

## Préparation cervicale par misoprostol avant hystérocopie diagnostique : Etude prospective randomisée à propos de 108 cas

Nabil Mathlouthi, Ola Saodi, Riadh Ben Temime, Tahar Makhoulf, Leila Attia, Abdellatif Chachia

Service de Gynécologie obstétrique "A". CHU Charles Nicolle. Tunis. Tunisie  
Université Tunis El Manar

*N. Mathlouthi, O. Saodi, R. Ben Temime, T. Makhoulf, L. Attia, A. Chachia.*

*N. Mathlouthi, O. Saodi, R. Ben Temime, T. Makhoulf, L. Attia, A. Chachia.*

Préparation cervicale par misoprostol avant hystérocopie diagnostique : Etude prospective randomisée à propos de 108 cas

Sublingual Misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy: A Randomized and prospective study about 108 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°11) : 825 - 829

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°11) : 825 - 829

### R É S U M É

**But :** Evaluer les bénéfices de la préparation cervicale par 200 µg de Misoprostol administrés 2 heures avant une hystérocopie diagnostique.

**Méthodes :** Eude prospective randomisée double aveugle. 108 patientes ont randomisés en deux groupes : un groupe G1 de 54 patientes ayant reçu 200 µg de Misoprostol par voie sublinguale 2 heures avant l'hystérocopie diagnostique, et un groupe témoin G2 de 54 patientes sans préparation préalable. Les paramètres analysés étaient : le taux des patientes nécessitant une dilatation à la bougie de Hégar pour introduire l'hystérocopie, les complications de l'hystérocopie et les effets secondaires du Misoprostol.

**Résultats :** Dans le groupe Misoprostol, 5 patientes ont nécessité le recours à une dilatation mécanique du col (9.2%) contre 12 patientes (22.2%) dans le groupe témoin. Le diamètre moyen de la plus large bougie utilisée était de 5.3 mm dans le groupe Misoprostol contre 4.2mm dans le groupe témoin. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant le taux des complications dans les deux procédures. Chez les patientes ménopausées, aucune différence significative n'a été observée concernant le recours à une dilatation cervicale ou le taux des complications au cours de l'hystérocopie, ainsi que chez les patientes aux antécédents d'accouchement par voie basse.

**Conclusion :** Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans cette étude entre le groupe Misoprostol et placebo, malgré un moindre recours à une dilatation cervicale et moins de complications liées à cette dilatation dans le groupe du Misoprostol.

### S U M M A R Y

**Aim:** To evaluate the benefits of cervical preparation with 200 mcg of Misoprostol administered 2 hours before diagnostic hysteroscopy.

**Methods:** Prospective randomized and double-blind study. A total of 108 patients were randomized into two groups: The first group G1 of 54 patients who received 200 mcg Misoprostol sublingually, two hours before diagnostic hysteroscopy, and a control group of 54 G2 patients without prior preparation. The surgeons were not informed before each act to which group the patient belongs. The parameters analyzed were: the rate of patients requiring dilation to Hegar candle to introduce the hysteroscope, hysteroscopy complications, and the side effects of Misoprostol.

**Results:** In the Misoprostol group, 5 patients required the use of mechanical cervical dilatation (9.2%) against 12 patients (22.2%) in the control group. The average diameter of the larger candle used was 5.3 mm in the Misoprostol group against 4.2 mm in the control group. No significant difference was found between the two groups concerning the rate of complications in both procedures. By comparing the effect of Misoprostol in the group of postmenopausal women, no significant differences were observed regarding the use of cervical dilation or the rate of complications during hysteroscopy. Mor-over, no significant difference was observed in patients with a history of vaginal delivery.

**Conclusion:** No significant difference was noted in this study between Misoprostol group and control group, despite less use of cervical dilation and less complications in Misoprostol group.

### Mots-clés

Hystérocopie, Misoprostol, Dilatation cervicale

### Key - words

Hysteroscopy, Misoprostol, Cervical ripening

L'hystérocopie constitue un outil diagnostique et thérapeutique performant et essentiel dans la prise en charge des pathologies utérines endocavitaires. De ce fait, les actes de chirurgie endoscopique se sont beaucoup développés ces dernières années avec une fréquence globale des complications, décrite dans la littérature, allant de 0.28% (hystérocopie diagnostique) à 2.7% (hystérocopie opératoire). Les complications les plus fréquemment retrouvés sont les complications mécaniques à types de plaies cervicales, création de fausses routes et les perforations utérines. Ces complications sont souvent secondaires à une dilatation mécanique du col surtout en cas de sténose ou atrophie cervicale. L'incidence de ces complications a conduit de nombreux chirurgiens à la réalisation d'une préparation cervicale pré opératoire.

Le Misoprostol, prostaglandine E1 synthétique, a une action de dilatation cervicale, effet initialement utilisé en obstétrique. Depuis plusieurs années, de nombreux gynécologues l'utilisent en préparation d'une hystérocopie afin de permettre un passage plus aisé de l'orifice cervical. Cependant, la littérature reste controversée concernant l'efficacité, la voie d'administration, la posologie et les indications de la préparation cervicale par Misoprostol en préalable à une hystérocopie.

Le but de notre étude est d'évaluer les bénéfices de la préparation cervicale par 200 µg de Misoprostol administrés 2 heures avant une hystérocopie diagnostique.

## PATIENTES ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective randomisée, réalisée au sein du service de Gynécologie A de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis sur une période de 8 mois entre janvier et aout 2010. Toutes les femmes ont été hospitalisées la veille de l'acte.

Les critères d'inclusion : toute patiente proposée pour une hystérocopie diagnostique quelque soit l'indication de l'hystérocopie.

Les critères d'exclusion étaient : une lésion cervicale, un diabète déséquilibré, les antécédents de traitement par les analogues de GnRH, allergie ou contre indications aux prostaglandines (hypertension artérielle sévère, pathologies cardio-vasculaires, asthme, glaucome et insuffisance rénale).

Un total de 108 patientes a été randomisé en deux groupes : un groupe G1 de 54 patientes ayant reçu 200 µg de Misoprostol par voie sublinguale, 2 heures avant l'hystérocopie diagnostique, et un groupe témoin G2 de 54 patientes qui n'a pas eu une préparation préalable à l'hystérocopie diagnostique.

La randomisation a été effectuée grâce au tableau des nombres aléatoires.

Les chirurgiens n'étaient pas informés avant chaque acte à quel groupe appartient la patiente.

Dans les deux groupes les patientes étaient appariées selon l'âge, la parité, la gestité et les indications de l'hystérocopie diagnostique.

L'hystérocopie diagnostique est réalisée sous anesthésie générale pendant la première phase proliférative du cycle menstruel (en cas de patiente non ménopausée).

On précède par la mise en place d'un spéculum, pour une bonne exposition du col et l'évaluation de la dilatation cervicale. On réalise une toilette vaginale à la bétadine on l'absence d'allergie rapportée par la patiente. Une antibioprophyllaxie per opératoire est basée sur 2 gr d'Augmentin® par voie intraveineuse.

Pour la réalisation de l'hystérocopie, on utilise un hystéroscope rigide (Karl Storz) de 5,5 mm de diamètre. Une tentative de l'introduction de l'hystéroscope sous la pression du sérum physiologique est effectuée. Si échec de cette tentative, on réalise une dilatation mécanique du canal cervical par des bougies d'Hégar jusqu'à bougie N° 6.

L'hystéroscope ainsi introduit, on examine le défilé cervico-isthmique, on explore la totalité de la cavité utérine, les éventuelles lésions, on visualise les 2 ostia tubaires. Dans les hystérocopies diagnostiques la distension de la cavité utérine était réalisée au sérum physiologique.

Les paramètres analysés étaient :

Le taux des patientes nécessitant une dilatation à la bougie de Hégar pour introduire l'hystéroscope

Les complications de l'hystérocopie

Les effets secondaires du Misoprostol

L'étude statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 11.6.

Le test X2 a été utilisé pour la comparaison des pourcentages et des moyennes. Un  $p \leq 0.05$  a été retenu comme seuil de significativité.

## RESULTATS

Notre étude a concerné 108 patientes randomisées en 2 groupes : groupe G1 avec préparation par Misoprostol, et groupe G2 témoin. Nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant les caractéristiques générales de la population (tableau 1). Dans les deux groupes d'études, aucune de nos patientes n'a eu dans ces antécédents une déchirure cervicale au cours de l'accouchement ou à la suite d'une révision utérine chirurgicale. Aucun cas d'antécédent de cerclage cervical n'a été rapporté dans les deux groupes. Aucune patiente ménopausée n'était sous traitement hormonal substitutif.

**Tableau 1 :** Caractéristiques générales des deux groupes

	G1	G2	P
Age (ans)	43.76	40.04	NS
Gestité	2.68	2.74	NS
Parité	2.43	2.51	NS
Ménopause	22 (40.7%)	24 (44.4%)	NS
Accouchement par voie basse	29 (53.7)	33 (61.1%)	NS
ATCD de dilatation cervicale instrumentale pour révision utérine	6 (11.1%)	7 (13%)	NS

Les indications de l'hystérocopie diagnostique étaient similaires entre les deux groupes (tableau 2). Huit patientes ont présenté des douleurs pelviennes après l'administration du Misoprostol.

**Tableau 2 :** Indications de l'hystérocopie diagnostique

	G1	G2
<b>Métrorragie post ménopausique</b>	16 (29.6%)	20 (37%)
<b>Métrorragie péri ménopausique</b>	19 (35.1%)	10 (18.7%)
<b>Polype accouché par le col</b>	7 (12.9%)	9 (16,6%)
<b>Bilan d'infertilité</b>	12 (22.2%)	15 (27.7%)

Dans le groupe Misoprostol (G1), cinq patientes (soit un taux de 9,2%) ont nécessité une dilatation cervicale contre 12 patientes du groupe témoin (22,2%).

La dilatation était plus aisée au sein du groupe Misoprostol : le diamètre moyen de la plus grosse bougie insérée sans résistance était de 5.3 mm dans le groupe G1 contre 4.2 mm dans le groupe témoin. La dilatation mécanique par la bougie d'Hégar était plus facile et moins traumatisante après préparation cervicale par Misoprostol, engendrant moins de complications: saignement cervical 3 cas (5.55%) vs 8 cas (14.8%), fausse route 1 cas (1.85%) vs 5 cas (9.25%), et perforation utérine (0% vs 1.85%).

Deux déchirures cervicales se sont produites au cours de la dilatation cervicale dans le groupe témoin, nécessitant des points de suture au vicryl 0 pour assurer l'hémostase.

Un cas de perforation utérine a été observé dans le groupe témoin, chez une patiente qui présente une infertilité primaire de 7 ans. Le diagnostic était posé au cours de la dilatation. Une cœlioscopie a été réalisée pour un bilan lésionnel, et a permis d'assurer l'hémostase par une coagulation à la bipolaire. Quatre cas de diarrhées ont été notés après la prise de misoprostol (tableau 3).

**Tableau 3 :** Résultats globaux dans les deux groupes

	Misoprostol (n=54)	Témoin (n=54)	p
<b>Dilatation</b>	5 (9.2%)	12 (22.2%)	NS
<b>Calibre des bougies</b>	5.3 mm	4.2 mm	NS
<b>Fausse route</b>	1(1.8%)	5 (9.2%)	NS
<b>Perforation utérine</b>	0%	1(1.8%)	NS

NS : différence non significative

#### **Bénéfices du Misoprostol selon le statut hormonal**

On a étudié les bénéfices du Misoprostol selon le statut hormonal des patientes (ménopausée ou non) : 46 patientes étaient ménopausées.

Dans le sous groupe des patientes non ménopausées (n=62), 28

patientes ont reçu du Misoprostol et 34 appartenait au groupe témoin. La dilatation mécanique était nécessaire chez deux patientes du groupe Misoprostol (7.4 %) et 7 patientes sans préparations (20.5%). Le diamètre moyen de la plus grosse bougie insérée sans résistance était de 5.48 mm dans le groupe G1 contre 4.42 mm dans le groupe témoin. On n'a pas observé de complications dans le groupe Misoprostol contre 4 cas de saignement cervical, deux cas de fausse route et une perforation utérine (tableau 4).

**Tableau 4 :** Résultats dans le groupe des patientes non ménopausées

	Misoprostol (n=28)	Témoin (n=34)	p
<b>Dilatation</b>	2 (7.1%)	7 (20.5%)	NS
<b>Calibre des bougies</b>	5.48 mm	4.42 mm	NS
<b>Saignement</b>	0%	4 (11.7%)	NS
<b>Fausse route</b>	0%	2 (5.8%)	NS
<b>Perforation utérine</b>	0%	1(2.9%)	NS

NS : différence non significative

Dans le groupe des patientes ménopausées : 26 patientes ont reçu du misoprostol et 20 ont bénéficié d'une hystérocopie sans préparation cervicale préalable. Quatre dilatations étaient nécessaires après préparation par misoprostol (18.2%) contre cinq dilatations dans le groupe témoin (25%). La dilatation est plus facile et on a observé moins de complications mécaniques après administration du Misoprostol (tableau 5).

**Tableau 5 :** Résultats dans le groupe des patientes ménopausées

	Misoprostol (n=26)	Témoin (n=20)	P
<b>Dilatation</b>	4 (18.2%)	5 (25%)	NS
<b>Calibre des bougies</b>	5.2 mm	4.32 mm	NS
<b>Saignement</b>	3 (13.6%)	4 (20%)	NS
<b>Fausse route</b>	1 (4.5%)	3 (15%)	NS
<b>Perforation utérine</b>	0 (%)	1(5%)	NS

#### **Bénéfices du Misoprostol selon les antécédents obstétricaux**

On a réparti les patientes en deux groupes selon l'antécédent d'accouchement par voie basse.

1<sup>er</sup> sous groupe : 62 patientes ont déjà accouché par voie basse dont 29 patientes ont eu du Misoprostol en sublingual et 33 patientes appartenait au groupe témoin.

2<sup>ème</sup> sous groupe : 46 patientes sans antécédents obstétricaux d'accouchement par voie basse : 25 patientes ont été préparées par Misoprostol et 21 sans préparation préalable.

Dans le 1<sup>er</sup> sous groupe, on n'a pas constaté de différences statistiquement significatives entre les deux populations (avec ou sans Misoprostol) concernant le taux de dilatation (3.4% vs 1.2%), ni les complications secondaires. La résistance à la

dilatation était équivalente dans les deux cas (5.08 et 4.96 mm en moyenne) (tableau 6).

Dans le 2<sup>ème</sup> sous groupe : la dilatation cervicale par bougie d'Hégar était plus fréquente dans le groupe témoin : huit dilatations (soit un taux de 38%) par rapport à quatre dilatations (16%) après administration du Misoprostol.

Le taux des complications secondaires après hystérocopie étaient plus faible dans le groupe avec préparation : saignement (8% vs 28.5%), fausse route (4% vs 14.3%).

**Tableau 6** : Résultats dans le groupe des patientes ayant accouché par voie basse

	Misoprostol (n=29)	Témoin (n=33)	P
<b>Dilatation</b>	1 (3.4%)	4 (12.1%)	NS
<b>Calibre des bougies</b>	5.08mm	4.96mm	NS
<b>Saignement cervical</b>	1 (3.4%)	2 (6%)	NS
<b>Fausse route</b>	0 (0%)	2 (6%)	NS
<b>Perforation utérine</b>	0 (0%)	0 (0%)	NS

## DISCUSSION

Le misoprostol a une action démontrée sur la dilatation du col au cours de la grossesse, et cet effet a été utilisé depuis plusieurs années en obstétrique [1]. Cependant l'effet du misoprostol dans la maturation cervicale avant hystérocopie diagnostique est encore à l'étude, et les données de la littérature sont encore controversées quant à l'intérêt du misoprostol avant hystérocopie [2, 3].

Nous avons essayé à travers ce travail à déterminer l'efficacité du misoprostol par voie sublinguale pour la maturation cervicale avant hystérocopie diagnostique, en utilisant un essai randomisé. Au cours de ce travail nous n'avons pas trouvé de différence significative dans le taux de recours à une dilatation cervicale pour réaliser une hystérocopie diagnostique, toutefois le recours à une dilatation mécanique du col a été plus importante dans le groupe témoin (22.2% versus 9.2%). De même aucune différence significative n'a été observée dans les complications secondaires à une dilatation mécanique du col. Concernant l'effet du misoprostol en fonction du statut hormonal des patientes aucune différence significative n'a été observée entre les patientes ménopausées et non ménopausées. Dans la littérature plusieurs protocoles d'administration du misoprostol ont proposés ainsi que les moyens d'évaluation, ce qui pose des problèmes pour comparer les résultats entre les différentes études.

Dans des études le misoprostol était administré par voie orale 12 heures avant l'intervention à la dose de 400 µg [4, 5]. Dans d'autres études, le misoprostol était administré par voie vaginale à la dose de 200 µg dix heures avant l'intervention [6] ou à la dose de 800 µg au moins cinq heures avant l'intervention [7].

Dans toutes les études, les effets secondaires du misoprostol ont

été évalués. L'évaluation de l'efficacité du misoprostol comprenait la dilatation spontanée du col, évaluée par la plus grande bougie de Hégar introduite sans résistance et le taux de patientes nécessitant une dilatation avant l'introduction de l'hystérocopie [6-8]. Dans certaines études, une mesure objective des forces appliquées pour introduire les bougies de Hégar de 2 à 6 mm [5] ou de 3 à 8 mm [4] a été réalisée.

Des essais randomisés ont mis en évidence un intérêt clinique à utiliser du misoprostol chez des patientes non ménopausées lorsqu'on effectue une hystérocopie diagnostique avec un hystérocopie de 5,5 mm [4, 5, 9]. En effet il y a eu moins recours à une dilatation cervicale mécanique, et une plus importante dilatation spontanée du col. Ces résultats ont été observés avec la prise orale ou vaginale du misoprostol. Dans l'étude de Ngai et al. [4], la dilatation cervicale spontanée était de  $6 \pm 1,3$  mm dans le groupe misoprostol et de  $3,2 \pm 1,3$  mm dans le groupe placebo ( $p = 0,001$ ), la mesure objective des forces appliquées pour dilater le col était significativement différente entre les deux groupes ( $p = 0,001$ ). Cette variable n'a pas été étudiée dans notre travail, car la mesure objective des forces appliquées pour dilater le col est peu intéressante en pratique clinique.

Dans l'étude de Preutthipan et al. [5], la dilatation cervicale spontanée était de  $7 \pm 1$  mm dans le groupe misoprostol et de  $3,8 \pm 1,2$  mm dans le groupe placebo ( $p < 0,01$ ). Le taux de patientes nécessitant une dilatation avant hystérocopie était plus faible dans le groupe misoprostol (6,5 %) dans le groupe misoprostol et 31,1 % dans le groupe placebo [ $p = 0,006$ ].

Choksuchat et al [10], dans une étude randomisée en double aveugle, ont comparé l'utilisation de 400µg de misoprostol par voie basse contre 200µg par voie vaginale, 12 heures avant l'hystérocopie chez les patientes en pré ménopause. Les auteurs ont observé des résultats similaires entre les deux groupes.

Baris et al, [11] dans une étude randomisée en double aveugle (misoprostol versus placebo), évaluant l'efficacité de 200µg de misoprostol par voie sublinguale, n'ont pas trouvé une différence statistiquement significative dans le taux de recours à une dilatation mécanique du col avant hystérocopie entre les deux groupes.

Dans les études incluant des patientes ménopausées, aucun bénéfice n'a été démontré à administrer le misoprostol avant une hystérocopie diagnostique [1, 5, 7].

Bunnasathiansri et al [13] n'ont pas observé de bénéfice par rapport au placebo après administration de 400 µg de misoprostol par voie vaginale avant hystérocopie chez des patientes ménopausées. L'absence de modification cervicale par le misoprostol chez les patientes ménopausées serait secondaire à la carence oestrogénique [12]. L'oestrogène endogène serait nécessaire à l'action des prostaglandines sur le col. En plus chez les femmes ménopausées le taux élevé de fibrose dans les tissus par rapport aux fibres élastiques et la diminution des récepteurs aux prostaglandines diminuent l'action de misoprostol.

Ces résultats sont non satisfaisant, car les patientes ménopausées présentent souvent une atrophie cervicale gênant l'introduction de l'hystérocopie et représentent donc une

population pour laquelle une préparation cervicale est utile. Les principaux effets indésirables en rapport avec le misoprostol sont la diarrhée, les douleurs abdominales, plus rarement les nausées, les vomissements, les crampes, les métrorragies, la fièvre et les céphalées. Ces effets indésirables sont dose dépendants, et généralement cèdent après élimination du misoprostol. Dans notre série, on a observé quatre cas de diarrhée.

---

### CONCLUSION

---

Aucune différence statistiquement significative n'a été

observée dans notre étude entre le groupe Misoprostol et placebo, malgré un moindre recours à une dilatation cervicale et moins de complications liées à cette dilatation dans le groupe du Misoprostol. Il semble peu intéressant d'effectuer une maturation cervicale par misoprostol avant une hystérocopie diagnostique chez les patientes si l'on dispose d'un hystéroscope de faible diamètre. L'intérêt du misoprostol en cas d'hystérocopie effectuée avec un hystéroscope de 5 mm se limite en conclusion à son utilisation chez les femmes pré ménopausées et chez les femmes sans antécédents d'accouchement par les voies naturelles. D'autres études avec un effectif plus important sont nécessaires pour tirer des conclusions.

### Références

- Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse, and creative misuse. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59: 128–40.
- Darwish AM, Ahmad AM, Mohammad AM. Cervical priming prior to operative hysteroscopy: a randomized comparison of laminaria versus misoprostol. *Hum Reprod* 2004;19: 2391–4.
- Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 876–9.
- Ngai SW, Chan YM, Liu KL. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Hum Reprod* 1997; 5: 1220–2.
- Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Hum Reprod* 2001; 16: 1486–8.
- Preutthipan S, Herabutya Y. A randomised controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 427–30.
- Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomised placebocontrolled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109: 561–5.
- Castaing N, Darai E, Chuong T, et al. Mechanical and metabolic complications of hysteroscopic surgery: report of a retrospective study of 352 procedures. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27: 210–5.
- Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96:890–4.
- Choksuchat C, Cheewadhanaraks S, Getpook C, Wootipoom V, Dhanavoravibul K. Misoprostol for cervical ripening in non-pregnant women: a randomized double-blind controlled trial of oral versus vaginal regimens. *Hum Reprod* 2006; 21: 2167–70.
- Mulayim B, Celik NY, Onalan G, Bagis T, Zeyneloglu HB. Sublingual misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in premenopausal women: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2010; 93: 2400-4.
- Cooper KG, Pinion SB, Bhattacharya S, Parkin DE. The effects of the gonadotrophin releasing hormone analogue (goserelin) and prostaglandin E1 (misoprostol) on cervical resistance prior to transcervical resection of the endometrium. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 375–8.
- Bunnasathiansri S, Herabutya Y, Prasertsawat P. Vaginal misoprostol for cervical priming before dilation and curettage in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 221–5.