

Lettre d'experts No 38

Commission assurance de qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

Déclenchement de l'accouchement par Misoprostol

Auteurs : R. Zimmermann, G. Drack, I. Hösli, O. Irion, D. Surbek, P. Hohlfeld

Le Misoprostol montre une efficacité supérieure aux prostaglandines E2 tout en ayant un profil de risque comparable et un coût nettement inférieur à celles-ci. Ainsi, le Misoprostol est le médicament utilisé le plus fréquemment pour le déclenchement de l'accouchement. Malgré cela, son indication n'est pratiquement pas officiellement enregistrée en Europe, que ce soit pour le déclenchement de l'accouchement ou pour le traitement de l'atonie utérine. Son utilisation „off-label“ nécessite donc une indication médicale correcte, une information de la patiente et une surveillance étroite de la mère et l'enfant.

Le Misoprostol est un analogue synthétique de prostaglandine E1, admis en Suisse pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux à la dose de 800µg/jour. En raison de son puissant effet utéro-tonique, la notice comprend une contre-indication pour les femmes enceintes (1). Swissmedic a cependant reconnu son emploi en obstétrique depuis des années, puisque son emploi est admis par exemple comme inducteur de contractions lors d'interruptions de grossesse du 1er trimestre (notice concernant la Mifegyne®; (1)). En raison d'un bon rapport risques-bénéfices lors déclenchement du travail, de sa grande disponibilité et de la possibilité de le conserver à température ambiante, l'OMS l'a mis sur sa liste des médicaments essentiels (2). Le Misoprostol est également recommandé par la FIGO et l'ACOG pour diverses **indications** durant la grossesse et le post-partum (3-5).

Le Misoprostol a été comparé aux prostaglandines E2 dans de nombreuses études randomisées incluant plus de 30'000 patientes enceintes démontrant une efficacité supérieure (taux supérieur d'accouchement par voie basse et pourcentage plus faible de césariennes) (6). Contrairement aux prostaglandines E2, il n'a pas d'effet broncho-constricteur et peut être utilisé chez les patientes asthmatiques.

En matière d'effets secondaires, le Misoprostol induit un peu plus souvent des hypercinésies utérines et des modifications du CTG. Les effets secondaires graves, telles que ruptures utérines ou complications néonatales ne sont cependant pas plus fréquentes sauf s'il s'agit d'un status après Césarienne (risque de rupture utérine accru). En raison de la rareté de ces événements, cette constatation ne peut pas encore être considérée comme définitive (6,7).

Actuellement, ce qui pose problème est l'utilisation „off-label“ de ce médicament. A notre avis, le fait que son indication en obstétrique ne soit pas reconnue (à l'exception de quelques pays) malgré le très grand nombre d'études ayant montré son efficacité et sa sécurité, est dû à des raisons essentiellement émotionnelles (le médicament est aussi utilisé dans le cadre des interruptions de grossesse) et à des considérations économiques de la part du fabricant.

Le coût du Misoprostol ne représente que 1% du coût des prostaglandines E2. Il répond donc clairement aux principes de la LAMAL (adéquation, efficacité, économie): il est plus efficace, plus économique avec un profil de risque tout à fait comparable.

L'utilisation „off-label“ de médicaments n'est pas interdite en Suisse, mais implique une plus grande responsabilité du prescripteur et un devoir d'information encore plus détaillé (voir aussi les recommandations de la SSGO, lettre d'experts no 23) (9).

En Suisse, la SAPP (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft Perinatale Pharmakologie ou Swiss association of Perinatal Pharmacology) tente actuellement d'obtenir un élargissement des indications du Misoprostol à l'obstétrique.

Enfin, il faut rappeler que dans de rares cas des complications sévères peuvent survenir et pour la mère et pour l'enfant, quel que soit le médicament utilisé pour déclencher l'accouchement. L'utilisation d'utéro-

toniques dans cette indication ne doit donc s'envisager qu'après admission de la patiente en milieu hospitalier en prenant les mesures de surveillance et de précaution appropriées.

Afin de réduire le risque de complications sévères lors d'un déclenchement de l'accouchement par le Misoprostol, les points suivants doivent être respectés:

- Il doit y avoir une indication claire au priming ou au déclenchement.
- Lors d'administration de Misoprostol par voie vaginale, il faut se limiter initialement à des doses de 25µg espacées de 3-6h avec un maximum de 8 doses.
- Dans des situations particulières, l'application vaginale de Misoprostol peut également être utilisée à raison de 50µg toutes les 6h (maximum 6 doses), en sachant que l'hypercinésie utérine et les altérations du CTG seront un peu plus fréquentes.
- Un autre schéma éprouvé consiste à administrer par voie orale des doses de 20 à 40µg toutes les 2h avec un maximum de 12 doses (8,10).
- L'efficacité et les effets secondaires sont les mêmes, que l'administration se fasse par voie orale ou vaginale; certains auteurs préfèrent la voie orale (6,7).
- Une surveillance continue de la mère et de l'enfant en milieu hospitalier est obligatoire. L'établissement doit être en mesure d'effectuer une césarienne d'urgence dans un délai court en cas de besoin.
- Le Misoprostol est contre-indiqué en cas d'antécédent d'opération de l'utérus (césarienne, myomectomie par exemple). Une réserve est également émise pour l'utilisation de ce médicament chez des femmes ayant eu trois ou plus accouchements par voie basse à terme ou lors de grossesse multiples en raison du risque plus élevé de rupture utérine dans ces situations.
- Après l'échec d'un cycle complet de déclenchement de l'accouchement, la situation doit être réévaluée avec la patiente (utilisation d'une autre méthode de déclenchement, décision de césarienne, période de repos, etc.)
- La préparation de la médication à dose correcte doit être assurée par la pharmacie de l'hôpital ou par une autre pharmacie.

Littérature

1. Arzneimittelkompendium der Schweiz. Documed AG Basel, 2010.
2. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEB_unedited_16th_LIST.pdf, WHO Model list of essential medicines. 16th list, March 2009 (Unedited version – 30 April 2009).
3. Weeks A and Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. Int J Gynaecol Obstet, 2007. 99 Suppl 2: p. 156-9.
4. Elati A and Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. BJOG, 2009. 116 Suppl 1: p. 61-9.
5. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol, 2009. 114(2 Pt 1): p. 386-97.
6. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM and Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev, 2010. 10: p. CD000941.
7. Alfirevic Z and Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev, 2006: p. CD001338.
8. Weeks A et al. Misoprostol for induction of labor with a live fetus. Int J Gynaecol Obstet, 2007. 99 Suppl 2: p. S194-7.
9. Surbek, D.V. et al. « Off-label use » von Arzneimitteln in Gynäkologie und Geburtshilfe. Expertenbrief Nr. 23, SSGO, 2007 (Allemand et Français).
10. Dällenbach et al. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction : a randomized controlled trial, Am. J Obstet Gynecol, 2003 ;188 :162-7
11. Surbek, D.V., Bösiger H., Höhli I., Pavic N., Holzgreve W. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal Misoprostol and Prostaglandin E2 to induce labor. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 1018-23
12. Surbek, D.V. Misoprostol for labor induction in term pregnancy. Eur Clinics Obstet Gynaecol 2007 ; 3 : 25-9

Berne, le 01. Juin 2011
Traduction française Dr U. Stoll