

Avis d'experts No. 63 (remplace le No. 38)

Commission Assurance Qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

Déclenchement de l'accouchement par le misoprostol

Auteurs : D. Surbek, I. Hösli, O. Irion, R. Zimmermann, Y. Vial

Le misoprostol (un analogue de la prostaglandine E1) est utilisé depuis de nombreuses années pour le déclenchement de l'accouchement, sur la base d'un bon niveau de preuve révélé dans le cadre de diverses études. À l'inverse des prostaglandines E2, le misoprostol n'a toutefois pas encore été enregistré pour cette indication en Suisse, ni dans la plupart des pays d'Europe. Une préparation homologuée (Misodel®) a été commercialisée temporairement, mais la société pharmaceutique l'a retirée du marché après quelques années seulement pour des raisons économiques.* Étant donnée la disponibilité de médicaments à base de prostaglandine E2 (Propess®, Prostin® comprimés vaginaux), homologués spécialement pour le déclenchement du travail, l'utilisation off-label du misoprostol pour cette indication doit faire l'objet de précautions particulières: indication correcte, information sur l'usage off-label du produit et sur les options de traitement alternatives, surveillance étroite de la mère et de l'enfant en milieu hospitalier stationnaire.

Niveau de preuve

*Misodel® sera retiré du marché en Suisse en automne 2019, mais, selon Swissmedic, son utilisation sera autorisée jusqu'à la date de péremption en 2021.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1, homologué en Suisse pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux à la dose de 800µg/j par voie orale (Cytotec® cpr. à 200 µg, Arthrotec® en association au diclofénac). Conformément à la notice d'emballage son administration est contre-indiquée chez les femmes enceintes en raison de son puissant effet utérotonique (1). Swissmedic a toutefois reconnu son usage thérapeutique en obstétrique depuis de nombreuses années et donné l'aval pour l'administration de misoprostol dans le cadre d'interruptions de grossesse au 1^{er} trimestre notamment (notice d'emballage de Mifegyne® (1)). Désormais le misoprostol, MisoOne® comprimés à 400µg, est autorisé en Suisse pour l'indication d'interruption de grossesse jusqu'au 49^e jour d'aménorrhée.

lb

L'OMS a inclus le misoprostol dans la liste des médicaments essentiels (2) en raison de son profil d'action et d'effets indésirables favorable en obstétrique, de sa bonne conservation à température ambiante et de son faible coût, ce qui en fait un produit très accessible. Le misoprostol est également recommandé par la FIGO et par l'ACOG pour diverses indications pendant la grossesse et le post-partum (3-5).

la

De nombreuses études randomisées, incluant plus de 30'000 femmes enceintes, ont comparé le misoprostol à la prostaglandine E2 et révélé une efficacité du misoprostol légèrement supérieure (taux plus élevé d'accouchements par voie basse, taux de césariennes abaissé) (6). À l'inverse de la prostaglandine E2, le misoprostol n'entraîne pas de bronchoconstriction et peut donc être utilisé chez les patientes présentant de l'asthme.

la

la

Des effets indésirables tels que l'hypercinésie utérine, des modifications du CTG et la présence de liquide amniotique méconial se produisent un peu plus souvent sous misoprostol, sans influencer toutefois le mode d'accouchement ou l'issue néonatale. Des effets indésirables graves tels que la rupture utérine ou des complications néonatales ne sont toutefois pas plus fréquents, excepté en cas d'antécédent de césarienne (risque accru de rupture utérine sous misoprostol!) (12). Mais cette affirmation demeure encore provisoire en raison de la rareté de tels évènements (6,7).

lb

llb

Le 1.3.2018 Cytotec® a été retiré du marché en France (comme cela s'était déjà produit en Allemagne) en raison des préoccupations de la société pharmaceutique en matière de sécurité et des graves effets indésirables observés lors du déclenchement de l'accouchement dans le cadre de l'usage off-label (13). Simultanément Augusta® (misoprostol comprimés à 25 µg), un produit déjà autorisé dans les pays nordiques, a été homologué pour le déclenchement du travail par les autorités sanitaires françaises. L'autorisation réglementaire est cependant fortement limitée: le médicament doit être administré exclusivement par voie orale à raison de 25 µg toutes les 2 heures ou de 50 µg toutes les 4 heures (au maximum 200 µg par 24h), uniquement en milieu hospitalier, et seulement si d'autres méthodes de déclenchement ne sont pas disponibles (14). La forte restriction appliquée par la France est motivée par l'absence de preuve d'innocuité pour Augusta 25 µg (toutes les données cliniques proviennent de Cytotec ou d'autres préparations à base de misoprostol) par rapport aux produits à base de prostaglandine E2 homologués tels que Propess® et Prostin®, et par le manque de preuve pour la bioéquivalence avec Cytotec.

En principe il faut tenir compte de l'économicité lors de l'administration off-label de misoprostol, car les coûts (en fonction de la fabrication en pharmacie) sont généralement plus faibles que pour les préparations à base de prostaglandine E2 enregistrées. À cet égard, le misoprostol répond mieux au principe EAE de la LaMAL (efficacité -adéquation – economicité): il est légèrement plus efficace pour un profil de risque largement identique et une meilleure economicité.

Les usages off-label de médicaments sont autorisés en Suisse, mais ils impliquent une responsabilité accrue des médecins et un devoir d'information renforcé (consulter également les recommandations de la SSGO, avis d'experts No. 23) (9). En raison de la disponibilité en Suisse de préparations homologuées pour le déclenchement du travail, il est recommandé d'informer les patientes enceintes par écrit sur l'usage off-label et les alternatives possibles (préparations à base de prostaglandine E2 et sondes à ballonnet).

Rappelons enfin qu'indépendamment du médicament utilisé pour le déclenchement, dans de rares cas, des effets indésirables graves peuvent se produire pour la mère et l'enfant. Le recours à des médicaments stimulant les contractions doit par conséquent toujours se faire en milieu hospitalier stationnaire, avec les mesures de surveillance et de prudence correspondantes.

lb

Fabrication de comprimés ou de comprimés vaginaux à base de misoprostol: mentionnons à ce propos que le misoprostol est sensible à l'humidité et se dégrade lors du fractionnement des comprimés de Cytotec®. Il est donc vivement recommandé de réserver la fabrication de comprimés ou de comprimés vaginaux exclusivement aux pharmacies, qui doivent s'assurer de la teneur en principe actif et de la stabilité.

Il est recommandé de respecter les aspects essentiels suivants pour éviter la survenue de complications graves dans le cadre de déclenchements du travail par le misoprostol:

- **Présence d'une indication claire pour le déclenchement de l'accouchement, avec un col immature (score de Bishope ≤ 6).**
- **L'administration de misoprostol par voie vaginale doit respecter une dose initiale de 25 μg et peut être répétée à des intervalles de 3 à 6 heures (au maximum 8 doses). Dans des situations particulières le misoprostol peut être administré par voie vaginale à raison de 50 μg toutes les 6h (max. 6 doses), avec toutefois une fréquence accrue d'hypercinésies utérines et de modifications du CTG.**
- **L'administration de misoprostol par voie orale doit respecter une dose initiale située entre 20 à 50 μg toutes les 2 à 4 heures (au maximum 200-300 $\mu\text{g}/\text{j}$) (8, 10). Les modes d'administration par voie vaginale ou orale présentent des profils d'action et d'effets indésirables comparables; certains auteurs préfèrent la voie orale (6,7), d'autres la voie vaginale (15).**
- **L'administration concomitante de misoprostol et d'autres prostaglandines ou d'ocytocine n'est pas autorisée.**
- **Une surveillance stationnaire de la mère et de l'enfant dans un établissement hospitalier est obligatoire lors du déclenchement du travail par le misoprostol (tout comme pour la prostaglandine E2). La clinique doit pouvoir garantir la réalisation d'une césarienne d'urgence en cas de besoin, avec un court délai décision-naissance.**
- **Un antécédent d'intervention chirurgicale sur l'utérus telle qu'une césarienne etc. constitue une contre-indication absolue à l'emploi de misoprostol. La prudence est également recommandée chez les multipares après trois accouchements par voie basse ou plus à terme et en cas de grossesse gémellaire, en raison d'un risque accru de rupture.**
- **Si l'accouchement n'est pas entré en phase active après un cycle complet d'induction, la situation doit être évaluée individuellement avec la patiente et il convient d'envisager l'administration d'une autre préparation ou de recourir à une méthode alternative de déclenchement ou à une césarienne.**
- **La fabrication des préparations au dosage correct est du ressort d'une pharmacie. Un simple fractionnement de Cytotec® ne doit pas être entrepris sans contrôle pharmaceutique de la quantité de principe actif et de la stabilité.**
- **Il est recommandé de procéder à une information par écrit de l'usage off-label de misoprostol, ainsi que des méthodes de déclenchement alternatives (prostaglandine E2, sonde à ballonnet) (consulter également l'avis d'experts No. 23).**

En principe, il est actuellement recommandé d'offrir aux patientes une information écrite et exhaustive sur le déclenchement du travail, ses avantages et ses risques (y compris la rupture utérine), quelle que soit la méthode envisagée.

Date: 31 juillet 2019

Bibliographie

1. Compendium Suisse des médicaments. Documed AG Bâle, 2010.
2. OMS Liste des médicaments essentiels. 16^e liste, mars 2009 (version non publiée – 30 avril 2009).
3. Weeks A and Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007. 99 Suppl 2: p. S156-9.
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. et al. "Off-label use" des médicaments en gynécologie et obstétrique. Avis d'experts No. 23, Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique, 2007
10. Dällenbach et al: Oral misoprostol baginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial, *Am J Obstet Gynecol*, 2003;188:162-7
11. Surbek D.V., Bösigger H., Hösli 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
13. Casassus B. Misoprostol drug to be withdrawn from French market. *Lancet* 2017; published online Nov 16. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32908-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32908-2).
14. Haute Autorité de Santé Française, avril 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-03/angusta_summary_ct168291.pdf
15. Handal-Orefice RC et al. Oral or Vaginal Misoprostol for Labor Induction and Cesarean Delivery Risk. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 10–6

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	
IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	C On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive
	<input checked="" type="checkbox"/>

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Bibliographie: disponible auprès des auteurs

Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs:

Daniel Surbek: Conférences et Advisory Board Ferring
Irene Hösli: Conférences et Advisory Board Ferring
Olivier Irion: aucun
Roland Zimmermann: aucun
Yvan Vial: aucun

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.