

## MISOPROSTOL

**Date de l'évaluation: décembre 2023**

Un certain nombre de patientes présentent un col immature lors de la période de l'accouchement et nécessitent un traitement pour la maturation du col et le déclenchement du travail. Actuellement, la seule forme commerciale de misoprostol approuvée en Suisse est une préparation pour l'administration par voie orale (Angusta®). Certains hôpitaux ont à disposition des préparations magistrales de misoprostol pour application vaginale.

Angusta® est composé principalement de misoprostol à une concentration de 25 microgrammes par comprimé. Il est indiqué pour déclencher le travail lorsqu'il est administré par voie orale. La posologie recommandée est de 25 microgrammes toutes les 2 heures ou de 50 microgrammes toutes les 4 heures, avec une dose maximale de 200 microgrammes sur 24 heures. (1) D'un point de vue pharmacocinétique, lorsque le misoprostol est administré par voie orale, la concentration de misoprostol atteint son maximum plus tôt et diminue plus rapidement que lors d'une administration par voie vaginale (4).

### Voie d'administration orale vs intravaginale

Une méta-analyse publiée en 2023, englobant 57 études avec 10'975 parturientes, a comparé l'efficacité entre les différentes voies d'administration de misoprostol. Il n'y avait pas de différence entre les voies d'administration en termes d'accouchement vaginal réussi dans les 24 heures (RR 0,90, IC à 95 % 0,80 – 1,01) et de taux de césarienne (RR 0,92, IC à 95 % 0,82 - 1,04). Cependant, l'intervalle jusqu'à l'accouchement a été significativement réduit avec le misoprostol sublingual par rapport à la voie vaginale (MD -1,11 h, IC à 95 % -2,06, -0,17) mais était augmenté avec le misoprostol per os par rapport à la voie vaginale (MD 3,45 h, IC à 95 % 1,85, 5,06). La sécurité de l'utilisation de misoprostol par voie vaginale semble être comparable à la voie orale en particulier sur le risque de tachysystole et infectieux dans ces méta-analyses. La dose de misoprostol n'a pas influencé ces résultats. (2)

L'étude de Kerr et al., revue systématique et méta-analyse, a comparé l'efficacité et la sécurité du misoprostol oral à faible dose pour l'induction du travail chez les femmes au troisième trimestre de grossesse. Cette revue inclut 61 essais portant sur 20'026 femmes. Les résultats suggèrent que le misoprostol oral à faible dose est probablement plus avantageux pour l'induction du travail que d'autres méthodes. Par rapport au misoprostol vaginal, le misoprostol oral est associé à moins de césariennes dues à une détresse fœtale (RR : 0,74 ; IC à 95 % : 0,55 à 0,99) et à des taux plus faibles d'hyperstimulation (RR : 0,69 ; IC à 95 % : 0,53 à 0,92). (6)

L'étude de Yenuberi et al a comparé l'utilisation du misoprostol par voie orale versus vaginale pour l'induction du travail chez les femmes à terme et présentant un col défavorable (2'941 femmes réparties dans 13 essais). Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans les taux de césarienne entre les deux méthodes (22,6% pour les deux groupes), avec un risque relatif de 1,00 (intervalle de confiance à 95% : 0,80–1,26). De même, aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la mortalité périnatale

(3,1% versus 2,1% (RR 0,67 ; intervalle de confiance à 95% : 0,11-3,90)) ni la morbidité néonatale (8,9% versus 7,5% (RR 0,84 ; intervalle de confiance à 95% : 0,67 – 1,06)). (8)

L'étude de Vilchez et al. A (données de 42 essais contrôlés randomisés avec un total de 6'093 participantes) a comparé l'efficacité et la sécurité des différentes méthodes d'assouplissement du col de l'utérus en vue d'une induction du travail en milieu ambulatoire. Cinquante-deux essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur 42 stratégies ont été analysés. En ce qui concerne les taux de césarienne, l'utilisation de 50 mg de mifépristone orale a montré une probabilité élevée (SUCRA : 0,9) et un rang moyen bas (1,8), réduisant les taux de césarienne avec une probabilité de 91,6 % d'être parmi les trois meilleures méthodes. Les différentes stratégies entre les méthodes orales et vaginales de misoprostol n'ont pas montré de différence statistiquement significative dans le taux de césarienne. (7)

L'étude de Alfiveric et al. a regroupé 280 essais contrôlés randomisés avec un total de 48'068 participantes et a évalué l'efficacité et sécurité de diverses prostaglandines utilisées pour la maturation cervicale. L'étude a conclu que par rapport au placebo, les chances de ne pas parvenir à un accouchement vaginal étaient les plus faibles avec le misoprostol vaginal, avec une probabilité absolue d'événement de 39 % (intervalle crédibilité de 1 % à 94 %). Comparativement au placebo, les risques de césarienne étaient les plus faibles pour la solution orale titrée de misoprostol, avec une probabilité absolue d'événement de 15 % (intervalle de crédibilité 3 % à 40 %). (9)

En 2015, Chen et al ont évalué l'utilisation de cathéters de Foley, de misoprostol, et dinoprostone pour la maturation cervicale et le déclenchement du travail. Cette méta-analyse en réseau, qui regroupe 96 études randomisées contrôlées totalisant 17'387 participants, ont rapporté que le misoprostol vaginal était l'agent le plus efficace pour atteindre accouchement vaginal dans les 24 heures (OR 0.44 (0.33–0.58) par rapport au misoprostol oral, bien qu'avec une incidence plus élevée d'hyperstimulation utérine (OR 0.44 (0.23–0.88) où le misoprostol oral était plus protecteur). (10)

L'étude de Sanchez-Ramos et al, est une méta-revue et une méta-analyse en réseau de 11 revues systématiques publiées (données de 207 essais contrôlés randomisés avec un total de 40'854 participantes) évaluant les méthodes et agents utilisés pour induire le travail. Les auteurs ont constaté que le misoprostol vaginal à faible dose réduisait significativement la probabilité d'accouchement par césarienne par rapport au misoprostol oral à faible dose (OR, 0,44 ; 95% CI, 0,20-0,96). Cependant aucune différence était notée entre les deux voies d'administration si elles étaient associées à une méthode mécanique. L'administration de misoprostol po à haute dose avait un avantage sur l'administration de misoprostol po à faible dose (OR, 0.24 ; 95% CI, 0.09 -0.69) sur les accouchements par voie basse. En termes d'hyperstimulation utérine, le misoprostol po à faible dose était protecteur par rapport à l'administration vaginale à haute dose (OR, 0,17 ; 95% CI, 0,04-0,66)(5).

Les méta-analyses sorties à ce jour ayant étudié directement la comparaison entre les voies d'administration po et vaginale concluent qu'aucune différence significative n'a été observée entre les voies d'administration en termes de taux d'accouchement et/ou de sécurité à ce jour, bien que la voie d'administration de misoprostol par voie vaginale puisse, selon les études publiées, raccourcir le temps entre l'administration et l'accouchement.

A ce stade, il est donc impossible de conclure définitivement sur l'avantage d'une voie d'administration par rapport à une autre et d'autres études seront nécessaires pour pouvoir définitivement trancher.

## Références

1. « Information sur le médicament ». <https://www.swissmedicinfo.ch/?Lang=FR>
2. Pergialiotis V, Panagiotopoulos M, Constantinou T, Vogiatzi Vokotopoulou L, Koumenis A, Stavros S, Voskos A, Daskalakis G. Efficacy and safety of oral and sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labour: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 Sep;308(3):727-775. doi: 10.1007/s00404-022-06867-9. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36472645; PMCID: PMC10348969.
3. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009 Aug;114(2 Pt 1):386-397. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b48ef5. PMID: 19623003.
4. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2004 May;103(5 Pt 1):866-70. doi: 10.1097/01.AOG.0000124783.38974.53. PMID: 15121558.
5. Sanchez-Ramos, L. et al. (2023) 'Single-balloon catheter with concomitant vaginal misoprostol is the most effective strategy for Labor Induction: A Meta-review with network meta-analysis', *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Preprint]. doi:10.1016/j.ajog.2022.01.005.
6. Harris, M. (2021, September 30). 2021 Cochrane Review: Oral misoprostol vs other labor induction methods. The ObG Project. <https://www.obgproject.com/2021/07/08/2021-cochrane-review-oral-misoprostol-vs-other-labor-induction-methods/>
7. Vilchez, G. (n.d.). Outpatient cervical ripening and labor induction with low-dose vaginal misoprostol reduces the interval to delivery: a systematic review and network meta-analysis, *AJOG*, [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(22\)00798-0/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(22)00798-0/fulltext)
8. Yenuberi, H. (n.d.). The efficacy and safety of 25 µg or 50 µg oral misoprostol versus 25 µg vaginal misoprostol given at 4- or 6-hourly intervals for induction of labour in women at or beyond term with live singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.14970>
9. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton N J, Dias S, Jones L V et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis *BMJ* 2015; 350 :h217 doi:10.1136/bmj.h217
10. Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, Tang Y. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG.* 2016 Feb;123(3):346-54. doi: 10.1111/1471-0528.13456. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26538408.
11. Entre un accouchement à l'hôpital et à domicile lequel est le plus coûteux ? <https://www.geneve.ch/fr/themes/culture/bibliotheques/interroge/reponses/entre-un-accouchement-hopital-et-domicile-lequel-est-le-plus-couteux>
12. HPC - Dispositif vaginal Misodel (misoprostol) Swissmedic <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/hpc---dispositif-vaginal-misodel-misoprostol-.html>