



Misoprostol et ses indications en gynécologie

C. Schwarz Blatt

Département de gynécologie et d'obstétrique

PLAN

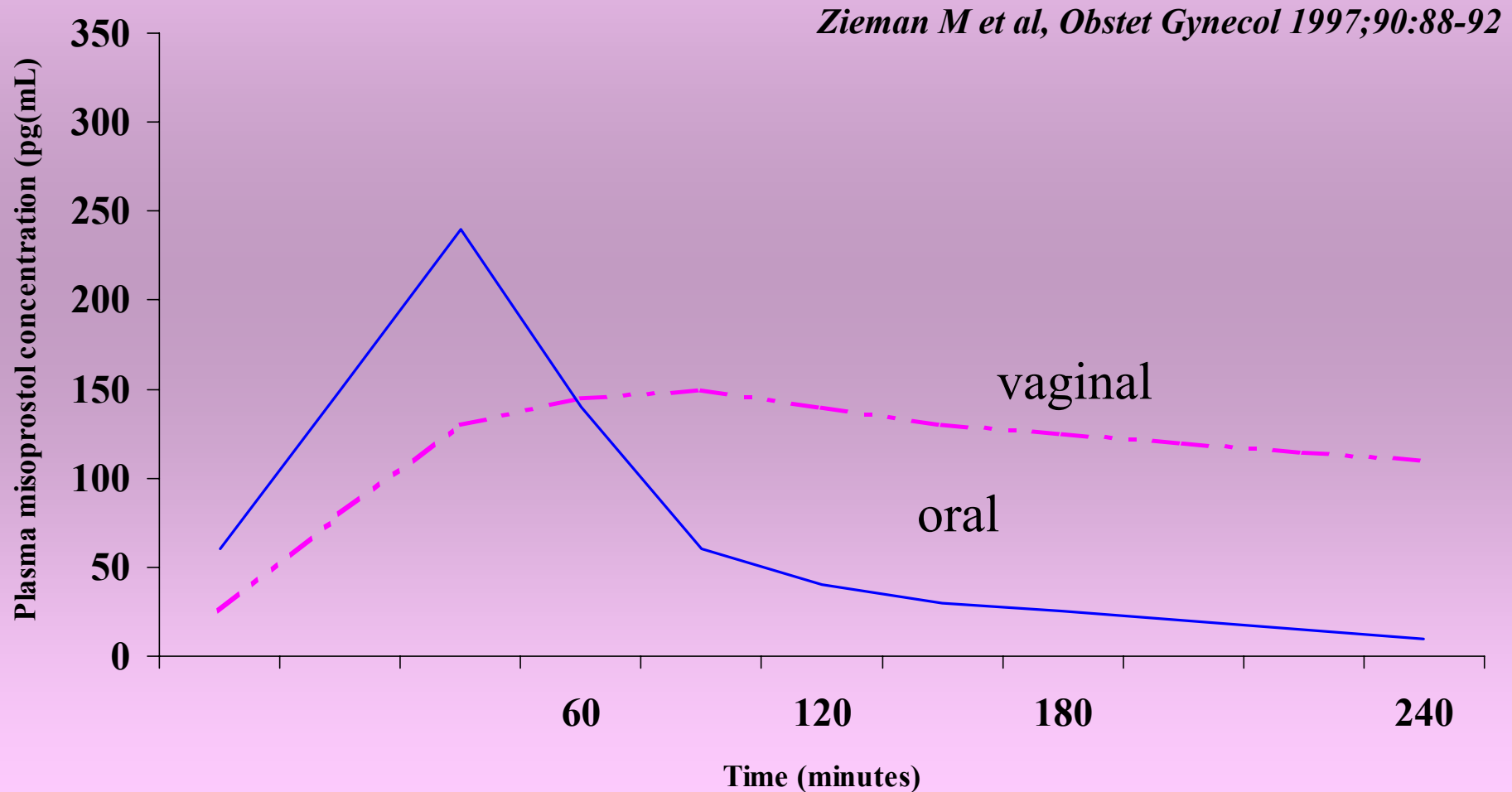
- Pharmacologie
- Priming cervical pendant grossesse
- Traitement de la fausse-couche du 1er trimestre
- Interruption de la grossesse du 2ème trimestre et provocation en cas de mort in utéro
- Priming cervical hors grossesse

Pharmacologie

Misoprostol (cytotec®)

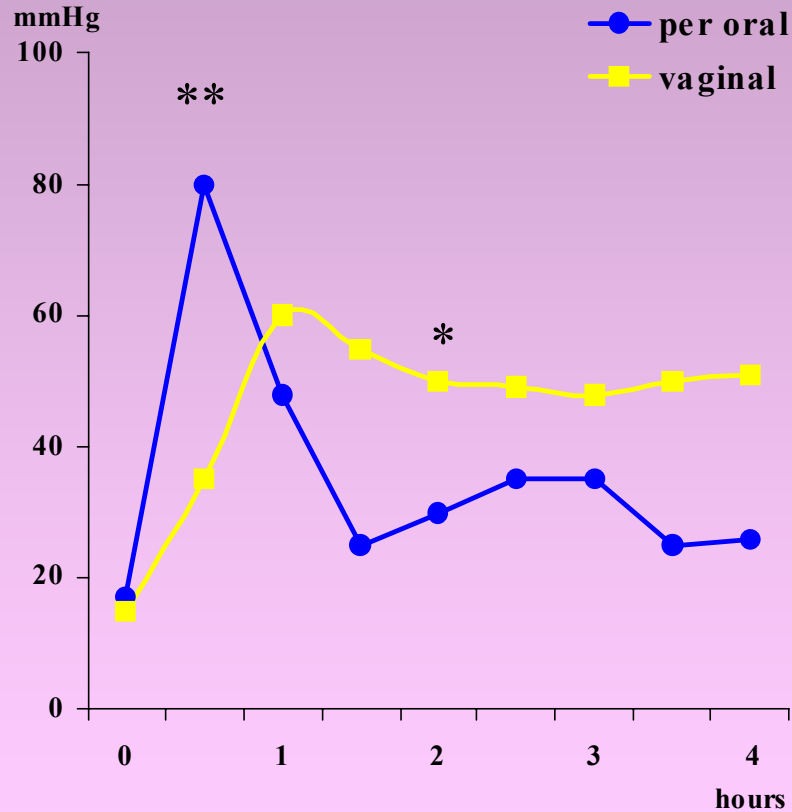
- Analogue synthétique de la prostaglandine E1
- Effet gastrique antiulcéreux lors de prise d 'AINS
- Effet utérotonique, cardiovasculaire, intestinale, bronchique
- Effets sec.: diarrhées, nausées, vomissements, flatulences, crampes utérines, ménorragies, métrorragies, dysménorrhées
céphalées et vertiges, hypotension (rare à dose thérapeutique)
- Catégorie grossesse X
- Comprimés à 200 µg, conservation simple et coût minime
- Contre-indication: sensibilité au misoprostol

Taux plasmatique misoprostol oral et vaginal

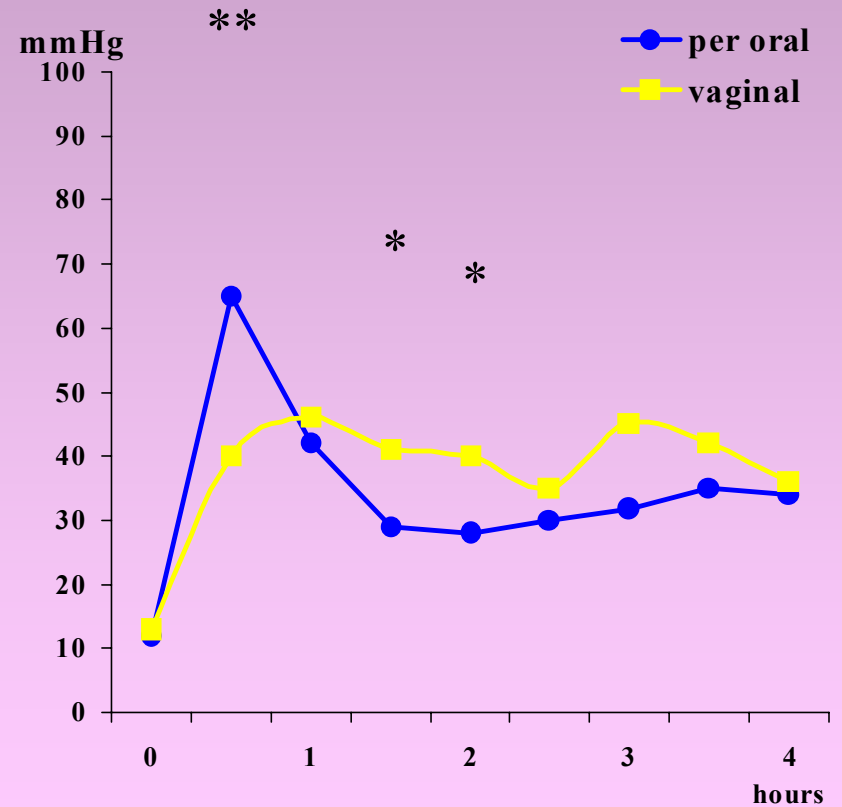


Tonus utérin en mmHg après administration orale ou vaginale de mioprostol

A 400 µg

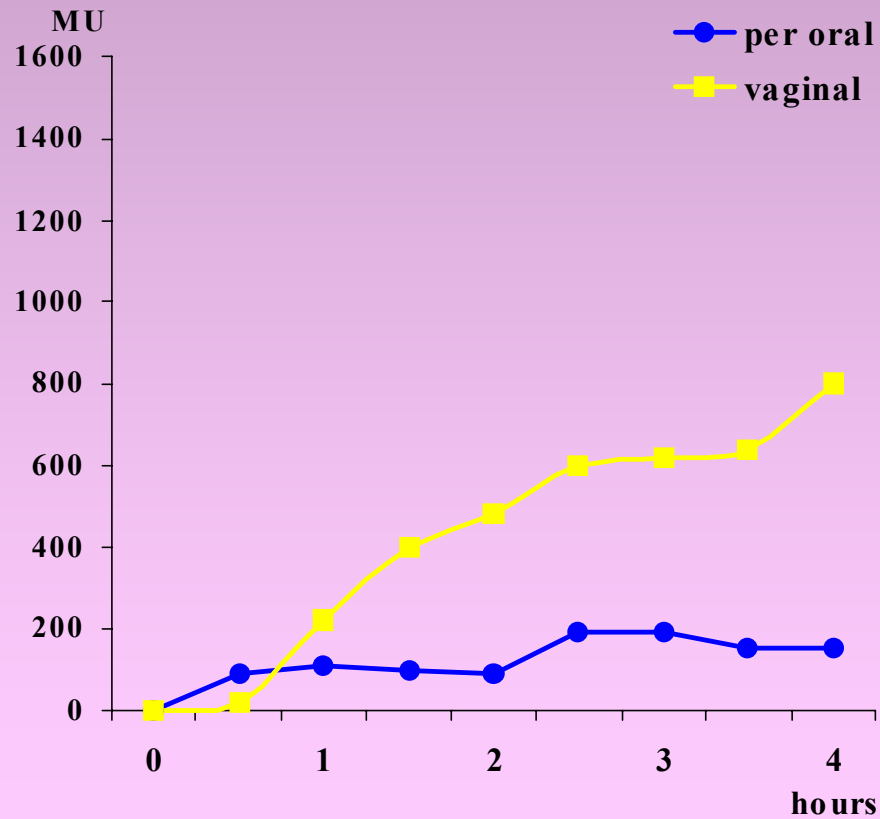


B 200 µg

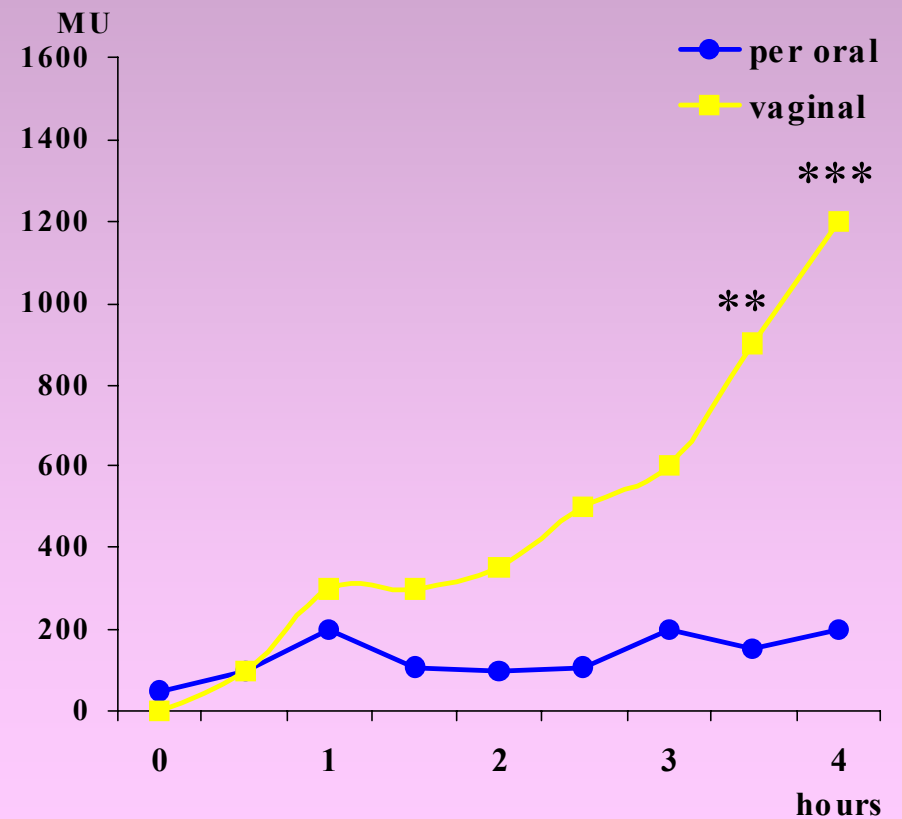


Activité utérine (MU) après administration de misoprostol oral ou vaginal

A 200 µg



B 400 µg



Efficacité du misoprostol vaginal en fonction pH ?

Étude randomisée, 120 patientes, 6-12 SA

Variable	200µg dans eau (n=60)	200µg dans milieu acide (n=60)
Dilatation cervicale > 8mm	12 (20%)	14 (23.3%)
Dilatation moyenne du col	6.2 mm	6.3 mm
Pertes sang pré- opératoire	4.0 ml	3.3 ml
Pertes sang per- opératoire	79 ml	80 ml

Singh K et al, Hum Reprod 1999 Jun ;14 (6) : 1635-7

Priming cervical pendant grossesse

Priming du col par misoprostol oral avant curetage

- Etude randomisée double aveugle
- 75 patientes
- groupe traité: Misoprostol oral 400 μg , 12 heures avant
- groupe placebo

Ngai et Al, Hum Reprod 1995 May; 10 (5): 1220-2

Résultats

	Misoprostol	Placebo	<i>P</i> value
Nulliparas (n)	21	22	
Cervical dilatation (mm)	8	6.0	< 0.0001
Duration of operation (min.)	4.5	5.5	< 0.0001
Blood loss (ml)	20.0	28.0	< 0.01
Multiparas (n)	15	17	
Cervical dilatation (mm)	10	6.0	< 0.0003
Duration of operation (min.)	6.1	5.5	NS
Blood loss (ml)	55	28	< 0.02

Priming du col par misoprostol vaginal

- Etude randomisée double aveugle
- 100 patientes
- 5 à 11 semaines d'aménorrhée
- Groupe traité : 200 μ g de Misoprostol, 6 heures avant l'intervention dans le cul de sac vaginal postérieur
- groupe de contrôle placebo

Résultats

	Misoprostol	Placebo	P	Odds ratio	95 % CI
N	50	50			
Col dilaté (8 mm)	37 (74 %)	5 (10 %)		25.6	9.61-68.28
Saignement vaginal	35 (70 %)	4 (8 %)		26.8	9.73-74.00
Expulsion dans vagin	11 (22 %)	1 (2 %)		13.8	2.59-73.61
Temps moyen de l'intervention (minutes)	2.7 ± 2.0	4.1 ± 2.7	< .004		

CI = confidence interval

Dose et Intervalle optimale de Misoprostol par voie vaginale

Auteurs	Dose	Hégar 8	Moy. Dilat	Dlrs. abd	Grossesse dans col	Fièvre	Saignement pré	per
Singh, 1998 (n =120)	200µg*	23%	6mm	6.7%	0%	0%	6 ml	93 ml
	400µg *	97%	8 mm	37%	10%	0%	7 ml	94 ml
	3-4 h. av.chir 600µg *	100%	9 mm	73%	40%	7%	19 ml	96 ml
	800µg *	100%	10 mm	100%	90%	0%	56 ml	113 ml
Singh, 1999 (n =180)								
3h av. chir	400µg *	92%	8	13%		0%	1 ml	89 ml
2h av. chir	600µg *	18%	7	50%		12%	2 ml	95 ml
2h av. chir	800µg *	25%	7	80%		25%	4 ml	100 ml

* par voie vaginale

Singh K. et al, Obstet Gynecol 1998; 92: 795-8

Singh K. et al, Obstet Gynecol 1999; 94: 431-4

Misoprostol vaginal ou oral comme priming ?

	Placebo N=43	Oral		Vaginal	
		N=43	N=40	N=40	N=37
		200µg	400µg	200µg	400µg
Dilatation moy.(mm)	5.5	6	7.5	7	7
Force (N)	48	26	19	17	22
Durée intervention (min)	5	5	5	5	5
Pertes sang (ml)	100	50	50	50	50

Expérience à la maternité (40 patientes) priming par misoprostol

400 µg oral 10-12 heures soir
400µg oral matin du curetage

- 60 % des patientes n'ont pas reçu la totalité de la dose de misoprostol
- Douleurs > 4 (score 1-10) \Rightarrow 57 %
- Col «trop dilaté» (> 8-9 mm) \Rightarrow 50%
- Col « pas assez dilaté » (dilatation difficile) \Rightarrow 5 %
- Expulsion spontanée \Rightarrow \cong 15 %

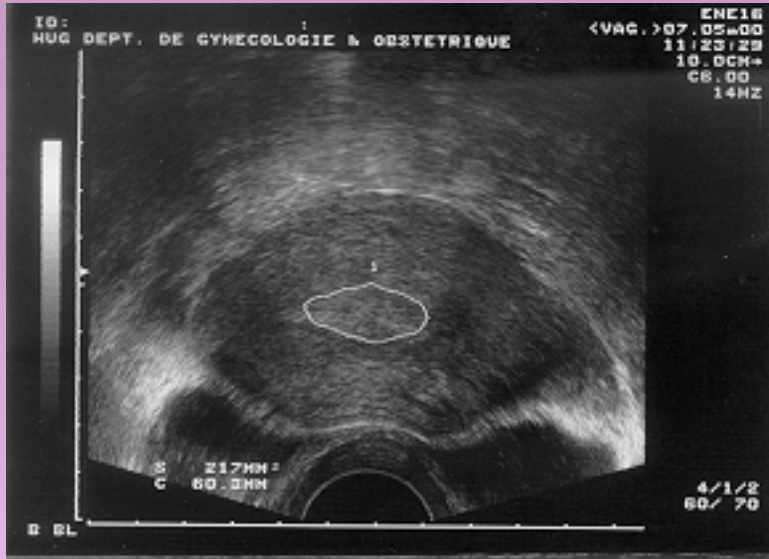
La dose de misoprostol administrée la veille d'un curetage comporte des effets secondaires non négligeables

Proposition

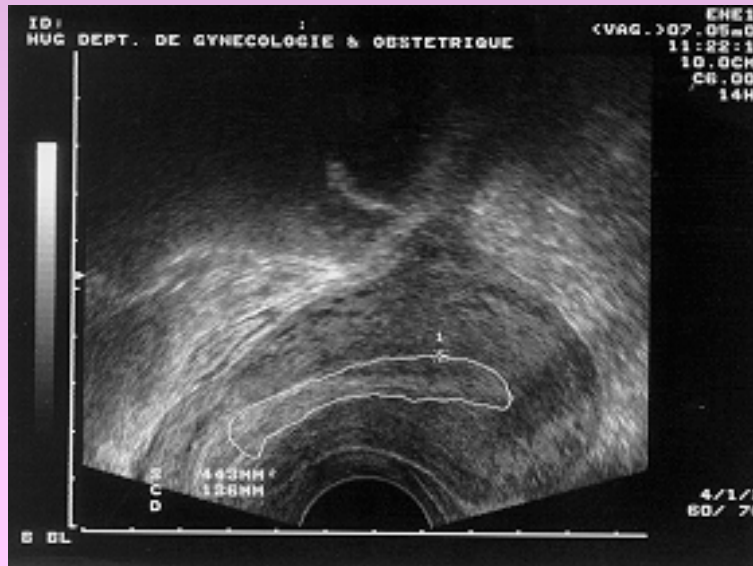
La meilleure dose pour le priming du col semble être:
400 μ g de misoprostol
par voie orale ou vaginale
3 heures avant le curetage

Traitement de la fausse-couche du 1er trimestre

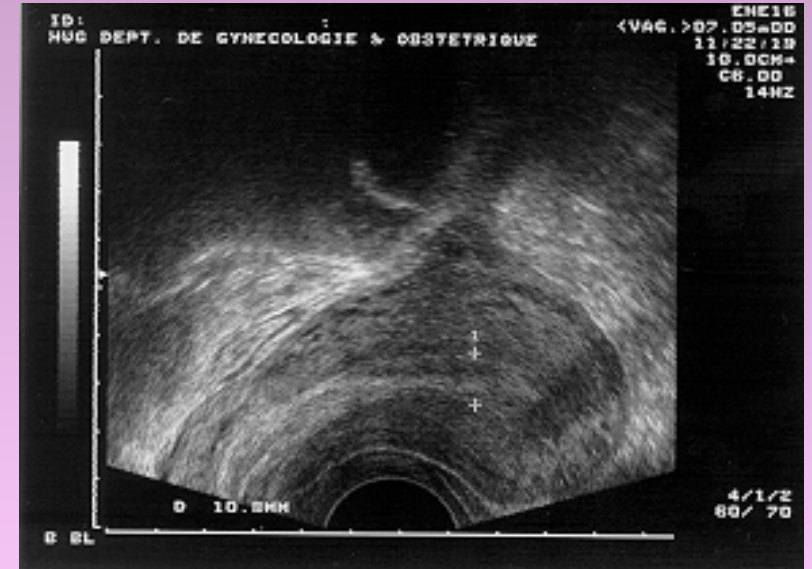
Avortement spontané incomplet (1)



Transverse (2 cm²)



Sagittale (4 cm²)

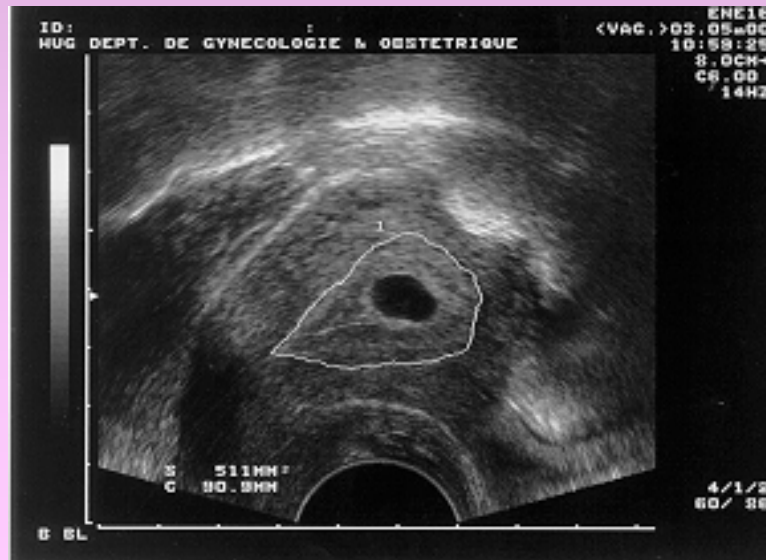


Diamètre antéro-postérieur de
cavité (11 mm)

Avortement spontané incomplet (2)



Transverse (5 cm²)



Sagittale (4 cm²)



Diamètre antéro-post de cavité
(20 mm)

Critères échographiques pour évaluer volume de matériel de rétention utérine dans avortement spontané

Chung K.H. et al, Gynecol Obstet Invest 1998;45: 190-3

Surface semble mieux corrélée au poids du matériel que l'épaisseur

	>10gr produits de curetage	<10gr produits de curetage
Surface > 11 cm ²	34	41
Surface < 11 cm ²	0	25

Valeur prédictive négative de 100 %

Avortement spontané incomplet: curetage ou expectative

Etude randomisée après échographie vaginale: 155 femmes

grossesse < 13 SA

Critère échographique: 15-50 mm

Exclues : grossesse non évolutive asymptomatique

2 groupes: 103 ttt conservateur et 52 ttt curetage évacuateur

Contrôle à J3 et J14

Résultats :

- Conservateur: **79 % expulsions spontanées**; 3 PID (3%)
- Groupe curetage : 5 PID (10%)

Conclusion: attitude conservatrice permet d'éviter un curetage dans 8 cas/10 sans augmenter le risque de PID

Avortement spontané incomplet: curetage ou misoprostol ?

Critères écho :

- sagittal $> 6 \text{ cm}^2$
- transverse $> 5 \text{ cm}^2$

Etude randomisée

- 314 traitées par curetage
- 321 traitées par misoprostol: 400 μg / 4h oral, au total 1200 μg
- Surveillance hospitalière 24 heures, échographie à J1
- Groupe misoprostol: 50 % des patientes n'ont pas besoin de curetage

Avortement spontané incomplet traitement par mifépristone et misoprostol

122 femmes, < 13 SA

- Critères échographiques:
 - Diamètre antéro-postérieur en sagittal: cavité 15-50 mm
- Clinique : col fermé

Etude randomisée

- 62 attente
- 60 mifépristone (400 mg) ; à 48 heures misoprostol oral (400 µg)
traitement à domicile
- Contrôle à J5 (curetage si diamètre >15 mm) et J14

Résultat: la vacuité utérine à J5 est d'environ 80 % dans les 2 groupes

Conclusion: le traitement combiné ne semble pas diminuer le nombre de curetages

Nielson et al, BJOG,1999, vol.106:804-807

Methotrexate pour traitement fausse-couche?

Grossesse non évolutive < 49 jours, col fermé

- étude randomisée

12 methotrexate 50mg/m² puis misoprostol 800µg vaginal (J1)

9 misoprostol 800µg vaginal (J1)

- contrôle à J3: échographie et si persistance sac gestationnel misoprostol 800µg vaginal répété à J4; contrôle J14
- résultats:

Succès de 100 % si traitement combiné

Succès de 89 % si misoprostol seul (1 curetage car saignement 12 h après 1ère dose)

A propos du traitement de la grossesse non évolutive du 1er trimestre

On sait

Une catégorie de grossesse non évolutive ne nécessite pas de traitement

Le misoprostol pourrait diminuer le taux de curetage

Doses de misoprostol oral

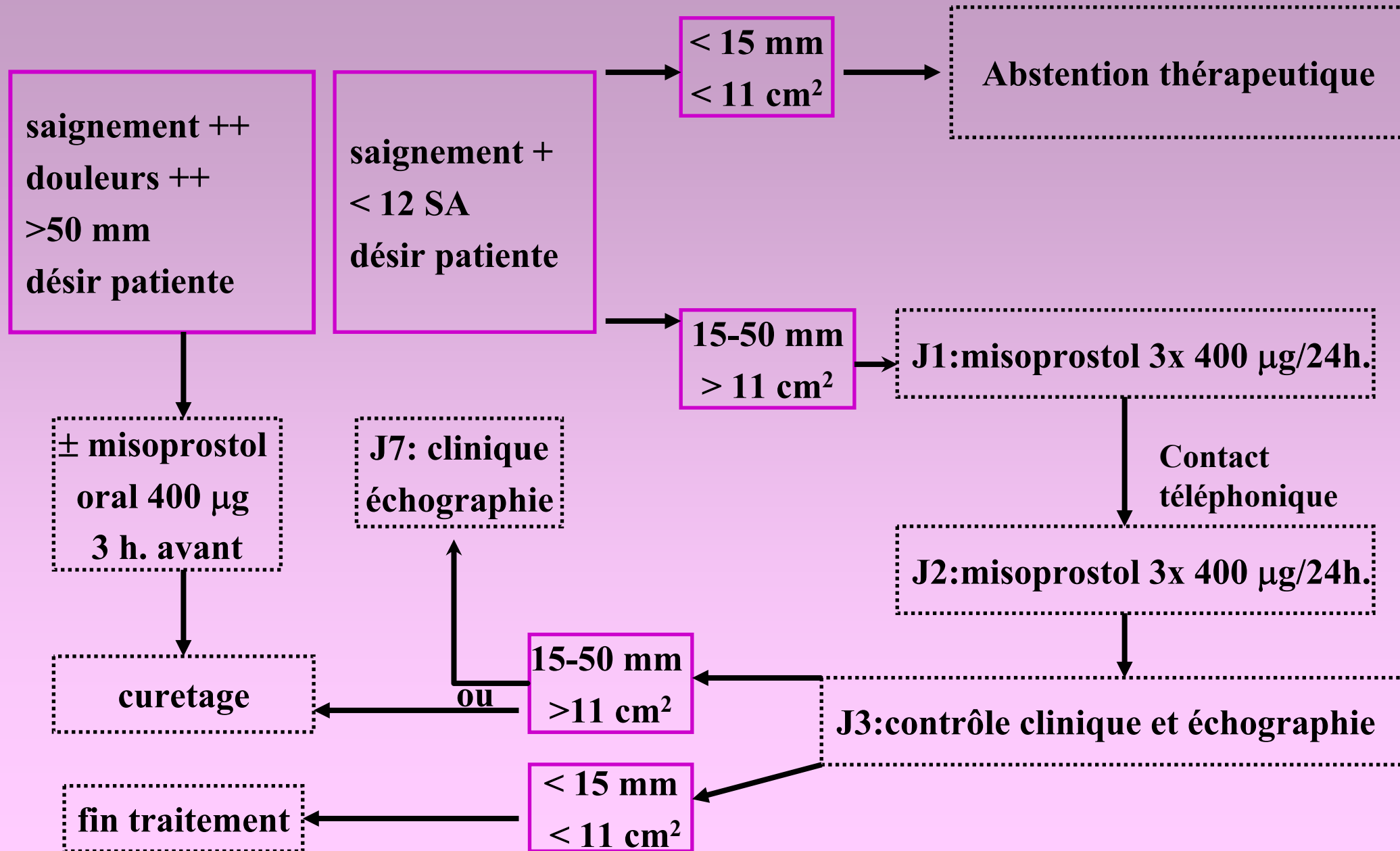
L'utilisation de mifépristone ou de methotrexate ne semble pas améliorer l'efficacité du misoprostol

On ne dispose pas

Une étude comparant l'abstention et l'utilisation du misoprostol

Une étude comparant misoprostol oral et vaginal

Proposition de prise en charge des avortements spontanés du 1er trimestre



Misoprostol et 2ème trimestre

DINOPROSTONE(PGE2) ou MISOPROSTOL (PGE1) ?

Étude randomisée, 55 ptes, 12-22 SA, exclusion: cicatrice utérine

	Groupe 1⁽¹⁾ (n = 27)	Groupe 2⁽²⁾ (n = 28)
Succès (< 24 h)	81 %	89 %
Avortement complet	32 %	43 %
Intervalle	10 h	12 h

(1) PGE2 20 mg/3 h par v.vaginale (18 MIU)

(2)PGE1 200µg/12 h par v. vaginale (17 MIU)

Remarques

- Effets secondaires plus importants si PGE2 (gastro-intest., dlrs abd.)
- Coût: l'utilisation du misoprostol est de 314\$ moins cher

Conclusion: misoprostol pourrait remplacer le dinoprostone

NB: avortement plus rapide si mort in utéro

Induction pour mort in utéro dès 18 SA

Étude pilote: 72 patientes

Misoprostol vaginal: 100 μ g/12 h. pendant 48 heures

Résultats:

Délai expulsion en moyenne : 12 heures

- Expulsion à 18 heures: 81%
- Expulsion à 24 heures: 92%
- Expulsion à 48 heures: 100 %

Pas d'effets sec. (gastro-intest., fièvre) et pas d'antalgies (Afrique)

Bughalo et al, AM J Obstet Gynecol 1994; 171: 538-41

Quelle dose et intervalle d'administration ?

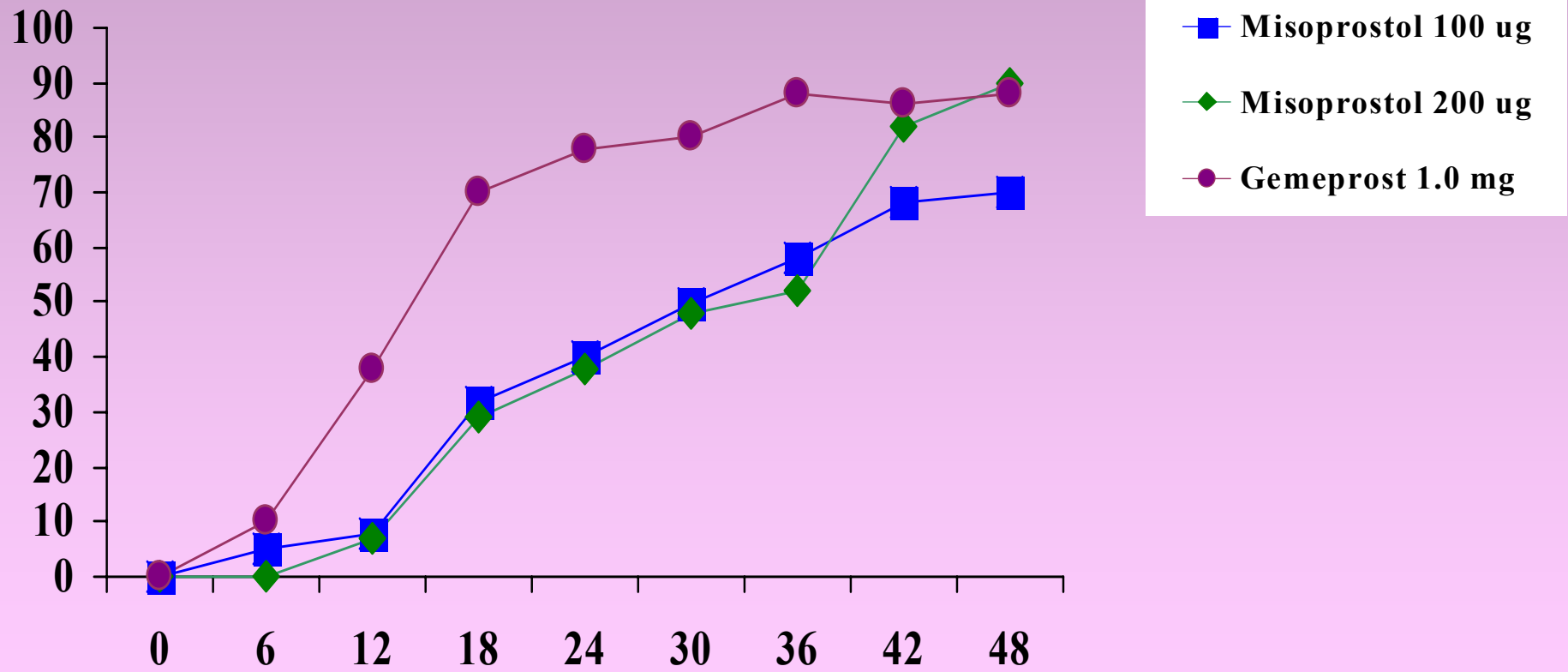
- Étude randomisée, 81 ptes , 12-24 SA
- Résultats: (taux succès < 48 heures)

	Avortement	Avortement complet	Induction (h)
Groupe 1 (n=27) miso. 100µg/6h*	74 %	37 %	23 h
Groupe 2 (n=26) miso. 200µg /12h*	92 %	61 %	28 h
Groupe 3 (n=28) gemeprost 1 mg/3h*	89 %	32 %	15 h

* voie vaginale

Taux d'expulsions complets et incomplets dans les 3 groupes dans les 48 heures

Complet + incomplet



Misoprostol, même dose mais intervalle différent

- Étude randomisée, 100 ptes (16 exclues) = 84 ptes , 12-22 SA

Résultats:

	Avort. 24h	Avort. 48h	Avort. Complet	Délai
Groupe 1 (n=47) : misoprostol vaginal 200 µg /6h	81 %	88 %	44 %	14 h
Groupe 2 (n=37) : misoprostol vaginal 200 µg /12 h	87 %	89 %	33 %	14 h

Jain et al, Obstet Gynecol 1999; 93(4): 571-5

Mifépristone combiné avec misoprostol au 2ème trimestre

- mifépristone 600 mg
- Étude randomisée, 70 patientes, 13-20 SA

	Succès avort.	Délai	Dose moyenne	Durée saignement
Groupe 1 (n=35) : misoprostol vaginal 600µg puis 400µg /3h vaginal	97 %	6 h	1000 µg	10 j.
Groupe 2 (n=34) : misoprostol vaginal 600µg puis 400µg /3h p.oral	97 %	6.7 h	1400 µg	11 j

- Cette méthode interruptive pourrait être une alternative essentiellement pour les grossesses évolutives du 2ème trimestre

MISOPROSTOL oral ou vaginal ?

- Mifépristone 200 mg
- Etude randomisée, 98 patientes, 14-20 SA
- Groupe vaginal (200 µg/3 heures, max. 5 doses).
Répétition au 2^{ème} jour si pas de signe d'avortement
- Groupe oral (200 µg /3 heures, max. 5 doses).
Répétition au 2^{ème} jour, si pas de signe d'avortement

Ho et Al, Obstet Gynecol 1997 Nov;90 (5): 735-8

Résultats

	Groupe oral (n=49)	Groupe vaginal (n=49)	p
Avortement (24h)	70%	90%	<0.05
Avortement complet	59 %	73 %	NS
Intervalle induction-avortement (h)	13	9	<0.01
Dose de Misoprostol (µg)	1000	600	<0.01

L'application de misoprostol vaginal semble plus efficace

Toutefois les patientes préfèrent une administration orale

Attitude pour interruption de grossesse du 2ème trimestre ou mort in utéro

- Déclenchement du travail
 - < 28 SA: Cytotec® : 200 µg/6-8 h par voie vaginale jusqu'au déclenchement du travail
 - ≥ 28 SA :
 - Bishop < à 6: Cytotec ® : 200 µg/6h par voie vaginale jusqu'au déclenchement du travail
 - Bishop ≥ à 6: Syntocinon (5UI dans 500cc de glucose 5%)
 - **ATTENTION: PAS DE CYTOTEC EN CAS DE CESARIENNE ANTERIEURE OU D'UTERUS CICATRICIEL**

CAVE

Oral ou vaginal ?

200 μ g ou 400 μ g ?

toutes les 6-8-12 heures ?

Addition de Mifégyne en cas de grossesse évolutive ?

Priming cervical en dehors de la grossesse

Priming cervical en dehors de la grossesse

Etude randomisée, double aveugle

44 patientes, nullipares, pathologie de fertilité

21: misoprostol oral 400 µg 12 heures avant hystéroscopie

23: placebo (vitamine B6)

	Misoprostol	Placebo	<i>P</i>
Dilatation cervicale de base (mm)	6	3	.001
Force cumulative pour dilater 3-8 mm (N)	40	104	.001

Priming cervical en dehors de la grossesse

91 patientes, infertilité primaire, suspicion pathologie utérine
étude randomisée

46 misoprostol vaginal 200 µg 9-10 heures avant hystérocopie

45 placebo (comprimé lactose) 9-10 heures avant hystérocopie

	Diamètre cervical	Durée intervention	Dilatation cervicale nécessaire	Douleurs abdominales	Saignement vaginal	Lésion cervicale
Miosprostol	7 mm	90 sec	7 %	33 %	26 %	0
Placebo	4 mm	142 sec	31 %	0 %	0 %	2
<i>P</i>	<.001	<.001	<.006	<.001	<.001	NS

Sanghchai et al, Obstet Gynecol 1999; 94:427-30