

Avis d'experts No. 49 (remplace le No. 38)

Commission Assurance Qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

Déclenchement de l'accouchement par Misodel® et Misoprostol (off-label)

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

La substance active misoprostol est utilisée depuis 20 ans pour le déclenchement de l'accouchement dans le cadre d'une utilisation « off-label ». Misodel®, une nouvelle préparation à base de misoprostol, a été homologué récemment par SWISSMEDIC pour le déclenchement du travail. Le but du présent avis d'experts est de formuler des recommandations en soutien à l'utilisation de Misodel pour le déclenchement du travail.

Niveau de l'évidence

Misoprostol pour le déclenchement de l'accouchement

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). En raison de son puissant effet utérotonique, la notice comprend une contre-indication pour les femmes enceintes (1). Ce médicament est utilisé depuis de nombreuses années en obstétrique dans le cadre d'une utilisation « off-label » pour le déclenchement de l'accouchement, car de nombreuses études cliniques randomisées ainsi que des méta-analyses ont démontré une efficacité supérieure par rapport à la dinoprostone (prostaglandine E2) pour un profil de risques comparable. L'OMS a inclus le misoprostol dans la liste des médicaments essentiels en raison de son profil d'action et d'effets indésirables favorable en obstétrique, d'une bonne biodisponibilité et de sa conservation à température ambiante (2). Le misoprostol est également recommandé par la FIGO et par l'ACOG pour diverses indications pendant la grossesse et le postpartum (3-5). En comparaison avec la dinoprostone, des effets indésirables tels que l'hypercinésie utérine, des modifications du CTG et du liquide amniotique méconial se produisent un peu plus souvent sous misoprostol. 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) (12). Mais cette affirmation est encore provisoire en raison de la rareté de tels évènements (6,7).

la

la

la

la/lb

Étant donné que seule une fraction de la dose de misoprostol contenue dans un comprimé de Cytotec est nécessaire pour le déclenchement du travail, les pharmacies hospitalières mais aussi les services d'obstétrique eux-mêmes recourent à diverses méthodes telles que le concassage, la dissolution ou autres pour fabriquer des préparations de misoprostol à partir des comprimés originaux de Cytotec pour une administration vaginale, orale ou sublinguale. Il n'existe aucune méthode de fabrication standardisée. Le misoprostol est extrêmement sensible à l'humidité. Du fait de la destruction du comprimé original, la stabilité de la substance active n'est plus garantie. La teneur exacte en principe actif des préparations n'est généralement pas vérifiée et la pharmacocinétique (notamment la biodisponibilité) n'est ainsi pas connue. **Cette utilisation « off-label » du misoprostol devient d'autant plus problématique qu'il existe depuis peu une préparation à base de misoprostol homologuée, Misodel®, pour une utilisation en présence d'un col immature.**

IV

Misodel® : un nouveau dispositif vaginal à base de misoprostol

Misodel®, une nouvelle préparation à base de misoprostol, a été introduit sur le marché suisse (ainsi que dans de nombreux pays au monde) en octobre 2014 ; ce produit, homologué par Swissmedic, a été développé spécialement pour le déclenchement du travail. Il s'agit d'un dispositif de diffusion vaginal à libération lente de la substance active, dont la forme galénique est la même que pour le médicament Propess® (dinoprostone), déjà utilisé depuis de nombreuses années pour le déclenchement de l'accouchement. Le Misodel® contient 200 µg de misoprostol qui est libéré lentement (« slow-release ») à raison de 7 µg/h en moyenne. La concentration plasmatique maximale de misoprostol est atteinte après environ 7 heures. Après une insertion unique de Misodel® dans le vagin, le dispositif est retiré au plus tard après 24 heures.

Différences cliniques entre Misodel, Propess et Misoprostol vaginal

Une vaste étude comparative en double aveugle, randomisée, menée sur plus de 1200 patientes, a montré une efficacité supérieure de Misodel par rapport à Propess et un délai significativement plus court jusqu'à l'accouchement par voie basse. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant le taux de césariennes et d'accouchements vaginaux assistés. Le taux d'hypercinésies utérines et de liquide amniotique méconial était plus élevé sous Misodel. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'issue néonatale et maternelle. (13)

lb

Une étude comparative menée auprès de 400 patientes en Suisse sur l'utilisation de Misodel et de misoprostol par voie vaginale (35 mcg/4 heures) pour le déclenchement du travail est parvenue à des résultats similaires. Chez les patientes déclenchées par Misodel, le délai jusqu'à l'accouchement a été significativement plus court avec simultanément un taux d'hypercinésies utérines plus élevé. Aucun facteur prédictif de l'hypercinésie utérine n'a pu être mis en évidence. Aucune différence n'a été observée concernant le taux de césariennes et d'accouchements vaginaux assistés, et l'issue néonatale était identique également. (14) Une analyse rétrospective auprès de 200 patientes ayant reçu Misodel ou du misoprostol administré par voie orale (25-50 ug) a également confirmé un délai plus court entre le déclenchement et la naissance sous Misodel, mais également un taux d'hypercinésies utérines quatre fois plus élevé. (Abstract Redling)

lla

Ces études révèlent que Misodel est un médicament très efficace pour le déclenchement du travail, mais qu'une plus

lb/lla

grande prudence s'impose en raison d'hypercinésies utérines plus fréquentes. Swissmedic a réagi en avril 2016 déjà à ces faits par un communiqué dans lequel il attire l'attention sur la fréquence accrue d'hypercinésies utérines :

<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/03341/index.html?lang=de>.

Il est recommandé de prêter attention à ce communiqué ainsi qu'aux contre-indications à l'emploi de Misodel, et de n'utiliser ce produit que si le fœtus est en bonne santé (CTG normal, pas de retard de croissance intra-utérin). De plus le score de Bishop doit être déterminé systématiquement avant le déclenchement et Misodel ne doit être utilisé que si le score de Bishop est immature (score 0 – 4).

Il est important de tenir compte de la différence dans la demi-vie d'élimination. Celle-ci est de 30 à 40 minutes pour Misodel, contre seulement 3 minutes environ pour Propess. Cela signifie que Misodel doit être retiré précocement pour éviter une hypercinésie utérine.

Critères pour retirer Misodel®

Misodel doit être retiré dans les situations suivantes :

- Début de l'accouchement / démarrage de la phase active du travail (à partir d'une dilatation cervicale de 4 cm)
- Contractions utérines régulières et douloureuses (même si la dilatation cervicale est inférieure à 4 cm)
- Contractions utérines excessives et persistantes
- Hypercinésie utérine (plus de 5 contractions en 10 minutes durant 3 périodes consécutives de 10 minutes)
- Altérations de la fréquence cardiaque fœtale

Méthodes alternatives pour le déclenchement du travail

D'une manière générale, d'autres méthodes sont disponibles pour le déclenchement du travail. Parmi celles-ci on compte notamment : perfusion de Syntocinon® et amniotomie, sonde à ballonnet (par ex. ballonnet de Cook®), autres prostaglandines (Propess® dispositif de diffusion vaginal, Prostin® ovules vaginaux). Le choix de la méthode dépend de la situation clinique et de la préférence de l'utilisateur.

Récapitulatif des recommandations concernant l'utilisation de Misodel® et d'autres préparations à base de misoprostol

- **Misodel est un nouveau médicament homologué par Swissmedic pour le déclenchement du travail. Il est plus efficace que les préparations à base de dinoprostone et peut ainsi être utilisé pour des indications telles que la grossesse prolongée, la rupture prématurée des membranes, le diabète gestationnel, l'hypertension / la prééclampsie (sans retard de croissance intra-utérin) à titre de prostaglandine de premier choix.** lb
- **Lors du choix du médicament pour le déclenchement du travail, il faut savoir que, comparé à Propess® (dinoprostone) et au misoprostol intravaginal (off-label), Misodel® est plus efficace tout en augmentant la fréquence des hypercinésies utérines. En conséquence Misodel doit être utilisé uniquement après 36 0/7 SA sur un score de Bishop immature (0 – 4) chez un fœtus en bon état de santé. En présence d'un score de Bishop ≥ 5 et en cas d'atteinte fœtale (notamment retard de croissance intra-utérin, « small for gestational age », prématurité et grossesse gémellaire), le recours à Misodel® n'est actuellement pas recommandé, respectivement contre-indiqué. Lorsque Misodel® n'est pas indiqué, des préparations à base de dinoprostone (Propess® dispositif de diffusion vaginal, éventuellement Prostin® comprimés vaginaux), une sonde à ballonnet ou, si le score de Bishop est mature, une perfusion d'ocytocine et amniotomie sont recommandés pour le déclenchement du travail.** lb / IIa
- **Lors de l'utilisation de Misodel, la surveillance fœtale doit respecter les recommandations habituelles (par ex. NICE guidelines, ACOG guidelines, SCOG guidelines) pour le déclenchement du travail par prostaglandines (cf. réf. 15-19). À la survenue d'une hypercinésie utérine il est recommandé de procéder à une surveillance fœtale par CTG continu.** III
- **Le Misodel® est contre-indiqué s'il existe un antécédent de césarienne en raison du risque accru de rupture utérine. Dans cette situation la sonde à ballonnet (par ex. sonde de Foley ou ballonnet de Cook) ou la perfusion d'ocytocine avec amniotomie entraînent le plus faible risque de rupture utérine. En comparaison, l'utilisation de dinoprostone est également associée à un** lb

<p>risque accru de rupture utérine. Si la dinoprostone (Propess® ou Prostin®) devait malgré tout être utilisée, des mesures de sécurité supplémentaires et une information préalable de la patiente sur le risque accru de rupture utérine comparé à d'autres méthodes et sur l'emploi off-label du médicament sont fortement recommandées.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En principe il est conseillé d'obtenir un consentement écrit de la patiente pour tout déclenchement du travail (indépendamment de la méthode utilisée) concernant la procédure, ses avantages et ses risques (y compris la rupture utérine). La SSGO a élaboré son propre protocole d'information, celui-ci peut être téléchargé sur le site Internet. • D'autres préparations à base de misoprostol, non homologuées pour cette indication, ne sont plus recommandées pour le déclenchement du travail avec un fœtus vivant et un col immature. Les professionnels désirant malgré tout utiliser le misoprostol off-label doivent s'assurer que la préparation dispose de la stabilité requise et que la patiente a été rigoureusement informée au préalable sur l'utilisation off-label et sur les alternatives disponibles homologuées (y compris Misodel) (voir aussi l'avis d'experts No. 23). • Rappelons qu'indépendamment du médicament utilisé pour le déclenchement du travail, 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 avec une hospitalisation dans un établissement permettant une césarienne d'urgence à toute heure et avec les mesures de surveillance et de prudence correspondantes. 	IIa / IIb
	Ia / Ib

Date : 5 avril 2017

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt <input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Bibliographie

1. Compendium Suisse des Médicaments. Documed AG Basel, 2010.
2. 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. 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" von Arzneimitteln in Gynäkologie und Geburtshilfe. Expertenbrief Nr. 23, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2007
10. Dällenbach et al: Oral misoprostol vaginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial, Am J Obstet Gynecol, 2003;188:162-7
11. Surbek D.V., Bösiger H., Hösl 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. Wing DA et al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery. Obstet Gynecol 2013; 122: 201-9
14. Bolla D, Weissleder S, Radan A, Gasparri M, Raio L, Mueller M, Surbek D. Efficacy and safety of misoprostol vaginal insert compared to misoprostol vaginal tablets for induction of labor (submitted for publication)
15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Induction of labour. NICE clinical guideline 70. 2008 (online access)
16. SOGC Clinical Practice Guideline. Induction of Labour. J Obstet Gynaecol Can 2013; 35 (9): S1-18
17. DGGG Leitlinie. Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie. AWMF Leitlinien-Register 015 / 031, 2008 (online access), zur Zeit in Überprüfung
18. ACOG Practice Bulletin. Induction of Labor. Obstet Gynecol 2009; 114 (2) 386-97
19. Wing D et al. Techniques for ripening the unfavorable cervix prior to induction. UpToDate update January 5th 2017 (online access).

Déclaration de conflits d'intérêts des auteurs en rapport avec cet avis d'experts

- D. Surbek: Honoraires d'intervenant, subvention sans restriction pour étude proposée par des chercheurs (Ferring)
I. Hösl: Honoraires d'intervenant, subvention sans restriction pour étude proposée par des chercheurs (Ferring)
O. Irion: Aucun
R. Zimmermann: Aucun
Y. 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.