



La mifépristone et le misoprostol pour les avortements médicaux

L'avortement médical est une procédure non chirurgicale faisant appel à des médicaments pour induire l'avortement. Le protocole d'avortement médical le plus efficace et le moins dangereux nécessite l'utilisation de deux médicaments: la mifépristone et le misoprostol. La mifépristone bloque l'action de la progestérone pour améliorer la contractilité de l'utérus et faciliter le détachement de l'embryon implanté. Le misoprostol stimule de puissantes contractions de l'utérus, expulsant les produits de la conception. Ce processus est très semblable à celui d'un avortement spontané ou fausse-couche.¹ Il est également possible de répéter l'administration de misoprostol seul pour induire l'avortement. Les deux médicaments ont également pour effet d'assouplir et de dilater le col utérin.

Des soins de qualité en cas d'avortement doivent également inclure des conseils, la confirmation d'une grossesse intra-utérine et l'estimation de l'âge gestationnel à l'aide de l'histoire de la patiente, d'un examen clinique bimanuel ou d'une échographie, bien que cette dernière ne soit pas requise. Des conseils en planification familiale et en contraception doivent être fournis au moment de l'avortement ou par la suite. Les options d'avortement médical ont permis aux femmes de profiter d'avortements dans différents cadres cliniques. Et l'administration à domicile d'un produit pour avortement médical est aussi très acceptable.²

Efficacité

Le document de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publié en 2012 «Safe abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems» (en version française: «Avortement sécurisé: directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé») contient les directives pour l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol pour un avortement médical jusqu'à 9 semaines, de 9 à 12 semaines et au-delà de 12 semaines de grossesse.³ Tous les protocoles utilisent 200 mg de mifépristone, suivis de 800 µg de misoprostol administrés par voie vaginale, orale ou

sublinguale. La dose de misoprostol est prise entre 24 et 48 heures après la mifépristone pour les grossesses allant jusqu'à un âge gestationnel de 9 semaines, et 36 à 48 heures plus tard pour les grossesses de 9 à 12 semaines d'âge gestationnel et au-delà de 12 semaines. Une dose supplémentaire de 400 µg de misoprostol peut être nécessaire en fonction de l'âge gestationnel. Ces schémas thérapeutiques aboutissent à un avortement complet dans plus de 95% des cas; le taux de poursuite de la grossesse est inférieur à 1% pour les grossesses allant jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

Les taux d'avortements complets dans les interruptions précoces de grossesse avec un schéma thérapeutique comportant uniquement le misoprostol sont compris entre 76% et 96%, d'après les données actuelles de la recherche.^{4,5,6} Même si le schéma thérapeutique combinant mifépristone suivie de misoprostol est significativement plus efficace que l'utilisation du misoprostol seul pour les interruptions médicales de grossesse, le misoprostol est habituellement plus largement disponible que la mifépristone et a été utilisé seul, en toute sécurité et avec succès, pour des avortements médicaux dans le monde entier.⁷ Quand la mifépristone n'est pas disponible, la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) et l'OMS recommandent l'administration de 800 µg de misoprostol dans les grossesses jusqu'à 12 semaines de gestation, en répétant la dose 3 fois, à des intervalles de 3 à 12 heures. Pour les grossesses de 12 à 24 semaines de gestation, la dose est divisée par deux et peut être répétée jusqu'à cinq fois toutes les trois heures.⁸

L'utilisation de mifépristone et de misoprostol est très sûre; les avortements médicaux n'ont pas été associés à des effets à long terme sur la santé et ils sont statistiquement moins risqués que la poursuite de la grossesse.⁹ Un avortement médical peut être préférable à un avortement chirurgical pour certaines femmes et leurs prestataires de soins, car il est moins invasif et perçu comme une procédure plus intime par certaines femmes.

Programme actuel/utilisation par secteur

Il existe un certain nombre d'obstacles politiques, logistiques, culturels, religieux, financiers et autres qui limitent l'accès universel à l'avortement médical. L'interruption volontaire de grossesse est légalement limitée dans de nombreux pays, mais presque tous ont des dispositions qui rendent l'avortement légal, notamment pour sauver la vie de la femme, préserver sa santé physique ou mentale, lorsque la grossesse est la conséquence d'un viol ou d'un inceste, ou pour des motifs socioéconomiques. Dans les pays où l'avortement est légal, les difficultés peuvent provenir des restrictions du système de santé quant aux endroits où les services peuvent être fournis, l'approvisionnement des médicaments et la formation du prestataire de soins pour informer et conseiller correctement les patients sur leurs options. L'avortement médical est néanmoins à la disposition des femmes dans de nombreux pays, y compris certains pays d'Afrique subsaharienne. Le taux d'utilisation dans les pays développés comme les États-Unis et les pays européens suggère que les femmes apprécient d'avoir le choix par rapport à l'avortement chirurgical. En Europe, les femmes utilisent la mifépristone et le misoprostol depuis plus de 20 ans.

Fabricant/fournisseur

La mifépristone et le misoprostol sont disponibles sous forme de génériques et des fabricants les proposent en conditionnements individuels ou associés préparés spécifiquement pour les avortements médicaux. Il y a de nombreux fabricants des trois produits (mifépristone, misoprostol et conditionnements mixtes).

Mifépristone

Deux génériques de marque de la mifépristone, Mifeprex® (Danco Laboratories, États-Unis) et Mifegyne® (Laboratoire Exelgyne, France), et un générique sans marque (Linepharma, France) sont disponibles principalement dans les pays à revenus élevés. Le produit de Linepharma a été enregistré au Kenya en 2012. De nombreuses autres versions génériques, sous noms de marque ou non, de la mifépristone sont fabriquées par de multiples laboratoires pharmaceutiques dans les pays à faibles

ou moyens revenus comme l'Inde et la Chine, mais leurs capacités d'exportations sont limitées.

Misoprostol

Plus de 50 versions génériques, sous noms de marque ou non, du misoprostol sont fabriquées par des laboratoires pharmaceutiques dans les pays à hauts, moyens ou faibles revenus, comme l'Argentine, le Bangladesh, le Brésil, le Chili, la Chine, l'Égypte, la France, l'Inde, le Mexique, le Pérou, la Corée du Sud, la Russie et les États-Unis. Certains de ces fabricants proposent des produits pour l'exportation vers des pays à revenus faibles ou moyens. Toutefois, comme pour la mifépristone, nombre d'entre eux ne fabriquent les produits que pour leur marché local. Cytotec® (Pfizer), enregistré dans plus de 80 pays, a été le premier produit à base de misoprostol sur le marché et est le plus largement disponible. Le misoprostol est éligible à la préqualification dans le programme de médicaments de l'OMS (Prequalification of Medicines Programme) et pour le processus de révision par un panel d'experts de l'UNFPA (United Nations Population Fund - Fond des Nations Unies pour la population) qui évaluera si l'utilisation des produits à base de misoprostol des fabricants faisant une demande de préqualification auprès de l'OMS peut être recommandée avant l'obtention de la préqualification. Des efforts sont en cours pour apporter une aide technique aux fabricants faisant une demande dans le cadre de ces programmes.

Associations mifépristone-misoprostol

Des boîtes contenant un comprimé de mifépristone (200 mg) et quatre comprimés de misoprostol (200 µg chacun) ne sont actuellement fabriquées que par des entreprises dans des pays à revenus faibles et moyens. La plupart de ces produits sont fabriqués en Chine et en Inde et ne sont destinés qu'aux marchés locaux. Medabon®, un conditionnement contenant l'association et fabriqué par Sun Pharmaceuticals (Inde) est disponible à l'exportation et Acme Formulations (Inde) fabrique également un produit disponible à l'exportation. D'autres fabricants pourraient exporter des boîtes contenant l'association compte tenu d'un intérêt grandissant dans le monde.

L'association de mifépristone et de misoprostol est éligible au programme de préqualification des médicaments de l'OMS et des efforts sont en

* Pour plus d'information, consulter le site internet de la fondation Concept Foundation à l'adresse www.conceptfoundation.org et le site internet de Medabon à l'adresse www.medabon.info.

cours pour soutenir les demandes des fabricants de génériques pour ces produits.

Statut de l'enregistrement

Les produits à base de misoprostol sont enregistrés dans la majorité des pays du monde, mais dans un grand nombre de ces pays, les produits ne sont enregistrés que pour la prévention et le traitement des ulcères gastriques, cela en dépit d'une masse de preuves démontrant l'efficacité du misoprostol dans de nombreuses indications obstétricales, dont l'avortement médical. En 2005, l'association de la mifépristone et du misoprostol pour l'avortement médical a été incluse dans la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS pour l'interruption de grossesse, là où c'est légal et acceptable, jusqu'à neuf semaines de gestation. Plusieurs organisations internationales travaillent avec des décideurs politiques et des responsables de la santé pour s'assurer que les deux médicaments soient enregistrés pour leurs nombreuses indications pour lesquelles ils sont efficaces, y compris l'avortement médical. L'information ci-dessous souligne le statut d'enregistrement international de chaque médicament et du conditionnement combiné.

Mifépristone

L'indication de la mifépristone pour les avortements médicaux a été enregistrée et approuvée dans 50 pays dans le monde; les pays à faibles revenus où la mifépristone est actuellement enregistrée sont le Cambodge, le Ghana, l'Inde, le Kenya, le Mozambique, le Népal, le Vietnam et la Zambie. Dans certains de ces pays, la mifépristone est seule enregistrée et dans d'autres, elle est enregistrée dans le cadre de l'association avec le misoprostol.

Misoprostol

L'enregistrement du misoprostol pour les avortements médicaux est loin d'être universel. Les produits à base de misoprostol n'ont été approuvés que dans quelques pays, dont l'Éthiopie, le Ghana et le Mozambique. Le misoprostol a été enregistré pour une utilisation spécifique avec la mifépristone pour l'interruption de grossesse en France (enregistrement par HRA Pharma sous le nom de Gymiso®) et en Russie (enregistré par

Pentcroft Pharma sous le nom de Misoprostol). Dans de nombreux autres pays, le misoprostol est prescrit hors indication pour être utilisé avec la mifépristone dans un but d'avortement médical.

Associations mifépristone-misoprostol

Medabon® est actuellement enregistré pour l'avortement médical au Cambodge, au Ghana, en Inde, au Mozambique, au Népal, en Zambie et dans 14 pays européens. Un produit associé par Acme Formulations est également enregistré au Mozambique et des efforts sont en cours pour enregistrer les conditionnements de l'association par d'autres fabricants dans plusieurs autres pays d'Afrique subsaharienne. En Inde, de nombreuses marques d'associations sont enregistrées pour l'avortement médical, mais elles ne sont pas disponibles à l'exportation.

Accords de prix dans le secteur public

La fondation Concept Foundation a négocié un prix préférentiel pour l'approvisionnement du secteur public en Medabon® dans les pays en développement. Globalement, le nombre de fabricants de ces produits est important et le marché continue à évoluer. Les prix varient en fonction des fabricants, des pays, et sont souvent fonction de la demande pour le produit.

Références

1. Organisation mondiale de la santé (OMS). Frequently Asked Clinical Questions About Medical Abortion: Conclusions of an International Consensus Conference on Medical Abortion in Early First Trimester, Bellagio, Italy. Genève: OMS, 2006.
2. Kopp Kallner H, Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Assessment of significant factors affecting acceptability of home administration of misoprostol for medical abortion. *Contraception*. 2011;85(4):394–397.
3. Organisation mondiale de la santé. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. Genève : OMS ; 2012. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9789241548434/en/.
4. Zikopoulos KA, et al. Early pregnancy termination with vaginal misoprostol before and after 42 days gestation. *Human Reproduction*. 2002;17(12):3079–3083.

** Un numéro de *The International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2007, Volume 99, Supplement 2, contient une série d'articles sur l'utilisation du misoprostol dans des indications obstétricales.

*** Pour plus d'informations sur l'utilisation du misoprostol dans les indications obstétricales autres que l'avortement médical, veuillez consulter le dossier du Caucus sur le misoprostol.

5. Prasad S, A Kumar, A Divya. Early termination of pregnancy by single-dose 800 [mu]g misoprostol compared with surgical evacuation. *Fertility and Sterility*. 2009;91(1):28–31.
6. Ngoc NT, Shochet T, Raghavan S, et al. Mifepristone and misoprostol compared with misoprostol alone for second-trimester abortion: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;118(3):601–608.
7. Faundes A, et al. Misoprostol for the termination of pregnancy up to 12 completed weeks of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;99(2):S172–177.
8. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. Misoprostol Recommendations. 2012. Disponible à l'adresse: http://www.figo.org/publications/miscellaneous_publications/Misoprostol_Recommendation_2012.
9. Grimes DA. Estimation of pregnancy-related mortality risk by pregnancy outcome, United States, 1991 to 1999. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(1):92–94.
10. Fernandez MM, et al. Assessing the global availability of misoprostol. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2009;105:180–186.
11. Organisation mondiale de la santé. 5th Invitation to manufacturers of reproductive health products to submit an Expression of Interest (EOI) for product evaluation to the WHO Prequalification Programme, Geneva (5e invitation aux fabricants de produits de santé de la reproduction à déposer une Manifestation d'intérêt pour l'évaluation du produit auprès du programme de préqualification de l'OMS à Genève): OMS, 2010. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/eoi/EOI_ReproductiveHealth-V5.pdf.
12. United Nations Population Fund (UNFPA). Quality Assurance Policy for Reproductive Health Medicines. New York: UNFPA; 2012. Disponible à l'adresse: <http://www.unfpa.org/public/home/procurement/pid/10865>.
13. Concept Foundation. Quality of Reproductive Health Medicines Program. Disponible à l'adresse: <http://www.conceptfoundation.org/business.php>.
14. Organisation mondiale de la santé. Model Lists of Essential Medicines. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
15. Site internet Gynuity. Liste des approbations de la mifépristone. Dernière mise à jour en septembre 2012. Disponible à l'adresse: <http://gynuity.org/resources/info/list-of-mifepristone-approval/>.
16. Site internet de Venture Strategies Innovations. Page de la carte des approbations du misoprostol. Dernière mise à jour en janvier 2013. Disponible à l'adresse: <http://www.vsinnovations.org/resources.html>.

Pour plus d'informations sur le Caucus on New and Underused RH Technologies, visitez notre page internet à l'adresse <http://www.rhsupplies.org/working-groups/caucus-on-newunderused-rh-technologies.html>.

Cette publication fait partie d'une série de dossiers techniques, rédigés par des membres du Caucus on New and Underused RH Technologies, un groupe thématique créé sous les auspices de la Coalition pour les produits de santé de la reproduction. L'objectif du Caucus est d'élargir la discussion au sein de la Coalition of reproductive health technologies qui n'est pas bien intégrée dans les secteurs de santé publique ou commerciale. Le Caucus est seul responsable du choix et du contenu des dossiers produits et cela n'implique pas d'acceptation de la part de la Coalition ou de l'ensemble de ses adhérents. Pour des informations supplémentaires, veuillez contacter secretariat@rhsupplies.org.