

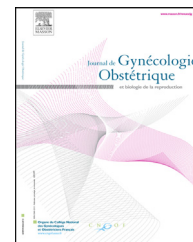


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



USAGE HORS AMM : LE CYTOTEC

# État des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF (texte court)



*Status and expertise of off-label use of misoprostol in obstetrics and gynecology in France: Study by CNGOF (short text)*

H. Marret<sup>a,\*</sup>, E. Simon<sup>b</sup>, G. Beucher<sup>c</sup>, M. Dreyfus<sup>c</sup>,  
A. Gaudineau<sup>d</sup>, C. Vayssière<sup>e,f</sup>, M. Lesavre<sup>g</sup>, M. Pluchon<sup>h</sup>,  
N. Winer<sup>i</sup>, H. Fernandez<sup>g</sup>, J. Aubert<sup>j,k</sup>, T. Bejan-Angoulvant<sup>j,k</sup>,  
A.-P. Jonville-Bera<sup>j,k</sup>, É. Clouqueur<sup>l</sup>, V. Houfflin-Debarge<sup>l</sup>,  
A. Garrigue<sup>m</sup>, F. Pierre<sup>m</sup>, CNGOF<sup>n</sup>

<sup>a</sup> Pôle de gynécologie-obstétrique, médecine fœtale, médecine et biologie de la reproduction, hôpital Bretonneau, CHU de Tours / faculté de médecine de Tours—François-Rabelais, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 1, France

<sup>b</sup> UMR Inserm U 930, université François-Rabelais, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

<sup>c</sup> Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex 9, France

<sup>d</sup> Département de gynécologie-obstétrique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

<sup>e</sup> UMR 1027 — « épidémiologie périnatale, handicap de l'enfant, santé des adolescents », Inserm, 31000 Toulouse, France

<sup>f</sup> Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Paule-de-Viguière, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

<sup>g</sup> Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Bicêtre, 78, avenue du Général-Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>h</sup> Service de gynécologie-obstétrique, CHU Augustin-Morvan, 2, avenue Foch, 29609 Brest cedex, France

<sup>i</sup> Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex, France

<sup>j</sup> Service de pharmacologie clinique, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex, France

<sup>k</sup> Centre régional de pharmacovigilance, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [marret@med.univ-tours.fr](mailto:marret@med.univ-tours.fr) (H. Marret).

<sup>l</sup> Pôle femme–mère–nouveau-né, clinique d'obstétrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille, France

<sup>m</sup> Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France

<sup>n</sup> 91, boulevard de Sébastopol, 75002 Paris, France

Disponible sur Internet le 14 janvier 2014

## MOTS CLÉS

Misoprostol ;  
IVG ;  
Fausse couche ;  
IMG ;  
Hystérocopie ;  
DIU ;  
Hémorragie de la  
délivrance ;  
Déclenchement du  
travail

**Résumé** Le Gymiso® est la spécialité de misoprostol qui, dosé à 200 µg par comprimé, a l'AMM en obstétrique. Il est indiqué dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association séquentielle à la mifépristone, au plus tard au 49<sup>e</sup> jour d'aménorrhée et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre. La posologie est de 400 µg en une prise par voie orale. Cependant, de très nombreux essais cliniques ont évalué son efficacité dans d'autres indications gynéco-obstétricales et selon d'autres modalités d'administration. L'analyse de ces essais a permis de retenir certaines situations pour lesquelles le misoprostol est une alternative nécessaire, ou possible, pouvant être proposée à la patiente car raisonnable (*evidence-based medicine*) en termes d'efficacité, de bénéfice–risque, de tolérance et de satisfaction des patientes malgré une prescription hors AMM. Ainsi, les voies vaginale et sublinguale sont plus efficaces que la voie orale pour la dilatation du col au premier trimestre. Le misoprostol par voie vaginale à la dose de 800 µg, éventuellement renouvelé au bout de 24 ou 48 heures, est une alternative possible pour l'évacuation des grossesses arrêtées. En revanche, il n'a pas été démontré de bénéfice au misoprostol pour l'évacuation d'une fausse couche incomplète autre que pour la dilatation du col avant l'aspiration. Le schéma thérapeutique associant mifépristone 200 mg par voie orale suivi 24–48 heures après d'une dose de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, sublinguale ou buccale (éventuellement complétée d'une dose de 400 µg après 3–4 heures) est une alternative moins efficace mais moins agressive à l'aspiration pour les IVG ou IMG du premier trimestre ; cette alternative est moins efficace à l'âge gestationnel augmentant. Au deuxième trimestre, précédé d'une posologie de mifépristone d'au moins 200 mg et après un délai de 24–48 heures, le misoprostol par voie vaginale à la dose de 800–2400 µg/24 h est une alternative à la chirurgie, au sulprostone et au géméprost. Il y a peu de données au troisième trimestre. Le misoprostol par voie vaginale à la dose de 25 µg toutes les 3 à 6 heures sur col défavorable et utérus sain est une alternative aux PGE2 pour la maturation cervicale à terme sur fœtus vivant. Lorsque l'ocytocine n'est pas disponible, le misoprostol peut être utilisé après la naissance de l'enfant, pour la prévention de l'hémorragie du post-partum (HPP), à une dose unique de 600 µg par voie sublinguale et pour le traitement de l'HPP à la posologie de 800 µg. Afin de favoriser la dilatation du col, l'administration de misoprostol avant une procédure d'hystérocopie diagnostique ou opératoire présente un bénéfice chez la patiente avant la ménopause qui ne semble pas exister après la ménopause. Néanmoins, compte tenu des effets secondaires du misoprostol il semble que le recours à ce traitement ne soit pas indiqué en première intention et devrait être réservé aux cas supposés difficiles. Il n'y a pas de bénéfice à utiliser le misoprostol pour la pose ou le retrait des dispositifs intra-utérins utilisés en Europe, quelle que soit la parité.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Pharmacologie générale

Le Gymiso® est la spécialité de misoprostol qui a l'AMM en gynécologie-obstétrique. Il est dosé à 200 µg par comprimé, est indiqué dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49<sup>e</sup> jour d'aménorrhée et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre (< 14 SA). La posologie est de 400 µg, soit 2 comprimés en une prise par voie orale 3–4 h avant l'aspiration.

Le misoprostol, que ce soit le Cytotec® ou le Gymiso®, analogue de la PGE1, a une action antisécrétoire et cytoprotectrice. Il entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. D'autres analogues de la prostaglandine E1 sont

utilisés en thérapeutique : le géméprost (Cervagème®) en gynécologie-obstétrique, et l'alprostadil en pédiatrie (Prostine VR®) et en urologie (Caverject®).

Les caractéristiques pharmacocinétiques du misoprostol sont très différentes en fonction de la voie d'administration : orale (le comprimé est avalé), buccale ou transjugale (le comprimé est laissé fondre au contact de la joue), sublinguale (le comprimé est laissé fondre sous la langue), vaginale ou rectale. Cependant, en l'absence de données sur la concentration plasmatique de misoprostol à partir de laquelle apparaît l'effet clinique, il est difficile de conclure à partir des seules études pharmacocinétiques sur la supériorité de l'effet clinique d'une voie administration.

Il faut tenir compte des accidents de type sepsis à *Clostridium sordellii*, survenus avec la voie vaginale. Mais ce type de complication est également rapporté avec

d'autre produit et, compte tenu de sa rareté, il est difficile de mettre en évidence un lien de cause à effet.

L'administration par voie vaginale en prise unique permet de diminuer le pic plasmatique tout en augmentant la biodisponibilité et en maintenant une concentration efficace plus longtemps. Cependant, les concentrations obtenues sont plus variables que par voie orale, car fonction de la quantité et du pH des sécrétions vaginales, de l'existence d'un saignement et de la dissolution du comprimé. En revanche, l'administration par voie sublinguale en prise unique conduit à un pic plasmatique très élevé et majore la biodisponibilité, ce qui permet une action rapide, mais se traduit par une moins bonne tolérance. La voie buccale entraîne un pic plasmatique plus faible mais ne semble pas permettre d'augmenter la biodisponibilité. Enfin, il est difficile de conclure pour la voie rectale, les données concernant la biodisponibilité étant discordantes.

En ce qui concerne le risque tératogène au premier trimestre de la grossesse, si le misoprostol augmente fortement le risque de certaines malformations rares, il n'augmente que modérément le risque global de malformation majeure (*odd ratio* : 3,9). En prenant en compte les données disponibles, le risque malformatif spécifique (syndrome de Moebius, anomalies craniofaciales et des membres) chez une femme exposée au cours des trois premiers mois de sa grossesse peut être estimé à environ 4%. Chez une patiente exposée au misoprostol au premier trimestre, quelles que soient la dose et la durée du traitement, il est possible d'autoriser la poursuite de la grossesse, mais il est nécessaire de proposer une échographie morphologique orientée sur le massif facial, les membres et le système nerveux central par un échographe en lien avec un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

## Premier trimestre de la grossesse

### Dilatation du col avant geste chirurgical (aspiration)

La préparation cervicale préalable à une évacuation chirurgicale du contenu utérin au premier trimestre de la grossesse est efficace pour faciliter la dilatation cervicale, diminuer la durée opératoire et le risque de rétention utérine secondaire (NP1).

Comparée à la voie orale qui a l'AMM, le misoprostol à la dose de 400 µg administré par voie vaginale ou sublinguale respectivement 3 et 2 heures avant la procédure est plus efficace pour faciliter la dilatation cervicale, diminuer la durée opératoire et le risque de rétention utérine secondaire (NP1) avec une meilleure tolérance. La voie sublinguale a une efficacité supérieure à la voie vaginale mais une moins bonne tolérance (NP2).

La mifépristone (200 mg par voie orale 24 heures avant la procédure) ou les dilateurs osmotiques ont l'AMM dans cette indication. Mis en place la veille de la procédure, ils sont des alternatives au misoprostol supérieures pour la mifépristone et équivalentes pour les lamineurs ou Dilapan® en termes d'efficacité et de tolérance (NP2). Le misoprostol semble toutefois présenter un avantage pratique sur le plan de l'organisation des soins, en raison de son administration deux à trois heures avant l'intervention, facilitant ainsi la

réalisation ambulatoire en un temps de la procédure (avis du groupe de travail).

Pour la préparation cervicale avant un geste endométrin au premier trimestre de la grossesse, l'utilisation du misoprostol à la dose de 400 µg administré par voie vaginale 3 heures avant la procédure apporte un bénéfice en efficacité (dilatation cervicale, durée opératoire et risque de rétention utérine) et en tolérance comparé à la voie orale (NP1).

La voie sublinguale 2 heures avant la procédure apporte un bénéfice comparé à la voie orale en efficacité avec une tolérance moins bonne que la voie vaginale (NP2).

## Grossesse arrêtée

La grossesse arrêtée se définit par un embryon de plus de 5 mm sans activité cardiaque ou un sac gestationnel sans évolutivité à plus de 5 jours d'intervalle. L'expectative en cas de grossesse arrêtée n'est pas recommandée en raison du risque élevé d'absence d'expulsion spontanée nécessitant un traitement chirurgical non programmé (NP1).

Le traitement chirurgical par aspiration d'une grossesse arrêtée, réalisée au bloc opératoire et sous anesthésie, est plus efficace que le traitement médical par le misoprostol (NP1). Les risques de complications à court terme, traumatiques, hémorragiques et infectieuses, sont très rares et comparables entre les deux techniques (NP1). Les risques de complications tardives liés aux synéchies utérines sont surtout à craindre en cas de curetages répétés ou de contexte septique. Il existe également plus de risques d'infertilité secondaire, de fausses couches à répétition et, en cas de grossesse évolutive, d'accouchements prématurés et de placenta prævia ou accreta (NP3).

Il ressort de la littérature que le misoprostol administré par voie vaginale à la dose de 800 µg, éventuellement renouvelée au bout de 24 ou 48 heures, semble être le meilleur protocole médical en cas de grossesse arrêtée en termes d'efficacité (taux de succès le plus souvent supérieur à 80 %) (NP1). L'administration sublinguale d'une dose de 600 µg renouvelée une à deux fois toutes les trois heures peut être une alternative (NP2). En raison d'un taux de succès augmentant proportionnellement à la durée de l'expectative après la prise de misoprostol et sans majoration des complications, il semble raisonnable de respecter un certain délai (sans limite définissable et selon le choix de la patiente) avant d'envisager une autre alternative thérapeutique en cas de persistance du sac gestationnel (NP3).

Le traitement médical par le misoprostol en cas de grossesse arrêtée est responsable de saignements plus prolongés et de douleurs plus fréquentes que le traitement chirurgical (NP1). Le risque d'une hospitalisation non programmée est également plus élevé (NP2). Le recours à une consultation en urgence, le degré de satisfaction des patientes et le retentissement sur la fertilité ultérieure sont comparables entre les deux techniques (NP2).

Le traitement médical par le misoprostol permet de réduire les coûts de la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre en diminuant les hospitalisations et les actes d'anesthésie et de chirurgie (NP2). Cette réduction des coûts est d'autant plus importante que le taux de succès de la méthode médicale est élevé.

Devant une grossesse arrêtée avec certitude, le misoprostol par voie vaginale à la dose de 800 µg, éventuellement renouvelée au bout de 24 ou 48 heures, est une alternative hors AMM envisageable à l'aspiration ou à l'expectative.

### Fausse couche incomplète

Une attitude d'expectative en cas de FCS incomplète permet d'obtenir une évacuation complète de l'utérus dans plus de 75 % des cas sans augmentation des risques de complications hémorragiques et infectieux (NP1). Il n'y a pas, à ce jour, de critères échographiques de rétention utérine validés (NP2).

Le traitement chirurgical en cas de FCS permet des taux d'évacuation complète élevés (97–98 %) pour des risques de complications hémorragiques et infectieuses faibles (moins de 5 %) (NP1). Il permet également de réduire les risques de consultations et de traitement chirurgical non programmés par rapport aux autres alternatives (NP1). L'aspiration chirurgicale doit être préférée au curetage (NP2).

Le traitement médical par le misoprostol n'améliore pas le taux d'évacuation utérine complète à deux semaines en cas de FCS incomplète par rapport à une simple expectative et ne réduit pas les risques de complications hémorragiques et infectieuses (NP2). Il permet de réduire les risques traumatiques opératoires par rapport au traitement chirurgical mais augmente les risques de chirurgie complémentaire non programmée (NP1).

Devant une fausse couche incomplète le misoprostol n'a pas de bénéfice comparé à l'expectative ou à l'aspiration utérine.

### Interruptions médicales et volontaires de grossesse évolutive (IVG et IMG)

L'aspiration chirurgicale est une technique fiable en termes d'efficacité et d'innocuité en cas d'interruption de grossesse au premier trimestre de grossesse (NP1).

En fonction des techniques médicale et chirurgicale, les taux de succès demeurent élevés (respectivement supérieurs à 95 et 98 %), dépendant de l'âge gestationnel (inférieur ou supérieur à 7 SA). Les risques de complications sont très rares (opératoires et infectieux), avec toutefois une durée de saignements plus longue et des douleurs plus fréquentes en cas de traitement médical (NP2). Il existe peu de données comparatives entre traitement médical et chirurgical. Sur le plan médico-économique, l'interruption

chirurgicale apparaît comme plus coûteuse car requérant plus de moyens humains et matériels et des arrêts de travail significativement plus longs (NP3).

Il n'y a pas d'alternative médicale au misoprostol, le géméprost seul prostaglandine utilisée dans cette indication s'est montré moins efficace.

À la condition d'administrer des doses de misoprostol suffisantes par voie vaginale (800 µg), la dose de 200 mg de mifépristone peut être utilisée dans la majorité des cas et un délai d'administration entre mifépristone et misoprostol, compris entre 24 et 48 heures, est suffisant en termes d'efficacité au moins jusqu'à 9 SA (NP1). En cas d'administration orale, il semble préférable de respecter la dose de 600 mg de mifépristone et un délai de 36 à 48 heures pour ne pas altérer l'efficacité (NP2). La voie sublinguale n'a été évaluée qu'associée à 200 mg de mifépristone.

Dans le cadre de son AMM, le misoprostol peut être donné par voie orale à la dose de 400 µg, mais compte tenu du taux d'échec plus élevé, il est recommandé de réserver cette posologie aux avortements précoces (moins de 49 jours d'aménorrhée). Renouveler éventuellement la dose au bout de 3 heures diminue le taux de grossesse évolutive persistante (NP2).

En cas d'interruption de grossesse comprise entre 7 et 9 SA, le traitement médical associant mifépristone et misoprostol offre une efficacité et une tolérance satisfaisantes (taux d'expulsions et de grossesses évolutives respectivement supérieurs à 95 % et inférieures à 1 %) à la condition d'un schéma thérapeutique associant mifépristone 200 mg par voie orale suivi 24–48 heures après d'une dose de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, sublinguale ou buccale, éventuellement complété d'une dose de 400 µg au bout de 3–4 heures (NP1). Les administrations par voie sublinguale et buccale (préjugale) ont la même efficacité que la voie vaginale mais sont moins bien tolérées sur le plan digestif (NP1). Elles semblent cependant être mieux acceptées par les femmes (NP2). La dose de 400 µg administrée par voie buccale permettrait de diminuer les effets indésirables sans perte d'efficacité jusqu'à 9 SA (NP2).

Au-delà de 9 SA, aucun médicament ne possède l'AMM en France dans l'indication d'interruption de grossesse.

Pour un âge gestationnel compris entre 9 et 12 SA, le traitement médical associé à la mifépristone utilisant des doses répétées de misoprostol toutes les 3 à 6 heures administrées par voie vaginale ou sublinguale semble être une alternative au traitement chirurgical (taux de succès voisin de 95 %). Il est néanmoins responsable de plus de douleurs, de troubles digestifs et de saignements (NP3). Le taux de succès de la méthode médicamenteuse et le délai d'expulsion semblent être corrélés négativement à l'âge gestationnel (NP4).

L'interruption médicale de grossesse au premier trimestre par technique chirurgicale est plus efficace que le traitement médical (NP2). Ce dernier peut toutefois être proposé comme une alternative efficace et sûre (NP1). Il a l'avantage de permettre un examen foetopathologique (avis d'experts).

Devant une interruption de grossesse après 49 jours et avant 14 SA, l'aspiration est la technique la plus

efficace. Seule la technique médicale permet la réalisation d'un examen fœtopathologique si besoin. De ce fait et en cas d'utilisation du misoprostol, le schéma thérapeutique associant mifépristone 200 mg par voie orale suivi 24–48 heures après d'une dose de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, sublinguale ou buccale, éventuellement complétée d'une dose de 400 µg au bout de 3–4 heures, est plus efficace que la voie orale (NP1). L'efficacité diminue avec l'augmentation de l'âge gestationnel.

## Interruption médicale de grossesse et mort in utero aux deuxième et troisième trimestres

### Efficacité du misoprostol

Le misoprostol est efficace pour le déclenchement du travail des patientes présentant une mort in utero ou souhaitant réaliser une interruption de la grossesse aux deuxième et troisième trimestres. La voie vaginale réduit le délai induction-expulsion (DIE) et le taux de patientes n'ayant pas accouché dans les 24 premières heures du déclenchement par rapport à la voie orale sans augmentation des effets secondaires (NP1). Néanmoins, malgré une efficacité moindre, la voie orale est préférée par les patientes dans certaines études (NP4). Elle est donc une alternative possible si la patiente le souhaite. La voie sublinguale semble intéressante (raccourcissement du DIE et augmentation du nombre de patientes ayant accouché dans les 24 premières heures) mais les données sont peu nombreuses (NP2). L'utilisation de doses modérées mais parfois répétées (800–2400 µg/jour) en prises espacées de 3 à 6 heures semble présenter le meilleur compromis efficacité–tolérance mais il n'est pas possible de recommander un schéma d'administration précis. L'utilisation d'utérotoniques comporte un risque de rupture utérine qui a été évalué par des études rétrospectives entre 0,04 et 0,2 % sur utérus sain et entre 0,28 et 3,8 % sur utérus cicatriciel. En ce qui concerne l'utilisation du misoprostol pour les MIU et les IMG au deuxième et au troisième trimestres de la grossesse, les ruptures utérines rapportées dans les différentes études sont survenues soit dans le cas d'administration de doses moyennes à élevées de misoprostol (à partir de 200 µg/3 heures) soit en cas d'administration successive de misoprostol et d'ocytocine. Les situations à risque semblent être une dose cumulée élevée et/ou l'association de plusieurs utérotoniques. Pour ces déclenchements difficiles, il est souhaitable de s'assurer de l'absence d'obstacle mécanique à l'expulsion avant de poursuivre l'administration des utérotoniques et de respecter un délai d'au moins 3 heures entre l'administration des prostaglandines et d'autres utérotoniques tels que l'ocytocine. Le risque de rupture utérine en cas d'utérus cicatriciel justifie l'utilisation des doses minimales efficaces. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 100 µg par prise (NP2). Il semble encore plus important chez ces patientes d'optimiser la préparation cervicale par l'administration de mifépristone (Mifegyne®) 36 à 48 heures avant le début du déclenchement et

éventuellement l'utilisation de laminaires afin de permettre un accès plus rapide à la poche des eaux. Enfin, les autres techniques permettant d'induire le travail chez ces patientes sont soit mal évaluées (ballon transcervical), soit plus délétères pour l'avenir obstétrical de celles-ci (césarienne à des termes très précoces avec hystérotomie corporeale).

### Comparaison aux autres molécules

Les prostaglandines sont la classe pharmacologique recommandée pour les IMG au deuxième et au troisième trimestres de grossesse.

Que ce soit pour des questions de satisfaction des patientes, de simplicité d'utilisation, de conservation et d'efficacité, les études sur le misoprostol en pratique courante ont mis fin à l'utilisation des prostaglandines F2 alpha intra-amniotiques dans les interruptions médicales de grossesse.

La sulprostone (Nalador®) a cette indication, mais ses effets secondaires et ses contre-indications limitent son utilisation en première intention. Le géméprost (Cervagème®) a également une indication au deuxième trimestre mais son efficacité, ses difficultés d'utilisation et de conservation, et ses effets secondaires empêchent souvent de l'utiliser en première intention.

Le misoprostol est au moins aussi efficace et plutôt mieux toléré que les prostaglandines alternatives (NP3).

Le misoprostol est un choix possible en première intention en association avec les antiprogestatifs (NP2). L'association mifépristone et misoprostol est plus efficace que le misoprostol seul avec une posologie de mifépristone d'au moins 200 mg, voire 600 mg, et un délai de 24–48 heures entre les deux (NP2). Plus d'études sont nécessaires pour clarifier la posologie et le délai optimal ainsi que l'association à des laminaires utilisée notamment en présence d'utérus cicatriciel. La parité semble être un facteur déterminant pour la durée d'expulsion.

Au troisième trimestre, il y a peu d'études car peu de pays autorise l'IMG à ce terme. Aucune prostaglandine n'a l'AMM. Les circonstances sont parfois semblables au déclenchement du travail sur col non favorable mais peuvent autoriser des doses supérieures de prostaglandines compte tenu de l'absence de contraintes liées à la protection du fœtus à naître. À terme ou à proximité du terme, l'ocytocine et les prostaglandines type PGE2 restent les produits ayant une AMM ; le misoprostol est une alternative selon les scores de Bishop et aux posologies du déclenchement.

Au deuxième trimestre de grossesse, le misoprostol en intravaginal à la dose de 800–2400 µg/24 h associé à une posologie de mifépristone d'au moins 200 mg et à un délai de 24–48 heures entre les deux (NP2) est une alternative possible aux autres thérapeutiques médicamenteuses. La sulprostone et le géméprost ont cette indication, mais leurs contre-indications et les exigences particulières de conservation limitent leur utilisation.

Au troisième trimestre entre 28 et 37 SA, aucune prostaglandine n'a l'AMM pour l'IMG; le misoprostol utilisé dans les mêmes conditions qu'au deuxième trimestre est possible.

## Maturation cervicale sur fœtus viable au troisième trimestre

Les travaux convergent pour l'utilisation d'une posologie de misoprostol par voie vaginale de 25 µg toutes les 3 à 6 heures sur col défavorable plutôt que l'utilisation d'une dose supérieure (NP1). À cette dose il y a moins de complications, une plus grande utilisation d'ocytocine mais une efficacité identique à une posologie de 50 µg.

L'analyse de la littérature converge pour montrer des résultats similaires du misoprostol 25 µg vaginal comparativement à la dinoprostone en termes de taux de césarienne ou d'accouchement par voie vaginale dans les 24 heures (NP1).

Des études médico-économiques prenant en compte l'ensemble des coûts directs et indirects sont nécessaires pour attester d'un bénéfice économique à l'utilisation du misoprostol 25 µg comparativement à la dinoprostone (avis du groupe de travail).

Si l'utilisation d'une posologie de misoprostol par voie orale de 50 µg toutes les quatre heures ou par voie sublinguale de 25 µg toutes les six heures semble être possible, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats sur une plus grande population et apporter une évaluation de l'état de santé néonatal et des effets indésirables maternels (NP2).

Le dispositif de Ferring à libération prolongée de misoprostol bientôt commercialisé en France semblerait intéressant à une dose de 100 µg sur 24 heures mais des études complémentaires sont nécessaires pour l'évaluer comparativement à la dinoprostone en termes d'efficacité et de sécurité et afin d'en ajuster la posologie (NP2). Il permettra de s'affranchir de la section de comprimé et il bénéficiera d'une AMM (demande en cours).

Il y a une tendance à un retard d'efficacité du misoprostol 25 µg oral toutes les deux heures comparativement à la dinoprostone. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats sur une plus grande population et apporter une évaluation de l'état néonatal et des effets indésirables maternels (NP2).

La maturation cervicale sur utérus cicatriciel, quelle que soit la prostaglandine utilisée, en augmentant substantiellement le risque de rupture utérine, n'est pas utilisée en routine.

Le misoprostol par voie vaginale à la dose de 25 µg toutes les 3 à 6 heures sur col défavorable est une alternative envisageable à la dinoprostone pour la maturation cervicale à terme sur fœtus vivant (NP1).

L'utilisation d'une posologie de misoprostol par voie orale de 50 µg toutes les quatre heures ou par voie sublinguale de 25 µg toutes les six heures reste à valider (NP2).

Il est nécessaire de rappeler qu'aujourd'hui il n'existe pas de possibilités d'avoir 25 µg de misoprostol sauf si la pharmacie de l'établissement le conditionne spécialement. La section manuelle des quarts ou 1/8 de comprimés de misoprostol ne doit pas réalisée (comprimé de 200 µg bisécable) (avis du groupe de travail).

## Hémorragie du post-partum (HPP)

### Prévention

Le misoprostol sublingual à la dose unique de 600 µg, utilisé dans la gestion active de la troisième phase du travail, et comparé au placebo permet une diminution de l'incidence de l'HPP (NP1).

En revanche le misoprostol pour la prévention de la survenue d'hémorragies sévères du post-partum est moins efficace que les utérotoniques injectables de type ocytocine (NP1). Il n'y a pas non plus d'indication à associer le misoprostol à d'autres ocytociques. Il y a plus d'effets secondaires avec le misoprostol comparé aux ocytociques (NP2). Il est rappelé que l'ocytocine nécessite une conservation au frais.

Pour la prévention de l'HPP, quand l'ocytocine n'est pas disponible, une dose unique de 600 µg (3 comprimés de 200 µg) sublinguale est indiquée, après la naissance de l'enfant; ce qui est le cas pour les pays n'ayant pas la possibilité d'utiliser l'ocytocine en raison de l'absence de la chaîne du froid.

### Traitement

Le misoprostol en sublingual est moins efficace que l'ocytocine sur l'arrêt des saignements. Néanmoins il est suffisamment efficace pour être utilisé en première ligne dans le traitement de l'HPP quand l'ocytocine n'est pas disponible (NP2).

L'utilisation conjointe de misoprostol et d'utérotoniques usuels n'a pas montré sa supériorité comparée aux utérotoniques seuls (NP1).

Pour le traitement de l'HPP, le misoprostol en sublingual est d'efficacité équivalente à l'ocytocine après délivrance dirigée (NP1).

Pour le traitement de l'HPP secondaire à une atonie utérine, une dose unique de 800 µg de misoprostol (4 comprimés de 200 µg) en sublingual peut être indiquée en l'absence d'accès à l'ocytocine ou en l'absence d'une chaîne du froid.

Seulement quand l'ocytocine n'est pas disponible pour le traitement de l'HPP par atonie utérine, une dose unique de 800 µg (4 comprimés de 200 µg) sublinguale est efficace, après la naissance de l'enfant.

Ce qui est le cas pour les pays n'ayant pas la possibilité d'utiliser l'ocytocine en raison de l'absence de possibilité de respect de la chaîne du froid.

## Utilisation du misoprostol en gynécologie pour la dilatation du col

### Avant hystérocopie

Les résultats reposent sur trois méta-analyses publiées en 2011 et 2012 qui ont des résultats discordants.

Dans la méta-analyse la plus récente et la plus importante en nombre d'études pour les populations ménopausées ou non, le misoprostol serait efficace pour faciliter la dilatation du col et réduire le taux de lacérations cervicales. L'efficacité semble plus importante pour le groupe des patientes non ménopausées. Il y a systématiquement plus d'effets secondaires lors de la prise de misoprostol (NP1).

Il n'y a pas assez d'éléments pour proposer le misoprostol de manière systématique avant une hystérocopie diagnostique ou opératoire lorsque la procédure paraît simple et facile.

Il semble néanmoins possible de favoriser la dilatation chez les femmes en préménopauses et pour des hystérocopies opératoires lorsque l'on s'attend à des difficultés (par exemple en cas d'échec précédent, nullipare, sténose) avec une diminution du risque de déchirure cervicale significative pour les deux méta-analyses les plus importantes (avis d'experts).

Avant une hystérocopie diagnostique ou opératoire chez une patiente ménopausée, le misoprostol associé à une estrogénothérapie pourrait être utile pour faciliter la dilatation cervicale (NP2).

Il n'y a pas d'étude comparative sur la posologie qui varie de 200–1000 µg, sur le délai entre la prise de misoprostol et l'intervention variant de 4–12 heures avant, ni sur la voie

d'administration orale, sublinguale ou vaginale. Néanmoins une dose de 400 µg en voie d'administration vaginale au moins 4 heures avant le geste semble être la posologie la plus étudiée.

L'administration de misoprostol avant une procédure d'hystérocopie diagnostique ou opératoire présente un bénéfice chez la patiente avant la ménopause (ce bénéfice n'est pas retrouvé après la ménopause). Néanmoins, compte tenu des effets secondaires du misoprostol et conformément aux recommandations du CNGOF sur la pratique de l'hystérocopie (2013) il semble que le recours à ce traitement devrait être réservé aux cas supposés difficiles (avis du groupe).

### Pose de dispositifs intra-utérins (DIU)

Le misoprostol facilite le retrait des DIU sans fil utilisés dans d'autres pays (NP1), mais ces résultats ne sont pas transposables en cas de retrait de DIU habituellement utilisés en France.

Le misoprostol n'apporte pas de bénéfice pour faciliter la pose d'un DIU (au cuivre ou au lévonorgestrel) mais augmente les effets secondaires (NP1).

Il n'y a, à ce jour, aucune conclusion possible quant à l'intérêt de l'utilisation du misoprostol chez les patientes nullipares avant la pose de DIU.

Il n'y a pas de bénéfice à ce jour au misoprostol pour la pose des DIU quelle que soit la parité.

## Annexe A. Références

Bibliographie disponible sur demande au CNGOF, ainsi que les textes longs.