



Pharmacie du Nord Vaudois et de la Broye (*Yverdon-les-Bains*)
Service de gynécologie et obstétrique (*Yverdon-les-Bains*)

Travail de diplôme FPH en pharmacie hospitalière

Le misoprostol en gynécologie : mise au point de suppositoires pour traiter les hémorragies du post-partum

Isabelle Constantin

Yverdon-les-Bains, août 2009

Supervision :

Dr Corinne Planchamp Messeiller, responsable du secteur fabrication de la Pharmacie des Hôpitaux du Nord vaudois et de la Broye, Yverdon

PD Dr Georges L. Zelger, pharmacien chef de la Pharmacie des Hôpitaux du Nord vaudois et de la Broye, Yverdon

Dr Anne-Lise Paroz, médecin cheffe du service de Gynécologie et obstétrique de l'Hôpital d'Yverdon.

Résumé :

L'hémorragie du post-partum (HPP) est définie par une perte sanguine de plus de 500ml dans les 24 heures après un accouchement par voie basse ou de plus de 1000ml pour un accouchement par césarienne. En Suisse, elle apparaît dans environ 5% des accouchements. A partir d'une perte de plus de 1000ml, elle est considérée comme sévère et peut conduire à des morts maternelles. Les HPP sont les premières causes de décès maternels, de ce fait il est important d'agir rapidement.

La cause la plus fréquente des HPP est une atonie utérine juste après la naissance. L'utérus se relâche et la délivrance du placenta devient critique. Celui-ci doit être expulsé dans les 30 minutes, soit de manière naturelle soit par expulsion manuelle. L'utilisation d'un utérotonique est requis pour cette indication : la société suisse de gynécologie et d'obstétrique (SSGO) a rédigé un algorithme de prise en charge des HPP débutant par un examen obstétrical (massage utérin pour maintenir le tonus, curetage ou révision utérine, suture des déchirures) puis un traitement médicamenteux : ocytocine 5UI en intraveineux (iv), sulprostone 100-500µg/h en iv, misoprostol 1000µg par voie rectale, méthylergométrine 0.2mg intramyométrial ou intramusculaire. Si ce traitement ne suffit pas, une embolisation des artères utérines est envisagée (nécessité d'un transport par hélicoptère si l'hôpital n'est pas équipé pour une telle intervention) ou une hystérectomie d'hémostase menant à la stérilité de la femme.

Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1. Il est commercialisé en Suisse sous le nom de Cytotec®, comprimés à 200µg. Il est officiellement utilisé pour traiter et prévenir les ulcères gastriques lors d'un traitement d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ses effets secondaires les plus fréquents sont nausées, maux de ventre, fièvre, frissons et contractions utérines. La première étude sur les effets du misoprostol sur les contractions utérines et son éventuelle utilisation off-label en gynécologie date de 1987. Dès lors de nombreuses études ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du misoprostol lors d'interruption de grossesse lors du 1^{er} ou 2^{ème} trimestre, préparation cervicale (avant une hystérectomie par exemple), l'induction du travail de l'accouchement, la prévention ou le traitement des HPP. En Suisse, aucune de ces indications n'est officielle. La FDA reconnaît le misoprostol en association avec la mifépristone pour l'interruption de grossesse de moins de 49 jours. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a introduit le misoprostol dans la liste des médicaments essentiels voilà plusieurs années pour le traitement des interruptions de grossesse associé à la mifépristone et dans l'induction du travail de l'accouchement. Récemment, elle a ajouté

comme indication : traitement des avortements incomplets et de fausse-couche mais a refusé comme traitement préventif aux HPP.

A l'hôpital d'Yverdon, il y a environ 900 naissances par année. La prise en charge des HPP suit les guidelines de la SSGO. A l'heure actuelle, la médication par le misoprostol s'effectue en insérant par voie rectale 5 comprimés de Cytotec® préalablement coupés par la moitié et humectés. Une demande a été faite par un des médecins chefs d'optimiser ce traitement par une forme galénique permettant une administration plus simple à un prix raisonnable. Une recherche de la littérature et une enquête auprès des principaux hôpitaux de Suisse romande a été effectuée afin d'établir le mode d'administration et le dosage optimal pour le traitement des HPP. Des dosages de 200 à 1000µg administrés par voie orale, sublinguale et rectale ont été utilisés. La voie rectale a l'avantage de produire un pic moindre de concentration plasmatique et un temps de demi-vie plus long. De plus les effets secondaires, à savoir fièvres et frissons, sont moins fréquents. L'arrêt de l'hémorragie après administration de 1000µg de misoprostol par voie rectale en deuxième ou troisième intention est survenu dans les 3 à 20 minutes pour 66% des cas étudiés après la prise du médicament. En Suisse, 1000µg de misoprostol est usuellement utilisé par voie rectale pour traiter les HPP. Le travail de diplôme consiste ainsi à développer une forme galénique de 1000µg de misoprostol destiné à une administration rectale.

Le suppositoire apparaît comme la forme galénique la plus appropriée et la plus stable pour une administration rectale. Une masse lipophile est préférable pour avoir une libération rapide du principe actif. Le choix de la masse s'est effectué sur la base d'un test de la libération in vitro : le misoprostol contenu dans les différents essais de suppositoires a été dosé en fonction du temps après insertion dans un milieu de libération proche du milieu rectal en ce qui concerne le pH et la température (pH 7.2, température de $37 \pm 1^\circ\text{C}$). Les différentes masses testées sont l'Adeps solidus, le Witepsol H15, Suppocire AM et Suppocire AS₂X. Trois surfactants (Tween 20, Tween 80 et laurylsulfate de sodium (SLS)) ont été ajoutés à différentes concentrations afin d'augmenter la libération du misoprostol. Le dosage a été effectué par une méthode HPLC, validée pour cette étude. Bien que les meilleurs résultats soient obtenus par une formulation contenant de l'Adeps solidus et 1% de SLS, elle est rejetée au vu du pouvoir irritant du SLS sur les muqueuses rectales. La formule retenue consiste en une base d'Adpes solidus + 5% de Tween 20. Le misoprostol utilisé provient de comprimés de Cytotec® pulvérisés. Ces derniers sont beaucoup plus stables et économiques que le misoprostol pur. Après 30 minutes, 57% du misoprostol est libéré.

Après le choix des constituants du suppositoire, une étude de la stabilité est effectuée. L'étude s'est déroulée avec 2 groupes de suppositoires : un groupe stocké au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) et un groupe à température ambiante (entre 15 et 25°C). Après 6 mois, chacun des 2 groupes a conservé plus du 90% du misoprostol initial (limite de stabilité) sans apparition de produits de dégradation, cependant les résultats provenant du groupe à température ambiante sont fluctuants et ne permettent pas d'assurer une bonne conservation du suppositoire à température ambiante dans une unité de soin où la température y est souvent assez élevée. Un mois supplémentaire est testé avec le groupe 2 à 8°C. La stabilité des suppositoires est assurée durant 7 mois à une température entre 2 et 8°C. Ces suppositoires ont été proposés au service de gynécologie et obstétriques d'Yverdon pour essai sur 3 mois avec un questionnaire à remplir sur la facilité et l'efficacité d'emploi. Six questionnaires ont été retournés confirmant une facilité d'emploi ; 50% des hémorragies ont été stoppées suite au traitement des suppositoires de misoprostol en 3^{ème} intention.

Ces suppositoires ont permis de faciliter l'administration rectale de misoprostol dans le cas d'HPP. Le nombre de cas ayant reçu cette médication est trop faible pour juger de l'efficacité de cette forme galénique, mais celle-ci pourrait être étudiée dans le cadre d'un nouveau projet comparant un traitement à base de suppositoire de misoprostol à une autre prostaglandine.

Une étude pharmacocinétique in vivo devrait également être effectuée pour comparer l'absorption du misoprostol provenant des comprimés seuls ou des suppositoires après administration rectale.