

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 243

**THÈSE**

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État  
**d'études spécialisées en GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE**

PAR

BOICHUT Caroline Anne Marie

Née le 5 mars 1993 à Dôle

---

**DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL :**

**MISOPROSTOL ORAL VERSUS DINOPROSTONE INTRA-VAGINALE**

**EFFICACITÉ, COÛT, TOLÉRANCE**

---

Président de thèse : Mr le Professeur Philippe DERUELLE

Directrice de thèse : Mme le Docteur Sara MARESCAUX, praticien hospitalier

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition SEPTEMBRE 2021  
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DENEKEN Michel  
(1983-1989) M. SIBILIA Jean  
(1989-1994) M. DERUELLE Philippe  
(1994-2001) M. DORNER Marc  
(2001-2011) M. MANTZ Jean-Marie  
M. VINCENDON Guy  
M. GERLINGER Pierre  
M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
**Directeur général : M. GALY Michaël**

**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP6 NCS	- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Héléne P0054	NRP6 CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	- Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	- Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	- IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP6 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0064	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradiologie Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation</li> <li>- Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP</li> <li>- Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU</li> </ul>	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête et Cou</li> <li>- Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie  
 \* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)  
 CU : Chef d'unité fonctionnelle  
 Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)  
 Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur  
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018  
 (3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017  
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017  
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

## A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- Service de Soins palliatifs / NHC</li> </ul>	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Hépatodigestif</li> <li>- Service de Gastro-Entérologie - NHC</li> </ul>	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC</li> </ul>	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête-Cou</li> <li>- Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP</li> </ul>	



**B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
HERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques



### **B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)**

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

---

### **C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

#### **C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

---

#### **C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

---

#### **C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

### **D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**

#### **D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAJX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAJX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	Mme PAUL Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WEITZENLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS)** :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Straus"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER



## *SERMENT D'HIPPOCRATE*

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## *REMERCIEMENTS*

Au Docteur Sara MARESCAUX. Ma toute première cheffe. Je remercie la bonne étoile qui m'as mise sur ton chemin. Tant de bienveillance, de patience et de compétence... (attention phrase sans verbe -> titre). Tu es une femme et un médecin extraordinaire et je n'aurais jamais assez de thèse pour te remercier à la hauteur de que tu mérites. Merci pour ta douceur et ton soutien infailible. Merci de respecter mes tocs et mes obsessions, et de me laisser toujours poser des questions (même quand tout le monde s'en fout). Je suis tellement heureuse et fière que tu aies présidé cette thèse : NOTRE thèse !

Au Docteur Richard KUTNAHORSKY, vous êtes mon maître Yoda. La force tranquille et la sagesse en toutes circonstances. Merci pour tout, le professionnel comme le personnel. Michel Tournier disait que tout vocation commence par une admiration. Sachez que la mienne a commencé avec vous.

Au Docteur Antoine KOCH, la qualité de ton enseignement et de ta compagnie au quotidien me ferait presque oublier que tu as le mauvais goût de ne pas aimer la cancoillotte. Blague à part, merci pour tout. Je suis sincèrement très heureuse que tu aies accepté de participer à ce jury, et d'avoir la chance d'apprendre à tes côtés depuis toutes ces années.

Aux Professeurs Philippe DERUELLE et Nicolas SANANES : merci de m'avoir fait l'honneur respectivement de présider et de participer à cette thèse. L'excellence de vos expertises n'est plus à prouver, et vous avez toute mon estime et mon admiration pour porter ce titre au quotidien tout en restant accessibles et fun !



Maman, merci de m'avoir donné le goût du travail bien fait, et de m'avoir enseigné la patience et la rigueur nécessaire pour y arriver. Toutes ces tables de multiplications répétées, la boîte à mots pour l'orthographe, les fractions, les dictées, les coups de pinceaux pour les projets d'arts plastiques, les pères Noël en papier d'aluminium et les tableaux en feuille d'Automne. Merci de m'avoir posé un livre entre les mains et de m'avoir chuchoté que c'était l'un des plus beaux objets du monde. Je garde tout avec moi, toutes les étoiles que tu as mises dans mes yeux d'enfant, et cette curiosité de la vie qui t'anime au quotidien. Je n'aurais pu rêver meilleure professeuse et meilleur soutien.

Paps, mon éternel mentor. On s'adapte, on improvise, on domine. Eastwood, la 7ème compagnie, les Bidasses, tes discours enflammés, ta rage de vaincre et ton acharnement à être maître de ton destin. Tu es un exemple de chaque seconde. Je t'aime si fort. Merci d'être toujours derrière mon épaule, et de me soutenir inconditionnellement. Chaque petite fille devrait avoir un père comme toi.

Merci à vous deux d'être des parents fabuleux.

Fifi, il n'y a pas d'amour qui ne blesse pas. Sache que je te suis reconnaissante pour tout le chemin parcouru, ton soutien et ta présence apaisante cette fameuse année à cheval CM2/sixième et toutes celles qui ont suivi. Merci d'avoir répondu à toutes mes questions d'enfants et d'avoir mis tes talents au service de ma créativité. J'espère qu'on trouvera un jour un terrain d'entente sur la vie.

Mes frères, mes sœurs. Merci pour votre patience et votre soutien à tous. Merci d'avoir baissé le volume de la musique (en râlant), d'avoir été jouer chez une copine pour me laisser travailler (en râlant), d'avoir repris mes tours de débarrassage et de vidage de lave-vaisselle (en râlant) pour me permettre de travailler. Merci de vous étonner chaque jour qui

passé que je puisse signer des ordonnances et merci de m'aider à rester humble avec tout ça.  
Je vous aime si fort.

Mes mamies chéries, sur terre ou au ciel, je vous embrasse tendrement. Merci d'être les femmes merveilleuses que vous êtes, je vous dois tout. Mes oncles, mes tantes, Loïc et Nina, les cousins, les cousines, merci d'avoir fait en sorte que la famille reste un cercle protégé durant toutes ces années. La vie n'est simple pour personne, mais j'apprécie et profite de chaque moment passé à vos côtés.

Malo, mon amour, merci d'être cet homme généreux et bon qui me fait rire chaque jour qui passe. Traverser cette vie à tes côtés est un jeu d'enfant. Merci d'avoir pris soin de moi et de nous, et de me permettre de me réaliser au quotidien. Tu es mon meilleur ami & le meilleur des partenaires.

A ma Shishi et ma Banane, mes rocs, mes caps, mes péninsules. Vous êtes là depuis le début, vous avez tout vu, tout entendu. Vous me connaissez parfois mieux que je ne me connais. Merci de m'avoir poussé, merci d'y avoir cru. Merci d'être cet ilot de douceur à tout moment. Vivre à vos côtés est une chance et un honneur. Et merci d'être mon premier public, et de m'aider à apprendre à expliquer la médecine aux "moldus".

Merci à Claudine et Jacques, et à l'ensemble de l'équipe du centre de rééducation Romans Ferrari à Miribel. Pour avoir été mon cœur, mes mains, mon corps quand je ne le pouvais pas. Merci de l'avoir fait revivre, et de me l'avoir rendu. Je vous dois tellement. Vous êtes des hommes et des femmes exceptionnels, malgré le système, malgré la dureté de ce métier, chaque sourire est comme le premier, et chaque moment est sincère. Vous avez tout mon respect et toute ma reconnaissance éternelle.



Au Docteur Léon ZEVOUNOU, puissiez-vous reposer en paix. Vous n'êtes plus là pour voir mes doigts s'agiter de nouveau, et j'ai dans chaque geste que je fais une pensée pour vous. Merci d'avoir été si humain dans votre regard et votre accompagnement. Je n'ai pas connu de médecin plus doux avec d'aussi grandes mains.

Au Dr PAYRE, au Dr PINATEL et à l'ensemble de l'équipe du service de réanimation de l'hôpital Claude Bernard à Lyon : un grand merci. Merci pour la qualité de votre travail, que j'arbore au quotidien. Merci d'avoir compris que je voulais garder mes cheveux, et merci pour le shampoing (best équipe aide-soignante et infirmière EVER). Ah, et merci pour la Kétamine aussi, clairement le meilleur antidouleur de la terre !

Jenn, Alima, Patrick, les amis de la deuxième chance. Merci pour votre chaleur, vos éclats de rire et votre force de vivre. Vous m'avez tellement donné, tellement gonflée de vie. Je vous aime très fort. Vive nous et nos parcours d'éclopés.

Aux copines de la fac de Dijon, aux copines de la fac de Lyon, à Lulu DECRETTE, à Mlle MATRAT, Christine, Inès, Bérengère, Florence, Anaïs et tous les autres petits lutins du Noël des enfants malades. Cœur sur vous. Merci pour tous ces beaux moments de partage, ces anniversaires dans la Nièvre, avec beaucoup d'amour et des rétroviseurs en moins. Merci pour les innombrables heures de stage, de révisions, de pause dej. Vous êtes toutes des femmes admirables, et je suis fière de rejoindre votre clan enfin.

A Slimane, Inès, Marion, Hugo & Coleen, ma deuxième famille. Merci de m'avoir pris sous votre aile lyonnaise et d'être toujours là depuis. Merci pour cette D4 fabuleuse qui reste ma meilleure année de médecine. Je m'enrichis chaque jour à votre contact. Vous êtes des humains fantastiques, et des amis merveilleux.

A la bande des Canetons, rencontrée dans d'obscures circonstances, qui est une telle lumière au quotidien. Vous êtes l'exemple parfait de ce que les amis se doivent d'être. Merci pour le soutien de ces dernières années. Je vous aime très fort.

A Florence, Philippe, Hugo et tout le clan MALOSSANE (en incluant Dodo BRENIER quand même, soon I hope hihi). Vous êtes une belle famille exceptionnelle. J'admire votre énergie, votre foi à toute épreuve en la vie. Vous êtes un exemple chaque jour qui passe. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis toutes ces années. Big up aussi à « Flo la nounou », pour m'avoir invité la première fois chez toi comme si on se connaissait depuis les bacs à sable et pour le faire de la même façon depuis.

Ma Lolo. Tant d'amour en si peu de temps, que c'en est effrayant. J'ai mille choses à te dire. Tu es ma plus belle rencontre. Ta texture, tes rires, ton combat acharné pour la vie, tout est une révélation de chaque instant. La pudeur m'empêchera d'en dire plus aux yeux de tous. Alors je te dédis ces mots que Camus a déjà offert à René Char, et qu'on a découvert ensemble : « plus je vieillis et plus je trouve qu'on ne peut vivre qu'avec les êtres qui vous libèrent, et qui vous aiment d'une affection aussi légère à porter que forte à éprouver. C'est ainsi que je suis votre ami, j'aime votre bonheur, votre liberté, votre aventure en un mot, et je voudrais être pour vous le compagnon dont on est sûr, toujours ». Rendez-vous au 12 rue du c. divisionnaire Becker pour la suite.

Legris. Tu es une jolie bulle d'amour et de force dont tu n'as pas toujours conscience. Merci d'être là au quotidien, de te battre pour ce qui te semble juste et d'avoir des cheveux de princesse. Antonin, ne râle pas, je pense à toi aussi :D.





découvrir la beauté de la Naissance, la passion qui anime ceux qui ont à cœur de bien faire. J'ai tellement de chance d'avoir fait mes premiers pas sous vos yeux protecteurs. Merci pour votre patience, vos rires, vos colères, vos enseignements. Merci de faire de ce beau métier un bras tendu vers l'autre. Je vous souhaite à toute le meilleur, vous le méritez amplement. Camille, je te dois le tout premier accouchement, il reste gravé dans ma mémoire : chanceux seront ceux qui profiteront de ce rite de passage avec toi ! A l'équipe de gynécologie du 3ème étage de Pasteur 2, continuez à prendre soin des cœurs aussi bien que des plaies.

Les blouses roses de Hautepierre, je vous exprime toute ma reconnaissance et mon respect. Travailler à vos côtés était une joie et un enrichissement de chaque jour et nuit. Spéciale dédicace à Coco ma wonderSIGwoman, Hélène Zandodo, Kliemence, Françoise, Dilek, Myriam, Zoé, Rucky l'inébranlable, Nath, Val', Sylvie chérie, Fabienne & Dom, Marzie du fond de ta retraite, Lydie et ta petite bouille de souris, Sarah et tes « on s'en fout nan ? », les jeunes, les moins jeunes, celles déjà parties et celles tout juste rencontrées ! Au plaisir de retravailler ensemble, bon courage à vous !

Polino, Simon, Juan, cœur sur vous aussi, Strasbourg ne serait pas Strasbourg sans vos bouilles, vos rires & vos histoires abracadabrantes.

Mr BEAUCHOT, vous ne le saurez peut-être jamais, mais j'ai une pensée émue pour vous et pour tout le chemin parcouru que cela représente.

Karine, Cathie et Anne Laure, vous êtes les meilleures secrétaires de la terre, pour votre patience, votre efficacité et votre soutien de tous les jours, un grand merci ! Vous êtes des petits rayons de soleil au quotidien !

Aux Drs LEFEBVRE et SEVERAC, pour la qualité de leur travail statistique, pour leur patience et les innombrables mails auxquels ils ont gracieusement répondu.

A Walt Disney, pour tous ces chefs-d'œuvre qui restent aujourd'hui encore mes plus belles leçons de vie (RIP Mufasa & fuck Jafar) et mes meilleurs karaokés.

A tous ceux dont j'ai croisé le chemin, que j'ai peut-être omis ici (merci l'émotion et le manque de sommeil) et qui m'ont mené un peu plus loin, MERCI.

## TABLE DES MATIERES

<b>INDEX</b>	<b>- 14 -</b>
<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>- 22 -</b>
<b>II. MATÉRIELS &amp; MÉTHODE</b>	<b>- 26 -</b>
<b>A. POPULATION DE L'ÉTUDE</b>	<b>- 26 -</b>
<b>B. CRITERES DE JUGEMENT</b>	<b>- 28 -</b>
<b>C. STRATEGIE D'ANALYSE</b>	<b>- 29 -</b>
<b>III. RÉSULTATS</b>	<b>- 32 -</b>
<b>A. EFFICACITÉ</b>	<b>- 32 -</b>
(1) CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE	- 32 -
(2) ANALYSE STATISTIQUE UNIVARIÉE	- 33 -
(3) ANALYSE STATISTIQUE EN POPULATION PONDEREE	- 35 -
(4) ANALYSE STATISTIQUE EN POPULATION PONDEREE : SOUS-GROUPE DES PRIMIPARES	- 36 -
<b>B. TOLÉRANCE</b>	<b>- 36 -</b>
<b>C. COÛTS</b>	<b>- 37 -</b>
<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>- 39 -</b>
RESUMÉ DES PRINCIPAUX RESULTATS	- 39 -
ET LA LITTÉRATURE, ELLE EN DIT QUOI ?	- 40 -
LIMITES & FORCES	- 46 -
PERSPECTIVES	- 47 -
<b>V. CONCLUSION</b>	<b>- 49 -</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>- 51 -</b>
<b>VII. ANNEXES</b>	<b>- 55 -</b>
FIGURE 1 – DIAGRAMME DE FLUX	- 55 -
DOCUMENT 1 – PROTOCOLE DU SERVICE	- 56 -
DOCUMENT 2 – FICHE DE RECUEIL DE DONNEES	- 60 -
DOCUMENT 3 – QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE DE SATISFACTION	- 61 -
TABLEAU 1 – CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE	- 62 -
TABLEAU 2 – ISSUES OBSTETRIQUES	- 63 -
TABLEAU 3 – ISSUES MATERNELLES	- 65 -
TABLEAU 4 – ISSUES NEONATALES	- 66 -
TABLEAU 5 – ANALYSE EN POPULATION PONDEREE	- 67 -
TABLEAU 6 – ANALYSE EN POPULATION PONDEREE : SOUS-GROUPE DES PRIMIPARES	- 68 -
TABLEAU 7 – ÉVALUATION DE LA TOLERANCE	- 69 -
TABLEAU 8 – ÉVALUATION DES COÛTS	- 70 -



OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
AINS :	Anti inflammatoire non stéroïdien
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ATU :	Autorisation temporaire de mise sur le marché
AUDIPOG :	Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie
IMC :	Indice de masse corporelle
Min :	Minimum
Max :	Maximum
UI :	Unité internationale
OR :	Odds ratio
IC :	Intervalle de confiance
TTC :	Toutes taxes comprises
RR :	Risque relatif
i.e. :	Id est
aOR :	Adjusted odds ratio
SA :	Semaine d'aménorrhée
ARCF :	Anomalie du rythme cardiaque fœtal
NEDC :	Non engagement à dilatation complète
NPP :	Non progression de la présentation
APD :	Anesthésie péridurale
DS :	Déviatiion standard
SWOR:	Standardized weights odds ratio
OWOR:	Overlap weights odds ratio

## I. INTRODUCTION

On parle de déclenchement artificiel du travail lorsque la survenue des contractions utérines et des modifications du col utérin aboutissant à une naissance n'est pas spontanée, mais le fruit d'une intervention médicale (1). Le déclenchement artificiel du travail est proposé aux femmes enceintes lorsqu'il apparaît préférable pour elles ou leur(s) enfant(s) à naître, que ce ou ces dernier(s) vienne(nt) au monde plutôt que de poursuivre la grossesse (2). Cela peut concerner jusqu'à une femme enceinte sur quatre selon l'OMS (3), et représente une pratique obstétricale fréquente en France (22% des grossesses en 2016) (4). Toutes les méthodes utilisées, qu'elles soient médicamenteuses ou mécaniques ont pour objectif de stimuler les mécanismes physiologiques de l'accouchement, dont les principaux maîtres d'œuvre sont les prostaglandines.

Les prostaglandines sont des hormones produites de façon ubiquitaire au sein du corps humain, dont les rôles et les actions sont variés. Elles agissent sur le système cardio-vasculaire, le fonctionnement rénal, régulent les sécrétions gastriques, et médient de nombreuses cascades inflammatoires (5). Elles ont surtout une action sur le système reproducteur qui leur a valu une découverte originale dans les années 1930. En effet, les premières prostaglandines ont été mises en évidence dans le liquide séminal, lorsque deux chercheurs en infertilité (R. KUZROK et C. LIEB) ont remarqué que des cellules myométriales se contractaient après application de sperme fraîchement émis à leur contact (6). Émettant à l'époque l'hypothèse que ledit sperme était produit par la prostate, c'est tout naturellement que ses composants, une fois isolés et identifiés se sont vus qualifiés de « prostaglandines » (7)(8). On apprendra plus tard que les prostaglandines du sperme sont en fait produites par les vésicules séminales et que les mêmes molécules sont également synthétisées par la femme au niveau du col et du

corps utérin. Il s'agit des prostaglandines des classes E et F. Elles y assurent un rôle primordial dans le processus de parturition, pour induire la dilatation et l'effacement du col utérin et l'apparition d'une contractilité utérine régulière (9)(10).

La Dinoprostone est l'analogue synthétique de l'une d'entre elle, la prostaglandine E2 et est couramment utilisée en gynécologie-obstétrique pour l'induction du travail depuis 1968 (11)(12). Elle existait historiquement sous forme de soluté pour perfusion intraveineuse, mais en raison d'effets indésirables notamment digestifs inhérents à sa classe, elle a rapidement été conditionnée pour une utilisation par voie vaginale. Désormais administrée sous forme de gel ou de pessaire avec système de diffusion lente, son efficacité à induire un travail est reconnue au sein des méta-analyses sur le sujet depuis le début des années 1990 (13).

Le Misoprostol est l'analogue synthétique de la prostaglandine E1. Cette prostaglandine possède une action anti-inflammatoire marquée, raison pour laquelle le Misoprostol a initialement été utilisé dans les années 1980 pour le traitement des ulcères gastriques ou duodénaux induits par les AINS. Cependant, du fait d'une action utéro-tonique puissante, de son faible coût et de sa facilité d'accès aux patientes, son utilisation a rapidement été détournée dans les années 1990 au profit de la réalisation clandestine d'interruptions volontaires de grossesse. Cette pratique s'est majoritairement développée au Brésil, berceau de la production initiale du Misoprostol par le laboratoire Searle, São Paulo (14), mais s'est par la suite rapidement répandue en France et en Europe, où il était alors utilisé hors AMM (15).

Des études ont par la suite mis en évidence que son efficacité s'étendait au deuxième et au troisième trimestres de grossesse et que comparé à la Dinoprostone, le Misoprostol présentait même une plus grande efficacité à induire in vivo un accouchement dans les 24



heures suivant sa prise (16)(17). Son utilisation a alors été à nouveau étendue sous la forme d'ATU dans les années 2000, aux interruptions médicales de grossesse et aux inductions du travail chez les patientes présentant une mort fœtale in utéro (18). Si la littérature est riche depuis de nombreuses années d'études validant l'utilisation de la Dinoprostone dans le déclenchement de femmes à terme avec fœtus vivants (19)(20), ce n'est pas le cas du Misoprostol. Son conditionnement oral mono-dose et son implication dans l'Histoire abortive ont freiné les travaux scientifiques l'impliquant au sein de cette indication. En effet, étant uniquement disponible sous forme de comprimé non sécable de 200 µg, le Misoprostol n'a jamais vraiment été étudié pour une utilisation obstétricale. Il était alors tantôt absorbé par voie orale, tantôt directement inséré par voie vaginale, parfois fractionné, parfois dilué, sans réelle possibilité de contrôler la dose véritablement utilisée. Les posologies choisies étaient laissées à la discrétion des équipes, avec des doses pouvant varier de 10 µg à 2,4 g ! Le Misoprostol exerçant ses effets de façon dose-dépendante (21), on comprend dès lors les deux principaux effets secondaires qui lui ont souvent été associés, et qui modèrent son utilisation sur fœtus vivant : l'hypercinésie et/ou l'hypertonie utérine pouvant être responsable de souffrance fœtale, et le risque de rupture utérine maternelle, avec toute la morbi-mortalité qu'elle implique (22).

Parce qu'il est néanmoins efficace dans l'induction du travail, qu'il coûte moins cher à la production et qu'il est plus facile à conserver (température ambiante) que la Dinoprostone historique, la communauté scientifique a longtemps poursuivi ses investigations pour tenter d'établir un schéma thérapeutique propre à cette indication (9). En 2013, le laboratoire Azanta Danmark AS, a proposé la production d'un comprimé oral « micro-dosé » à 25 µg de Misoprostol. Après plus de vingt essais cliniques, en 2018, l'ANGUSTA® a obtenu son AMM dans le déclenchement artificiel du travail en France sur fœtus vivant, à raison d'un comprimé

toutes les 2 heures, ou de deux comprimés toutes les 4 heures, avec un maximum de 200 µg par jour (23). Son utilisation est cependant pour l'instant restreinte à des champs stricts : « uniquement en cas de situation médicalement justifiée, lorsque les autres moyens de déclenchement indiqués dans cette situation ne sont pas disponibles » et uniquement en cas de col défavorable (24), car peu d'études sont encore disponibles avec cette nouvelle spécialité.

La question est donc de savoir si ce nouveau conditionnement permet d'allier efficacité et sécurité d'utilisation en pratique clinique française, et si l'avantage de sa prise orale quand toutes les autres techniques utilisent la voie vaginale est considéré comme un atout par les patientes, thème encore peu exploré dans la littérature. L'obtention d'un nouveau brevet pour ce conditionnement s'étant associée à une revalorisation à la hausse du coût du Misoprostol, historiquement considéré comme « bon marché », il paraît également intéressant d'en étudier l'impact médico-économique.

L'objectif principal de ce travail vise donc à comparer l'efficacité, la tolérance et le coût de l'utilisation en première intention du Misoprostol comprimé oral 25 µg à celle du Dinoprostone dispositif intra-vaginal 10 mg, qui représente actuellement le gold standard en vigueur en France (4), dans le cadre du déclenchement artificiel du travail.

Les objectifs secondaires sont d'en évaluer la sécurité d'utilisation via la comparaison des issues materno-fœtales et les modalités pratiques de son emploi.

## II. MATÉRIELS & MÉTHODE

### A. POPULATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective comparative et mono-centrique, réalisée au sein d'une maternité de niveau 2B à Colmar, dans le Haut-Rhin, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2019 et le 31 août 2019.

Ont été incluses l'ensemble des patientes ayant bénéficié d'un déclenchement artificiel du travail sur col défavorable (score de Bishop < 7) dans le cadre d'une grossesse unique ou multiple avec fœtus vivants en présentation céphalique première après 30 semaines d'aménorrhée.

Ont été exclues les patientes mineures et celles présentant un utérus cicatriciel.

Les patientes ayant été déclenchées par sonde à ballonnets, Ocytocine ou Dinoprostone gel 1 ou 2 mg en première intention et celles ayant été déclenchées à la fois par Dinoprostone dispositif intra-vaginal 10 mg et Misoprostol comprimé oral 25 µg ont également été exclues de l'étude.

Un diagramme de flux a été réalisé (*Annexe 1*).

Le déclenchement artificiel du travail a été réalisé par Dinoprostone dispositif intra-vaginal 10 mg entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 avril 2019 et par Misoprostol comprimé oral 25 µg entre le 1<sup>er</sup> mai et le 31 août 2019. Ce schéma a été établi à la fin de l'année 2018 à la suite de l'annonce de la mise à disposition du Misoprostol comprimé oral 25 µg au sein de l'hôpital de Colmar au 1<sup>er</sup> mai 2019.



Après validation des conditions du déclenchement en staff d'obstétrique, accord oral de la patiente et vérification du bien-être fœtal par un enregistrement cardiotocographique, le Dinoprostone dispositif intra-vaginal 10 mg était mis en place dans le cul de sac vaginal postérieur, pour une durée maximale de 24 heures. De la même façon, le Misoprostol comprimé oral 25 µg était utilisé à raison d'un comprimé toutes les 2 heures, à la dose maximale de 200 µg par 24 heures soit 8 comprimés oraux par 24 heures.

Le dispositif intra-vaginal de Dinoprostone était retiré et la prise du Misoprostol oral stoppée en cas de signes de souffrance maternelle ou fœtale (*Annexe 2*). En cas d'absence de mise en travail après l'utilisation de l'une ou l'autre méthode, le déclenchement artificiel du travail était poursuivi selon le protocole du service en fonction du score de Bishop de la patiente (*Annexe 2*).

Les données maternelles, obstétricales et néonatales ont été recueillies manuellement, de façon prospective à partir du dossier médical AUDIPOG, sur une fiche personnalisée réalisée en amont de l'étude (*Annexe 3*).

La satisfaction des patientes a ensuite été évaluée à un an de leur accouchement via un questionnaire téléphonique, ce dernier permettant d'objectiver la tolérance aux différentes méthodes de déclenchement étudiées (*Annexe 4*).

Une étude de coût rétrospective a également été entreprise en partenariat avec la pharmacie de l'hôpital.

Enfin, une déclaration de recherche a été réalisée en la personne de Mr le Docteur Loïc JOCHAULT, auprès du Département de l'Information Médicale des Hôpitaux Civils de Colmar

selon le schéma MR 004, qui prévoit que les demandes ne seront pas faites individuellement mais au niveau de l'établissement de façon annuelle voir pluriannuelle, dispensant de justificatif supplémentaire.

## B. CRITERES DE JUGEMENT

Les caractéristiques maternelles étudiées étaient l'âge, la parité et l'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse.

Les données obstétricales évaluées comprenaient le type de grossesse (singleton ou multiple), l'âge gestationnel à l'accouchement, l'indication du déclenchement artificiel du travail, le score de Bishop à l'initiation du déclenchement, le nombre de méthodes de déclenchement utilisées et leurs modalités, la voie d'accouchement, l'indication de la césarienne ou de l'extraction instrumentale le cas échéant, la durée du déclenchement, l'utilisation de l'anesthésie péridurale et la dilatation cervicale lors de sa pose, l'état du périnée maternel à la naissance en cas d'accouchement par voie basse et la survenue d'une hémorragie du post partum immédiat ainsi que d'une rupture utérine.

Les caractéristiques néonatales recueillies à la naissance étaient le poids du nouveau-né, le pH artériel au cordon, le score d'Apgar à 1 et 5 minutes de vie et la survenue d'un décès néonatal.

Les items évalués pour la satisfaction comprenaient la présence ou l'absence des effets indésirables fréquents (> 1/100) et très fréquents (>1/10) rapportés par les notices

d'utilisation des deux médicaments et la réponse à la question « souhaiteriez-vous réutiliser cette méthode de déclenchement en cas de besoin pour un prochain accouchement ? ».

Le critère de jugement principal était le taux de naissance par césarienne en fonction de l'utilisation en première intention du Dinoprostone dispositif intra-vaginal 10 mg ou du Misoprostol comprimé oral 25 µg.

Les critères de jugement secondaires comprenaient :

- Le nombre de méthodes de déclenchement utilisées après la première méthode et leurs modalités,
- Le délai entre l'initiation du déclenchement et l'accouchement,
- Les indications de naissance par césarienne ou par extraction instrumentale,
- Le taux de déchirures périnéales en cas de naissance par voie basse,
- Le taux de survenue d'une hémorragie du post partum immédiat ou d'une rupture utérine en cours de travail,
- L'analyse du bien-être fœtal à la naissance,
- L'analyse de la satisfaction maternelle à distance du déclenchement,
- L'analyse économique de l'utilisation de ces deux produits.

### C. STRATEGIE D'ANALYSE

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  l'écart-type ou de médiane assortie du premier et troisième quartile selon la normalité de la distribution. La normalité a été évaluée graphiquement à l'aide d'histogrammes et en utilisant le test de

Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles sont décrites en présentant les effectifs et proportions de chaque modalité.

La comparabilité des groupes (Dinoprostone dispositif intra-vaginal 10 mg et Misoprostol oral comprimé 25 µg) a été évaluée en calculant les différences standardisées. Nous avons considéré qu'une différence absolue standardisée  $> 0,1$  (10%) représentait un déséquilibre non négligeable entre les groupes. Afin d'évaluer l'impact de la méthode de déclenchement sur les différents critères d'intérêt dans cette étude observationnelle, nous avons utilisé une méthode de pondération par l'inverse de la probabilité de « traitement » (IPTW : Inverse probability of treatment weighting). Le but étant de créer une pseudo-population (l'échantillon pondéré) dans laquelle les potentiels facteurs de confusion sont indépendants des deux groupes comparés. Dans un premier temps, des scores de propension ont été calculés en utilisant un modèle de régression logistique multivariée. Les co-variables incluses dans le modèle étaient : l'âge, la parité, le terme, le score de Bishop, l'IMC, le type de grossesse et l'indication de déclenchement. Ensuite des poids stabilisés ont été calculés à partir des scores de propension, afin de créer une pseudo-population au sein de laquelle les deux groupes présentaient des caractéristiques similaires. Les différences absolues standardisées ont été recalculées dans la pseudo-population afin d'évaluer la comparabilité des groupes à la suite de la pondération. Des modèles structuraux marginaux ont ensuite été utilisés pour évaluer l'impact du type de traitement dans la pseudo-population. Des modèles de régression logistiques ont été utilisés pour les critères de jugement binaires. Les résultats sont présentés sous forme de rapport de cotes (odds ratios : OR) avec leurs intervalles de confiance à 95%.

L'analyse dans la population des primipares a été réalisée de la même manière. Les deux groupes présentant des différences plus importantes dans cette sous-population,



l'utilisation des poids stabilisés n'a pas permis d'obtenir une comparabilité acceptable. Nous avons dans ce cas utilisé les poids de recouvrement (overlap weights) proposés par Li et al. (2016) afin d'obtenir une comparabilité acceptable. Une p-valeur  $< 0,05$  a été considérée statistiquement significative. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel R version 4.1.0. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

### III. RÉSULTATS

#### A. EFFICACITÉ

##### (1) CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2019 et le 31 août 2019, 1265 patientes ont accouché. Parmi ces patientes, 273 ont bénéficié d'un déclenchement artificiel du travail (21.6%). Après application des critères d'exclusion, 198 patientes ont été incluses : 111 patientes ont bénéficié de l'utilisation en première intention de la Dinoprostone intra-vaginale et 87 patientes de l'utilisation en première intention du Misoprostol oral.

Les patientes avaient un âge moyen de  $30.4 \pm 5.6$  ans et un IMC moyen de  $28.8 \pm 6.0$  kg/m<sup>2</sup>. Elles étaient majoritairement primipares (58.1%) et porteuses d'une grossesse singleton (97.5%). La rupture spontanée des membranes sans mise en travail dans les 24 heures représentait l'indication principale de déclenchement (30.3%). Le score de Bishop moyen était de  $2.7 \pm 1.6$  (min 0 – max 6). Le terme moyen à la naissance était de  $39.9 \pm 1.6$  semaines d'aménorrhée (min 36.0 – max 42.5).

L'accouchement avait lieu majoritairement dans les premières 24 heures (61.6%) et en moyenne au bout de  $1.5 \pm 0.7$  jours de déclenchement. Parmi les patientes ayant utilisé le Misoprostol oral, 95.5% ont reçu moins de 8 comprimés avec une moyenne de 6.2 comprimés (min 1 – max 16). Une méthode de déclenchement complémentaire à l'issue de l'utilisation du Misoprostol oral ou de la Dinoprostone intra-vaginale était nécessaire dans 52% des cas. Il s'agissait principalement de l'Ocytocine (95.1%), pour une durée moyenne de  $6.0 \pm 3.7$  heures à dose moyenne de  $54.4 \pm 32.7$  UI/heure. Le taux d'accouchement par voie basse était de

80.8%, dont 20% d'accouchement instrumentaux, majoritairement par l'utilisation d'une ventouse obstétricale (81.2%). En cas de lésion périnéale, la plus fréquente était celle du 1<sup>er</sup> degré (37.5%). Le taux d'épisiotomie était quant à lui de 3.7%. Lors d'un accouchement par césarienne (19.2%), le motif de recours le plus fréquent était la présence d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (39.5%). Le taux d'anesthésie péridurale tous modes d'accouchement confondus était de 81.3%, et le score de Bishop moyen à sa pose de  $3.7 \pm 1.4$ . L'hémorragie du post-partum immédiat concernait 6.6% des patientes. Aucun cas de rupture utérine n'a été constaté.

Concernant les issues néonatales, le pH artériel moyen au cordon était de  $7.3 \pm 0.1$ , le score d'Apgar moyen à 1 et 5 minutes respectivement de  $9.5 \pm 1.5$  et  $9.9 \pm 0.5$ . Le poids fœtal moyen était de  $3351.5 \pm 525.7$  grammes. Aucun décès néonatal n'a été répertorié.

## (2) ANALYSE STATISTIQUE UNIVARIÉE

### ***Comparabilité des groupes***

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires au sein des deux groupes en dehors de l'IMC qui était significativement plus élevé chez les patientes du groupe Dinoprostone intra-vaginale ( $30.3 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>) que chez les patientes du groupe Misoprostol oral ( $26.9 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup>) ( $p < 0.001$ ) (*Tableau 1*).

### ***Critère de jugement principal***

Une césarienne a été réalisée pour 15 patientes dans le groupe Misoprostol oral (17.2%) contre 23 patientes dans le groupe Dinoprostone intra-vaginale (20.7%). Cette

différence n'était cependant pas statistiquement significative (OR 0.80 IC95% [0.40 ; 1.64], p 0.54).

***Critère de jugement secondaire***

Il n'y avait pas de différence significative d'indication de césarienne entre les deux groupes (p 0.1) et notamment autant d'anomalies du rythme cardiaque foetal dans le groupe Dinoprostone intra-vaginale que dans le groupe Misoprostol oral (respectivement 39.1% et 40%). En cas d'accouchement par voie basse, il y avait significativement moins d'extractions instrumentales avec le Misoprostol oral (12.5%) qu'avec la Dinoprostone intra-vaginale (28.1%) (OR 0.40 IC95% [0.17;0.94], p 0.04). Il n'y avait pas de différence significative d'indication (p 0.1) ou de méthode d'extraction utilisée (p 0.23). Le taux (p 0.89) ainsi que la dilatation cervicale à la pose de l'anesthésie péridurale (p 0.67) ne différaient pas non plus entre les deux groupes (*Tableau 2*).

Il n'y avait pas de différence significative d'utilisation de l'Ocytocine (49.4% dans le groupe Misoprostol oral versus 49.6% dans le groupe Dinoprostone intra-vaginale), de la sonde à ballonnets et de la Dinoprostone gel (1 ou 2 mg) après utilisation d'une méthode ou de l'autre en première intention (p 0.24). La durée et la dose d'Ocytocine utilisées ne différaient pas significativement d'un groupe à l'autre (*Tableau 2*).

L'accouchement avait lieu à la suite de l'utilisation seule du Misoprostol oral dans 50.6% des cas versus 46% des cas pour l'utilisation seule de la Dinoprostone intra-vaginale, mais cette différence n'était pas significative (OR 0,83 IC95% [0.46 ; 1.51], p 0.52). Une troisième méthode de déclenchement était plus fréquente pour les patientes du groupe Dinoprostone intra-vaginale (16.2%) que pour les patientes du groupe Misoprostol oral (4.6%) (OR 0.25, IC95% [0.06 ; 0,80], p 0.001) (*Tableau 2*).



La proportion de patientes accouchant dans les 24 premières heures était plus importante avec la Dinoprostone intra-vaginale (69.4%) qu'avec le Misoprostol oral (51.7%) (OR 0.47, IC95% [0.25 ; 0,88], p 0.01) mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative de durée moyenne du déclenchement :  $1.4 \pm 0.7$  jours avec la Dinoprostone intra-vaginale et  $1.6 \pm 0.7$  jours avec le Misoprostol oral (p 0.06) (*Tableau 2*).

Il n'a pas été relevé non plus de différence significative du taux d'hémorragie du post-partum immédiat au sein des groupes (6.9% dans le groupe Misoprostol oral et 6.3% dans le groupe Dinoprostone intra-vaginale (OR 1.01 IC95% [0.29 ; 3.99], p 0.87). La présence et le type de déchirures périnéales étaient similaires d'un groupe à l'autre (p 1.0) (*Tableau 3*).

Le pH artériel au cordon (p 0.92) et les scores d'Apgar à 1 (p 0.57) et 5 (p 0.37) minutes étaient bons et similaires entre les deux groupes (*Tableau 4*).

### (3) ANALYSE STATISTIQUE EN POPULATION PONDEREE

Il n'y avait pas de différence significative du taux de césarienne entre les deux groupes (OR 1.40 [0.60 ; 3.10], p 0.48)).

L'accouchement était statistiquement plus rapide dans les 24 premières heures dans le groupe Dinoprostone intra-vaginale que dans le groupe Misoprostol oral (OR 2.30 [1.20; 4.40], p 0.01). Le taux d'accouchement instrumental était plus faible dans le groupe Misoprostol oral que dans le groupe Dinoprostone intra-vaginale (OR 0.32 [0.12;0.81], p 0.02). On ne retrouvait plus de différence significative du nombre de méthodes de déclenchement nécessaires entre les deux groupes (OR 0.94 [0.50-1.77], p 0.86). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative du taux d'hémorragie du post-partum immédiat (OR 2.20 [0.62

;7.90], p 0.22). Et il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur le reste des critères de jugement analysés (*Tableau 5*).

#### (4) ANALYSE STATISTIQUE EN POPULATION PONDEREE : SOUS-GROUPE DES PRIMIPARES

Les mêmes différences significatives étaient observées chez les primipares : significativement moins d'extractions instrumentales lors d'un accouchement par voie basse avec l'utilisation du Misoprostol oral qu'avec l'utilisation de la Dinoprostone intra-vaginale (OR 0,3 IC95% [0,1-0,9] p 0,02) et significativement plus d'accouchements dans les 24 premières heures d'utilisation de la Dinoprostone intra-vaginale que du Misoprostol oral (OR 3,2 IC95% [1,3-7,7] p 0,03). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur le reste des critères de jugement analysés (*Tableau 6*).

## B. TOLÉRANCE

Les patientes étaient majoritairement favorables à la réutilisation du Misoprostol oral et de la Dinoprostone intra-vaginale. Le taux de satisfaction apparaissait cependant supérieur avec l'utilisation du Misoprostol oral mais cette différence n'était pas statistiquement significative (76.7% vs 67.7%, p 0.31).

Le principal motif de non-souhait de réutilisation de la Dinoprostone intra-vaginale était le ressenti de brûlures vaginales au cours de son utilisation (27.7%). Pour le Misoprostol oral, il s'agissait de la douleur ressentie lors des contractions utérines induites (60%).

Les symptômes indésirables rapportés par les patientes correspondaient en fréquence et en type aux effets indésirables mentionnés par les laboratoires responsables des productions respectives des médicaments (*Tableau 7*).

### C. COÛTS

Au sein des Hôpitaux Civils de Colmar, le prix unitaire du Misoprostol oral était de 17.76 euros TTC par comprimé (Angusta® 25 µg, comprimé oral) et celui de la Dinoprostone intra-vaginale de 91.64 euros TTC par dispositif (Propess® 10 mg, système de diffusion vaginal).

Le prix des méthodes complémentaires de déclenchement était de :

- 57 euros TTC pour la sonde à ballonnets (sonde de Cook®)
- 56.16 euros TTC pour le Dinoprostone gel 1 mg (Prostine® E2 1 mg/3 g, gel vaginal)
- 76.58 euros TTC pour le Dinoprostone gel 2 mg (Prostine® E2 2 mg/3 g, gel vaginal).

Le prix unitaire de l'Ocytocine était de 0.265 euros TTC (Syntocinon® ampoule de 5 UI/1 mL). En ce qui concernait son utilisation au sein de cette étude, la dose et le débit moyens ont été renseignés pour chaque groupe, mais pas le nombre exact d'ampoules utilisées.

Le coût total d'Ocytocine pour la période d'étude était disponible au sein de la pharmacie de l'hôpital, mais en raison de son utilisation même en dehors du déclenchement

artificiel du travail (régularisation du travail spontané, prévention et traitement de l'hémorragie du post-partum immédiat), il n'était pas possible de différencier les ampoules utilisées spécifiquement dans cette indication. Toutefois, comme son utilisation dans le déclenchement artificiel du travail ne différait pas d'un groupe à l'autre (dose, débit), on peut raisonnablement penser que le nombre d'ampoules utilisées devait être similaire, ainsi que le coût occasionné.

Le calcul brut des coûts étant lié à l'effectif au sein de chaque groupe, et l'effectif n'étant pas égal dans le groupe Misoprostol oral et dans le groupe Dinoprostone intra-vaginale, il a été choisi de raisonner en coût moyen par patiente.

Au total, au sein de cette étude, en prenant en compte les méthodes complémentaires éventuellement utilisées pour chaque groupe, le coût moyen par patiente du déclenchement artificiel du travail par Misoprostol oral revenait à 113.30 euros TTC contre 104.07 euros TTC pour la Dinoprostone intra-vaginale (*Tableau 8*).



## IV. DISCUSSION

### RESUMÉ DES PRINCIPAUX RESULTATS

Au sein de cette étude prospective sur 198 patientes, l'utilisation du Misoprostol oral ne semble pas associée à une différence statistiquement significative du taux de césarienne, en comparaison à l'utilisation de la Dinoprostone intra-vaginale.

Il existe en revanche une réduction statistiquement significative du taux d'extraction instrumentale avec l'emploi du Misoprostol oral et ce aussi bien chez les multipares que chez les primipares.

Concernant sa sécurité d'emploi, avec cette dose et cette voie d'administration, il n'a pas été retrouvé de sur-morbidité materno-fœtale : aucun cas de décès maternel ou néonatal et aucun cas de rupture utérine n'ont été rapportés au sein de ce travail. De même, aucun cas de pH artériel au cordon  $<7$  et seulement un Apgar  $< 7$  à 7 minutes de vie ont été notifiés parmi l'ensemble des nouveau-nés.

Quant à ses modalités d'utilisation, elles semblent pratiques et faciles. Le nombre de méthodes complémentaires de déclenchement et l'emploi de l'Ocytocine ne semblent pas différer d'avec la Dinoprostone intra-vaginale. Si l'accouchement apparaît plus rapide dans les 24 premières heures avec ce dernier, il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative de durée totale du déclenchement entre les deux méthodes.

Enfin, si ce nouveau conditionnement du Misoprostol oral est plus cher à l'achat (17.76 euros par comprimé versus 0.26 euros par comprimé pour anciennement le CYTOTEC® 200 µg), il n'a pas été constaté de surcoût majeur en pratique clinique régulière (coût moyen d'un déclenchement par Misoprostol oral 113.30 euros TTC par patiente versus coût moyen d'un

déclenchement par Dinoprostone intra-vaginale 104.07 euros TTC par patiente), d'autant que les patientes semblent en retirer une plus grande satisfaction, notamment du fait de l'absence de brûlures vaginales ressenties, très largement décriées dans le groupe Dinoprostone intra-vaginale.

## ET LA LITTERATURE, ELLE EN DIT QUOI ?

Contrairement à la Dinoprostone intra-vaginale, à ce jour aucune publication française prospective n'a encore fait état de l'utilisation du Misoprostol oral sous sa forme de comprimé 25 µg (spécialité ANGUSTA®), dans le déclenchement artificiel du travail de femmes enceintes au troisième trimestre en première intention.

La réduction du taux de césarienne avec l'utilisation du Misoprostol oral lors du déclenchement artificiel du travail, si elle est une tendance que l'on retrouve au sein de cette étude (17.2% versus 20.7% pour la Dinoprostone intra-vaginale), est par ailleurs une vérité scientifique établie dans la littérature, appuyée par plusieurs méta-analyses. D'après *Alfirevic et al* en 2014, les patientes bénéficiant d'un déclenchement artificiel du travail par Misoprostol oral ont un risque significativement moindre de césarienne en référence à la Dinoprostone intra-vaginale (RR 0.88, IC95% [0.78 ;0.99] ; 11 essais, 3592 patientes incluses) (25). Cette réduction de risque a également été retrouvée en 2021 par *Kerr et al*, au sein de la plus récente méta-analyse de la Cochrane sur le sujet avec un OR à 0.80 IC95% [0.74 ;0.87]) sur 9 essais et 8652 femmes incluses, pour une dose de Misoprostol oral comprise entre 10 et 25 µg, toujours en référence à la Dinoprostone intra-vaginale (26). Au Danemark, premier pays à avoir mis le Misoprostol oral 25 µg sur le marché du déclenchement artificiel du travail, les

taux de césariennes avec son utilisation varient de 16 à 20.7% (27)(28), pour un taux global de césarienne au sein du pays en 2017 qui s'élevait à 20.4% (29).

Cette efficacité ne semble par ailleurs pas sous-tendue par une utilisation plus importante de l'Ocytocine, comme le rappelle notamment la méta-analyse de *Kerr et Al* (OR 0.90 IC95% [0.75 ;1.09]) (26) de façon similaire aux conclusions de ce travail.

L'ensemble de ces études vient donc conforter la position de l'OMS, qui avait déjà fait du Misoprostol oral faiblement dosé son premier choix dans le déclenchement artificiel du travail sur fœtus vivant depuis 2011 (30).

La réduction significative du taux d'accouchement instrumental (OR 0.32 IC95% [0.12;0.81], p 0.02) avec l'utilisation du Misoprostol oral est une donnée d'autant plus intéressante qu'elle n'avait pas encore été retrouvée dans la littérature. Étant donné que les motifs d'extraction ne diffèrent pas d'un groupe à l'autre, que les taux d'anesthésie péridurale et d'Ocytocine en cours de travail sont similaires, et que les indications d'extraction sont posées par la même équipe médicale, il semble que l'explication réside ailleurs, probablement dans les différences de mécanismes d'action des deux molécules. Les effets sur le myomètre, principal moteur lors de l'expulsion du fœtus, du Misoprostol (prostaglandine de type E1) et de la Dinoprostone (prostaglandine de type E2) ne sont pas identiques : la contractilité et le tonus utérin sont meilleurs avec l'utilisation du Misoprostol (9)(10). Ces effets pourraient être dose-dépendants : *Bendix et al* en 2016 a comparé l'utilisation de deux doses (i.e. 25 µg et 50 µg) de Misoprostol oral pour le déclenchement artificiel du travail de patientes à terme, et a mis en évidence un risque d'extraction instrumentale inversement proportionnel à la dose reçue de façon significative (aOR 2.27, IC95% [1.24 ;4.15] (28)). Ces considérations physiopathologiques ne sont néanmoins pas suffisantes pour expliquer cette différence, le

Misoprostol et la Dinoprostone n'étant pas utilisés au moment de la phase d'expulsion du fœtus, et la demi-vie de chacun n'étant pas suffisante pour couvrir la phase de maturation cervicale et la phase de travail proprement dite.

Concernant le délai d'action des deux prostaglandines, au sein de la population étudiée dans cet essai, l'accouchement est statistiquement plus rapide dans les 24 premières heures dans le groupe Dinoprostone intra-vaginale que dans le groupe Misoprostol oral (OR 2.30 [1.20; 4.40], p 0.01). Ceci peut s'expliquer par le fait que malgré l'efficacité supérieure du Misoprostol oral sur la Dinoprostone intra-vaginale concernant la contractilité utérine, l'absorption par la muqueuse vaginale est supérieure à l'absorption par la muqueuse digestive (12)(21). Pour cette raison, dans les 30 dernières années, on utilisait principalement le Misoprostol par voie vaginale en obstétrique (31). Les doses rapportées dans la littérature variaient de 50 à 200 µg par prise, le plus souvent répétée, et l'ensemble des études alors réalisées mettait en évidence un accouchement plus rapide dans les 24 premières heures avec le Misoprostol oral qu'avec la Dinoprostone intra-vaginale (32). Cependant, ce dosage « élevé » de Misoprostol par voie vaginale était régulièrement décrié dans la littérature car souvent associé à une augmentation des taux d'hypercinésie et/ou hypertonie utérine et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal en per-partum. Des cas de pH artériel au cordon < 7 et de score d'Apgar < 7 à 5 minutes ont également été décrits, de même qu'une augmentation du taux d'admission des nouveau-nés en USIN en comparaison à la Dinoprostone intra-vaginale (22) (33) (34) (35). La communauté scientifique n'est cependant pas totalement unanime, en témoigne l'exemple de la méta-analyse de *Wang et al* en 2016, qui concluait sur 8 études et 1669 femmes enceintes à terme, qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur le risque d'hypercinésie utérine (RR 1,18, IC95% [0.78;1.79]), d'hypertonie utérine (RR 1,24, IC95% [0.75;2.06]), d'admission des nouveau-nés en USIN (RR 0,86, IC95%

[0.58;1.28]) et des scores d'Apgar à 5 et 7 minutes de vie (RR 1,18, IC95% [0.39;3.63]) entre l'utilisation du Misoprostol oral et celle de la Dinoprostone intra-vaginale (36).

Les bénéfices en termes d'efficacité (voie d'accouchement, délai d'accouchement) sont donc à mettre en balance avec les risques induits par la voie d'administration et la dose utilisée, qui ne peuvent être ignorés.

Dans l'essai clinique de *Rouzi et al* (37), en 2014, 160 patientes enceintes au troisième trimestre avec indications de déclenchement ont été randomisées pour recevoir soit un dispositif intra-vaginal 10 mg de Dinoprostone, soit des doses croissantes de Misoprostol. Le protocole prévoyait une administration initiale de 20 µg par heure pendant 2 heures. Puis la dose était augmentée à 30 mg toutes les heures pendant 3 doses, puis à 40 mg pour 1 dose, 50 mg pour 1 dose et 60 mg toutes les heures pendant 4 doses. Avec ce type d'administration, on observait une augmentation du taux d'accouchement dans les 24 heures à la limite de la significativité avec le Misoprostol oral en comparaison à la Dinoprostone intra-vaginale (RR 1.273 IC95% [0.997;1.626], p 0.050). Bien qu'au sein de la cohorte de *Rouzi et al* il n'ait pas été retrouvé de différence statistiquement significative du taux d'hypercinésie et/ou hypertonie utérine en per-partum (p 0.597 et 0.549) et de différence de score d'Apgar à 1 et 5 minutes (p respectivement 0.44 et 1.0) avec l'utilisation de doses croissantes de Misoprostol oral en comparaison à la Dinoprostone intra-vaginale, le lien entre la contractilité utérine et le risque de souffrance fœtale reste un sujet majeur des préoccupations des obstétriciens. Ce lien, s'il est avéré qu'il existe, n'est pas systématique. Dans cette même étude de 2014, le taux d'admission en USIN des nouveau-nés issus d'un déclenchement par Misoprostol oral par rapport à ceux issus d'un déclenchement par Dinoprostone intra-vaginale était significativement augmenté (7.5% versus 0%, p 0.028), alors que les taux d'hypertonie et



d'hypercinésie utérine étaient comparables entre les deux groupes (p 0.59), et qu'il y avait significativement moins d'anomalies du rythme cardiaque fœtal en per-partum avec l'utilisation du Misoprostol oral qu'avec celle de la Dinoprostone intra-vaginale (12.5% versus 25.0% p 0.043).

Ce résultat est également rapporté par la récente méta-analyse de la Cochrane sur l'utilisation du Misoprostol oral à faible dose (i.e. < 50 µg) où les taux d'hyperstimulations utérines qui sont accompagnées d'anomalies du rythme cardiaque fœtal semblent même être réduits avec l'utilisation du Misoprostol oral versus la Dinoprostone intra-vaginale (11 essais, 9084 femmes incluses) (26).

Il semble donc que si le Misoprostol oral est à même d'induire une hypertonie ou une hypercinésie utérine, toutes ne sont pas synonymes d'anomalies du rythme cardiaque fœtal et toute anomalie du rythme cardiaque fœtal induite n'est pas systématiquement associée à une répercussion sur l'état acido-basique du fœtus et sur son adaptation à la naissance.

Au sein de ce travail, avec le schéma utilisant une dose orale de 25 µg toutes les 2 heures, même s'il existe une différence de proportion de patientes accouchant dans les 24 premières heures en faveur de la Dinoprostone intra-vaginale, il ne semble pas y avoir de différence statistiquement significative de durée totale moyenne du déclenchement. Les paramètres néonataux (score d'Apgar, pH artériel au cordon) sont bons et comparables au sein de chaque groupe, laissant penser que cette dose et cette voie d'administration sont à la fois efficaces et sûres pour le fœtus. Ces conclusions sont similaires à celles de l'audit danois publié en 2014 à propos de l'utilisation de l'ANGUSTA<sup>®</sup>, où les taux d'Apgar < 7 à 5 minutes ne dépassaient pas 1.4% et où il y avait moins de 0.8% des nouveau-nés avec un pH artériel au cordon < 7, pour un total de 976 patientes incluses (27).

Concernant le risque de rupture utérine maternelle, définie comme une solution de continuité entre la cavité utérine et la cavité péritonéale, elle peut être complète ou incomplète en fonction du nombre de tuniques touchées (muqueuse, musculuse, séreuse). En cas de travail spontané, son incidence est rare et évaluée à 0,5/1000 accouchements en population générale (38). Dans la revue de littérature française *Amate et al* de 2014, ce risque était rapporté comme augmenté lors du déclenchement artificiel du travail toutes méthodes confondues, avec des chiffres allant de 2% lors de l'utilisation de prostaglandines E2 type Dinoprostone à 6 % avec l'utilisation de prostaglandines E1 type Misoprostol (38). Comme précédemment expliqué, il est établi que l'utilisation in vitro du Misoprostol augmente la contractilité du myomètre, mais est aussi responsable de la diminution du taux de collagène des fibres musculaires myométriales, favorisant ainsi leur rupture (10). Cette propriété pharmacologique et les quelques case-reports de rupture utérine sur patientes à terme avec fœtus vivant lors de l'utilisation orale du Misoprostol dans la littérature explique les appréhensions liées à son utilisation (39)(40). La rareté de l'évènement rend par ailleurs difficile la publication d'études de bonne qualité permettant de réellement estimer ce risque et de le comparer aux autres méthodes de déclenchement.

Si la prudence restera toujours de mise, il faut néanmoins noter que la majorité des cas rapportés concernait par ailleurs des patientes avant terme, avec des grossesses compliquées ou un antécédent d'utérus cicatriciel, pour une prise de Misoprostol le plus souvent intra-vaginale et lorsqu'elle était orale, à des doses très élevées (jusqu'à 1400 grammes) (41)(42) (44) (45) (46). A cela s'ajoute que l'ensemble de ces cas a eu lieu lorsque la spécialité ANGUSTA® n'était pas encore commercialisée, et que les équipes devaient manipuler des comprimés non sécables de 200 µg de la spécialité CYTOTEC® (seul dosage

disponible en France). Ces comprimés ne permettaient pas de contrôler précisément les doses reçues par la patiente (une dose de 25 µg représentant 1/8<sup>ème</sup> de comprimé de 200 µg).

Depuis la commercialisation de l'ANGUSTA® en 2013 au Danemark, aucune étude n'a mis en évidence de cas de rupture utérine lors de son utilisation dans le déclenchement artificiel du travail de patientes à terme (27)(28). Même constatation au sein de l'étude observationnelle rétrospective française de *Gams et al* en 2019, qui commentait l'utilisation du Misoprostol oral comprimé 25 µg parmi 735 patientes (47).

Enfin, la meilleure tolérance du Misoprostol oral comprimé 25 µg objectivée au sein de la présente étude, entérine les conclusions du travail de *Shetty et al* qui déjà en 2001 remarquait que lorsqu'elles sont interrogées, la majorité des patientes déclenchées si elles en ont le choix, préfèrent un médicament pris par voie orale (48).

## LIMITES & FORCES

L'une des limites du présent travail est son caractère mono-centrique, dont la validité externe pourrait être questionnée. Étant donné l'inclusion de l'ensemble des patientes à partir de 30 semaines d'aménorrhée, toute indication de déclenchement et toute parité confondue au sein d'une maternité de niveau 2, qui est le type de maternité le plus fréquent en France (45%)(4), il semble pertinent de penser que l'échantillon est représentatif de l'ensemble des patientes déclenchées sur le territoire. Une autre limite à évoquer est l'absence de donnée concernant l'admission du nouveau-né en USIN. Le fait que les données néonatales soient rassurantes et comparables entre les deux groupes laisse penser que les admissions en USIN, si elles restent une donnée fondamentale dans l'étude de l'adaptation néonatale, ne seraient

pas forcément liées à l'utilisation de l'une ou l'autre des méthodes de déclenchement mais plus au contexte global de la patiente et de la grossesse. La présence d'hypercinésie ou d'hypertonie utérine en cours de travail est difficile à colliger de façon exhaustive, et n'a pas été mentionnée dans cette étude. Les récents résultats de la Cochrane démontrant que ces évènements peuvent se produire sans induire de souffrance fœtale systématique relativise le manque de cette donnée.

Enfin, il s'agit d'une étude mise en place au début d'un changement de pratiques, le délai d'observation pouvant être considéré comme court (4 mois – 4 mois) et l'effectif modéré (198 patientes).

La force de ce travail réside cependant dans son caractère prospectif permettant un recueil de données exhaustif et de qualité. La standardisation préalable des protocoles a permis d'en informer l'ensemble des professionnels exerçant au sein de la salle de naissance et d'obtenir une pratique homogène et reproductible.

Ce travail est par ailleurs porté par une analyse statistique novatrice et de qualité permettant de s'approcher des conditions d'un essai clinique randomisé, et donc de diminuer l'influence des biais potentiels sur l'ensemble des résultats.

Enfin, il s'agit de la première étude française incluant une analyse économique et de la satisfaction des patientes, en rapport avec le Misoprostol oral comprimé 25 µg dans le déclenchement artificiel de patientes au troisième trimestre de grossesse avec fœtus vivant.

## **PERSPECTIVES**

Au vu des données materno-fœtales rassurantes, de sa facilité d'emploi, et de sa bonne tolérance, le Misoprostol oral 25 µg pourrait être utilisé en première intention dans le

déclenchement artificiel du travail notamment des parturientes à terme, sans induire de surcoût majeur de santé publique.

Le présent travail fait également état de données sur le déclenchement artificiel du travail par Misoprostol oral chez cinq patientes porteuses d'une grossesse gémellaire, avec un taux de 75% d'accouchement par voie basse spontanée, qui encourage la réalisation d'études spécifiques à cette population et rappelle que toutes les patientes peuvent être concernées par cette pratique obstétricale.

Par ailleurs, les protocoles incluant des doses adaptables de Misoprostol oral semblent prometteurs en termes d'efficacité et de sécurité d'utilisation, et cette pratique, qui se rapproche de la médecine au cas par cas déjà expérimentée dans d'autres domaines de la santé, pourrait trouver des adeptes à l'heure des mouvements anti-médicaments et notamment anti-hormones.

Enfin, à l'instar du Danemark, de la Suède ou de la Finlande, pourquoi ne pas envisager une utilisation « ambulatoire » avec une prise des comprimés au domicile dans l'attente du début du travail ?

Dans l'ensemble de ces cas, des études randomisées de grande ampleur sont néanmoins nécessaires avant d'arriver à des conclusions applicables pour tous.

## V. CONCLUSION

L'utilisation en pratique clinique du Misoprostol oral dosé à 25 µg par prise pour le déclenchement artificiel du travail semble être une technique à l'efficacité similaire sinon supérieure à celle du Dinoprostone dispositif intra-vaginal 10 mg. En effet, le taux de césarienne ne semble pas différer entre les deux groupes mais le taux d'accouchement instrumental apparaît fortement diminué avec le Misoprostol oral. Si l'accouchement semble plus rapide lors des premières 24 heures avec l'utilisation de la Dinoprostone intra-vaginale, la durée moyenne du déclenchement ne paraît pas modifiée entre les deux méthodes.

L'emploi du Misoprostol oral ne présente pas de sur-risque maternel (notamment de rupture utérine et d'hémorragie du post partum) ni de sur-risque néonatal par rapport à celui de la Dinoprostone intra-vaginale.

Son utilisation est simple, et dans 50.6% des cas, l'accouchement ne nécessite aucune autre méthode de déclenchement, la prise moyenne étant de 6.2 comprimés par patiente. Le coût moyen du déclenchement artificiel du travail par Misoprostol oral revient à 113.30 euros par patiente pour 104.07 euros par patiente pour la Dinoprostone intra-vaginale au sein de cette étude. Le Misoprostol oral est cependant mieux toléré que la Dinoprostone intra-vaginale, qui présente un taux élevé de brûlures vaginales à l'utilisation.

Il apparaît donc comme une méthode de déclenchement efficace, sûre et bien tolérée, pour un surcoût modeste en référence au gold standard habituellement utilisé qu'est la Dinoprostone intra-vaginale.

D'autres études sont néanmoins nécessaires pour évaluer de façon randomisée les postulats précédemment émis.



VU

Strasbourg, le...01.09.2021

Le président du jury de thèse

Professeur.....*P. S. S. S.*.....



VU et approuvé  
Strasbourg, le...01 SEP 2021

Administrateur provisoire de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBI MA



## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Déclenchement artificiel du travail à partir de 37, 2009 - pdf. Disponible sur : [https://www.has.sante.fr/upload/docs/application/pdf/declenchement\\_artificiel\\_du\\_travail\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has.sante.fr/upload/docs/application/pdf/declenchement_artificiel_du_travail_-_argumentaire.pdf)
2. Thomas, J, Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term - - 2014 | Cochrane Library. Disponible sur : <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003101.pub3/full>
3. National Vital Statistics Reports Volume 70, Number 2, March 23 Births: Final Data for 2019. 2019 ;51.
4. ENP 2016\_rapport\_complet - pdf. Disponible sur : [http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016\\_rapport\\_complet.pdf](http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf)
5. Buendia J, « PROSTAGLANDINES », *Encyclopædia Universalis* [en ligne]. URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/prostaglandines/>
6. Kurzrok R, Lieb CC. Biochemical Studies of Human Semen. II. The Action of Semen on the Human Uterus. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1 déc 1930;28(3):268-72.
7. Von Euler US. On the pharmacologic action of normal secretions and extracts of male accessory sexual glands. *Naunyn-Schmiedbergs Arch Exptl Pathol Pharmacol*. 1934;175:78.
8. Von Euler US. Short communication on the specific hypotensive substance from the secretion of the human prostate and seminal vesicle. *Klin Wochschr*. 1935;33:1182.
9. Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet*. août 2017;296(2):167-79.
10. Chiossi G, Costantine MM, Bytautiene E, Kechichian T, Hankins GDV, Sbrana E, et al. The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure. *Am J Perinatol*. sept 2012;29(8):615-22.
11. Turnbull AC. Dinoprostone (Prostin E2): a prostaglandin for clinical use in obstetrics and gynaecology. *Prescr J*. avr 1973;13(2):25-31.
12. Hoarau M. Les prostaglandines en gynécologie-obstétrique: de l'interruption de grossesse au déclenchement artificiel du travail. 1997;155.
13. Keirse MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med*. janv 1993;38(1 Suppl):89-100.
14. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann*. août 1993;24(4):236-40.

15. La question qui fâche : faut-il utiliser le Cytotec en gynécologie ? [Internet]. leparisien.fr, 2017. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/la-question-qui-fache-faut-il-utiliser-le-cytotec-en-gynecologie-19-10-2017-7341702.php>
16. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD000941.
17. Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F, Durand-Zaleski I, Ville Y, Vayssiere C, et al. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *BJOG.* déc 2001;108(12):1255-62.
18. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU), protocole de suivi des patientes traitées par le Misoprostol dans l'IMG et la MFIU > 14 SA - pdf, 2019 Disponible sur: <https://ansm.sante.fr>
19. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juin 2014;(6):CD003101.
20. Carbonne B, Goffinet F, Cabrol D. [Vaginal administration prostaglandin E2 in premature ruptured membranes at term with an unfavorable cervix]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996;25(8):783-91.
21. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet.* déc 2007;99 Suppl 2:S160-167.
22. Schmitz T, Goffinet F. [Against routine use of misoprostol in term labor induction]. *Gynecol Obstet Fertil.* févr 2006;34(2):161-5; discussion 154.
23. Angusta\_synthese\_ct168291 - pdf, 2018. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr>
24. Angusta, avis de la commission de transparence \_ct168291 - pdf, 2018. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr>
25. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 juin 2014;(6):CD001338.
26. Low-dose oral misoprostol for induction of labour - Kerr, RS - 2021 | Cochrane Library Disponible sur : <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014484/full>
27. Helmig RB, Hvidman LE. An audit of oral administration of Angusta® (misoprostol) 25 µg for induction of labor in 976 consecutive women with a singleton pregnancy in a university hospital in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand.* oct 2020;99(10):1396-402.
28. Bendix JM, Friis Petersen J, Andersen BR, Bødker B, Løkkegaard EC. Induction of labor with high- or low-dosage oral misoprostol-A Danish descriptive retrospective cohort study 2015-16. *Acta Obstet Gynecol Scand.* févr 2020;99(2):222-30.
29. OCDE. Panorama de la santé 2019: Les indicateurs de l'OCDE. Disponible sur:

[https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2019\\_5f5b6833-fr](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2019_5f5b6833-fr)

30. World Health Organization. WHO recommendations for induction of labour. 2011 ;36.
31. Clouqueur E, Coulon C, Vaast P, Chauvet A, Deruelle P, Subtil D, et al. [Use of misoprostol for induction of labor in case of fetal death or termination of pregnancy during second or third trimester of pregnancy: Efficiency, dosage, route of administration, side effects, use in case of uterine scar]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. févr 2014;43(2):146-61.
32. Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG*. févr 2016;123(3):346-54.
33. Ewert K, Powers B, Robertson S, Alfirevic Z. Controlled-release misoprostol vaginal insert in parous women for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. nov 2006;108(5):1130-7.
34. Pevzner L, Alfirevic Z, Powers BL, Wing DA. Cardiotocographic abnormalities associated with misoprostol and dinoprostone cervical ripening and labor induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. juin 2011;156(2):144-8.
35. Crane JMG, Butler B, Young DC, Hannah ME. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review. *BJOG*. déc 2006;113(12):1366-76.
36. Wang L, Zheng J, Wang W, Fu J, Hou L. Efficacy and safety of misoprostol compared with the dinoprostone for labor induction at term: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(8):1297-307.
37. Rouzi AA, Alsibiani S, Mansouri N, Alsinani N, Darhouse K. Randomized clinical trial between hourly titrated oral misoprostol and vaginal dinoprostone for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2014;210(1):56.e1-6.
38. Amate et al. Rupture utérine pendant la grossesse, EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/907137/rupture-uterine-pendant-la-grossesse>
39. Khosla AH, Siruhiwal D, Sangwan K. A still birth and uterine rupture during induction of labour with oral misoprostol. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. oct 2002;42(4):412.
40. Mathews JE, Mathai M, George A. Uterine rupture in a multiparous woman during labor induction with oral misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*. janv 2000;68(1):43-4.
41. Khabbaz AY, Usta IM, El-Hajj MI, Abu-Musa A, Seoud M, Nassar AH. Rupture of an unscarred uterus with misoprostol induction: case report and review of the literature. *J Matern Fetal Med*. avr 2001;10(2):141-5.
42. Letourneur B, Parant O, Tofani V, Berrebi A. [Uterine rupture on unscarred uterus following labor induction for 2(nd) trimester termination of pregnancy with oral misoprostol:

conservative management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. juin 2002;31(4):371-3.

44. Belmajdoub M, Alaoui FZF, Chaaara H, Melhouf A. [Uterine rupture in patients with healthy uterus: misoprostol complication (case study and literature review)]. *Pan Afr Med J*. 2018;31:223.

45. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. mai 1998;91(5 Pt 2):828-30.

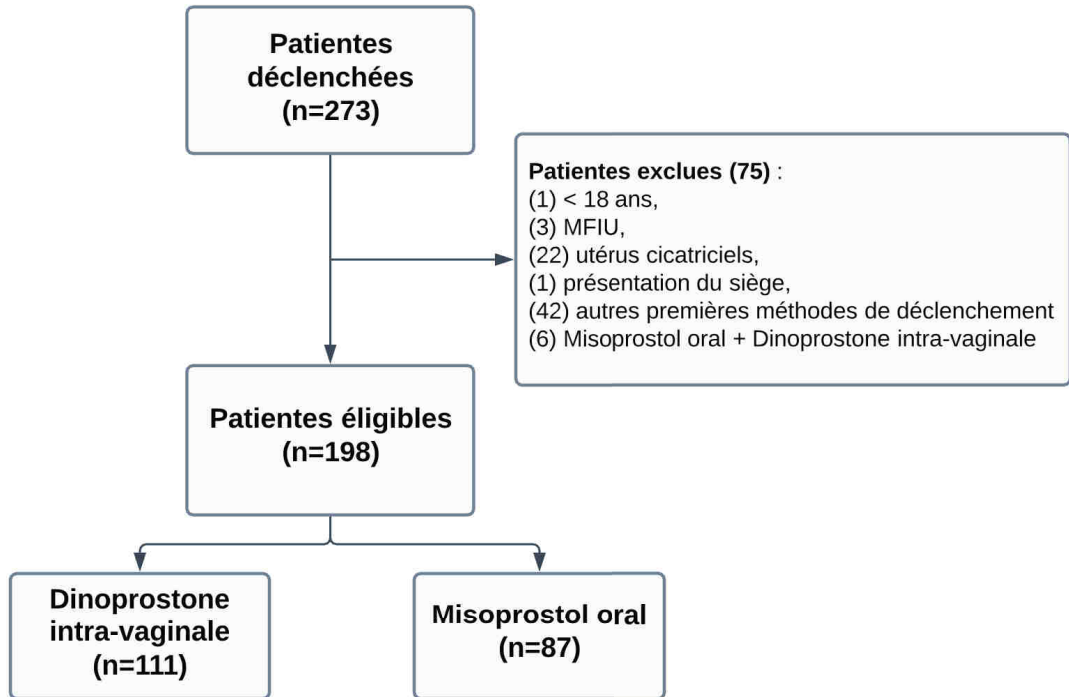
46. Hill DA, Chez RA, Quinlan J, Fuentes A, LaCombe J. Uterine rupture and dehiscence associated with intravaginal misoprostol cervical ripening. *J Reprod Med*. oct 2000;45(10):823-6.

47. Gams J. Déclenchement artificiel du travail par misoprostol oral (Angusta®) : Étude de cohorte rétrospective et observationnelle. 25 sept 2020;XIV.

48. Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG*. mars 2001;108(3):238-43.

VII. ANNEXES

FIGURE 1 – DIAGRAMME DE FLUX





## DOCUMENT 1 – PROTOCOLE DU SERVICE

 <p>PFME Pasteur 2 Protocoles Obstétricaux</p>	<h3>DECLENCHEMENT DU TRAVAIL</h3>	<p><b>Protocole 17</b> Création : 2014 Révisions 21/4/2015 Réseau Naître en Alsace 9/2018 Dr Mahgoub, Dr Kutnahorsky 3/2019 Dr Mahgoub, Dr Kutnahorsky</p>
---	-----------------------------------	--

### CONDITIONS PRÉALABLES AU DÉCLENCHEMENT

- ✚ Avant de procéder à un déclenchement, il faut vérifier les points suivants :
  - L'indication du déclenchement et ses contre-indications possibles
  - L'âge gestationnel (vérifier le terme le cas échéant)
  - L'examen du col avec score de BISHOP
  - L'examen du bassin, la présentation fœtale
  - L'état des membranes (intactes ou rompues)
  - L'état du fœtus par un enregistrement du RCF (30min)
  
- ✚ **La patiente doit être informée sur les modalités du déclenchement** (définition du déclenchement, motif, déroulement, inconvénients, risques)
  
- ✚ **Le déclenchement artificiel du travail est une intervention obstétricale d'indication médicale.** Il est effectué sous la responsabilité du médecin de garde
  
- ✚ **Le déclenchement d'indication non médicale** (convenance) ne peut être envisagé que si les conditions suivantes sont réunies :
  - Utérus non cicatriciel
  - Présentation céphalique
  - Terme précis connu, à partir de 39SA
  - Sur col favorable (Bishop  $\geq 6$  si primipare,  $\geq 5$  si multipare)
  - Demande de la patiente et informations des modalités et risques
  
- ✚ **Les modalités du déclenchement dépendent de l'état du col utérin**
  - **Si le col est favorable (Bishop  $\geq 5$  multipare et  $\geq 6$  primipare)**, installation d'emblée en salle de naissance et déclenchement par perfusion d'ocytociques, RAPDE dès que possible
  - **Si le col n'est pas favorable (Bishop  $< 6$  si primipare,  $\geq 5$  si multipare)**, on débutera le déclenchement par une **phase de maturation cervicale**

### MATURATION CERVICALE

La maturation cervicale peut faire appel à des **méthodes pharmacologiques (Prostaglandines E2 ou E1)** et / ou à des **méthodes mécaniques (Sonde de Cook® / sonde de Foley®)**

- ✚ **Les prostaglandines ne doivent pas être utilisées**
  - en cas d'utérus cicatriciel
  - en cas d'intolérance aux prostaglandines
  - lorsque le travail a commencé
  - concomitamment à l'utilisation d'ocytocine

- en cas d'anomalies du RCF (hypoxie chronique)
- en cas d'insuffisance rénale
- en cas de contre-indication à une voie basse
- Contre-indication PROPESS<sup>®</sup> : parité > 3

✚ **La maturation par prostaglandines doit être stoppée dans les cas suivants :**

- suspicion d'hypertonie utérine (contractions prolongées ou excessives)
- rupture spontanée ou provoquée des membranes (selon contractilité)
- anomalies du rythme cardiaque fœtal
- évènements indésirables systémiques de la PGE1 (Nausées, vomissements, hypotension)
- lorsque la patiente se met en travail

**OPTION 1 : PROSTAGLANDINE E1 (MISOPROSTOL) : ANGUSTA<sup>®</sup> CP 25 µG / VOIE ORALE**

- ✚ Traitement débuté après 30 min d'enregistrement du RCF
- ✚ 1 comprimé (cp) à 25 µg per os, à répéter toutes les 2h en l'absence de CU (maximum 8cp par 24h, soit dose totale 200 µg)
- ✚ RCF pendant 1h minimum après la prise du 1<sup>er</sup> cp
- ✚ Réévaluation obstétricale et RCF en cas de CU douloureuses, et au minimum à H3, ensuite toutes les 6 heures
- ✚ Arrêt du traitement après 8cp d'ANGUSTA<sup>®</sup>.
- ✚ En l'absence de début de travail après 24h : les modalités d'une éventuelle poursuite du déclenchement sont à discuter au staff et/ou avec le PH de garde.
- ✚ Poche des eaux accessible : amniotomie et perfusion d'ocytociques après un délai de 30 minutes. Status défavorable, reprise de maturation possible par :
  - une 2<sup>e</sup> boîte d'ANGUSTA<sup>®</sup> (cf protocole ANGUSTA<sup>®</sup>)
  - des PROSTINE<sup>®</sup> sans dépasser 4 mg/24h (cf protocole PROSTINE<sup>®</sup>), attendre 2h après retrait PROPESS<sup>®</sup> pour poser PROSTINE<sup>®</sup>
  - une sonde de Cook<sup>®</sup> (ou de Foley<sup>®</sup>)
- ✚ En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, réduire la posologie (augmenter l'intervalle entre 2 prises)

**OPTION 2 : PROSTAGLANDINE E2 (DINOPROSTONE) : PROPESS<sup>®</sup> DISPOSITIF VAGINAL 10MG**

- ✚ Traitement débuté après 30 min d'enregistrement du RCF
- ✚ Mise en place du dispositif vaginal dans le cul de sac vaginal postérieur
- ✚ RCF pendant 1h minimum après la pose du dispositif
- ✚ Réévaluation obstétricale et RCF en cas de CU douloureuses, et au minimum à H3, ensuite toutes les 6 heures
- ✚ Le dispositif doit être retiré dans les cas suivants
  - suspicion d'hypertonie utérine (CU prolongées ou excessives)
  - rupture spontanée ou provoquée des membranes (selon contractilité)
  - anomalies du RCF
  - évènements indésirables systémiques de la PGE2 (nausées, vomissements, hypotension)
  - lorsque la patiente se met en travail
- ✚ Si perte du dispositif avant la 12<sup>e</sup> heure, reposer un nouveau PROPESS<sup>®</sup>
- ✚ Si perte du dispositif après la 12<sup>e</sup> heure, pas de nouveau PROPESS<sup>®</sup> (une reprise de la maturation cervicale pourra être discutée après 24h)

- ✚ En l'absence de début de travail après 24h : retrait du PROPESS® : les modalités d'une éventuelle poursuite du déclenchement sont à discuter au staff et/ou avec le PH de garde
- ✚ Poche des eaux accessible : amniotomie et perfusion d'ocytociques après un délai de 30 min
- ✚ Status défavorable, reprise de maturation possible par :
  - une 2<sup>e</sup> boîte d'ANGUSTA® (cf protocole ANGUSTA®)
  - des PROSTINE® sans dépasser 4 mg/24h (cf protocole PROSTINE®)
  - une sonde de Cook® (ou de Foley®)

### **OPTION 3 : PROSTAGLANDINE E2 (DINOPROSTONE) PROSTINE® 1 OU 2MG GEL VAGINAL**

- ✚ Traitement débuté après 30 min d'enregistrement du RCF
- ✚ Mise en place du gel vaginal dans le cul de sac vaginal postérieur
  - primipare avec Bishop < 4 : 2 mg,
  - dans tous les autres cas : 1 mg
- ✚ RCF pendant 1h minimum après la pose du gel
- ✚ Réévaluation obstétricale et RCF patiente en cas de CU douloureuses, et au minimum à H3, ensuite à H6 (RCF et TV) :
  - Pas de CU : renouveler pose de gel 1 ou 2mg
  - Peu de CU : renouveler pose de gel 1mg
  - Si Bishop > 6 : Ocytociques et rupture des membranes
  - Si Patiente en travail : Ocytociques à discuter
- ✚ Le dispositif doit être retiré dans les cas suivants
  - suspicion d'hypertonie utérine (CU prolongées ou excessives)
  - rupture spontanée ou provoquée des membranes (selon contractilité)
  - anomalies du RCF
  - évènements indésirables systémiques de la PGE2 (nausées, vomissements, hypotension)
  - lorsque la patiente se met en travail
  
- ✚ En l'absence de début de travail après 24h, les modalités d'une éventuelle poursuite du déclenchement à discuter au staff (ou avec le PH de garde)  
Poche des eaux accessible : amniotomie et perfusion d'ocytociques après un délai de 30 min
- ✚ Status défavorable, reprise de maturation à discuter par :
  - une 2<sup>e</sup> boîte (8cp) d'ANGUSTA® (selon même protocole ANGUSTA®)
  - des Prostine® sans dépasser 4 mg/24h (selon même protocole PROSTINE®)
  - une sonde de Cook® (ou de Foley®)

### **OPTION 4 : POSE D'UNE SONDE DE COOK®**

- ✚ Pas d'indication au jeûne systématique
- ✚ Tester préalablement la résistance du ballonnet in vivo en gonflant le ballonnet de la même quantité de sérum physiologique que nécessaire en conditions d'asepsie CTG pendant 30 minutes
- ✚ Technique de pose :
  - Sous spéculum après désinfection cervicale à la Bétadine
  - Tenir la sonde à l'aide d'une pince à champs stérile et l'introduire doucement dans l'orifice externe du col en veillant à ce que le ballonnet de la sonde se trouve au-delà de l'orifice interne
  - Gonfler le ballonnet avec 80 cc pour chaque ballonnet (intra-utérin (U) puis intra-vaginal (V))
  - Clamp de Barr sur l'extrémité de la sonde
  - Fixation de la sonde sur la cuisse sans traction

- ✚ CTG pendant 30 minutes suivant la pose
- ✚ Puis CTG pendant 30 minutes toutes les 6 heures
- ✚ Réévaluation clinique à 12h de la pose afin de vérifier que la sonde est toujours en place (traction douce sur l'extrémité +/- TV). Si expulsion spontanée ou à la traction douce :
  - mise en place d'une perfusion d'ocytocine +/- rupture artificielle des membranes si poche des eaux atteignable ou si score de Bishop  $\geq 6$
  - Si status défavorable à 24h de la pose: discuter d'une poursuite de maturation par PROSTINE® ou ANGUSTA® après un délai de 2 heures

### **Si sonde de Cook® non disponible, utiliser une sonde de Foley® n° 18**

- Sous spéculum après désinfection vaginale à la bétadine
- Tester préalablement la résistance du ballonnet avec 30 cc d'eau stérile
- Tenir la sonde à l'aide d'une pince à badigeon et l'introduire doucement dans le col.
- Veiller à ce que le ballonnet de la sonde se trouve au-delà de l'orifice interne
- Gonfler le ballonnet avec 30 cc d'eau stérile
- Clamps de Barr sur l'extrémité de la sonde et fixation sur la cuisse en légère traction
- ✚ Ablation de la sonde au bout de 24H puis réévaluation. Si Bishop  $\geq 6$  : rupture des membranes et perfusion d'ocytocine

### **DÉCLENCHEMENT A L'OCYTOCINE**

- ✚ Réservé aux scores de Bishop d'emblée favorables (Bishop  $\geq 6$  si primipare,  $\geq 5$  si multipare) ou aux situations d'urgence (ex : chorioamniotite), et en cas d'absence de début de travail après 24 / 48h de maturation, quel que soit le score de Bishop
- ✚ Modalités :
  - 5 UI d'ocytocine dans 500 ml de soluté glucosé à 5%
  - Début = 2.5 mUI/min soit 15 ml/h
  - Paliers de 30 min de 2.5 en 2.5 mUI (soit de 15 en 15ml/h)
  - Maximum = 30 mUI/min ou 180 ml/h
  - Pas d'ocytocine si CU > 3/10min
- ✚ Le délai minimum entre le retrait du Propess® (30min) ou le dernier cp d'ANGUSTA® (4h) et le début de la perfusion d'ocytocine n'est applicable que chez la patiente présentant des CU
- ✚ Amniotomie associée :
  - classiquement, après l'instauration d'une bonne dynamique par le Syntocinon® et la fixation de la présentation, mais peut-être réalisée plus précocement en cas de présentation appliquée
  - de façon plus pragmatique, l'amniotomie devrait être systématiquement réalisée au plus tard 2 heures après le début du Syntocinon® afin de raccourcir la durée du déclenchement.



DOCUMENT 3 – QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE DE SATISFACTION

Groupe Dinoprostone intra-vaginal

Question 1 : lorsque le dispositif était en place, avez-vous eu des nausées ?

- Oui
- Non

Question 2 : lorsque le dispositif était en place, avez-vous eu des vomissements ?

- Oui
- Non

Question 3 : lorsque le dispositif était en place, avez-vous eu des diarrhées ?

- Oui
- Non

Question 4 : lorsque le dispositif était en place, avez-vous eu une éruption sur la peau ?

- Oui
- Non

Question 5 : lorsque le dispositif était en place, avez-vous eu des démangeaisons ?

- Oui
- Non

Question 6 : lorsque le dispositif était en place, avez-vous ressenti des brûlures vulvaires ou vaginales ?

- Oui
- Non

Question 7 : réutiliseriez-vous cette méthode de déclenchement artificiel du travail ?

- Oui
- Non

Question 8 : si non à la précédente question, pourquoi ?

- \_\_\_\_\_

Groupe Misoprostol oral

Question 1 : entre la prise du premier et du dernier comprimé (+2h) , avez-vous eu des nausées ?

- Oui
- Non

Question 2 : entre la prise du premier et du dernier comprimé (+2h) , avez-vous eu des vomissements ?

- Oui
- Non

Question 3 : entre la prise du premier et du dernier comprimé (+2h) , avez-vous eu des diarrhées ?

- Oui
- Non
- 

Question 4 : réutiliseriez-vous cette méthode de déclenchement artificiel du travail ?

- Oui
- Non

Question 5 : si non à la précédente question, pourquoi ?

- \_\_\_\_\_



TABLEAU 1 – CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE

<b>Variable</b>	<b>Misoprostol (n = 87)</b>	<b>Dinoprostone (n = 111)</b>	<b>P value</b>
<i>Caractéristiques maternelles</i>			
Âge, années*	29.9 ± 5.2	30.8 ± 6.0	.25
Parité*	1.6 ± 0.9	1.7 ± 1.0	.65
Primipare	51 (58.62)	64 (57.66)	
Multipare	36 (41.38)	47 (42.34)	
IMC, kg/m <sup>2</sup> *	26.9 ± 5.8	30.3 ± 5.7	<b>&lt;0.01</b>
<18.5	2 (2.3)	0	
18.5-25	32 (36.8)	15 (13.5)	
25-30	27 (31.0)	36 (32.4)	
30-35	16 (18.4)	40 (36.0)	
35-40	9 (10.3)	14 (12.6)	
>40	1 (1.2)	6 (5.4)	
<i>Caractéristiques obstétricales</i>			
Type de grossesse			.77
Unique	84 (96.6)	109 (98.2)	
Multiple	3 (3.5)	2 (1.8)	
Terme, SA*	39.9 ± 1.6	39.9 ± 1.6	.87
Score de Bishop*	2.7 ± 1.6	2.4 ± 1.6	.19
Indication de déclenchement			.46
Anomalies du bien-être fœtal	9 (10.3)	9 (8.1)	
Diabète	6 (6.9)	13 (11.7)	
Pathologie vasculo-rénale	12 (13.8)	16 (14.4)	
Rupture spontanée des membranes	23 (26.4)	37 (33.3)	
Grossesse prolongée	27 (31.0)	30 (27.0)	
Autres	10 (11.5)	6 (5.4)	
<i>Caractéristiques néonatales</i>			
Poids, grammes*	3398.9 ± 523.2	3314.3 ± 527.0	.26

Les résultats sont exprimés en n(%) sauf mentions contraires\*, exprimés en moyenne ± DS

TABLEAU 2 – ISSUES OBSTETRIQUES

Variable	Misoprostol	Dinoprostone	OR univarié [IC (95%)]	P value
Accouchement				
Voie basse	72/87 (82.8)	88/111 (79.3)	Ref.	
Césarienne	15/87 (17.2)	23/111 (20.7)	0.80 [0.36-1.73]	.54
Voie basse				
Spontanée	63/72 (87.5)	65/88 (73.9)	Ref.	-
Instrumentale	9/72 (12.5)	23/88 (26,1)	<b>0.40</b> [0.17-0.94]	<b>.04</b>
Indication de césarienne				1.0
ARCF	6/15 (40.0)	9/23 (39.1)		
Échec de déclenchement	3/15 (20.0)	4/23 (17.4)		
Métrorragies	1/15 (6.7)	2/23 (8.7)		
NEDC	3/15 (20.0)	4/23 (17.4)		
Stagnation de la dilatation	2/15 (13.3)	4/23 (17.4)		
Indications d'extraction				1.0
NPP	4/9 (44.4)	11/23 (47.8)		
ARCF	5/9 (55.6)	12/23 (52.17)		
Mode d'extraction				.23
Ventouse	6/9 (66.7)	20/23 (86.96)		
Forceps	1/9 (11.1)	1/23 (4.35)		
Spatules	2/9 (22.2)	2/23 (8.70)		
Taux d'APD	72/87 (82.8)	91/111 (82.0)		.89
Dilatation à la pose de l'APD*	3.7 ± 1,5	3.7 ± 1.4		.67
Méthodes de déclenchement				<b>.03</b>
Une	44/87 (50.6)	51/111 (46.0)		.52
Deux	39/87 (44.8)	42/111 (37.8)		.32
Trois	4/87 (4.6)	18/111 (16.2)	<b>0.25</b> [0.06-0.80]	<b>.001</b>
Méthodes de 2ème intention				.24
Ocytocine	39/43 (90.7)	38/60 (63.3)		
Ballonnet intra cervical	4/43 (9.3)	8/60 (13.3)		

Dinoprostone E2 gel 1 ou 2 mg	0/43	14/60 (23.3)	
Méthodes de 3ème intention			1
Ocytocine	4/4 (100)	17/18 (94,4)	
Dinoprostone E2 gel 1 ou 2 mg	0/4	1/18 (5,6)	
Utilisation de l'Ocytocine			
Durée, heures*	6.4 ± 3.8	5.7 ± 3.6	.34
Dose, UI/heure*	57.3 ± 31.4	52.1 ± 33.8	.31
Durée du déclenchement, jours*	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.7	.06
Délai déclenchement accouchement, heures			<b>.02</b>
<24	45/87 (51.7)	77/111 (69.4)	<b>0.47</b> [0.25-0.88]
24-48	31/87 (35.6)	21/111 (18.9)	<b>2.36</b> [1.18-4.79]
48-72	10/87 (11.5)	13/111 (11.7)	.96
>72	1/87 (1.1)	0/111	.44

*NPP*, non progression de la présentation ; *ARCF*, anomalie du rythme cardiaque fœtal ; *APD*, anesthésie péridurale ; *NEDC*, non engagement à dilatation complète ; *UI*, unité internationale  
 Les résultats sont exprimés en n (%) sauf mentions contraires\*, exprimés en moyenne ± DS

TABLEAU 3 – ISSUES MATERNELLES

<b>Variable</b>	<b>Misoprostol</b>	<b>Dinoprostone</b>	<b>P value</b>
Périnée (accouchement voie basse)			.54
Intact	15/72 (20.8)	23/88 (26.1)	
1er degré	26/72 (36.1)	34/88 (38.6)	
2ème degré	27/72 (37.5)	27/88 (30.7)	
3ème degré	1/72 (1.4)	0/88	
4ème degré	1/72 (1.4)	0/88	
Épisiotomie	2/72 (2.8)	4/88 (4.6)	
Hémorragie du post partum immédiat	6/87 (6.9)	7/111 (6.3)	.87
Rupture utérine	0/87	0/111	-

Les résultats sont exprimés en n (%) sauf mentions contraires\*, exprimés en moyenne  $\pm$  DS

TABLEAU 4 – ISSUES NEONATALES

<b>Variable</b>	<b>Misoprostol</b>	<b>Dinoprostone</b>	<b>P value</b>
pH artériel*	7.3 ± 0.1	7.3 ± 0.1	.92
< 7.0	0/84	0/108	
7-7.20	12/84 (14.3)	17/108 (15.7)	
> 7.20	72/84 (85.7)	91/108 (84.3)	
Apgar, 1 min*	9.6 ± 1.4	9.4 ± 1.5	.57
< 7	8/87 (9.2)	12/111 (10.8)	
> 7	79/87 (90.8)	99/111 (89.2)	
Apgar, 5 min*	9.9 ± 0.5	10.0 ± 0.0	.37
< 7	1/87 (1.1)	0/111	
> 7	86/87 (98.9)	111/111 (100.0)	
Décès néonatal	0/87	0/111	-

Les résultats sont exprimés en n (%) sauf mentions contraires\*, exprimés en moyenne ± DS

TABLEAU 5 – ANALYSE EN POPULATION PONDEREE

<b>Variable</b>	<b>Misoprostol (n = 90.1)</b>	<b>Dinoprostone (n = 107.7)</b>	<b>SW OR [IC (95%)]</b>	<b>P value</b>
Accouchement par césarienne	23.2 (25.7)	22.0 (20.4)	1.40 [0.60-3.10]	.50
Accouchement instrumental	6.7 (10.0)	22.2 (25.9)	<b>0.32</b> [0.12-0.81]	<b>.02</b>
> 1 méthode de déclenchement	47.3 (52.5)	58.1 (53.9)	0.94 [0.50-1.77]	.86
Déclenchement-accouchement >24h	44.3 (49.2)	32.0 (29.7)	<b>2.30</b> [1.20-4.40]	<b>.01</b>
Hémorragie du postpartum immédiat	12.0 (13.3)	7.0 (6.5)	2.20 [0.62-7.90]	.22



TABLEAU 6 – ANALYSE EN POPULATION PONDEREE : SOUS-GROUPE DES PRIMIPARES

<b>Variable</b>	<b>Misoprostol (n = 22.2)</b>	<b>Dinoprostone (n = 22.2)</b>	<b>OW OR [IC (95%)]</b>	<b>P value</b>
Accouchement par césarienne	6.4 (28.9)	5.5 (24.9)	1.23 [0.48-3.15]	.67
Accouchement instrumental	3.1 (19.9)	7.1 (42.5)	<b>0.34</b> [0.11-0.88]	<b>.03</b>
> 1 méthode de déclenchement	13.3 (60.1)	15.5 (69.9)	0.65 [0.27-1.56]	.34
Déclenchement-accouchement >24h	15.0 (67.8)	8.8 (39.9)	<b>3.16</b> [1.31-7.65]	<b>.01</b>
Hémorragie du postpartum immédiat	2.1 (9.5)	2.0 (9.2)	1.03 [0.23-4.70]	0.97

TABLEAU 7 – ÉVALUATION DE LA TOLERANCE

Variable	Misoprostol	Dinoprostone	OR [IC (95%)]	P value
Taux de réponse au questionnaire	43/87 (49.4)	65/111 (58.6)		.20
Avis favorable à une réutilisation	33/43 (76.7)	44/65 (67.7)		.31
Si non réutilisation, motif				<b>.02</b>
Contractions utérines douloureuses	6/10 (60.0)	9/21 (42.9)		
Brûlures vaginales	0/10	9/21 (42.9)		
Durée du déclenchement	4/10 (40.0)	2/21 (9.4)		
Vomissements	0/10	1/21 (4.8)		
Symptômes indésirables rapportés				
<i>Très fréquent (&gt;1/10)</i>				
Nausées	1/43 (2.3)	5/65 (7.7)		.46
Vomissements	1/43 (2.3)	4/65 (6.2)		.67
Diarrhées	1/43 (2.3)	0/65		.15
<i>Fréquent (&gt;1/100)</i>				
Démangeaisons	0/43	1/65 (1.5)		.51
Brûlures vaginales	0/43	18/65 (27.7)	<b>33.88 [1.98-579.36]</b>	<b>.001</b>

Les résultats sont exprimés en n (%) sauf mentions contraires\*, exprimés en moyenne ± DS

TABLEAU 8 – ÉVALUATION DES COUTS

<b>Méthode</b>	<b>Misoprostol</b>	<b>Dinoprostone</b>
Utilisée seule	9625.9 (542)	10 172.0 (111)
Sonde à ballonnets	228.0 (4)	456.0 (8)
Dinoprostone gel	-	924.1 (15)
1 mg		617.8 (11)
2 mg		306.3 (4)
Total	9853.9	11 552.1
Total / effectif du groupe	113.3	104.1

Les coûts sont exprimés en euros (nombre d'unité de la méthode utilisée)



### DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :  
- à votre mémoire de D.E.S.  
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BOICHUT Prénom : Caroline

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

« J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète »

Signature originale :

A Strasbourg le 1<sup>er</sup> octobre 2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.