

# Le Misoprostol dans le Traitement de l'Hémorragie du Postpartum



DIRECTIVES DE LA FIGO  
VERSION ANNOTÉE

# Le Misoprostol dans le Traitement de l'Hémorragie du Postpartum

DIRECTIVES DE LA FIGO

## Contexte des preuves

L'hémorragie du postpartum (HPP) est la cause majeure de la mortalité maternelle dans le monde. Lorsque l'HPP survient en raison de l'atonie utérine, un certain nombre d'interventions médicales et chirurgicales sont effectuées pour contrôler l'hémorragie. [Mousa 2001, Ramanathan 2006]. La thérapie utérotonique est un aspect capital du traitement de l'HPP et l'ocytocine est la thérapie de référence. Toutefois, elle n'est pas souvent disponible dans les milieux à faibles ressources en raison de ses exigences au niveau de son mode d'administration par voie parentérale et de sa conservation à l'abri de la chaleur. L'ergométrine est aussi couramment utilisée pour le traitement de l'HPP, mais doit être administrée par injection, et devient instable à la chaleur et à la lumière. Elle est aussi contre-indiquée chez les femmes souffrant d'hypertension et de maladies cardiaques. Par conséquent, elle ne convient pas à certains milieux à faibles ressources médicales.

Misoprostol, un analogue de la prostaglandine E1, a été étudié comme une thérapie alternative à l'ocytocine en raison de son faible coût, sa stabilité à température ambiante, et sa facilité d'administration. Trois essais randomisés et contrôlés (ERCs) ont évalué l'efficacité du misoprostol pour le

traitement de l'HPP [Winikoff 2010, Blum 2010, Lokugamage 2001]. Deux essais ont comparé 800 µg de misoprostol par voie sublinguale avec 40 UI d'ocytocine par voie intraveineuse [Winikoff 2010, Blum 2010]. Dans le premier essai clinique, impliquant 978 femmes diagnostiquées d'HPP, l'ocytocine à titre prophylactique n'a pas été donnée [Winikoff 2010]. Les résultats ont indiqué que l'ocytocine par voie IV était plus efficace à contrôler l'hémorragie active dans les 20 minutes (96% vs. 90% des femmes) et à prévenir les pertes de sang supplémentaires de 300 mL ou plus (17% vs. 30%). Le deuxième essai impliqua 809 femmes diagnostiquées d'HPP, qui ont toutes reçu de l'ocytocine à titre prophylactique (par voie IV ou IM) [Blum 2010]. Les résultats ont indiqué que le misoprostol était non inférieur à l'ocytocine à contrôler l'hémorragie active dans les 20 minutes (90% vs. 89%) et à prévenir les pertes de sang supplémentaires de 300 mL ou plus (31% vs. 34%). Le troisième (ECR) a comparé 800 µg de misoprostol par voie rectale avec de la syntométrine par voie IM plus du syntocinon par voie IV, également suite à l'administration de l'ocytocine à titre prophylactique [Lokugamage 2001]. Les résultats ont indiqué que le misoprostol peut être plus efficace que l'association syntométrine/syntocinon pour le traitement de l'HPP. Cependant, cette

étude était à simple insu et le résultat était une réponse d'évaluation subjective sujette au biais d'évaluation.

Quatre ERCs ont évalué l'utilisation de misoprostol en thérapie adjuvante (simultanée) lorsqu'il est administré conjointement avec les utérotoniques conventionnels pour le traitement de l'HPP [Widmer 2010, Zuberi 2008, Walraven 2004, Hofmeyr 2004]. Deux essais cliniques ont comparé l'utilisation de 600 µg de misoprostol par voie sublinguale comme traitement adjuvant avec le placebo pour le traitement de l'HPP [Widmer 2010, Zuberi 2008]. Widmer et al. a recruté 1 422 femmes et n'a trouvé aucune différence entre les groupes misoprostol et placebo en termes de perte de sang  $\geq 500$  mL, perte de sang  $\geq 1000$  mL ou dans les changements de l'hémoglobine postpartum. Cependant, une incidence plus élevée d'effets secondaires a été constatée parmi celles qui ont reçu du misoprostol [Widmer 2010]. Zuberi et al. a recruté 61 femmes qui avaient également reçu un utérotonique prophylactique pour la prise en charge de la troisième phase de l'accouchement. En raison d'un taux d'HPP moins élevé que prévu, l'essai clinique n'a pas été en mesure de fournir une signification statistique quels que soient les résultats étudiés. Des tendances non significatives ont été observées, sinon à l'égard des pertes de sang réduites du postpartum, une diminution de la baisse du taux d'hémoglobine, et le besoin de moins d'interventions supplémentaires [Zuberi 2008]. Un troisième essai conduit par Walraven et al. a comparé l'utilisation de

600 µg de misoprostol comme thérapie adjuvante (200 µg par voie orale + 400 µg par voie sublinguale) avec le placebo parmi 160 femmes qui avaient déjà reçu un utérotonique prophylactique. Toutefois, cet essai pilote n'a pas été conçu avec une puissance statistique pour détecter des différences significatives entre le misoprostol et le placebo [Walraven 2004]. Hofmeyr et al. a comparé l'utilisation du schéma posologique de 1000 µg de misoprostol comme traitement adjuvant (200 µg par voie orale + 400 µg par voie sublinguale + 400 µg par voie rectale) avec le placebo chez 238 femmes sous utérotonique prophylactique, et n'a trouvé aucune différence significative de perte de sang  $\geq 500$  mL moins d'une heure après le traitement [Hofmeyr 2004].

Aucune étude n'a porté sur l'efficacité des doses répétées de 800 µg de misoprostol par voie sublinguale pour le traitement de l'HPP, et, par conséquent, les informations sur les risques et les bénéfices de doses supplémentaires demeurent insuffisantes. Compte tenu des effets secondaires référencés suite à une seule dose de misoprostol pour le traitement de l'HPP [Winikoff 2010, Blum 2010, Lokugamage 2001, Widmer 2010, Zuberi 2008, Walraven 2004, Hofmeyr 2004, Durocher 2010] et l'absence de preuves de l'effet, les doses répétées ne sont pas recommandées.

## Posologie

Une dose de **800 µg** de misoprostol **800 µg par voie sublinguale** est indiquée pour

le traitement de l'HPP lorsque 40 UI d'ocytocine par voie IV n'est pas disponible immédiatement (quelles que soient les mesures prophylactiques). La dose recommandée ne change pas en fonction du poids de la femme.

## Durée du traitement

Une fois l'HPP diagnostiquée, le traitement doit être donné immédiatement.

## Les doses répétées ou consécutives

Il n'y a pas suffisamment d'informations sur l'effet de deux doses consécutives ou plus de misoprostol pour le traitement de l'HPP. En l'absence de telles informations les doses répétées de misoprostol pour le traitement de l'HPP ne sont pas recommandées.

Si l'ocytocine a déjà été donnée pour le traitement de l'HPP, les preuves indiquent que l'utilisation de misoprostol comme thérapie adjuvante (simultanée) n'apporte aucun avantage supplémentaire.

Étant donné que les effets secondaires connus du misoprostol semblent être liés à la dose, les doses répétées ou consécutives de misoprostol peuvent augmenter l'incidence des effets indésirables.

## Contre-indications

Antécédents d'allergie au misoprostol ou autre prostaglandine.

## Précautions d'emploi

1. La prudence est conseillée dans les cas

où la femme a peut-être déjà reçu du misoprostol en prévention de l'HPP surtout si une dose initiale de misoprostol a été associée avec de la fièvre ou des grelottements notoire.

2. Après la provision d'utérotoniques, il est nécessaire d'étudier d'autres mesures pour arrêter l'hémorragie, et les causes de l'HPP autres que l'atonie utérine doivent être examinées.

## Effets secondaires et effets indésirables

Les effets secondaires prolongés ou graves et les effets indésirables sont rares.

Les effets secondaires connus associés au misoprostol les plus fréquents sont:

**Changements de température:** Grelottements, frissons et/ou fièvre sont tous des effets secondaires communément associés à l'utilisation du misoprostol. Les grelottements ont été reportés chez 37-47% des femmes suite à l'administration d'une dose de 800 µg de misoprostol par voie sublinguale, de la fièvre chez 22-44%, et de l'hyperpyrexie (>40 degrés Celcius) chez 1-14%. Le grelottement s'autorégule et, même si des températures élevées se produisent, elles sont transitoires et retombent avec le réconfort et le traitement symptomatique.

**Gastro-intestinal effects:** La nausée survient chez 10-15% des femmes qui ont reçu une dose de 800 µg de misoprostol par voie sublinguale, et les vomissements chez 5% environ [Winikoff 2010, Blum 2010]. Les deux symptômes devraient se

résoudre dans les deux à six heures. Un anti-émétique peut être utilisé si nécessaire, mais, en général, aucune action n'est requise à part de réassurer la patiente et sa famille. La diarrhée peut survenir chez 1% des femmes environ mais tend à se résoudre dans les vingt quatre heures.

**Allaitement:** Des petites quantités de misoprostol ou son métabolite actif peuvent apparaître dans le lait maternel. Aucun effet indésirable sur les nourrissons n'a été rapporté.

## Références

Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010;375:217-23. [Traitement de l'hémorragie du postpartum avec le misoprostol par voie sublinguale versus l'o-cytocine chez les femmes recevant de l'o-cytocine à titre prophylactique: un essai clinique de non-infériorité randomisé et en double aveugle. *Lancet* 2010;375:217-23.]

Bruce SL, Paul RH, Van Dorsten JP. Control of postpartum uterine atony by intramyometrial prostaglandin. *ObstetGynecol* 1982;59(6 Supp):47S-50S. [Contrôle de l'atonie utérine postpartum par la prostaglandine par voie intramyométriale. *ObstetGynecol* 1982;59(6 Suppl):47S-50S.]

Durocher J, Bynum J, León W, et al. High fever following postpartum administration

of sublingual misoprostol. *BJOG* 2010;117:845-52. [Forte fièvre suite à l'administration postpartum du misopros-tol par voie sublinguale. *BJOG* 2010;117:845-52.]

Hofmeyr GJ, Ferreira S, Nikodem VC, Mangesi L, Singata M, et al. Misoprostol for treating postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *BJOG* 2004;111(9):1014-1019. [Misoprostol pour le traitement de l'hémorragie du postpar-tum: un essai contrôlé randomisé. *BJOG* 2004;111(9):1014-1019.]

Kilpatrick AW, Thorburn J. Severe hy-potension due to intramyometrial injection of prostaglandin E2. *Anaesthesia* 1990;45:848-849. [Hypotension sévère due à l'injection intramyométriale de prostaglandine E2. *Anesthésie* 1990;45:848-849.]

Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, et al. A random-ized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine com-bined with an oxytocin infusion for the ces-sation of primary post partum hemor-hage. *ActaObstetGynecolScand* 2001;80: 835-839. [Une étude randomisée com-parant l'administration par voie rectale de misoprostol versus syntométrine asso-ciée à l'o-cytocine administrée par perfusion pour arrêter l'hémorragie du postpartum primaire. *ActaObstetGynecolScand* 2001;80:835-839.]

Mousa HA, Walkinshaw S. Major post-partum haemorrhage. *CurrOpinObstetGynecol* 2001;13:595-603. [L'hémorragie

grave du postpartum. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:595-603.]

Ramanathan G, Arulkumaran S. Postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(11):967-73. [L'hémorragie du postpartum. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(11):967-73.]

Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J. Misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo randomized controlled trial. *BJOG* 2004;111(9):1014-1017. [Misoprostol dans le traitement de l'hémorragie du postpartum en plus de la prise en charge classique: un essai contrôlé randomisé contre placebo. *BJOG* 2004;111(9):1014-1017.]

Widmer M, Blum J, Hofmeyr GJ, et al. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;375:1808-13. [Misoprostol comme thérapie adjuvante aux utérotoniques standards pour le traitement de l'hémorragie du postpartum: un essai randomisé à double aveugle multicentrique. *Lancet* 2010;375:1808-13.]

Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Ngoc NTN, León W, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010;375:210-16. [Traitement de l'hémorragie du postpartum avec le misoprostol par voie sublinguale versus l'ocytocine chez les femmes non exposées à

l'ocytocine pendant l'accouchement: un essai de non-infériorité randomisé à double aveugle. *Lancet* 2010;375:210-16.]

Zuberi N, Durocher J, Sikander R, et al. Misoprostol in addition to routine treatment of postpartum hemorrhage: a hospital-based randomized controlled-trial in Karachi, Pakistan. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008;8:40. [Misoprostol en plus du traitement classique de l'hémorragie du postpartum: un essai contrôlé randomisé en milieu hospitalier à Karachi, Pakistan. *BMC Grossesse et Accouchement* 2008;8:40.]

## Abréviations

FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
IM	intramusculaire
UI	unité internationale
IV	intraveineuse
µg	microgramme
HPP	hémorragie du postpartum
ECR	essai contrôlé randomisé