

## Quelle place pour le Misoprostol dans le contrôle et la prévention des hémorragies de la délivrance par atonie utérine ?

Service de Gynécologie Obstétrique,  
Hôpital Mahmoud El Matri, Ariana

Nabil Ben Zineb

## MISOPROSTOL

Un produit « ancien »,  
des indications « nouvelles »

Nabil Ben Zineb

<http://www.misoprostol.org>

Nabil Ben Zineb

## Misoprostol : Cytotec®

- Analogue synthétique de la prostaglandine E1.
- AMM dans la prévention et le traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS.
- Indications obstétricales récentes :
  - Déclenchement artificiel du travail à terme.
  - Traitement et prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine.

Nabil Ben Zineb

## Traitement de l'hémorragie de la délivrance par le Misoprostol

Nabil Ben Zineb

- L'hémorragie de la délivrance : cause majeure de morbidité et mortalité maternelle.
- Après exclusion d'une cause traumatique et vérification de la vacuité utérine, le diagnostic d'hémorragie de la délivrance par inertie utérine est évoqué.
- Le traitement de première intention comporte la réanimation et l'administration d'agents utérotoniques (ocytocine, méthylergométrine).
- En cas de persistance de l'hémorragie, le traitement de référence actuel de l'inertie est un analogue de la prostaglandine E2 : la sulprostone (Halador®) par voie veineuse.
- L'échec du traitement médical conduit à une embolisation ou à une ligature des artères hypogastriques et en dernier recours à une hystérectomie.

Nabil Ben Zineb

- La sulprostone comporte toutefois des inconvénients :

- Coût élevé.
- Nécessité de conservation au froid (température < 8 °C).
- Administration exclusivement par voie intraveineuse à la seringue électrique, nécessitant un matériel spécifique.
- Un surdosage peut induire des accidents cardio-vasculaires graves à type de spasmes coronariens.
- Longue liste de contre-indications :
  - asthme, bronchite spasmodique, affections cardio-vasculaires (angine de poitrine, maladie de Raynaud, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, HTA), antécédents thrombo-emboliques, trouble grave de la fonction hépatique ou rénale, diabète décompensé, glaucome, thyrotoxicose, colite ulcéreuse, ulcère gastro-duodénal.

- Le misoprostol par voie rectale semble efficace dans les hémorragies graves de la délivrance, après échec de l'ocytocine.

Nabil Ben Zineb

## Misoprostol et traitement de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

- Première étude sur l'efficacité du misoprostol intra-rectal dans le traitement des hémorragies par atonie utérine, en 1998 :

14 patientes (comportant 3 césariennes) ont reçu 5 comprimés de misoprostol par voie rectale après échec de 60 UI d'ocytocine IV associée à 0,5 à 1 mg d'ergométrine par voie IM ou IV. Toutes ont répondu favorablement, en l'espace de 3 minutes et n'ont pas eu besoin de la sulprostone ou d'un traitement invasif.

O'Brien P et al. Administred misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to Oxytocin and Ergometrine: A descriptive study. *Gynecol Obstet* 1998; 97:212-41

- Depuis :
  - Plusieurs séries courtes sont rapportées dans la littérature.
  - Un seul essai randomisé est répertorié.

Nabil Ben Zineb

## Misoprostol et traitement de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

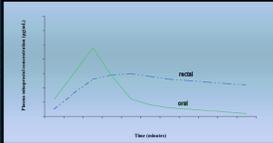
- Essai randomisé bi-centrique, 64 patientes, 2 groupes :
  - Syntometrine® IM (ampoule = 5 ui ocytocine + 500 µg ergométrine maleate) + 10 ui ocytocine en perfusion IV.
  - 800 µg misoprostol intra-rectal.

Contrôle de l'hémorragie au bout de 20 min : 94% avec misoprostol, contre 66% (RR = 0.18, IC à 95% : 0.04 - 0.67).

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

Nabil Ben Zineb

### Pharmacocinétique voie rectale

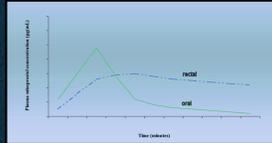


- 20 patientes, 600 µg Misoprostol intra-rectal vs 600 µg oral

Khair RJ and El-Rifaay H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:968-74

Nabil Ben Zineb

### Pharmacocinétique voie rectale

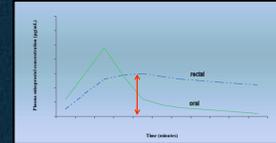


- Par rapport à la voie orale, la biodisponibilité du misoprostol administré par voie rectale est plus élevée (121 pg.h/ml).

Khair RJ and El-Rifaay H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:968-74

Nabil Ben Zineb

### Pharmacocinétique voie rectale

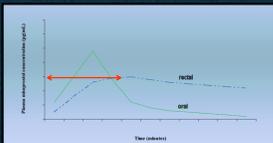


- Par rapport à la voie orale, la valeur du pic sérique de misoprostol administré par voie rectale est moins importante (144 pg/ml).

Khair RJ and El-Rifaay H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:968-74

Nabil Ben Zineb

### Pharmacocinétique voie rectale



- Par rapport à la voie orale, le délai d'apparition du pic sérique de misoprostol administré par voie rectale est plus retardé (23 min).

Khair RJ and El-Rifaay H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:968-74

Nabil Ben Zineb

### Pharmacocinétique voie rectale

- Par rapport à la voie orale, il y a réduction des effets indésirables, notamment les frissons : 54% pour la voie rectale, 76% pour la voie orale
- L'augmentation des doses par voie rectale augmente l'efficacité du misoprostol sans réduire son acceptabilité : pas de majoration des effets secondaires.

Khair RJ and El-Rifaay H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:968-74

Nabil Ben Zineb

### Le Misoprostol : une alternative au Sulprostone

	Cytotec ®	Nalador ®
Prix	32.476 DT (28 cp à 200 µg)	56.346 DT (1 amp à 500 µg)
Conservation	Température ambiante	+ 4 °C
Administration	Voie rectale, orale	IV, Seringue électrique
Contre-indications	Peu nombreuses	Tabac, Age > 35 ans, Asthme, Cardiopathies ...

Nabil Ben Zineb

### Misoprostol et traitement de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

- Quelle dose et Par quelle voie ?
  - 800 à 1000 µg
  - Voie rectale
- Quel délai pour évaluer l'efficacité ?
  - Quelques minutes : en général moins de 5

Nabil Ben Zineb

### Prévention de l'hémorragie de la délivrance par le Misoprostol

Nabil Ben Zineb

### Misoprostol et prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

- Efficacité démontrée de la prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine, par prescription d'un utérotonique en vue d'une délivrance dirigée.
- Le misoprostol semble un bon candidat parmi les utérotoniques :
  - effet utérotonique puissant
  - possibilité d'être administré par voie orale
  - coût faible
  - Facilité de stockage : absence de conservation au froid
- Plusieurs essais sont consacrés au misoprostol dans cette indication.

Nabil Ben Zineb

## Misoprostol et prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

### Essai OMS

- Etude contrôlée, multicentrique, randomisée en double aveugle, sous l'égide de l'OMS dans des hôpitaux d'Argentine, Chine, Égypte, Irlande, Nigeria, Afrique du Sud, Suisse, Thaïlande et Vietnam.
- 2 groupes recevant immédiatement après la naissance de l'enfant :
  - Soit 3 cp à 200 µg de misoprostol par voie orale + injection placebo.
  - Soit 3 cp placebo + 10 UI d'Ocytocine IV ou IM.

Gulmezoglu AM, WHO Collaborative group to evaluate Misoprostol in the management of the third stage of labour. Lancet 2001;358:689-95

Nabil Ben Zineb

## Misoprostol et prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

### Essai OMS

	Misoprostol (n = 9264)	Ocytocine (n= 9266)	RR
Pertes sanguines ≥ 1 000 ml	4%	3%	1.39 (1.19 - 1.63)
Recours aux utérotoniques	15%	11%	1.40 (1.29 - 1.51)
Frissons	++		3.48 (3.15 - 3.84)
Hyperthermie	++		7.17 (5.67 - 9.07)

- Le Misoprostol est moins efficace que l'Ocytocine : il est responsable de plus de pertes sanguines, il présente plus d'effets secondaires.

Nabil Ben Zineb

## Effets indésirables Misoprostol

- 1686 femmes incluses dans l'essai OMS (prévention de l'inertie utérine par la prise de 3 cp à 200 µg de misoprostol par voie orale).

Lumbiganon P et al. Side effects of oral misoprostol during the first 24 hours after administration in the third stage of labour. BJOG 2002;109:1222-6

Après la prise	1 <sup>ère</sup> h	2-6 h	7-12 h	13-18 h	19-24 h
Frissons	44%*				
Hyperthermie	38%*				
Diarrhée		5%			

\* Hillier SG et al. Side effects of oral misoprostol in the third stage of labour - a randomised placebo-controlled trial. BJOG 2001;108:642-3

Nabil Ben Zineb

## Misoprostol et prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

- Les résultats de l'essai OMS sont confirmés par deux méta-analyses :
  - Méta-analyse de Gulmezoglu : 24 essais randomisés  
Gulmezoglu AM et al. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2004;3
  - Méta-analyse de Joy : 14 essais randomisés  
Joy SD et al. Misoprostol use during the third stage of labor. Int J Gynaecol Obstet 2003;82:143-52
- Mêmes résultats dans certains essais randomisés au cours des césariennes sous ALR.

Nabil Ben Zineb

## Misoprostol et prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

- Quelle dose et Par quelle voie ?
  - Pour la majorité : 600 µg par voie orale
  - Pour certains : 400 µg par voie rectale
  - Si CS : 400 µg sous la langue

Nabil Ben Zineb

## Conclusion

Nabil Ben Zineb

## Misoprostol et traitement de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

- La sulprostone (Nalador ®) est actuellement le traitement de référence des hémorragies graves de la délivrance par inertie utérine.
- Le misoprostol, compte tenu de sa facilité d'utilisation, son action rapide, l'absence d'effet secondaire grave et son faible coût, a une place dans la prise en charge des hémorragies graves de la délivrance par inertie utérine, après échec de l'ocytocine :
  - en cas de contre-indication au sulprostone (cardiaque ou respiratoire),
  - et en cas de non disponibilité de la sulprostone.

Nabil Ben Zineb

## Misoprostol et prévention de l'hémorragie de la délivrance par inertie utérine

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

Nabil Ben Zineb