

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 109 725**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **21 04658**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 31/567 (2020.12), A 61 P 15/04**

⑫

## DEMANDE DE CERTIFICAT D'UTILITE

**A3**

⑫② **Date de dépôt** : 03.05.21.

⑫③ **Priorité** : 29.10.20 CA 3,097,573; 04.05.20 CZ  
PUV 2020-37501; 04.05.20 DE 202020102472.8;  
04.05.20 RO U/2020/00012.

⑫④ **Date de mise à la disposition du public de la  
demande** : 05.11.21 Bulletin 21/44.

⑫⑤ **Les certificats d'utilité ne sont pas soumis à la  
procédure de rapport de recherche.**

⑫⑥ **Références à d'autres documents nationaux  
apparentés** :

**Demande(s) d'extension** :

⑦① **Demandeur(s)** : *Disphar International BV Besloten  
Vennootschap — NL et Nordic Pharma Société par  
actions simplifiée — FR.*

⑦② **Inventeur(s)** : HERMAN-DEMARS Hélène, VAN  
TOMME Sophie et SCHRAM Hans.

⑦③ **Titulaire(s)** : *Disphar International BV Besloten Ven-  
nootschap, Nordic Pharma Société par actions simpli-  
fiée.*

⑦④ **Mandataire(s)** : AUGUST DEBOUZY.

⑫④ **Forme orale de la mifépristone pour son utilisation dans la maturation du col de l'utérus et le  
déclenchement du travail.**

⑫⑤ L'invention concerne une forme posologique orale de  
mifépristone ou une formulation orale de mifépristone, ca-  
ractérisée en ce que ladite formulation comprend une quan-  
tité choisie dans le groupe constitué de 75 mg, 150 mg ou  
300 mg de mifépristone, et ladite formulation est destinée à  
être utilisée pour la maturation du col de l'utérus et l'induc-  
tion du travail chez une femme enceinte d'au moins 37 se-  
maines.

FR 3 109 725 - A3



## **Description**

### **Titre de l'invention : Forme orale de la mifépristone pour son utilisation dans la maturation du col de l'utérus et le déclenchement du travail**

#### **DOMAINE DE L'INVENTION**

[0001] La présente invention concerne d'une composition sous une forme adaptée pour son administration orale de mifépristone avec de nouveaux dosages pour son utilisation dans la maturation du col de l'utérus et l'induction du travail.

#### **FORMATION TECHNIQUE**

[0002] La durée moyenne de la gestation humaine est de 280 jours, soit 40 semaines, à partir du premier jour des dernières règles de la femme. Une grossesse est considérée comme étant à terme précoce entre 37 et 39 semaines de gestation, à terme complet entre 39 et 41 semaines de gestation et à terme tardif entre 41 et 42 semaines de gestation.

[0003] L'induction du travail est définie comme le processus consistant à stimuler artificiellement l'utérus pour déclencher le travail. L'induction du travail peut être nécessaire dans diverses situations et notamment lorsqu'il existe un risque pour la santé du bébé ou de la mère, lorsque la poche des eaux est rompue mais que le col de l'utérus est défavorable, ou lorsque la mère est enceinte de plus de 40 semaines et que le travail ne démarre pas naturellement. L'induction du travail peut être conseillée ou décidée par le médecin pour diverses raisons, notamment lorsqu'il existe un risque potentiel pour la santé de la mère et/ou du bébé.

[0004] La première étape peut être une dilatation manuelle du col de l'utérus afin de rompre manuellement les membranes amniotiques et d'induire des contractions utérines en fonction de l'âge gestationnel et de l'urgence de l'accouchement.

[0005] Une autre technique courante de déclenchement du travail consiste à insérer un cathéter à ballonnet dans le col de l'utérus pour l'aider à se dilater afin que le bébé puisse passer par le canal de naissance. Un cathéter à ballonnet est un long tube en caoutchouc muni d'un ballonnet gonflable à une extrémité, qui peut être rempli d'air ou d'eau stérile. Lorsque le ballonnet se gonfle à l'intérieur du col de l'utérus, il exerce une pression sur les cellules cervicales, ce qui favorise sa dilatation et augmente la réponse des tissus à l'ocytocine et aux prostaglandines, et donc les contractions de l'utérus.

[0006] Le déclenchement du travail peut également être effectué par l'administration de prostaglandines (PGE2 et PGF2a) ou d'analogues de prostaglandines. Les prostaglandines sont des hormones, produites par l'organisme, qui provoquent le travail. Elles sont appliquées localement dans le vagin sous forme de comprimés, de gels, de suppositoires et de pessaires afin de réduire les effets secondaires. La dose, le nombre

de doses et l'intervalle entre les doses varient considérablement. Les pessaires à libération prolongée réduisent la nécessité de répéter les doses et donc le nombre d'exams vaginaux. La dinoprostone, une prostaglandine PGE<sub>2</sub>, provoque la maturation du col de l'utérus et induit des contractions utérines. Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine PGE<sub>1</sub> et est couramment utilisé pour déclencher le travail. Les prostaglandines et les analogues de prostaglandines provoquent des contractions utérines et la maturation, l'effacement ou l'amincissement du col de l'utérus. Cependant, les prostaglandines ne peuvent pas être utilisées chez les femmes ayant une ou plusieurs cicatrices utérines importantes (par exemple, en raison d'une césarienne antérieure ou une chirurgie des fibromes utérins). En effet, les prostaglandines provoquent des contractions utérines importantes même si le col de l'utérus n'est pas encore mûr et exposent les femmes à un risque de rupture utérine. Par conséquent, l'utilisation de prostaglandines chez les femmes ayant déjà subi une césarienne et/ou présentent une ou plusieurs cicatrices utérines significatives n'est pas appropriée.

- [0007] L'ocytocine est une hormone peptidique naturellement produite par l'hypothalamus et libérée par l'hypophyse postérieure. Elle provoque une dilatation du col de l'utérus et des contractions utérines. Cependant, l'ocytocine n'est pas efficace lorsque le col de l'utérus est défavorable.
- [0008] Si l'état du col de l'utérus est défavorable, un processus de maturation est généralement employé avant le déclenchement afin de raccourcir la durée du déclenchement et de maximiser la possibilité d'un accouchement vaginal. Il fait partie du déclenchement du travail.
- [0009] Un col de l'utérus est considéré comme défavorable lorsqu'il n'est pas préparé de manière adéquate pour l'accouchement par voie vaginale d'un nouveau-né. Dans le cadre de la présente application, on considère que le col est défavorable lorsque le score de Bishop est inférieur à 6 ou égal à 6. Un col favorable est un col dont le score de Bishop est supérieur à 6.
- [0010] Autrement dit, l'induction du travail comprend la maturation cervicale ou l'effacement cervical afin de faciliter l'induction du travail, qui consiste à induire des contractions utérines. En effet, la maturation cervicale, également appelée effacement cervical ou maturation cervicale, consiste à ramollir le col de l'utérus. Avant l'effacement, le col de l'utérus est comme un long goulot d'étranglement, généralement d'environ quatre centimètres de long. Tout au long de la grossesse, le col est hermétiquement fermé et protégé par un bouchon de mucus. Lorsque le col de l'utérus s'efface, le bouchon de mucus se détache et sort du vagin. Au fur et à mesure de l'effacement, le col de l'utérus raccourcit ou s'efface, remontant dans l'utérus et devenant une partie de la paroi utérine inférieure. L'effacement peut être mesuré en

pourcentage, de zéro pour cent (pas d'effacement du tout) à 100 pour cent, ce qui indique un col de l'utérus mince comme du papier. L'effacement s'accompagne d'une dilatation du col de l'utérus. La dilatation cervicale est l'ouverture du col de l'utérus.

- [0011] La mifépristone est reconnue comme un élément de l'avortement sans risque et figure sur la 21e liste (2019) des listes modèles de médicaments essentiels de l'OMS (disponible sur <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>). L'administration de 200 mg de mifépristone par voie orale a déjà été étudiée pour la maturation cervicale. Dans une étude, il a été prouvé que ce dosage améliorait le score de Bishop après 24 heures par rapport au placebo et réduisait l'utilisation de prostaglandine, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (D. Wing et al, Mifépristone for Preinduction Cervical Ripening Beyond 41 Weeks' Gestation : A Randomized Controlled Trial, *Obstetrics & Gynecology*, 96 (4) October 2000, pp. 843-548). Un autre essai clinique a montré que la mifépristone était efficace pour induire la maturation cervicale et le travail dans les grossesses à terme par rapport au placebo. Selon cet essai, comme la mifépristone a montré sa capacité à provoquer la maturation cervicale dans les grossesses à terme, des études comparatives sont nécessaires pour déterminer dans quelles situations, âges gestationnels, indications et combinaisons avec d'autres méthodes de déclenchement du travail son utilisation pourrait être la plus efficace et la plus sûre. (O.R. Baev et al., Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 217 (2017) 144-149). Cependant, une étude comparant l'efficacité de la mifépristone aux doses de 50, 100, 200, 400 et 600 mg de mifépristone par rapport au placebo a conclu que la mifépristone n'était pas plus efficace que le placebo, quelle que soit la dose (50 à 600 mg) (N.Berkane et al, Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 192, 114-20).

- [0012] Il est donc nécessaire d'adapter les différents traitements tout en ayant une bonne efficacité pour faire mûrir le col de l'utérus et induire le travail.

### **Résumé de l'invention**

- [0013] La présente invention fournit une composition pour son administration sous forme orale de mifépristone avec de nouveaux dosages de mifépristone pour une utilisation dans l'induction du travail.
- [0014] En effet, comme démontré ci-dessus, les informations disponibles issues des essais cliniques sont insuffisantes pour soutenir l'utilisation de la mifépristone pour déclencher le travail et très peu d'informations sont disponibles sur les effets sur le bébé. De plus, le dosage existant ne peut pas être adapté à toutes les femmes.

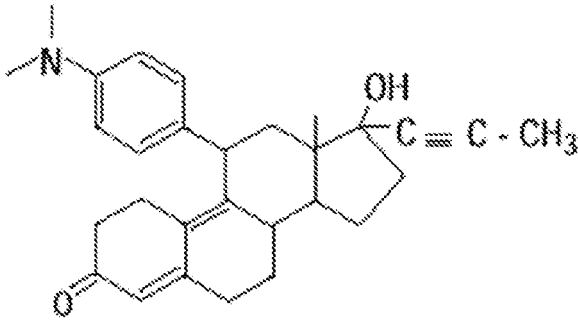
- [0015] Plus spécifiquement, l'objet de l'invention est une composition sous forme adaptée pour son administration orale de mifépristone comprenant une quantité de mifépristone choisie dans le groupe constitué par 75 mg, 150 mg ou 300 mg, pour son utilisation dans l'induction du travail chez une femme enceinte étant à au moins 37 semaines de gestation et ayant un col de l'utérus défavorable avec un score de Bishop compris entre 0 et 6.
- [0016] Avantageusement, le score de Bishop de la femme enceinte peut être de 5 ou moins de 5, plus préférablement de 4 ou moins de 4.
- [0017] Avantageusement, la femme enceinte peut avoir au moins 40 semaines de gestation, de préférence au moins 41 semaines de gestation.
- [0018] Dans un premier mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention comprend 75mg ou 150mg de mifépristone lorsque ladite femme enceinte est multipare.
- [0019] De préférence, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention comprend 75 mg de mifépristone lorsque ladite femme enceinte est multipare et a déjà subi une césarienne ou présente une cicatrice utérine.
- [0020] Dans un deuxième mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention comprend 75 mg de mifépristone lorsque ladite femme enceinte accouche pour la première fois et présente une cicatrice utérine.
- [0021] Dans un troisième mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention comprend 150 mg ou 300 mg de mifépristone lorsque ladite femme enceinte accouche pour la première fois.
- [0022] Avantageusement, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut être utilisée pour son administration unique à la femme enceinte.
- [0023] Avantageusement, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut être administrée à nouveau à la femme enceinte 24 heures  $\pm$  6 heures ou 48 heures  $\pm$  6 heures après la première administration si le score de Bishop est encore inférieur à ou égal à 6.
- [0024] Avantageusement, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut augmenter le score de Bishop au moins 24 heures  $\pm$  6 heures après la première administration.
- [0025] Dans un mode de réalisation préféré, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut augmenter le score de Bishop de la femme enceinte de 2 ou d'au moins 2.
- [0026] Avantageusement, l'induction du travail se fait en ambulatoire.

- [0027] Avantageusement, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut être utilisée en combinaison avec au moins un autre agent thérapeutique ou traitement manuel choisi parmi les prostaglandines, les analogues de prostaglandines, l'ocytocine, le cathéter à ballonnet, la dilatation manuelle, et leur combinaison.
- [0028] Avantageusement, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut être une forme orale solide choisie parmi un comprimé, une capsule, une forme posologique orale dispersible, un sachet, des granulés, une poudre.
- [0029] Dans un mode de réalisation préféré, la forme orale de la mifépristone est un comprimé, de préférence un comprimé sécable.
- [0030] Avantageusement, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut comprendre en outre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable choisi parmi les supports, les charges, les diluants, les conservateurs, les agents de liaison, les agents mouillants, les agents dispersibles, les édulcorants, les agents aromatisants, les agents colorants, les agents d'écoulement.
- [0031] Dans le mode de réalisation le plus préféré, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone de l'invention est un comprimé, de préférence un comprimé sécable, et comprend en outre de l'amidon de maïs, de la povidone (E1201), du stéarate de magnésium, de la silice colloïdale anhydre et de la cellulose microcristalline.

### **DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION**

- [0032] La présente invention fournit de nouveaux dosages d'une composition pour son administration sous forme orale de mifépristone.
- [0033] Le premier objet de l'invention est une composition sous une forme adaptée pour son administration orale de mifépristone comprenant une quantité de mifépristone choisie dans le groupe constitué par 75 mg, 150 mg ou 300 mg, pour utilisation dans l'induction du travail chez une femme enceinte ayant au moins 37 semaines de gestation et un col défavorable avec un score de Bishop compris entre 0 et 6.
- [0034] La mifépristone (numéro CAS : 84371-65-3), également connue sous le nom de RU-486, est un antiprogestatif stéroïdien de formule suivante :

[Chem.1]



[0035] En présence de progestérone, il agit comme un antagoniste compétitif des récepteurs de la progestérone. En raison du retrait de l'effet inhibiteur de la progestérone, il y a une augmentation de la synthèse des prostaglandines. La sensibilité du myomètre à l'activité des prostaglandines induisant une contraction augmente de manière significative après l'administration de mifépristone.

[0036] Selon la présente invention, les dosages de mifépristone sont utiles pour induire le travail chez une femme enceinte à terme, c'est-à-dire une femme qui est enceinte d'au moins 37 semaines, de préférence d'au moins 40 semaines, plus préférablement de 41 semaines. Les dosages de la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone selon l'invention sont spécifiquement utiles pour la maturation du col de l'utérus et ainsi induire le travail chez les femmes à terme, lorsque cela est médicalement indiqué.

[0037] De préférence, le score de Bishop de la femme enceinte peut être de 6 ou moins de 6, de préférence de 5 ou moins de 5 et de manière davantage préférée de 4 ou moins de 4. Le score de Bishop, également connu sous le nom de score pelvien, est couramment utilisé pour évaluer l'état de préparation du col de l'utérus pour le déclenchement du travail. Le score de Bishop attribue des points à 5 mesures de l'examen pelvien : dilatation, effacement du col, position du fœtus, consistance du col et position du col. Chaque mesure se voit attribuer un sous-score entre 0 et 3, comme suit :

[0038]

[Tableaux1]

Examen des cervicales	0 point	1 point	2 points	3 points
Dilatation	Fermé	1-2 cm	3-4 cm	5-6 cm
Effacement (%)	0-30%	40-50%	60-70%	80% et plus
Station	-3	-2	-1, 0	+1, +2
Consistance du col de l'utérus	Ferme	moyen	doux	
Position du col de l'utérus	postérieur	Milieu du site	antérieur	

[0039] Dans un premier mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut comprendre 75 mg ou 150 mg de mifépristone lorsque ladite femme enceinte est multipare. Multipare est le terme médical désignant une femme ayant connu un ou plusieurs accouchements antérieurs, de préférence deux ou plusieurs accouchements antérieurs. Selon le premier mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut comprendre 75 mg ou 150 mg de mifépristone lorsque ladite femme enceinte a connu un ou plusieurs accouchements précédents, de préférence deux ou plusieurs accouchements précédents.

[0040] De préférence, ladite composition pour son administration sous forme orale de mifépristone comprend 75 mg de mifépristone lorsque la femme enceinte est multipare et a subi une césarienne antérieure ou présente une cicatrice utérine. Selon ce mode de réalisation, l'administration de 75 mg de mifépristone peut permettre la maturation du col de l'utérus et le déclenchement du travail en toute sécurité chez une femme multipare portant une cicatrice utérine sans nuire à la santé de la mère et/ou du nouveau-né. La cicatrice utérine peut être due à une intervention chirurgicale gynécologique, à l'exception d'une césarienne, telle qu'une myomectomie, c'est-à-dire l'ablation d'un ou de plusieurs fibromes ou kystes, ou une conisation, c'est-à-dire la procédure dans laquelle un morceau de tissu anormal en forme de cône est retiré du col de l'utérus. De préférence, la cicatrice utérine est causée par une césarienne antérieure. En effet, il a été noté que l'administration de 75 mg de mifépristone à ces femmes peut améliorer le score de Bishop tout en réduisant la douleur pour la mère ainsi que la quantité de prostaglandine et/ou d'ocytocine administrée à la mère. Elle peut également réduire la fréquence des césariennes. Il fournit également une solution médicale pour cette population de femmes qui n'a pas pu être traitée de manière adéquate par l'utilisation de prostaglandines.

- [0041] Dans un deuxième mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut comprendre 75 mg de mifépristone lorsque la femme enceinte accouche pour la première fois et présente une cicatrice utérine. En effet, il est plus sûr pour ces femmes d'administrer une dose plus faible de mifépristone pour faire mûrir le col de l'utérus et déclencher le travail afin d'éviter tout étirement et toute rupture éventuelle de la cicatrice utérine.
- [0042] Dans un troisième mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut comprendre 150 mg ou 300 mg de mifépristone lorsque ladite femme enceinte accouche pour la première fois. Selon ce mode de réalisation, l'administration de 150 mg ou 300 mg de mifépristone, de préférence 300 mg de mifépristone, peut permettre la maturation du col de l'utérus et le déclenchement du travail en toute sécurité chez une femme accouchant pour la première fois, sans porter atteinte à la santé de la mère et/ou du nouveau-né. En effet, il a été noté que l'administration de 150 mg ou 300 mg de mifépristone à ces femmes peut améliorer le score de Bishop tout en réduisant la douleur pour la mère. L'administration de 300 mg de mifépristone aux femmes accouchant pour la première fois peut être particulièrement avantageuse pour les femmes qui ne répondent pas de manière adéquate à la dose de 150 mg. L'administration de 300 mg de mifépristone aux femmes accouchant pour la première fois s'est avérée efficace pour améliorer le score de Bishop et/ou pour améliorer la maturation du col et/ou pour déclencher le travail. Il a également été démontré qu'elle est sans danger pour la mère et le bébé et qu'elle réduit également la quantité de prostaglandine et/ou d'ocytocine administrée à la mère.
- [0043] La composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut être utilisée pour son administration unique à la femme enceinte. La composition pour son administration sous forme orale de mifépristone de l'invention peut être administrée une seule fois à la femme enceinte le jour de son arrivée pour le déclenchement du travail. Dans ce mode de réalisation, l'administration unique est suffisante pour induire la maturation du col de l'utérus et aucune autre administration de ladite composition pour son administration sous forme orale de mifépristone, d'agent thérapeutique ou de traitement manuel n'est nécessaire pour l'induction du travail.
- [0044] La composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut être administrée à nouveau à la femme enceinte 24 heures  $\pm$  6 heures ou 48 heures  $\pm$  6 heures après la première administration si son score de Bishop est encore inférieur à ou 6.
- [0045] Avantagusement, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut augmenter le score de Bishop au

moins 24 heures  $\pm$  6 heures après la première administration.

[0046] Selon un aspect de l'invention, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone comprenant une quantité choisie dans le groupe constitué de 75 mg, 150 mg ou 300 mg de mifépristone, et ladite formulation est destinée à être utilisée dans l'induction du travail chez une femme enceinte ayant au moins 37 semaines de gestation et un col de l'utérus défavorable avec un score de Bishop de 6 ou inférieur à 6, et dans laquelle :

- au jour 0 : la mifépristone est administrée une fois à ladite femme enceinte, et en l'absence de signes d'accouchement
- éventuellement au jour 1 : le score de Bishop de ladite femme enceinte est déterminé, et/ou
- Optionnellement au jour 2 : le score de Bishop de ladite femme enceinte est déterminé,

et lorsqu'un score de Bishop supérieur à 6 est observé, la femme enceinte sera traitée avec des composés ou des méthodes de déclenchement du travail conformément à un protocole standard. Les protocoles standard peuvent être trouvés dans les recommandations de l'OMS pour le déclenchement du travail (ISBN : 978 92 4 150115 6), les recommandations locales ou adoptées par le médecin.

[0047] Selon un mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone comprenant une quantité choisie dans le groupe constitué par 75 mg, 150 mg ou 300 mg de mifépristone est destinée à être utilisée pour le déclenchement du travail chez une femme enceinte ayant au moins 37 semaines de gestation et un col défavorable avec un score de Bishop de 6 ou inférieur à 6, et dans laquelle ladite composition pour son administration sous forme orale de mifépristone est administrée une seule fois à ladite femme enceinte le jour 0. Le jour 0 est le jour de son arrivée pour le déclenchement du travail. Dans ce mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone est suffisante pour déclencher le travail chez ladite femme enceinte en 1 ou 2 jours, sans administration supplémentaire d'agents thérapeutiques ou traitement manuel classiquement utilisés pour le déclenchement du travail.

[0048] Selon un autre mode de réalisation, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone comprenant une quantité choisie dans le groupe constitué par 75 mg, 150 mg ou 300 mg de mifépristone est destinée à être utilisée pour le déclenchement du travail chez une femme enceinte ayant au moins 37 semaines de gestation et un col défavorable avec un score de Bishop de 6 ou inférieur à 6, et dans laquelle ladite composition pour son administration sous forme orale de mifépristone est administrée une première fois au jour 0, et si aucun signe d'accouchement, le score de Bishop de ladite femme est déterminé au jour 1 et/ou au jour 2, et ladite com-

position pour son administration sous forme orale de mifépristone peut être encore administrée au jour 1 ou au jour 2. Dans ce mode de réalisation, la femme enceinte reçoit une première dose de la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone de l'invention au jour 0. Ensuite, le score de Bishop peut être évalué au jour 1 et/ou au jour 2. En fonction du score de Bishop de ladite femme enceinte, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone selon l'invention peut être encore administrée soit au jour 1, après l'évaluation du score de Bishop au jour 1 ou avant l'évaluation du score de Bishop au jour 2, soit être encore administrée au jour 2, après l'évaluation du score de Bishop au jour 1 et/ou au jour 2. L'homme du métier est capable de déterminer le moment d'administrer une seconde dose de la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone à ladite femme enceinte en fonction du score de Bishop.

- [0049] La composition pour son administration sous forme orale de mifépristone selon l'invention permet la maturation du col de l'utérus et améliore le score de Bishop. De préférence, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut augmenter le score de Bishop de la femme enceinte de 2 ou d'au moins 2.
- [0050] Dans un mode de réalisation de l'invention, le déclenchement du travail se fait en ambulatoire. En effet, la femme enceinte peut recevoir la première dose, et éventuellement la deuxième dose, et attendre le début du travail dans le confort de son domicile.
- [0051] Avantagusement, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut être utilisée en combinaison avec au moins un autre agent thérapeutique ou traitement manuel choisi parmi les prostaglandines, les analogues de prostaglandines, l'ocytocine, le cathéter à ballonnet, la dilatation manuelle, et leur combinaison. L'autre agent thérapeutique peut être utilisé à la dose habituelle ou effectué de manière conventionnelle.
- [0052] La composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'invention peut être une forme orale solide choisie parmi un comprimé, une capsule, une forme posologique orale dispersible, un sachet, des granules, une poudre. Dans un mode de réalisation préféré, la forme orale de mifépristone est un comprimé, plus préférablement un comprimé sécable.
- [0053] La composition pour son administration sous forme orale de mifépristone peut en outre comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable choisi parmi les supports, les charges, les diluants, les conservateurs, les agents de liaison, les agents mouillants, les agents dispersibles, les édulcorants, les agents aromatiques, les colorants, les agents d'écoulement. L'homme du métier peut utiliser les excipients pharmaceutiques appropriés pour formuler la composition pour son administration sous

forme orale selon l'invention.

[0054] Dans le contexte de l'invention, un sel ou excipient "pharmaceutiquement acceptable" signifie tout sel ou excipient autorisé par la Pharmacopée européenne (notée "Ph. Eur.") et la Pharmacopée des États-Unis (notée "United States Pharmacopeia (USP)").

Dans le mode de réalisation le plus préféré, la composition pour son administration sous forme orale de mifépristone de l'invention est un comprimé, de préférence un comprimé sécable, et comprend en outre de l'amidon de maïs, de la povidone, du stéarate de magnésium, de la silice colloïdale anhydre et de la cellulose micro-cristalline.

### **Exemples**

[0055] Un essai clinique est mené sur 150 femmes enceintes âgées de 18 à 40 ans. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- femmes enceintes à terme à la semaine 40 + 5 jours de gestation,
- Score de Bishop  $\leq 5$  au jour 0 (ligne de base),
- des membranes intactes,
- les femmes primipares qui accouchent pour la première fois,
- IMC avant la grossesse  $\leq 30$ ,
- grossesse physiologique unique, et
- grossesse sans traitement médical (pas de facteurs de risque, pas d'anomalies dans les examens cliniques et de laboratoire pendant la grossesse).

[0056] Les femmes reçoivent soit un comprimé de 75 mg, 150 mg ou 300 mg de mifépristone au jour 0 de l'essai, soit un placebo dans le groupe témoin. Le score de Bishop est évalué 24 heures après la première administration de mifépristone ou de placebo.

[0057] Les principaux critères d'évaluation de l'étude sont un gain du score de Bishop 48 heures après le début de l'étude et la présence ou non d'événements indésirables. Les critères d'évaluation secondaires sont les suivants :

- taux de sujets avec un gain de score de Bishop  $\geq 2$ ,
- changement dans le score de Bishop après 24 heures,
- le délai d'accouchement par voie vaginale,
- le taux d'accouchement vaginal spontané (sans autre assistance que la mifépristone ou le placebo dans le groupe témoin), et
- taux de césarienne.

[0058] En ce qui concerne les bébés, une étude de suivi est réalisée le jour de l'accouchement, le jour de l'accouchement +1 et le jour de l'accouchement +2. L'étude de suivi comprend l'évaluation des mesures suivantes :

- Score d'Apgar (1, 5 et 10 minutes après l'accouchement)
- Signes vitaux

- Examen physique
- Tests de dépistage chez le nouveau-né (jour de l'accouchement +1)
- Dosage de la mifépristone et de ses métabolites dans le sang du cordon ombilical (jour de l'accouchement)
- Dosage de l'ACTH, du cortisol et de l'aldostérone dans le sang du cordon ombilical (jour de l'accouchement)
- Médicaments concomitants,
- Enregistrement des événements indésirables.

[0059] Le score d'Apgar est une méthode permettant d'évaluer rapidement l'état de santé du nouveau-né. Le score d'Apgar est déterminé en évaluant le nouveau-né selon cinq critères simples sur une échelle de zéro à deux, puis en additionnant les cinq valeurs, comme indiqué dans le tableau 2. Le score obtenu va donc de zéro à 10. Les cinq critères sont résumés à l'aide de mots choisis pour former un acronyme Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration (en anglais Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration).

[0060] [Tableaux2]

Paramètre	Score de 0	Score de 1	Score de 2
Couleur de la peau (Apparence)	bleu ou pâle sur toute la surface	bleu aux extrémités, corps rose (acrocyanose)	pas de cyanose corps et extrémités roses
Fréquence du pouls (Pulse)	Absent	< 100 battements par minute	≥ 100 battements par minute
Irritabilité réflexe (Grimace)	aucune réponse à la stimulation	grimace à l'aspiration ou à la stimulation agressive	Pleurs à la stimulation
Tonicité musculaire (activité)	Aucun	Une certaine flexion	bras et jambes fléchis qui résistent à l'extension
Effort respiratoire (respiration)	absent	faible, irrégulier, haletant	cri fort et robuste

[0061] Une autre évaluation de la santé du bébé est effectuée à l'âge de 5 mois. Les pédiatres locaux sont invités à remplir un questionnaire contenant des informations sur le développement psychomoteur, les médicaments, toute pathologie dans les résultats de laboratoire ou tout examen, et les événements indésirables.

[0062] Analyse statistique : une analyse statistique est effectuée sur la différence de

traitement pour le gain du score de Bishop à 48 heures par rapport à la ligne de base. L'intervalle de confiance bilatéral à 95% est calculé et rapporté pour détecter un effet du traitement statistiquement significatif et cliniquement pertinent.

## Revendications

- [Revendication 1] Composition de mifépristone comprenant une quantité de mifépristone choisie dans le groupe constitué de 75 mg, 150 mg ou 300 mg, sous forme adaptée pour son administration orale, pour son utilisation dans l'induction du travail chez une femme enceinte ayant au moins 37 semaines de gestation et un col de l'utérus défavorable avec un score de Bishop compris entre 0 et 6.
- [Revendication 2] Composition de mifépristone, sous forme adaptée pour son administration orale, pour son utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la femme enceinte est à au moins 40 semaines de gestation.
- [Revendication 3] Composition de mifépristone comprenant 75 mg ou 150 mg de mifépristone sous forme adaptée pour son administration orale pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ladite femme enceinte est multipare.
- [Revendication 4] Composition de mifépristone comprenant 75 mg de mifépristone, sous forme adaptée pour son administration orale, pour son utilisation selon la revendication 3 lorsque ladite femme enceinte a eu une césarienne antérieure ou à une cicatrice utérine, de préférence une césarienne.
- [Revendication 5] Composition de mifépristone comprenant 75 mg de mifépristone, sous forme adaptée pour son administration orale, pour son utilisation selon la revendication 1 ou 2 lorsque ladite femme enceinte donne naissance pour la première fois et a une cicatrice utérine.
- [Revendication 6] Composition de mifépristone comprenant 150 mg ou 300 mg de mifépristone, sous forme adaptée pour son administration orale, pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle ladite femme enceinte accouche pour la première fois, de préférence 300 mg.
- [Revendication 7] Composition sous forme adaptée pour son administration orale pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour son administration unique à la femme enceinte.
- [Revendication 8] Composition de mifépristone, sous forme adaptée pour son administration orale, pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle elle est en outre administrée à la femme enceinte 24 heures  $\pm$  6 heures ou 48 heures  $\pm$  6 heures après la première administration si son score de Bishop est inférieur à 6.
- [Revendication 9] Composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications pré-

cédentes, en combinaison avec au moins un autre agent thérapeutique ou traitement manuel choisi parmi les prostaglandines, les analogues de prostaglandines, l'ocytocine, le cathéter à ballonnet, la dilatation manuelle, et leur combinaison.

[Revendication 10] Composition pour son administration sous forme orale de mifépristone pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'induction du travail est ambulatoire.