

Efficacité des dilatateurs osmotiques dans la prise en charge des IMG

*C. Bertholdt, M. Gomes David, P. Gabriel, C. Baumann, O. Morel,
E. Perdriolle-Galet*

CMCO

5 octobre 2018

Introduction

- 5000 IMG par voie basse/an en France
- Moment difficile
- Pratiques très hétérogènes
- Méthode idéale: rapide, efficace, sans complications

Introduction

Technique	Médicamenteuse	Chirurgicale
Terme	Tous	<24 SA
Durée	Plusieurs heures	< 1h
Complications	-/+	+
Fœtopsie	Possible	Impossible
Funérailles	Possibles	Impossible

Méthode médicamenteuse

- Misoprostol + efficace que autres prostaglandines ou ocytocine
- Préparation du col pourrait améliorer la PEC en réduisant le délai d'accouchement
- Très peu d'évaluation dans la littérature

Place des dilatateurs osmotiques

- Réduction durée du travail?
 - ✓ peu d'études dans le contexte de l'IMG par voie basse
 - ✓ données discordantes

- Problèmes liés à la pose des DO:
 - ✓ rallonge la durée d'hospitalisation
 - ✓ moment le plus douloureux de l'IMG pour 70% des femmes
 - ✓ pose incorrecte dans 30% des cas avec aucun dilatateur dans l'OI
 - ✓ risque de plaie cervico-utérine
 - ✓ risque infectieux



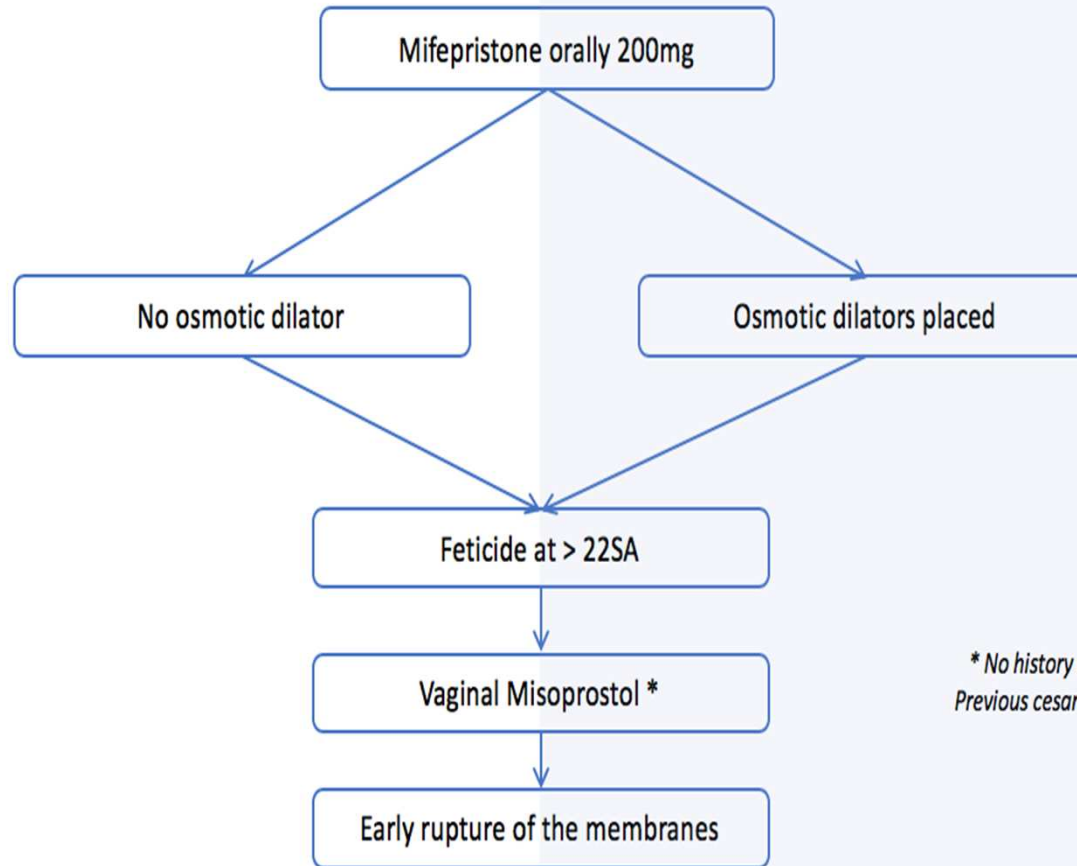
Objectifs

- Principal: Évaluer l'efficacité des dilatateurs osmotiques dans la PEC des IMG > 14 SA en comparant 2 protocoles: misoprostol seul vs dilatateurs + misoprostol
- Secondaires:
 - Étudier les facteurs associés à une réduction du délai induction-accouchement
 - Outcomes maternels per et post-partum

M & M

- Etude avant/après monocentrique, rétrospective
- Changement de protocole en 2010
- 2002- 2009 vs 2012-2016
- Toutes les IMG > 14 SA
- Exclusions des patientes avec bishop>6 à l'entrée et des CI au D.O.
- AVIU si > 22 SA

M & M



** No history of cesarean: misoprostol 400 µg/3h ;
Previous cesarean deliveries: misoprostol 200 µg/3h*

Misoprostol only
2002 - 2009

Osmotic dilators + Misoprostol
2012 - 2016

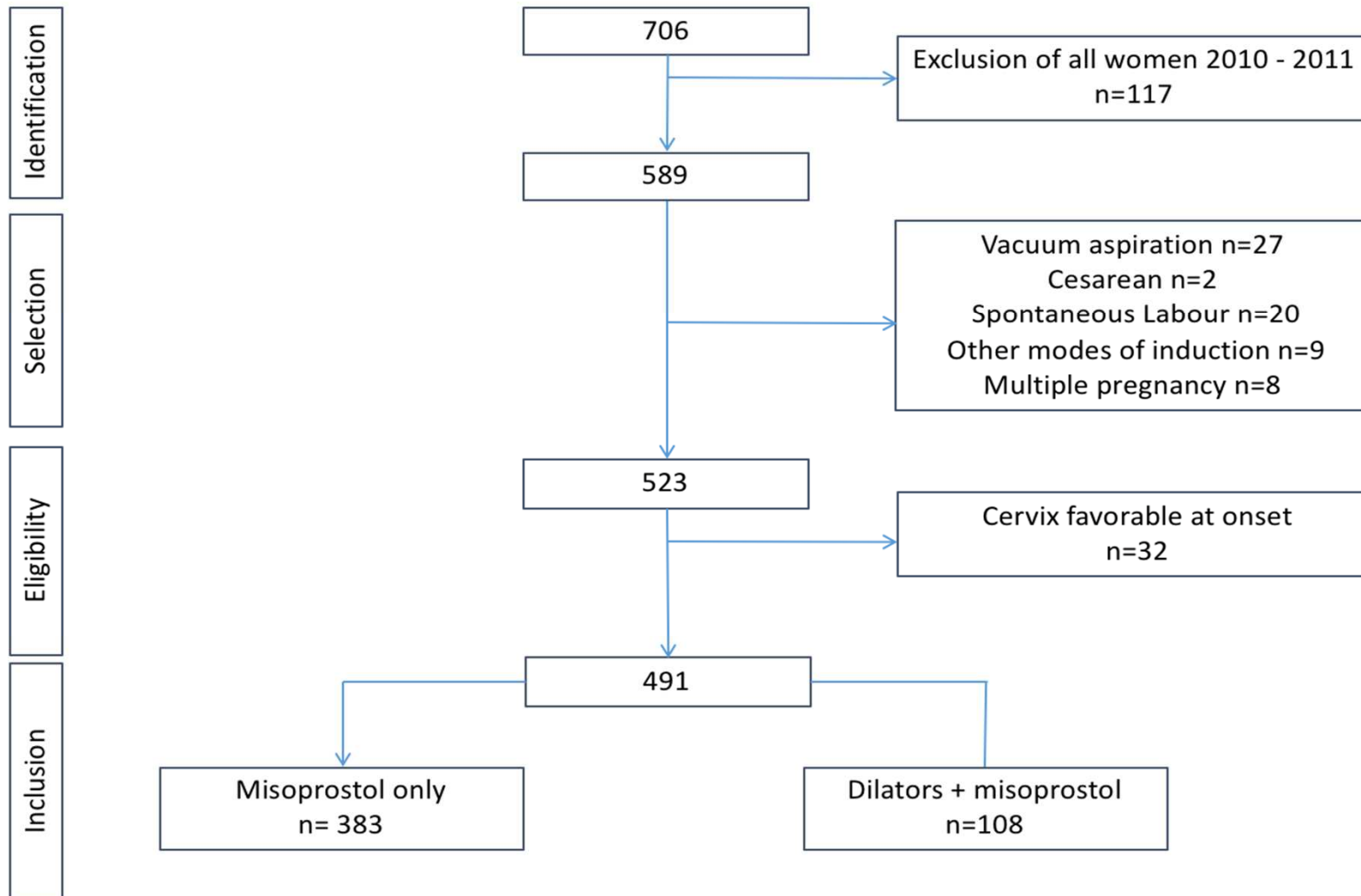
Données recueillies

- ATCD obstétricaux
- Bishop à l'entrée
- Durée du travail : 1^{er} cp de misoprostol – accouchement (min)
- Délai 1^{er} cp de misoprostol – amniotomie
- Dose totale de misoprostol
- Taux d'accouchement dans les 24 premières heures
- Durée d'hospitalisation
- AG, poids foetal
- The National Data Protection Authority approved this study (CNIL n° R2017-01).

Analyses

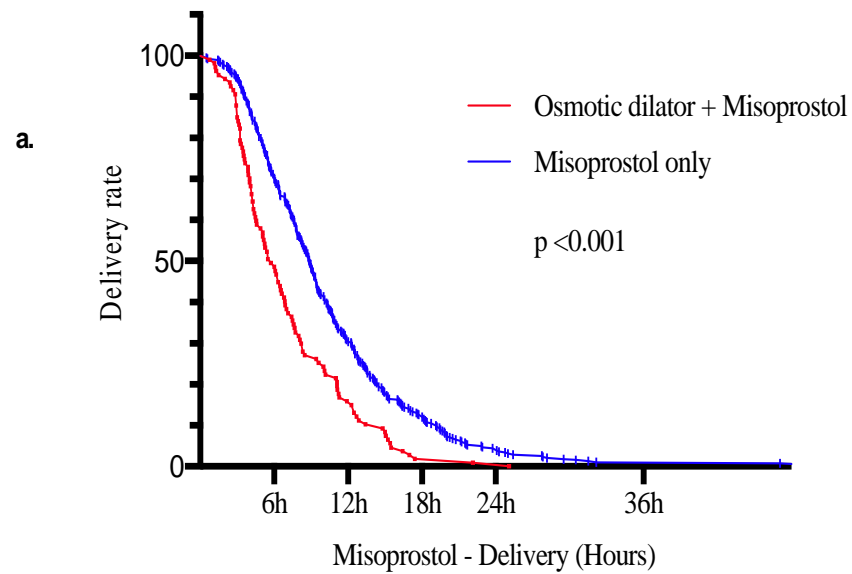
- Analyse descriptive de la population (moyennes et DS, médianes et ET pour les variables continues / pourcentages pour les variables catégorielles)
- Analyse univariées pour les différents outcomes
- Seuil de significativité :5%.
- Test de Student pour les variables quantitative et Fisher pour les variables qualitatives
- Analyse par Stata software© version 11, 2009 (Statacorp, College Station, TX).

Résultats



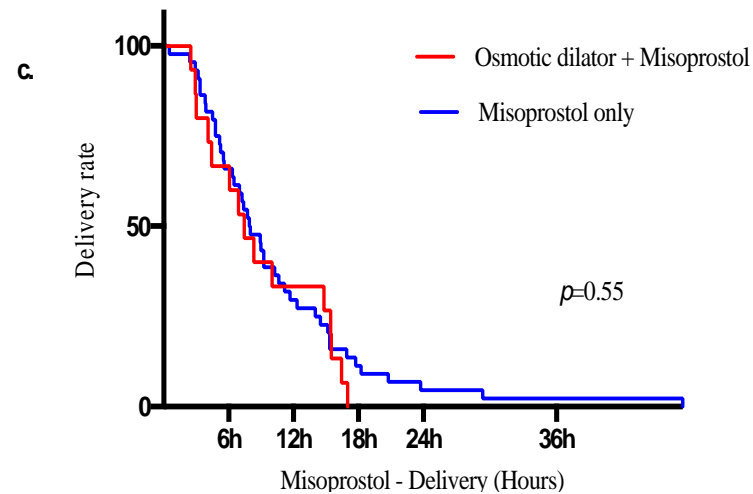
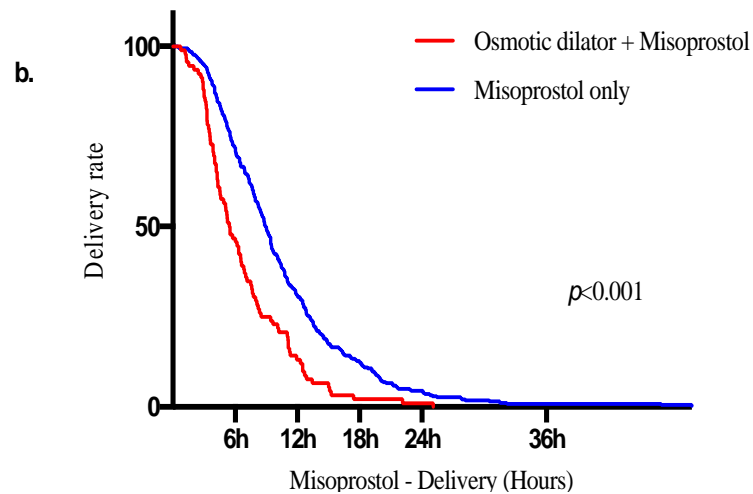
	Misoprostol seul n= 383	Dilatateurs + Misoprostol n= 108	p
Age (années), moy ± DS	30.6 ± 6.1	30.4 ± 5.6	0.8
Nullipares, n (%)	221 (57.7)	71 (65.7)	0.15
Utérus cicatriciel, n(%)	44 (11.5)	16 (14.8)	0.41
Obésité, n (%)	33 (8.6)	21 (19.4)	0.003
Bishop à zéro, n(%)	179 (46.7)	63 (58.3)	0.02
Cephalic presentation, n/N(%)	113/242 (46.7)	27/60 (45.0)	0.48
Age gestationnel Médiane (mini-maxi)	25 (14-39)	23 (14-37)	0,002
- >28 SA, n(%)	114 (29.8)	24 (22.2)	0.15
Poids fœtal (g) , moy ± DS	923.4 ± 781	716.2 ± 654	0.01

	Misoprostol seul n= 383	Dilatateurs + Misoprostol n= 108	p
Misoprostol – amniotomie (min),	333.6 ± 316	285.1 ± 239	0.15
Misoprostol – acct (min),	639.7 ± 568	427.7 ± 280	<0.001
- < 28 SA	698 ± 637	423 ± 285	0.0001
- Utérus sain	637.4 ± 554.7	409.5 ± 270.2	0.0002
Induction to delivery, n(%)			
- < 6 hours	114 (29.8%)	54 (50.0%)	0.002
- < 12 hours	265 (69.2%)	89 (82.4%)	0.002
- < 24 hours	365 (93.3%)	105 (97.2%)	<0.001
Cumulative misoprostol dose (µg), (n/N)	1449 ± 933	990 ± 759	<0.001
- Utérus sain	1463 ± 663 (n =339)	995 ± 481 (n=92)	<0.001
- Utérus cicatriciel	1336 ± 756 (n =44)	962 ± 653 (n =16)	0.25
Durée d'hospitalisation (jours)	3.6 ± 1.5	3.6 ± 2.4	0.85
Complications mat., n(%)			
- Rétention placentaire	51 (13.3)	16 (14.8)	0.75
- HPP sévère	5 (1.3)	10 (9.2)	0.002
- Infection Postpartum	6 (1.6)	0	0.34
- Rupture utérine	1(0.3)	1 (0.9)	0.39



No history of cesareans

Previous cesarean



Kaplan-Meier curves Delai Misoprostol – Accouchement. *a. avec ou sans DO, b. avec ou sans DO chez les femmes avec utérus sain; c. avec ou sans DO chez les femmes avec utérus cicatriciel*

Discussion

Karim SM, Prostaglandins 1982	Laminaire 8H avant sulprostone	prospective randomisée n=120 2° trimestre DIE 10,4 vs 16,7 heures
Thong KJ, Contraception 1992	Dilapans 6h avant gemeprostat	prospective randomisée 12-18SA n=98 Taux d'accouchement à H24 85% vs 72% DIE 15,7 vs 15,6 heures
Jain JK, AJOG 1996	Misoprostol 200mcg/12h +/- Laminaires avec 1 ^{ère} dose	prospective randomisée n=68 12-22SA pas de différence
Mazouni C, Contraception 2009	Laminaires 24h avant misoprostol 400mcg/3h	rétrospective avant/après n=174 2° et 3° trimestre DIE 7,5 h vs 12,7
Vincienne M, 2017	misoprostol 200mcg/3h +/- Dilapans	rétrospective bicentrique 2010-2012 n=246 DIE >12h 29,7% vs 6,9%

Discussion

- Résultats similaires à l'étude de Vinciennes et al 2017 (retrospectives, bicentrique)
- Différences:
 - doses de misoprostol différentes dans les 2 groupes et en fonction de l'âge gestationnel
 - Ocytocine en relai après RAM

Table 3. Comparison of characteristics of labor in each center, according to definitions of start of induction

	Center without Dilapan-S [®] (n = 106)	Center with Dilapan-S [®] (n = 164)	p
Mifepristone, n (%)	90 (85)	163 (99.4)	<0.001
Dilapan-S [®] , n (%)	0 (0)	159 (97)	<0.001
Bishop score at arrival in the delivery room, n (%) ^a			
0	37 (35.2)	10 (6.3)	<0.001
>0	63 (60)	138 (86.8)	
Mean (SD)	1.4 (1.6)	2.2 (1.5)	<0.001
Median (range)	1 (0–7)	2 (0–10)	
Number of misoprostol tablets administered ^b			
Mean (SD)	3.4 (2.6)	2.9 (1.9)	0.09
Median (range)	3 (1–16)	2 (0.25–11)	
<i>Definition 1^c: IDI begins with misoprostol administration in both centers</i>			
Misoprostol-amniotomy interval ^d			
Mean (SD)	4 h 30 (3 h 18)	0 h 47 (1 h 12)	<0.001
Median (range)	3 h 30 (0 h 00 to 15 h 20)	0 h 00 (0 h 00 to 4 h 40)	
Immediate amniotomy, n (%) ^e	17 (19.8)	96 (61.1)	<0.001
IDI			
Mean (SD)	10 h 18 (7 h 48)	5 h 48 (5 h 48)	<0.001
Median (range)	8 h 00 (0 h 40 to 43 h 00)	4 h 57 (0 h 35 to 65 h 00)	
IDI <12 h, n (%)	73 (68.9)	154 (94.5)	<0.001
IDI <24 h, n (%)	97 (91.5)	164 (100)	<0.001
<i>Definition 2^f: IDI starts at dilator placement in center using them and at misoprostol placement in the other</i>			
Misoprostol or Dilapan-S [®] -amniotomy interval ^f			
Mean (SD)	4 h 30 (3 h 18)	13 h 28 (3 h 48)	<0.001
Median (range)	3 h 30 (0 h 00 to 15 h 20)	13 h 15 (0 h 00 to 24 h 35)	
IDI			
Mean (SD)	10 h 18 (7 h 48)	18 h 24 (6 h 54)	<0.001
Median (range)	8 h 00 (0 h 40 to 43 h 00)	17 h 20 (3 h 45 to 81 h 00)	
IDI <12 h, n (%)	73 (68)	10 (6.6)	<0.001
IDI <24 h, n (%)	97 (91.5)	136 (90)	0.83

Vincienne M, et al

Fetal Diag Ther 2017

- étude rétrospective bi-centrique entre 2010 et 2012
- 246 femmes

	sans dilapan n=101	avec dilapans n=145	p
Bishop à 0 à l'arrivée en SDN	36 (35,5%)	9 (6,2%)	<0,001
RAM immédiate	14 (13,9%)	77 (53,1%)	<0,001
DIE moyen	10h10 (7h42)	6h01 (6h12)	0,02
DIE médian	8h00 (0h40-43h)	4h50 (0h35-65h)	0,02
DIE > 12h	30 (29,7%)	10 (6,9%)	<0,001

DIE=délai induction expulsion

Autres diff

- Vinciennes : The second difference is the definition of the principal endpoint, which Vinciennes et al. defined differently in the two groups (dilator-delivery interval in one group, compared with misoprostol-delivery interval in the other group)
- Vinciennes : syntonie en relais après amniotomie

Mazouni et al.

Contraception 2009

- Etude Avant/Après
- Mifépristone (600mg)/DO/Misoprostol vaginal
- AG moyen 23-24 SA

Delivery interval characteristics between the two periods of study

	Period A (no laminaria) (n=91)	Period B (with laminaria) (n=83)	p value
Mean (\pm SD) mifepristone-to-delivery interval (h)	48.5 (\pm 13.2)	43.2 (\pm 6.2)	.001
Induction to delivery, n (%)			
<6 h	21 (23.1)	37 (44.6)	.003
<12 h	60 (65.9)	73 (88)	.001
<24 h	83 (91.2)	80 (96.4)	.16
Median (\pm SD) (h)	9 (\pm 8)	6.4 (\pm 4)	.01
Mean (\pm SD) (h)	12.7 (\pm 13.3)	7.5 (\pm 6.2)	.001

Discussion/ complications

- Cohérent avec données de la littérature
- 3 cas d'infection du PP dans le groupe misoprostol seul → durée du travail?
- Taux plus élevé d'HPP sévère dans le groupe DO + misoprostol → période / mise ne place des sac de recueil (meilleure quantification?)
- Taux de rupture identique à celui observé dans la littérature
- Pas de différence dans l'étude de Mazouni

Discussion

- Plus large étude rétrospective à notre connaissance avec bon contrôle des biais
- Dans notre étude: en dehors de l'AG et du score de Bishop plus faible dans le groupe 2, la présence ou l'absence de DO était la seule variable qui changeait
- - : rétrospectif, monocentrique, non randomisé
- Etude/ MFIU même constatation (n = 154): délai d'accouchement 316,7 min vs 473,6 min ($p = 0,029$)
- Importance des lamineuses +++ avec la limitation imposées des doses de misoprostol
- Participation à l'Etude Dilatop en cours

Protocole de prise en charge des IMG et MFIU au CHRU de Nancy

Protocole de prise en charge des IMG et MFIU

- Un ttt préalable par **mifépristone** est requis pour la préparation cervicale (1 cp de 200mg PO, 36 à 48h avant l'induction du travail), sauf contre-indication maternelle, notamment éventuelle urgence de prise en charge.
- Pose de **dilatateurs osmotiques sous APD** le jour du déclenchement si les membranes ne sont pas accessibles à la rupture.
- La posologie du **misoprostol** et son schéma d'administration varient en fonction de l'âge gestationnel et du caractère éventuellement cicatriciel de l'utérus, **toujours par voie orale** (la voie sublinguale est à privilégier car plus efficace que la voie orale) :

Protocole de prise en charge des IMG et MFIU

- Entre 14 SA et 31 SA :
 - ✓ **en cas d'utérus non cicatriciel**, la posologie initiale est de 400 µg *per os*, renouvelable toutes les 3 à 4 heures si nécessaire. Ne pas dépasser une dose totale de **1200 µg en 24h** (soit 3 doses de 400 µg).
 - ✓ **en cas d'utérus cicatriciel**, réduire la dose initiale et les renouvellements, au moins en les divisant par deux conformément aux recommandations des sociétés savantes. Ne pas dépasser la posologie de **600 µg en 24h**.
- Entre 32 SA et 36 SA :
 - ✓ **en cas d'utérus non cicatriciel**: réduire la dose initiale et les renouvellements, au moins en les divisant par deux conformément aux recommandations des sociétés savantes. Ne pas dépasser la posologie de **600 µg en 24h**.
 - ✓ **en cas d'utérus cicatriciel**, **ne pas utiliser de misoprostol à ce terme avec ces doses** (cf schéma au-delà de 36 SA).

Protocole de prise en charge des IMG et MFIU

- En l'absence de mise en travail, après administration de la dose maximale de misoprostol recommandée et membranes inaccessibles :
 - **Repose de dilatateurs osmotiques** si les membranes ne sont pas accessibles à la rupture.
 - **Relais par ocytocine** après **un délai d'au moins 3h** suite au dernier comprimé de misoprostol, avec titration progressive selon le protocole habituel de déclenchement jusqu'à 24h au total (depuis la première dose de misoprostol), la poursuite de la prise en charge est à valider de façon collégiale avec un des seniors titulaires d'obstétrique.

Protocole de prise en charge des IMG et MFIU

- Au-delà de 36 SA (ou 32SA et utérus cicatriciel) :
- ✓ **pas d'utilisation du misoprostol** après 36 SA.
- ✓ Mifépristone 1cp de 200mg 36 à 48 h avant le déclenchement puis pose de dilatateurs osmotiques sous APD et déclenchement par Ocytocine avec titration progressive selon le protocole habituel.
- ✓ Dans tous les cas, un 2^{ème} comprimé de mifépristone 200mg sera donné à la patiente en l'absence d'expulsion 48heures après la 1^{ère} prise (J-2)
- **Contre-indication** : cf RCP en vigueur des spécialités concernées (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)

Protocole de prise en charge des IMG et MFIU

- **Une fiche d'information** remise à la patiente après information de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM
- Prescription hospitalière de misoprostol incluant la posologie, le schéma d'administration et la mention « **prescription sous RTU** »
- Fiche de suivi pour **suivi des patients et de colliger les données** prévues par le protocole de la RTU et les effets indésirables

A remettre à la patiente avant toute prescription dans le cadre de la RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) DE MISOPROSTOL DANS L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE ET LA MORT FŒTALE IN UTERO AU DELA DE 14 SA

Dans le cas où la patiente est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette note d'information, celle-ci est remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'elle a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par misoprostol dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- *des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)*
- *des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.*

Il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1. Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

Le misoprostol est disponible dans le déclenchement du travail des femmes présentant une mort fœtale *in utero* (MFUI) ou souhaitant réaliser une interruption médicale de grossesse (IMG) au deuxième ou troisième trimestres, le traitement par misoprostol, associé à une administration préalable de mifépristone, dans le cadre d'un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable, et ce même si d'autres traitements sont déjà autorisés et disponibles dans cette indication.

L'utilisation du médicament et la surveillance de toutes les patientes traitées se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patientes traitées dans ce contexte seront collectées et transmises périodiquement à l'ANSM et au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation du misoprostol lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à la société mandatée par les laboratoires concernés et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifiée que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du misoprostol.

En application de la loi n° 78-17 du 8 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le suivi mis en place dans le cadre de la RTU a fait l'objet d'une déclaration de conformité auprès de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Conformément aux dispositions de cette loi, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du médecin, qui reste à votre disposition pour tout complément d'information.

2. Informations sur le misoprostol

Pour votre information, le misoprostol est un médicament autorisé dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG).

La notice destinée aux patients des différentes spécialités de misoprostol est disponible au sein des boîtes de médicaments ainsi que sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. Il est important de noter que cette notice délivre des informations adaptées à l'usage de misoprostol dans l'IVG et ne sont donc pas toutes superposables à celles d'une utilisation dans la prise en charge des interruptions médicales de grossesse et des Morts Fœtales *in utero* au-delà de 14 SA.

Dans le cadre de la prise en charge d'une interruption médicale de grossesse ou de mort fœtale *in utero* au-delà de 14 SA, votre médecin vous prescrira ce médicament qui sera associé à de la mifépristone. Ce médicament provoque des contractions du muscle de l'utérus et une ouverture du col de l'utérus, ce qui permettra l'expulsion. Les effets surviennent en quelques heures. Dans un premier temps, le médicament augmente les symptômes (crampes abdominales, saignements). Puis il provoque l'expulsion des tissus intra-utérins. Les saignements peuvent durer plusieurs jours.

La prise en charge aura lieu en milieu hospitalier et sous surveillance médicale.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), fièvre, frissons.
- Des saignements d'une abondance et durée variables sont attendus et peuvent durer jusqu'à 15 jours.
- Des douleurs pelviennes (contractions, crampes) d'une intensité variable sont également attendus et nécessitent souvent le recours à des antalgiques (médicaments pour la douleur). Ces derniers vous seront prescrits par votre médecin.

Une rupture utérine a rarement été rapportée après l'administration de prostaglandine pour le déclenchement d'une interruption de grossesse ou le déclenchement du travail en raison de la mort fœtale *in utero* au cours du deuxième ou troisième trimestre. Des ruptures utérines se sont essentiellement produites chez les femmes multipares ou chez les femmes présentant une cicatrice de césarienne.

La persistance des douleurs pelviennes et du saignement quelques jours après l'expulsion peut nécessiter un traitement par des antalgiques (médicaments contre la douleur). Votre médecin vous remettra une ordonnance pour une prescription d'antalgique incluant la posologie et le mode d'administration.

3. Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné ci-dessus ou dans la notice du médicament.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament directement sur le site signalement-sante.gouv.fr, soit à l'aide du formulaire de signalement patients à transmettre au CRPV dont vous dépendez géographiquement (le formulaire et les coordonnées des CRPV sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable).

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le cadre d'une RTU. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.



Merci de votre attention