

SYNTHÈSE DU PROJET

Le misoprostol pour l'hémorragie du post-partum : De la recherche aux actions concrètes

Depuis 2004, Gynuity Health Projects et ses partenaires collaborent avec le soutien de la Fondation Bill et Melinda Gates sur un programme de recherche avec en vue d'établir l'innocuité, l'efficacité et le bien-fondé du misoprostol pour la prévention et le traitement de l'Hémorragie du post-partum (HPP) dans divers milieux cliniques. En collaboration avec ses partenaires, Gynuity s'est lancé en 2009 dans une initiative de suivi afin de répondre aux questions de recherche en suspens, d'examiner les problèmes opérationnels et de prestation de services relatifs aux utilisations du misoprostol y compris à l'échelle communautaire et d'influencer les politiques et les directives en matière de pratique clinique dans le but de mieux refléter les données et de promouvoir une utilisation appropriée.

HISTORIQUE

L'HPP demeure l'une des causes majeures de la mortalité maternelle à travers le monde malgré l'existence de remèdes relativement simples destinés à sa prévention ou à son traitement. Dans les pays développés, les femmes meurent rarement de l'HPP – elles accouchent presque toutes dans des hôpitaux où un personnel de santé qualifié peut pratiquer des interventions cliniques appropriées y compris la pharmacothérapie, la transfusion sanguine et la chirurgie d'urgence. En revanche, pour les femmes des pays en développement dont la plupart accouchent à domicile ou dans des établissements sanitaires peu équipés, trop souvent ces interventions ne sont pas disponibles ou sont de faible qualité.

L'atonie utérine – l'incapacité de l'utérus à se contracter adéquatement après l'accouchement – constitue la principale cause d'HPP. La gestion active de la troisième phase de l'accouchement (GATPA) constitue la norme de soins pour la prévention de l'HPP due à l'atonie utérine. Le traitement de première intention conventionnel comprend l'utilisation d'un médicament utérotonique, le massage utérin et la compression bimanuelle. L'ocytocine est le médicament le plus largement utilisé pour la prévention et le traitement de l'HPP.

Comparé à l'ocytocine, le misoprostol qui est une prostaglandine, fournit plusieurs avantages potentiels pour le traitement de l'HPP due à l'atonie utérine dans les milieux disposant de ressources limitées. Il est largement disponible dans les pays en développement, relativement abordable, peut être transporté et conservé sans réfrigération et peut être administré sans injection. Jusqu'à une période récente toutefois, il existait peu de recherches pour recommander un régime posologique ou un mode d'administration spécifique ou pour sanctionner l'utilisation du misoprostol dans les milieux communautaires et par les prestataires de niveau inférieur.



Avant 2009, Gynuity Health Projects et ses homologues ont mené à terme cinq essais contrôlés randomisés à grande échelle visant à évaluer le potentiel du misoprostol à prévenir et à traiter l'HPP. Les résultats de ces travaux ont approfondi les connaissances relatives à l'innocuité, à l'efficacité, à la faisabilité du misoprostol et à son acceptabilité par les femmes. Ces essais ont permis de combler d'importantes lacunes et leurs résultats seront utilisés en vue de mettre à jour et de clarifier les politiques globales et les directives cliniques. Des conclusions majeures comprenaient ce qui suit :

¹ La Gestion active de la troisième phase de l'accouchement, souvent abrégée GATPA, constitue une série d'interventions cliniques composées de l'administration d'un médicament utérotonique (en général l'ocytocine), de la traction contrôlée du cordon et du massage utérin.

Les prestataires de santé de niveau inférieur peuvent administrer le misoprostol oral (600 4g) de manière sûre et efficace pour la prévention de l'HPP (Mobeen et coll., 2010). Menée en milieu communautaire dans le nord-ouest du Pakistan, cette étude a étayé des conclusions antérieures (Hoj et coll., 2005) ; Derman et coll., 2006 ; Walraven et coll., 2005) selon lesquelles une dose orale de 600 4g de misoprostol est sûre et efficace, qu'elle peut être utilisée pour la prévention de l'HPP dans les milieux où l'ocytocine n'est pas disponible ou accessible et que les matrones peuvent suivre une formation en son utilisation appropriée.

Ce que nous savons	Questions de recherche en suspens et devant être abordées durant la prochaine phase
Le misoprostol s'est avéré être efficace en milieu hospitalier.	<p><i>Le misoprostol peut-il être efficace dans les milieux communautaires ?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le misoprostol peut-il être régulièrement administré pour la prévention de l'HPP hors des milieux de recherche ? • La dose sublinguale de 800 4g est-elle sûre pour le traitement de l'HPP dans les établissements de santé de niveau inférieur et pour les accouchements à domicile ?
L'utilisation du misoprostol est liée à la fièvre.	<p><i>Une dose inférieure pourrait-elle demeurer efficace tout en réduisant les effets secondaires ?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Est-il utile de créer un corpus de données pour l'utilisation d'une dose sublinguale de 600 4g de misoprostol ?
Le misoprostol s'est avéré convenir pour la prévention ainsi que le traitement de l'HPP.	<p><i>Le misoprostol peut-il être utilisé pour la prévention ainsi que le traitement de l'HPP auprès de la même femme ?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quelle est l'incidence du misoprostol utilisé pour la prévention AINSI QUE le traitement de l'HPP ? • Quels sont les éléments d'un modèle réussi de prévention ET du traitement de l'HPP ? • Les effets secondaires sont-ils tolérables ? <p><i>Une meilleure option serait-elle d'allouer les ressources limitées à la prévention primaire universelle ou à la prévention secondaire ciblée ?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quels sont les résultats cliniques, la faisabilité programmatique, le coût et l'acceptabilité des deux différents modèles communautaires du traitement de l'HPP par le misoprostol ?
Le misoprostol, l'ocytocine par Uniject® et les volets de la GATPA peuvent être efficaces dans la prévention de l'HPP.	<p><i>Quelle est l'efficacité programmatique et la rentabilité de chacune de ces interventions ?</i></p>

Le misoprostol sublingual (800 4g) constitue un traitement sûr, efficace et acceptable pour les femmes souffrant d'HPP (Winikoff et coll., 2010 ; Blum et coll., 2010). Menés dans cinq pays (Burkina Faso, Équateur, Égypte, Turquie et Vietnam), ces essais ont fourni à ce jour le plus vaste ensemble de données relatives à l'efficacité du misoprostol pour le traitement de l'HPP. Les résultats mettent en évidence que 800 4g de misoprostol sublingual conviennent adéquatement pour arrêter les saignements post-partum dans les régions où la prophylaxie utérotonique est régulièrement administrée au cours du troisième stade du travail ainsi que dans celles où elle ne l'est pas.

L'utilisation complémentaire du misoprostol ne fournit aucun avantage supplémentaire aux femmes recevant de l'ocytocine pour le traitement de l'HPP. Une étude multi-pays à grande échelle menée en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé dans cinq pays (Argentine, Égypte, Afrique du Sud, Thaïlande et Vietnam) n'a révélé aucun avantage lié à l'administration de 600 4g de misoprostol sublingual simultanément avec les utérotoniques conventionnels pour traiter l'HPP (Widmer et coll., 2010). Une autre étude menée en Afrique du Sud, en Ouganda et au Nigeria et évaluant l'utilisation complémentaire du misoprostol pour la prévention de l'HPP n'a indiqué aucun effet bénéfique non plus. Dans les deux études, le misoprostol était lié à des effets secondaires accrus.

PHASE SUIVANTE : DE LA RECHERCHE AUX ACTIONS CONCRÈTES

Les essais de Gynuity fournissent des données probantes en faveur du potentiel du misoprostol à prévenir et à traiter l'HPP. Toutefois, un nombre de questions d'ordre scientifique, programmatique et politique demeurent encore sans réponse (veuillez vous reporter au tableau ci-dessous). Gynuity cherche à étudier les problèmes opérationnels et de prestation de services relatifs à l'utilisation du misoprostol reposant sur des données probantes pour la prévention et le traitement de l'HPP, notamment aux niveaux communautaire et inférieur des soins.

Gynuity vise également à influencer les politiques à l'échelle internationale et nationale, les directives techniques et la pratique clinique afin qu'elles reflètent fidèlement ce nouveau corpus de données.

Les domaines d'activité prioritaires comprennent

1. La recherche à l'échelle communautaire

- **Le misoprostol et Uniject®** : De nouvelles recherches compareront l'efficacité programmatique du misoprostol à celle de

l'appareil Uniject® destiné à injecter l'ocytocine. Quatre essais de grande envergure randomisés à l'échelle communautaire testeront l'innocuité, l'efficacité, la faisabilité et l'acceptabilité du misoprostol par rapport à l'ocytocine administrée par Uniject® dans les établissements de niveau primaire et lors des accouchements à domicile.

- **Modèles de prévention de l'HPP** : Les modèles de prestation de services existants pour le misoprostol portent essentiellement sur la prévention primaire de l'HPP. L'objectif de cette étude est de comparer deux stratégies axées sur la communauté, soit l'usage universel de 600 4g de misoprostol oral au moment de l'accouchement pour la prévention primaire de l'HPP soit l'administration sélective de 800 4g de misoprostol sublingual aux femmes lorsqu'elles ont perdu 350 ml de sang pour la prévention secondaire de l'HPP.

- **Analyse des coûts** : Les coûts et avantages des programmes de grande envergure qui portent sur le misoprostol pour la prévention de l'HPP demeurent peu connus. Nous effectuerons des analyses des coûts pour les modèles sélectionnés de prévention et de traitement de l'HPP.

- **Auto-administration** : il existe peu de données relatives à l'efficacité de l'auto-administration du misoprostol par les femmes pour la prévention de l'HPP lors des accouchements à domicile. Un essai randomisé testera l'efficacité de l'auto-administration dans ces environnements.

2. La recherche clinique

- **Le misoprostol et la fièvre** : Un essai antérieur mené en Équateur a fait état de taux inhabituels de forte fièvre parmi les participantes à l'étude ayant reçu 800 4g de misoprostol sublingual pour le traitement de l'HPP. Des études étudieront une dose réduite de misoprostol (600 4g) et sa relation avec une forte fièvre corporelle en équateur ainsi qu'une dose de 800 4g parmi les autres populations résidant en haute altitude et/ou celles andines.

- **Innocuité de la prévention et du traitement avec le misoprostol** : Le profil d'innocuité et d'efficacité du misoprostol utilisé pour la prévention et puis encore pour traiter la même femme qui présente une hémorragie est inconnu. Des recherches ultérieures évalueront l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de doses répétées à des fins prophylactique et thérapeutique.

- **Ocytocine administrée par voie intraveineuse et intramusculaire** : Des études antérieures ont combiné des données pour l'ocytocine administrée par voie intramusculaire et intraveineuse lorsqu'elle est administrée dans le cadre de la GATPA. Des analyses récentes indiquent que les deux modes

d'administration ne sont pas tout aussi efficaces. Notre recherche comparera ces deux modes d'administration.

- **Mise au point d'indicateurs des besoins pour le traitement de l'HPP** : Les données issues des essais précédents de Gynuity indiquent que près de 50% des femmes qui perdent plus de 500 ml de sang n'éprouvent aucune manifestation de morbidité même si la perte de sang ne fait pas l'objet d'un traitement, ce qui entraîne des questions relatives à la valeur de ce marqueur pour l'HPP. Nous envisageons d'étudier en collaboration avec l'Université de Liverpool et l'OMS, la relation entre les schémas des saignements post-partum et les répercussions sur la santé maternelle en vue d'évaluer le caractère approprié du marqueur de 500 ml comme étant la définition internationale de l'HPP. Nous évaluerons également d'autres indicateurs cliniques qui pourraient être plus utiles pour déterminer le moment où une femme nécessite un traitement.

3. Les politiques et le plaidoyer

- **Mise au point de la documentation** : Mise au point d'une documentation clinique et politique qui fait la synthèse des résultats de la recherche en cours portant sur l'HPP et destiné à un public diversifié. Cette documentation comprend notamment des directives cliniques relatives aux soins en matière d'HPP mises à jour pour les prestataires de niveau intermédiaire et la mise au point d'une note d'orientation.

- **Soutien et directives techniques** : Fournir aux gouvernements et aux agences internationales des outils et des informations en vue de concevoir et de mettre en œuvre des programmes de prestation de services, de surveiller et d'évaluer les activités et de comprendre les toutes dernières recherches.

- **Changement de politiques** : Poursuite du changement de politiques en faveur du misoprostol pour l'HPP au niveau des pays en identifiant des porte-parole potentiels et des stratégies pour mettre à jour les listes des médicaments essentiels à l'échelle nationale et les normes au niveau national.

- **Élaboration de messages de plaidoyer** : Mise au point d'un programme de sensibilisation reposant sur des données probantes et d'un plan de communication en partenariat avec des intervenants internationaux et régionaux stratégiques afin d'harmoniser et de diffuser des messages relatifs à l'utilisation du misoprostol pour la prévention et le traitement de l'HPP.

- **Approbation/homologation réglementaire** : Collaboration avec des agences gouvernementales et des compagnies pharmaceutiques qui fabriquent le misoprostol afin d'encourager l'homologation, l'approbation et/ou l'introduction du misoprostol pour les indications en matière d'HPP.

LISTE DE REFERENCES

Blum, J., Winikoff, B., Raghavan, R., Dabash, R., Cherine Ramadan, M., Dilbaz, B., Dao, B., Durocher, J., Yalvac, S., Diop, A., Dzuba, I. G., Ngoc, N.T.N. "Treatment of Post-partum Haemorrhage with Sublingual Misoprostol Versus Oxytocin in Women Receiving Prophylactic Oxytocin: A Double-Blind, Randomised, Non-inferiority Trial." *Lancet* 375, no. 9710 (2010): 217-23.

Derman, R.J., Kodkany, B.S., Goudar, S.S., Geller, S.E., Naik, V.A., Bellad, M.B., Patted, S.S., Patel, A., Edlavitch, S.A., Hartwell, T., Chakraborty, H., Moss, N. "Oral Misoprostol in Preventing Postpartum Haemorrhage in Resource-poor Communities: A Randomised Controlled Trial." *Lancet* 368 (2006): 1248-53.

Durocher, J., Bynum, J., LeÛn, W., Barrera, G., Winikoff, B. "High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol." *BJOG* (May 2010); 117:845-852.

Hij, L., Cardoso, P., Nielsen, B.B., Hvidman, L., Nielsen, J., Aaby, P. "Effect of Sublingual Misoprostol on Severe Postpartum Haemorrhage in a Primary Health Centre in Guinea-Bissau: Randomised Double Blind Clinical Trial." *BMJ* 331 (2005): 723.

Hofmeyr, G.J., Fawole, B., Mugerwa, K., Godi, N. P., Blignaut, Q., Mangesi, L., Singata, M., Brady, L., Blum, J. "Administration of 400 µg of Misoprostol to Augment Routine Active Management of the Third Stage of Labor." *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 112, no. 2 (2011): 98-102. doi:10.1016/j.ijgo.2010.08.019

Mobeen, N., Durocher, J., Zuberi, N. F., Jahan, N., Blum, J., Wasim, S., Walraven, G., Hatcher, J. "Administration of Misoprostol by Trained Traditional Birth Attendants to Prevent Postpartum Haemorrhage in Homebirths in Pakistan: A Randomised Placebo-Controlled Trial." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Epub December 2010. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02807.x

Widmer, M., Blum, J., Hofmeyr, G.J., Carroli, G., Abdel-Aleem, H., Lumbiganon, P., Ngoc, N.T.N., Wojdyla, D., Thinkhamrop, J., Singata, M., Mignini, L.E., Abdel-Aleem, M. A., Thach, T.S., Winikoff, B. "Misoprostol as Adjunct Treatment to Standard Uterotonics for Treatment of Post-partum Haemorrhage: A Multicentre, Double-Blind Randomised Trial." *Lancet* 375, no. 9728 (2010): 1808-13.

Winikoff, B., Dabash, R., Durocher, J., Darwish, E., Ngoc, N.T.N., LeÛn, W., Raghavan, S., Medhat, I., Chi, H. T. K., Barrera, G., and Blum, J. "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* 375, no. 9710 (2010): 210-16.

ORGANISMES DE COLLABORATION

Gynuity collabore avec plusieurs organismes partenaires, les Ministères de la Santé et les chercheurs individuels. Les partenaires stratégiques comprennent :

Aga Khan Development Network – « Réseau de développement Aga Khan »

Childfund International

Concept Foundation

Family Care International

Gutmacher Institute

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) – « Fédération internationale de gynécologues et obstétriciens » Population Services International (PSI)

Université de Californie, San Francisco

Université d'Illinois, Chicago

Université de Liverpool

Organisation mondiale de la santé



For further information about this initiative, please contact:



Gynuity Health Projects • 15 East 26th St, Suite 801
New York, NY 10010 USA • pubinfo@gynuity.org



FAMILY CARE Family Care International • 588 Broadway, Suite 503
INTERNATIONAL New York, NY 10012 USA • pphproject@familycareintl.org