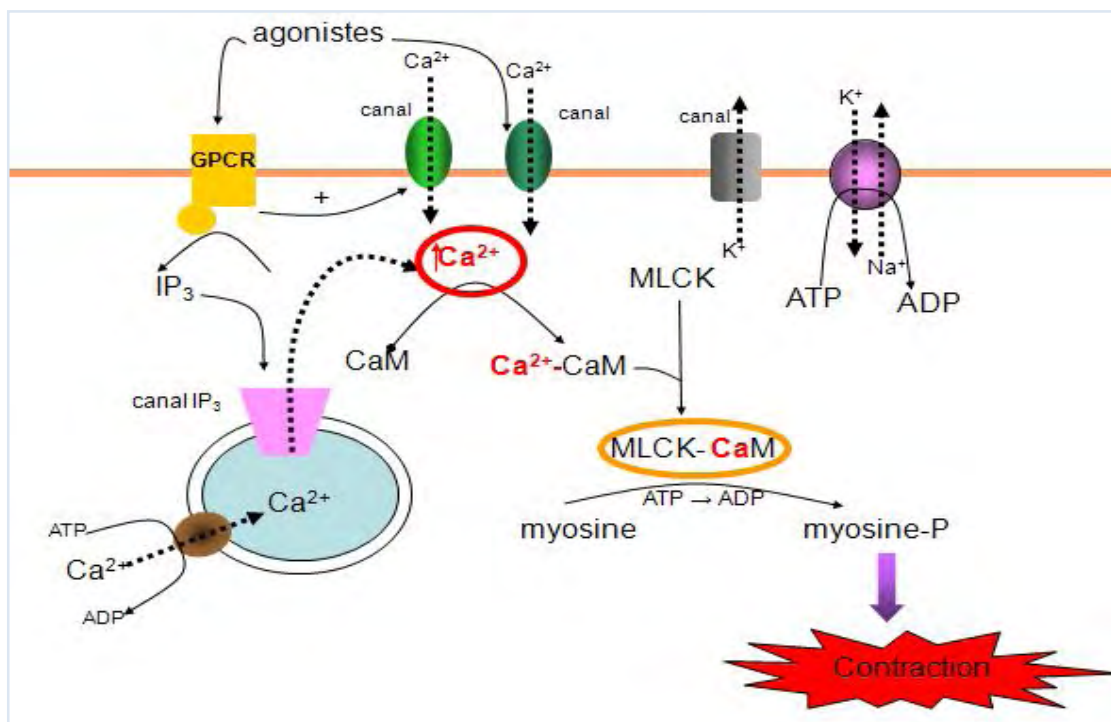


Figure 14 [53] : Schématisation de la voie d'activation du complexe calmoduline- calcium.

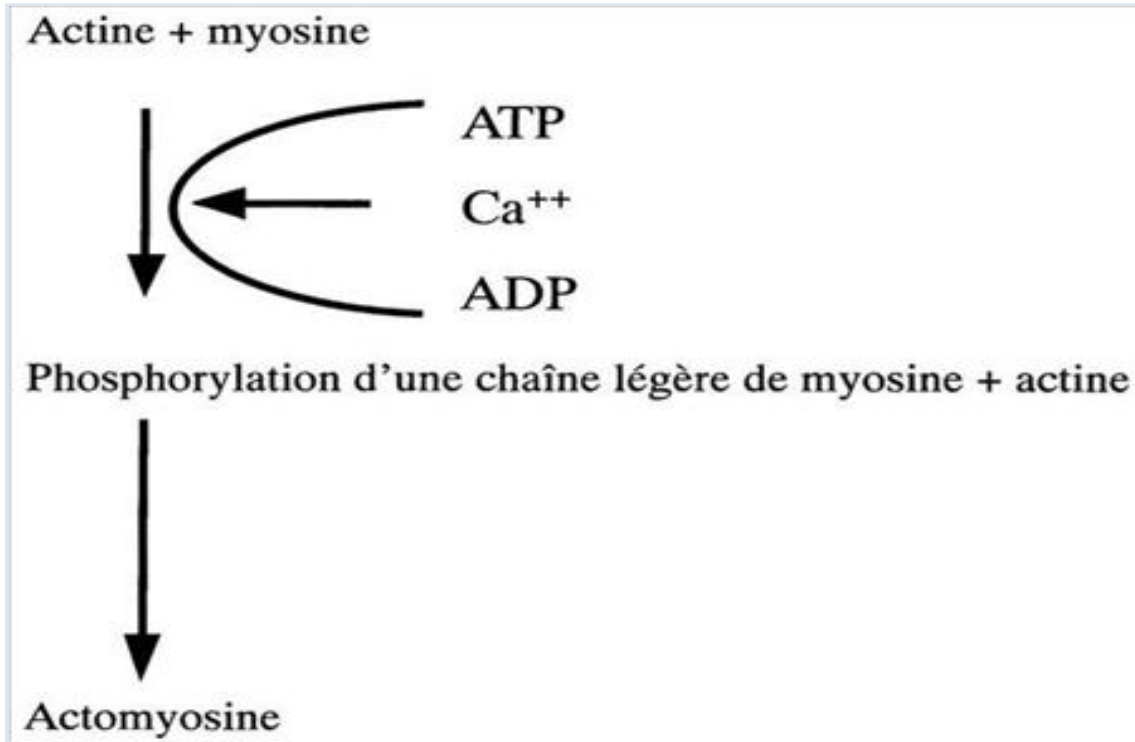


Figure 15 [51]: Interaction actine-myosine ; ADP, ATP : adénosine di-triphosphate

II.1.3 Propagation du potentiel d'action :

Les membranes plasmiques de deux cellules voisines peuvent se juxtaposer en des contacts très étroits, les gap-jonctions, qui sont des structures intercellulaires faites de canaux hydrophiles, très perméables aux ions et qui permettent très rapidement la transmission du potentiel d'action d'une cellule excitée à la cellule contiguë [51].

II.1.4 Modification du col utérin :

La maturation cervicale est un processus physiologique dynamique très complexe faisant intervenir des changements multiples et concomitants. Ces changements intéressent l'anatomie macroscopique, la structure histologique, les propriétés mécaniques et la composition cellulaire du col utérin [52].

Ces modifications surviennent le plus souvent quelques jours avant le début du travail permettant le passage d'un col dur, fermé et postérieur à un col souple qui se dilate et devient de plus en plus antérieur au fur et à mesure que le travail avance. Ce phénomène est expliqué par plusieurs modifications portant sur le tissu conjonctif, composant principal du col utérin et notamment sur ses fibres collagènes qui diminuent avant l'accouchement par destruction des chaînes polypeptidiques du tropo collagène liée à l'augmentation à la fin de la gestation de l'activité enzymatique de certaines peptidases du col utérin [51].

II.2 Déclenchement artificiel du travail :

- Indications :

Il faut envisager la possibilité d'un déclenchement du travail quand on juge que les avantages escomptés d'un accouchement par les voies naturelles compensent largement les risques fœto-maternels encourus. Ainsi les indications du déclenchement du travail sont multiples souvent de nécessité mais peuvent être également de consentement pour une éventuelle programmation de l'accouchement. Ces indications sont [53, 54] :

- La grossesse prolongée : les avantages attendus du déclenchement du travail sont une diminution de la morbidité et la mortalité périnatales augmentant au delà du terme : Le risque de mortalité fœtale augmente de 1 pour 3000 naissances à venir à 37 semaines d'aménorrhée, à 3 pour 3000 à 42 semaines d'aménorrhée et 6 pour 3000 à 43 semaines d'aménorrhée, avec une augmentation parallèle de la mortalité néonatale ;
- Pré-éclampsie.
- Altération du bien être fœtal : retard de croissance intra-utérin, iso-immunisation rhésus, une surveillance fœtale inquiétante...
- Pathologies maternelles : diabète insulino-dépendant, affection rénale, pathologie pulmonaire chronique, syndrome anti phospholipidique, chorioamniotite soupçonnée ou établie...
- Mort fœtale in utéro à cause du risque de complication maternelle (coagulopathie), ainsi que les malformations graves telle une anencéphalie.

- La rupture prématurée des membranes : à cause du risque d'infection néonatale ;
- D'autres indications sont discutées ; il s'agit de situations où la justification d'un déclenchement du travail n'est pas établie. Cependant, elles ne constituent pas une contre-indication formelle sous réserve de l'acceptation préalable d'un accouchement par voie basse :
 - Hydramnios.
 - Pathologie maternelle cardiaque.
 - HTA chronique.
 - Présentation podalique.
 - Utérus cicatriciel.

- Contre-indications :

Toutes les contre-indications à un accouchement vaginal ou au travail s'appliquent aussi au déclenchement artificiel du travail. [53] :

- Placenta prævia totalement recouvrant.
- Prématurité : il faut éliminer une erreur de l'âge gestationnel avant toute induction du travail.
- Présentation transversale.
- Procubitus du cordon.
- Antécédents de césarienne corporéale.
- Herpès génital en cours ; actif.
- Chirurgie utérine antérieure : rupture utérine antérieure, incision utérine en T inversé.
- Souffrance fœtale aiguë : nécessitant une césarienne en urgence.
- Utérus multi-cicatriciel.

II.2.1 Déclenchement mécanique du travail :

Différentes méthodes mécaniques utilisées pour la maturation cervicale ont été décrites : sonde de Foley (avec ou sans perfusion saline extra-amniotique), dilatateurs naturels (laminaires) et dilatateurs synthétiques. Ces méthodes agissent en provoquant une dilatation du col par des pressions mécaniques et une augmentation de la production des prostaglandines. Les avantages avancés en faveur de ces méthodes mécaniques sont la simplicité d'usage, la réversibilité, le faible risque d'effets secondaires notamment l'activité utérine excessive, et un coût réduit [54].

II.2.1.1 Sonde de Foley :

La sonde de Foley agit par stimulation mécanique de l'utérus en entraînant une distension soutenue de l'orifice interne du col avec décollement du pôle inférieur de l'œuf, cette stimulation mécanique entraîne une sécrétion endogène de prostaglandines notamment la prostaglandine F [55].

Après insertion d'un spéculum désinfecté, on introduit une sonde de Foley numéroté de 14 à 18 stérile dans le canal intracervical jusqu'à ce qu'elle dépasse l'orifice interne et on gonfle ensuite le ballonnet au moyen de 30 à 80 ml d'eau. On laisse alors la sonde en place jusqu'à ce qu'elle soit spontanément expulsée au cours des 24 heures suivantes. Certains font en sorte d'exercer une légère traction sur la sonde en l'attachant à l'intérieur de la jambe avec un ruban adhésif ou réalisent une injection extra-amniotique d'une solution saline par la sonde. D'autres utilisent un dispositif à double ballonnet [56]. Ce dernier est un système à deux ballons, l'un situé au dessus de l'orifice interne du canal cervical et l'autre au dessous de l'orifice externe.



Figure16 [57] : Différentes Sondes de Foley

II.2.1.2 Laminaires :

Les laminaires diminuent le délai induction-expulsion par une dilatation. Les Dilapan®, d'origine synthétique, ont une expansion plus rapide et semblent plus facile à poser.

II.2.2 Déclenchement médicamenteux du travail :

II.2.2.1 Ocytocine :

Le corps de la femme produit l'hormone Ocytocine naturellement pendant et après le travail d'accouchement. Cette hormone importante agit en stimulant les contractions utérines afin de déclencher le travail et assurer un déroulement satisfaisant du travail.

Le but de l'administration de l'Ocytocine est d'aboutir à des contractions utérines suffisamment efficaces en fréquence et en intensité, tout en minimisant le risque d'hyperstimulation utérine et de souffrance fœtale. Toutefois, la prévision du besoin en

Ocytocine pour une grossesse déterminée est difficile à établir. La réaction des patientes à l'Ocytocine est variable, suggérant que la sensibilité de l'utérus est le facteur le plus important dans la réponse à la stimulation Ocytocique [58].

Ainsi, certains utérus sont considérés particulièrement sensibles, et par conséquent, le risque d'hyperstimulation utérine est accru avec des doses faibles d'Ocytocine. Suite à ce constat, l'Ocytocine doit être utilisée à des doses les plus basses possibles afin d'obtenir une progression du travail efficace et sûre aussi bien pour la mère que pour le fœtus [58].

L'utilisation de l'Ocytocine s'accompagne du risque de rupture utérine, particulièrement, chez les patientes ayant un antécédent de césarienne et tentant l'accouchement par voie basse.

II.2.2.2 Les prostaglandines E2 :

Les prostaglandines E2 sous forme de gel intravaginal et intracervical sont commercialisées pour provoquer la maturation cervicale [59]. L'efficacité des PGE2 a été étudiée au début en les comparant à un placebo ou à l'absence de traitement. Ces études ont démontré l'efficacité des prostaglandines E2 dans le ramollissement du col et dans la réduction du délai induction- accouchement et du besoin d'Ocytocine. Cependant, ce traitement a été associé à un taux plus élevé d'effets indésirables notamment l'hypercinésie et/ou d'hypertonie qui peuvent s'accompagner d'anomalies du rythme cardiaque fœtal [53].

II.2.2.3 Misoprostol :

Depuis quelques années, des alternatives à la Dinoprostone (prostaglandine E2) ont été proposées en raison des inconvénients de cette molécule, particulièrement le coût cher et la conservation difficile. Ces alternatives sont représentées principalement par le Misoprostol (Cytotec®), dont l'utilisation est un véritable sujet controversé qui suscite des débats complexes et passionnés pour les obstétriciens [60]. Elle constitue un véritable concurrent de la Dinoprostone dans cette indication, en raison de ses multiples avantages, entre autre, le prix beaucoup moins cher que les autres produits disponibles, à l'heure actuelle, pour le déclenchement du travail [61].

Les doses utilisées varient de 25 à 200 µg avec des intervalles allant de 2 à 6 heures. C'est pourquoi il est intéressant d'analyser les résultats des méta-analyses qui regroupent plusieurs essais méthodologiquement satisfaisants. Cependant, les essais diffèrent selon les indications du déclenchement, les stratégies dans le groupe Misoprostol (voie d'administration, posologie) ou le groupe témoin (placebo, Dinoprostone à dose variable... etc.).

II.2.2.3.1 Misoprostol par voie vaginale versus un placebo :

Deux études réalisées par Fletcher et Srisomboon ont comparé le Misoprostol en dose unique (100 µg) au placebo pour le déclenchement du travail [61 ; 62]. L'intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement était significativement plus court chez un grand nombre de femmes dans le groupe misoprostol. Le recours à l'Ocytocine était également moins fréquent dans le groupe Misoprostol (risque relative =0.5 ; intervalle de confiance 95% : 0.2-1.0). Les issues néo natales et le mode d'accouchement étaient similaires dans les deux groupes. Dans l'étude de Srisomboon, la fréquence importante d'hypercinésie dans le groupe Misoprostol (38% des femmes versus 0% dans le groupe placebo) n'était pas associée à une augmentation du risque d'issue néo-natale défavorable [62]. Ces évaluations initiales ont mis en évidence l'intérêt potentiel du Misoprostol dans le déclenchement du travail de l'accouchement.

II.2.2.3.2 Misoprostol par voie vaginale versus Prostaglandine E2 :

L'ensemble des études comparant le Misoprostol vaginal et la prostaglandine E2 vaginale ont conclu, d'une part, que le Misoprostol utilisé par voie vaginale a une efficacité supérieure, reflétée par le raccourcissement de l'intervalle induction–accouchement, l'augmentation du taux de l'accouchement dans les 12 et 24 heures et une diminution en besoin d'Ocytocine, mais que, d'autre part, il pourrait entraîner une augmentation de tachysystolie et d'hyperstimulation utérine qui sont dues aux effets utérotoniques du Misoprostol. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre ces deux molécules dans le taux de césarienne [64; 65].

Par ailleurs, un travail extrêmement minutieux de Wing permet de répondre à la question à partir de ses publications de 1995 à 1997 où elle a fait varier la dose et l'intervalle d'administration du Misoprostol. L'avantage de cette analyse est que la méthodologie est homogène pour l'ensemble des études. Wing conclue que 25µg/4h a moins d'effets secondaires, notamment moins de tachysystolie et une efficacité comparable à la PGE2. L'auteur a également évalué le Misoprostol à la dose de 25µg/6h : il a conclu que si les effets secondaires sont équivalents par rapport à 25µg/4h, le délai maturation accouchement est supérieur avec un délai de pose de 6 heures (1639+/-920 versus 1429+/- 793min). Le tableau I résume les essais de Wing comparant le Misoprostol à la Dinoprostone(PGE2) vaginale.

Tableau I [66 ; 67] : les trois essais de Wing comparant le Misoprostol à la Dinoprostone vaginale (même méthodologie pour les trois essais)

| | Produit | Accouchement vaginal inférieur à 24 heures | Hyperstimulation (%) | Tachysystolie (%) | Liquide méconial (%) |
|----------------------------------|---------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Wing 95 : 50µg/3h (n=135) | Misoprostol PGE2 | 70,67 47,8 (p < 0,01) | 7,4 3,0 (NS) | 36,7 11,9 (p < 0,001) | 27,8 10,5 (p < 0,05) |
| Wing 95 : 25µg/3h (n=275) | Misoprostol PGE2 | 65,5 41,4 (p < 0,01) | 5,8 2,2 (NS) | 17,4 10,2 (p < 0,01) | 17,4 13,9 (NS) |
| Wing97 25µg/4h (n=200) | Misoprostol PGE2 | 51,5 45,9 (NS) | 1,0 4,1 (NS) | 7,1 18,4 (p=0,02) | 19,2 13,4 (NS) |

(La prostaglandine E2 utilisée est la Prostine E2® gel vaginal sauf en 1997 où il s'agit du Cervidil® (dispositif vaginal))

Une méta-analyse [68] a permis la comparaison du Misoprostol et la PGE2 utilisés par voie vaginale pour l'induction du travail à terme avec un col défavorable. La méta-analyse a englobé 14 essais randomisés publiés. Elle retrouve que le taux d'accouchement dans les 24h est supérieur avec l'utilisation du Misoprostol. Toutefois, le misoprostol ne permet pas la

réduction du taux de césarienne et augmente les taux de tachysystolie et d'hyperstimulation utérine. Ces effets adverses peuvent être dus à l'utilisation de doses supérieures à 25µg dans 11 essais/14. Ces résultats sont compatibles avec ceux de la méta-analyse menée par Sanchez-Ramos [69]. D'autre part, Crane n'objective pas de différence dans les résultats avec 25µg de Misoprostol en le comparant avec la PGE2 aussi bien dans l'efficacité que dans l'innocuité.

Vayssière [70] a analysé trois essais randomisés comparant 25µg de Misoprostol administré par voie vaginale toutes les 4 h à la Dinoprostone (deux essais avec le gel vaginal et un essai de Wing avec le dispositif vaginal). L'auteur a conclu que le Misoprostol utilisé à la dose de 25µg/4h par voie vaginale est la dose de référence. En effet, cette dose semble proche de la Dinoprostone en termes d'efficacité et surtout d'innocuité en entraînant un taux moindre d'anomalies contractiles par rapport à la prostaglandine de référence. Pour plus de détail, le tableau II résume les principaux résultats de ces trois essais randomisés.

Tableau II [70] : Les trois essais randomisés comparant 25µg/4h de Misoprostol vaginal à la Dinoprostone vaginale.

| | Produit | Accouchement vaginal < 24 heures (%) | Hyper-stimulation (%) | Tachy-systolie (%) | Anomalie RCF (%) | Liquide méconial (%) | Hospita-lisation USI (%) |
|--|-------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|----------------------|--------------------------|
| 1^{er} essai randomisé (n=200) | Misoprostol | 51,5 | 1,0 | 7,1 | 23,2 | 19,2 | 27,6 |
| | PGE2 | 45,9 | 4,1 | 18,4 | 35,7 | 13,4 | 30,3 |
| | | (NS) | (NS) | (p=0,02) | (p=0,05) | (NS) | (NS) |
| 2^{ème} essai randomisé (n=268) | Misoprostol | 69 | 1 | 14 | 18 | 16 | 1 |
| | PGE2 | 68 | 3 | 19 | 22 | 13 | 2 |
| | | (NS) | (NS) | (NS) | (NS) | (NS) | (NS) |
| 3^{ème} essai randomisé (n=681) | Misoprostol | 48 | 8 | - | - | 14 | 19 |
| | PGE2 | 59 | 8 | - | - | 13 | 26 |
| | | (p=0,006) | (NS) | | | (NS) | (p=0,04) |

(La prostaglandine E2 utilisée est la Prostine® gel vaginal sauf pour le 1^{er} essai où il s'agit du dispositif vaginal à libération prolongée). P : score de bishop ; NS non signale

II.2.2.3.3 Misoprostol par voie vaginale versus Ocytocine.

Six études ont comparé l'application vaginale de Misoprostol en comprimés (25µg/6h à 50µg/4h) à l'administration d'ocytocine. Dans le groupe Misoprostol l'intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement était significativement plus court dans 4 des études [71], similaire pour la 5^{ème} [72] et significativement plus long pour la 6^{ème}, par rapport au groupe Ocytocine en utilisant des doses vaginales de 50µg/4h de Misoprostol [73]. Par contre l'hyperstimulation utérine a été plus fréquente après Misoprostol (Risque relatif 2.5 ; Intervalle de confiance 95% : 1.1-5.8). Néanmoins, ces hyperstimulations n'ont pas été associées à une augmentation du risque de césarienne ou de morbidité néonatale. Ces effets ont été rapportés en cas de membranes intactes ou rompues. On peut conclure que l'administration vaginale du Misoprostol semble plus efficace que l'Ocytocine en termes de succès du déclenchement, mais elle est associée à des hyperstimulations utérines.

II.2.2.3.4 Misoprostol par voie vaginale versus méthodes mécaniques :

Deux études ont comparé l'administration de Misoprostol vaginal pour déclencher le travail en cas de membranes intactes [74 ; 75]. Dans l'étude de Vengalil, le dosage de 50µg/4h avec ou sans Ocytocine a été comparé à l'infusion extra-amniotique d'une solution saline à travers une Sonde de Foley et Ocytocine en perfusion [75]. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe Misoprostol et le groupe témoin. Perry a comparé l'administration vaginale de 25µg/4h Misoprostol à l'application d'une Sonde de Foley intracervicale accompagnée de 4 mg de PGE2 [74]. Il rapporte un délai plus long entre le déclenchement et l'accouchement, ainsi que moins d'accouchements dans les 24h dans le groupe Misoprostol. Les issues maternelles ou néo-natales étaient similaires entre le groupe Misoprostol vaginal et le groupe témoin dans les deux études.

II.2.2.3.5 Comparaison de différents dosages :

Les différents dosages de Misoprostol par voie vaginale ont été comparés dans 6 études. Dans quatre études, des dosages de 25 µg toutes les 3 à 6 h ont été comparés à 50µg à la même fréquence [76]. Wing, a comparé 25µg /6h à 25µg/3h. Gottschall a comparé des applications uniques de 50µg et de 100µg. L'intervalle entre le début du déclenchement et

l'accouchement était raccourci significativement en cas d'utilisation de hautes doses dans deux dernières études. Les résultats de Gottschall mettent en évidence un raccourcissement non significatif de cet intervalle [77]. En cas d'utilisation de doses importantes, le risque d'hyperstimulation était plus élevé. Le risque de césarienne était semblable, alors que l'utilisation d'Ocytocine était réduite en cas d'utilisation de hautes doses de Misoprostol. Les issues néo-natales étaient similaires entre les groupes. L'hétérogénéité des dosages utilisés dans les différentes études ne permet pas de combiner les résultats dans une méta-analyse.

D'après ces différentes publications qui se sont intéressées à l'utilisation du Misoprostol par voie vaginale pour la maturation cervicale et le déclenchement du travail à terme, il est recommandé d'administrer des doses faibles de Misoprostol par voie vaginale puisque des doses plus élevées sont susceptibles d'accroître le risque d'hyperstimulation utérine. En l'occurrence, la dose de Misoprostol de 25µg/4h par voie vaginale doit être la posologie de référence. Avec cette posologie et ce rythme d'administration, on semble avoir le meilleur compromis innocuité-efficacité pour la voie vaginale [78]. Cette posologie est recommandée par plusieurs auteurs [70, 79, 80]. Cependant, des études supplémentaires avec des échantillons plus larges sont nécessaires pour adapter l'utilisation de cette molécule.

II.2.2.3.6 Misoprostol par voie orale versus placebo :

Il est évident que l'intérêt que portent les obstétriciens à l'utilisation du Misoprostol par voie orale pour la maturation cervicale et le déclenchement du travail à terme est de plus en plus important. La voie orale a plusieurs avantages pour l'induction du travail et semble être très prometteuse. D'une part, elle permet de réduire le risque de chorioamniotite en évitant les touchers vaginaux fréquents et répétés, surtout en cas de rupture prématurée des membranes, d'autre part, l'administration simple et non invasive du Misoprostol par voie orale doit pousser les chercheurs et les obstétriciens à évaluer son innocuité pour une éventuelle utilisation à titre externe. Par conséquent, cette voie est susceptible de promouvoir le confort des patientes [81].

Un essai clinique randomisé comparant l'administration de Misoprostol par voie orale à un placebo a été rapporté [82]. Quarante femmes présentant une rupture prématurée des membranes pour lesquelles un déclenchement du travail était indiqué ont été randomisées entre une dose unique de 200µg de Misoprostol (39 femmes) ou un placebo (vitamine B6, 41 femmes). Les auteurs ont observé, une réduction de l'usage d'Ocytocine et une réduction de l'intervalle entre la randomisation et l'accouchement dans le groupe Misoprostol par rapport au placebo. Par contre, la fréquence des césariennes, les issues néo-natales et les effets secondaires maternels étaient semblables entre les groupes.


II.2.2.3.7 Misoprostol par voie orale versus Prostaglandine E2 :

Suite à l'évaluation contre placebo, le Misoprostol oral a été évalué par rapport à la prostaglandine E2 locale. Deux essais cliniques randomisés comparant Misoprostol par voie orale aux prostaglandines E2 par voie vaginale ont été rapportés [83 ; 84]. Les doses cumulées de Misoprostol étaient semblables (20µg/2h et 50µg/6h) et le groupe témoin recevait 2 mg de gel vaginal de prostaglandine E2 dans les deux études. Les groupes Misoprostol et prostaglandine E2 étaient comparables en ce qui concerne l'échec d'accouchement par voie basse dans les 24h, la fréquence de l'hyperstimulation utérine ou de césarienne. Il n'y a pas eu d'effets secondaires majeurs fœtaux ou maternels dans les deux groupes. Malgré la taille d'échantillon relativement importante de ces études, la puissance était faible pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives concernant ces effets rares.


II.2.2.3.8 Misoprostol par voie orale versus Ocytocine :

Deux essais cliniques ont comparé le Misoprostol (50 et 100µg/4h) à l'Ocytocine en cas de poche rompue à terme. L'étude de Ngai (100µg/4h) ne met pas en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne l'intervalle entre le début du déclenchement et l'accouchement (7.3 et 11.1 heures respectivement) ou le risque de césarienne (2/40 versus 3/40) [85]. Aucun cas d'hyperstimulation n'a été rapporté par ces auteurs. Par contre, Butt met en évidence un délai jusqu'à l'accouchement plus long en cas d'utilisation de Misoprostol (50µg/4h) dans le même contexte, sans modification du taux de césariennes et des effets secondaires maternels ou périnataux entre les groupes [86].

La comparaison du Misoprostol vaginal et oral est compliquée à cause des variations importantes des doses utilisées pour les deux voies. Ainsi, quand on compare des doses de 50µg utilisées par voie orale ou vaginale, l'innocuité de l'administration orale semble être supérieure avec une incidence plus faible d'hyperstimulation utérine. Et bien que le devenir néonatal est le même dans les deux groupes, la taille des échantillons de ces études n'est pas suffisante pour détecter les différences significatives de ces résultats. Toutefois, on remarque une augmentation du besoin en ocytocine en cas d'administration orale, ce qui est susceptible d'augmenter le risque d'hyperstimulation utérine [81, 87]. Ainsi il semble que le Misoprostol vaginal est plus efficace que le Misoprostol oral s'ils sont administrés aux mêmes doses, mais il est associé à un taux plus élevé d'hyperstimulation utérine et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.



*Troisième partie :
Cytotec® dans le traitement
préventif et curatif de l'hémorragie
du post-partum.*



L'hémorragie grave du post-partum (L'HPP) constitue une cause majeure de mortalité et de morbidité maternelles aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement, elle représente 25% des étiologies des décès maternels selon l'OMS [88].

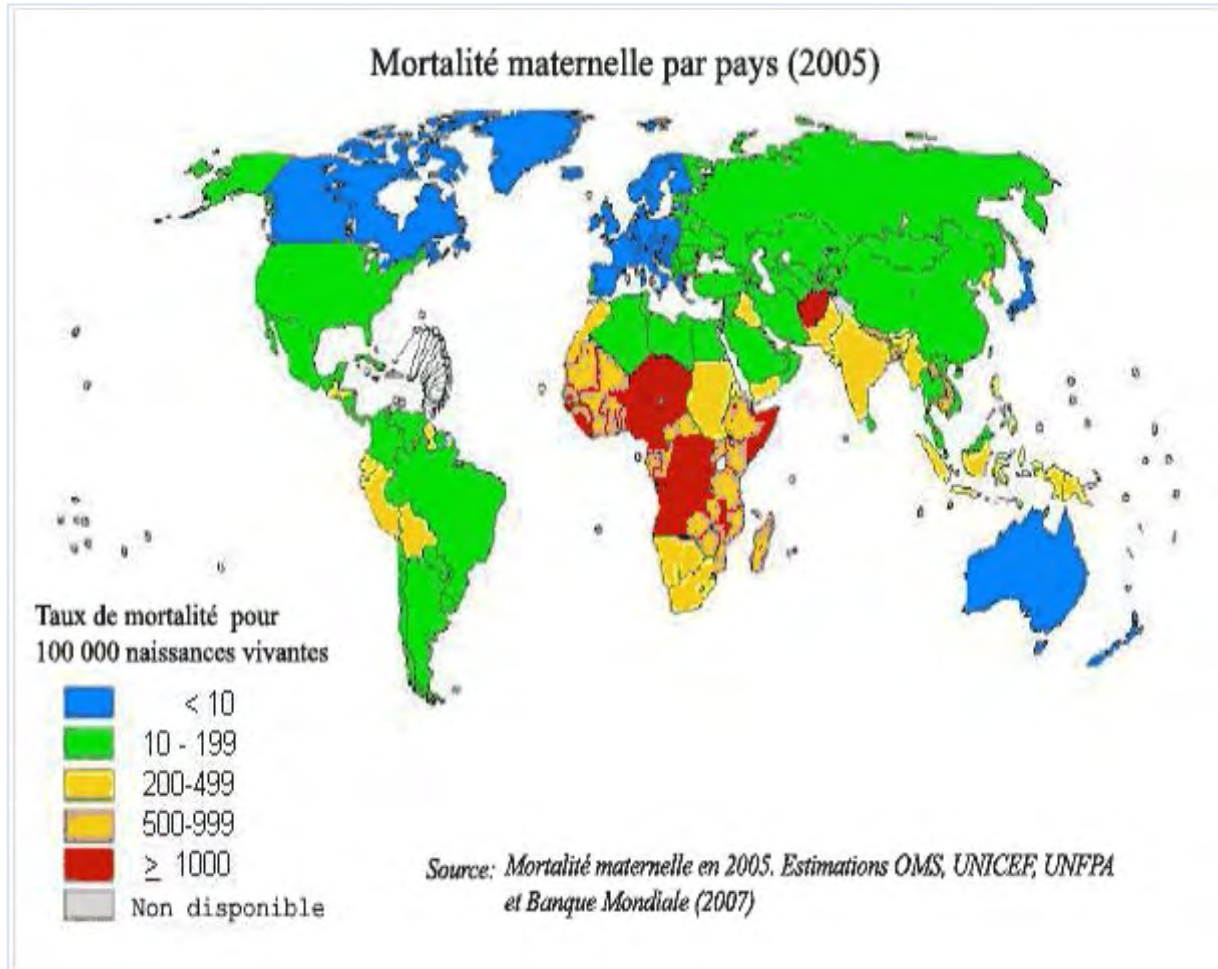


Figure 17 [88] : Taux de mortalité maternelle par pays

D'après le bulletin de pratique du Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues, on compte 140000 décès par an, soit une femme toutes les quatre minutes [88]. La moitié des morts surviennent dans les 24 heures qui suivent la naissance, essentiellement dues à un saignement excessif [89]. En France, l'hémorragie du post-partum représente 30% des causes de morts obstétricales directes [88 ; 89]. Dans 80% des cas, le

décès est jugé évitable et peut être rapporté à un retard diagnostique, à une sous-estimation de la gravité de l'hémorragie ou à une inadéquation de la prise en charge médicochirurgicale [89]. L'hémorragie du post-partum représente 18 à 20 % des admissions péripartum en réanimation. Elle s'accompagne de morbidité maternelle dont l'incidence est estimée à 6,7 pour 1000 naissances (6,0 à 7,5): choc hémorragique, anémie sévère, complications des transfusions massives, insuffisance rénale, nécrose hypophysaire. La prise en charge doit être multidisciplinaire et anticipée par des procédures d'organisation dans le cadre des réseaux périnataux. Des recommandations de pratique clinique ont été rédigées en 2004 et constituent la base de ce document [88].

-Définition :

L'hémorragie du post-partum est un saignement provenant du tractus génital, anormal par son abondance, survenant dans les 24 heures qui suivent l'expulsion foetale par les voies naturelles ou par césarienne. Elle peut être brutale, imprévisible et de grand débit. L'hémorragie du post-partum regroupe l'hémorragie de la délivrance, issue de la zone d'insertion placentaire, et l'hémorragie de la filière génitale. L'hémorragie du post-partum concerne 5% des accouchements. Bien que la plupart de ces hémorragies soient bien tolérées, le volume de 500 ml doit rester le seuil à partir duquel une prise en charge active doit être déclenchée. L'hémorragie est qualifiée de sévère si les pertes sanguines excèdent 1000 ml pour un accouchement par voie basse et 1500 ml après une césarienne [90].

Le retentissement de ces pertes est limité par une augmentation du volume sanguin maternel, de l'ordre de 40 à 50 % au cours de la grossesse, permettant une meilleure tolérance de cette hémorragie physiologique lors de l'accouchement.

I. Hémorragie du post-partum :

I.1 Physiologie de la délivrance normale :

La délivrance constitue la troisième phase du travail (La première étant le travail, la seconde l'expulsion). Elle se définit comme l'expulsion du placenta et des membranes hors des voies génitales. [90]

Elle se déroule en trois étapes successives qui débutent quelques minutes après la naissance :

I.1.1 Décollement placentaire :

Le décollement placentaire est sous la dépendance de la rétraction utérine qui le prépare et des contractions utérines qui le provoquent. La rétraction utérine est un phénomène passif, qui résulte de la diminution du volume utérin lors de l'expulsion fœtale et aboutit à l'augmentation d'épaisseur des parois utérines, sauf au niveau de l'insertion placentaire qui reste mince. [90]

Il en résulte un enclavement physiologique du placenta, qui est indispensable à son décollement. Les contractions utérines s'accroissent progressivement en intensité. Le placenta, « enclavé » physiologiquement, dont le pourtour est cerné par un anneau musculaire plus épais, subit des pressions concentriques qui favorisent son décollement et la création d'un hématome rétro-placentaire (HRP) physiologique par clivage entre la caduque utérine et la couche profonde de la muqueuse utérine. [90]

I.1.2 Expulsion du placenta :

Sous l'effet des contractions utérines et de son poids, auquel s'ajoute celui de l'hématome rétro-placentaire physiologique, le placenta migre vers le segment inférieur qui se déplisse, faisant ainsi ascensionner le fond utérin. L'expulsion se fait selon le mode de Baudelocque (la face fœtale se présente en premier) pour les placentas fundiques ou d'insertion haute ou selon le mode de Duncan (la face maternelle se présente en premier) pour les placentas insérés sur les faces de l'utérus, non loin du col. [90] L'expulsion alors du placenta se déroule soit de façon spontanée grâce aux efforts expulsifs de la mère, soit de

façon dirigée par l'accoucheur (traction douce, mouvement de vrille des membranes sur elles-mêmes).

I.1.3 Hémostase utérine :

Trois facteurs interviennent pour l'hémostase utérine : musculaire, vasculaire et hémostatique.

I.1.3.1 Facteur musculaire :

C'est le mécanisme le plus important car il s'agit d'un système de verrouillage fondamental pour arrêter l'hémorragie. La rétraction utérine entraîne la formation d'un « grillage » de fibres myométriales qui enserre les vaisseaux qui sont alors « clampés ». Ce sont les « ligatures vivantes de Pinard ». Ce phénomène est possible uniquement en cas de vacuité utérine totale [90].

Par ailleurs, cette rétraction utérine réalise une véritable autotransfusion en redistribuant dans la circulation maternelle les 500 ml de sang contenus dans l'utérus créant, avec l'augmentation du volume sanguin circulant de fin de grossesse, une véritable tolérance maternelle à l'hémorragie. [91]

I.1.3.2 Facteur vasculaire :

C'est un facteur adjuvant sur lequel il ne faut pas compter. Il existe une vasoconstriction réflexe au niveau des vaisseaux qui vient diminuer à la fois le calibre et le débit. [91]

I.1.3.3 Facteur hémostatique :

Ce facteur ne peut fonctionner que si les deux autres sont présents. La coagulation et l'organisation des caillots viennent compléter et terminer l'oblitération des vaisseaux. [91]. L'hémostase définitive est assurée par une coagulation intravasculaire locale initiée par le facteur tissulaire de l'endomètre. Les deux derniers facteurs sont dépendants étroitement du premier qui est le facteur musculaire lié à la rétraction de l'utérus. Il s'agit là d'un phénomène fondamental qui ne donne sa pleine puissance que sur un utérus vide [91]

Après la délivrance, les contractions utérines se poursuivent, l'utérus forme alors un globe dur et tonique. Ceci permet de répondre rapidement à l'hémorragie de l'accouchement, mais explique aussi la fréquence des coagulopathie de consommation lorsqu'un facteur extérieur, le plus souvent placentaire, pénètre dans la circulation maternelle. [90]

Si l'utérus ne se rétracte pas de manière satisfaisante, un saignement apparaît (une partie s'exteriorise et l'autre partie forme des caillots dans l'utérus). L'utérus n'étant pas vide, il ne peut se rétracter et continue à saigner. C'est un « cercle vicieux ». [90]

I.2 Les facteurs de risque :

Différents facteurs de risque de l'hémorragie du post-partum ont été identifiés sans qu'ils ne permettent de sélectionner, avec une sensibilité ou une spécificité suffisante, les patientes devant faire l'objet de mesures préventives avant l'accouchement :

I.2.1 Les facteurs de risque repérables avant l'accouchement :

L'âge de la mère, son origine ethnique, son statut marital, son niveau social et d'éducation, l'absence de suivi de grossesse, la multiparité, la prééclampsie et les antécédents personnels d'hémorragie du post-partum. La présence d'un anesthésiste-réanimateur sur place apparaît comme un facteur organisationnel essentiel [92].

I.2.2 Les facteurs de risque au cours du travail :

La durée du travail, l'utilisation d'ocytociques, le délai de la délivrance par rapport à l'accouchement, la rétention placentaire, la délivrance artificielle, la réalisation d'une césarienne, l'existence d'une anomalie d'insertion placentaire [93].

I.3 Les étiologies :

Retrouver une étiologie à l'hémorragie du post-partum est essentiel car elle permet d'adapter la conduite thérapeutique. Plusieurs étiologies peuvent être retrouvées chez la même patiente.

L'hémorragie de la délivrance représente 90 % des causes des hémorragies du post-partum, représentées essentiellement par (même si ces dernières sont le plus souvent imprévisibles dans 80% des cas): l'atonie utérine (52%), la rétention placentaire (27%), les lésions de la filière génitale (10%), les anomalies de l'insertion placentaire (2 %), la rupture utérine (2%) et les anomalies de la coagulation (7%) [94]

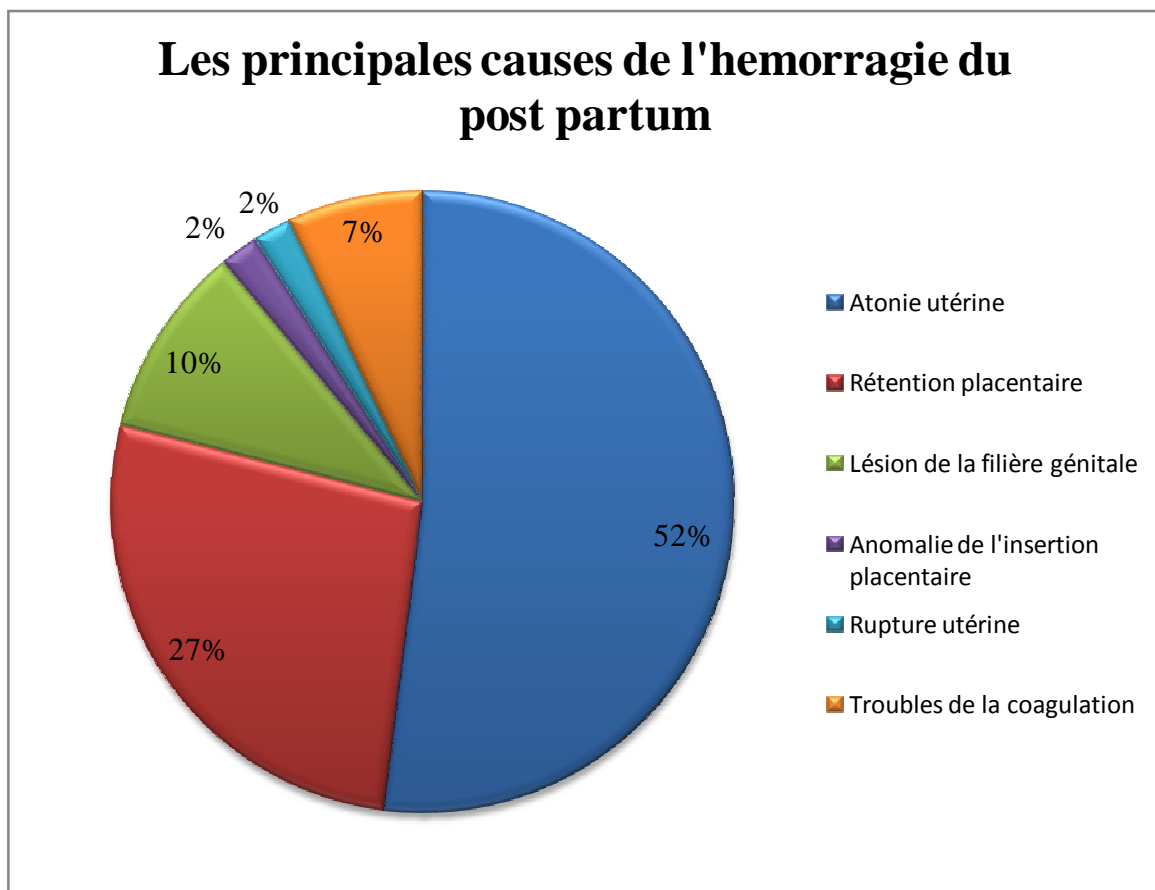


Figure 18[94] : Diagramme montrant les principales causes de l'hémorragie du post-partum

I.3.1 Atonie utérine :

L'atonie utérine est favorisée par : un travail prolongé, une surdistension utérine (grossesse multiple, hydramnios), une malformation utérine, une chorioamniotite ou par des interférences médicamenteuses ($\beta 2$ mimétiques, halogénés, sulfate de magnésium, dérivés nitrés). [94]

I.3.2 Lésions de la filière génitale :

Elles peuvent concerner tous les niveaux de la filière génitale depuis la rupture utérine jusqu'au simple thrombus vaginal en passant par les déchirures du col de l'utérus et les déchirures vaginales, vulvaires et périnéales [95]

- La rupture utérine se voit surtout en cas d'accouchement par voie basse sur utérus cicatriciel, surtout lié à une précédente césarienne.
- Les déchirures du col de l'utérus peuvent survenir lors d'efforts expulsifs ou de forceps sur un col incomplètement dilaté.
- Les déchirures vaginales, vulvaires et périnéales sont générées par les forceps ou la tête du bébé. Elles doivent être suturées rapidement.

I.3.3 Anomalies de l'insertion placentaire :

Le placenta prævia : il s'agit d'une insertion anormalement basse du placenta sur le segment inférieur de l'utérus. Dans certains cas, il recouvre le col (placenta prævia recouvrant) et empêche tout accouchement par voie basse. Il peut être à l'origine d'un saignement prépartum, à l'occasion d'un décollement placentaire spontané ou associé à des contractions, mais aussi en post-partum où il peut être à l'origine d'une hémorragie par atonie utérine, le segment inférieur de l'utérus ayant de faibles capacités contractiles. [95]

Le placenta accreta : il se définit comme une adhérence anormale du placenta au myomètre. Il est la conséquence d'un défaut d'implantation et de décidualisation (transformation des cellules du stroma endométrial en cellules déciduales) de la caduque basale. L'absence localisée ou diffuse de cette caduque basale s'interposant habituellement entre les villosités choriales et le myomètre caractérise le placenta accreta. [95]

I.3.4 Troubles constitutionnels ou acquis de l'hémostase :

Les troubles constitutionnels peuvent concerner l'hémostase primaire (Thrombopénie, thrombopathies, thrombasthénie, maladie de von Willebrand) ou l'hémostase secondaire (déficits en facteurs) et indiquer des thérapeutiques spécifiques. Les troubles acquis peuvent essentiellement être médicamenteux (Héparinothérapie préventive ou curative pendant la

grossesse) ou liés à une pathologie obstétricale. Certaines situations, comme la rétention de fœtus mort, l'hématome rétroplacentaire, la prééclampsie sévère, le syndrome HELLP (Haemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet count), l'embolie amniotique, peuvent générer de véritables fibrinolyse aiguës ou coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) [95]. Enfin, toute hémorragie grave du post-partum peut se compliquer d'une coagulopathie secondaire, mélange de dilution et d'activation.

I.3.5 Les thrombus pelviens et génitaux :

Ils sont à l'origine de moins de 1% des hémorragies du post-partum. Ils siègent au niveau vulvaire ou vaginal, voire dans le ligament large et peuvent s'étendre jusqu'aux fosses ischiorectales. Leur diagnostic et l'appréciation du volume hémorragique sont difficiles puisqu'il n'y a pas de saignement extériorisé [94].

I.3.6 Rétention placentaire :

Elle est définie par la persistance de tout ou une partie du placenta dans la cavité utérine et diagnostiquée devant le non survenu d'une délivrance spontanée 30 minutes après la naissance. Elle peut être partielle, suspectée devant la présence d'un saignement associé à une rétraction utérine plus ou moins satisfaisante avec une anomalie du placenta lors de son examen visuel systématique. Cela justifie la pratique d'une révision utérine au moindre doute diagnostique. La rétention placentaire peut résulter [96] :

- Des troubles dynamiques à type d'inertie ou d'hypertonie utérine,
- Des adhérences anormales du placenta à la caduque et/ou au myomètre,
- Des anomalies morphologiques placentaires : cotylédon aberrant, anomalie d'insertion.
- D'une altération de la muqueuse : d'origine infectieuse (lésion d'endométrite), traumatique (lors d'un avortement ou lors d'une intervention sur l'utérus), tumorale (fibrome utérin).
- Des fautes techniques, notamment traction prématurée sur le cordon et expression utérine.

II. Prévention de l'hémorragie du post-partum :

La prévention d'hémorragie du post-partum reste un objectif majeur des professionnels de santé étant donné sa prévalence et ses conséquences sur la morbidité et la mortalité maternelles. Sachant que l'hémorragie du post-partum est souvent imprévisible il faut toujours mettre en place des mesures préventives adaptées, même en l'absence de facteurs de risque, soit en anténatal soit au cours de l'accouchement.

II.1 Prévention anténatale :

Pour toute femme enceinte, il est recommandé de disposer, à l'entrée en salle de naissance, des documents transfusionnels comportant les deux déterminations du groupe sanguin ABO RH1 (D) et du phénotype RH et KEL 1 valides, ainsi que le résultat d'une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) datant de moins d'un mois (accord professionnel).

Les consultations prénatales obstétricales et anesthésiques doivent être obligatoires permettant en outre d'identifier le plus précocement possible les parturientes à risque hémorragique (qu'il soit faible ou élevé) et de planifier leur prise en charge. [97]

II.2 Prise en charge de la 3ème phase du travail :

La quantité de perte de sang dépend de la rapidité de séparation du placenta de la paroi utérine. Si l'utérus ne se contracte pas normalement (atonie de l'utérus), les vaisseaux sanguins se trouvant au niveau du placenta restent ouverts et un saignement grave se produit. Elle dure en moyenne 8,3 minutes selon une étude de l'Organisation Mondiale de la Santé, augmentant le risque par six d'hémorragie du post-partum si elle dépasse 30 minutes.

L'hémorragie au cours des 4 premières heures après l'accouchement est responsable à elle seule du plus grand nombre de décès maternels, mais la recherche a montré qu'elle est également la plus facile à prévenir. [97]

II.3 Prise en charge active :

La gestion active de la troisième période de l'accouchement (GATPA) est un ensemble d'interventions visant à accélérer la délivrance du placenta en augmentant les contractions

utérines et à prévenir l'hémorragie du post-partum en évitant l'atonie utérine. Généralement, les composantes en sont les suivantes :

1. Administrer un médicament utérotonique (pour contracter l'utérus) dans la minute qui suit la naissance du nouveau-né, après s'être assuré de l'absence d'un ou d'autres fœtus ;
2. Nouer et couper le cordon ombilical de suite après la naissance et appliquer une traction contrôlée sur le cordon ombilical ;
3. Masser le fond utérin à travers l'abdomen après l'expulsion du placenta, pour aider l'utérus à se contracter afin de diminuer au maximum les saignements.

D'après les indications actuelles et tant qu'on puisse garantir la présence de l'équipement nécessaire et la sécurité des injections, la gestion active de la troisième période de l'accouchement pourrait être pratiquée par les accoucheurs qualifiés et formés dans toutes les structures de santé où la femme accouche.

A travers ces actions simples, les prestataires peuvent prévenir l'hémorragie du post-partum et jouent un rôle important pour sauver les vies des femmes. [97]

II.3.1 Les agents utérotoniques :

II.3.1.1 L'Ocytocine :

La méta-analyse de Prendiville publiée en 1988 et portant sur 27 essais randomisés[98] (soit environ 4 500 patientes) a montré que l'administration prophylactique d'Ocytociques (2,5 UI à 10 UI) avant la délivrance réduit de 40 % la survenue d'hémorragies de la délivrance. En effet, la fréquence des pertes supérieures à 500 ml passe de 10 à 6 % pour les patientes bénéficiant d'une délivrance dirigée. Ainsi, dans une population pour laquelle la fréquence attendue d'hémorragie de la délivrance est de 10 %, on peut prévenir une hémorragie pour 22 femmes bénéficiant d'un traitement prophylactique.

Ainsi, pour Rogers [99] une injection de 5 UI d'Ocytocine en IM associée à un clampage précoce du cordon entraîne une différence significative du taux d'hémorragie du groupe traité par l'Ocytocine par rapport à un groupe témoin (16,5 % vs-6,8 %).

De la même manière, l'étude de Nördstrom [100], évaluant l'efficacité de l'administration intramusculaire de 10 UI de Syntocinon® à la naissance, retrouve une réduction de 22 % des pertes sanguines moyennes et de 43 % des hémorragies modérées et 42 % des pertes supérieures à 800 ml.

II.3.1.2 Dérivés de l'ergot de seigle :

Les dérivés de l'ergot de seigle sont beaucoup utilisés dans les pays Anglo-saxons. Grâce à leur action spécifiquement utérotonique, ils sont alors utilisés pour prévenir et traiter les saignements excessifs de l'accouchement [101]. Les alcaloïdes de l'ergot de seigle utilisés en obstétrique, sont des dérivés de l'acide lysergique dont l'action principale, se situe au niveau des fibres musculaires lisses de l'utérus et des vaisseaux.

Deux produits sont utilisés principalement :

- Le Méthergin® (Méthylergométrine)
- L'Ergométrine qui est le plus souvent associée à l'ocytocine (Syntométrine®).

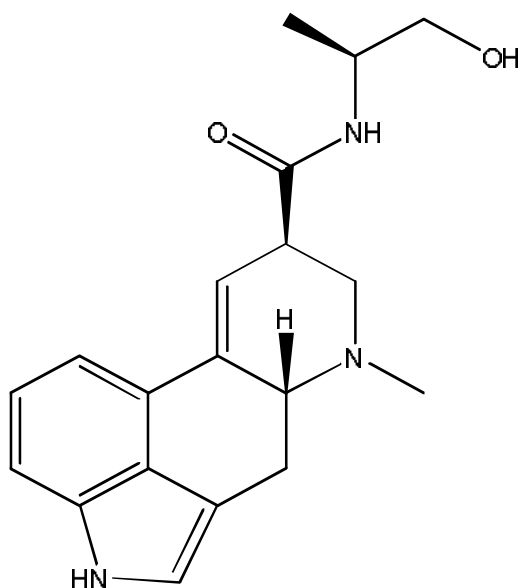


Figure 19 [123] : Structure chimique de l'Ergométrine

L'effet ocytocique de ces molécules est obtenu par l'activation des récepteurs alpha adrénergiques du myomètre. Elles agissent sélectivement sur la couche interne contrairement à l'ocytocine et aux prostaglandines qui stimulent la couche externe, augmentent le tonus de base, la fréquence et l'intensité des contractions rythmiques. [101].

L'effet de l'ergométrine semble quelque peu inférieur à l'effet de l'Ocytocine, d'où l'intérêt de leur association.

La grande majorité des essais publiés, évaluent surtout l'efficacité de l'association de l'Ocytocine et de l'Ergométrine (Syntométrine®). Ce produit très utilisé en Grande-Bretagne, a pour avantage théorique de cumuler la rapidité d'action de l'Ocytocine à la durée prolongée de l'Ergométrine. Ainsi, la méta-analyse de Prendiville [103] portant sur 27 essais randomisés, montre une réduction de 40 % des hémorragies grâce à cette association.

Mais le succès de la Syntométrine® doit être tempéré par ses effets indésirables parfois graves (HTA, angor, arrêt cardiaque). Ces effets sont liés à l'Ergométrine et imposent donc une grande prudence quant à l'utilisation de cette association.

Le Méthergin® peut être utilisé per os, mais son absorption est trop variable pour être employé de cette manière en cas d'hémorragie. L'utilisation intraveineuse de ces produits est actuellement contre indiquée devant l'importance des complications cardio-vasculaires rencontrées. Seule l'administration intramusculaire est recommandée à la dose d'une ampoule de 0,2 mg à répéter 15 minutes après si nécessaire. L'action utérotonique est obtenue en 2 à 5 minutes et dure pendant 4 à 6 heures. [104]

Les contre-indications sont essentiellement cardio-vasculaires (HTA, insuffisance coronarienne...). Les effets indésirables sont fréquents (céphalées, nausées, vomissements...) et parfois graves (HTA sévère, angor, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, trouble du rythme...) nécessitant une surveillance attentive du moindre signe annonciateur. Aux doses utilisées, les effets vasoconstricteurs sont relativement rares, inférieurs aux autres alcaloïdes et leur activité utérine est la plus prononcée. La fréquence, le rythme mais aussi l'intensité des contractions sont plus marqués. L'usage des méthyérgométrines est devenu étroit du fait de

leur mauvaise tolérance, leurs contre-indications et l'avènement des analogues de prostaglandine.

II.3.1.3 Misoprostol :

Les concentrations plasmatiques de prostaglandine endogène atteignent un maximum au moment de la délivrance, 5 à 10 minutes après la naissance et jouent ainsi un rôle capital dans la rétraction utérine.

L'utilisation au cours de la troisième phase du travail pour prévenir les hémorragies de la délivrance a été suggérée par les travaux d'El Refaey en 1997 [105]. Dans cette étude portant sur 237 femmes, 3 cp de Cytotec® (600 µg) étaient administrés per os immédiatement après la naissance de l'enfant. Les taux d'hémorragies de la délivrance (6 %) et d'hématocrite au 2^{ème} jour du post-partum suggéraient que l'utilisation du Cytotec® était bien plus efficace que le management physiologique (passif) de la délivrance.

Seules deux études cas-témoins, randomisées en double aveugle ont comparé le Cytotec® per os à un placebo

✓ Hofmeyr en 1998 a comparé l'efficacité de 2 comprimés de Cytotec® (400 µg) à celle de comprimés de placebo de même forme et de même couleur [106]. Cette étude portant sur 500 femmes (250 dans chaque groupe) a mis en évidence une différence très faiblement significative quant à la survenue d'hémorragies > 1000 ml. Il y avait par contre dans le groupe Cytotec®, nettement moins de recours aux ocytociques pour des saignements anormaux.

✓ Surberk a réalisé la même étude comparative avec 3 comprimés de Cytotec® administrés immédiatement après la naissance [107]. Sur une population de 65 femmes, il n'est pas observé de diminution du nombre d'hémorragie de la délivrance ni de la durée de cette dernière. Par contre la moyenne des pertes sanguines ainsi que la perte de point d'hématocrite sont significativement modifiées.

- Comparaison du Misoprostol avec les autres utérotoniques :

Trois études ont comparé le mMsoprostol par voie rectale (400 µg) versus la Syntométrine® IM associée à l'ocytocine par voie IM (10UI) ou IV (20UI). La nécessité

d'emploi d'utérotoniques supplémentaires est par ailleurs augmentée dans le groupe Misoprostol. [108]

Tableau III : études comparatives de l'Oxytocine et du Misoprostol.

| ETUDES | METHODES | RESULTATS | CO NCLUSION |
|---------------------|---|---|---|
| Guinée 2000 [109] | <p>Etude randomisée 401 femmes</p> <p>>groupe1 recevant 400µ g de Misoprostol oral plus placebo</p> <p>>groupe 2 recevant 10UI d'Oxytocine plus placebo</p> | <p>Il n'y avait aucune différence significative dans le changement de concentration d'hémoglobine entre les deux groupes (0.60 g/dL pour Misoprostol et 0.55 g/dL pour Oxytocin; Différence relative 9.6 %; 95% Intervalle de confiance 20.5-39.6 %; score de bishop = 0.54).</p> <p>Il n'y avait aucune différence significative concernant les effets secondaires à l'exception du frissonnement, qui est plus fréquent dans le groupe Misoprostol (22.2 % contre 5.7 %; risque relatif 4.73; 95 % Intervalle de confiance 2-31-9968; score de bishop<0.0001).</p> | <p>Le Misoprostol semble aussi efficace que l'Oxytocine dans la gestion active de la troisième période de l'accouchement (GATPA)</p> |
| Zimbabwe 2001 [110] | <p>Etude randomisée 499 femmes</p> <p>>groupe 1 recevant 400µ g de Misoprostol par voie orale</p> <p>>groupe 2 recevant 10UI d'Oxytocine en IM</p> | <p>L'incidence de l'hémorragie de post-partum est à 15.2 % dans le groupe Misoprostol et à 13.3 % dans le groupe 2 (Score de bishop =0.534). La perte de sang mesurée de plus de 1 000 ml est survenue à 3.7 % dans le groupe Misoprostol comparé et 2 % dans le groupe Oxytocine (score de bishop =0.237). Il n'y avait aucune différence significative dans le besoin aux utérotoniques supplémentaires ou à la transfusion de sang (score de bishop estime 0.137 et 0.600, respectivement). Les effets secondaires liés au Misoprostol sont le tremblement [risque relatif =1.32 (95 % intervalle de confiance : 1.11-1.58); score de bishop =0.002] et une hausse de température [Risque relative =2.02 (95 % Intervalle de confiance 1.75- 2.33); score de bishop < 0.001].</p> | <p>Misoprostol oral est aussi efficace que l'Oxytocine intramusculaire dans la prévention d'hémorragie du post-partum. Le frissonnement et la fièvre étaient les effets secondaires spécifiques de Misoprostol.</p> |

Tableau IV : études comparatives du Misoprostol et l'Oxytocine.

| ETUDES | METHODES | RESULTATS | CONCLUSION |
|--|--|--|--|
| Angleterre 2001 [111] | Etude randomisée 40 césariennes >groupe 1 recevant 500 µ g de Misoprostol oral plus placebo >groupe 2 recevant 10UI d'Oxytocine plus 2 placebos | Il n'y avait aucune différence significative (Score de bishop = 0.75) dans la perte de sang évaluée entre les deux groupes. Aucune différence n'a été observée dans la diminution dans l'hémoglobine, aux recours aux utérotoniques supplémentaires, au besoin de la transfusion de sang ou le degré de frissonnement dans chaque groupe (p > 0.05) | Le Misoprostol oral pourrait être utilisé comme une alternative à l'Oxytocine dans la gestion active de la troisième période de l'accouchement à la Césarienne |
| Mozambique 2001 [112] | Etude randomisée en double aveugle 663femmes >groupe1 recevant 400µ g de Misoprostol rectal >groupe 2 recevant 10UI d'Oxytocine | Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes en ce qui concerne la concentration moyenne de l'hémoglobine et de l'hématocrite sur le volume de perte de sang et la durée de troisième période de travail. L'incidence moyenne de frissons et de fièvre (Score de bishop<0.01) était significativement plus haute dans le groupe de femmes recevant le misoprostol. | Misoprostol semble aussi efficace que l'Oxytocine mais avec plus d'effet secondaire |
| Ghana en Afrique de l'ouest Décembre2002 [113] | Etude randomisée : 450 femmes >Groupe1 recevant 800 µ g de Misoprostol par voie rectale >Groupe 2 recevant 10UI de Syntocinon® en IM | Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne les changements constatés au niveau de l'hémoglobine (Misoprostol : 1,19 g/dL et Oxytocine : 1,16 g/dL; différence relative : 2,6 %; intervalle de confiance à 95 %, 16,8 % – 19,4 %; Score de bishop= 0,80). Le seul critère d'évaluation secondaire significatif était le grelottement (Misoprostol : 7,5 %, par comparaison avec 0,9 % pour l'Oxytocine; risque relatif : 8,0;Intervalle de confiance à 95 %, 1,86 – 34,36; score de bishop =0,001). | L'administration de 800 µ g de Misoprostol par voie rectale est aussi efficace que l'administration de 10 UI d'Oxytocine par voie intramusculaire, en ce qui concerne la minimisation de la perte sanguine au cours de la troisième phase du travail. |

Tableau V: Etudes comparatives du Misoprostol et l'Ocytocine

| ETUDES | METHODES | RESULTATS | CONCLUSION |
|----------------------|--|---|--|
| Maroc2005 [97] | Etude randomisée 110 femmes >groupe 1 recevant 600µ g de Misoprostol >groupe 2 recevant 10UI d'Ocytocine en IM >groupe 3 recevant un placebo | Il n'y a pas de différence significative en matière de survenue de l'hémorragie post- partum supérieur à 500ml (6,8 % versus 7,7%) entre groupe Misoprostol et Ocytocine. L'hémorragie de délivrance biologique est plus marquée dans le groupe Ocytocine (6,8% versus 5,1%). La baisse de la concentration en hémoglobine est plus importante dans le groupe Misoprostol par rapport au groupe Ocytocine (1,3g/dl versus 0,86g/dl) | Le Misoprostol réduit de 3,4% le taux d'hémorragie du post-partum par rapport à aucun traitement sans que cette différence ne soit statistiquement significative, il semble être aussi efficace que l'Ocytocine dans la prévention des pertes sanguines supérieures à 500ml. L'injection d'Ocytocine au dégagement de l'épaule antérieure reste la méthode la plus utilisée et la plus efficace selon plusieurs études, or le Misoprostol reste une alternative dans les pays en voie de développement. |
| Nigeria2005 [114] | Etude randomisée en double aveugle : 200 femmes >groupe A : recevant 400µ g de Misoprostol par voie orale >groupe B : recevant 10UI de Syntocinon® en IM | Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne l'incidence de l'hémorragie post- partum et les changements de la concentration d'hémoglobine la moyenne était de 11,1g/dl pour le GA et de 10,8g/dl pour le GB (Score de bishop est à 0,49) , des cas de nausées ont apparu dans groupe Misoprostol (4%, score de bishop est à 0,04) | Misoprostol par voie orale semble une alternative aussi efficace et sûre dans la gestion active de la troisième période de l'accouchement. |
| Inde2009 [115] | Etude randomisée en double aveugle 200 césariennes >groupe A recevant 800µg de Misoprostol par voie rectale au moment de l'incision péritonéale >groupe B recevant une injection intraveineuse d'Ocytocine après le dégagement du nouveau né | L'incidence de l'hémorragie du post-partum était significativement moins fréquente dans le groupe Misoprostol que dans le groupe Oxytocin (503 contre 592 ml, Score de bishop =0.003 et 74 contre 114 ml, score de bishop=0.045, respectivement). L'incidence de frissonnement était plus haute dans le groupe Misoprostol (8.3 % contre 1.1%, score de bishop = 0.018; Risque relatif 7.83; intervalle de confiance de 95 %, 0.99-61.42). | Le Misoprostol par voie rectale semble être une alternative efficace à l'administration intraveineuse de l'Ocytocine dans la prévention de l'hémorragie post-partum dans l'accouchement par césarienne. |

Les auteurs ont conclu que l'administration d'une dose de 600µg de misoprostol par voie orale ou sublinguale montre des résultats satisfaisants concernant la diminution des pertes sanguines après l'accouchement. La marge de bénéfice pourrait être affectée par le recours, ou non, aux autres composantes de la prise en charge active de la délivrance. Étant donné que les effets indésirables varient en fonction de la dose administrée, les recherches devraient être axées sur l'évaluation de la dose efficace la plus faible pour une utilisation systématique, ainsi que sur la voie d'administration optimale.

L'évaluation de la prévention des hémorragies par Cytotec® intra-rectal a aussi été décrite. Ainsi, Diab a comparé deux posologies différentes (200 µg et 400 µg) à une injection intramusculaire de Syntométrine® et conclut que quelle que soit la posologie du Cytotec®, ce dernier réduit de manière significative les pertes sanguines estimées par rapport à la Syntométrine® [116] .

De la même manière Bamigboye a réalisé deux études dans lesquelles, 400 µg de Cytotec® intra-rectal étaient comparés soit à un placebo soit à une ampoule de Syntométrine® [117] dans le cadre de la direction de la délivrance.

Ces deux études concluent d'une part que le Cytotec® ne réduit pas de manière significative la durée de la troisième phase du travail et d'autre part que les hémorragies > 1 000 ml sont légèrement réduites par rapport au placebo (4,8 % versus 7 %), cette réduction n'étant que faiblement significative. Par rapport à la Syntométrine®, il n'y a pas de différence quant aux pertes estimées à l'inverse du travail de Diab.

III. Traitement de l'hémorragie du post-partum :

III.1 Ocytocine :

Le Syntocinon® par voie intraveineuse a un délai d'action quasi immédiat et une durée d'action de 45 à 60 minutes. Une dose de charge de 5 UI est préconisée suivie d'une perfusion de 1 UI/min à concurrence de 30 UI dans une solution cristalloïde normotonique. L'administration de bolus successifs ou d'une dose cumulée de plus de 80 UI n'est pas recommandée : les complications décrites sont l'inefficacité due à la saturation des récepteurs de cette hormone, l'hypotension artérielle et l'intoxication par l'eau. L'inefficacité de 30 UI d'ocytocine en 30 minutes sur l'atonie conduit à changer de thérapeutique et proposer les prostaglandines. Ce délai est modulé en fonction de l'abondance de l'hémorragie, de son retentissement hémodynamique et des moyens thérapeutiques mis en œuvre pour maintenir l'état hémodynamique [118].

Plusieurs études ont montré l'efficacité d'ocytocine dans la réduction de l'hémorragie du post-partum :

- Une étude faite par M.Benchimol montre une réduction de 46% des hémorragies > 500ml grâce à l'injection Intra-Veineuse Droit d'une ½ ampoule de Syntocinon® immédiatement après l'accouchement. [119]
- Pour F.Pière, la direction de la délivrance à l'aide d'ocytocine permet d'obtenir non seulement une réduction des hémorragies modérées et sévères mais en plus, une réduction significative des rétentions placentaires. [120]

III.2 Dérivés de l'ergot de seigle :

La Méthylergométrine (Méthergin®) était le seul dérivé de l'ergot de seigle préconisé dans cette indication. Seule la voie intramusculaire était autorisée en obstétrique à la posologie de 0,2 mg. Le délai d'action était de deux à cinq minutes et la durée de quatre à six heures.

III.3 Prostaglandines :

III.3.1 Sulprostone :

En France, la Sulprostone est la prostaglandine la plus utilisée pour le traitement des hémorragies sévères du post-partum. Les premières séries publiées ont montré une très bonne efficacité avec très peu d'effets secondaires, mais portaient sur de faibles effectifs. Par la suite, la survenue d'arrêts cardiaques liés au pic plasmatique survenu après injection intramusculaire ou intramyométriale pour interruption de grossesse au 2ème trimestre a fait contre-indiquer ces voies d'administration.

La sulprostone doit être administrée dans les 30 minutes après le début de l'hémorragie par atonie utérine et avant la mise en route des techniques radio-interventionnelles et/ou chirurgicales. En effet, un délai supérieur à 30 minutes entre le début du syndrome hémorragique et l'administration de Nalador® multiplierait par 8,3 le taux d'échec du traitement. La perfusion intraveineuse continue est la seule voie utilisable, avec une posologie maximale de 500 g/h et une dose totale ne devant pas dépasser trois ampoules sur 24 heures. [40]

De 1984 à avril 2000, moins de 200 effets secondaires ont été rapportés pour 1,4 million de patientes traitées. Des accidents cardiovasculaires graves (arrêt cardiaque, angor) ont été rapportés. Kilpatrick et al rapportent un cas d'hypotension sévère survenue après injection IM de 1mg de Sulprostone pour une hémorragie par atonie utérine. De Koning et al rapportent une ischémie sévère du membre supérieur où la Sulprostone avait été perfusée par voie IV pour une hémorragie du post-partum, le vasospasme était vraisemblablement lié à une infusion sous-cutanée accidentelle. Cheng et al ont observé un arrêt cardiaque à la suite de l'administration d'un bolus de 30 µg de Sulprostone et de l'injection intramyométriale en 7 points différents de 500 µg de Sulprostone pour traiter une hémorragie du post-partum en cours de césarienne. Léone et al ont rapporté un arrêt cardiaque après perfusion Intra-Veineuse de 500 µg de Sulprostone chez une patiente en collapsus après une hémorragie du post-partum. Bayoumeu et al enfin ont décrit le cas d'une patiente qui a présenté une douleur

angineuse après administration Intra-Veineuse de Sulprostone à un débit de 200 µg/h pour une hémorragie du post-partum [40].

Vis-à-vis de son effet indésirable, la Sulprostone n'est donc pas une médication de première intention.

III.3.2 Misoprostol :

Le Misoprostol dans le traitement de l'hémorragie du postpartum peut être administré par voie orale ou rectale, la voie vaginale étant exclue du fait des saignements abondants.

Une étude randomisée menée versus placebo a utilisé le Misoprostol par voie orale et/ou rectale. Son intérêt est de montrer l'efficacité du Misoprostol dans le traitement des hémorragies du post-partum par voie orale qui a le meilleur profil pharmacocinétique. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau VI. 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 > 500 ml 2,5 versus 6,2 % pour des pertes > 1 000 ml).

Tableau VI [121] : Résultats des études utilisant le Misoprostol par voie rectale dans le traitement des HPP.

| Lieu | Afrique du Sud |
|--|---|
| Période | Novembre. 2002 - octobre. 2003 |
| Misoprostol | 200 µg per os + 400µg par voie sublinguale |
| Traitement en prévention | Ocytocine 10 UI ou Syntométrine® après la naissance |
| En traitement HPP | Ocytocine IV |
| N groupe Misoprostol | 79 |
| N groupe placebo | 81 |
| Pertes sanguines moyennes après le traitement | 325 mL versus 410 mL (placebo) |
| Pertes sanguines > à 800ml dans la 1er heure suivant le traitement | 16,5 versus 28,4%, risque relative = 0,58 |
| Perte sanguine > 1000 ml | 2,5 versus 6,2 %, risque relative = 0,41 |
| Transfusion sanguine | 15,2 versus 4,8 %, risque relative = 1,02 |
| Traitement utérotonique supplémentaire | 3,8 versus 6,2 %, risque relatif = 0,62 |
| hystérectomie | 0 versus 2,5 %, RR = NR |

IV : intraveineuse, IR. Intrarectale, NR. Non renseigné ; PR : 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.

Une autre étude concernant l'efficacité du Misoprostol dans le traitement de l'hémorragie secondaire à une atonie utérine a comparé l'association de Syntométrine® (ocytocine et maléate d'ergométrine) et Syntocinon® versus 800µg de Cytotec® par voie rectale chez 64 patientes ayant une hémorragie par atonie utérine. L'hémorragie s'est arrêtée chez 93% des patientes du groupe Misoprostol en moins de 20 minutes versus 65% dans le groupe associant l'Ocytocine et le dérivé d'Ergotamine. [108]

D'autres auteurs ont évalué des modes d'administration différents. La voie intra-rectale avait été décrite par O'Brien et El Refaey [122] pour le traitement des hémorragies de la délivrance. Ces auteurs avaient montré que seule l'administration rectale de 5 comprimés après échec de 60UI de Syntocinon® IV associé à 0,5 à 1mg d'Ergométrine par voie IM ou IV ,avait permis lors de 14 hémorragies de la délivrance sévères d'être efficace sans avoir besoin de recourir secondairement à d'autres agents utérotoniques tel que la Sulprostone.

Une étude d'observation d'un protocole de prise en charge des hémorragies du post-partum incluant l'utilisation du Misoprostol par voie rectale, a été menée à la maternité du CHU Nord de Marseille, de janvier 2002 à mars 2003. Durant cette période, 2670 patientes ont accouché dans le service. Quarante et une (1,5 %) patientes présentant une hémorragie majeure de la délivrance par atonie utérine et résistant au Syntocinon® (Ocytocine) ont reçu cinq comprimés de Cytotec® (Misoprostol) par voie rectale (1000 µg). Vingt-huit patientes avaient accouché par voie vaginale et 13 par césarienne. L'hémorragie s'est arrêtée chez 63 % (26/41) des patientes avec cinq comprimés de Misoprostol par voie rectale. Chez 15 (37 %) patientes, le Misoprostol n'a pas permis de contrôler l'hémorragie et un traitement utérotonique complémentaire par Sulprostone a été prescrit. Aucun effet secondaire grave n'a été enregistré en associant ces deux prostaglandines.

Au total, l'hémorragie s'est arrêtée chez 87 % (36/41) des patientes en associant l'Ocytocine avec le Misoprostol et le Sulprostone. Cinq patientes (12 %) n'ont pas répondu à l'association de ces trois utérotoniques et ont nécessité un traitement chirurgical. Il n'y a pas eu d'hystérectomie d'hémostase et la mortalité maternelle était nulle.

De cela ils ont estimé que le Misoprostol par voie rectale a peut-être une place dans la gestion des hémorragies de la délivrance secondaires à une atonie utérine après échec de l'Ocytocine. Environ 40 % des patientes traitées par Misoprostol ont nécessité le recours à un traitement utérotonique supplémentaire par Sulprostone. L'association concomitante du Misoprostol et du Sulprostone ne semble pas comporter d'effets secondaires graves. Des études cas-témoins avec une population importante mériteraient d'être entreprises afin de conclure à l'efficacité réelle du Misoprostol dans cette indication. [108]

-Choix de la voie d'administration :

Le Misoprostol (Cytotec®) intrarectal n'est pas indiqué en France dans le traitement de l'hémorragie du post partum, mais il est d'un grand secours dans les pays en voie de développement où les conditions de conservation et d'administration des médicaments sont précaires [121].

✓ **Intérêt de la voie rectale :**

La voie vaginale est à exclure du fait des saignements abondants lors de l'hémorragie du post-partum. L'administration du misoprostol par voie orale se traduit par une activité utérotonique rapide mais avec des effets indésirables plus importants qu'avec les autres voies étudiées. La voie rectale permet d'obtenir une activité utérotonique prolongée avec des effets secondaires moindres [121].

Des études prospectives ont eu pour objet de montrer l'efficacité du Misoprostol par voie rectale dans le traitement de l'hémorragie du post-partum. Le tableau VII reprend les principales données de ces études. Trois essais proposent un schéma de traitement similaire. En première ligne de traitement de l'hémorragie du post-partum, l'Ocytocine est utilisée seule ou associée à l'Ergométrine pour un essai. En deuxième ligne, le Misoprostol est administré par voie rectale aux doses de 200 à 1000 µg sous forme de comprimés. En 3ème ligne, est utilisé par voie parentérale la Sulprostone. Un essai propose en 1ère ligne l'utilisation de l'Ocytocine associée à la méthylergométrine, en 2ème ligne la Diprostone et en 3ème ligne le Misoprostol par voie rectale à 1000 ou 600 µg. L'essai de Lokugamage et al, comporte 2 bras dont l'un étudie l'efficacité de l'association Syntocinon® Syntométrine® et 4 comprimés placebo et l'autre du Misoprostol 500 µg administré par voie rectale associé à 2 injections Intra-Veineuse et Intramusculaire d'une solution placebo pour mimer les injections du premier bras. Il ne comporte pas de 2ème ou 3ème ligne de traitement. L'hémorragie du post-partum est stoppée dans un délai < 20 min avec une efficacité dans 94 % des cas pour le Misoprostol. Dans les études où l'hémorragie du post-partum résiste au traitement par Ocytocine, le Misoprostol à la dose de 1 000 µg est efficace dans 100 % des cas et a permis d'éviter le recours à une prostaglandine intraveineuse avec un délai de réponse < 5min. A la

dose de 200 µg par voie rectale, l'hémorragie du post-partum a été stoppée en moins de 5 min dans 100% des cas sans avoir recours à un autre traitement utérotonique. Shojai et al rapportent la nécessité d'un ajout de traitement utérotonique supplémentaire dans 36 % des cas. Dans ces études, aucun effet indésirable grave n'a été relevé. [121]

La place du misoprostol reste encore à définir ainsi que son mode d'administration (per os ; intra rectal). Son efficacité est variable dans cette indication et il est pour l'instant difficile de l'apprécier devant le faible nombre d'essais publiés.

Tableau VII [121] : Résultats des études utilisant le misoprostol par voie rectal dans le traitement des HPP. FDR : Facteur de risque, HPP : Hémorragie du post-partum, IV : Intraveineux, IR : Intra-rectal

| Auteur | Shojai R et al 2004 | Abdel-Aleem H et al. 2000 | O'Brien P et al, 1998 | Shojai R et al. 2000 | Lokugamage AU, 2001 | |
|---------------------------------|------------------------------|---|---|------------------------|---|--|
| Lieu | France | Egypte | Royaume-Uni | Sénégal | Afrique du sud | |
| Durée | 15mois | 8 mois | 18 mois | 3 mois | 24mois Bras1 Bras 2 | |
| Nombre de patientes | 41 | 18 | 14 | 5 | 32 | 32 |
| Âge moyen (ans) | 28.8 +/- 6.4 | 28.2 (20-40) | 31.5 | 28.4 (16-42) | 27.9 | 24.7 |
| Voie basse | 28 | 13 | 11 | 4 | 29 | 21 |
| Césarienne | 13 | 5 | 3 | 1 | 3 | 7 |
| HPP en absence de FDR | 7/24(29,2 %/») | | | 2 | | |
| HPP en présence de FDR | | 2/18 (67 %) | | 3 | | |
| 1 ère ligne de traitement | Ocytocine 35 UI IV | Ocytocine 20 UI IV Méthyl-ergométrine 0,4mg IV | Ocytocine 50 UI IV Ergométrine 1,0 mg IV | Ocytocine 30 UI/ IV | Syntométrine 5 UI Syntocinon 10 UI 4 comprimés Placebo IR | Misoprostol 800 µg IR (4 cp) Injection d'une Solution placebo |
| 2ème ligne de traitement | Misoprostol1000 µg (5 cp) IR | Dinoprost | Misoprostol1000µg IR | Misoprostol 200 µg, IR | | |
| 3 ème ligne de traitement | Sulprostone IV | Misoprostol1000 µg ou 600 µg IR | | Sulprostone IV | | |
| Arrêt HPP avec le misoprostol | 26/41 (63,4 %) | 16/18 (88,9 %) | 14/14 (100 %) | 5/5 (100 %) | | |
| Délai de réponse du misoprostol | < 10 min | 30 s à 3 min | 3 min | < 5 min | < 20 min | < 20 min |
| Transfusion | 7/41 (17,1 %) | | 11/14 (78,6%) | 3/5 (60%) | | |
| Anémie sévère (Hb < 7 g/d L) | 21/41 (51,2 %) | | | | | |
| CIVD | 7/41 (17,1 %) | | 3/14 (21,4%) | 1/5 (20%) | | |
| Transfert en réanimation | 5/41 (12,2%) | | 2/14 (14,3%) | 5/5 (100%) | | |



*Quatrième partie :
efficacité testée au Maroc*



Une étude prospective menée auprès de 225 femmes est conduite sur une période de 15 mois par une équipe de la maternité des Orangers de Rabat, a permis de confirmer les effets bénéfiques du Misoprostol. L'objectif a été de démontrer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de ce médicament et de la comparer aux autres prostaglandines couramment utilisées pour le déclenchement du travail avant et à terme, pour stopper l'hémorragie de la délivrance et pour préparer le col avant l'hystérocopie. Les critères d'inclusion et d'exclusion de la population qui a pris part à cette étude, ainsi que le protocole, 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 l'administration du misoprostol, ainsi que l'efficacité et la survenue d'effets secondaires selon la dose et le délai d'induction. Les résultats ont révélé un taux d'efficacité de 92.40% pour les grossesses arrêtées et les rétentions post-abortives, de 95,7% pour l'hémorragie de la délivrance, de 97,3% pour l'interruption thérapeutique de grossesse pour les cas entre 15 et 24 semaines d'aménorrhées et de 100% pour le déclenchement du travail à terme. Les effets secondaires ont été minimes et transitoires, avec 17.45% dans les interruptions thérapeutiques de grossesse, tous âges gestationnels confondus, et 9,75% dans l'hémorragie de la délivrance. Un seul cas d'hypercinésie utérine, sans conséquence, a été noté dans le déclenchement du travail à terme. Deux cas (4.3%) d'hémorragie de la délivrance ont nécessité un recours à l'hystérectomie d'hémostase. Aucun cas de mortalité maternelle ou fœtale n'a été enregistré. Bien qu'il n'ait pas d'autorisation de mise sur le marché pour des indications en gynécologie obstétrique, le Misoprostol a largement fait ses preuves dans ce domaine. Les résultats obtenus au terme de cette étude, associés à ceux de la littérature, confirment l'efficacité et la bonne tolérance du Misoprostol qui se veut être une alternative intéressante, notamment à la chirurgie [123]



Conclusion



Le Misoprostol Cytotec® a pour avantages son faible coût qui est nettement inférieur à celui des autres molécules disponibles, sa thermostabilité, sa facilité de conservation et sa grande puissance à contracter le muscle utérin. Il a largement prouvé son efficacité par rapport aux autres médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché dans :

- l'interruption médicale de grossesse,
- le déclenchement du travail,
- l'hémorragie du post partum.

Ce produit est très intéressant pour les pays en voie de développement où le taux de mortalité des femmes est élevé au moment de l'accouchement.

Mais en raison de l'absence de toute autorisation de mise sur le marché dans ce domaine, établir la dose efficace, la moins nocive, le délai d'administration idéal et le choix de la voie d'administration est désormais le point d'appel de tous les obstétriciens croyants en cette molécule porteuse d'espoir.



Résumé



RESUME

Titre : Intérêt du Cytotec® (Misoprostol) en gynécologie obstétrique.

Auteur : SAADAOUI Asmaa

Les mots clés : Cytotec® (Misoprostol)- Interruption médicale de la grossesse- Hémorragie du post-partum - Déclenchement du travail.

Cytotec® (Misoprostol) a été découvert en 1973 par le Laboratoire SEARLE. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour la prise en charge des ulcères évolutifs. En 1992 Margulies a rapporté dans le Lancet son efficacité dans le déclenchement du travail. Depuis, beaucoup d'auteurs ont relaté leur expérience dans cette dernière indication, ainsi que dans l'interruption médicale de la grossesse et dans l'hémorragie du post-partum.

Le Cytotec® n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en gynécologie obstétrique.

L'objectif de notre travail bibliographique est de relever l'intérêt de cette molécule dans l'interruption médicale de la grossesse, le déclenchement du travail et l'hémorragie du post-partum, à travers des études comparant cette dernière aux autres médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché dans ces domaines.

Ce produit est très intéressant pour les pays en voie de développement en raison de son faible coût qui est nettement inférieur à celui des autres molécules disponibles, de sa thermostabilité, de sa facilité de conservation, de sa puissante activité contractile sur le muscle utérin, de la multiplicité de ses voies d'administration (orale, vaginale, rectale et récemment sublinguale) et de la possibilité de moduler le dosage du fait qu'il s'agit de comprimés sécables.

A la lumière de ces avantages ainsi que des résultats des nombreuses études, il reste à préciser les modalités d'utilisation : la dose efficace avec le moins d'effets indésirables, le délai d'administration idéal et le choix de la voie d'administration.

ABSTRACT

Title: Interest of Cytotec ® (Misoprostol) in obstetrics and gynecology.

Author: Asmaa SAADAoui

Keywords: Cytotec ® (Misoprostol) - Medical termination of pregnancy, postpartum hemorrhage - Induction of labor.

Cytotec ® (Misoprostol) has been discovered in 1973 by Searle Laboratory. He obtained permission to market to support scabulous ulcers. Margulies in 1992 reported in the Lancet its effectiveness in inducing labor. Since then, many authors have reported their experience in this latter indication, as well as the medical termination of pregnancy and in the postpartum hemorrhage.

Cytotec ® has no authorization to market in obstetrics and gynecology.

The objective of our work is to identify bibliographic interest of this molecule in the medical termination of pregnancy, induction of labor and postpartum haemorrhage, through studies comparing it with other drugs with the authorizing the placing on the market in these areas.

This product is very attractive for developing countries because of its low cost which is significantly lower than other available molecules, its heat stability, ease of storage, its potent contractile activity of the uterine muscle of its multiple routes of administration (oral, vaginal, rectal and sublingual recently) and the possibility of modulating the dosage because it is scored tablets.

In light of these benefits and the results of numerous studies, it is unclear how to use: effective dose with fewer side effects, the time of administration and the ideal choice of the route of administration.

ملخص

العنوان: الفائدة من سايتوتك® (ميزوبروستول) في التوليد وأمراض النساء

الكاتبة: أسماء السعداوي

الكلمات الأساسية: سايتوتك® (ميزوبروستول) - الإنهاء الطبي للحمل - النزيف ما بعد الولادة - تحريض المخاض.

لقد تم اكتشاف سايتوتك® (ميزوبروستول) في عام 1973 من قبل مختبر سيرل حينها حصل هذا المنتج على إذن بالتسويق لمعالجة قرحة المعدة. بعد ذلك في عام 1992 ذكر مارغوليس في مجلة لانسيت فعاليته في تحريض المخاض وكان هذا بداية لكشف العديد من العلماء عن تجاربهم في هذا المجال، وكذلك في الإنهاء الطبي للحمل والنزيف ما بعد الولادة .

ليس لسايتوتك® إذن بالإستعمال في التوليد وأمراض النساء. فالهدف من عملنا البيليوغرافيكي هو تحديد فائدة هذا الدواء في الإنهاء الطبي للحمل والنزيف ما بعد الولادة وكذلك تحريض المخاض و ذلك من خلال بعض الدراسات التي قامت بمقارنة هذا الاخير مع غيره من المخدرات الحاصلة على رخصة التسويق في هذا المجال.

إن لهذا المنتج أهمية كبيرة بالنسبة للبلدان النامية للأسباب التالية: انخفاض تكلفة الشراء وهي أقل بكثير من ثمن المخدرات الأخرى المتاحة واستقراره الحراري وسهولة التخزين و فعاليته في تقليص عضلة الرحم وتعدد كيفية استعماله (عن طريق الفم او المهبل او عن طريق المستقيم او تحت اللسان) وإمكانية تحوير الجرعة بسبب قابلية هذه الأقراص للكسر.

فضلا عن هذه المزايا وعن نتائج العديد من الدراسات لم يتبقى سوى تحديد معايير الاستخدام ومن بينها الجرعة الأكثر فعالية ذات اثار جانبية خفيفة وكذلك وقت وطريقة الاستعمال الجيدة.



Références bibliographiques



- [1] **Jean BUENDIA.** Les prostaglandines. Encyclopédie universalis. Edition collector Grand Luxe 2012.
- [2] **ABBASSI MARIAM.** Intérêts du Misoprostol dans le déclenchement du travail; faculté de médecine et de pharmacie de Fès Thèse N°136, année 2011
- [3] **Keirse MJNC and coll.** Natural prostaglandins for induction of labor and preinduction of cervical ripening. *Clinical Obstetrics and Gynecology*: 2006. Volume 49, Number 3, 609–626.
- [4] **Mohan AR and Bennett PR.** Drugs acting on the pregnant uterus. *Current Obstetrics & Gynaecology*, Issue 3, June 2006. Volume 16, Pages 174-180.
- [5] **Mohan AR, Loudon JA & Bennett PR.** Molecular and biochemical mechanisms of preterm labour. *Semin Foetal Néonatal Med* 2004; 9: 437–444
- [6] **Berland M.** Physiologie du déclenchement du travail. *Encycl. Méd. Chir. (Obstétrique)* 1995; [5-049-D-22]
- [7] **Pr. Jamal TAOUFIK.** Les médicaments du tube digestif. Précis de chimie thérapeutique édition medika, 2007 page 344
- [8] **FRIEDMAN M.A.** Manufacturer's warning regarding unapproved use of misoprostol. *N. Engl. J. Med*; 2001: 344_7..
- [9] **MARGULIES M., CAMPOS PEREZ G., VOTOSL S.** Misoprostol to induce labor. *Lancet*, 1992; 339: 6_4.
- [10] **SAMUEL B.W.SANCHEZ-RAMOS, LAND ANDREW M. K.** Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *American College of Obstetricians and Gynecologists*; 2005; volume 105; n2.

- [11] **FRIEDMAN M.A.** Manufacturer's warning regarding unapproved use of misoprostol. *N. Engl. J. Med*: 2001, 344_7.
- [12] **ACOG COMITTE OPINION.** Response to searl's drug warning on misoprostol. American College of Obstetricians and gynecologists, 2000. (248)
- [13] **CAMPBELL M AND HOLDEN M.** Global availability of misoprostol. *Int J Gynecol Obstet*, 2006; vol 94(2): S151_S152.
- [14] **Site internet: <http://gynuity.org/>**
- [15] **P.ROZEMBERG, M.BERLAND, PHILLIP.** Ocytociques, déclenchement de l'accouchement. EMC 2006, 5-049-D-10 ; 5-049-D-26 ; 5-049-Q-10.
- [16] **Site internet: <http://www.womenonwaves.org/fr/page/597/misoprostol-cytotec-pastilla-aborto>.**
- [17] **TANG O.S., GEMZELL-DANIELSSON., PC H.O.** Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side- effects. *Int J of Gynecol and Obstet* 2007; 99: 160_167
- [18] **REBECCA ALLEN, MD, MPH, BARBARA M. O'BRIEN, MD.** Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet gynécol.* 2009; 2(3): 159-168.
- [19] **BARTUSEVICIUS A., BARCAITE E., NADISAUSKIENE R.** Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *JOGB* 2005 ; vol. 91(1) : 2-9
- [20] **ARONSSON ET AL.** Pharmacokinetic profiles up to 12h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Int J of Gynecol & Obstet*, 2009; vol 107(2), page S109.

- [21] **ZIEMAN M., FONG S.K., BENOWITZ N.L., BAUSKTER D., DARNEY P.D.** Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Int J of Gynecol & Obstet*, 1997; 90: 88_92.
- [22] **SAMUEL B. W., SANCHEZ-RAMOS L. AND ANDREW M. K.** Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *American College of Obstetricians and Gynecologists*; 2005; vol 105; n2.
- [23] **KHAN R.U., EL RAFAEY H., SHARMA S., SOORAUNA D., STAFFORD M.** Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 866_70.
- [24] **OI SHAN, THORST S., SHARON W AND PAK CHUNG H.O.** **Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol.** *Hum Reprod*, 2009; vol 24, n 8: 1862_69.
- [25] **NASSAR A.H., AWWAD J., KHALIL A.M., ABU-MUSA A. MEHIO G., USTA I.M.** A randomized comparison of patient satisfaction with vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor at term. *BJOG* 2007; 114: 1215_21.
- [26] **Tang OS, Ho PC.** The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early First-trimester medical abortion. *Contraception* 2006; 74: 26-30.
- [27] **Doucet M. Hubert, Boyer M. Andre, Diadori Paola, Dupont Diane, Fortin Sylvie, Letourneau Hugues et al.** Interruption de grossesse troisième trimestre pour anomalie foetale. *Comité de bioéthique-CHU Sainte-Justine-Janvier* 2007.
- [28] **Sanaa MHARZI,** Interruption médicale de grossesse (à propos de 29 cas) thèses médecine n° 66, faculté de médecine et de pharmacie Casablanca, année : 2012,
- [29] **Boulot P., Flandrin A., Toubin R.-M., Molenat F.** Interruptions médicales de grossesses avant 14 SA: faut-il toujours aller plus vite? 2011 *J Gynecol Obstet Biol Reprod*; 40: 271-272.

- [30] **Christin-Maitre Sophie, Bouchard Philippe, Spitz Irving M.** Medical termination of pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 2011
- [31] **Site internet :** <http://embryology.med.unsw.edu.au/~wwwhuman/MCycle/RU486.htm>
- [32] **L. Gitza, O. Morelb,c, O. Thiebaugeorgesc, J. Sibiudeb, P. Desfeuxb, E. Barrangerb.** Interruptions médicales de grossesse et morts foetales in utero après 14 semaines d'aménorrhée : quel protocole de déclenchement en 2010 ? *Revue de la littérature Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction ELSEIVER MASSON FRANCE* (2011) 40, 1—9
- [33] **Webster D, PENNEY GC, Templeton A.** Comparison of 600 and 200 mg mifépristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103; 706-9.
- [34] **KAPP N, BORGATTA L, STUBBLEFIELD P, et al.** Mifépristone in second-trimester medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1304-10.
- [35] **ESTEVE JL, GALLEGO FG, LORENTE MP, et al.** Late second-trimester abortions induced with mifépristone, misoprostol an oxytocin: a report of 428 consecutive cases. *Contraception* 2008; 78: 52-60.
- [36] **Gelber S and Sciscione A.** Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. *Clinical Obstetrics and Gynecology* (2006), Volume 49, Number 3, 642–657.
- [37] **Den Hertog CEC, de Groot ANJA and van Dongen PWJ.** History and use of oxytocics. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001;94(1):8–12

- [38] **Tauber M., Feigerlova E.** L'ocytocine et le système nerveux central. Archives de Pédiatrie, Volume 14, Issue 6, June 2007, Pages 593-595.
- [39] **<https://www.medicinescomplete.com>**
- [40] **Valérie Fuzier, Régis Fuzier, Laure Connan, Jean-Louis Montastruc** Nalador® (sulprostone): précautions d'emploi et utilisation pratique dans l'hémorragie du post-partum Le praticien en anesthésie réanimation. Elsevier Masson SAS. 2007.
- [41] **DODD JM, CROWTHER CA.** Misoprostol versus cervagen for the induction of labour to terminate pregnancy in the second and third trimester: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod biol 2006; 125:3-8
- [42] **NIGAM A, SINGH VK, PRAKASH A.** Vaginal VS oral misoprostol for mid-trimester abortion. Int J Gynaecol Obstet, edition Elsevier SAS 2006; 92:270-1.
- [43] **Christin-Maitre Sophie, Bouchard Philippe, Spitz Irving M.** Medical termination of pregnancy. The New England Journal of Medicine, 2011.
- [44] **Randall B, Zee AV.** Overdosage of misoprostol in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1994; 71: 561-2.
- [45] **HICHAM ACHRAF,** induction du travail par misoprostol intravaginal dans les morts fœtales in utero Casablanca, thèse n°266, faculté de médecine et de pharmacie Casablanca, année 1999.
- [46] **Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, Tang LC, Ho PC.** A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. Hum Reprod 2000; 15: 709—12.
- [47] **La revue de médecine légale.** Les aspects médico-légaux de l'avortement au Maroc. Vol 2 - N° 4 - Elsevier Masson. December 2011 P. 145-188.

- [48] **Aslan H., Yildirim G., Ongutb C., Ceylan Y.** Termination of pregnancy for fetal anomaly *Inter J Gynecol Obstet* 2007; 99: 221–224.
- [49] **Briggs GG, Wan SR.** Drug therapy during labor and delivery, part 2. *American Journal of Health-System Pharmacists* 15 June 2006; 63: 1131–39
- [50] **Baake KA and Edwards RK.** Preinduction cervical assessment. *Clinical Obstetrics and Gyencology* 2006, Volume 49, Number 3, 564–572.
- [51] **BERLAND M.** Physiologie du déclenchement spontané du travail. *Encycl. Méd. Chir Obstétrique* 2006 : [05_049_D_22] .
- [52] **MAUL H., MACKAY L., GARFIELD R.E.** Cervical ripening: Biochemical, Molecular, and Clinical considerations. *Clinical Obstetrics and gynaecology*, 2006, vol 49, n3: 551_563.
- [53] **MACKENZIE IZ.** Induction of labor at the start of the new millenium. *Reproduction* 2006, volume 131; pp 989-998.
- [54] **CRANE J.** Le déclenchement du travail à terme. *J Obstet Gynecol Can* edition Elsevier SAS 2001; 23(8): 729-41.
- [55] **Cromi A. Ghezzi F. Tomera S. Uccella B. Lischetti and Bolis PF.** Cervical ripening with the Foley catheter. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 97, Issue 2, May 2007, Pages 105-109.
- [56] **Moini A, Riazi K, Honar H and Hasanzadeh Z.** Preinduction cervical ripening with the Foley catheter and saline infusion vs. cervical dinoprostone. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, November 2003. Volume 83, Issue 2, Pages 211-213.
- [57] **<http://www.peters-surgical.com/product/sondes-de-foley-55.html>**

- [58] **Rosenberg.** Ocytociques. *Encycl. Méd. Chir. (Obstétrique)* [5-049-Q-10]
- [59] **Keirse MJNC and coll.** Natural prostaglandins for induction of labor and preinduction of cervical ripening. *Clinical Obstetrics and Gynecology* (2006), Volume 49, Number 3, 609–626.
- [60] **Fournié A.** Pour ou contre l'utilisation du misoprostol dans le déclenchement du travail à terme en routine. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, Issue 2, February 2006 Volume 34, Page 154.
- [61] **Denguezli W, Trimech A, Haddad A, Hajjaji A, Saidani Z.** Efficacy and safety of six hourly vaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone: A randomized controlled trial.. *Archives of Gynecology and Obstetrics*; 2007, 276(2):119-124
- [62] **Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D.** Intra vaginal misoprostol as a cervical ripening agent .*Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 641-4.
- [63] **Srisomboon J, Tongsong T, Tosiri V.** Preinduction cervical ripening with intravaginal prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol: a randomized controlled trial. *Jobstet Gynaecol Res.* 1996; 22: 119-24.
- [64] **Sifakis S, Angelakis E, Avgoustinakis E, Fragouli Y, Mantas N, Koukoura O, Vardaki E, Koumantakis E.** A randomized comparison between intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 for labor induction. *Arch Gynecol Obstet* 2007 275:263–267.
- [65] **Weeks A, Alfirevic Z, Faúndes A, Hofmeyr GJ, Safar P and Wing D.** Misoprostol for induction of labor with a live fetus.. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 99, Supplement, December 2007 Pages S194-S197.

- [66] **Wing DA, Rahall A, Jones MM, Good –win TM, Paul RH.** Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynaecol.*1995; 172: 1811-6.
- [67] **Wing DA, Ortiz-Omphory G, Paul RH.** A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997
- [68] **Crane J, Butler B, Young D, Hannah M.** Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 1366–1376.
- [69] **Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I.** Labor Induction with 25 µg Versus 50 µg Intravaginal Misoprostol: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology.* Vol. 99, N: 1, January 2002, pages: 145-151.
- [70] **C. Vayssière.** Pour l'utilisation du misoprostol dans le déclenchement du travail à terme en routine. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Elsevier Masson SAS.* , February 2006, Volume 34, Issue 2, Pages 155-160.
- [71] **Campos GA, Guzman S, Rodriguez JG, Voto LS, Margulies M.** Misoprostol- a PGE1 analog for induction of labor at term: comparative and randomized study with oxytocin. *Revchil obstét Ginecol.* 1994; 59:190-5
- [72] **Wing DA, Paul RH.** Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks 'gestation. *Am J Obstet gynécol.* 1998; 179:94-9.
- [73] **Escudero F, Contreras H.** A comparative trial of labor induction with misoprostol versus oxytocin. *Int J Gynaecol obstét.* 1997; 57: 139-43.

- [74] **Perry KG, Jr . Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW.** Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal Misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: 1333-40.
- [75] **Vengalil SR, Guinn DA, Olabi NF, Burd LI, Owen J.** A randomized trial of misoprostol and extra –amniotic saline infusion for cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 774-6.
- [76] **Diro M, Adra a, Gilles JM, Nassar a, Rodriguez a, Salamat SM, Beydoun SN, O’Sullivan MJ, Yassin SY, Burkett G.** A double-blind randomized trial of two dose regimens of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med.* 1999; 8: 114-8.
- [77] **Gottschall D, Borgida AF, Feldman DM, Alberti W, Rodis JF.** Preinduction cervical ripening comparing 50 and 100mcg of misoprostol. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178:S93.
- [78] **Bartusevicius A, Barcaite E and Nadisauskiene R.** Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 91, Issue 1, October 2005, Pages 2-9.
- [79] **Weeks A, Alfirevic Z, Faúndes A, Hofmeyr GJ, Safar P and Wing D.** Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 99, Supplement 2, December 2007, Pages S194-S197.
- [80] **Wing DA and Gaffaney CAL.** Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006, Volume 49, Number 3, 627–641.

- [81] **Adam I, Hassan OA and Elhassan EM.** Oral misoprostol vs. vaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 89, Issue 2, May 2005, Pages 142-143.
- [82] **Ngai SW, To WK, Lao T, Ho PC.** Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 923-6.
- [83] **Matonhodze B, Alfirevic Z, Hofimeyr J, Campbell L, Brocklehurst P.** Titrated oral misoprostol for labour induction: a random allocation trial. *J Obstet Gynaecol.* 2000; 20: S19
- [84] **Tessier F, Dansesereau J.** A double blind randomized controlled trial comparing oral misoprostol to vaginal prostaglandin E2 gel for the induction of labor at or near term. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: S111
- [85] **Ngai SW, Chan YM, Lam SW, Lao TT.** Labour characteristics and uterine activity: misoprostol compared with oxytocin in women at term with prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000; 107: 22-7.
- [86] **Butt KD, Bennett KA, Crane JM, Hutchens D, Young DC.** Randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction in term prelabor membrane rupture. *Obstet Gynaecol.* 1999; 94: 994-9.
- [87] **Elhassan EM, Nasr AM and Adam I.** Sublingual compared with oral and vaginal misoprostol for labor induction. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, May 2007, Volume 97, Issue 2, Pages 153-154.
- [88] **ACOG. Practice bulletin:** post-partum hemorrhage: number 76, *Obstet. Gynecol.* October 2006. 108 , pp. 1039–1047
- [89] **Roura .L.C, Keith .L.G** Post-partum haemorrhage: Diagnosis, prevention and management *J Matern Fetal Neonatal Med* (2009); 22(2): 38-45

- [90] **DUCLOY-BOUTHORS, N. PROVOST-HÉLOU, M. POUGEOISE, A. TOURNOYS, J.-C. DUCLOY, J. SICOT, S. DEPRET, D. SUBTIL, F. FOURRIER.** Prise en charge d'une hémorragie du post-partum. Réanimation Elsevier Masson SAS. septembre 2007 . Volume 16, numéro 5, pages 373-379
- [91] **LEVY G, DAILLAND P.** Hémorragies en obstétrique. Encycl. Med Chir Anesthésie-réanimation Elsevier, Paris 1998; 36-820-A-10, 16 p.
- [92] **BOUVIER-COLLE MH, OULD EL JOUD D, VARNOUX N, GOFFINET F, ALEXANDER S, BAYOUMEU F ET AL.** Evaluation of the quality of care for severe obstetrical haemorrhage in three French regions. BJOG 2001; 108 (9): 898-903.
- [93] **V. TESSIER, F. PIERRE** Facteurs de risques au cours du travail et prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du post-partum Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Elsevier Masson SAS décembre 2004. Vol 33, N° SUP8 –pp. 29-56
- [94] **LOUBNA ABOURAHIM** Utilisation du facteur VII active recombinant dans la prise en charge de l'hémorragie grave du post-partum. Thèse N°112 Casablanca. Année 2011
- [95] **O. MOREL, E. GAYAT, C. MALARTIC, P. DESFEUX, M. ROSSIGNOL, O. LE DREF, Y. FARGEAUDOU, A. MEBAZAA, E. BARRANGER, P. JUDLIN.** Hémorragies graves au cours de la grossesse et du post-partum. Choc hémorragique. Edition Elsevier Masson SAS, Obstétrique2008, 5-082-A-10,
- [96] **Benchimol .M, Gondry .J, Mention .J.E, Gagneur .O, Boulanger .J.C** Place du misoprostol dans la direction de la délivrance J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; 30(6); 576-583

- [97] **Myriam KHAYRAT.** Prévention de l'hémorragie du post partum : étude comparative entre Syntocinon et cytotec thèse n°125 faculté de la médecine et de pharmacie Casablanca, année 2011.
- [98] **ELBOURNE D, PRENDIVILLE W, CHALMERS I.** Choice of oxytocin preparation for routine use in the management of the third stage of labour: An overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 95: 17-30.
- [99] **ROGERS J, WOOD J, MC CANDLISH R, AYERS S, TRUESDALE A, ELBOURNE D.** active versus expectant management of third stage of labour: The Hinchingsbrooke randomised controlled trial. *Lancet*, 1998; 351: 693.
- [100] **NORDSTROM L, FOGELSTAM K, FRIDMAN G, LARSON A. RYDHSTROEM H.** Routine oxytocin in the third stage of labor: A placebo controlled randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 781-6.
- [101] **PIERRE F, MESNARD L, BODY G.** For a systematic policy of IV oxytocin induced placenta deliveries in a unit where a fairly active management of third stage of labour is yet applied: Results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol* 1992; 43: 131-5.
- [102] **<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.391970.html>**
- [103] **LOKUGAMAGE A.U., SULLIVAN K.R., NICULESCU I., TIGERE P., ONYANGUNGA F., EL RAFAED H., MOODLEY J., RODECK CH.** A randomised study comparing rectally administrated misoprostol versus syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary postpartum hemorrhage. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2001, 80 (9): 835-839.

- [104] **ABBOTT JM, HIGGINS SP, MCDONALD S.** Prophylactic ergométrine–oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour, Cochrane Database Syst Rev, n° 1, 2004.
- [105] **EI REFAYED H, O'BRIEN P, MORAFI W, WALDER J, RODECK C.** Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 336-
- [106] **HOFMEYER J, NIKODEM C, JAGER M, GELBART B.** A randomised placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 971-5.
- [107] **SURBEK D, FEHR P, HOSLI I, HOLFGREVE W.** Oral misoprostol for third stage of labor: A randomized placebo-controlled trial. *Obstetric & Gynecology*, 1999; 94, 2: 255-8.
- [108] **SHOJAI .R, DESBRIERE .R, DHIFALLAH .S, COURBIERE .B, ORTEGA .D, D'ERCOLE. ET BOUBLIL.** Le misoprostol par voie rectale dans l'hémorragie de la délivrance Elsevier, Paris, France, 2004, vol. 32, no9, pp. 703-707
- [109] **WELLERY RL ET AL.** A double blind placebo controlled randomized trial of misoprostol and oxytocin in the third stage of labor. *British journal of Obstet. Gynecol.* 2000; SEP 107(9):1111-1115
- [110] **KUNDODYIWA TW, MAKOYO F., RUSAKANIRO.S.** Misoprostol versus oxytocin in the third stage of labour *J.Obstet.Gynecol.*2001; 75 (3):235-41.
- [111] **G. DRACK, I. HOSLI, P. HOHLFELD, R. ZIMMERMANN.** ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor *Obstet. Gynecol.*, 2009. 114(2 Pt 1): p. 386-97.
- [112] **BULGALHO A., CUNHA M., DANIEL A., FAUNDES A.** Misoprostol for prevention of post partum haemorrhage *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2001; 73: 1-6

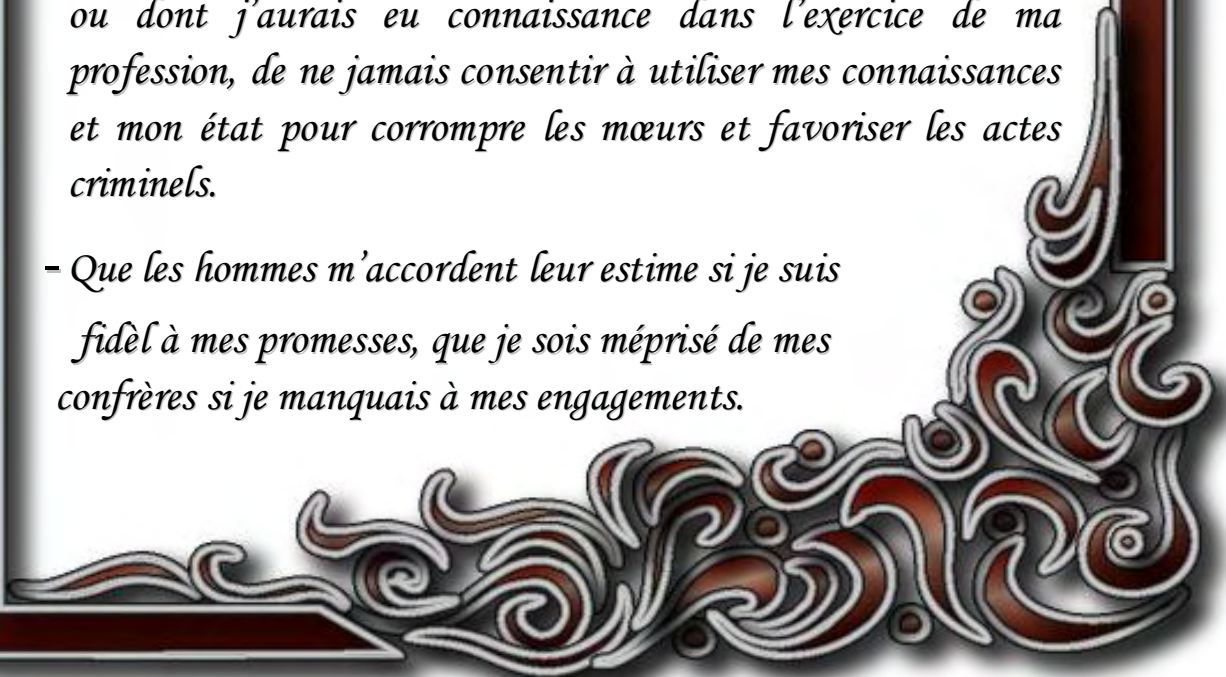
- [113] **DONNA HUTCHENS, JOAN M. G. CRANE, KAY MATTHEWS**, Rectal Misoprostol Versus Oxytocin in the Management of the Third Stage of Labour J. Obstet. Gynaecol. Can 2007; 29 (9): 711-718
- [114] **AFOLABI E. O.; KUTI O.; OGUNNIYI S. O; ORJI E. O.** Oral misoprostol versus intramuscular oxytocin in the the active Management of the third stage of labour Singapore medical journal: 2010 ,volume . 51, n°3 , pp: 207-211.
- [115] **CHAUDHURI PICKLU ;GITA BASU BANERJEE;MANDAL APURBA** Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss Int. J. Gynaecology, Obstet: 2010, volume .109, n°1, pp. 25-29.
- [116] **REDDY VV, CAREY JC.** Effect of umbilical vein oxytocin on puerperal blood loss and length of the third stage of labor. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 206-8.
- [117] **BAMIGBOYE A, MERRELL D, HOFMEYR J, MITCHELL R.** Randomized comparison of rectal misoprostol with Syntométrine for management of third stage of labor. Acta Obstet Scand 1998; 77: 178-81.
- [118] **DUCLOY-BOUTHORS A.-S., PROVOST-HELOU N., POUGEOISE M., TOURNOYS A., DUCLOY J.-C., SICOT J. ET AL.** Prise en charge d'une hémorragie du post-partum Reanimation, 2007 ; 16 : 373–379 of third stage of labor. Acta Obstet Scand 1998; 77: 178-81.
- [119] **Gulmezoglu .A.M** Essai multicentrique randomisé de l'OMS sur l'utilisation du misoprostol dans le traitement des hémorragies de la délivrance. J Gynécol Obstet Biol Reprod 2002; 31: 195-198
- [120] **Roberts WE.** Obstetric Management of postpartum hemorrhage. Obstetrics Gynecol Clinics of North America 1995;22(2):283–302.

- [121] **Clémence Godard', Malik Berhoune', Éric Bertrand', Joël Schlatter, Fouad Chiadmi', Audrey Ioledano, Salvatore Eisternino', Jean-Eludes Fontan** Le misoprostol dans le traitement curatif des hémorragies du post-partum *Presse Med.* 2008; 37: 477–484
- [122] **O'Brien P, El-Refayed H, Gordon A, Geary M, Rodeck C.** Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to Oxytocin and Ergometrine 1998A descriptive study. *Obstetric & Gynecology*; 92: 212-41
- [123] **Docti news** n°48-octobre 2012 page 68-69. Misoprostol en gynécologie obstétrique.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحسب بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 23

سنة : 2013

الفائدة من سايتونك® (ميزوبروستول) في التوليد وأمراض النساء

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: أسماء السعداوي

المزودة في: 15 ماي 1988 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: سايتونك® (ميزوبروستول) - الإنهاء الطبي للحمل - تحريض المخاض -
النزيف مابعد الولادة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

| | |
|-------|--|
| رئيس | السيد: إبراهيم غراب أستاذ في أمراض النساء والتوليد |
| مشرف | السيد: جمال توفيق أستاذ في الكيمياء العلاجية |
| أعضاء | السيد: محمد أنصار أستاذ في الكيمياء العضوية والصيدلة الكيميائية |
| | السيدة: أمينة لخضر أستاذة في أمراض النساء والتوليد |