



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Association d'un traitement par mifépristone au misoprostol en
comparaison à un traitement par misoprostol seul dans la prise en
charge des grossesses arrêtées précoces : étude rétrospective et
méta-analyse.**

Présentée et soutenue publiquement le 25/09/2020 à 14h
au Pôle Formation
Par Pauline DILE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien Subtil

Assesseurs :

Madame la Professeure Sophie Catteau – Jonard

Madame le Docteur Louise Ghesquière

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Charles Garabedian

Liste des abréviations

FCP	fausses couches précoces
SA	Semaines d'aménorrhées
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
PO	per os
EPL	early pregnancy loss

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Introduction	5
Material and methods	7
Meta – analysis.....	8
RESULTS	11
Systematic review and meta-analysis.....	16
Discussion	19
Conclusion	22
Conclusion	27
Références bibliographiques	28

RESUME

Contexte : Les fausses couches précoces sont l'une des complications les plus fréquentes de la grossesse, et affectent environ 25% des femmes au cours de leur vie génitale. L'objectif de notre étude était de comparer l'efficacité d'un traitement associant la mifépristone au misoprostol, versus misoprostol seul dans la prise en charge des fausses couches précoces.

Méthode : Ont été incluses dans l'étude rétrospective les patientes avec un diagnostic de grossesse arrêtée précoce, éligibles à un traitement médicamenteux. Un premier groupe de patientes recevait un traitement par misoprostol (800 µg intra vaginal). Après notre changement de protocole, un second groupe recevait un traitement par mifépristone (200 mg per os), puis 24 heures après, le traitement par misoprostol (800 µg intra vaginal). Le critère de jugement principal était l'expulsion du sac gestationnel, sans recours au traitement chirurgical. Secondairement, nous avons réalisé une méta-analyse des études sur ce sujet.

Résultats : Le premier et le second groupe incluaient respectivement 138 et 142 patientes. L'expulsion du sac gestationnel a été observé pour 109 (80.7%) patientes traitées par misoprostol seul, et 120 (87.6%) patientes traitées par mifépristone-misoprostol (RR= 1.08, 95%CI= 0.98 – 1.20, p= 0.12). Notre méta-analyse incluait 6 études en plus de la nôtre (1031 patientes), l'expulsion du sac gestationnel a eu lieu chez 78.3% des patientes dans le groupe mifépristone -misoprostol, et chez 66.3% des patientes traitées par misoprostol seul. Le risque relatif était donc calculé à 1,22 (IC95% = 1,07 – 1,39).

Conclusion : Notre étude rétrospective avant/après retrouvait une tendance à une différence entre les deux groupes de traitement. Cependant, notre méta-analyse montrait une supériorité du traitement associant la mifépristone au misoprostol. Ces résultats devraient être complétés par une étude randomisée en double aveugle avec placebo, afin d' avoir un meilleur niveau de preuve.

Mots-Clés : mifépristone ; misoprostol ; fausse couche précoce ; traitement médical

INTRODUCTION

Les fausses couches du 1^{er} trimestre sont l'une des complications les plus fréquentes de la grossesse. Elles compliquent 10 à 20% des grossesses et touchent environ 25% des patientes au cours de leur vie génitale (1,2). Le diagnostic de fausse couche précoce est le plus souvent évoqué sur des symptômes tels que des métrorragies ou des douleurs pelviennes au 1^{er} trimestre de la grossesse. L'échographie par voie vaginale est l'examen essentiel pour réaliser le diagnostic de grossesse arrêtée à l'aide de critères échographiques stricts (3).

Une fois le diagnostic posé il existe plusieurs alternatives thérapeutiques afin d'obtenir l'expulsion du sac gestationnel. Le traitement chirurgical par curetage aspiratif a été pendant de nombreuses années le traitement de référence dans la prise en charge des grossesses arrêtées précoces. Les taux de succès sont très élevés compris entre 91 et 100% selon les études (2,4,5). Cependant, il existe des risques de complications à court terme : infection utérine, saignements hémorragiques, plaies cervicales et perforation utérine, et des risques de complications à long terme telle que l'apparition de synéchies (6).

Depuis plusieurs années, on observe que les patientes souhaitent plutôt bénéficier de traitements médicamenteux pour la prise en charge de ces FCP (7,8). Actuellement les recommandations françaises et internationales préconisent l'administration de misoprostol par voie intra vaginale (3,9–11), préférée à la voie orale car plus efficace (12). Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E, qui stimule la contraction des cellules myométriales et favorise l'ouverture cervicale et l'expulsion du sac gestationnel (13). De nombreuses études ont montré une bonne efficacité du traitement médicamenteux par misoprostol avec des taux d'expulsion du sac gestationnel supérieurs à 80% (4,5,9,14).

La mifépristone est un stéroïde de synthèse qui agit comme un antagoniste compétitif aux récepteurs de la progestérone et aux glucocorticoïdes, permettant l'augmentation de la contractilité utérine et la sensibilisation du myomètre et du col aux prostaglandines (15,16). Cependant l'utilisation de mifépristone dans la prise en charge des FCP est controversée, et n'entre pas actuellement dans les recommandations (17). Si certaines études montrent la supériorité du protocole associant la mifépristone au misoprostol (18,19), d'autres, en revanche, trouvent des résultats contradictoires (20,21).

Dans les suites de l'essai de Schreiber et al., qui retrouvait une meilleure efficacité du traitement combiné par mifépristone et misoprostol (91.2% vs 75.8%, IC95% = 1.20 (1.08 – 1.33), nous avons modifié la prise en charge dans notre centre en ajoutant la mifépristone à notre protocole de traitement (22). Ainsi, l'objectif de notre étude était dans un premier temps de comparer l'efficacité du nouveau protocole associant un traitement par mifépristone au misoprostol, au protocole antérieurement réalisé utilisant un traitement par misoprostol seul, dans la prise en charge des grossesses arrêtées précoces. Dans un second temps, nous avons réalisé une méta analyse des études sur ce sujet.

INTRODUCTION

Early pregnancy loss is among the most recurrent complications of pregnancy. Occurring in 10 to 20% of pregnancies, EPL affects approximately 25% of women across their lifetime (1,2). Signs leading to diagnosis are bleeding, usually with abdominal pain and cramps. Transvaginal ultrasonography is the acknowledged standard for diagnosing EPL, following strict criteria (3).

Once a diagnosis is made, several therapeutic alternatives are available to obtain expulsion of the gestational sac. For many years, uterine aspiration has been the 'gold standard management' for miscarriage with very high success rates ranging between 91 and 100% (2,4,5). However, uterine aspiration is also associated both short-term (e.g., infection, hemorrhage, cervical trauma, uterine perforation) and long-term complications (i.e., uterine adhesions which may affect future fertility) (6).

Recently, medical management has gained a substantial role in EPL treatment (7,8). The use of misoprostol orally or intravaginally, the latter appearing to be more effective (12), has been recommended by society guidelines in France and throughout the world (3,9–11). Misoprostol is a synthetic prostaglandin E1 analogue. This drug also promotes uterine contractions by increasing myometrial excitability, and causes cervical dilatation and expulsion of the gestational sac (13). Medical management of EPL with misoprostol has been shown in many studies to cause complete expulsion rates over 80% (4,5,9,14).

Mifepristone, a synthetic steroid, is a competitive progesterone receptor antagonist and a glucocorticoid receptor antagonist. It primes the myometrium and cervix for prostaglandin activity (15,16). However, the use of mifepristone in the management of EPL is controversial and not currently included in the recommendations (17). While some studies have shown the superiority of a protocol

combining mifepristone and misoprostol (18,19), others find contradictory results (20,21).

Following the trial by Schreiber et al., showing that combined mifepristone and misoprostol was more effective (91.2 % vs 75.8% 95%confidence interval [CI] =1.20 [1.08 – 1.33]), we changed our hospital's protocol by adding mifepristone (22).

Our first study objective was to compare the efficacy of the combined mifepristone-misoprostol protocol to that used previously (i.e., misoprostol only) for the management of EPL. Our secondary objective was to conduct a meta-analysis of studies on this subject.

MATERIAL AND METHODS

Before/after study

This retrospective, monocentric study was conducted in Lille, France with an inclusion period from December 2017 to May 2019. Women with a diagnosis of anembryonic gestation or embryonic or fetal death before 12 weeks gestation, and who were eligible for medical treatment were included. The exclusion criteria were an incomplete abortion, contraindication for mifepristone or misoprostol, or being eligible for surgical treatment.

The diagnosis of miscarriage was made during transvaginal ultrasonography, according to the recommendations of the National College of French Gynecologists and Obstetricians (23). According to our hospital's protocol, patients received medical treatment when the crown-rump length of the embryo was ≤ 24 millimeters, or the gestational sac was ≤ 38 millimeters. When the gestational sac measured 38 and 54 millimeters, the choice of medical or surgical treatment was decided case-by-case, after discussion with the patient.

Our population was divided into two groups. From December 2017 to August 2018 the protocol was based on treatment with four tablets of misoprostol (800 μg) intravaginally. From September 2018 until the end of the study period in May 2019, patients received one tablet of oral mifepristone (200 milligrams) in the emergency center, followed by four tablets of misoprostol, intravaginally 24 hours later.

If bleeding was absent after the first dose, consultation was recommended 48 hours later, when transvaginal ultrasonography was performed. In cases of nonuterine vacuity, a second dose of misoprostol (four tablets intravaginally) was offered. Ten days

after the first or second dose, all patients had transvaginal ultrasonography to confirm uterine vacuity. If the ultrasound confirmed uterine vacuity, follow-up stopped at this stage. If there was still endometrial retention (more than 15 mm), several alternatives were discussed with patient: carrying out uterine aspiration or hysteroscopy, or second medical treatment with four tablets of misoprostol intravaginally. Patients who chose the second-line medical treatment were seen again 10 later.

The primary study outcome was expulsion of the gestational sac without surgical intervention, reflecting medical treatment success.

Secondary outcomes were the rate of surgical intervention by uterine aspiration or hysteroscopy, number of additional consultations, occurrence of emergency hemorrhagic management, and complications related to uterine aspiration.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as value (percentage). Quantitative variables are expressed as mean (standard deviation) for data with a normal distribution or median (interquartile range, IQR) otherwise. Distribution normality was assessed using histograms and the Shapiro–Wilk test. Comparisons between the two study groups were made using a chi square test or Fisher exact test for categorical variables and Student's *t* test or Mann–Whitney U test for quantitative variables. Data were analyzed using the SAS software package, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Meta – analysis

Search strategy and study selection

We performed a computerized PubMed search for articles published between October 2006 and June 2018 to identify all observational (retrospective or prospective study) and interventional studies that compared the efficacy of mifepristone with misoprostol versus misoprostol alone in the management of miscarriage. We used the

search terms ‘early pregnancy failure’ or ‘miscarriage’ and ‘mifepristone’ and ‘misoprostol’ without any language restriction. One author (P.D.) selected potentially relevant articles based on the title and abstract and obtained the full text for detailed review. We also searched the reference lists of retrieved articles and published review articles for additional studies. Studies were selected using the following criteria: (1) involving subjects aged ≥ 18 years, (2) those who were diagnosed with EPL and (3) medically treated with mifepristone and misoprostol or misoprostol alone ; included studies were also required to (4) report a statistical analysis to compare the efficacy of combination mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for gestational sac expulsion. We did not select studies only comparing medical and surgical treatments.

Data extraction

Three authors (P.D., C.G. and J.L.) independently extracted data using a standardized form, and any disagreement was resolved by consensus. We did not contact the study authors to request incomplete data. We collected the following data: report characteristics (first author’s name, journal, year of publication), study design (country, study period, type of medical treatment [misoprostol dose and administration route, mifepristone dose and administration route], study sample (size, ages, characteristic [gravidity, week of gestation, diagnosis, bleeding status at first consultation], ultrasound criteria used for diagnosis), incidence and definitions of outcomes (criteria for successful treatment) and, if available for observational studies, a measure of the strength of association in the fully adjusted model.

Data analysis

Using our retrospective registry data and data extracted from retrieved studies, we calculated the individual risk ratio (RRs) and 95%Cis (Cis) for medical treatment success in patients treated with misoprostol alone as the reference group. Because we anticipated a between-study heterogeneity due to the various study characteristics,

the DerSimonian-Laird random-effects model was used to pool RR estimates. We quantified between-study heterogeneity using a homogeneity test based on Q statistics and calculated the I² statistics; heterogeneity was interpreted based on low, moderate, and high I² values of 25%, 50%, and 75% respectively. We then performed a sensitivity analysis by restricting the meta-analysis to randomized clinical trials. We assessed potential publication and selection biases by examining funnel plots of the individual RRs and their standard errors. Statistical testing was conducted with a two-tailed α -level = 0.05 considered statistically significant. Data were analyzed using the Cochrane Collaboration's Review Manager software package (RevMan; version 5.3).

Ethics

The study was approved by the local committee of the CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) (number DEC19-531).

RESULTS

Two hundred eighty patients with EPL were eligible for medical treatment during the study period. During the initial study period, 138 patients received only misoprostol; in the latter study period, 142 patients received combined mifepristone-misoprostol. There were 3 and 5 patients lost to follow-up in the two groups, respectively. A total of N= 272 patients were included (*Figure 1*).

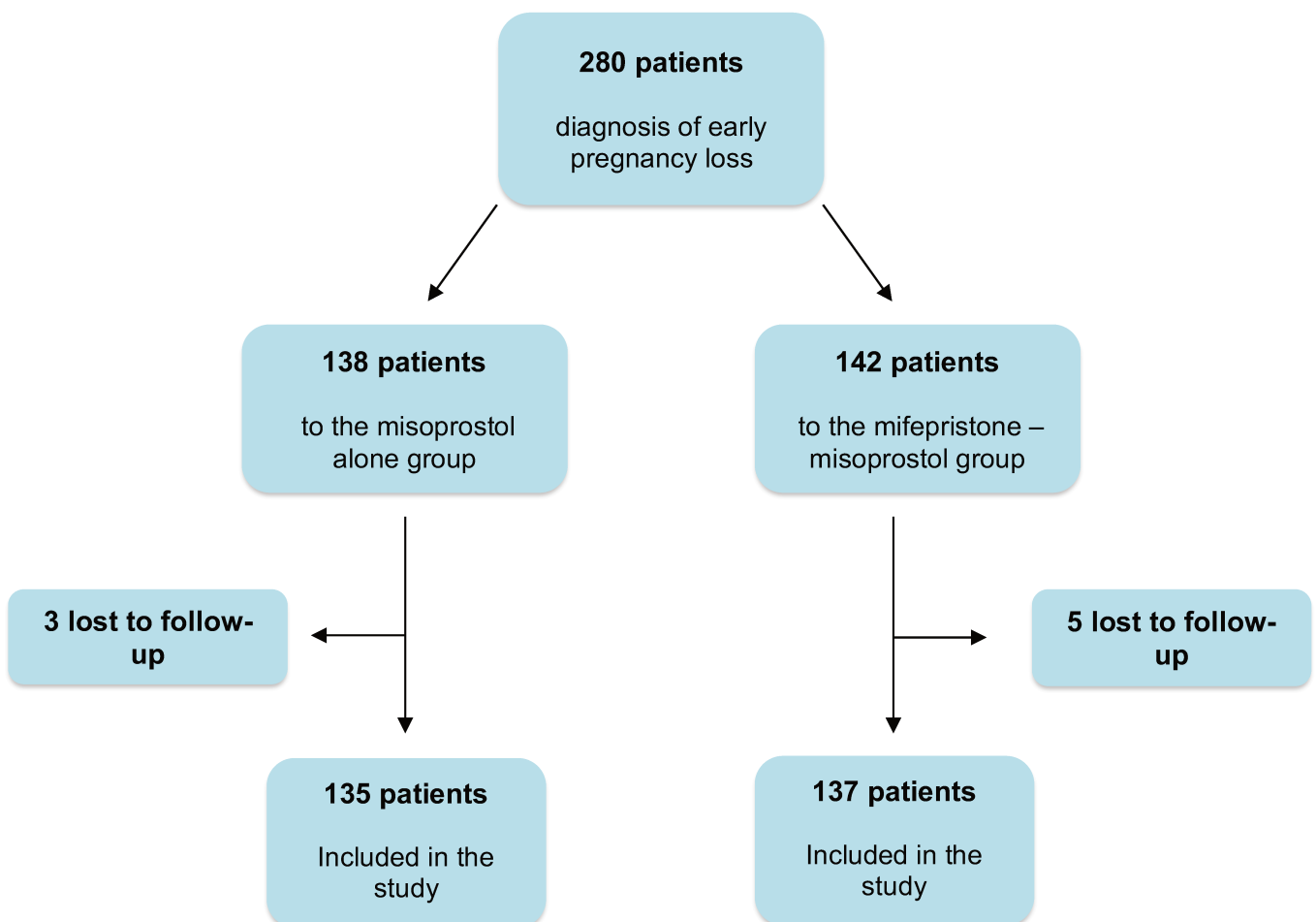


Figure 1 - Flow chart

The sample characteristics are described in Table 1. The two patients groups were comparable on all measures except age (average = 34.4 years in the misoprostol

only group versus 32.4 years in the mifepristone-misoprostol group, $p= 0.012$) and presence of bleeding at the first consultation. (79 (58.5%) patients in the misoprostol-only group versus 97 (70.8%) in the mifepristone-misoprostol group, $p= 0.034$)

Sample characteristics	MISOPROSTOL ALONE GROUP (N=135)	MIFEPRISTONE-MISOPROSTOL GROUP (N=137)	p value
Age (years)	34.4 ± 6.6	32.4 ± 5.8	0.012
Gravidity	2.5 (1 – 4)	3 (2 – 4)	0.81
Nulliparous women	55 (44.3%)	52 (38.2%)	0.32
Weeks of Gestation			0.32
• 4-5 wk	32 (23.7%)	24 (17.5%)	
• 6-7 wk	82 (60.7%)	90 (65.7%)	
• 8-9 wk	20 (14.8%)	23 (16.8%)	
• 10-12 wk	1 (0.7%)	0 (0%)	
Diagnosis			0.25
• gestational sac without a yolk sac	33 (24.4%)	33 (24.1%)	
• Anembryonic gestation	14 (10.4%)	7 (5.1%)	
• Embryonic or fetal death	88 (65.2%)	97 (70.8%)	
Bleeding during first consultation	79 (58.5%)	97 (70.8%)	0.034

Table 1 – Sample characteristic

Table 2 presents the treatment efficacies. Expulsion from the gestational sac was achieved for 109 (80.7%) patients in the misoprostol-only group, compared with 120 (87.6%) patients in the mifepristone-misoprostol group (RR = 1.08, 95%CI = 0.98–1.20, $p= 0.12$). There was not a significant between-groups difference in the rate of expulsion of the gestational sac, surgical treatment or need for a second dose.

Results	MISOPROSTOL ALONE GROUP (N=135)	MIFEPRISTONE-MISOPROSTOL GROUP (N=137)	p value	p adjusted*
Treatment success	109 (80.7%)	120 (87.6%)	0.12	0.12
Surgical treatment	26 (19.3%)	17 (12.4%)	NA	NA
• Uterine aspiration	24 (92.3%)	14 (82.4%)		
• Hysteroscopy	2 (7.7%)	3 (17.7%)		
With 1 dose of Misoprostol	N = 117 (86.7%)	N = 128 (93.4%)		
Expulsion of the gestational sac	100 (85.5%)	113 (88.3%)	0.51	0.50
Surgical treatment	17 (14.5%)	15 (11.7%)	NA	NA
• Uterine aspiration	16 (94.1)	12 (80%)		
• Hysteroscopy	1 (5.9%)	3 (20%)		
With 2 doses of Misoprostol	N = 18 (13.3%)	N = 9 (6.6%)		
Expulsion of the gestational sac	9 (50%)	7 (77.8%)	0.23	NA
Surgical treatment	9 (50%)	2 (22.2%)	NA	NA
• Uterine aspiration	8 (88.9%)	2 (100%)		
• Hysteroscopy	1 (11.1%)	0 (0%)		

Table 2 – Treatment effectiveness*p adjusted * on gestational age*

In the subgroup analyses there were no significant differences regarding diagnosis, nulliparity, gestational age or presence of bleeding before treatment (Table 3).

Subgroup	N	Treatment success		p	Odds Ratio + IC95%
		MISOPROSTOL	MISOPROSTOL MIFEPRISTONE		
Overall	272	109/135 (80.7%)	120/137 (87.6%)	0.12	1.68 (0.87-3.27)
Diagnosis					
• gestational sac without a yolk sac	66	25/33 (75.8%)	29/33 (87.9%)	0.20	2.32 (0.62-8.63)
• Anembryonic gestation	21	13/14 (92.9%)	3/7 (42.9%)	NA	-
• Embryonic or fetal death	185	71/88 (80.7%)	88/97 (90.7%)	0.05	2.34 (0.98-5.57)
Nulliparous women	106	45/55 (81.8%)	47/51 (92.1%)	0.20	2.09 (0.66-6.59)
Gestation					
• 4-5 wk	56	26/32 (81.3%)	22/24 (91.6%)	0.44	2.54 (0.47-13.87)
• 6-7 wk	172	66/82 (80.5%)	79/90 (87.8%)	0.19	1.74 (0.76-4.01)
• 8-12 wk	44	17/21 (81%)	19/23 (82.6%)	1	1.12 (0.24-5.18)
Bleeding during first consultation	176	87/97 (89.7%)	65/79 (82.3%)	0.15	1.87 (0.78-4.48)

Table 3 - Subgroup analysis

The treatment side effects are shown in Table 4. Emergency uterine aspiration rates due to hemorrhagic miscarriage were comparable between the groups. Complications related to uterine aspiration were rare in both group : one patient had blood >500cc, one had a pelvic infection, and one had uterine retention and needed a second uterine aspiration. There were 17 supplemental emergency consultations in the misoprostol-only group (12.9%) and 10 in the mifepristone-misoprostol group (7.3%).

Secondary outcomes	MISOPROSTOL ALONE GROUP (N = 135)	MISOPROSTOL-MIFEPRISTONE GROUP (N=137)	p
Emergency uterine aspiration	6/24 (25.0%)	3/14 (21.4%)	1
Complication of uterine aspiration			
• <i>Bleeding >500cc</i>	0 (0%)	1 (7.2%)	
• <i>Pelvic infection</i>	0 (0%)	1 (7.2%)	
• <i>Endometrial retention</i>	1 (4.2%)	0 (0%)	
Iron supplementation intravenous	1 (0.7%)	0 (0%)	
Pelvic infection	1 (0.7%)	0 (0%)	
Ultrasound after next period	8 (5.9%)	9 (6.6%)	
Additional consultations	17 (12.6%)	10 (7.3%)	
• <i>Severe bleeding</i>	5 (29.4%)	6 (60.0%)	
• <i>Pelvic pains</i>	6 (35.3%)	1 (10.0%)	
• <i>Hemorrhagic bleeding</i>	6 (35.3%)	3 (30.0%)	

Table 4 – Treatment side effects

Systematic review and meta-analysis

The literature search identified 94 records, and 2 additional articles were identified from the references of the former. After reading each study, only 6 were judged eligible for inclusion (*Figure 2*), one record was excluded because it was a cross-over study.

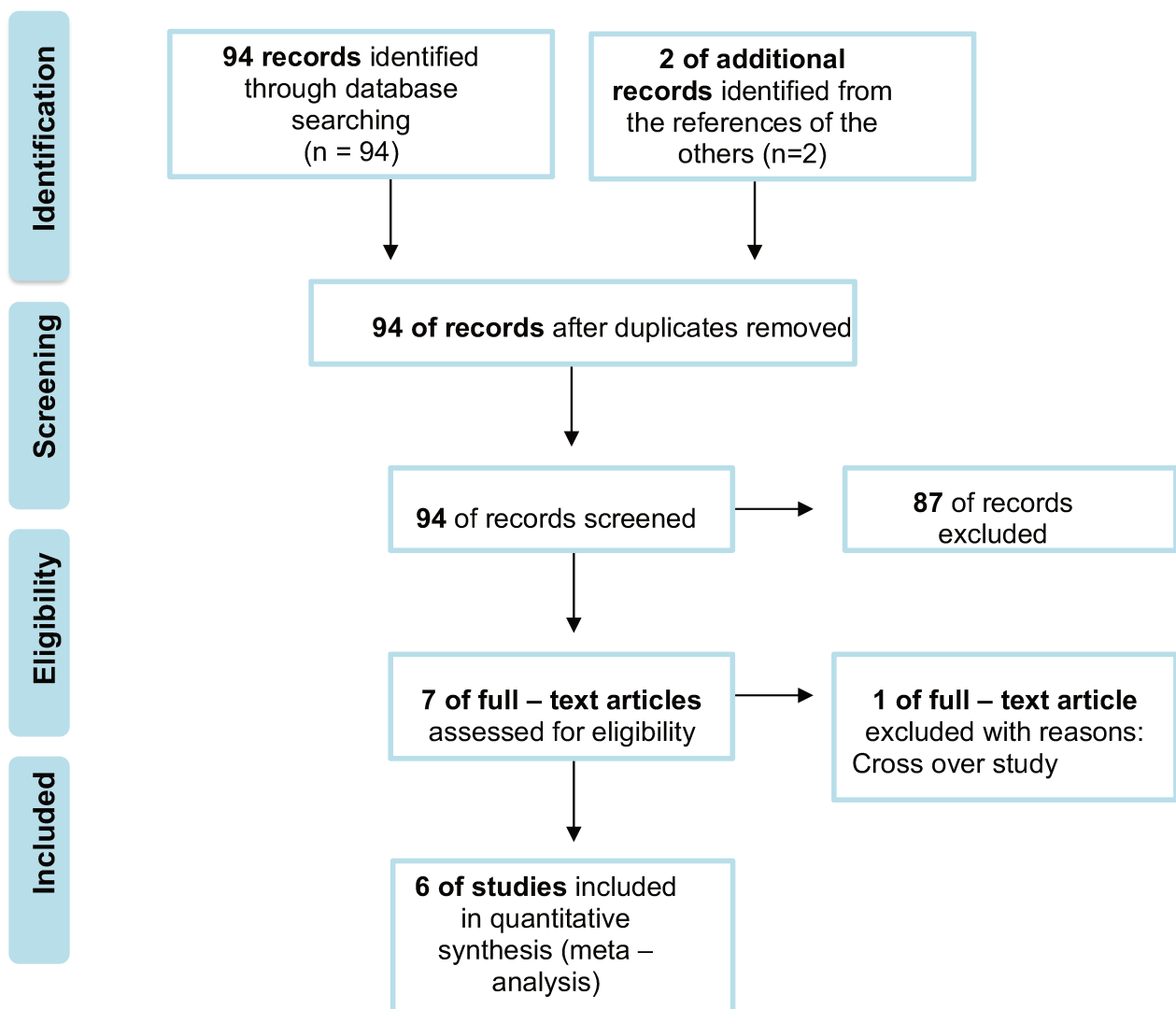


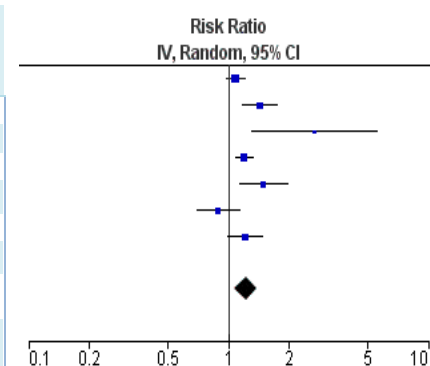
Figure 2 - Flow diagrams of study screening process

We found no evidence of major publication or selection bias after examining the funnel plots. (*Figure 3*)

The included studies enrolled a combined 1411 patients ; 615 in the misoprostol-only group, and 796 in the group mifepristone-misoprostol group. Four of these studies were prospective randomized controlled trials, one with double-blind placebo, and three without placebo. Three of these studies were retrospective cohort analyses. Combining our results with those of the other six studies, we found that expulsion of the gestational sac occurred in 623 of the 796 patients (75.8%) in the mifepristone-misoprostol group and 408 of 615 patients (66.3%) in the misoprostol-only group.

We found significantly higher rate of gestational sac expulsion in the group receiving combined mifepristone-misoprostol treatment compared with the group administered misoprostol alone (RR= 1.22 [1.07, 1.39]) (Table 5).

Study or Subgroup	MISOPROSTOL + MIFEPRISTONE		MISOPROSTOL ALONE		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Dile	120	137	109	135	21.0%	1.08 [0.98, 1.20]
Dunford 2018	131	179	57	112	15.2%	1.44 [1.17, 1.76]
Fang 2009	27	30	5	15	2.8%	2.70 [1.31, 5.58]
Schreiber 2018	135	148	113	149	21.0%	1.20 [1.08, 1.33]
Sinha 2017	39	45	26	45	11.6%	1.50 [1.14, 1.97]
Stockheim 2006	38	58	42	57	13.1%	0.89 [0.70, 1.13]
Van den Berg 2014	133	199	56	102	15.3%	1.22 [1.00, 1.49]
Total (95%CI)		796		615	100.0%	1.22 [1.07, 1.39]
Total events	623		408			



Heterogeneity: Tau²=0.02; Chi²= 19.56, df= 6(P= 0.003); I²= 69%
 Test for overall effect: Z= 3.04 (P=0.002)

Table 5 - Pooled estimates of the effect of combined mifepristone and misoprostol treatment versus misoprostol alone on expulsion of the gestational sac

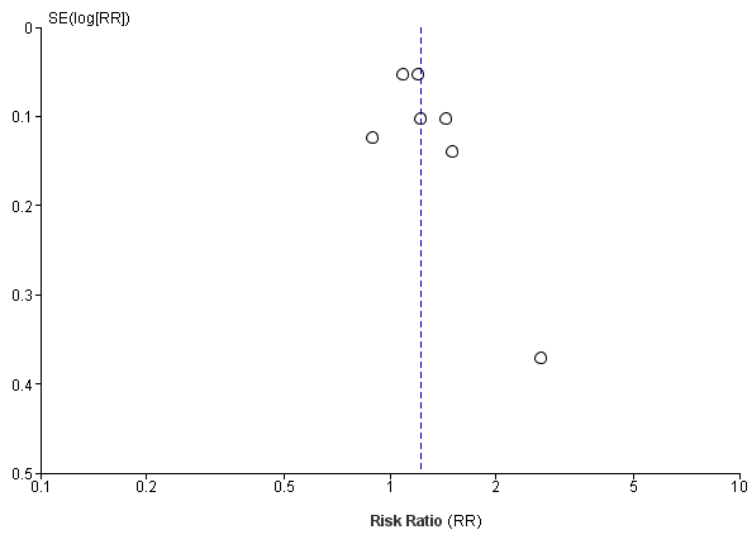


Figure 3- Funnel plots of the effect of combined mifepristone-misoprostol treatment versus misoprostol alone on expulsion of the gestational sac

DISCUSSION

Medical management of EPL with prostaglandin analogues in the most cases allows expulsion of the gestational sac and avoids the need for surgical management. Current recommendations suggest that misoprostol be administered intravaginally without prior administration of mifepristone (3,4,11). However, this standard treatment with misoprostol has a variable success rate, between 33% and 87% (5,9,24–28). The place for mifepristone-misoprostol combined treatment is still being discussed. In their recent, randomized trial, Schreiber and al. showed the superiority of this combination compared with misoprostol alone (22). Following their results, we modified our protocol for the management of EPL and our current before/after analyses did not show any significant difference in the efficacy of this treatment. However, our study did show a trend between the two treatment groups in favor of treatment with combined mifepristone-misoprostol. Expulsion of the gestational sac was achieved for 109 (80.7%) patients in the misoprostol-only group, compared with 120 (87.6%) patients in the mifepristone-misoprostol group (RR = 1.08, 95%CI = 0.98–1.20, p = 0.12). To confirm these results, we conducted a meta-analysis combining our results with six previously published studies. In a second step, we conducted a meta-analysis including 6 studies in addition to our own. The cumulative results show the superiority of mifepristone in combination compared with misoprostol alone, with an estimated relative risk of 1.22 (95% CI = 1.07-1.39).

The main study that compared combined mifepristone-misoprostol versus misoprostol-only for the medical management of pregnancy loss between weeks 5 and

12 was conducted by Schreiber and al. (22). That group randomized 297 patients to receive 200 milligrams of mifepristone orally and 800 µg of misoprostol vaginally 24 hours later (N=148), or intravaginal misoprostol alone (N=149). Expulsion of the gestational sac by the first follow-up, after a single dose of misoprostol occurred in 83.8% and 67.1% of the two groups, respectively (RR= 1.25, 95%CI = 1,09-1,43). At the eight-day visit, the expulsion rates were 89.2% and 74.5%, respectively (RR=1.20 95%CI = 1.07-1.33). At the thirty-day telephone call, the expulsion rate were 91,2% and 75,8%, respectively (RR= 1.20, 95%CI = 1.08- 1.33). Finally, the rates of uterine aspiration were 8.8% and 23.5% respectively (RR= 0.37, 95%CI = 0.21-0.68). The expulsion rate in our study was equivalent to their mifepristone- misoprostol group, but higher than their misoprostol-only group using the same administration route.

Other studies have evaluated the success rates of mifepristone and misoprostol. Sinha et al., Fang et al., and more recently Ehrnstén et al. identified success rates equivalent to ours (86.7%, 90%, and 85.5% respectively) (18,24,29). The latter study could not be included in our meta-analysis because it did not compare with treatment with misoprostol alone. However, Dunford et al found that the rate of expulsion of the gestational sac was lower (73%), but misoprostol was administered orally in that study, 48 hours after mifepristone (30). Stockheim et al. found an expulsion rate of 65,5% ; however, their design differed from ours, with 600 milligrams mifepristone but the same dose of misoprostol (20). Van den Berg et al. found a success rate of 66,8%, but administered misoprostol 36 hours after mifepristone (19).

Similarly, these studies evaluated the success rate of misoprostol alone. Our results are comparable to those of Stockheim et al. (73.6%) and superior to those from other studies (20) in which gestational sac expulsion rates ranged from 33.3 to 57.8% (18,19,24,30). Fang et al. found an expulsion rate of 33.3%, but administered 400 µg of misoprostol every 3 hours with up to five doses (24). In the study by Dunford et al.

the expulsion rate was 56%, but they gave two doses of 600 µg or 800 µg orally, based on clinician preference (30). Sinha et al. observed the same expulsion rate (57,8%) with a protocol of 800 µg of misoprostol vaginally, if no expulsion occurred within 4 hours, a repeat dose of 400 µg was given orally every 3 hours up to a maximum of two doses in women ≤ 9 weeks gestation, and four doses in women > 9 weeks gestation (based on ultrasound) (18). Van den Berg et al. found an expulsion rate of 54,9%, with misoprostol dosages differing from ours (i.e., two doses of 800 µg vaginally) (19).

Finally, our meta-analysis showed superiority of the protocol combining mifepristone with misoprostol for the management of EPL (RR = 1,22, 95%CI = 1,07 - 1,39). However, our meta-analysis was vulnerable to potential biases. The included studies have different levels of evidence. The retrospective studies, including our own, have a lower level of scientific evidence (19,30). These were also monocentric studies with a retrospective before/after design, leading to collection bias and missing data. In one study, the dosage of misoprostol administered depended on the clinician (1200 or 1600 µg) (30) In contrast, the randomized trials have a higher level of evidence (18,20,22,24). However, it should be noted that three of these were not carried out blindly (20,22,24). Only one of these randomized studies was double-blind and placebo-controlled (18). Results and protocols (dose, administration route and delay between doses) also varied between these studies, so that interpretations of the meta-analysis should be made cautiously.

CONCLUSION

Our before/after study found a trend between the two treatment groups, with potential advantage shown for mifepristone in combination with misoprostol compared with misoprostol alone. To evaluate this evidence further, our meta-analysis showed significant superiority of mifepristone in combination with misoprostol. This treatment protocol may make it possible to reduce the rate of uterine aspiration in the management of EPL. These results will need to be replicated in a randomized, double-blind, placebo-controlled study, which would have a higher level of evidence.

DISCUSSION

La prise en charge médicamenteuse des grossesses arrêtées précoces, à l'aide des analogues de prostaglandines, permet, dans la majorité des cas, une expulsion du sac gestationnel et évite le recours à une prise en charge chirurgicale. Les recommandations actuelles préconisent l'administration de misoprostol par voie intravaginale sans administration préalable de mifépristone (3,4,11). Ce traitement standard par misoprostol présente un taux de réussite variable, entre 33 et 87% selon les études (5,9,24–28).

La place de l'association de mifépristone et misoprostol est toujours discutée. Schreiber et al. dans un essai randomisé récent, ont constaté la supériorité de cette association en comparaison au misoprostol seul (22). Au regard de ces résultats, nous avons modifié notre protocole de prise en charge des fausses couches précoces, notre étude avant/après n'a pas retrouvé de différence significative concernant l'efficacité de ce traitement. Cependant elle a retrouvé une tendance en faveur du traitement combinant la mifépristone au misoprostol. L'expulsion du sac gestationnel a eu lieu pour 109 (80.7%) patientes dans le groupe traité par misoprostol seul, contre 120 (87.6%) patientes dans le groupe traité par mifépristone et misoprostol (RR =1.08, 95%CI = 0.98–1.20, $p = 0.12$). Afin de confirmer ses résultats nous avons alors réalisé une méta analyse, incluant six études en supplément de la nôtre. Les résultats montrent une supériorité du traitement associant la mifépristone au misoprostol, en comparaison au traitement par misoprostol seul, avec un risque relatif estimé à 1.22 (IC95% = 1.07- 1.39).

La principale étude comparant l'association de la mifépristone au misoprostol versus misoprostol seul dans la prise en charge des FCP entre 5 et 12 semaines de

grossesse, est l'étude menée par Schreiber et al. (22). Les 297 patientes ont été randomisées en deux groupes : l'un recevait 200 Mg de mifépristone par voie orale, puis, 24 heures après, 800 µg de misoprostol par voie vaginale (n=148), tandis que l'autre groupe recevait 800 µg de misoprostol seul par voie vaginale (n=149). L'expulsion du sac gestationnel lors de la 1^{ère} visite de suivi, après une dose de misoprostol, a eu lieu respectivement dans 83.8% et 67.1% des cas (RR= 1.25, IC95% =1.09-1.43). A la visite à huit jours, les taux d'expulsion étaient respectivement de 89.2% et 74.5% (RR = 1.20, IC95% = 1.07–1.33). Lors de l'appel à trente jours, on retrouvait un taux d'expulsion de 91.2% pour le premier groupe et de 75.8% pour le second (RR= 1.20 (IC95% = 1.08- 1.33). Finalement, le taux de curetage était respectivement de 8.8% et de 23.5% (RR= 0.37 IC95% = 0.21-0.68).

L'étude que nous avons menée montrait un taux d'expulsion comparable dans le groupe mifépristone – misoprostol, et un taux plus élevé dans le groupe traité par misoprostol seul, avec l'utilisation du même protocole d'administration.

D'autres études ont évalué le taux de réussite du traitement associant la mifépristone au misoprostol.

Sinha et al., Fang et al., et plus récemment celle d'Ehrnstén et al. trouvaient des taux d'expulsion comparable aux nôtre (respectivement 86.7%, 90%, et 85.5%) (18,24,29). La dernière étude n'a pu être incluse dans notre méta-analyse, car ne comparant pas au traitement par misoprostol seul. *A contrario*, Dunford et al. retrouvaient un taux d'expulsion inférieur (73%), mais le misoprostol était administré 48 heures après la prise de mifépristone, par voie orale (30). L'étude de Stockheim et al. retrouvait un taux d'expulsion de 65.5%, mais ils utilisaient un protocole différent du nôtre, avec 600 Mg de mifépristone, le dosage de misoprostol est, en revanche identique (20). Van den Berg et al. retrouvaient un taux de réussite du traitement de

66.8%, mais dans cette étude, le misoprostol était administré 36 heures après la prise de mifépristone (19).

Ces mêmes études ont également évalué le taux de succès du traitement par misoprostol seul. Nos résultats sont comparables à ceux de Stockheim et al. (73.6%) et sont supérieurs à ceux trouvés dans les autres études (20), dans lesquelles les taux d'expulsion du sac gestationnel varient entre 33.3% et 57.8% (18,19,24,30).

Fang et al. retrouvaient un taux d'expulsion de 33.3%, mais les posologies de misoprostol utilisées étaient différentes ; 400 µg toutes les 3 heures, jusqu'à un maximum de 5 doses (24). L'étude de Dunford et al. retrouvait un taux d'expulsion de 56%, mais ils utilisaient des doses de 600 ou 800 µg de misoprostol, par voie orale, selon la préférence du médecin (30). Sinha et al. observaient le même taux d'expulsion (57.8%), dans leur protocole, le misoprostol était administré à la dose de 800 µg et, si l'expulsion n'avait pas eu lieu 4 heures après la prise, une dose de 400 µg était administrée toutes les 3 heures par voie orale (maximum de 2 doses chez les patientes à un terme ≤ 9 semaines d'aménorrhées et de 4 doses pour les autres)(18). Van den Berg et al. retrouvaient un taux d'expulsion 54.9%, mais le dosage de misoprostol différait de celui de notre étude (2 doses de 800 µg de misoprostol par voie vaginale) (19).

Les résultats de notre méta-analyse montrent une supériorité du protocole associant la mifépristone au misoprostol, versus misoprostol seul, dans la prise en charge des grossesses arrêtées précoces (RR = 1.22 IC95% = 1.07-1.39)

Cependant notre méta-analyse présente plusieurs biais que nous nous devons d'exposer. En effet, les études incluses ont des niveaux de preuve très différents. Les études rétrospectives, comprenant la nôtre, sont à faible niveau de preuve scientifique (19,30). Ce sont des études monocentriques avec des designs rétrospectifs entraînant des biais de recueil et des données manquantes. On observe également, pour l'une

d'entre elles, une variation de la posologie d'administration du misoprostol, selon la préférence du clinicien (1200 or 1600 µg) (30).

A contrario, les essais randomisés sont à plus fort niveaux de preuve (18,20,22,24). On remarque toutefois que trois d'entre eux n'ont pas été réalisés en aveugle. (20,22,24). Une seule étude randomisée, incluse dans notre méta-analyse, était réalisée en double aveugle avec placebo (18). Les résultats de notre méta-analyse doivent être interprétés de manière précautionneuse, en effet les résultats et protocoles (posologie, voie d'administration, et délai entre les prises médicamenteuses) varient d'une étude à l'autre.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude rétrospective a retrouvé une tendance à la supériorité du protocole associant la mifépristone au misoprostol. Par la suite, notre méta-analyse a montré une supériorité de ce protocole, en comparaison au traitement par misoprostol seul, permettant ainsi de réduire le taux de curetage aspiratif dans la prise en charge des grossesses arrêtées précoces. Ces résultats nécessiteraient d'être complétés par une étude prospective randomisée en double aveugle avec placebo, afin d'obtenir un meilleur niveau de preuve.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Carles G, Dreyfus M. Fausses couches du premier trimestre : bénéfiques et risques des alternatives thérapeutiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 sept 2014;42(9):608-21.
2. Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev.* 20 janv 2010;(1):CD007223.
3. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2016;201:18-26.
4. Graziosi GCM, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW. Management of early pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet.* 1 sept 2004;86(3):337-46.
5. Zhang J, Westhoff C. A Comparison of Medical Management with Misoprostol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure. *N Engl J Med.* 2005;9.
6. Heisterberg L, Kringelbach M. Early Complications After Induced First-Trimester Abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1 janv 1987;66(3):201-4.
7. Schreiber CA, Chavez V, Whittaker PG, Ratcliffe SJ, Easley E, Barg FK. Treatment Decisions at the Time of Miscarriage Diagnosis. *Obstet Gynecol.* déc 2016;128(6):1347-56.
8. Jurkovic D. Modern management of miscarriage: is there a place for non-surgical treatment?: Editorial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 mars 1998;11(3):161-3.
9. Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2006;
10. National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and Miscarriage. NICE, 2012.
11. Clinical Management Guidelines For Obstetrician-Gynecologists. Number 150, May 2015: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol.* mai 2015;101(5, Part 1):1039-47.
12. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* juill 1997;90(1):88-92.
13. Senior J, Marshall K, Sangha R, Clayton JK. In vitro characterization of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy. *Br J Pharmacol.* févr 1993;108(2):501-6.
14. Lister MS, Shaffer LET, Bell JG, Lutter KQ, Moorma KH. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for management of early pregnancy failures. *Am J Obstet Gynecol.* 1 oct 2005;193(4):1338-43.
15. Gemzell-Danielsson K, Bygdeman M, Aronsson A. Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. *Contraception.* juill 2006;74(1):31-5.
16. Bygdeman M, Swahn M-L. Progesterone receptor blockage: Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception.* 1 juill 1985;32(1):45-51.
17. Lemmers M, Verschoor MA, Kim BV, Hickey M, Vazquez JC, Mol BWJ, et al.

- Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 17 juin 2019;
18. Sinha P, Suneja A, Guleria K, Aggarwal R, Vaid NB. Comparison of Mifepristone Followed by Misoprostol with Misoprostol Alone for Treatment of Early Pregnancy Failure: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(1):39-44.
 19. van den Berg J, van den Bent JM, Snijders MP, de Heus R, Coppus SF, Vandenbussche FP. Sequential use of mifepristone and misoprostol in treatment of early pregnancy failure appears more effective than misoprostol alone: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. déc 2014;183:16-9.
 20. Stockheim D, Machtinger R, Wisner A, Dulitzky M, Soriano D, Goldenberg M, et al. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril*. oct 2006;86(4):956-60.
 21. Grønlund A, Grønlund L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard Ø. Management of missed abortion: comparison of medical treatment with either mifepristone + misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. A multi-center trial in Copenhagen county, Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. nov 2002;81(11):1060-5.
 22. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *N Engl J Med*. 7 juin 2018;378(23):2161-70.
 23. Lavoué V, Huchon C, Deffieux X, Voltzenlogel M-C, Vandenbroucke L, Levêque J. Recommandations françaises pour les critères diagnostiques d'arrêt de grossesse au premier trimestre et stratégie de prise en charge des patientes présentant une menace de fausse couche ou une grossesse arrêtée (hors évacuation utérine). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2014;43(10):776-93.
 24. Fang A, Chen Q, Zheng W, Li Y, Chen R. Termination of Missed Abortion in A Combined Procedure: A Randomized Controlled Trial. *J Reprod Contracept*. 1 mars 2009;20(1):45-9.
 25. Petersen SG, Perkins A, Gibbons K, Bertolone J, Devenish-Mearns P, Cave D, et al. Can we use a lower intravaginal dose of misoprostol in the medical management of miscarriage? A randomised controlled study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. févr 2013;53(1):64-73.
 26. Graziosi GCM. Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial. *Hum Reprod*. 3 juin 2004;19(8):1894-9.
 27. Muffley PE, Stitely ML, Gherman RB. Early intrauterine pregnancy failure: A randomized trial of medical versus surgical treatment. *Am J Obstet Gynecol*. août 2002;187(2):321-6.
 28. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod Oxf Engl*. févr 2001;16(2):365-9.
 29. Ehrnstén L, Altman D, Ljungblad A, Kopp Kallner H. Efficacy of mifepristone and misoprostol for medical treatment of missed miscarriage in clinical practice—A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 22 déc 2019;aogs.13780.
 30. Dunford A, Fyfe R. Combination therapy with mifepristone and misoprostol for the management of first trimester miscarriage: Improved success. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. août 2018;58(4):438-42.

AUTEUR : Nom : DILE

Prénom : Pauline

Date de Soutenance : 25 Septembre 2020

Titre de la Thèse : Association d'un traitement par mifépristone au misoprostol en comparaison à un traitement par misoprostol seul dans la prise en charge des grossesses arrêtées précoces : étude rétrospective et méta-analyse

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Gynécologie – Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie – Obstétrique

Mots-clés : mifépristone ; misoprostol ; fausse couche précoce ; traitement médical

Résumé :

Contexte Les fausses couches précoces sont l'une des complications les plus fréquentes de la grossesse, et affectent environ 25% des femmes au cours de leur vie génitale. L'objectif de notre étude était de comparer l'efficacité d'un traitement associant la mifépristone au misoprostol, versus misoprostol seul dans la prise en charge des fausses couches précoces

Méthode : Ont été incluses dans l'étude rétrospective les patientes avec un diagnostic de grossesse arrêtée précoce, éligibles à un traitement médicamenteux. Un premier groupe de patientes recevait un traitement par misoprostol (800 µg intra vaginal). Après notre changement de protocole, un second groupe recevait un traitement par mifépristone (200 mg per os), puis 24 heures après, le traitement par misoprostol (800 µg intra vaginal). Le critère de jugement principal était l'expulsion du sac gestationnel, sans recours au traitement chirurgical. Secondairement, nous avons réalisé une méta-analyse des études sur ce sujet

Résultats : Le premier et le second groupe incluaient respectivement 138 et 142 patientes. L'expulsion du sac gestationnel a été observé pour 109 (80.7%) patientes traitées par misoprostol seul, et 120 (87.6%) patientes traitées par mifépristone-misoprostol (RR= 1.08, 95%CI= 0.98 – 1.20, p= 0.12). Notre méta-analyse incluait 6 études en plus de la nôtre (1031 patientes), l'expulsion du sac gestationnel a eu lieu chez 78.3% des patientes dans le groupe mifépristone -misoprostol, et chez 66.3% des patientes traitées par misoprostol seul. Le risque relatif était donc calculé à 1,22 (IC95% = 1,07 – 1,39).

Conclusion : Notre étude rétrospective avant/après retrouvait une tendance à une différence entre les deux groupes de traitement. Cependant, notre méta-analyse montrait une supériorité du traitement associant la mifépristone au misoprostol. Ces résultats devraient être complétés par une étude randomisée en double aveugle avec placebo, afin d'avoir un meilleur niveau de preuve.

Composition du Jury :

Président : Professeur SUBTIL Damien

Assesseurs : Professeur CATTEAU-JONARD Sophie, Professeur GARABEDIAN Charles, Docteur GHESQUIERE Louise

