Efficacité du misoprostol pour l'interruption médicale de grossesse au 2^{ème} trimestre : Etude prospective

Efficacy of misoprostol for medical termination of pregnancy in second trimester : Prospective study

Ouerdiane Nadia, Othmani Kaouther, Daaloul Walid, Ben Hamouda Sonia, Bouguerra Badreddine.

*Service de gynécologie obstétrique B. Hôpital Charles Nicolle de Tunis.
Faculté de Médecine de Tunis. Université Tunis El Manar.*

RÉSUMÉ

Objectif : Etudier l'efficacité et les délais d'expulsion fœtale par le misoprostol dans les interruptions médicales de grossesse du deuxième trimestre.

Patientes et méthodes : Etude prospective intéressant 50 patientes sur deux ans où une interruption médicale de grossesse était indiquée entre 14 et 28 semaines d'aménorrhée (SA). Le misoprostol était utilisé à la dose de 2 comprimés toutes les 3 heures par voie vaginale. A partir de la 22^{ème} SA, chez les patientes 4^{ème} pare ou porteuse d'un utérus cicatriciel, la moitié de la dose était utilisée soit 1 comprimé toutes les trois heures par voie vaginale également.

Résultats : le protocole était efficace chez 48 patientes (96%) avec une expulsion par voie vaginale. On a eu recours à une aspiration secondaire du contenu utérin dans deux cas. Le délai d'expulsion à 24 heures était de 97 % lorsque la dose était de 2 comprimés toutes les 3 heures et de 90 % lorsque la dose était de 1cp / 3 heures.

Conclusion : l'utilisation du misoprostol selon ce protocole, dans les interruptions médicales de grossesse, est efficace. Il permet une réduction significative du délai nécessaire à l'expulsion des grossesses au 2^{ème} trimestre.

Mots-clés

Misoprostol, avortement 2^{ème} trimestre, utérus cicatriciel

SUMMARY

Aim: To investigate the efficacy of misoprostol used alone, and the time of fetal expulsion for medical termination of pregnancy in the second trimester.

Patients and Methods: 50 patients were enrolled in a prospective study over two years and in whom termination of pregnancy was indicated between 14 and 28 weeks of amenorrhea. Misoprostol was reported in a well-defined protocol: group 1: 2 tablets every 3 hours as intra vaginal, group 2: half dose for women with 4th or more or carrying a scarred uterus for terms greater than or equal to 22 weeks of amenorrhea.

Results: 48 patients expelled misoprostol alone and we have used an aspiration in two cases. The period of expulsion for 24 hours was 97% for the first group and 90% for the second.

Conclusion: using misoprostol within this protocol is effective and reduce the time required for the fetal expulsion of the second-trimester pregnancy.

Key - words

Misoprostol, 2nd trimester abortion, scarred uterus

Le déclenchement du travail au 2ème trimestre de grossesse continue à préoccuper les obstétriciens, puisque plus des 2/3 des interruptions médicales de grossesse (IMG) surviennent au 2ème trimestre (1). Le misoprostol est un analogue de PGE1, qui, grâce à ses propriétés pharmacologiques, peut être utilisé dans les interruptions de grossesses du 2ème trimestre (2). Le but de ce travail est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du misoprostol selon notre protocole de prise en charge de l'IMG au 2ème trimestre de grossesse en comparant nos résultats à ceux de la littérature.

METHODES

Il s'agit d'un travail prospectif mené au service de gynécologie obstétrique B de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis sur une période de 2 ans allant du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2008. Nous avons colligé 50 patientes qui nécessitaient une interruption de grossesse entre 14 et 28 SA.

Pour la réalisation de l'interruption de grossesse, un protocole bien défini utilisant le misoprostol pour le déclenchement du travail a été adopté.

Après une décision collégiale de l'IMG, toutes les patientes ayant un âge gestationnel compris entre 14 et 28 SA ont été incluses dans ce travail.

Le moyen du déclenchement du travail était le misoprostol (Cytotec®, comprimé à 200 µg). Le protocole adopté dans le service était le suivant:

La voie d'administration est vaginale au niveau du cul de sac vaginal postérieur. La posologie est de 400 µg soit 2 comprimés toutes les 3 heures sans dépasser 3 doses. A partir de la 22ème SA, pour les femmes porteuses d'un utérus cicatriciel et celles où la parité est au moins de 4, les doses sont réduites de moitié soit 200 µg toutes les 3 heures sans dépasser 3 doses. Les délais d'expulsion étaient évalués 24 heures après le début du protocole; au-delà, l'absence d'expulsion impose soit l'évacuation utérine par voie vaginale (aspiration utérine ou déclenchement) si le terme était inférieur à 22 SA ou la reprise du protocole, après une fenêtre thérapeutique de 24 heures, selon les mêmes modalités décrites ci-dessus, passé ce délai et à ce terme là une hystérotomie devrait être réalisée. L'aspiration et l'hystérotomie était considérée comme un échec. L'arrêt du protocole est indiqué devant la survenue des effets secondaires comme la fièvre ou les troubles digestifs (vomissements, diarrhées). Après l'expulsion, une révision utérine était réalisée en cas de rétention placentaire.

Nous avons définis deux groupes de femmes selon la dose de misoprostol (Cytotec®) utilisée : le groupe 1 où a été utilisé le protocole dose complète (400 µg/3 heures) dans 39 cas et le groupe 2 où nous avons adopté le protocole moitié dose en conservant le même intervalle entre les prises (200 µg/3 heures) dans 11 cas.

RESULTATS

50 patientes ont été incluses dans cette étude sur une période de 2 ans.

La population étudiée avait un âge moyen de 34,58 ans ± 5,74 avec des extrêmes de 22 et de 50 ans. La gestité moyenne était de 3 ± 1.4 et la parité moyenne était de 1.4 ± 0.8. Cinq patientes étaient multipares. Nous avons recensé 5 patientes ayant un utérus

unicatriciel à un terme respectif de 15, 19, 24, 25 et 27 SA et 2 patientes ayant un utérus bicatriciel à un terme de 22 SA.

Les indications de l'IMG étaient fœtales chez 48 patientes réparties en malformations fœtales (n=25), anomalies chromosomiques (n=10) et grossesses arrêtées (n=13) et maternelles dans deux cas : rupture prématurée des membranes (RPM) à un terme précoce de 16 et 21 SA. Aucun geste foeticide n'a été réalisé, aucune patiente n'a bénéficié d'une anesthésie ou analgésie durant l'utilisation du misoprostol.

Pour le groupe 1 : La dose médiane de Cytotec® reçue était de 1000 µg avec des extrêmes allant de 400 à 1200 µg. Pour le groupe 2 : la dose médiane de Cytotec® était de 500 µg avec des extrêmes allant de 400 à 600 µg.

Dans le groupe 1, le délai moyen induction expulsion était de 13 heures avec des extrêmes allant de 3 à 27 heures. Le taux d'expulsion moyen à 12 heures est de 52.6%, il atteint 97.4% après un délai de 24 heures. Pour le groupe 2, le délai moyen d'expulsion était de 14.36 heures avec des extrêmes de 6 et de 36 heures. Les taux d'expulsion à 12 et à 24 heures sont respectivement de 45 et de 90%.

Le délai d'expulsion des grossesses arrêtées est de 9.4 heures avec des extrêmes de 3 et de 19 heures, celui des grossesses évolutives était de 14.3 heures avec des extrêmes de 6 et de 36 h.

Concernant le délai d'expulsion en fonction du terme, il n'existe pas de terme seuil à partir duquel la différence est significative. En effet, nous avons choisis des termes limites de 16, 20 et 22 SA et nous avons comparé les délais d'expulsions avant et après chacun des termes. La différence n'était pas significative. Ainsi l'efficacité de ce protocole est indépendante de l'âge gestationnel. Tableau 1

Tableau 1 : délai d'expulsion en fonction du terme

Limite choisie	Age gestationnel	Délai d'expulsion en heure	p
16 SA	≤16 SA	13.33	NS
	>16 SA	13.32	
20SA	<20SA	12.8	NS
	≥20SA	13.6	
22SA	<22SA	12.16	NS
	≥22SA	12.36	

24 heures après la prise de misoprostol 46 patientes (92%) avaient expulsé par voie vaginale. Concernant les 4 patientes qui n'avaient pas expulsés dans les 24 heures, deux d'entre elles étaient aux termes de 14 et 16 SA (la première suite à l'apparition d'une fièvre nécessitant l'arrêt du protocole et la deuxième suite à l'absence d'entrée en travail au bout de 24 heures du début de déclenchement) et chez qui nous avons eu recours à l'aspiration, les deux autres étaient à 22SA et avaient bénéficié d'une reprise du protocole, après une fenêtre de 24 heures. Elles avaient expulsé par les voies naturelles avec des délais de 39 et de 61 heures. Ainsi le taux de succès du misoprostol dans l'induction du travail est à 96%.

Au cours de l'administration du misoprostol, nous avons noté des effets indésirables chez 11 patientes soit 22% de la population étudiée. Dans la majorité des cas (n=9), les effets indésirables sont survenus

une heure après la 3ème prise de misoprostol et après une dose totale reçue de 1200 µg.

Dans 2 cas nous avons arrêté le protocole suite à l'apparition d'effets indésirables (fièvre isolée) après la 2ème prise. Dans le premier cas on a eu recours à l'aspiration utérine à 14 SA et dans le 2ème cas, il y a eu une entrée en travail sur un terme de 22 SA.

Une température > 38°C était notée dans 11 cas soit de façon isolée soit en association avec les troubles digestifs. Le bilan infectieux était toujours négatif, notamment il n'y avait pas d'hyperleucocytose et la CRP était < à 6mg/l. Nous n'avons pas eu recours à une antibiothérapie et l'évolution était favorable dans tous les cas.

Les troubles digestifs les plus fréquemment observés étaient les vomissements (2 patientes) et la diarrhée (1 cas). Ces 3 patientes avaient reçues une dose totale de misoprostol de 1200 µg.

Nous avons relevé deux complications soit 4% de l'ensemble des IMG. Il s'agit d'une rétention ovulaire à un âge gestationnel de 21 SA sur utérus sain chez une femme multipare ayant reçue une dose totale de misoprostol de 600 µg. Une révision utérine sous anesthésie générale a été pratiquée assurant ainsi la vacuité utérine. La deuxième complication était un saignement au cours de l'expulsion chez une femme primigeste à 20 SA, ayant reçue 1200 µg de misoprostol, avec déglobulisation de 10.2 à 7.3 g/dl d'hémoglobine et ayant nécessité la prescription de cures de Venofer® avec bonne évolution. La durée d'hospitalisation moyenne était de 2,06 jours avec des extrêmes allant de 1 à 5 jours. Soixante seize pourcent (76%) n'ont pas dépassé 48 heures de séjour à l'hôpital.

DISCUSSION

Nous avons choisi comme limite de notre étude 14 et 28 SA car ces termes restent encore un sujet à controverses concernant les modalités du déclenchement du travail. La plupart des protocoles faisant intervenir autrefois des moyens purement chirurgicaux, utilisent actuellement des analogues de prostaglandines selon des modalités variables (1).

Le misoprostol (Cytotec ®) est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il occupe une place de plus en plus importante dans les IMG du 1er et du 2ème trimestre de la grossesse pour plusieurs raisons: Effets utérotoniques et de maturation cervicale (3), la présentation simple du produit sous forme de comprimés sécables, stockage facile et coût relativement minime, la bonne disponibilité du produit, l'administration simple et non contraignante et l'efficacité prouvée dans les différentes revues de la littérature (4).

De ce fait, nous avons choisi le misoprostol pour étudier son efficacité

et son innocuité dans l'interruption médicale de grossesse au 2ème trimestre.

Dans la littérature, les différents protocoles thérapeutiques ont évalué la voie d'administration, la dose du misoprostol, le délai d'expulsion, les effets indésirables observés, l'apport de la mifépristone en association avec le misoprostol et les complications observées.

Concernant la voie d'administration, en revoyant la littérature (5) nous avons privilégié la voie vaginale sur la voie orale. En effet, la molécule administrée par voie vaginale permet une meilleure biodisponibilité, 3 fois plus élevée, et une action plus durable qu'en cas d'administration par voie orale. La comparaison des différentes voies d'administration a été effectuée par Hoeffler (6), Sur 98 IMG entre 14 et 20 SA ayant reçu 36 à 48 heures après une dose initiale de 200 mg de mifépristone soit 200 µg de misoprostol par voie vaginale soit la même posologie mais par voie orale toutes les 3 heures. L'efficacité était meilleure dans le groupe vaginal, 90% d'expulsion dans les 24 heures contre 69% avec une réduction des doses nécessaires, 600 µg contre 1000 µg. Pak-Chung (7) a comparé, dans une étude prospective randomisée, l'efficacité du misoprostol administré par voie vaginale ou par voie orale. Le misoprostol était administré à la dose de 200 µg toutes les 3 heures, après une dose initiale de 200 mg de mifépristone et un maximum de 5 prises. Les résultats étaient en faveur de la voie vaginale concernant le délai d'expulsion (9 h versus 13 h), le taux d'expulsion (90% versus 69%) et la dose moyenne reçue (600 µg versus 1000 µg).

Par contre, pour la voie d'administration, 76% des patientes avaient préféré la voie orale. Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les effets indésirables. Le misoprostol administré par voie vaginale était plus efficace que celui administré par voie orale (6, 7). Concernant la dose de misoprostol (Cytotec®) et les modalités d'administration, différents protocoles ont été étudiés (8 - 13). Dans notre service, depuis janvier 2007 et à la lumière d'une revue récente de la littérature, nous avons adopté un protocole de déclenchement du travail au 2ème trimestre précisément entre 14 et 28 SA selon les modalités sus-décrites. Nos résultats concernant le délai d'expulsion, le taux d'expulsion à 24 heures sont similaires à ceux de la littérature. (Tableau 2)

Concernant les effets secondaires observés avec l'administration de misoprostol, nos résultats et ceux de la littérature (8, 10, 11) sont concordants (Tableau 3)

De manière générale, on peut conclure que les effets secondaires du misoprostol les plus rencontrés sont représentés essentiellement par la fièvre et les frissons. Les nausées, les vomissements, la diarrhée sont moins fréquents.

Tableau 2 : Comparaison du taux d'expulsion ainsi que du délai d'expulsion de notre série par rapport à la littérature.

Etudes	Nb	Terme (SA)	Protocole	Taux de succès (%)	Délai d'expulsion (heure)
Wong (8) 2000	70	14-28	400µg/3h misoprostol vaginal (max 3 doses)	80	14
Roel-Hens (9) 2001-2002	48	2e trimestre	400µg/3h misoprostol vaginal (max 3 doses)	88	13
Naz S (10) 2003-2004	200	10-28	400µg misoprostol vaginal / 4 h (max 2 doses)	68	12
Bhattachayya (11) 2005	138	14-20	400µg/3h misoprostol vaginal (max 3 doses)	97.2	12.9
Notre série 2007-2008	50	14-28	400µg/3h misoprostol vaginal (max 3 doses)	96	13

Tableau 3 : fréquence des effets secondaires selon les études

Etudes	fièvre (%)	Troubles digestifs : nausées- vomissements (%)
Naz S (10) 2003-2004	6.5	-
Wong (8) 2000	30	-
Bhattachayya (11) 2005	32	8%
Notre série 2007-2008	22	6%

La survenue de ces effets est dose dépendante et moins fréquente après administration vaginale. De même le misoprostol n'a pas d'effets coronariens ou bronchiques et la seule contre-indication reste la sensibilité aux prostaglandines (14).

Différents auteurs (15-17) ont étudié l'association du misoprostol à la mifépristone dans l'interruption de grossesse. En effet, la mifépristone permet une préparation à l'action du misoprostol réduisant ainsi la dose de misoprostol reçue et le délai d'expulsion. Dans notre milieu, l'utilisation de cette molécule reste limitée à cause de son coût élevé et de sa disponibilité limitée.

L'âge gestationnel semble pour certains jouer un rôle primordial dans la réussite du traitement puisque Eng (18) a montré sur 25 IMG ayant été réalisées par 200 µg de misoprostol par voie vaginale toutes les 3 heures, une efficacité de 100% après 17 SA contre 67% entre 13 et 16 SA. Dans notre étude nous n'avons pas constaté une différence significative concernant le délai d'expulsion en fonction du terme. Ce délai était de 12.8 heures pour les grossesses inférieures ou égale à 20 SA versus 13.6 heures pour les grossesses au delà de ce terme. Dans notre série, Le délai d'expulsion moyen était de 13 heures. Le taux d'expulsion dans les premières 24 heures était de 97%. Le taux d'hystérotomie après misoprostol était nul contrairement à celui rapportée dans de la littérature qui est de l'ordre de 6% (9,10).

Nos résultats sont comparables à la littérature en ce qui concerne l'efficacité du misoprostol par voie vaginale et le taux d'expulsion dans les 24 heures, le délai d'expulsion ainsi que la fréquence de survenue des effets secondaires.

Références

1. P.C. Ho, P.D. B. lumenthal, K. Gemzell-Danielsson, R. Gómez Ponce de León, S. Mittal. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2007) 99, S178-81.
2. Uddin K, El-Refaey H, Soorana D, Stafforg M. Oral, Rectal and Vaginal. Pharmacokinetics of Misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004; 30:866-70.
3. Pongsatha S, Tongsong T. Intravaginal misoprostol for pregnancy termination. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 87:176-7.
4. S. Hidar, M. Fekih, A. Chaïeb, M. Bibi, R. Mellouli, H. Khaïri. Apport de l'association d'ocytocine au misoprostol administré en intravaginal au cours des interruptions de grossesses entre 13 et 29 semaines d'aménorrhée : Essai clinique prospectif randomisé. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001 ; 30 : 439-43.
5. Nigam A, Singh VK, Prakash A. Vaginal vs. oral misoprostol for mid-trimester abortion. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 92:270-1.

En résumé, malgré ses limites (population de petite taille), ce protocole a prouvé les avantages du misoprostol dans le déclenchement du travail pour les IMG du 2e trimestre. Cette efficacité dépend de la dose de misoprostol, de la voie d'administration, du rythme d'administration, du nombre de prises et de l'association à la mifépristone.

Concernant l'utilisation du misoprostol sur utérus cicatriciel, nous avons réduit les doses de moitié (200 µg / 3 heures) en conservant le même intervalle d'administration. La revue de la littérature (19-21) montre que l'utilisation du misoprostol pour déclenchement du travail au 2ème trimestre de grossesse n'est pas contre-indiquée en cas d'utérus cicatriciel, il n'existe pas par contre de certitude concernant la posologie optimale. Il n'y a cependant pas de consensus sur la dose seuil à ne pas dépasser ni sur la conduite à tenir en l'absence d'expulsion (fenêtre thérapeutique, césarienne...).

Bhattacharjee (20) a démontré dans une étude prospective et randomisée portant sur des IMG au 2ème trimestre que l'efficacité et l'innocuité de cette molécule sont comparables aussi bien sur utérus cicatriciel que sur utérus sain en utilisant le misoprostol par voie vaginale à la dose de 400 µg toutes les 3 heures. Le délai d'expulsion était de 15.2 heures versus 16.4 Heures.

Cependant et par mesures de prudence et de sécurité, certains auteurs (22) préconisent l'utilisation du misoprostol à demi dose en cas d'utérus cicatriciel et d'autres (23) proposent l'association de la mifépristone, ce qui permet l'administration d'une plus faible dose de prostaglandines. Nous n'avons pas noté de complications graves. Le risque de la rupture utérine reste rare mais très grave en l'absence de diagnostic et de prise en charge précoce (24)

CONCLUSION

Les résultats de notre étude montrent que l'administration intra vaginale renouvelée toutes les 3 heures de 400µg de misoprostol permet une réduction significative du délai nécessaire à l'expulsion des grossesses au 2ème trimestre.

Pour les utérus cicatriciels, des études de plus grande taille sont nécessaires afin de déterminer, le protocole idéal et la dose minimale efficace de misoprostol.

- 57:129-32.
11. Bhattacharyya SK, Mukherji J, Kamilya GS, Ray S, Hazra A. Two regimens of vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy: a prospective randomised trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:1458-62.
 12. Brouns JF, Van Wely M, Burger MP, Van Wijngaarden WJ. Comparison of two dose regimens of misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Contraception* 2010;82:266-75.
 13. Cheng SY, Hsue CS, Hwang GH, Tsai LC, Pei SC. Hourly oral misoprostol administration for terminating midtrimester pregnancies: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010 ;49:438-41.
 14. Jain JK, Kuo J, Mishell DR. Comparison of two dosing regimens of intravaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 571-5.
 15. A.-S. Weingertner, D. Hamid, J.-J. Baldauf, I. Nisand. Utilisations actuelles et potentielles de la mifépristone en gynécologie-obstétrique et dans les autres disciplines médicales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004 ; 33 : 692-702.
 16. Hoffer MC, Charlier C, Giacalone PL, Zimbris L, Astruc M, Boulot P. Évaluation de l'association RU 486 - lamineaires - misoprostol - anesthésie péridurale dans les interruptions médicales de grossesse des 2e et 3e trimestres. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27: 83-6.
 17. Josep Luis, Carbonell Estevea, Francisca Garcia Gallegob, Margardell Pérez Llorente. Late second-trimester abortions induced with mifepristone, misoprostol and oxytocin: a report of 428 consecutive cases. *Contraception* 78 (2008) 52–60
 18. Eng NS, Guan AC. Comparative study of vaginal misoprostol with gemeprost as an abortifant in second trimester missed abortion. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 1997; 37:331-4.
 19. Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Papantoniou NE, Mouloupoulos GG, Papapanagiotou AA, Antsaklis AJ. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean section. *BJOG* 2005; 112:97–9.
 20. Bhattacharjee N, Ganguly RP, Saha SP. Misoprostol for termination of mid- trimester post caesarean pregnancy. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 2007; 47:23-5.
 21. Naguib AH, Morsi HM, Borg TF, Fayed ST, Hemeda HM. Vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination after one previous cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Jan;108:48-51
 22. Rouzi A. Second-trimester pregnancy termination with misoprostol in women with previous caesarean sections. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80:317-8.
 23. Mazouni C, Provensal M, Porcu G, et al. Termination of pregnancy in patients with previous cesarean section. *Contraception* 2006; 73:244–8.
 24. B. Letourneur, O. Parant, V. Tofani, A. Berrebi. Rupture utérine sur utérus sain au cours d'une interruption médicale de grossesse du 2e trimestre par misoprostol : À propos d'un cas traité de manière conservatrice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31: 371-373.