



Misoprostol

Le misoprostol peut être utilisé dans de nombreuses indications obstétricales répondant à des préoccupations de santé maternelle. Le misoprostol agit comme un produit utérotonique en stimulant de fortes contractions de l'utérus et, également, en assouplissant et dilatant le col utérin, imitant en cela le processus naturel du travail. Il a de nombreuses utilisations dans le domaine de la santé maternelle, y compris la prévention et le traitement des hémorragies du post-partum, l'induction du travail, le traitement des avortements incomplets et des fausses couches, l'interruption volontaire de grossesse, le traitement des avortements manqués, le traitement de la mort foetale intra-utérine et la maturation cervicale avant l'accouchement ou une procédure instrumentale intra-utérine.

La posologie varie en fonction de l'indication médicale. Pour l'induction du travail et la maturation du col utérin avant l'accouchement, la dose peut n'être que de 25 µg; toutefois, d'autres indications nécessitent des doses comprises entre 400 et 800 µg par exemple. Les voies d'administration recommandées sont la voie orale, sublinguale, rectale ou vaginale. En 2012, la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) a révisé les recommandations posologiques pour toutes les indications obstétricales.¹ Le misoprostol est disponible sous forme de comprimés et les produits commercialisés ont habituellement une durée de conservation comprise entre 18 et 36 mois lorsqu'ils sont conservés au sec à une température en dessous de 25 °C à 30 °C (77 °F à 86 °F).

Efficacité

Pour la prévention de l'hémorragie du post-partum: le misoprostol est un utérotonique efficace dans les cas où l'utilisation d'ocytocine ou d'autres produits utérotoniques injectables n'est pas faisable, car nécessitant d'être réfrigérés et administrés par un professionnel expérimenté. Pour ces raisons, le misoprostol peut-être particulièrement utile pour les accouchements à domicile. Dans une étude multicentrique menée dans des hôpitaux, l'ocytocine

ne s'est avérée que légèrement supérieure au misoprostol pour le contrôle des pertes sanguines.² Dans une étude indienne chez des femmes accouchant à domicile, le misoprostol par voie orale a été associé à une réduction significative du taux d'hémorragie du post-partum par rapport aux femmes n'utilisant pas de produits utérotoniques.³ Une baisse significative des hémorragies du post-partum a également été observée avec le misoprostol par voie orale quand il était administré par des accoucheuses traditionnelles au cours d'accouchements à domicile, au Pakistan.⁴

Les recommandations de 2012 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la prévention et le traitement des hémorragies du post-partum ainsi que la liste 2012 des médicaments prioritaires pour sauver la vie des femmes et des enfants de l'OMS (2012 WHO Priority Life-saving Medicines for Women and Children) indiquent que dans les contextes où l'ocytocine n'est pas disponible ou ne peut pas être utilisée dans des conditions de sécurité, l'utilisation de misoprostol par voie orale (600 µg) est recommandée en prophylaxie.^{5,6} La 17^e liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS inclut l'utilisation de misoprostol par voie orale à la dose de 600 µg pour la prévention des hémorragies du post-partum.⁷

Pour le traitement des hémorragies du post-partum: chez des femmes ayant reçu de l'ocytocine à but prophylactique dans le cadre d'une gestion active du troisième stade du travail, il a été montré que le misoprostol et l'ocytocine étaient cliniquement équivalents quand ils étaient utilisés pour l'arrêt d'un saignement excessif du post-partum.⁸ Chez des femmes non exposées à l'ocytocine à but prophylactique, l'ocytocine s'est avérée plus efficace que le misoprostol pour contrôler l'hémorragie dans un délai de 20 minutes mais les chercheurs ont conclu qu'une dose de misoprostol de 800 µg par voie sublinguale pourrait être un traitement de première intention adapté dans les situations où l'ocytocine ne peut pas être utilisée.⁹ L'OMS recommande l'utilisation d'une prostaglandine (y compris le misoprostol par voie sublinguale, 800 µg) pour le traitement des hémorragies du post-partum si

l'ocytocine par voie intraveineuse n'est pas disponible ou si l'hémorragie ne répond pas à l'ocytocine.⁵

Pour le traitement de l'avortement incomplet et des fausses couches: l'efficacité du misoprostol pour le traitement d'un avortement complet et d'une fausse couche est comprise entre 91% et 99%, soit une efficacité équivalente à l'utilisation de l'aspiration manuelle sous vide.* La prise en charge médicale d'un avortement incomplet et d'une fausse couche avec du misoprostol fournit une bonne occasion d'améliorer les services de soins après avortement.** La 17^e modèle des médicaments essentiels de l'OMS et sa liste de médicaments prioritaires pour sauver la vie des femmes et des enfants «Priority Life-saving Medicines for Women and Children» incluent l'utilisation du misoprostol pour cette indication.^{6,7}

Pour l'avortement provoqué*:** l'efficacité des schémas thérapeutiques avec le misoprostol seul pour un avortement médical précoce est comprise entre 76% et 96%. Les directives techniques et politiques à l'intention des systèmes de santé, révisés en 2012, recommandent l'utilisation du misoprostol pour les avortements provoqués quand la mifépristone n'est pas disponible; ils fournissent des recommandations posologiques pour les grossesses jusqu'à 12 semaines d'âge gestationnel, les grossesses de 12 à 24 semaines et au-delà de 24 semaines.¹⁰ Bien qu'il ne soit pas aussi efficace que l'association mifépristone-misoprostol, le misoprostol est plus largement disponible que la mifépristone et a été utilisé en toute sécurité et avec succès pour des avortements médicaux dans le monde entier.¹¹

Pour l'induction du travail: les Cochrane Reviews ont conclu que le misoprostol administré par voie orale était plus efficace qu'un placebo. Il est au moins aussi efficace que la dinoprostone par voie vaginale pour l'induction du travail, avec des doses ne dépassant pas 50 µg. Néanmoins, même si le misoprostol par voie vaginale est plus efficace que les autres méthodes conventionnelles, une faible dose de misoprostol par voie orale est préférable.^{12,13} L'OMS et la FIGO recommandent l'utilisation d'une dose de misoprostol par voie orale (25 µg), à deux heures d'intervalle, ou vaginale (25 µg), à six heures d'intervalle, pour l'induction du travail.^{1,14}

Programme actuel/utilisation par secteur

Dans les pays en développement, des programmes destinés à introduire ou élargir l'utilisation du misoprostol dans les systèmes de santé pour certaines indications obstétricales sont en cours de mise en place. Le misoprostol figure sur la liste nationale des médicaments essentiels dans plus de 20 pays.

L'OMS recommande que le misoprostol soit utilisé par des agents de santé en milieu communautaire et des acteurs de santé non professionnels pour la prévention de l'hémorragie du post-partum lorsque des accoucheurs expérimentés ne sont pas présents.⁵ Une recommandation semblable pour les agents de santé non professionnels est incluse dans les recommandations 2012 de l'OMS sur l'optimisation du rôle des travailleurs de la santé pour la santé maternelle et néonatale, bien que la question de la fourniture préalable aux femmes enceintes est considérée comme étant un domaine de recherche prioritaire.¹⁵

Pour des hémorragies du post-partum, des études menées en Afghanistan, au Bangladesh et au Népal, montre que les femmes peuvent utiliser le misoprostol de façon cohérente et sans danger (pour l'accouchement de jumeaux) lorsque le médicament est distribué par des agents de santé communautaires à des femmes prévoyant d'accoucher à domicile.^{16,17,18} Des programmes menés dans un certain nombre de pays (Bangladesh, Éthiopie, Kenya, Mozambique, Nigeria, Sénégal, Tanzanie, Ouganda et Zambie) ont montré que sa distribution au cours des visites prénatales et par des agents de santé communautaires est efficace et que le misoprostol peut être utilisé sans danger et correctement au cours d'accouchements à domicile.¹⁹ Quelques pays prennent actuellement des mesures pour élargir l'utilisation du misoprostol à la prévention des hémorragies du post-partum dans le cadre de programmes nationaux de maternité sans risques.

Des programmes pilotes de soins après avortement (SAA) au Mozambique et au Rwanda ont montré que le misoprostol pouvait être utilisé sans danger en complément d'une aspiration manuelle sous vide pour le traitement des avortements incomplets et des

* Pour consulter une liste complète de référence et une discussion, veuillez-vous reporter à la trousse à outils sur les soins post avortement «Post-abortion care (PAC) Service Delivery Toolkit» accessible à l'adresse www.vsinovations.org/resources.html ou <http://www.ipas.org/en/What-We-Do/Comprehensive-Abortion-Care/Elements-of-Comprehensive-Abortion-Care/Medical-Abortion--MA-/Medical-Abortion--MA--Supply-Guidance/Postabortion-Care-Educational-Resources.aspx>

** Des renseignements complémentaires sur le traitement de l'avortement incomplet par le misoprostol et des recommandations d'administration pour intégrer le misoprostol dans les services de soins post avortement sont disponibles à l'adresse <http://vsinnovations.org/resources.html> ou <http://www.ipas.org/ma/mpactoolkit> et <http://gynuity.org/resources/info/guidebook-on-misoprostol-for-treatment-of-incomplete-abortion/>.

*** Pour plus information sur le misoprostol pour les avortements médicaux provoqués, veuillez consulter le dossier «Medical Abortion» du Caucus sur les avortements médicaux.

fausses couches (évacuation du contenu utérin), en particulier au plus bas niveau de la pyramide sanitaire, lorsque l'utilisation de l'aspiration manuelle sous vide n'est pas faisable ou lorsqu'il n'y a pas d'agents de santé formés à son utilisation.²⁰

Globalement, dans des contextes cliniques, le misoprostol est couramment utilisé hors indication pour l'induction du travail et la maturation du col utérin et, en association avec la mifépristone, pour les avortements médicaux là où cela est légalement autorisé.²¹

Fabricant/fournisseur

Plus de 50 variétés génériques de comprimés de misoprostol à 200 µg, sous noms de marque ou non, sont fabriquées par des laboratoires pharmaceutiques dans les pays à hauts, moyens ou faibles revenus, comme l'Argentine, le Bangladesh, le Brésil, le Chili, la Chine, l'Égypte, la France, l'Inde, le Mexique, le Pakistan, le Pérou, la Russie, la Corée du Sud et les États-Unis.²² Quelques-unes de ces fabricants exportent vers des pays à revenus faibles ou moyens, mais beaucoup d'entre eux ne fabriquent le misoprostol que pour leurs marchés locaux. Cytotec® (produit par Pfizer) est la forme de misoprostol la plus largement disponible. Les quelques fabricants de comprimés de misoprostol dosés à 25 µg sont, notamment, Cipla Pharmaceuticals (Inde), Adwia Pharmaceuticals (Égypte) et Hebron Pharmaceuticals (Brésil).

Le misoprostol est éligible à la préqualification du programme de médicaments de l'OMS, mais aucun produit n'est encore préqualifié.²³ Dans le cadre de sa politique d'assurance qualité pour les médicaments de santé de la reproduction, l'UNFPA (United Nations Population Fund - Fond des Nations Unies pour la population) a mis sur pied l'Expert Review Panel (ERP), un panel d'experts pour évaluer si l'utilisation des produits de santé de la reproduction (dont le misoprostol) proposés par des fabricants faisant une demande de préqualification à l'OMS pouvaient être recommandés avant d'obtenir la préqualification.²⁴ Un produit fabriqué par Exelgyn (France) a réussi la procédure de l'ERP mais n'est enregistré que pour une utilisation avec la mifépristone dans une indication d'interruption de la grossesse. Des efforts sont en cours pour fournir une assistance technique aux fabricants de produits génériques de misoprostol pouvant être enregistrés pour d'autres indications obstétricales, dans le but d'accroître leur capacité à réussir à passer la procédure de l'ERP et obtenir la préqualification de l'OMS.²⁵

Statut de l'enregistrement

L'enregistrement, ou l'approbation de mise sur le marché d'un médicament par l'agence de réglementation des médicaments d'un pays, accorde la permission de commercialiser un produit d'un fabricant spécifique dans ce pays par un distributeur pharmaceutique pour les indications pharmaceutiques pour lesquelles la demande a été faite. Le statut de l'enregistrement du misoprostol est variable. Le misoprostol est le plus souvent enregistré pour la prévention et le traitement des ulcères gastriques; Cytotec® est enregistré dans plus de 80 pays pour ces deux indications. Dans de nombreux pays, le misoprostol peut être utilisé légalement hors indication pour des indications obstétricales.

Le misoprostol est de plus en plus enregistré pour des indications obstétricales. Les fabricants exportateurs qui ont enregistré des produits pour des indications obstétricales, principalement dans les pays d'Afrique subsaharienne et en Asie du Sud, sont notamment Acme Formulations (Inde), Cipla Pharmaceuticals (Inde), Sigma Pharmaceuticals (Égypte), Square Pharmaceuticals (Bangladesh), Zizhu Pharmaceuticals (Chine), et Fourtts Laboratories (Inde) et il y en a probablement d'autres.

Les produits sont enregistrés pour les indications obstétricales dans plus de 20 pays, dont le Bangladesh, la Bolivie, le Cambodge, l'Éthiopie, l'Inde, le Kenya, le Malawi, le Mali, le Mozambique, le Myanmar, le Népal, le Pakistan, le Sénégal, le Somaliland, le Soudan, la Tanzanie, l'Ouganda, et la Zambie. D'autres enregistrements sont attendus dans les années à venir en réponse à une demande croissante. Les indications approuvées varient selon les pays; dans certains pays, les produits ne sont enregistrés que pour la prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum, tandis que dans d'autres pays, ils sont enregistrés pour de multiples indications obstétricales. Les indications pour lesquelles le médicament obtient une approbation dépendent habituellement du niveau d'engagement et de volonté des gouvernements à intégrer le misoprostol dans des programmes de maternité sans risques. De plus amples renseignements sur le statut international de l'enregistrement du misoprostol sont disponibles à l'adresse <http://www.vsinnovations.org/resources.html>.

Accords de prix dans le secteur public

Il n'y a pas d'accords internationaux de prix pour le misoprostol dans le secteur public. Les gouvernements peuvent acheter un produit à base de misoprostol qui

est enregistré dans leur pays et peuvent en négocier le prix avec le distributeur qui détient l'autorisation de vente.

Références

1. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). *Misoprostol Safe Dosage Guidelines*. Royaume-Uni: FIGO; 2012. Disponible à l'adresse: http://www.figo.org/publications/miscellaneous_publications/Misoprostol_Recommendation_2012.
2. Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *The Lancet*. 2001;358(9283):689–95.
3. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, et al. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;368:1248–1253.
4. Mobeen N, Durocher J, Zuberi N, et al. Administration of misoprostol by trained traditional birth attendants to prevent postpartum haemorrhage in homebirths in Pakistan: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 2011;118(3):353–361.
5. Organisation mondiale de la santé (OMS). *WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage*. Genève: OMS ; 2012. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/postpartum_haemorrhage/en/index.html.
6. OMS. *Priority Life-saving Medicines for Women and Children 2012*. Genève: OMS ; 2012. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/medicines/publications/emp_mar2012.1/en/index.html.
7. OMS. *Model List of Essential Medicines (17th Edition)*. Genève: OMS; 2011. Disponible à l'adresse : http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf.
8. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, et al. Treatment of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2010;375(9710):217–223.
9. Winikoff B, Dabash R, Durocher D, et al. Treatment of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2010;375(9710):210–216
10. OMS. *Avortement sécurisé: Technical and Policy Guidance for Health Systems (second edition)*. Genève: OMS; 2012. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9789241548434/en/.
11. Faundes A, et al. Misoprostol for the termination of pregnancy up to 12 completed weeks of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;99(2):S172–177.
12. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;2:CD001338.
13. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;10:CD000941.
14. OMS. *Recommendations for Induction of Labour*. Genève: OMS; 2011. Disponible à l'adresse: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf.
15. OMS. *Optimizing Health Worker Roles to Improve Access to Key Maternal and Newborn Health Interventions Through Task Shifting*. Genève: OptimizeMNH, OMS; 2012. Disponible à l'adresse: <http://www.optimizeMNH.org/>.
16. Sanghvi H, Ansari N, Prata JVN, Gibson H, Ehsan A, Smith J. Prevention of postpartum hemorrhage at home birth in Afghanistan. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010;108:276–281.
17. Rajbhandari S, Hodgins S, Sanghvi H, et al. Expanding uterotonic protection following childbirth through community-based distribution of misoprostol: operations research in Nepal. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010;108:282–288.
18. Nasreen HE, Nahar S, Mamun M, Afsana K, Byass P. Oral misoprostol for preventing postpartum haemorrhage in home births in rural Bangladesh: how effective is it? *Global Health Action*. 2011;4:7017.
19. Prata N, Mbaruku G, Campbell M, Potts M, Vahidnia F. Controlling postpartum hemorrhage after home births in Tanzania. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;90:51–55.
20. Sahin-Hodoglugil N, Graves A et Prata N. The role of misoprostol in scaling up postabortion care. *International Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2011;37(3):158.
21. Weeks AD, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG*. 2005;112(3):269–272.
22. Fernandez MM, et al. Assessing the Global Availability of Misoprostol. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2009;105:180–186.
23. Site Internet du programme de préqualification des médicaments de l'OMS. Disponible à l'adresse: <http://apps.who.int/prequal>.
24. United Nations Population Fund (UNFPA). *Quality Assurance Policy for Reproductive Health Medicines*. New York: UNFPA; 2012. Disponible à l'adresse: <http://www.unfpa.org/public/home/procurement/pid/10865>.
25. Concept Foundation. *Quality of Reproductive Health Medicines Program*. Disponible à l'adresse: <http://www.conceptfoundation.org/business.php>

Pour plus d'informations sur le Caucus on New and Underused RH Technologies, visitez notre page internet à l'adresse <http://www.rhsupplies.org/working-groups/caucus-on-newunderused-rh-technologies.html>.

Cette publication fait partie d'une série de dossiers techniques, rédigés par des membres du Caucus on New and Underused RH Technologies, un groupe thématique créé sous les auspices de la Coalition pour les produits de santé de la reproduction. L'objectif du Caucus est d'élargir la discussion au sein de la Coalition of reproductive health technologies qui n'est pas bien intégrée dans les secteurs de santé publique ou commerciale. Le Caucus est seul responsable du choix et du contenu des dossiers produits et cela n'implique pas d'acceptation de la part de la Coalition ou de l'ensemble de ses adhérents. Pour des informations supplémentaires, veuillez contacter secretariat@rhsupplies.org.