

# Combinaison de Mifepristone & Misoprostol pour le traitement médical de la grossesse arrêtée – revue de littérature partielle

---

Projet d'érudition présenté par

Mira Frenn & Antoine Dubuc

GMF-U St-Eustache

12 mai 2021



# Plan de la présentation



Abréviations & Définition



Cas clinique



Introduction



Méthodologie



Résultats



Discussion



Conclusion



Références

# Abréviations & définition

D&C	Dilatation et curetage
PV	Per vaginum
Mifé	Mifepristone
Miso	Misoprostol
PEC	Prise en charge
Gx	grossesse
Tx	Traitement
IVG	Interruption volontaire de la grossesse
ERC	Études randomisées contrôlées
∴	donc

Grossesse arrêtée = avortement manqué = avortement silencieux = « early pregnancy failure »

- grossesse non viable identifiée à l'échographie au cours du premier trimestre sans présence de symptômes (p.ex saignement au premier trimestre)

# Cas clinique

- F 30 ans, G1
- Echo dating: Gx intra-utérine, sac gestationnel 7 mm, absence de pôle foetal. Oeuf clair.
  - Gx arrêtée à 7 sem
- 3 options:
  - Conduite expectative
  - Conduite chirurgicale
  - Conduite pharmacologique: misoprostol
- Echo de contrôle 10 jours après:
  - Sac gestationnel intra-utérin vide. Avortement incomplet
- Et donc...D&C

# Introduction

- Un arrêt de grossesse a lieu dans 20% des grossesses
  - 3 options de PEC :
    - Conduite expectative
    - Conduite chirurgicale: D&C
    - Conduite pharmacologique
  - Au Qc: misoprostol 800 mcg PV
    - répétable 24-48h
    - 40% nécessite une dose supplémentaire
    - Prolongation durée de tx + augmentation du taux de recours à une intervention chirurgicale
- Si non viabilité embryonnaire
    - Conduite expectative
      - Suivi
        - Examen de contrôle q 1-2 sem. PRN
        - $\beta$ -hCG sériés pour documenter décroissance
      - Taux d'avortement spontané
        - Avortement incomplet : 53% au jour 7, 84% au jour 14
        - Oeuf clair : 25% au jour 7 et 52% au jour 14
    - OU conduite chirurgicale (dilatation et curetage ou aspiration) : indiqué d'emblée si saignement abondant

Source: MémoPérinat ©

# PEC de la gx arrêtée ailleurs dans le monde

- Lignes de pratiques européennes recommandent combinaison de Mifepristone au Misoprostol dans la PEC d'une grossesse arrêtée (Royaume-Uni, Suède, etc)
- Recommandations *de l'IPAS*
  - **Avortement manqué:** Misoprostol 600mcg SL ou 800mcg P.V (si absence de saignement vaginal) q 3 h ad expulsion complète (generally 1-3 doses).
  - Lorsque disponible, ajouter un pré-traitement avec mifepristone 200 mg PO 1-2 jours avant le misoprostol
    - **Strength of recommendation: Strong**

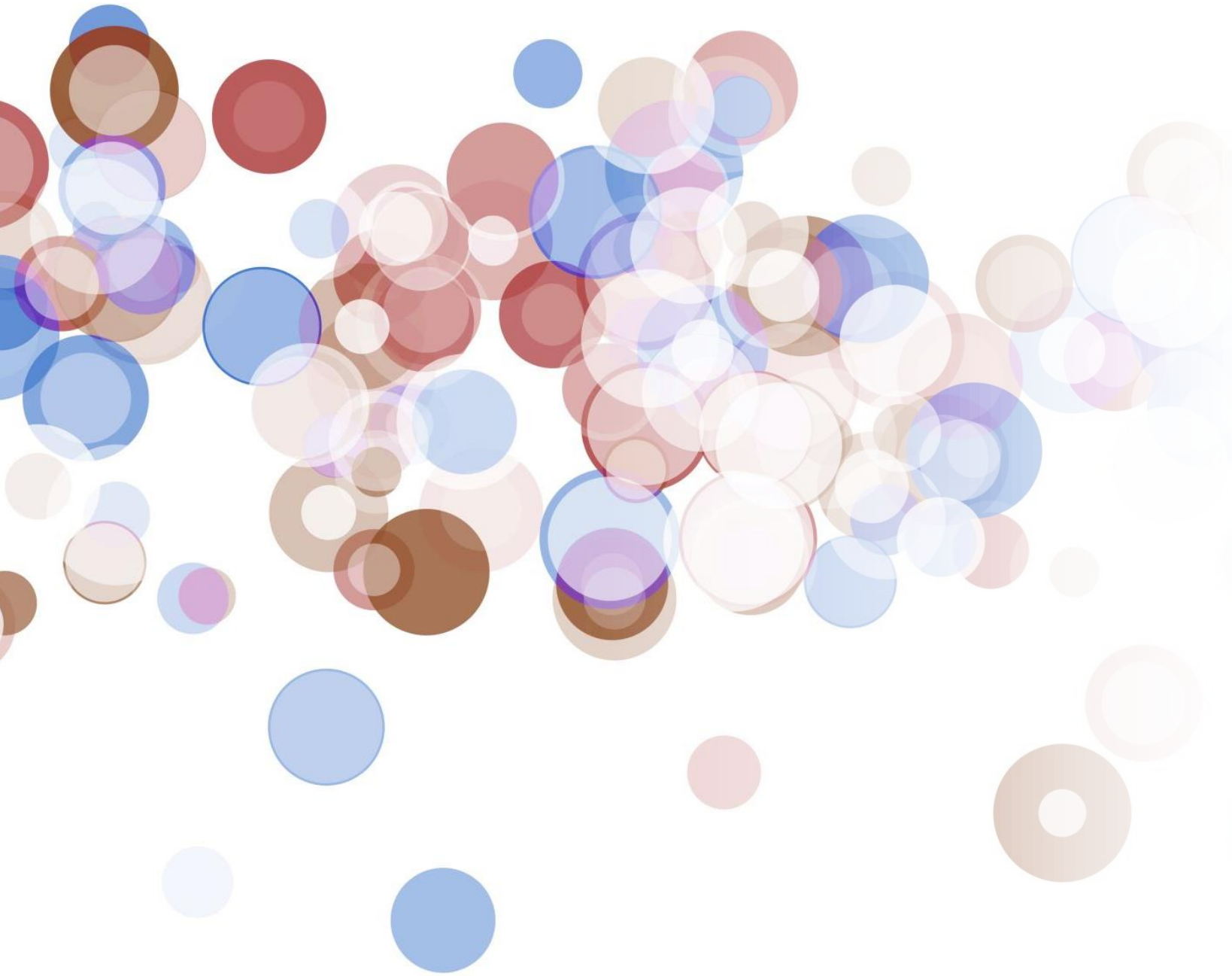
# Mifegymiso au Qc



- Mifegymiso
  - 1 comprimé de 200 mg de Mifepristone
  - 4 comprimés de 200 mcg de Misoprostol
- Au Qc: Mifegymiso utilisé comme tx abortif dans l'IVG x 2018

Mifepristone 200 mg PO + misoprostol 800 µg PO/PV/SL is the regimen of choice for medical abortion up to 70 days among eligible women (JOGC, Level I-A)

- Mécanisme d'action de la mifépristone:
  - modulateur des récepteurs de la progestérone
  - ∴ amorce le myomètre avant l'exposition à la prostaglandine contenue dans le misoprostol



# PICO & MÉTHODOLOGIE

---



La combinaison de mifepristone au misoprostol a-t-elle un meilleur taux d'expulsion complète du produit de conception que le Misoprostol seul dans le tx d'une grossesse arrêtée identifiée à l'échographie au premier trimestre?

---

P: femmes avec une grossesse arrêtée au premier trimestre identifiée à l'échographie

---

I: combinaison de mifepristone et misoprostol

---

C: misoprostol seul

---

O: expulsion complète du produit de conception sans intervention chirurgicale

# Méthodologie



Date: Octobre 2020



Base de donnée principale: OVID Medline



MESH

Misoprostol/ (4193)  
Mifepristone/ (6055)  
Abortion, Spontaneous/ **OR** Abortion, Missed/ (21111)  
**1 AND 2 AND 3** (54)



Critères inclusion & exclusion (5)



Références supplémentaires (2)

Références d'articles sélectionnés  
Google Scholar



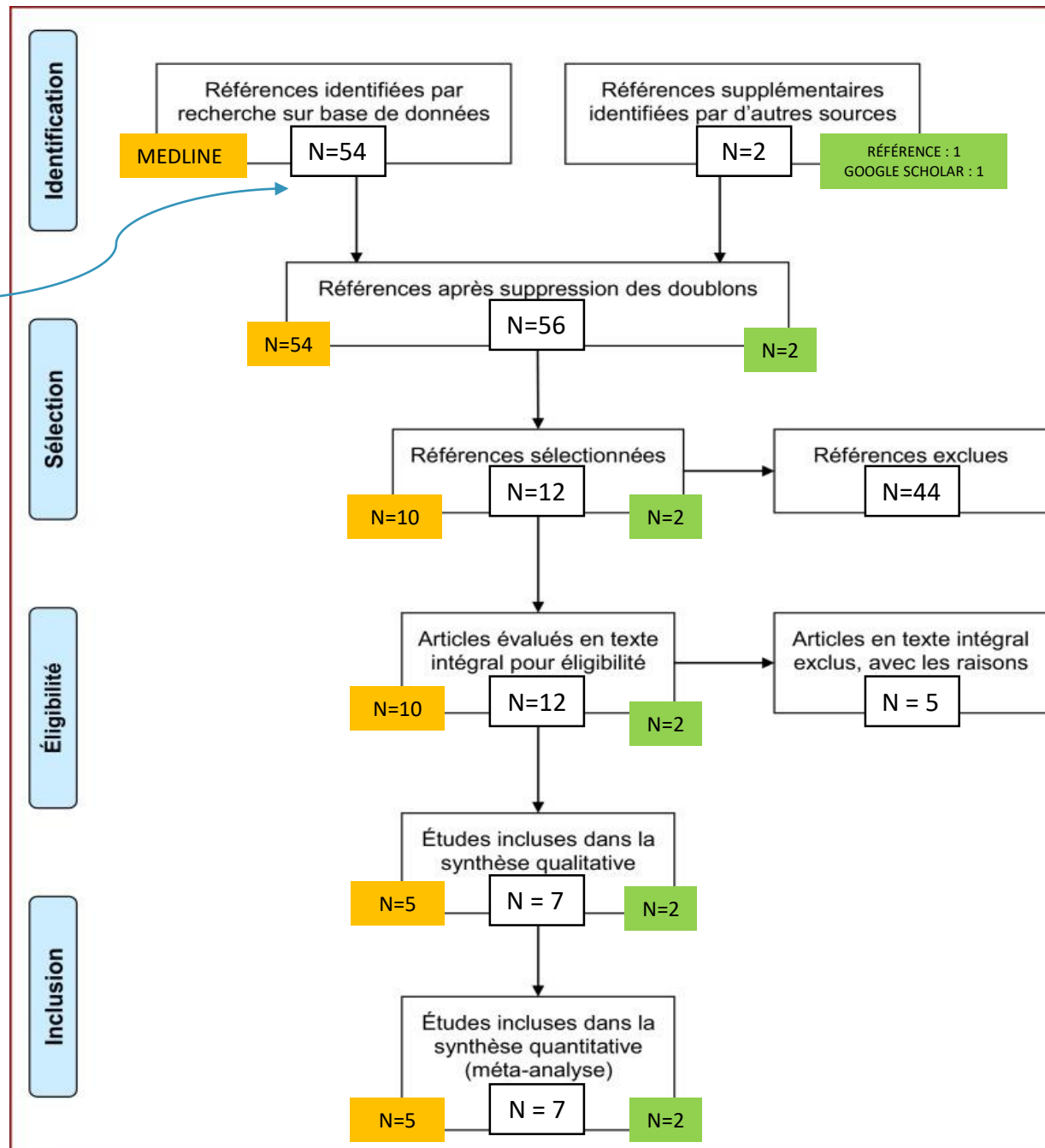
Sélection des articles (7)



Listes de vérification PRISMA, CONSORT, STROBE

« Mesh »

1. Misoprostol/ (4193)
2. Mifepristone/ (6055)
3. Abortion, Spontaneous/ OR Abortion, Missed/ (21111)
4. 1 and 2 and 3 (54)



Critères d'inclusion:

- Anglais
- *Free full text*
- Derniers 5 ans
- ERC, revue de littérature, études observationnelles

Critères d'exclusion:

- Protocoles d'études, études économiques, avis d'expert, case report
- Population exclusive (VIH)
- Études évaluant les prédicteurs cliniques de succès du tx

# Articles sélectionnés

## Revue Systématique (1)

1. The added value of mifepristone to non-surgical treatment regimens for uterine evacuation in case of early pregnancy failure: a systematic review of the literature – van den Berg et al, 2015

## Études Randomisées Contrôlées (3)

1. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. – Chu et al, 2020
2. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss – Schreiber et al, 2018
3. Comparison of Mifepristone Followed by Misoprostol with Misoprostol Alone for Treatment of Early Pregnancy Failure: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial – Sinha et al, 2018

## Études Observationnelles (3)

1. Marked improvement in the success rate of medical management of early pregnancy failure following the implementation of a novel institutional protocol and treatment guidelines: a follow-up study – Colleselli et al, 2016
2. Efficacy of mifepristone and misoprostol for medical treatment of missed miscarriage in clinical practice-A cohort study – Ehrnsten et al, 2020
3. Missed Abortion-Mifepristone and Misoprostol Versus Misoprostol Management – Mahnaz, 2018



# RÉSULTATS

---

# Revue systématique

**Table 2**

Complete evacuation using mifepristone and misoprostol in case of EPF.

Study or subgroup	Intervention		Control		Odds ratio		Odds ratio M-H, random, 95%
	Events	Total	Events	Total	M-H, random, 95%	Year	
Nielsen	11	60	15	62	0.7034 [0.2933, 1.6872]	1999	
Stoekim	20	58	15	57	1.4737 [0.6619, 3.2812]	2006	
Kushwah	4	50	8	50	0.4565 [0.1281, 1.6273]	2009	
MiMi	1	8	2	9	0.5000 [0.0364, 6.8618]	2011	
Torre	17	89	37	85	0.3065 [0.1551, 0.6050]	2012	

0.01 0.1 1 10 100  
Favours [Intervention] Favours [Control]

Heterogeneity:  $I^2 = 55\%$ .

# Essais randomisés contrôlés – Issues primaires

Étude	Issue	Groupe intervention		Groupe contrôle		IC	p-value
		N	Résultat	N	Résultat		
Chu (2020)	Échec de passer le sac gestationnel spontanément dans les 7 jours suivant le traitement (%)	357	59 (17%)	354	82 (24%)	0.73 (0.54 - 0.99)	0.043
Schreiber (2018)	Expulsion du produit de conception à la première visite de suivi (temps médian entre le Misoprostol et la visite: 2j [0,5-5,5j])	148	124 (83.8)	149	100 (67.1)	1.25 (1.09–1.43) NNT 6	--
Sinha (2017)	Expulsion complète au jour 14 (%)	45	39 (86.7)	45	26 (57.8)	--	0.009*

# Essais randomisés contrôlés – Trouvailles pertinentes

Étude	Issue secondaire	Groupe intervention		Groupe contrôle		IC	p-value		
		N	Résultat	N	Résultat				
Chu (2020)	Besoin de doses supplémentaires de misoprostol dans les 7 jours suivant l'assignation aléatoire (%)	357	50 (14%)	354	65 (18%)	0.71 (0.47 - 1.08)	--		
	Durée du saignement rapporté en jours (SD, N)		16.0		16.3			-0.3 (-2.5 to 1.8)	
Schreiber (2018)	Expulsion du produit de conception à la deuxième visite de suivi (temps médian entre le Misoprostol et la visite: 2j [0,5-5,5j])	148	132 (89.2)	149	111 (74.5)	1.20 (1.07-1.33)	--		
	Dilatation/curetage		13 (8.8)		35 (23.5)			0.37 (0.21-0.68)	--
	Effet secondaire: Vomissements		40 (26.8)		23 (15.2)			1.76 (1.11-2.79)	0.01
Sinha (2017)	Expulsion du produit de conception dans les 48 h suivant la mifépristone (ou placebo) n (%)	45	3 (6.7)	45	1 (2.2)	--	0.675		
	Expulsion du produit de conception dans les 4 h suivant la première dose de 800 µg de misoprostol n (%)		29 (65.9)		5 (11.4)			--	0.000*



# Études observationnelles

Études	Issues	Groupe intervention		Groupe contrôle		IC	p-value
		N	Résultat	N	Résultat		
Colleselli, 2016	Absence de D/C une fois qu'une patiente a choisi le traitement médical	167	153 (92%)	168	102 (61%)	--	--
Ehrnstén, 2019	Évacuation utérine complète sans intervention chirurgicale	941	805/941= 85%	--	--	--	--
Mahrnaz, 2018	Évacuation utérine complète sans intervention chirurgicale	100	93 (93%)	100	79 (79%)	--	0.004



---

# DISCUSSION

---

# Revue systématique (Van Den Berg, 2015)

- 1983-2015
- 5 ERC → Pas conclusion claire
- 11 études observationnelles (9 positives pour la Mifépristone)
- Pas de méta-analyse, car données et protocoles trop hétérogènes
  - ( $I^2=55\%$ )
- Conclusion définitive: On ne sait pas
- Recommandent plus d'études pour statuer

# Essais randomisés contrôlés

- CHU, 2020
  - 711 femmes, 28 hôpitaux au Royaume Uni, contrôlée avec placebo.
  - Deuxième dose de Misoprostol si pas d'expulsion.
  - Contrôle par écho à 7 jours.
  - Approche *intention to treat*.
  - Recherchaient une différence de 10% entre les groupes et n'ont eu que 7%
  - Alpha 0,1
  - Bonne validité interne et généralisable à notre population

# Essais randomisés contrôlés

- Schreiber, 2018
  - 300 femmes américaines, pas de placebo, mais échographistes aveugles
  - Follow up très rapide (moyenne 2j après la prise de Miso)
  - Sous-estimation probable de l'efficacité de la Mifépristone, car non respect du protocole par 43% des patientes. (10% mois efficace dans ce sous-groupe)
  - Bonne validité interne, et résultats généralisables
- Sinha, 2016
  - 92 femmes, monocentrique à Delhi. Avec placebo.
  - Protocole: admission salle d'acc. Redosage q3h (400mcg ad 4 doses)
  - Bonne validité interne (pas de perte au suivi, bonne randomisation)
  - Résultats modérément généralisables, vu protocole et population.

# Études observationnelles

- Colleselli, 2016
  - Étude cas-témoin inhabituelle. 2013-2015. Uni-centrique en Autriche
  - Miso administré en clinique avec Ketorolac et Maxeran IV
  - Étude la plus en faveur de la Mifépristone
  - Groupe contrôle est l'étude précédente.
  - Mauvaise validité interne (non aveugle. Amélioration de l'issue la 2<sup>e</sup> année)
  - Difficilement généralisable

# Études observationnelles

- Ehrnstén, 2019
  - Cohorte de 941 femmes suédoises. (Étude observationnelle descriptive)
  - Prise du Misoprostol en interne à partir de 9 semaines. Redosage 2x (400mcg)
  - Bonne qualité, mais peu à interpréter, comme on n'a pas de contrôles
  - Bonne qualité des données et protocole assez reproductible
- Mahrnaz, 2018
  - 200 femmes, uni-centrique en Inde. Non randomisée.
  - Dose de Miso plus grande dans le groupe contrôle
    - (1600 vs 800 mcg, en doses de 400; pas d'info sur le nombre de co par groupe)
  - D/C d'emblée 12h plus tard
  - Étude de mauvaise qualité, résultats non généralisables

# Similitudes entre les études

- Les 3 ERC utilisaient 200 mg de Mifépristone suivi de 800 mcg de Misoprostol 24-48 heures plus tard.
  - Protocole facilement réalisable ici
- Les critères définissant une grossesse arrêtée ou anembryonnaire.
  - ( $<$  ou  $\leq$  12 semaines)
- Issues primaires se ressemblent (expulsion à la première visite (2-14j) ou absence de recours à une D/C)



# Différence entre les études

- Les protocoles!
  - La dose, voie d'administration, nombre de redosages de misoprostol
  - En externe vs en clinique
  - La manière de vérifier l'issue écho à quelle distance de l'intervention?
  - La confiance des cliniciens, facteur humain (Colleselli)



# CONCLUSION



# En réponse à notre question...

La combinaison de mifepristone au misoprostol a-t-elle un meilleur taux d'expulsion complète du produit de conception que le Misoprostol seul dans le tx d'une grossesse arrêtée identifiée à l'échographie au premier trimestre?

- Sans être un remède miracle, on croit qu'on a assez de preuves que le bénéfice est significatif pour nos patientes
- 1 Revue systématique conclue: peut être...
- Sur 3 ERC, 2 sont positifs, l'autre est limite au niveau signification clinique.
- 3 études observationnelles positives, mais de qualité variable.

La recherche sur ce sujet n'est pas finie: Triple-M Trial en cours (Pays-Bas)

## Comment l'appliquer ici?

# Notre protocole pour PEC d'une gx arrêtée

\*\*Basé sur notre interprétation des meilleures études et de la capacité de notre système \*\*

1. 200 mg de Mifépristone dès que possible
2. 36-48h plus tard, 800mcg PV de Misoprostol
3. Échographie pelvienne de contrôle à environ une semaine
4. Suivi téléphonique → Répéter Miso ou aller vers D/C
5. Bien expliquer les étapes et à quoi s'attendre aux patientes.
6. Anti-DLR et Anti-No PRN

# Références

- Berkley, Holly H. MD; Greene, Howard L. PhD; Wittenberger, Michael D. MD. Mifepristone Combination Therapy Compared With Misoprostol Monotherapy for the Management of Miscarriage, *Obstetrics & Gynecology*: October 2020 - Volume 136 - Issue 4 - p 774-781 (2020).
- Chu J., Adam J Devall, Leanne E Beeson et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet*, Volume 396, Issue 10253, Pages 770-778 (2020).
- Colleselli, V., Nell, T., Bartosik, T. et al. Marked improvement in the success rate of medical management of early pregnancy failure following the implementation of a novel institutional protocol and treatment guidelines: a follow-up study. *Arch Gynecol Obstet* 294, 1265–1272 (2016).
- Ehrnstén L, Daniel Altman, Anton Ljungblad et al. Efficacy of mifepristone and misoprostol for medical treatment of missed miscarriage in clinical practice—A cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. p. 488-493. (2019).
- Leclair, Grégoire, Rheault. *Mémo-périnatalité troisième édition*. Université Laval. 2014.
- Mahnaz Halvaei Varnosfaderani, Meera N.K. Missed Abortion-Mifepristone and Misoprostol Versus Misoprostol Management at Kempegowda Institute of Medical Sciences, Bangalore, India. *J Biochem Tech Special Issue*. p. 75-79. (2018).
- Schreiber, Courtney A. Mitchell D. Creinin, Jessica Atrio. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *The New England Journal of Medicine*. Vol 378. No 23. Pages 2161-2170. (2018).
- Sinha, P., Suneja, A., Guleria, K. et al. Comparison of Mifepristone Followed by Misoprostol with Misoprostol Alone for Treatment of Early Pregnancy Failure: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Obstet Gynecol India* 68, 39–44 (2018).
- van den Berg, J., Bernardus B.M.Gordon, Marcus P.M.L.Snijders et al. The added value of mifepristone to non-surgical treatment regimens for uterine evacuation in case of early pregnancy failure: a systematic review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Volume 195, Pages 18-26 (2015).

# Références

JOGC:

[https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)00043-8/fulltext#secsectitle0010](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)00043-8/fulltext#secsectitle0010)

IPAS

<https://www.ipas.org/clinical-update/english/postabortion-care/recommended-medication-regimen-for-treatment-of-incomplete-and-missed-abortion-for-less-than-13-weeks-uterine-size/>

Merci pour votre  
écoute!  
Questions?



Gros merci à  
Dre Nguyen &  
Dre Leblanc !

