

# **Mifépristone et l'interruption de grossesse médicamenteuse**

A. Lourenço, G. Bianchi et F. Bianchi

Maternité de l'HUG

Mai 2000

# L'IVG dans le monde

- 26 millions d'IVG légale /année  
Morbidity de <1%
- 20 millions d'IVG clandestines avec 78 000  
morts/année

# Mifépristone (Mifégyne R)

- Antiprogesterone
- Dérivé de la 11-Betadiméthyl-amine-fenil norethindrone
- Affinité 5x plus grande pour le récepteur de la progestérone (aussi pour les récepteurs glucocorticoïdes)
- Inhibition de la transcription des gènes dépendants de la progestérone

# Effets biologiques

- Placentaires: nécrose et décollement du sac gestationnel
- Myomètre: augmentation de l'excitabilité des cellules et stimulation des contractions utérines
- Dilatation cervicale

# Indications de la mifégyne en gynécologie

- interruption médicamenteuse de la grossesse du premier trimestre (< 7 ou 9 semaines)
- *primming* cervical avant l'interruption chirurgicale de la grossesse du premier trimestre
- *primming* cervical avant l'interruption de grossesse du deuxième trimestre
- déclenchement du travail après mort-in-utero au deuxième trimestre

# Autres indications

- contraception d'urgence
- traitement des fibromyomes utérins
- traitement de l'endométriose
- traitement adjuvant dans les cancers du sein avancés
- traitement des méningiomes

# Misoprostol (cytotec R)

- prostaglandine synthétique E1
- molécule stable
- prix bas
- application p.o. ou vaginale

# Misoprostol seule en IVG

## Par voie orale

- 400 à 3200 ug avec induction de l'avortement chez 4-11% des patientes présentant une grossesse de < 56 jours

1993; 341:1258-61

Costa SH, Lancet

## Par voie vaginale

- 800 à 2400 ug avec induction de l'avortement chez 22-88% des patientes

Koopersmith Tb, Contraception 1996; 53:238-42

# Posologie habituelle de l'IVG médicamenteuse

- **Mifépristone**

600mg p.o. (3 cp de 200mg en prise unique)

- **Misoprostol**

400 ug p.o. (2 cp de 200ug en prise unique)

après 36-48 heures

Peyron et al, NEJM 1993; 328: 1509-13

Winikoff et al, AJOG 1997; 176: pp431

# Effacité

- **Grossesse de < 49 jours (7 semaines)**

92 -98% d'IVG complètes

44-70% d'expulsions dans les 4 heures

- **Grossesse de 50-63 jours (7-9 semaines)**

77- 95% d'IVG complètes

Christin-Maitre, S. et al, NEJM, 2000, vol 342, n 13

# Effets secondaires

## Saignement par voie vaginale

- Perte de 84-101ml (53ml si IVG chir)
- Durée moyenne de 8-17jours (max 30-60j)

## Douleur pelvienne

- Besoin d'analgésie chez 9-73%
- Analgésie opioïde si doses importantes de Pg

Christin-Maitre, S. et al, NEJM, 2000, vol 342, n 13

# Effets secondaires (II)

## Symptômes gastro-intestinaux (effets des Pg)

- nausées 34-72%
- vomissements 12-41%
- diarrhées 3-26%

**Effets GI moindres si misoprostol p.v. vaginale  
(45%, 26%, 23%)**

# Contre-indications

- **Absolues**
- Insuffisance surrénale
- asthme sévère
- traitement glucocorticoïde de longue durée
- **Relatives**
- diabète compliqué
- anémie sévère ou coagulopathie (ou traitement anticoagulant)

# Acceptabilité

- **En cas de nouvelle IVG préférence pour l'IVG médicamenteuse chez 91%**

Wiebe ER, Contraception 1997; 55

- **Refus de l'IVG médicamenteuse à priori pour:**
- nombre de visites
- durée de la procédure

Winikoff et al Arch Fam Med 1998; 7

# Autres limitations

- Possibilité de communication
- Age
- Prix (aussi en cas d'échec)
- Compliance

# Protocole à la Maternité de l'HUG

## Première visite (<49j)

- Dossier de pré-hospitalisation
- Anamnèse et examen gynécologique
- US et Beta-hCG si < 35j de grossesse
- Groupe sanguin, Hb, Ht
- Présentation des méthodes d'IVG chirurgicales et médicamenteuses

# **Protocole (cont.)**

- Discussion contraception
- Demande d'avis conforme

## **Deuxième visite**

- Signature du consentement éclairé
- Administration par le médecin de la mifégyne  
(3 cp p.o.).

# Protocole (III)

## Troisième visite (après 36-48 H)

- Administration du misoprostol par l'infirmière ( 2cp p.o.)
- Surveillance en chambre (à l'hôpital de jour durant 4 heures)
- Sortie faite par le médecin

# **Protocole (IV)**

## **Quatrième visite (après 2-3 sem)**

- Examen clinique
- Echographie pelvienne ou Beta-hCG

# Patientes suivies en Ville

- **RDV dans les 48 H** avec leur médecin
- Rapport de l'US ou valeur Bêta-hCG
- Avis conforme établi
- Discussion contraception
- **RDV à prendre à la Maternité (T. 38 24400)**

# Statistiques actuelles à la Maternité

- 68 patientes
- Gestité moyenne 2.4 (s.d. 1.49)
- Parité moyenne 0.7 (s.d. 0.88)
- IVG's précédentes: 44%
- FC précédentes: 3 patientes ( 4.5%)
- GEU précédentes: 5 patientes ( 7.6%)

# Statistique (suite)

## Raison de l'IVG:

- socio-économique 47%
- psychologique 32%
- liée au partenaire 28%
- professionnelle 22%
- projet de famille au complet 12%
- santé maternelle 4%

# Statistique (suite)

## Contraception le mois de conception:

- Préservatif 46%
- Aucune 16%
- Pilule (OP) 15%
- Coït interrompu 11%
- Abstention périodique 6%
- Pilule du lendemain 4%
- Spermicide 2%

# Statistique (suite)

## Choix de la méthode médicamenteuse:

- éviter l'anesthésie/chirurgie 66%
- délai plus court 41%
- méthode plus naturelle 19%
- mauvaise expérience d'IVG chir 4.4%

# Statistique (suite)

## **Age de la grossesse (US ou DR avec Bêta-HCG)**

- 32-49 jours
- moyenne 43 jours (s.d. 4.08)

## **Intervalle entre la prise de mifégyne et misoprostol**

- 37-47 Heures
- moyenne 44 Heures (s.d. 2.4)

# Résultats (I)

- Expulsion à l'hôpital (4H) 53%
- Efficacité 95.3%
  
- Rétention partielle (n=3) 4.6%
- Endométrite (n=1) 1.5%
- Hémorragie (>3.5 g/dl) 1.5%

# Résultats (II)

## Effets secondaires:

- Saignement avant misoprostol > règles **3%**
- Saignement à l'Hôpital > règles **53%**
- Douleur légère ou absente **47%**
- Douleur modérée **28%**
- Douleur importante **25%**
- Analgésie **33%**
- Nausées **53%**
- Vomissements **26%**

# Résultats (III)

- Venus au RDV de contrôle 85%
- Pertes au suivi n=2 (3.5%)
- Contrôle à 21 jours 78%
- Contrôle à 44 jours 97%

# Résultats(IV)

- US de contrôle M= 19 jours
- Epaisseur de l'endomètre M= 11 mm
  
- $= < 15\text{mm}$  78 %
- 16-20mm 19 %
- $> 20 \text{ mm}$  3 %

# Aspect du contenu de la cavité

- Homogène 33%
- Hétérogène 51%
- Hyperéchogène 12%
- Hypoéchogène 4%

# Suites de l'IVG médicamenteuse

## Durée des saignements

- 5-30jours
- moyenne 14 jours (s.d. 6.38)

**Consultations aux urgences (n=3) 5%**

# Contraception (I)

## Contraceptions choisies

- Pilule (OC) 65%
- DIU 10%
- Implanon 10%
- DMPA 10%
- Préservatif 2%
- Aucune 2%
- POP 1%

# Satisfaction finale (I)

# Satisfaction finale (II)

## Méthodes choisies dans le futur

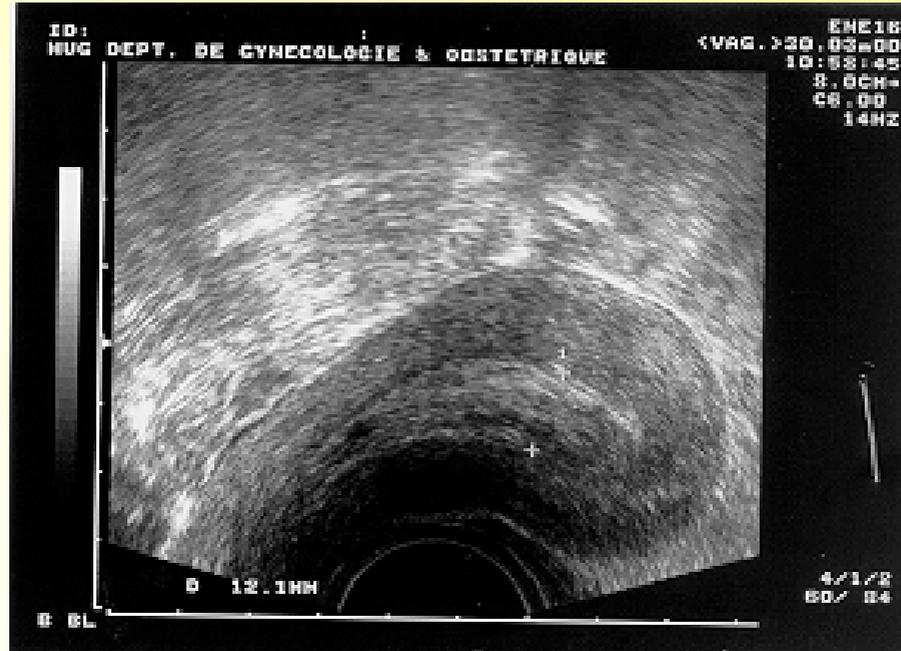
- IVG médicamenteuse 81%
- IVG chirurgicale (AG) 18%
- IVG chirurgicale (AL) 1.5%

## Recommanderait à une amie

- Oui 87% Non 13%

# US

Mme T.B. 1970



# US

## Mme L.P. 1975



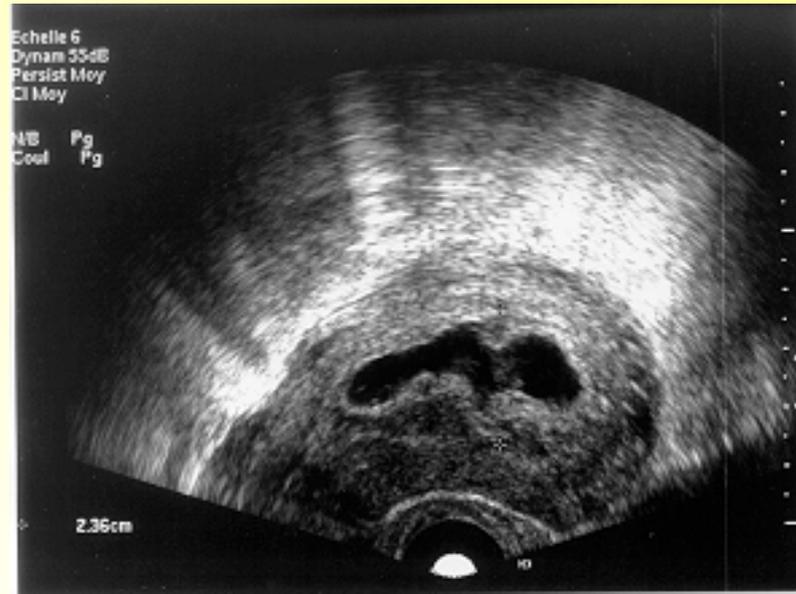
# US

Mme M.W. 1979



# US

Mme A.W. 1970



# Alternatives au protocole (I)

## Mifépristone 600mg + misoprostol 400 +200mg p.o.(3H)

- n=1029
- cohorte
- grossesse < 63 sem
- même taux d'avortement, plus d'effets secondaires GI
- expulsion 65% v 70%
- efficacité 95.4% v 95.5%

Aubeny et al, Int J Fertil 1995 Suppl 21:85

# Alternatives au protocole (II)

**Mifépristone 200 mg v. 600 mg po (randomisé)+  
Misoprostol 600 ug po (après 48 H)**

- n= 220 pts
- grossesse < 63j (9 sem)
- Même taux d'avortement complet à 94%
- Pour les < 49j, taux d'avortement de 97.5%
- Expulsion (4H) 64% v. 74%

C. Mckinley et al, Human Reproduction 1993, vol 8 no9

# Alternatives au protocole (III)

**Mifépristone 600 mg po + misoprostol 800 ug p.o. ou par voie vaginale (randomisé), après 36-48 H**

- n=270
- grossesse < 8 sem (56j)
- **Meilleures résultats pour la voie vaginale:**
- Expulsion dans les 4H            93%    v    78%
- Efficacité                            95%    v    87%

Dr. H.El-Refaey et al, NEJM 1995

# Alternatives au protocole (IV)

**Mifépristone 200 mg + misoprostol 800 ug p.v.v.**

- **n=928**
- **grossesse < 49j**
- **efficacité 98%**
- **expulsion 94% (6H)**

**Ashok PW et al, Hum Reproduction 1998;13:296**

**Autres: Dr. H.El-Refaey et al, Contraception 1994**

# Recommandations OMS (extrait)

- Mifépristone suivi d'un analogue des prostaglandines est un méthode sûre et efficace pour interrompre la grossesse avant 63 jours d'aménorrhée ( 9 semaines)
- La dose optimal de mifépristone n'est pas connue mais **200** ug semble aussi efficace que **600** ug.

WHO Technical Report Series; 871 WHO 1997

# Propositions

- Mifépristone 600 mg p.o -----> **200** mg p.o.
- Misoprostol 400 ug p.o. -----> **800** ug **p.v.v.**
- Intervalle mifépristone-misoprostol ----> **48** H
- Analgésie à optimiser
- Traitement des rétentions partiels - misoprostol ?