

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

PAR

DOS SANTOS Anne

NEE LE 5 JANVIER 1983 AU HAVRE (76)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 9 SEPTEMBRE 2014

**L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE MEDICAMENTEUSE ENTRE
50 ET 63 JOURS D'AMENORRHEE EST-ELLE ENVISAGEABLE A DOMICILE :
DISCUSSION A PARTIR D'UNE EXPERIENCE HOSPITALIERE**

PRESIDENT DE JURY : Professeur Jean-Loup HERMIL

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Patrick FOURNET

L'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse entre 50 et 63 jours d'aménorrhée est-elle envisageable à domicile : discussion à partir d'une expérience hospitalière.

Is medical abortion between 50 and 63 days' last menstrual period possible at home: discussion from a hospital experience.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE- Ph. LAURET- H. PIGUET- C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN- J.ANDRIEU- GUITRANCOURT- M.BENOZIO- J.BORDE- Ph. BRASSEUR- R. COLIN- E. COMOY- J. DALION- DESHAYES- C. FESSARD- J.P.FILLASTRE- P.FRIGOT- J. GARNIER- J. HEMET- B. HILLEMAND- G. HUMBERT- J.M. JOUANY- R. LAUMONIER- Ph. LAURET- M. LE FUR- J.P. LEMERCIER- J.P. LEMOINE- Mlle MAGARD- MM. B. MAITROT- M. MAISONNET- F. MATRAY- P.MITROFANOFF- Mme A. M. ORECCHIONI- P. PASQUIS- H.PIGUET- M.SAMSON- Mme SAMSON-DOLLFUS- J.C. SCHRUB- R.SOYER- B.TARDIF- TESTART- J.M. THOMINE- C. THUILLEZ- P.TRON- C.WINCKLER- L.M.WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (Surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (Surnombre)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB (Gériatrie)	Médecine interne
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médical/ Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (Surnombre)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie

M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine Interne - Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-Gastro-Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale

M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie
M. Pierre VERA	Réanimation chirurgicale	
M. Eric VERIN	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Olivier VITTECOQ	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Jacques WEBER	HB	Rhumatologie
	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie

M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie

Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN-TARTARIN	UFR	Médecine Générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE 1079)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (UMR 1079)	Génétique moléculaire humaine
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD (Unité Inserm 1076)	Physiologie
Mme Isabelle TOURNIER (UMR 1079)	Biochimie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Hermil qui a accepté de présider ce jury. Je suis honorée de présenter mon travail devant un membre de ma spécialité.

Je remercie les Professeurs Sabourin et Laudenbach et qui ont accepté sans hésiter de faire partie de ce jury.

Je remercie le Docteur Fournet, mon directeur de thèse, pour ses conseils avisés.

Je remercie toutes les personnes, que j'ai croisées au cours de ma formation médicale, soignants et patients, et qui m'ont fait aimer la médecine chaque jour d'avantage.

Je remercie en particulier les Docteurs Jeanne-Claire Yrles et François Tahon qui m'ont fait découvrir la médecine générale que j'aime et que je souhaite pratiquer de très nombreuses années.

Je remercie Davy, mon petit frère, qui a relu ma thèse et déniché les quelques fautes d'orthographe qui m'avaient échappées.

Une pensée à toute ma famille et à mes amis.

Une pensée toute particulière à mes enfants, Paul et Léa, et à Boeun, mon compagnon. Je leur dédie ce travail.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	10
TABLE DES MATIERES.....	11
TABLE DES FIGURES.....	13
TABLE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
1. INTRODUCTION.....	17
2. MATERIEL ET METHODE.....	20
2.1. Matériel.....	20
2.2. Principes de l'IVG médicamenteuse.....	21
2.2.1. La mifépristone.....	21
2.2.2. Les analogues des prostaglandines.....	21
2.2.3. Lieu de prise du misoprostol.....	22
2.2.4. Protocole utilisé au CH du Belvédère.....	22
2.3. Déroulement de l'IVG médicamenteuse entre 50 et 63 JA au CH du Belvédère.....	23
2.3.1. Première consultation : demande d'IVG et information de la patiente..	23
2.3.2. Deuxième consultation : prise de mifépristone.....	24
2.3.3. Hospitalisation pour prise de misoprostol.....	24
2.3.4. Visite de contrôle.....	26
2.4. Analyse statistique.....	27
3. RESULTATS.....	28
3.1. Evolution du nombre d'IVG médicamenteuses entre 2007 et 2011 au CH du Belvédère.....	28
3.2. Population.....	30
3.3. Déroulement du protocole médicamenteux.....	31
3.3.1. Dose de misoprostol reçue.....	31
3.3.2. Délai d'expulsion et durée d'hospitalisation.....	32
3.3.3. Evaluation et prise en charge de la douleur.....	34
3.3.3.1. Douleur secondaire à la prise de mifépristone.....	35
3.3.3.2. Douleur secondaire à la prise de misoprostol.....	35
3.3.4. Y a-t-il des facteurs aggravant la douleur ?.....	39
3.3.4.1. Douleur et expulsion.....	39

3.3.4.2.	Douleur et terme de la grossesse.....	41
3.3.4.3.	Douleur et dose de misoprostol reçue.....	43
3.3.5.	Saignements et complications hémorragiques.....	44
3.3.5.1.	Saignements au décours de la prise de mifépristone.....	46
3.3.5.2.	Saignements au décours de la prise de misoprostol.....	47
3.3.6.	Autres effets secondaires.....	49
3.4.	Efficacité du protocole utilisé.....	50
3.4.1.	Les pertues de vue.....	50
3.4.2.	Taux d'efficacité.....	50
3.4.3.	Causes d'échec du protocole médicamenteux.....	52
3.4.3.1.	Rétentions intra-utérines incomplètes.....	53
3.4.3.2.	Rétentions intra-utérines complètes.....	54
3.4.3.3.	Grossesses évolutives.....	56
4.	DISCUSSION.....	58
4.1.	Les limites de l'étude.....	58
4.1.1.	Type de l'étude.....	58
4.1.2.	Biais des « pertues de vue ».....	58
4.2.	Discussion des résultats.....	59
4.2.1.	Taux d'efficacité du protocole étudié.....	59
4.2.1.1.	Discussion du protocole.....	60
4.2.1.2.	Grossesses évolutives.....	63
4.2.1.3.	Complications hémorragiques.....	63
4.2.1.4.	Les autres causes d'échec.....	64
4.2.2.	Evaluation et prise en charge de la douleur : un protocole à améliorer.....	66
4.2.3.	Autres effets indésirables.....	68
4.3.	IVG médicamenteuses à l'hôpital ou à domicile : le choix des femmes.....	69
4.4.	Problématique de l'utilisation hors AMM du misoprostol.....	70
4.5.	Propositions pour un nouveau protocole de prise en charge des IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA au CH du Belvédère.....	72
5.	CONCLUSION.....	73
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	75
	ANNEXES.....	82
	RESUME.....	89

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des IVG selon la méthode et le lieu d'intervention depuis 2001.....	19
Figure 2 : Nombre d'IVG médicamenteuses réalisées entre 50 et 63 JA de 2007 à 2011 au CH du Belvédère.....	28
Figure 3 : Nombre d'IVG médicamenteuses réalisées en fonction de l'âge gestationnel.....	29
Figure 4 : Déroulement du protocole d'IVG médicamenteuse et devenir des patientes.....	31
Figure 5 : Délai d'expulsion en fonction du terme de la grossesse.....	33
Figure 6 : Intensité de la douleur ressentie suite à la prise de misoprostol au cours de l'hospitalisation.....	36
Figure 7: Antalgiques reçus au cours de l'hospitalisation.....	37
Figure 8: Evaluation de la douleur avant la sortie du service.....	39
Figure 9 : Douleur avant la sortie du service en fonction de l'expulsion ou non de la grossesse.....	41
Figure 10 : Douleur avant la sortie du service en fonction du terme de la grossesse.....	42
Figure 11 : Lieu et moment de survenue des complications hémorragiques.....	45
Figure 12 : Taux d'échec en fonction de la cause.....	52

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre d'IVG entre 50 et 63 JA réalisées entre 2007 et 2011 au CH du Belvédère en fonction de la méthode utilisée.....	29
Tableau 2 : Age des patientes ayant eu recours à l'IVG médicamenteuse entre 50 et 63 JA entre 2007 et 2011 au CH du Belvédère.....	30
Tableau 3 : Répartition des patientes ayant eu recours à l'IVG médicamenteuse entre 50 et 63 JA en fonction de leur âge.....	30
Tableau 4 : Dose de misoprostol reçue en fonction du terme de la grossesse.....	32
Tableau 5 : Délai d'expulsion en fonction du terme de la grossesse.....	34
Tableau 6 : Intensité de la douleur en fonction de l'expulsion ou non de la grossesse.....	40
Tableau 7 : Intensité de la douleur au cours de l'hospitalisation en fonction du terme de la grossesse.....	42
Tableau 8 : Intensité de la douleur au cours de l'hospitalisation en fonction de la dose de misoprostol reçue.....	43
Tableau 9 : Intensité de la douleur avant la sortie du service en fonction de la dose de misoprostol reçue.....	44
Tableau 10 : Complications hémorragiques en fonction de l'âge gestationnel.....	45
Tableau 11 : Abondance des saignements suite à la prise de mifépristone en fonction du terme de la grossesse.....	46
Tableau 12 : Abondance des saignements suite à la prise de misoprostol en fonction du terme de la grossesse.....	47
Tableau 13 : Effets indésirables suite à la prise de mifépristone.....	49
Tableau 14 : Effets indésirables suite à la prise de misoprostol.....	49
Tableau 15 : Nombre de perdues de vue et proportion ayant expulsé durant l'hospitalisation en fonction du terme de la grossesse.....	50
Tableau 16 : Efficacité du protocole médicamenteux utilisé au CH du Belvédère....	51
Tableau 17 : Taux d'efficacité en fonction du terme de la grossesse.....	51
Tableau 18 : Taux d'efficacité en fonction de la dose de misoprostol reçue.....	51
Tableau 19 : Délai de prise en charge chirurgicale en cas de rétention intra-utérine incomplète.....	54
Tableau 20 : Motif de réalisation de l'échographie post-IVG et délai de prise en charge chirurgicale.....	54

Tableau 21: Délai de prise en charge chirurgicale en cas de rétention intra-utérine complète.....**55**

Tableau 22: Délai de prise en charge chirurgicale en cas de grossesse évolutive...**57**

LISTE DES ABREVIATION

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

Bêta-HCG : l'hormone gonadotrophine chorionique

CH : centre hospitalier

CNGOF : Collège National des Gynécologue-Obstétriciens Français

CPEF : centre de planification et d'éducation familiale

EVA : échelle visuelle analogique

FIGO : Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens

HAS : haute autorité de santé

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IVG : interruption volontaire de grossesse

JA : jour d'aménorrhée

mg : milligrammes

OMS : organisation mondiale de la santé

RCGO : Royal College of Gynecologists and Obstetricians

SA : semaine d'aménorrhée

µg : microgrammes

1. INTRODUCTION

L'interruption volontaire de grossesse (IVG) est autorisée en France depuis 1975 avec la promulgation de la loi dite « Veil »¹ qui a permis aux femmes d'interrompre une grossesse non désirée jusqu'au terme de 12 semaines d'aménorrhée (SA), c'est-à-dire 10 semaines de grossesse. L'IVG est alors pratiquée par méthode chirurgicale.

En 1980, la découverte du RU 486 ou mifépristone, molécule aux propriétés abortives, marque les débuts de l'IVG médicamenteuse en France et c'est en 1988, après de nombreux rebondissements, que la mifépristone obtient l'autorisation de mise sur le marché (AMM)² et est commercialisée sous le nom de Mifégyne®. La mifépristone est alors autorisée entre autre dans l'avortement médicamenteux en association avec une prostaglandine jusqu'à 49 jours d'aménorrhée (JA)³ : l'IVG médicamenteuse devient alors une alternative sûre et efficace^{4,5} à l'IVG chirurgicale.

La réalisation des IVG médicamenteuses est autorisée en cabinet de ville depuis 2004, avec la publication des décrets d'application de la loi sur l'interruption de grossesse du 4 juillet 2001⁶. Elle peut être pratiquée par un gynécologue ou un médecin généraliste, dans le cadre d'un réseau ville/hôpital, qui assure la prise en charge des éventuels échecs ou complications de la méthode. Cette loi, basée sur les recommandations de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) de mars 2001⁷, a pour but de favoriser l'accès à l'IVG.

En 2009, un décret a permis que cette loi s'applique aux centres de santé et aux centres de planification et d'éducation familiale (CPEF).

Depuis 2010, les IVG médicamenteuses sont autorisées en France jusqu'à 63 JA, suite à la publication par la Haute Autorité de Santé (HAS) des recommandations de bonne pratique sur l'IVG médicamenteuse⁸, qui font suite à la procédure d'arbitrage européen de 2007⁹ dont le but était d'harmoniser les pratiques au niveau européen. La réalisation des IVG médicamenteuses « en ville » reste limitée à 49 JA : l'HAS justifie cette restriction par le fait que « les douleurs sont plus importantes à des âges gestationnels plus avancés ».

Durant ces dix dernières années, la part des IVG médicamenteuses n'a cessé de croître, atteignant 57% des IVG réalisées en 2012 en France métropolitaine, avec une part croissante des IVG médicamenteuses « en ville » qui représentait 14% de l'ensemble des IVG en 2012 (**Figure 1**). Le report des IVG médicamenteuses de l'hôpital vers la ville a permis le désengorgement des établissements de santé alors qu'il existe depuis plusieurs années un désengagement du secteur privé qui ne prenait plus en charge que 20% des IVG en 2012 contre 35% dans les années 1990¹⁰.

En Haute-Normandie, la part des IVG médicamenteuses réalisées « en ville » a doublé depuis 2007 et représentait 16% de l'ensemble des IVG réalisées en 2012¹¹. En Seine-Maritime, entre 2007 et 2013, deux tiers des IVG médicamenteuses « en ville » ont été réalisées par des médecins généralistes* alors que dans l'étude sur le recours à l'IVG publiée par la DRESS en 2009, on comptait parmi les praticiens ayant réalisé des IVG « en ville », trois gynécologues pour un généraliste¹².

Devant une telle progression de la part des IVG médicamenteuses en ville, nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'étendre la réalisation des IVG médicamenteuses en ville entre 50 et 63 JA.

Jusqu'à 49 JA, le protocole ayant l'AMM en France associe 600 milligrammes (mg) de mifépristone suivis 36 à 48 heures plus tard de 400 microgrammes (µg) de misoprostol par voie orale ou de 1 mg de géméprost par voie vaginale (en cas d'utilisation du géméprost, la dose de mifépristone peut être réduite à 200 mg).

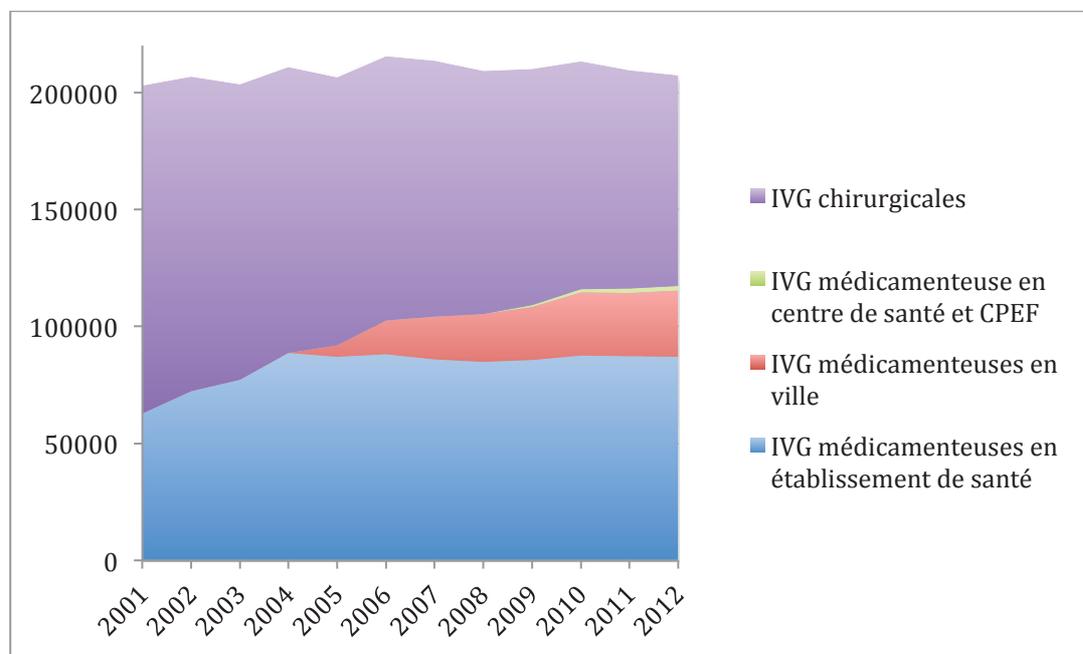
Entre 50 et 63 JA, le protocole ayant l'AMM en France associe 200 ou 600 mg de mifépristone suivis 36 à 48 heures plus tard de 1 mg de géméprost par voie vaginale, prostaglandine réservée à l'usage hospitalier et très peu utilisée en France du fait de son mode de stockage (conservation à -15°) et du fait d'une plus grande intensité des douleurs par rapport au misoprostol^{13, 14, 15}. Le misoprostol est donc très fréquemment utilisé hors AMM entre 50 et 63 JA selon différents protocoles¹⁶.

* Source : nombre de forfaits IVG médicamenteuses remboursées par les deux Caisses Primaires d'Assurance Maladie de Seine-Maritime en fonction de la spécialité du praticien entre 2007 et 2013 (données manquantes : du 26 novembre au 31 décembre 2010, année 2011 et premier semestre 2012)

Le protocole en vigueur au Centre Hospitalier (CH) du Belvédère pour les IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA associe à la mifépristone le misoprostol.

Le but de notre étude a été d'évaluer le protocole utilisé au CH du Belvédère en terme d'efficacité, de complications hémorragiques et de prise en charge de la douleur au cours de l'IVG entre 50 et 63 JA dans le but de proposer une prise en charge des IVG médicamenteuses « en ville » jusqu'à 63 JA dans le cadre d'un réseau ville/hôpital en collaboration avec les médecins généralistes et les gynécologues de la région.

Figure 1: Répartition des IVG selon la méthode et le lieu d'intervention depuis 2001.



Source : DRESS

Champ : France métropolitaine

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Matériel

Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective, mono-centrique, à partir d'un recueil de données sur dossiers, incluant toutes les IVG médicamenteuses réalisées entre 50 et 63 JA, entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2011, au CH du Belvédère de Mont-Saint-Aignan en Seine-Maritime.

Les dossiers répondant à ce critère ont été recensés à partir du système informatique « DIAMM » utilisé au CH du Belvédère depuis 2005. Nous avons recherché les fiches médicales « Contact IVG » dont la rubrique « protocole IVG proposé » était égal à « IVG médicamenteuse », et dont la rubrique « âge gestationnel » était strictement supérieur à 7 SA (49 JA) et inférieur ou égal à 9 SA (63 JA).

Nous avons recensé 604 fiches médicales correspondant à ces critères pour la période donnée et nous avons étudié chaque dossier de façon anonyme. Nous avons utilisé le dossier informatique ainsi que le dossier « papier » de chaque patiente récupéré aux archives de l'hôpital afin de recueillir les données suivantes :

- Age de la patiente
- Age gestationnel de la grossesse au moment de l'IVG, c'est-à-dire au moment de la prise de mifépristone
- Date de la prise de mifépristone et effets secondaires
- Date de la prise de misoprostol, dose administrée et effets secondaires
- Expulsion ou non durant l'hospitalisation et délai d'expulsion
- Douleur durant l'hospitalisation et avant la sortie du service
- Traitement antalgique reçu
- Effets secondaires suite à la prise de misoprostol
- Devenir de la patiente : succès ou échec de la méthode médicamenteuse, patiente perdue de vue
- Causes d'échec

2.2. Principes de l'IVG médicamenteuse¹⁷

2.2.1. La mifépristone

La mifépristone est un stéroïde de synthèse qui possède une affinité pour les récepteurs de la progestérone supérieure à celle-ci, ce qui lui confère une activité anti-progestérone à l'origine de ses propriétés abortives. Elle possède également un effet anti-glucocorticoïde.

L'administration de mifépristone au cours de la grossesse induit la séparation du chorion et du trophoblaste, stimule la production de prostaglandines endogènes au niveau de l'endomètre et accroît la sensibilité de l'utérus aux prostaglandines exogènes, déclenche une activité contractile et induit l'ouverture du col utérin avec une dilatation maximale obtenue 48 heures après la prise¹⁸.

Utilisée seule avant 49 JA, la mifépristone peut déclencher un avortement mais avec un taux d'efficacité de seulement 65%⁵.

2.2.2. Les analogues des prostaglandines

Les analogues des prostaglandines augmentent la contractilité utérine, déclenchent des contractions, ramollissent et ouvrent le col utérin et les études ont montré que la prise préalable de mifépristone 36 à 48 heures avant potentialise les effets des prostaglandines, induisant ainsi l'arrêt de la grossesse et l'expulsion de l'œuf dans 92 à 98 % des cas selon les études et les protocoles utilisés, jusqu'à 63 JA¹⁷.

La sulprostone (Nalador®), analogue de la prostaglandine E2, était administrée par voie intramusculaire et était autorisée dans la première AMM de la Mifégyne® en 1988³. Elle a été retirée du marché en 1992 suite à la survenue de deux accidents ischémiques dont un fatal.

Le géméprost (Cervagème®), analogue de la prostaglandine E1, est administré par voie vaginale. Il était également autorisé dans la première AMM de la Mifégyne®. Actuellement, le géméprost a l'AMM dans l'IVG médicamenteuse jusqu'à 63 JA selon le protocole suivant : 200 ou 600 mg de mifépristone par voie orale suivis, 36 à 48 heures plus tard, de 1 mg de géméprost par voie vaginale.

C'est la seule prostaglandine à avoir l'AMM entre 50 et 63 JA.

Le misoprostol (Gymiso®), analogue de la prostaglandine E1, a l'AMM jusqu'à 49 JA selon le protocole suivant : 600 mg de mifépristone par voie orale suivis, 36 à 48 heures plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie orale. Il peut être administré par un médecin hospitalier ou par un médecin libéral qui a signé une convention avec un établissement de santé pratiquant des IVG, dans le cadre d'une IVG médicamenteuse réalisée en ville.

Le **Cytotec® (misoprostol)** n'a pas l'AMM en France dans cette indication.

2.2.3. Lieu de prise du misoprostol

Pour les grossesses dont le terme est inférieur ou égal à 49 JA, l'administration de misoprostol à domicile est possible selon l'HAS si toutes les conditions suivantes sont réunies⁸.

- Trajet entre le domicile de la patiente et le centre hospitalier de référence inférieur à une heure ;
- Souhait de la patiente ;
- Bonne compréhension des informations données, avec support écrit, et acceptation des contraintes de la méthode ;
- Prise en charge « anticipée » de la douleur.

En cas de prise à domicile, le misoprostol est délivré soit dans un centre d'orthogénie, soit par un médecin « de ville », généraliste ou gynécologue ayant signé une convention avec un centre d'orthogénie conformément à la loi.

2.2.4. Protocole utilisé au CH du Belvédère

Au CH du Belvédère, le protocole utilisé pour les IVG entre 50 et 63 JA est le suivant :

- 200 mg de mifépristone par voie orale
- 36 à 48 heures plus tard, 400 µg de misoprostol (Cytotec® utilisé hors AMM) par voie intra-jugale (les comprimés sont placés au contact de la face interne

des joues et les patientes ont pour consigne d'avaler les fragments résiduels au bout de 30 minutes).

- En l'absence d'expulsion au bout de 2 heures, nouvelle dose de 400 µg de misoprostol par voie intra-jugale.

2.3. Déroulement de l'IVG médicamenteuse entre 50 et 63 JA au CH du Belvédère

La réalisation de l'IVG médicamenteuse est régie par la circulaire du 26 novembre 2004, relative à l'amélioration des interruptions volontaires de grossesse.

La loi prévoit 4 consultations :

- Consultation 1 : demande d'IVG et information de la patiente.
- Consultation 2 : confirmation de la demande d'IVG par méthode médicamenteuse et administration de la mifépristone en présence du médecin.
- Consultation 3 : administration de la prostaglandine (pour les grossesses entre 50 et 63 JA, l'administration a lieu obligatoirement au cours d'une courte hospitalisation).
- Consultation 4 : contrôle de l'efficacité de la méthode.

La loi prévoit un délai de réflexion de sept jours incompressible entre les deux premières consultations c'est-à-dire entre la demande d'IVG et la réalisation de celle-ci.

2.3.1. Première consultation : demande d'IVG et information de la patiente

La première consultation est réalisée en ville par le médecin traitant, un médecin généraliste ou le gynécologue de la patiente, qui l'oriente ensuite vers le centre d'orthogénie de son choix.

Lors de cette consultation, la patiente reçoit une information sur les méthodes médicamenteuse et chirurgicale et sur les risques et effets secondaires des deux

méthodes. Elle doit également être informée de la possibilité d'un entretien psychosocial, obligatoire pour les mineures.

Il est impératif d'éliminer une grossesse extra-utérine et de déterminer le terme de la grossesse avant la réalisation de l'IVG. Au CH du Belvédère, une échographie de datation est systématiquement réalisée avant toute IVG.

Le délai de réflexion de 7 jours permet de proposer aux femmes un entretien avec une conseillère conjugale. Bien que cet entretien ne soit obligatoire que pour les patientes mineures, le CH du Belvédère a fait le choix de le rendre systématique afin de dépister tout problème psychologique ou social associé et de proposer une prise en charge adaptée à la patiente.

2.3.2. Deuxième consultation : prise de mifépristone

La consultation médicale est réalisée au terme des sept jours de réflexion. Elle permet de répondre aux éventuelles questions de la patiente. La patiente signe le formulaire de consentement en deux exemplaires (**Annexe 1**) et prend ensuite un comprimé de 200 mg de mifépristone par voie orale en présence du médecin.

Le terme de la grossesse ne doit pas dépasser 63 JA au moment de la prise.

La patiente est informée du risque de nausées, vomissements, saignements, douleurs utérines, et que l'expulsion peut avoir lieu au décours de la prise de mifépristone dans environ 2% des cas^{19,20}.

Un dosage quantitatif de l'hormone gonadotrophine chorionique (Bêta-HCG) plasmatique est réalisé en laboratoire de ville le jour de la prise de mifépristone.

Un moyen de contraception est prescrit afin qu'il soit débuté le soir ou le lendemain de la prise du misoprostol.

2.3.3. Hospitalisation pour prise de misoprostol

36 à 48 heures après la prise de mifépristone, la patiente est hospitalisée dans le service de gynécologie pour la prise de misoprostol. Elle est accueillie en début de matinée ou en début d'après-midi par l'infirmière qui l'installe dans une chambre, lui prend ses constantes (pouls, tension artérielle et température axillaire) et remplit la fiche d'évaluation (**Annexe 2 et 3**) qui permet d'évaluer les effets secondaires

survenus suite à la prise de mifépristone (douleur, saignements, nausées, vomissements, bouffées de chaleur).

En cas de saignements abondants pouvant faire suspecter une expulsion suite à la prise de mifépristone, le protocole ne mentionne pas la conduite à tenir.

Deux comprimés de misoprostol, soient 400 µg, sont administrés par voie intra-jugale. La patiente a pour consigne d'utiliser le bassin afin que l'infirmière puisse évaluer l'abondance des métrorragies et constater l'expulsion de la grossesse. Ces informations sont également reportées sur la fiche d'évaluation, ainsi que les éventuels effets indésirables (nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, vertiges, frissons).

S'il n'y a pas d'expulsion constatée dans les 2 heures suivant la première prise de misoprostol, la patiente reçoit à nouveau 400 µg de misoprostol par voie intra-jugale et la surveillance se poursuit.

Tout au long de l'hospitalisation la douleur est évaluée par l'infirmière à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 à 10 selon le protocole « douleur et misoprostol » en vigueur depuis le 12 mai 2005 lors de la prise de misoprostol quelle qu'en soit l'indication (**Annexe 4**). Avant la mise en place de ce protocole, la douleur, était évaluée de manière qualitative (**Annexe 3**).

Le protocole recommande l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), l'ibuprofène ou le flurbiprofène (antalgique de palier 1 selon l'OMS). Il est administré par voie orale juste avant la prise du misoprostol, en l'absence de contre-indication.

L'Ixprim®, association de 325 mg de paracétamol (antalgique de palier 1) et de 37,5 mg de tramadol (antalgique de palier 2) est utilisé en seconde intention si l'AINS est insuffisant, en l'absence de contre-indication. En cas de contre-indication aux AINS, l'Ixprim® est administré en première intention à la place de celui-ci.

L'Acupan®, un co-analgésique dérivé de la benzoxacine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine d'action centrale, est utilisé en cas d'inefficacité de l'association AINS/Ixprim® ou en cas de contre-indication aux AINS ou à l'Ixprim®.

En cas d'inefficacité de ces thérapeutiques pour soulager la patiente, l'infirmière doit faire appel au médecin anesthésiste-réanimateur de garde.

En l'absence de complication, notamment hémorragique, la patiente est autorisée à quitter le service : l'expulsion de la grossesse n'est pas une condition nécessaire à la sortie.

La sortie est validée par l'interne du service qui s'assure que :

- l'EVA est inférieur à 3.
- la patiente a un moyen de contraception.
- la visite de contrôle est prévue 2 à 3 semaines plus tard.

En l'absence d'expulsion constatée par l'infirmière durant l'hospitalisation, une échographie pelvienne, à réaliser avant la visite de contrôle, est très souvent prescrite, mais aucun protocole n'a été mis en place concernant la méthode d'évaluation de l'efficacité de la méthode médicamenteuse.

Si la patiente est de rhésus négatif, une prévention de l'immunisation rhésus anti-D est prescrite si celle-ci n'a pas été faite dans le service.

2.3.4. Visite de contrôle

Comme le stipule la loi, la visite de contrôle est proposée entre le quinzième et le vingt-et-unième jour suivant la réalisation de l'IVG médicamenteuse. Elle a pour but de contrôler l'efficacité de la méthode médicamenteuse et de proposer une prise en charge chirurgicale en cas d'échec de la méthode.

En l'absence de protocole concernant l'évaluation de l'efficacité de l'IVG par méthode médicamenteuse, chaque médecin évalue l'efficacité de la méthode selon son expérience et ses habitudes.

L'examen clinique permet de rechercher des symptômes pouvant faire évoquer une complication ou l'échec de la méthode : douleurs, métrorragies, leucorrhée, persistance de signes sympathiques de grossesse, persistance d'un utérus gravide.

L'évolution du taux de Bêta-HCG entre le taux dosé le jour de la prise de mifépristone et le taux dosé 15 à 21 jours plus tard peut être utilisé pour juger l'efficacité de la méthode : en cas de décroissance de 80%, la méthode est jugée efficace. Dans le cas contraire, en l'absence de protocole, certains médecins préconisent la réalisation d'une échographie d'emblée, d'autres préconisent un dosage de Bêta-HCG ultérieur.

Depuis 2010, c'est cette méthode qui est majoritairement utilisée.

L'échographie pelvienne, lorsqu'elle est réalisée, confirme l'efficacité de la méthode médicamenteuse par la vacuité utérine. La présence d'une grossesse évolutive ou d'une grossesse arrêtée mais non expulsée permet de conclure à l'échec de la méthode. Cependant en cas d'image intra-utérine autre, il n'existe pas de protocole qui définit la rétention intra-utérine incomplète et sa prise en charge. Plusieurs attitudes thérapeutiques sont possibles dans ce cas : l'expectative, une nouvelle prise de misoprostol ou une prise en charge chirurgicale.

2.4. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées :

- Soit par la moyenne, la médiane, le premier et troisième quartile, le minimum, le maximum et l'écart-type des valeurs observées. Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel pour calculer ces valeurs. (*ex : âge des patientes*)
- Soit par tranches avec pourcentages et intervalles de confiance à 95% (IC95%), calculé à l'aide du logiciel Microsoft Excel. (*ex : douleur*)

Les variables qualitatives ont été exprimées par un pourcentage avec son intervalle de confiance à 95%, calculé à l'aide du logiciel Microsoft Excel. (*ex : efficacité de la méthode*)

Nous avons analysé les différents critères (dose de misoprostol, délai d'expulsion, douleur, complications hémorragiques, taux d'efficacité et causes d'échec) en fonction du terme de la grossesse au moment de l'IVG médicamenteuse en comparant les IVG réalisées entre 50 et 56 JA avec les IVG réalisées entre 57 et 63 JA et en fonction de la dose de misoprostol reçue pour la douleur et le taux d'efficacité.

Nous avons utilisé le test du khi 2 pour comparer les pourcentages, et le test exact de Fischer lorsque les effectifs attendus étaient inférieurs à 5.

Le taux de significativité a été fixé pour $p\text{-value} < 0,05$.

Les tests statistiques ont été effectués sur le site :

<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>

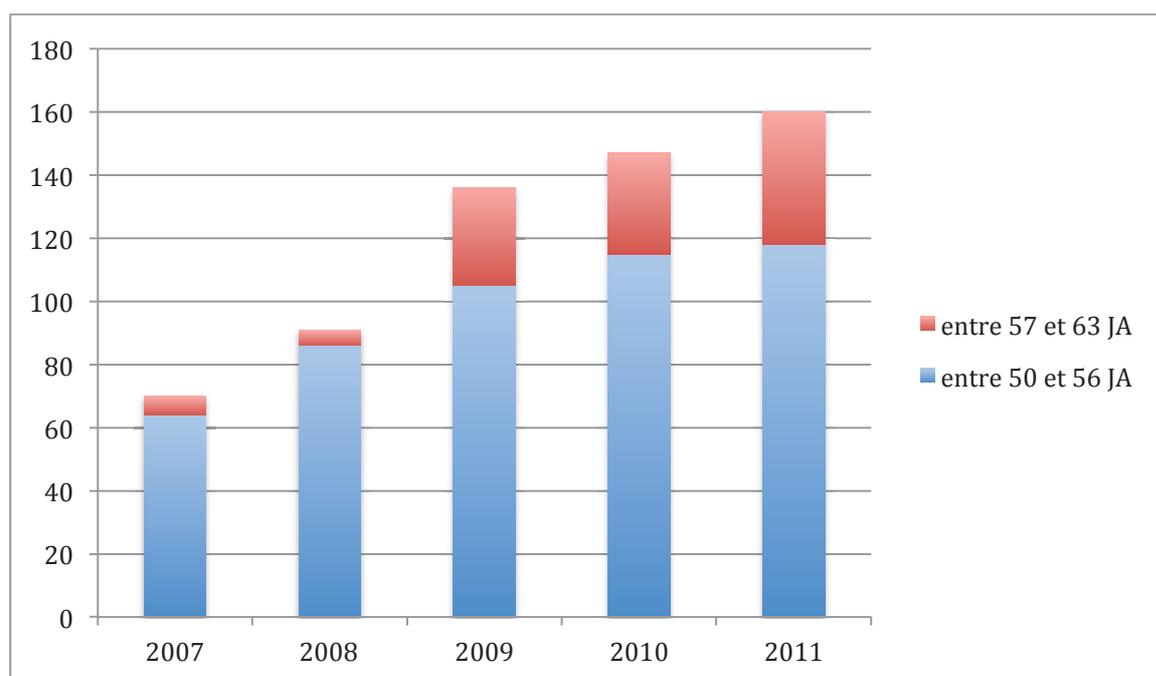
3. RESULTATS

3.1. Evolution du nombre d'IVG médicamenteuses entre 2007 et 2011

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2011, 604 patientes ont eu recours à une IVG médicamenteuse entre 50 et 63 JA au CH du Belvédère (**Figure 2**).

- 488 (80,8%) entre 50 et 56 JA dont 8 (1,6%) en ambulatoire avec prise du misoprostol à domicile, hors protocole.
- 116 (19,2%) entre 57 et 63 JA.

Figure 2 : Nombre d'IVG médicamenteuses réalisées entre 50 et 63 JA de 2007 à 2011 au CH du Belvédère.



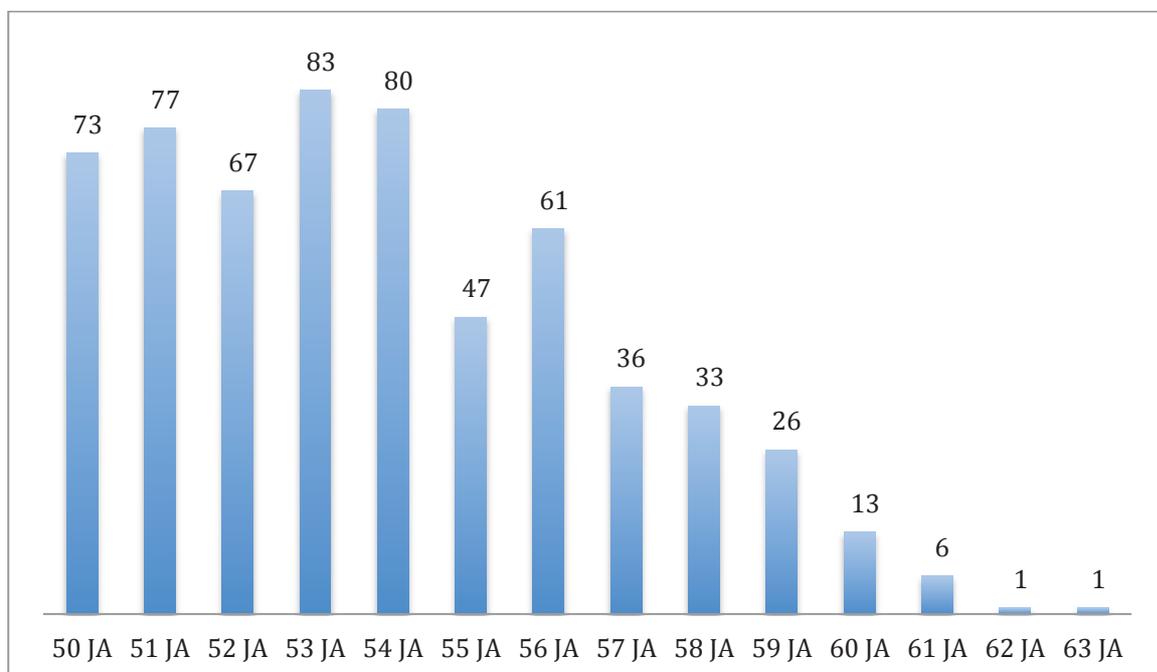
En 5 ans, le nombre d'IVG médicamenteuses réalisées au CH du Belvédère entre 50 et 63 JA a plus que doublé et la méthode médicamenteuse a supplanté la méthode chirurgicale depuis 3 ans (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Nombre d'IVG entre 50 et 63 JA réalisées entre 2007 et 2011 au CH du Belvédère en fonction de la méthode utilisée.

	2007 n=195	2008 n=188	2009 n=212	2010 n=214	2011 n=253
Méthode médicamenteuse	70 (36%)	91 (48%)	136 (64%)	147 (60%)	160 (63%)
Méthode chirurgicale	125 (64%)	97 (52%)	76 (36%)	97 (40%)	93 (37%)

La progression du nombre d'IVG réalisées par méthode médicamenteuse s'est faite au profit des patientes dont le terme de la grossesse était entre 50 et 56 JA au moment de l'IVG. Au delà de 60 JA, la méthode médicamenteuse est restée marginale et n'a concernée que 21 patientes pendant toute la durée de l'étude (**Figure 3**).

Figure 3 : Nombre d'IVG médicamenteuses réalisées en fonction de l'âge gestationnel.



3.2. Population

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2011, 604 femmes âgées de 14 ans à 47,4 ans ont eu recours à une IVG médicamenteuse entre 50 et 63 JA. L'âge moyen était de 27,7 ans et l'âge médian de 26,9 ans et est resté stable entre 2007 et 2011 à plus ou moins 1,7 ans (**Tableau 2**).

La tranche d'âge la plus représentée était celle des 20-24 ans (**Tableau 3**).

Tableau 2 : Age des patientes ayant eu recours à l'IVG médicamenteuse entre 50 et 63 JA entre 2007 et 2011 au CH du Belvédère.

	Age moyen	Minimum	Maximum	Age médian	Ecart-type
2007 (n=70)	27,6	14,8	44,7	27,9	7,1
2008 (n=91)	27,5	15,9	47,4	26,9	7,6
2009 (n=136)	28,4	14	46,9	27,2	7,7
2010 (n=147)	27,7	16,5	45,9	27,3	7,0
2011 (n=160)	27,1	14,4	46,6	26,2	7,3

Tableau 3 : Répartition des patientes ayant eu recours à l'IVG médicamenteuse entre 50 et 63 JA en fonction de leur âge.

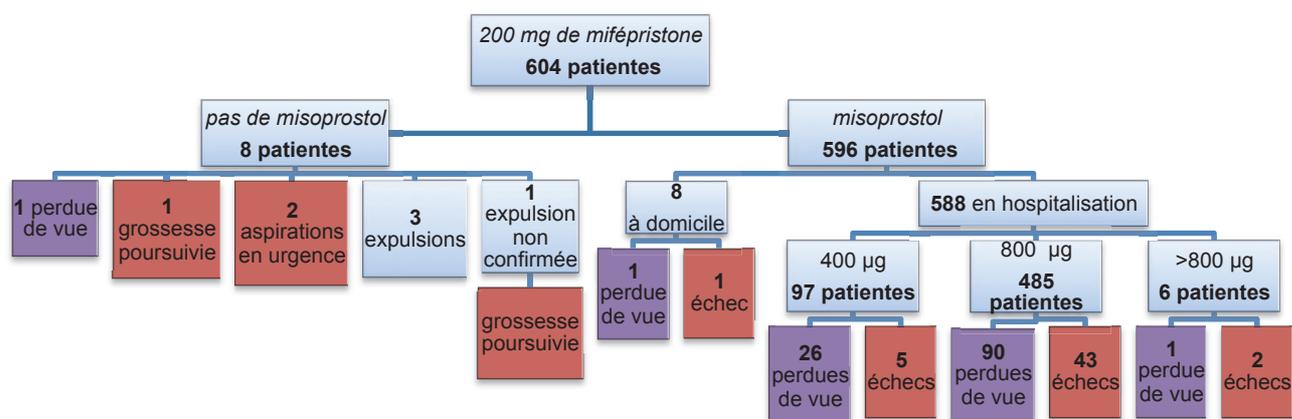
Age (années)	<15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
Nombre de patientes	3	99	152	128	106	80	30	6
	0,5%	16,4%	25,2%	21,2%	17,5%	13,2%	5,0%	1,0%

3.3. Déroulement du protocole médicamenteux

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2011, 604 patientes ont reçu 200 mg de mifépristone lors d'une consultation médicale au CH du Belvédère dans le cadre d'une demande d'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse :

- 8 (1,3%) de ces patientes n'ont pas reçu de misoprostol
- 596 de ces patientes (98,7%) ont reçu du misoprostol 36 à 48 heures après la prise de mifépristone dont 8 avec prise de misoprostol à domicile hors protocole (**Figure 4**).

Figure 4 : Déroulement du protocole d'IVG médicamenteuse et devenir des patientes.



3.3.1. Dose de misoprostol reçue

588 patientes ont été hospitalisées pour la prise de misoprostol : elles ont reçu selon le protocole une première dose de 400 µg de misoprostol par voie intra-jugale.

En l'absence d'expulsion de la grossesse constatée par l'infirmière au bout de deux heures, une deuxième dose de 400 µg a été administrée (**Tableau 4**) :

- 16,5% des patientes ont reçu une seule dose de misoprostol.

- 82,5% des patientes ont reçu une deuxième dose de misoprostol et 1,0% ont reçu plus de deux doses de misoprostol hors protocole.

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre la dose de misoprostol reçue et le terme de la grossesse (p=0,2).

Tableau 4 : Dose de misoprostol reçue en fonction du terme de la grossesse.

	entre 50 et 56 JA n=473	entre 57 et 63 JA n=115	Total n=588
400 µg	83	14	97
(%)	(17,5)	(12,2)	(16,5)
[IC95%]	[14,1-21,0]	[6,2-18,2]	[13,5-19,5]
800 µg	384	101	485
(%)	(81,2)	(87,8)	(82,5)
[IC95%]	[77,7-84,7]	[81,9-93,8]	[79,4-85,6]
> 800 µg	6	0	6
(%)	(1,3)	(0,0)	(1,0)
[IC95%]	[0,3-2,3]		[0,2-1,8]

3.3.2. Délai d'expulsion et durée d'hospitalisation

Le taux d'expulsion après prise unique de mifépristone n'a pas pu être déterminé avec certitude dans notre étude. 14 patientes (2,3% ; IC95%=[1,1-3,5]) ont eu des saignements très importants suite à la prise de mifépristone :

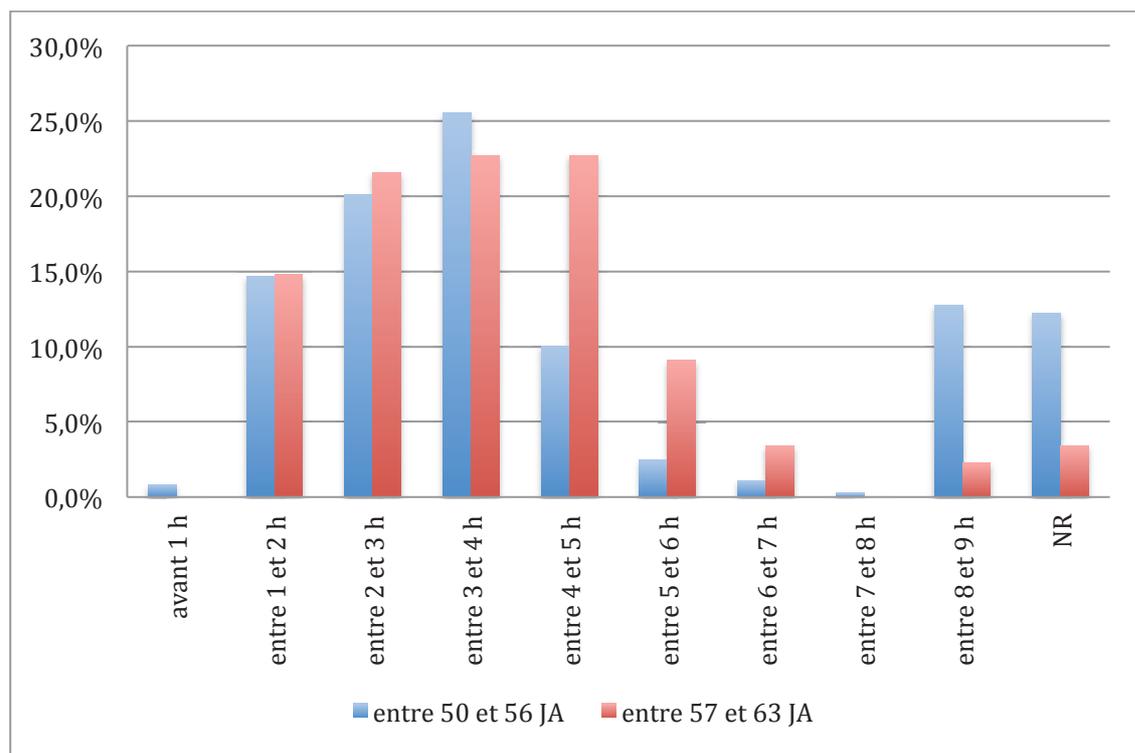
- l'expulsion de la grossesse a été confirmée par échographie chez 5 patientes (0,8% ; IC95%=[0,1-1,6]) dont 2 ont subi une aspiration en urgence à visée hémostatique et dont 3 ont été hospitalisées pour surveillance.
- l'échographie n'a pas été faite chez 9 patientes (1,5% ; IC95%=[0,5-2,5]) et l'expulsion n'a donc pas été confirmée : 8 patientes ont été hospitalisée comme prévu et ont néanmoins reçu 400 µg de misoprostol (il n'y a pas eu d'expulsion constatée par l'infirmière durant l'hospitalisation) et 1 patiente a été renvoyée chez elle sans prise de misoprostol avec découverte d'une grossesse évolutive à la visite de contrôle.

576 patientes ont reçu du misoprostol durant l'hospitalisation selon le protocole en place :

- 79,2% (IC95%=[75,9-82,5]) ont expulsé durant l'hospitalisation. L'expulsion a eu lieu dans les 9 heures qui ont suivi la première prise de misoprostol (**Figure 5**).
- 20,8% (IC95%=[17,5-24,2]) n'ont pas expulsé durant l'hospitalisation.

L'expulsion ou non de la grossesse durant l'hospitalisation n'était pas statistiquement liée au terme de la grossesse (p=0,6).

Figure 5 : Délai d'expulsion en fonction du terme de la grossesse.



60,7% des patientes ont expulsé dans les 4 heures suivant la première prise de misoprostol, durée d'hospitalisation recommandée par l'HAS⁸, sans différence statistiquement significative en fonction du terme de la grossesse (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Délai d'expulsion en fonction du terme de la grossesse.

	Entre 50 et 56 JA n=368	Entre 57 et 63 JA n= 88	p-value
Avant 2 heures [IC95%]	15,5% [11,8-19,2]	14,7% [7,4-22,2]	0,9
Avant 4 heures [IC95%]	61,1% [56,2-66,1]	59,1% [48,8-69,4]	0,8
Entre 4 et 9 heures [IC95%]	26,6% [22,1-31,1]	37,5% [27,4-47,6]	0,06
NR [IC95%]	12,2% [8,9-15,6]	3,4% [-0,4-7,2]	0,02

Après que l'expulsion ait été constatée, les patientes sont restées hospitalisées de 0 à 6 heures lorsque cela était mentionné.

Lorsque l'expulsion n'avait pas été constatée par l'infirmière, la durée d'hospitalisation, lorsqu'elle était mentionnée, variait de 3 à 10 heures après la première prise de misoprostol.

3.3.3. Evaluation et prise en charge de la douleur

L'évaluation et la prise en charge de la douleur ont été analysées chez les patientes hospitalisées après la mise en place du protocole « douleur et misoprostol ».

Pendant la durée de l'étude, 588 patientes ont été hospitalisées pour la prise de misoprostol dans le cadre d'une IVG médicamenteuse entre 50 et 63 JA :

- 110 patientes ont été hospitalisées avant la mise en place du protocole. Elles ont été exclues de l'analyse pour l'évaluation et la prise en charge de la douleur.
- 478 patientes ont été hospitalisées après la mise en place du protocole.

Dans notre étude, nous avons défini une douleur d'intensité légère par une EVA entre 1 et 3, une douleur d'intensité modérée par une EVA entre 4 et 6 et une douleur d'intensité sévère par une EVA entre 7 et 10.

3.3.3.1. Douleur secondaire à la prise de mifépristone

A l'entrée dans le service, l'infirmière devait évaluer la douleur ressentie par la patiente suite à la prise de mifépristone à l'aide d'une EVA : l'évaluation était donc rétrospective.

43,7% (IC95%=[39,3-48,2]) des patientes ont déclaré n'avoir ressenti aucune douleur suite à la prise de mifépristone.

56,3% (IC95%=[51,8-67,0]) des patientes ont déclaré avoir ressenti de la douleur d'une intensité légère à sévère:

- 21,3% (IC95%=[17,7-25,0]) des patientes ont déclaré avoir ressenti une douleur légère (EVA entre 1 et 3).
- 15,1% (IC95%=[11,9-18,3]) des patientes ont déclaré avoir ressenti une douleur modérée (EVA entre 4 et 6).
- 3,6% (IC95%=[3,4-9,2]) des patientes ont déclaré avoir ressenti une douleur sévère (EVA entre 7 et 10).
- 16,3% (IC95%=[13,0-19,6]) des patientes ont ressenti de la douleur mais l'intensité n'a pas été renseignée.

La prise en charge de la douleur à domicile suite à la prise de mifépristone n'était pas « protocolisée » au moment de notre étude.

3.3.3.2. Douleur secondaire à la prise de misoprostol

Durant l'hospitalisation, l'administration de 400 mg d'ibuprofène dès la prise du premier comprimé de misoprostol était recommandée dans le protocole « douleur et misoprostol », en l'absence de contre-indication aux AINS :

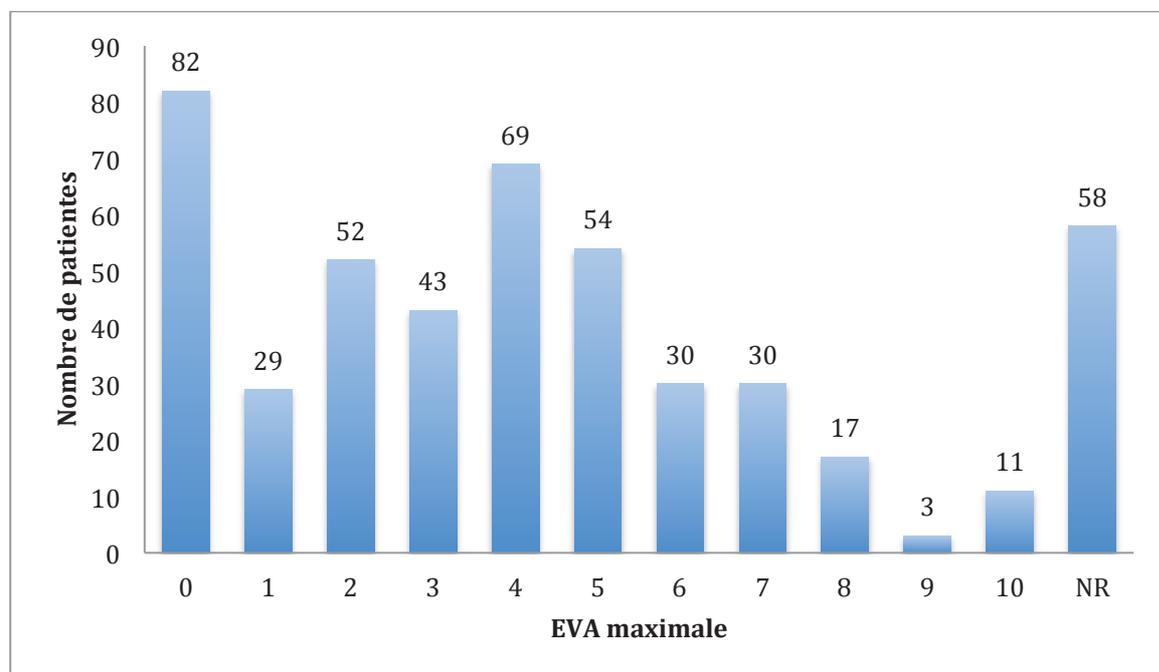
- 95,4% (IC95%=[93,5-97,3]) des patientes ont reçu de l'ibuprofène.
- 4,6% (IC95%=[2,7-6,5]) n'ont pas reçu d'ibuprofène, dont 3,1% ont reçu d'emblée l'association tramadol 37,5 mg/paracétamol 325 mg, 0,6% ont reçu du paracétamol seul et 0,8% n'ont pas reçu d'antalgique (**Figure 7**).

La douleur devait être évaluée par l'infirmière à l'aide d'une EVA tout au long de l'hospitalisation et avant la sortie du service : la douleur ressentie suite à la prise de

misoprostol allait de l'absence de douleur à une douleur insupportable (EVA à 10 sur 10), et ce malgré la prise quasi systématique d'un antalgique associée à la prise de misoprostol (**Figure 6**) :

- 17,2%(IC95%=[13,8-20,5]) des patientes ont déclaré n'avoir ressenti aucune douleur.
- 25,9% (IC95%=[22,0-29,9]) des patientes ont déclaré avoir ressenti une douleur légère (EVA entre 1 et 3).
- 32,0% (IC95%=[27,8-36,2]) des patientes ont déclaré avoir ressenti une douleur modérée (EVA entre 4 et 6).
- 12,8% (IC95%=[9,8-15,8]) des patientes ont déclaré avoir ressenti une douleur sévère (EVA entre 7 et 10).
- La douleur durant l'hospitalisation n'a pas été mentionnée chez 12,1% (IC95%=[9,2-15,0]) des patientes.

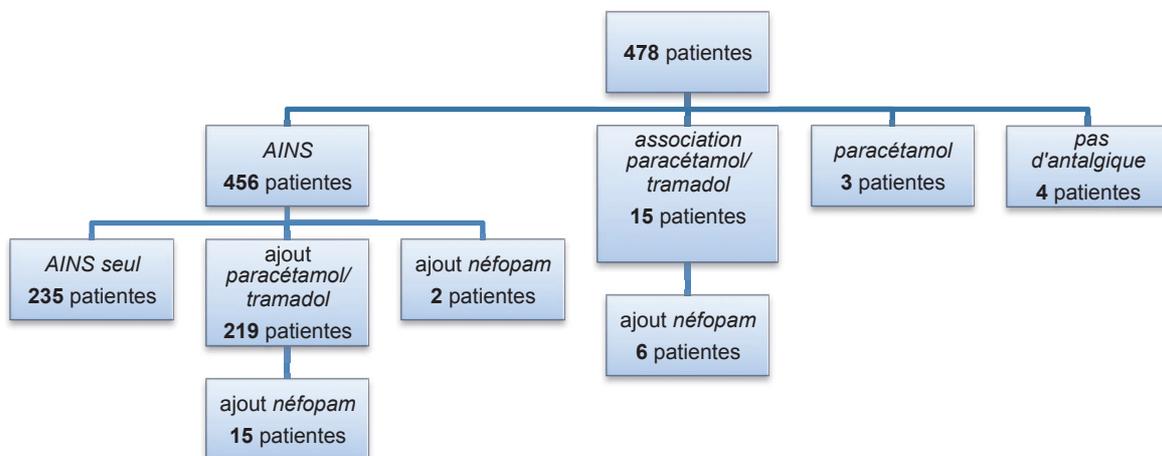
Figure 6 : Intensité de la douleur ressentie suite à la prise de misoprostol au cours l'hospitalisation.



Au cours de l'hospitalisation les patientes ont reçu des antalgiques selon le protocole (**Figure 7**) :

48,0% (IC95%=[43,4-52,6]) des patientes ayant reçu de l'ibuprofène en première intention ont reçu en plus l'association tramadol 37,5 mg/paracétamol 325mg dont 3,3% (IC95%=[1,7-4,9]) ont reçu en plus du néfopam.

Figure 7: Antalgiques reçus au cours de l'hospitalisation.



En fonction de l'intensité de la douleur ressentie au cours de l'hospitalisation, le niveau d'antalgie différait de manière statistiquement significative :

- Un AINS seul a été utilisé chez 92,7% des patientes qui ont déclaré n'avoir ressenti aucune douleur, contre 72,6% des patientes avec une douleur légère, 17,6% des patientes avec une douleur modérée et 3,3% des patientes avec une douleur intense ($p < 0,05$).
- Un AINS avec l'association paracétamol/tramadol ont été plus utilisés chez les patientes ayant ressenti une douleur modérée (75,8%) à intense (77,0%), alors qu'ils n'ont été utilisés que chez 22,6% des patientes avec une douleur légère ($p < 0,05$).

- L'ajout de néfopam a concerné 4,3% des patientes : toutes avaient une douleur modérée à intense avec une utilisation plus fréquente chez les patientes ayant eu une douleur intense (18%) par rapport à celle ayant eu une douleur modérée (4,6%) (p=0,004).
- Le Spasfon® (phloroglucinol) a été utilisé en complément des autres antalgiques chez 2,6% des femmes, uniquement chez celle ayant ressenti de la douleur sans différence statistiquement significative en fonction de l'intensité de la douleur (p=0,08).

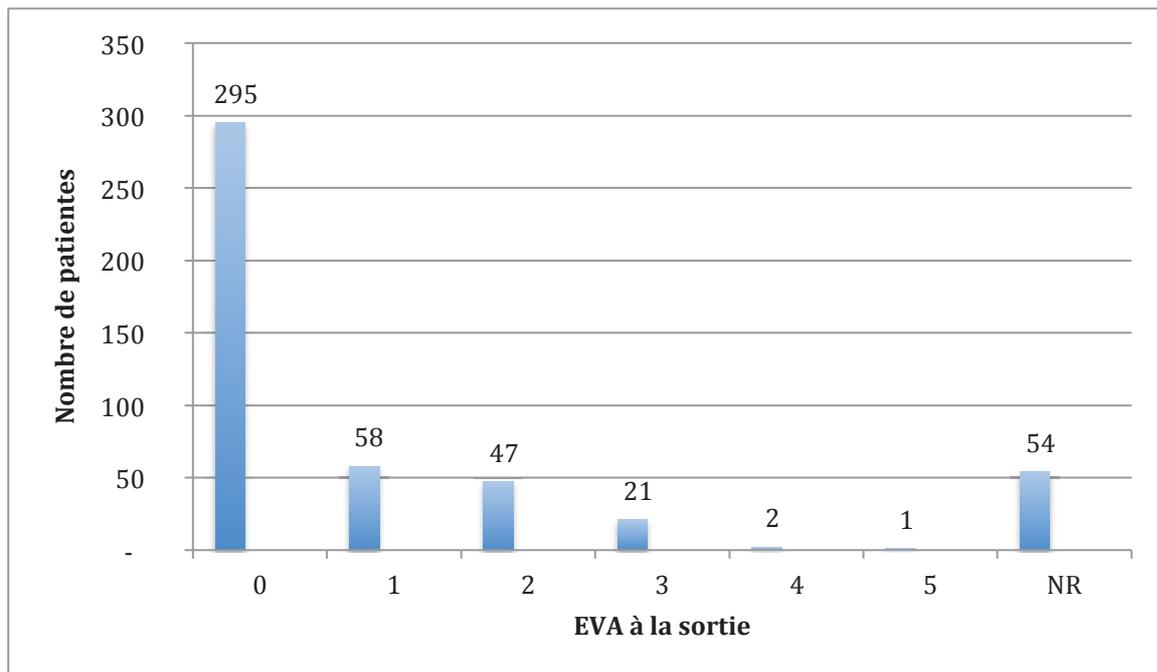
Dans notre étude, aucune patiente n'a nécessité d'antalgique de palier 3.

Une patiente a nécessité une aspiration en urgence pour hyperalgie et une patiente est restée hospitalisée plus de douze heures.

Avant la sortie du service, la douleur devait être évaluée par l'infirmière à l'aide d'une EVA selon le protocole et la sortie ne devait être autorisée que si l'EVA était inférieure à 3 (**Figure 8**) :

- 61,7% (IC95%=[57,4-66,1]) des patientes avaient une EVA à 0 à la sortie du service.
- 26,4% (IC95%=[22,4-30,3]) des patientes avait une douleur légère (EVA entre 1 et 3).
- 0,6% (IC95%=[-0,1-1,3]) une douleur modérée (EVA entre 4 et 5) et ont été autorisées à sortir hors protocole (3 patientes).
- La douleur à la sortie n'a pas été mentionnée chez 11,3% (IC95%=[8,5-14,1]) des patientes, hors protocole.

Figure 8: Evaluation de la douleur avant la sortie du service



L'intensité de la douleur à la sortie d'hospitalisation ne dépendait pas de l'intensité de la douleur durant l'hospitalisation ($p=1,3$).

Les patientes qui avaient une EVA à 0 à la sortie représentaient :

- 54,1% (IC95%=[41,6-64,1]) des patientes ayant eu une douleur sévère.
- 55,6% (IC95%=[47,7-63,4]) des patientes ayant eu une douleur modérée.
- 54,8% (IC95%=[46,1-63,6]) des patientes ayant eu une douleur légère.

3.3.4. Y a-t-il des facteurs aggravant la douleur ?

3.3.4.1. Douleur et expulsion

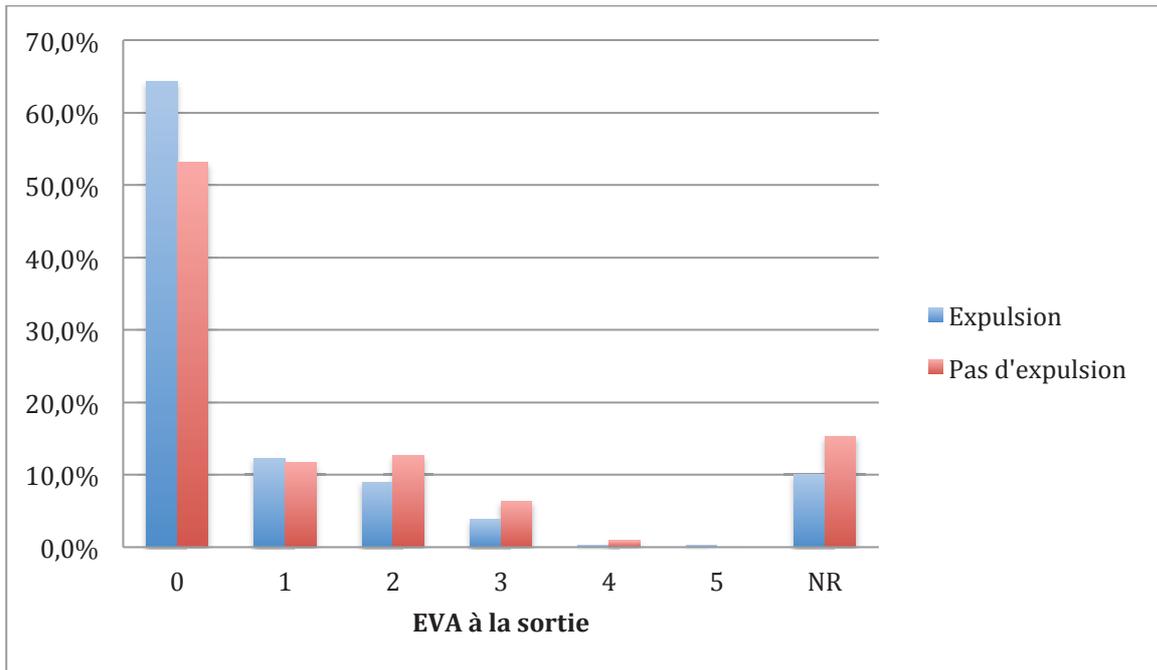
Au cours de l'hospitalisation, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significatif entre l'intensité de la douleur et l'expulsion de la grossesse (**Tableau 6**): l'intensité de la douleur n'était donc probablement pas liée à l'expulsion de la grossesse en elle-même mais aux contractions utérines déclenchées par la prise de misoprostol qu'il y ait eu ou non expulsion.

Tableau 6: Intensité de la douleur en fonction de l'expulsion ou non de la grossesse.

	Patientes ayant expulsé n=367	Patiente n'ayant pas expulsé n=111	p-value
Absence de douleur	56 15,3% [11,6-18,9]	26 23,4% [15,5-31,3]	0,06
Douleur légère (entre 1 et 3)	97 26,4% [21,9-30,9]	27 24,3% [16,3-32,3]	0,5
Douleur modérée (entre 4 et 6)	122 33,2% [28,4-38,1]	31 27,9% [19,6-36,3]	0,4
Douleur sévère (entre 7 et 10)	51 13,9% [10,4-17,4]	10 9,0% [3,7-14,3]	0,2
Douleur non renseignée	41 11,2% [8,0-14,4]	17 15,3% [8,6-22,0]	0,2

Avant la sortie du service, les patientes qui avaient expulsé durant l'hospitalisation étaient statistiquement plus nombreuses à ne ressentir aucune douleur à la sortie par rapport à celles qui n'avaient pas expulsé ($p=0,04$) (**Figure 9**).

Figure 9 : Douleur avant la sortie du service en fonction de l'expulsion ou non de la grossesse.



3.3.4.2. Douleur et terme de la grossesse

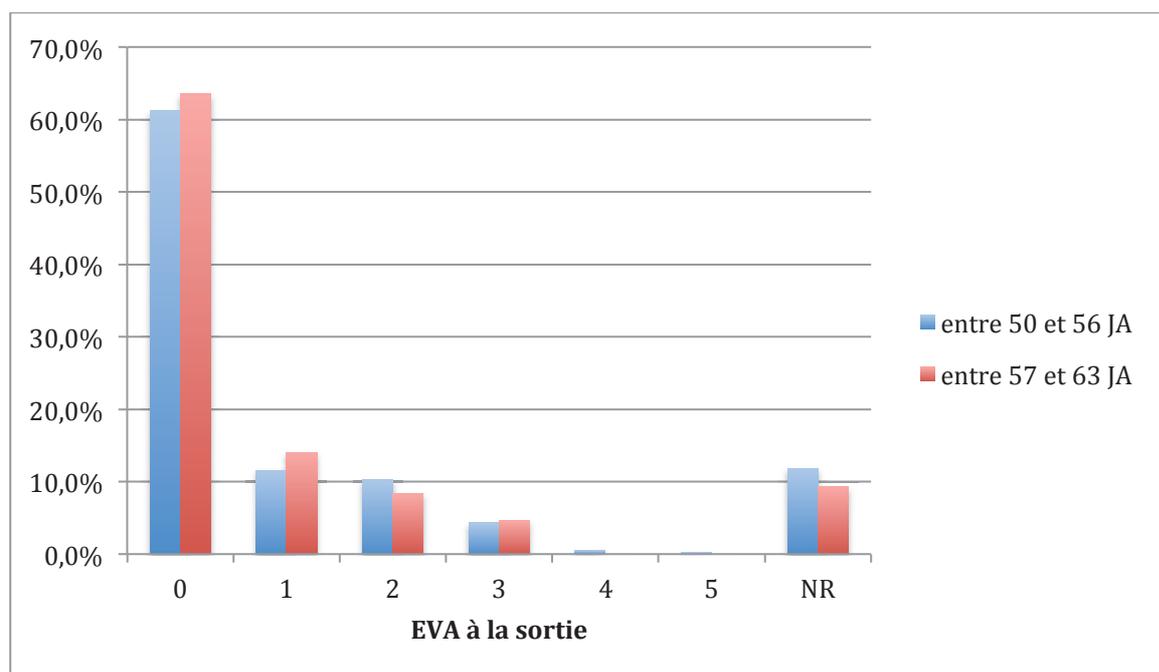
76,8% des patientes entre 50 et 56 JA et 76,6% des patientes entre 57 et 63 JA ont expulsé durant l'hospitalisation, sans différence statistiquement significative ($p=1$).

Au cours de l'hospitalisation et avant la sortie du service ($p=0,9$), l'intensité de la douleur n'était pas statistiquement liée au terme de la grossesse (**Tableau 7** et **Figure 10**).

Tableau 7 : Intensité de la douleur au cours de l'hospitalisation en fonction du terme de la grossesse.

	Entre 50 et 56 JA n=371	Entre 57 et 63 JA n=107	p-value
Absence de douleur (EVA entre 1 et 3) [IC95%]	60 16,2% [12,4-19,9]	22 20,6% [12,9-28,2]	0,3
Douleur légère (EVA entre 4 et 6) [IC95%]	97 26,2% [21,7-30,6]	27 25,2% [17,0-33,5]	0,9
Douleur modérée (EVA entre 7 et 10) [IC95%]	122 32,9% [28,1-37,7]	31 29,0% [20,4-37,6]	0,5
Douleur sévère (EVA entre 7 et 10) [IC95%]	47 12,7% [9,3-16,1]	14 13,1% [6,7-19,5]	0,9
Douleur non renseignée [IC95%]	45 12,1% [8,8-15,5]	13 12,2% [6,0-18,3]	1,0

Figure 10 : Douleur avant la sortie du service en fonction du terme de la grossesse.



3.3.4.3. Douleur et dose de misoprostol reçue

Dans notre étude, nous n'avons pas établi de lien statistiquement significatif entre la dose de misoprostol reçue et l'intensité de la douleur au cours de l'hospitalisation (**Tableau 8**) ou la douleur avant la sortie du service (**Tableau 9**)

Tableau 8: Intensité de la douleur au cours de l'hospitalisation en fonction de la dose de misoprostol reçue.

	400 µg (n=89)	800 µg et + (n=389 dont 5 > 800 µg)	p-value
Absence de douleur	15	67	0,9
%	16,9%	17,2%	
[IC95%]	[9,1-24,6]	[13,5-21,0]	
Douleur légère	26	98	0,4
%	29,2%	25,2%	
[IC95%]	[19,8-38,7]	[20,1-29,5]	
Douleur modérée	28	125	0,9
%	31,5%	32,1%	
[IC95%]	[21,8-41,1]	[27,5-36,8]	
Douleur intense	11	50	0,9
%	12,4%	12,9%	
[IC95%]	[5,5-19,2]	[9,5-16,2]	
Douleur non renseignée	9	49	0,5
%	10,1%	12,6%	
[IC95%]	[3,9-16,4]	[9,3-15,9]	

Tableau 9 : Intensité de la douleur avant la sortie du service en fonction de la dose de misoprostol reçue.

	400 µg (n=89)	800 µg et + (n=389 dont 5 > 800 µg)	p-value
Absence de douleur	55	240	0,9
%	61,8%	61,7%	
[IC95%]	[51,7-71,9]	[56,9-66,5]	
Douleur légère	27	99	0,3
%	30,3%	25,5%	
[IC95%]	[20,8-39,9]	[21,1-29,9]	
Douleur modérée	0	3	1
%		0,8%	
[IC95%]		[-0,1-1,6]	
Douleur non renseignée	7	47	0,3
%	7,9%	12,1%	
[IC95%]	[2,3-13,5]	[8,8-15,3]	

3.3.5. Saignements et complications hémorragiques

Les métrorragies font partie intégrante du processus d'avortement médicamenteux et sont variables d'une patiente à l'autre. Elles ont été considérées comme étant une complication lorsqu'elles ont été cataclysmiques, nécessitant une prise en charge chirurgicale à visée hémostatique.

Durant notre étude, 15 patientes (2,5% ; IC95%=[1,2-3,7]) ont subi une aspiration en urgence à différents moments du protocole médicamenteux (**Figure 11**).

L'âge gestationnel variait de 50 à 58 JA (**Tableau 10**)

Figure 11 : Lieu et moment de survenue des complications hémorragiques.

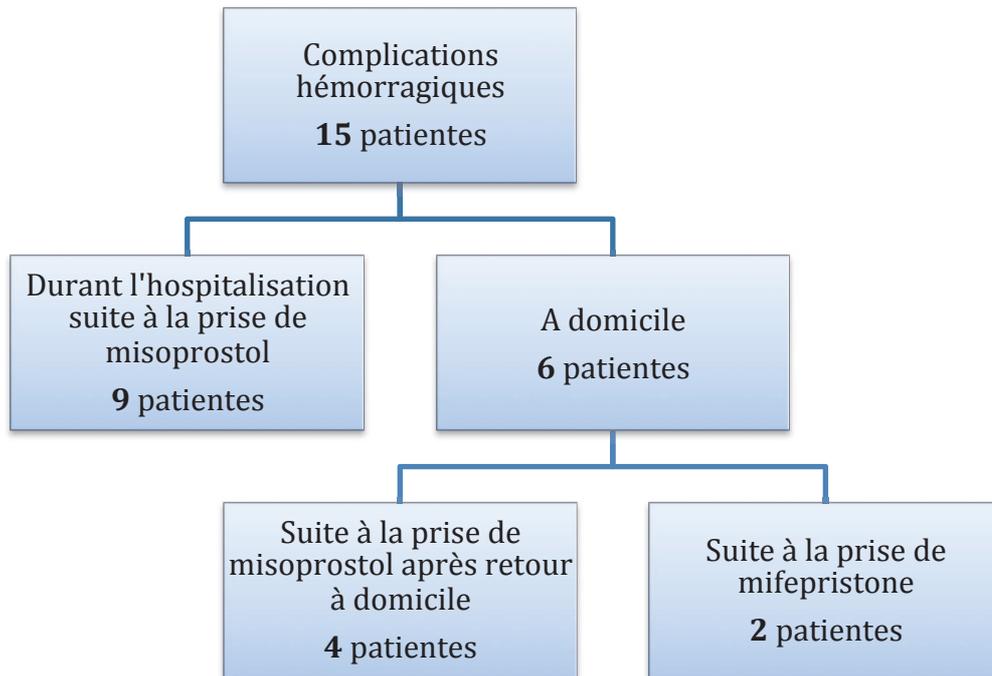


Tableau 10 : Complications hémorragiques en fonction de l'âge gestationnel.

	Complication hémorragique		Nombre d'IVG réalisée
50 JA	3	4,1%	73
51 JA	2	2,6%	77
52 JA	1	1,5%	67
53 JA	2	2,4%	83
54 JA	1	1,3%	79
55 JA	2	4,3%	47
56 JA	3	4,9%	61
57 JA	0	0,0%	36
58 JA	1	3,0%	33
59 JA	0	0,0%	26
60 JA	0	0,0%	13
61 JA	0	0,0%	6
62 JA	0	0,0%	1
63 JA	0	0,0%	1

3.3.5.1. Saignements au décours de la prise de mifépristone

594 patientes ont été hospitalisées suite à la prise de mifépristone: l'abondance des saignements a été évaluée à l'entrée dans le service par l'infirmière à l'aide de la fiche d'évaluation. L'évaluation a donc été rétrospective et subjective (**Tableau 11**).

Tableau 11: Abondance des saignements suite à la prise de mifépristone en fonction du terme de la grossesse.

	Entre 50 et 56 JA n=478	Entre 57 et 63 JA n=116	p
Absence de saignements	280	80	0,06
%	58,6%	69,0%	
[IC95%]	[54,2-63,0]	[60,6-77,4]	
Saignements légers à modérés	152	27	0,09
%	31,8%	23,3%	
[IC95%]	[27,6-36,0]	[15,6-31,0]	
Saignements importants	36	9	0,5
%	7,5%	7,8%	
[IC95%]	[5,2-9,9]	[2,9-12,6]	
Non renseignés	10	0	0,2
%	2,1%	0,0%	
[IC95%]	[0,8-3,4]		

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre la survenue de saignements suite à la prise de mifépristone chez les patientes entre 50 et 56 JA (39,3%, IC95%=[35,0-43,7]) et celles entre 57 et 63 JA (31,0%, IC95%=[22,6-39,5]) (p=0,1).

Parmi les patientes qui ont présenté des saignements importants, 6 patientes (1,0%, IC95%=[0,2-1,8]) se sont présentées aux urgences du Belvédère avant la date d'hospitalisation prévue:

- 3 (0,6%, IC95%=[0,01-1,1]) ont été hospitalisées pour surveillance. L'expulsion ayant été confirmée par échographie, elles n'ont pas reçu de misoprostol durant l'hospitalisation.

- 1 a été renvoyée chez elle et n'a pas reçu de misoprostol.
- 2 (0,3%, IC95%[-0,1-0,8]) ont nécessité une aspiration à visée hémostatique. L'une a été réalisée **en urgence** à J1 de la prise de mifépristone devant des métrorragies abondantes, l'autre a été réalisée à J2 de la prise de mifépristone, après une hospitalisation de 12 heures dans le service pour surveillance, devant la persistance des métrorragies (la patiente n'a pas reçu de misoprostol durant son hospitalisation).

Le terme de la grossesse était respectivement de 50 et 51 JA au moment de la prise de mifépristone.

3.3.5.2. Saignements au décours de la prise de misoprostol

588 patientes ont reçu du misoprostol durant l'hospitalisation.

L'évaluation de l'abondance des saignements a été faite de façon objective par l'infirmière (**Tableau 12**).

Tableau 12: Abondance des saignements suite à la prise de misoprostol en fonction du terme de la grossesse.

	Entre 50 et 56 JA N=474	Entre 57 et 63 JA N=114	p-value
Absence de saignements % [IC95%]	37 7,8% [5,4-10,2]	10 8,8% [3,6-14,0]	0,8
Saignements modérés % [IC95%]	400 84,4% [81,1-87,7]	96 84,2% [77,5-90,9]	0,9
Saignements importants % [IC95%]	24 5,1% [3,1-7,0]	8 7,0% [2,3-11,7]	0,5
Non renseignés % [IC95%]	13 2,7% [1,3-4,2]	0 0,0%	0,07

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre la survenue et l'abondance des saignements et le terme de la grossesse suite à la prise de misoprostol.

Parmi les patientes qui ont eu des saignements importants durant l'hospitalisation :

- 3 patientes (0,5% ; IC95%=[-0,1-1,1]) ont eu une hospitalisation prolongée de quelques heures pour surveillance.
- 9 patientes (1,5% ; IC95%=[0,5-2,5]) ont subi une aspiration en urgence à visée hémostatique. L'intervention a eu lieu entre la 5^{ème} et la 10^{ème} heure suivant la première prise de misoprostol.

11 patientes (1,9%, IC95%=[0,8-3,0]) ont été réhospitalisées après leur sortie pour des saignements abondants :

- 7 (1,2%, IC95%=[0,3-2,1]) ont nécessité une surveillance dans le service
- 4 (0,7%, IC95%=[0,0-1,3]) ont nécessité une aspiration à visée hémostatique. Toutes avaient présenté des saignements d'abondance modérée durant l'hospitalisation et étaient sorties du service après au moins 4 heures de surveillance

L'intervention chirurgicale a eu lieu à H10 de la première prise de misoprostol dans un cas.

Deux patientes ont été prises en charge à J1 de la prise de misoprostol après 12 heures de surveillance dans le service devant des métrorragies abondantes persistant depuis 24 heures avec rétention intra-utérine incomplète de plus de 30 mm à l'échographie.

Une patiente a été prise en charge à J3 de la prise de misoprostol. La grossesse était en cours d'expulsion lors de la consultation aux urgences. L'intervention a été décidée devant des métrorragies persistantes après l'expulsion avec anémie mal tolérée (hémoglobine= 8,9g/dl). La patiente a reçu une perfusion de Venofer®. Aucune patiente n'a nécessité de transfusion sanguine.

Chez 3 patientes, les métrorragies ont eu un retentissement hémodynamique avec tachycardie, chute tensionnelle et/ou malaise.

3.3.6. Autres effets secondaires

Tableau 13 : Effets indésirables suite à la prise de mifépristone

Effets secondaires	Incidence (%) [IC95%]
Nausées	65,9% [62,1-69,7]
Vomissements	24,4% [20,9-27,8]
Fièvre /Bouffées de chaleur	1,5% [0,5-2,5]
Non renseignés	1,7% [0,7-2,7]

Tableau 14: Effets indésirables suite à la de misoprostol

Effets secondaires	Incidence (%) [IC95%]
Nausées	35,4% [31,5-39,2]
Vomissements	21,8% [18,4-25,1]
Diarrhée	11,2% [8,7-13,8]
Céphalées	1,7% [0,7-2,7]
Vertiges	8,7% [6,4-10,9]
Bouffées de chaleur	12,2% [9,6-14,9]
Frissons	12,8% [10,1-15,5]
Non renseignés	3,4% [1,9-4,9]

3.4. Efficacité du protocole utilisé

3.4.1. Les perdues de vues

Parmi les 604 patientes incluses dans notre étude, 119 ont été perdues de vue, ce qui représente 19,7% des patientes, sans différence statistiquement significative en fonction du terme de la grossesse :

- 1 patiente ne s'est pas présentée dans le service pour la prise de misoprostol
- 118 patientes ne se sont pas présentées à la visite de contrôle, dont 1 patiente prise en charge en ambulatoire hors protocole avec prise de misoprostol à domicile.

84% des patientes perdues de vue avaient expulsé durant l'hospitalisation (**Tableau 15**)

Tableau 15: Nombre de perdues de vue et proportion ayant expulsé durant l'hospitalisation en fonction du terme de la grossesse.

	Entre 50 et 56 JA (n=488)	Entre 57 et 63 JA (n=116)	<i>p-value</i>
Nombre de perdues de vue	103 (21,1%)	16 (13,8%)	0,09
Expulsion constatée durant l'hospitalisation	88 (85,4%)	12 (75%)	0,05

3.4.2. Taux d'efficacité

Dans notre étude, le taux d'efficacité de la méthode médicamenteuse a été défini par un avortement complet sans procédure chirurgicale complémentaire quel qu'en soit le motif.

Sur les 485 patientes revues au décours de l'IVG médicamenteuse, 53 ont subi une intervention chirurgicale et 2 ont décidé de poursuivre leur grossesse : la méthode médicamenteuse a donc été un échec chez 55 patientes (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Efficacité du protocole médicamenteux utilisé au CH du Belvédère.

	Ensemble des patientes n=604	Patientes revues au décours de l'IVG n=485
Taux d'échec	9,1%	11,3%,
[IC95%]	[6,8-11,4]	[8,5-14,2]
Taux d'efficacité	90,9%	88,7%
[IC95%]	[88,6-93,2]	[85,8-91,5]

Le taux d'efficacité n'était pas statistiquement différent en fonction du terme de la grossesse (**Tableau 17**) et de la dose de misoprostol reçue (**Tableau 18**).

Tableau 17 : Taux d'efficacité en fonction du terme de la grossesse.

	Entre 50 et 56 JA n=488	Entre 57 et 63 JA n=116	p-value
Ensemble des patientes	90,4% [87,8-93,0]	93,1% [88,5-97,7]	0,4
Patientes venues à la visite de contrôle	87,8% [84,5-91,1]	92,0% [86,7-97,3]	0,3

Tableau 18 : Taux d'efficacité en fonction de la dose de misoprostol reçue.

	400 µg n=97	800 µg et plus n=491	p-value
Ensemble des patientes	94,9% [90,5-99,3]	90,8% [88,3-93,4]	0,2
Patientes venues à la visite de contrôle	93,0% [87,0-98,9]	88,8% [85,7-91,9]	0,3

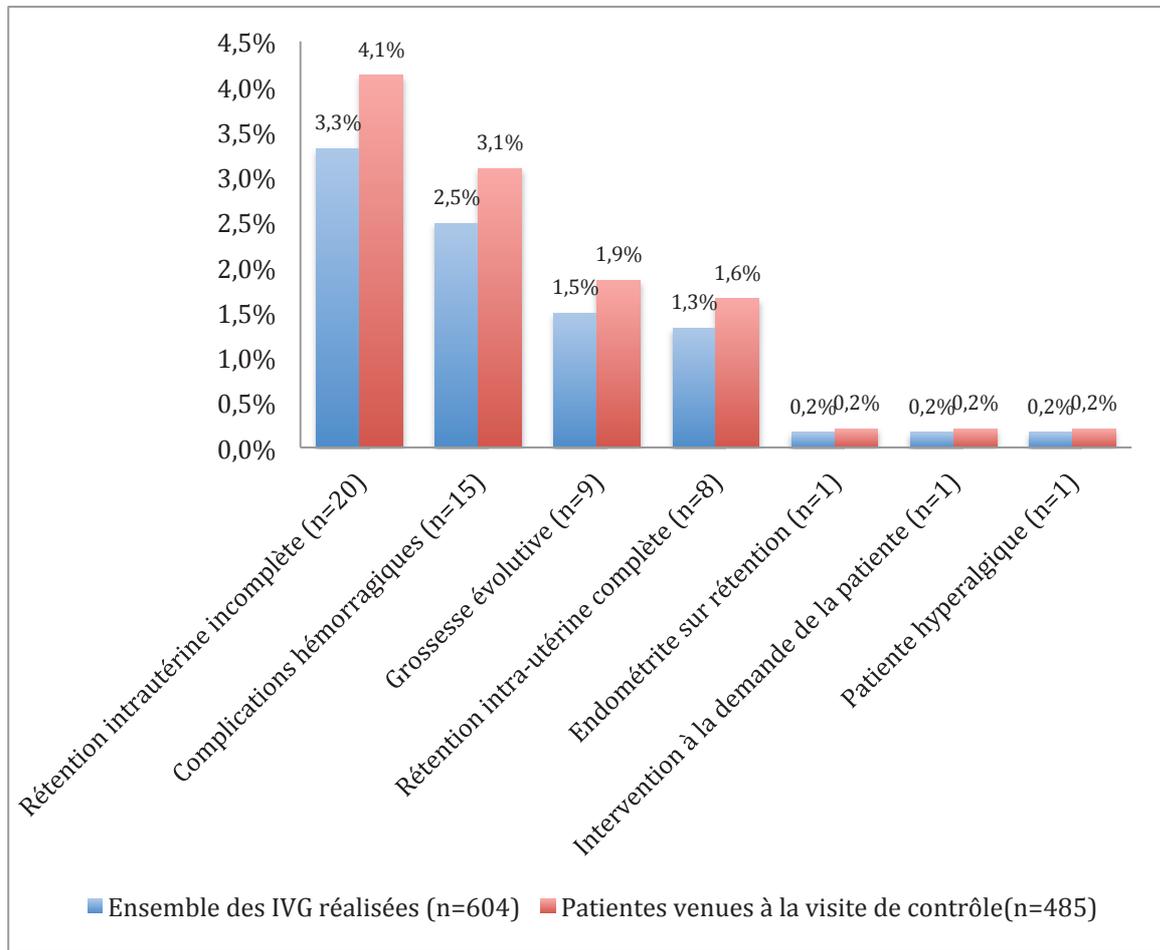
Le nombre de perdues de vue était de 26 (26,8%) dans le groupe 400 µg et de 91 (18,5%) dans le groupe 800 µg et plus ($p < 0,05$).

3.4.3. Causes d'échec du protocole médicamenteux

Par ordre de fréquence, les causes d'échec de la méthode médicamenteuse étaient :

- rétention intra-utérine incomplète (20 patientes)
- complication hémorragique (15 patientes)
- grossesse évolutive (9 patientes)
- rétention intra-utérine complète (8 patientes)
- endométrite sur rétention, douleur et souhait de la patiente (1 patiente dans chaque cas)

Figure 12 : Taux d'échec en fonction de la cause.



3.4.3.1. Rétentions intra-utérines incomplètes

La définition de la rétention intra-utérine incomplète et sa prise en charge ne repose pas sur un protocole au CH du Belvédère et sont donc liées à l'expérience et aux habitudes des différents praticiens.

19 patientes ont subi une aspiration pour rétention intra-utérine incomplète et une patiente a subi une hystérocopie diagnostique pour suspicion de reliquat trophoblastique, non confirmée à l'examen anatomopathologique.

Une patiente avait pris le misoprostol à domicile : la dose n'était pas renseignée dans le dossier.

18 patientes avaient été hospitalisées pour la prise de misoprostol : toutes avaient reçu 800 µg de misoprostol (deux fois 400 µg selon le protocole).

3 patientes avaient reçu une dose supplémentaire de misoprostol avant qu'une aspiration n'ait été finalement décidée. La dose de misoprostol administrée n'était pas mentionnée dans les dossiers.

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre l'âge gestationnel et la prise en charge chirurgicale pour rétention intra-utérine incomplète ($p=0,4$) :

- entre 50 et 56 JA, 17 patientes ont subi une aspiration et une patiente une hystérocopie pour rétention intra-utérine incomplète, ce qui représente 3,7% (IC95%=[2,0-5,4]) de l'ensemble des patientes et 4,7% (IC95%=[2,6-6,8]) des patientes revues au décours de l'IVG.
- entre 57 et 63 JA, 2 patientes ont subi une aspiration pour rétention intra-utérine incomplète ce qui représente 1,7% (IC95%=[-0,7-4,1]) de l'ensemble des patientes et 2,0% (IC95%=[-0,7-4,7]) des patientes revues au décours de l'IVG.

Le délai médian d'intervention était de 27,5 jours après la prise de mifépristone (**Tableau 19**).

Tableau 19 : Délai de prise en charge chirurgicale en cas de rétention intra-utérine incomplète.

Délai moyen	Délai médian	1^{er} quartile	3^{ème} quartile	Délai minimum	Délai maximum
31,7 jours	27,5 jours	23,5 jours	45,8 jours	3 jours	69 jours

4 patientes ont subi l'intervention dans les 14 jours suivant le début du protocole médicamenteux (3, 7, 11 et 13 jours après), c'est-à-dire avant le délai recommandé pour la visite de contrôle (entre le 15^{ème} et 21^{ème} jour suivant l'IVG) : 3 patientes ont consulté aux urgences pour des métrorragies persistantes et 1 patiente a eu une échographie car elle n'avait pas expulsé au cours de l'hospitalisation.

Tableau 20: Motif de réalisation de l'échographie post-IVG et délai de prise en charge chirurgicale.

	n	délai
Consultations aux urgences pour métrorragies persistantes sans critères de gravité	7	J3, J7, J11, J23, J28, J42, J50
Echographie d'emblée en l'absence d'expulsion constatée durant l'hospitalisation	5	J13, J25, J33, J49, J69
IVG à domicile	1	J17
Mauvaise décroissance des BHCG	1	J41
Echographie malgré bonne décroissance des BHCG	1	J53
Indication non renseignée	4	J25, J25, J27, J47

3.4.3.2. Rétentions intra-utérines complètes

Huit patientes ont subi une aspiration pour une rétention intra-utérine complète.

Deux patientes (53 et 54 JA) n'ont pas reçu le misoprostol selon le protocole habituel : elles ont reçu 200 µg de misoprostol à deux reprises. Dans un cas il s'agissait d'un utérus cicatriciel, dans l'autre cas, le motif n'était pas mentionné. Six patientes ayant reçu 200 mg de mifépristone et 800 µg de misoprostol (2 fois 400 µg) ont subi une aspiration pour rétention intra-utérine complète. Dans tous les cas, l'intervention a eu lieu sans urgence. Aucune patiente n'a reçu de dose supplémentaire de misoprostol.

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre l'âge gestationnel et la prise en charge chirurgicale pour rétention intra-utérine complète ($p=1$) :

- entre 50 et 56 JA, 7 patientes ont subi une aspiration pour rétention intra-utérine complète, ce qui représente 1,4% (IC95%=[0,4-2,5]) de l'ensemble des patientes et 1,8% (IC95%=[0,5-3,2]) des patientes revues au décours de l'IVG.
- entre 57 et 63 JA, 1 patiente a subi une aspiration pour rétention intra-utérine complète ce qui représente 0,9% (IC95%=[-0,8-2,5]) de l'ensemble des patientes et 1,0% (IC95%=[-1,0-3,0]) des patientes revues au décours de l'IVG.

Le délai de prise en charge chirurgicale variait de 11 à 31 jours après le début de l'IVG (**Tableau 21**).

Tableau 21: Délai de prise en charge chirurgicale en cas de rétention intra-utérine complète.

Age gestationnel au moment du protocole médicamenteux	Délai entre les 2 (jours)
50 JA	17 (67 JA)
50 JA	29 (79 JA)
52JA	31 (83 JA)
54JA	11 (65 JA)
54JA	26 (80 JA)
57JA	15 (72 JA)

3.4.3.3. Grossesses évolutives

Deux patientes ont décidé de poursuivre leur grossesse :

- une suite à la prise de mifépristone (50 JA).
- une suite à la visite de contrôle (54JA) : elle s'était présentée aux urgences le jour de la prise de mifépristone pour saignements importants avec suspicion d'expulsion et a été renvoyé chez elle sans prise de mifoprostol.

Les deux patientes ont accouché à terme d'un bébé apparemment en bonne santé.

Sept patientes ayant reçus 200 mg de mifépristone et 800 µg de misoprostol selon le protocole avaient une grossesse évolutive au décours du protocole d'IVG médicamenteuse et ont subi une aspiration ce qui représente 1,2% (IC95%=[0,3-2,0]) de l'ensemble des patientes et 1,4% (IC95%=[0,4-2,5]) des patientes revues au décours de l'IVG..

Au total, durant notre étude, 9 patientes ont présenté une grossesse évolutive au décours de l'IVG médicamenteuse, ce qui représente 1,5% (IC95%=[0,5-2,5]) de l'ensemble des patientes et 1,9% (IC95%=[0,7-3,1]) des patientes revues au décours de l'IVG.

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative en fonction du terme de la grossesse ($p=0,4$).

Dans tous les cas, la prise en charge chirurgicale a eu lieu dans les délais légaux entre 9 et 12 SA entre 11 et 29 jours après le début du protocole médicamenteux (**Tableau 22**)

Tableau 22: Délai de prise en charge chirurgicale en cas de grossesse évolutive.

Age gestationnel au moment du protocole médicamenteux	Age gestationnel au moment de l'aspiration	Délai entre les 2 (jours)
50 JA (7SA et 1 jour)	70JA (10SA)	20
53JA (7SA et 4 jours)	79JA (11SA et 2 jours)	26
55JA (7SA et 6 jours)	76JA (10SA et 6 jours)	21
56JA (8SA)	67JA (9SA et 4 jours)	11
58JA (8SA et 2 jours)	87JA (12SA et 3 jours)	29
59JA (8SA et 3 jours)	77JA (11SA)	18
61JA (8SA et 5 jours)	81JA (11SA et 4 jours)	20

4. Discussion

4.1. Les limites de l'étude

4.1.1. Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive du protocole utilisé pour les IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA au CH du Belvédère avec recueil rétrospectif des données à l'origine d'un nombre important de données manquantes, ce qui diminue la puissance de notre étude. Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve scientifique selon l'HAS²¹.

L'étude a été réalisée sur une période de 5 ans, ce qui a permis d'inclure un grand nombre de patientes (n=604).

Nous avons effectué une comparaison de deux sous-groupes en fonction du terme de la grossesse : les IVG entre 50 et 56 JA représentaient 81% des IVG réalisées pendant la période de l'étude (n=473) et les IVG entre 57 et 63 JA représentaient 19% des IVG réalisées (n=115).

Les IVG réalisées entre 60 et 63 JA ne concernaient qu'un très faible effectif de patientes (n=21) ce qui augmente le risque de sous-estimer les événements rares tel que les complications hémorragiques ou les grossesses évolutives pour ces termes de grossesse.

4.1.2. Biais des « perdues de vues »

Le principal biais de cette étude est le nombre de perdues de vue qui représentent 19,7% des patientes. Ce taux est comparable à ceux observés dans les études que ce soit en ville (17,3%), à l'hôpital (28,3%)²² ou dans le cadre d'un réseau ville-hôpital (19,3%)²³.

Dans le cadre d'une IVG médicamenteuse réalisée en établissement de santé, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ne recommande pas de visite de contrôle systématique si l'expulsion a été constatée durant l'hospitalisation, ce qui est le cas chez 84% des perdues de vue dans notre étude²⁴, ce qui élimine la possibilité d'une grossesse évolutive. Il est toutefois impossible de savoir si elles ont présenté une

complication hémorragique après la sortie du service prise en charge dans un autre centre ou une rétention intra-utérine incomplète.

Certains auteurs ont étudié la possibilité de remplacer la visite de contrôle par un entretien téléphonique afin de simplifier la procédure de l'IVG médicamenteuse et de limiter ainsi le nombre de pertes de vue²⁵.

Toutefois, la consultation de contrôle ne sert pas uniquement à contrôler l'efficacité de la méthode, c'est également l'occasion de faire le point sur la contraception : en effet dans l'étude de la DRESS de 2007, deux IVG sur trois concernaient des femmes utilisant un moyen de contraception²⁶ ce qui n'a pourtant pas empêché le recours à l'IVG. La consultation post-IVG permet également de recueillir le vécu de l'IVG et de détecter un éventuel problème psychologique.

On pourrait envisager de laisser le choix aux patientes pour lesquelles l'expulsion a été constatée durant l'hospitalisation (ce qui élimine le risque de d'une grossesse évolutive) de venir ou non à la visite de contrôle sous réserve qu'elles communiquent le dosage des Bêta-HCG.

On pourrait également proposer un rappel téléphonique systématique des patientes qui ne se présenterait pas à la visite de contrôle afin d'évaluer l'efficacité de la méthode via un questionnaire standardisé.

4.2. Discussion des résultats

4.2.1. Taux d'efficacité du protocole étudié

Selon l'OMS, toute méthode d'avortement médicamenteux devrait avoir une efficacité globale comparable à celle de la méthode par aspiration, c'est-à-dire un taux d'avortement complet supérieur à 95% et un taux de poursuite de grossesse inférieur à 1%²⁴.

Dans notre étude, le protocole utilisé pour les IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA associait 200 mg de mifépristone par voie orale suivis 36 à 48 heures plus tard de 400 µg de misoprostol par voie intra-jugale, renouvelés au bout de deux heures en l'absence d'expulsion.

Dans notre étude, comme dans la plupart des études, l'efficacité de la méthode médicamenteuse a été défini par un avortement complet sans procédure chirurgicale complémentaire quel qu'en soit le motif.

Cependant, comme le souligne l'HAS⁸, ce critère d'évaluation dépend du jugement clinique et de l'expérience du médecin et n'est donc pas reproductible d'une étude à l'autre.

Selon l'HAS⁸, le taux de grossesse évolutive est un meilleur critère pour évaluer l'échec véritable d'une IVG quelle qu'en soit la méthode, car elle conduit à une interruption secondaire de grossesse par méthode chirurgicale.

Dans notre étude, le taux d'avortement complet obtenu était de 90%, ce qui est inférieur aux taux obtenus pour des termes plus précoces⁴ et le taux de poursuite de grossesses était de 1,5%.

A l'aide de la littérature, nous avons tenté d'expliquer ces résultats.

4.2.1.1. Discussion du protocole

Dose de mifépristone

La dose de 200 mg de mifépristone en association avec le misoprostol selon différentes modalités (dose, délai et voie d'administration) a été évaluée dans de nombreuses études : dans une revue systématique de la littérature, *Raymond et al (2013)* a colligé 87 études dont 36 essais randomisés²⁷. Le risque d'échec de la méthode était corrélé positivement à un âge gestationnel supérieur à 56 JA (OR=1,5 ; IC95%=[1,1-2]) sans augmentation du taux de grossesses évolutives associée. Le délai entre la prise de mifépristone et de misoprostol inférieur à 24 heures, une dose de misoprostol inférieure ou égale à 400 µg et la voie d'administration orale étaient également associées à un taux d'échec plus élevé.

Dose de misoprostol et voie d'administration

Lors de notre recherche bibliographique, nous avons colligé 5 études comparatives avec administration du misoprostol par voie intra-jugale^{28, 29, 30, 31, 32}.

Une étude a inclus les grossesses jusqu'à 56 JA²⁸, 4 études ont inclus les grossesses jusqu'à 63JA^{29,30,31,32}.

Dans toutes ces études, le misoprostol était administré après 200 mg de mifépristone. Le délai d'administration entre la mifépristone et le misoprostol variait de 24 à 48 heures selon les études.

L'administration de 800 µg de misoprostol par voie intra-jugale a été comparée à l'administration de 800 µg :

- par voie vaginale dans l'étude de *Middleton et al (2005)*²⁸,
- par voie orale dans l'étude de *Winikoff et al (2008)*²⁹,
- par voie sublinguale dans l'étude de *Chai et al (2013)*³².

Le taux d'efficacité variait entre 95 et 96% pour la voie intra-jugale.

Le taux de grossesses évolutives variait de 0,0% à 1,7%.

La voie orale était statistiquement moins efficace que la voie intra-jugale avec un taux d'efficacité à 91% (p=0,003) et un taux de grossesses évolutives à 3,5% (RR=3,71 ; p=0,012).

Les voies vaginale et sublinguale étaient aussi efficaces que la voie intra-jugale.

Dans l'étude de *Winikoff et al (2012)*³³, la dose de 800 µg de misoprostol par voie intra-jugale après 200 mg de mifépristone a été évaluée jusqu'à 70 JA avec un taux d'efficacité de 93,5% (IC95%=[90-96] entre 57 et 63 JA et de 92,8% (IC95%=[89-95] entre 64 et 70 JA) avec un taux de grossesses évolutives de 3% (IC95%=[1,5-5,7]) dans les deux groupes.

L'administration de 400 µg de misoprostol par voie intra-jugale a été comparée :

- à l'administration de 400 µg par voie sublinguale dans l'étude de *Raghavan et al (2010)*³⁰. Le taux d'efficacité était de 97% pour la voie intra-jugale sans différence statistiquement significative avec la voie sublinguale. Cependant, les grossesses entre 57 et 63 JA ne représentaient que 4% de l'effectif (n=11/277).
- à la dose de 800 µg par voie intra-jugale dans l'étude de *Chong et al (2012)*³¹. Le taux d'efficacité était de 96% avec cependant une différence significative (p<0,05) en faveur de la dose de 800 µg dans le sous-groupe des grossesses entre 50 et 56JA (n=397) alors que pour les grossesses entre 57 et 63JA (n=173), les taux de succès étaient comparables.

Dans ces deux études, le taux de grossesses évolutives avoisinait les 2% pour les grossesses entre 50 et 63 JA. La dose de 400 microgrammes de misoprostol administrée par voie intra-jugale en association à 200 mg de mifépristone ne peut donc être recommandée : des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir conclure.

Doses répétées de misoprostol

Dans notre étude, 83,5% des patientes ont reçu une deuxième dose de 400 µg de misoprostol en l'absence d'expulsion constatée par l'infirmière selon le protocole. La répétition de la dose de misoprostol n'a pas permis d'améliorer le taux d'avortement complet ($p=0,3$).

Ce résultat est en accord avec une revue systématique de la littérature publiée en 2006 qui montrait que des doses répétées de misoprostol n'augmentaient pas le taux d'efficacité³⁴.

Une étude plus récente a montré que des doses répétées de misoprostol diminuaient le taux de grossesses évolutives³⁵.

Dans notre étude, une seconde dose de misoprostol n'était administrée que si l'expulsion de la grossesse n'avait pas été constatée par l'infirmière au bout de deux heures. Les 7 patientes avec une grossesse évolutive au décours de la prise de misoprostol avaient donc toutes reçu deux doses de 400 µg.

Notre étude ne permet donc pas d'évaluer l'impact de doses répétées de misoprostil sur le taux de grossesses évolutives.

Conclusion

On peut attribuer la différence d'efficacité entre la littérature et notre étude à l'association de la dose de 200 mg de mifépristone à une dose de misoprostol trop faible lors de la première prise : en effet, administrer 800 µg de misoprostol en deux prise (deux fois 400 µg) ne semble pas avoir la même efficacité que d'administrer 800 µg en une prise car le pic plasmatique est proportionnel à la dose de misoprostol administrée.

Augmenter la dose de 400 à 800 µg administrés par voie intra-jugale, sublinguale ou vaginale permettrait d'atteindre un taux d'efficacité supérieur à 95% d'après les données de la littérature³⁶.

4.2.1.2. Grossesses évolutives

Dans notre étude, il y a eu 9 cas de poursuite de grossesse ce qui représente 1,5% de l'ensemble des IVG réalisées.

Ce taux est légèrement supérieur au taux de 1% jugé acceptable par l'OMS mais est comparable aux données de la littérature précédemment citées.

Deux patientes ont décidé de poursuivre leur grossesse et d'interrompre le processus d'IVG :

- Une patiente a décidé de poursuivre sa grossesse suite à la prise de mifépristone : cette patiente a été comptabilisée dans les échecs car son ambivalence concernant sa décision d'IVG aurait dû être détectée avant de débiter le processus d'IVG médicamenteuse et la prise de mifépristone aurait dû être décalée en l'absence « d'urgence » liée au terme de la grossesse (50JA lors de la prise).
- Une patiente n'avait pas reçu de misoprostol devant une suspicion d'expulsion suite à la prise de mifépristone non confirmée par échographie : ce cas montre la nécessité de confirmer échographiquement toute suspicion d'expulsion avant l'administration ou non de misoprostol.

Sept patientes ont subi une aspiration suite à l'échec de la méthode médicamenteuse : 4 patientes dans le groupe IVG entre 50 et 56 JA, 3 patientes dans le groupe IVG entre 57 et 63JA.

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Cependant, il existe un risque de sous-estimation du nombre de grossesses évolutives lié au très faible nombre d'IVG réalisées au delà de 60JA.

4.2.1.3. Complications hémorragiques

Dans les premières études sur l'IVG médicamenteuse réalisées jusqu'à 63JA, les complications hémorragiques semblaient plus fréquentes pour des termes entre 50 et 63 JA : dans l'étude d'*Aubeny et al (1995)*, le taux de complications

hémorragiques était inférieur à 1% avant 56JA et était de 3% entre 57 et 63 JA³⁷ et dans l'étude de *Spitz et al (1998)*, le taux de complication était de 2% avant 49 JA et de 4% entre 50 et 63 JA (p=0,008)³⁸.

Cependant, dans l'étude d'*Ashok et al (2002)* menée chez 4132 patientes, le taux de complications hémorragiques était inférieur à 1% quelque soit le terme de la grossesse¹⁹ tout comme dans la méta-analyse de *Khan et al (2000)*⁴ mais avec des définitions des complications hémorragiques variables selon les études.

Dans une revue de la littérature publiée en 2006³⁹, le taux de curetage réalisé en urgence à visée hémostatique variait de 0,33% à 2,6% quelque soit le terme de la grossesse et le protocole utilisé. Pour les grossesses allant jusqu'à 49 JA, le taux était de 1,45%. 0,25% des patientes avaient nécessité une transfusion sanguine.

Dans notre étude, le taux de complication hémorragique est de 2,5% entre 50 et 63 JA sans différence en fonction du terme de la grossesse, ce qui est inférieur aux taux retrouvés dans les premières études mais qui est supérieur au taux de complications hémorragiques pour des termes inférieurs à 49JA.

Dans tous les cas, l'hémorragie est survenue au-delà de 4 heures, durée d'hospitalisation recommandée par l'HAS⁸ et dans 6 cas sur 15, l'hémorragie est survenue en dehors de l'hôpital (avant l'hospitalisation pour 2 des patientes et après l'hospitalisation pour 4 des patientes). L'hospitalisation pour la prise de misoprostol n'a donc pas permis d'anticiper la complication hémorragique.

Il n'y a eu aucun cas de transfusion sanguine pendant la durée de notre étude.

Une patiente a reçu une perfusion de Venofer ®.

4.2.1.4. Les autres causes d'échec

La rétention intra-utérine incomplète

Elle représentait la principale cause d'échec de la méthode (4,1%) dans notre étude, avec des délais d'intervention allant de 3 à 69 jours après le début du protocole médicamenteux.

Le diagnostic a été porté sur une image échographique. L'abondance des métrorragies associées à l'image échographique n'était pas mentionnée dans les

dossiers des patientes et n'a, à priori, pas été le critère motivant l'intervention chirurgicale.

Nous n'avons pas trouvé de définition consensuelle de la rétention intra-utérine incomplète lors de notre recherche bibliographique.

Si l'échographie est un bon examen pour diagnostiquer une grossesse évolutive ou une grossesse arrêtée non expulsée⁴⁰, l'étude de *Cowett et al (2004)*⁴¹ a montré qu'il n'y avait pas de bonne corrélation entre l'épaisseur de l'endomètre et la nécessité de pratiquer une aspiration pour arrêter les saignements et l'étude de *Fiala et al (2003)*⁴² a montré que l'échographie, surtout si elle était faite trop tôt, était moins performante que le dosage des Bêta-HCG pour juger de l'efficacité de la méthode médicamenteuse, et était à l'origine d'une surestimation du nombre d'échecs par rétention intra-utérine incomplète. Un taux de Bêta-HCG inférieur à 20% du taux initial (dosé le jour de la prise de mifépristone) entre J6 et J18 est en faveur d'un succès de la méthode avec une valeur prédictive positive de 99,5% jusqu'à 49 JA⁴².

Il serait intéressant de mettre en place un protocole d'évaluation de l'efficacité de la méthode médicamenteuse et d'harmoniser la prise en charge des rétentions intra-utérines incomplètes.

La rétention intra-utérine complète

1,3% des patientes ont subi une intervention chirurgicale pour rétention intra-utérine complète avec des délais de prise en charge allant de 11 à 31 jours. Toutefois, deux patientes n'avaient pas reçu le misoprostol selon le protocole en vigueur.

Les autres causes d'échec ont été marginales dans notre étude (3 patientes au total).

En cas d'échec de la méthode, la prise en charge chirurgicale a eu lieu dans le mois suivant dans la majorité des cas. Cinq patientes ont été prises en charge au delà, toutes pour une rétention intra-utérine incomplète.

4.2.2. Evaluation et prise en charge de la douleur : un protocole à améliorer

Dans notre étude, la douleur a été évaluée à l'aide d'une EVA qui a permis de quantifier la composante sensorielle de la douleur.

Cependant, les autres composantes de la douleur (composantes affectivo-émotionnelle, cognitive et comportementale) n'ont pas été évaluées.

Par ailleurs, l'évaluation de la douleur suite à la prise de misoprostol s'est faite uniquement au cours de l'hospitalisation, c'est-à-dire durant les premières heures suivant la prise de misoprostol.

Administration anticipée des antalgiques

Au cours de l'hospitalisation, suite à la prise de misoprostol par voie intra-jugale, 44,8% des patientes ont ressenti une douleur modérée à sévère malgré l'administration quasi systématique d'un antalgique en même temps que la première prise de misoprostol (99,2%).

L'étude de *Wiebe (2001)* qui comparait l'administration de paracétamol/codéine *versus* ibuprofène *versus* placebo en même temps que 800 µg de misoprostol par voie vaginale avait montré que l'administration systématique d'un antalgique ne réduisait pas l'intensité de la douleur⁴³.

Dans l'étude de *De Nonnoa et al (2000)*, le pic d'intensité de la douleur survenait une à trois heures après la prise de misoprostol (800 µg par voie vaginale)⁴⁴.

Le pic plasmatique de l'ibuprofène étant atteint au bout de 90 minutes, on peut supposer qu'une administration anticipée de l'ibuprofène 30 minutes avant la prise de misoprostol permettrait de diminuer le pic d'intensité de la douleur.

En cas d'utilisation de tramadol en première intention, le pic plasmatique étant atteint au bout de 105 minutes, l'administration devrait avoir lieu 45 minutes avant la prise de misoprostol.

Bien que le protocole en vigueur n'ait pas empêché la survenue de douleurs modérées à intenses, quelque soit l'intensité de la douleur ressentie au cours de l'hospitalisation, plus d'une patiente sur deux (55%) était complètement soulagée à la sortie d'hospitalisation.

En revanche, chez 5% des patientes, la prise en charge de la douleur a été insuffisante avec une douleur d'intensité supérieure ou égale à 3 à la sortie d'hospitalisation, contrairement à ce qui était recommandé dans le protocole. La prise en charge secondaire de la douleur a donc été satisfaisante dans la majorité des cas.

Dans 46% des cas, des antalgiques de palier 1 ont été utilisés, et dans 48% des cas une association d'antalgiques de palier 1 et 2 a été utilisée.

L'utilisation de l'Acupan® a été marginale (4,3%) et uniquement pour des douleurs intenses.

Aucune patiente n'a reçu d'antalgique de palier 3.

Une seule patiente a subi une intervention chirurgicale en urgence pour hyperalgie. Au total, la douleur ressentie au cours de l'IVG, quelle qu'en soit l'intensité, peut être soulagée par des antalgiques d'utilisation courante « en ville » tels que l'ibuprofène et l'association paracétamol/tramadol.

L'étude de *Livshits et al (2009)* avait déjà mis en évidence l'efficacité de l'ibuprofène pour la prise en charge des douleurs au cours de l'IVG médicamenteuse jusqu'à 49JA sans que cela ne diminue l'efficacité du misoprostol⁴⁵.

Facteurs influençant l'intensité de la douleur

Nous n'avons pas établi de lien statistiquement significatif entre l'intensité de la douleur et l'expulsion de la grossesse: on peut donc supposer que l'intensité de la douleur est liée aux contractions utérines déclenchées par le pic plasmatique de misoprostol qu'elles aboutissent ou non à l'expulsion de la grossesse. Cependant, les patientes ayant expulsé durant l'hospitalisation étaient statistiquement plus nombreuses à ne ressentir aucune douleur à la sortie d'hospitalisation (64,3% contre 53,2%) : l'expulsion de la grossesse semble donc être en partie responsable du soulagement de la douleur.

Nous n'avons pas établi de lien statistiquement significatif entre l'intensité de la douleur et le terme avancé de la grossesse contrairement à ce qu'ont suggéré de précédentes études⁴, ni entre l'intensité de la douleur et la dose de misoprostol reçue.

Les facteurs liés à la patiente n'ont pas été évalués dans notre étude.

Vers une prise en charge personnalisée de la douleur

L'étude de *Suhonen et al (2011)* a mis en évidence une corrélation entre l'intensité de la douleur ressentie durant les règles et l'intensité de la douleur ressentie au cours de l'IVG médicamenteuse⁴⁶, et que la nulliparité et le jeune âge (pas d'âge limite défini dans l'étude) étaient également des facteurs augmentant la douleur au cours de l'IVG médicamenteuse, il serait intéressant de proposer une prise en charge de la douleur en fonction de ces facteurs, avec une prise en charge anticipée et « agressive » de la douleur pour les patientes à risque de douleurs intenses et savoir proposer une hospitalisation voire la méthode chirurgicale aux patientes à risque de douleur intense et ce quel que soit le terme de la grossesse.

4.2.3. Autres effets indésirables

Dans les différentes études citées, l'incidence des effets indésirables était très variable. Cependant, les troubles digestifs semblent moins fréquemment associés à la voie vaginale^{28,36}.

Dans notre étude, l'effet secondaire le plus fréquent après la douleur sont les nausées : elles étaient plus fréquentes après la prise de mifépristone (65,9%) qu'après la prise de misoprostol (35,4%). En revanche, la fréquence des vomissements était comparable (24,4% et 21,8% respectivement).

On peut donc supposer que l'administration d'un antiémétique (métopimazine, Vogalène® dans le protocole « douleur et misoprostol ») en cas de nausées peut être améliorée à domicile comme durant l'hospitalisation.

Les diarrhées ont concernées 11,2% des patientes ce qui ne justifie pas la prescription systématique d'un anti-diarrhéique.

Les effets indésirables non digestifs étaient peu fréquents (1,7% de céphalées) à fréquents (8,7% de vertiges, 12,2% de bouffées de chaleur, 12,8% de frissons).

Dans les étude de *Middleton et al (2005)*²⁸ et de *Chai et al (2013)*³² la dose de 800 µg de misoprostol était associée à trois fois plus de troubles digestifs et deux à trois fois plus d'effets indésirables non digestifs que dans notre étude.

Dans l'étude de *Chong et al (2012)*³¹ la survenue de vomissements et de frissons était moins fréquente dans le groupe 400 µg par rapport au groupe 800 µg.

La survenue des effets indésirables suite à la prise de misoprostol semble donc dose-dépendante.

4.3. IVG médicamenteuse à l'hôpital ou à domicile : le choix des femmes

L'hospitalisation dans un établissement de santé pour la prise de misoprostol permet un accompagnement de la patiente réalisé le plus souvent par une infirmière qui administre les antalgiques et peut répondre aux inquiétudes de la patiente.

Cependant, le temps consacré à chaque patiente est fonction de la charge de travail de l'infirmière.

Par ailleurs dans notre étude, 60% des femmes avaient expulsé dans les 4 heures suivant la prise de misoprostol (durée d'hospitalisation recommandée par l'HAS⁸) et 20% des femmes n'avaient pas expulsé durant l'hospitalisation avec donc un risque d'expulsion sur le trajet du retour.

La prise de misoprostol au domicile de la patiente permet de vivre l'avortement dans l'intimité de son domicile et lorsque l'IVG est réalisée « en ville », la patiente est prise en charge par un interlocuteur unique avec un délai de prise en charge généralement plus court⁴⁷.

Dans l'étude de *Fiala et al (2004)* évaluant l'acceptabilité de la prise de misoprostol à domicile jusqu'à 49 JA, 96% des patientes s'étaient déclarées très satisfaites (87%) ou satisfaites (9%) et 98% choisiraient à nouveau cette méthode en cas d'IVG ultérieure⁴⁸ et dans l'étude de *Schaff et al (1997)* qui avait inclus des grossesses jusqu'à 56JA, 90% des femmes avaient trouvé la prise de misoprostol (par voie vaginale) à domicile acceptable⁴⁹

Une revue systématique de la littérature publiée en 2011 comparant la prise de misoprostol à domicile et en établissement de santé a montré que la réalisation des IVG médicamenteuses à domicile était sûre, efficace et acceptable pour les femmes pour des grossesses jusqu'à 56 JA⁵⁰ avec des taux d'efficacité et de complications comparables entre les IVG réalisées à domicile et les IVG réalisées en établissement de santé. Le taux de satisfaction variait de 84 à 99% lorsque le misoprostol avait été pris à domicile contre 72 à 97% lorsque le misoprostol avait été pris au cours d'une courte hospitalisation sans différence significative.

En revanche, les patientes qui avaient pris le misoprostol à domicile étaient 94,4% à souhaiter renouveler la méthode en cas d'IVG ultérieure contre seulement 61,6% des patientes qui avaient pris le misoprostol en établissement de santé.

Dans l'étude suédoise de *Kallner et al (2010)*⁵¹ comparant l'administration de misoprostol par voie vaginale à domicile avant 50 JA et entre 50 et 63 JA, l'expérience avait été vécue comme pire que prévue par 20% des patientes avec une grossesse de moins de 50 JA et par 25% des patientes avec une grossesse entre 50 et 63JA (p=0,3).

92% des patientes avec une grossesse de moins de 50 JA et 87% des patientes avec une grossesse entre 50 et 63JA étaient prêtes à choisir à nouveau la prise de misoprostol à domicile au cas d'IVG ultérieure (p=0,097).

Des études plus récentes ont démontré la possibilité de réaliser les IVG médicamenteuses en ambulatoire jusqu'à 70 JA⁵² avec un taux de satisfaction de 88%³³.

La prise en charge des IVG médicamenteuses à domicile semble donc acceptable jusqu'à 63 JA voire même au delà.

Toutefois, en attendant des données complémentaires, il serait sans doute souhaitable de limiter cette prise en charge aux patientes habitant à moins de 30 minutes d'un centre d'orthogénie et avec une bonne compréhension de la méthode et des complications éventuelles.

Cependant que ce soit pour le choix de la méthode (chirurgicale ou médicamenteuse) ou le lieu de prise du misoprostol lors d'une IVG médicamenteuse, les études ont montré l'importance du choix de la femme dans le degré de satisfaction^{53,54}.

Mais quel protocole proposé à domicile entre 50 et 63 JA en l'absence d'AMM ?

4.4. Problématique de l'utilisation hors AMM du misoprostol

L'AMM a pour but de garantir l'efficacité et la sécurité d'un médicament lorsqu'il est utilisé de façon conforme. La prescription hors-AMM n'est cependant pas interdite en France : elle est possible selon la loi s'il n'existe pas d'alternative médicalement appropriée⁵⁵.

Dans le cas de l'interruption volontaire entre 50 et 63 JA, le protocole validé par l'AMM recommande l'utilisation de 200 mg de mifépristone suivi 36 à 48 heures plus tard de 1mg de géméprost, réservé à l'usage hospitalier et non utilisable en ville. Le misoprostol n'a pas l'AMM au delà de 49JA.

Au niveau international, les recommandations concernant l'utilisation du misoprostol dans l'interruption volontaire de grossesse sont moins restrictives qu'en France : ainsi l'OMS et la Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens (FIGO) recommande entre 50 et 63JA l'utilisation de 200 mg de mifépristone par voie orale, suivie 24 à 48 heures plus tard de 800 µg de misoprostol par voie intra-jugale, sublinguale ou vaginale^{56, 57}. Une dose supplémentaires de 400 microgrammes de misoprostol, selon les mêmes voies d'administration, est recommandée par le FIGO et le Royal College of Gynecologists and Obstetricians (RCGO) en l'absence de saignements dans les 3 heures suivant la première prise.

Le Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF) a mis en place une « Commission hors-AMM » pour faire une mise au point scientifique sur l'utilisation hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique. La commission a validé les recommandations du FIGO pour les grossesses entre 50 et 63 JA⁵⁸.

Une revue récente de la littérature réalisée par la base de données numérique UpToDate reposant sur l'Evidence Based Medecine recommande le même protocole pour les grossesses entre 50 et 63 JA et propose même l'utilisation du misoprostol seul à la dose de 800 µg par voie sublinguale ou intra-jugale dans les pays où la mifépristone n'est pas autorisée⁵⁹.

Cependant, ces « recommandations » d'experts ne peuvent légalement se substituer à l'AMM, et le prescripteur reste pleinement responsable de ses prescriptions et ce d'autant que la réalisation des IVG médicamenteuses « en ville » est encadrée par la loi (circulaire du 26 novembre 2004, relative à l'amélioration des interruptions volontaires de grossesse).

Il est donc difficile de demander aux médecins « de ville » de prendre en charge les IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA en dehors d'un cadre réglementaire validé par les autorités de santé car ils engageraient leur responsabilité pénale en cas de complication.

4.5. Propositions pour un nouveau protocole de prise en charge des IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA au CH du Belvédère.

- 1.** Augmenter la dose de misoprostol à 800 µg administrés 36 à 48 heures après 200 mg de mifépristone. La voie d'administration intra-jugale du misoprostol peut-être conservée.
Administrier une seconde dose de 400 µg de misoprostol uniquement en l'absence de saignements au bout de 3 heures.
- 2.** Evaluation prospective du nouveau protocole médicamenteux en terme d'efficacité et de complications hémorragiques.
- 3.** Prescrire systématiquement des antalgiques avant la prise de mifépristone.
Anticiper l'apparition de la douleur en administrant les antalgiques 30 à 45 minutes avant la prise de mifépristone et de misoprostol.
Adapter le palier de l'antalgique à chaque patiente notamment en cas d'antécédent de règles douloureuses, si la patiente est nullipare et si la patiente est jeune : chez ces patientes « à risque », on pourrait proposer d'emblée un antalgique de palier 2 associé à l'ibuprofène.
Laisser une dose d'antalgique « d'avance » à la patiente pour qu'elle soit prise dès l'apparition de la douleur.
- 4.** Evaluation de l'efficacité par dosage des Bêta-HCG à J0 et J14 et réserver l'échographie pelvienne en cas de suspicion clinique d'échec de la méthode ou de mauvaise décroissance des Bêta-HCG.
- 5.** Mettre en place un protocole de prise en charge des rétention intra-utérines afin d'harmoniser les pratiques: quand proposer l'expectative ? une nouvelle prise de misoprostol ? une prise en charge chirurgicale ?
- 6.** Rappeler systématiquement les patientes non venues à la consultation post-IVG et mettre en place un questionnaire informatisé pour évaluer l'efficacité de la méthode et récupérer le dosage de Bêta-HCG quand celui-ci a été fait. Cette proposition est certainement la plus difficile à mettre en place.

5. Conclusion

En France, le nombre d'IVG est stable depuis une dizaine d'année¹⁰ mais le nombre d'IVG réalisées par méthode médicamenteuse est en progression constante et le désengagement progressif du secteur privé aboutit à un engorgement des établissements publics. Elargir la prise en charge des IVG médicamenteuses en ville jusqu'à 63 JA permettrait de faciliter l'accès à l'IVG et de réduire le délai de prise en charge⁴⁷.

Le but de cette étude était d'évaluer la pratique des IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA au CH du Belvédère en vue de proposer un protocole sûr, efficace et acceptable pour une prise en charge à domicile jusqu'à 63 JA.

Notre étude a permis de montrer que le protocole utilisé entrez 50 et 63 JA est une méthode d'IVG efficace si l'on se base sur le taux de grossesses évolutives après traitement, qui est le meilleur critère pour évaluer l'efficacité d'une méthode d'avortement selon l'HAS⁸.

Cependant, le taux d'efficacité global, jugé par le taux d'avortements complets sans procédure chirurgicale complémentaire, est inférieur au taux d'efficacité jugé acceptable selon les critères de l'OMS et aux données de la littérature. Une évaluation de l'efficacité de la méthode « non protocolisée » (gestion des avortements incomplets) est probablement à l'origine d'une surestimation des échecs et d'interventions chirurgicales évitables.

Le taux de complications hémorragiques est comparable aux données de la littérature même s'il est plus important que pour des grossesses de moins de 49 JA, ce qui permet de dire que cette pratique à domicile ne fait pas courir de risque vital aux patientes sous réserve de critères d'inclusion stricts.

Enfin, la prise en charge de la douleur est certainement perfectible.

Les données de la littérature suggèrent également la faisabilité des IVG médicamenteuses à domicile entre 50 et 63 JA avec des taux d'efficacité supérieurs à celui observé dans notre étude.

Au terme de notre étude, il apparaît donc nécessaire d'améliorer le protocole utilisé au CH du Belvédère pour les IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA en

augmentant la dose de misoprostol, en améliorant la prise en charge de la douleur et en uniformisant la prise en charge des avortements incomplets.

Après une évaluation par une étude intermédiaire au sein de l'établissement, une extension « en ville » du protocole devrait être envisageable en proposant toutefois des critères d'inclusion des patientes stricts en ce qui concerne la distance par rapport au centre d'orthogénie, le niveau socio-économique et le degré de compréhension de la méthode et des éventuelles complications par la patiente.

La mise en place d'un réseau régional, comme cela existe déjà dans d'autres régions (REVHO, Réseau Entre la Ville et l'Hôpital pour l'Orthogénie en Ile-de-France ; REIV, Réseau Interruption Volontaire de grossesse et contraception en Midi-Pyrénées), permettrait de diffuser la méthode auprès des médecins de villes, d'assurer la formation continue et surtout d'évaluer l'efficacité et la sécurité du protocole grâce à l'informatisation des fiches de liaison, dans un souci de faciliter l'accès à l'IVG avec une approche qualitative de la prise en charge des patientes comme cela a été souligné dans le projet FRIDA (projet pour Favoriser la Réduction des Inégalités d'Accès À l'avortement) en Ile-de-France mis en place par l'Agence Régional de Santé.

Pour des questions de responsabilité, il serait souhaitable que les autorités de santé (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et HAS) valide le protocole de prise en charge des IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA et proposent une modification du cadre légal pour la réalisation des IVG médicamenteuses en ville.

Toutefois, quelque soit l'évolution des protocoles dans les années à venir, la méthode médicamenteuse tout comme le lieu de réalisation de l'IVG doivent rester le choix de la patiente et ne doivent pas lui être imposés pour des raisons logistiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

¹ Loi n°75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de grossesse. JORF. 1975 Jan 18 : 739.

² Ulmann A. The development of mifépristone : A pharmaceutical drama in three acts. J Am Med Womens Assoc. 2000 ; 55 (3 suppl) : S117-20.

³ Mifégyne 200 mg, comprimé. Autorisation de mise sur le marché numéro 365 134-7. Résumé des caractéristiques du produit (RCP). 28/12/1988.

⁴ Khan JG, Becker BJ, Maclsa L *et al.* The efficacy of medical abortion : a meta-analysis. Contraception. 2000 Jan ; 61 (1) : 29-40.

⁵ Schaff EA. Mifépristone : ten years later. Contraception. 2010 Jan ; 81 (1) : 1-7.

⁶ Loi n°2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception. JORF. 2001 Jul 7 ; 156 (texte 1) : 10823.

⁷ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise ne charge de l'interruption volontaire de grossesse jusqu'à 14 semaines. 2001 Mar ; Argumentaire : 1-83.

⁸ Haute autorité de santé. Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. 2010 Déc ; Argumentaire : 1-58.

⁹ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mifégyne 200 mg, comprimé. Rapport public d'évaluation. 2007 Sep : 1-6.

¹⁰ Vilain A, Mouquet MC. Les interruptions volontaires de grossesses en 2012. Etudes et résultats. 2014 Juin ; 884 : 1-6.

¹¹ Vilain A. Les interruptions volontaires de grossesses en 2007. Etudes et résultats. 2009 Déc ; 713 : 1-6.

¹² Vilain A. Les établissements et professionnels réalisant des IVG. Etudes et résultats. 2009 Déc ; 712 : 1-6.

¹³ Svendsen PF, Rorbye C, Vejborg T, Nilas L. Comparison of gemeprost and vaginal misoprostol in first trimester mifepristone induced abortion. Contraception. 2005 Jul ; 72 (1) : 28-32.

¹⁴ Honkonen H, Piaggio G, Von Hertzen H *et al.* WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifépristone for early medical abortion. II : side effects and women's perceptions. Brit J Obstet Gynaec. 2004 ; 111 : 715-25.

¹⁵ Von Hertzen H, Huong NT, Piaggio G *et al.* Misoprostol dose and route after mifepristone for early medical abortion : a randomised controlled noninferiority trial. BJOG. 2010 ; 117(10) : 1186-96.

¹⁶ NORDIC PHARMA. Etude aMaYa : étude épidémiologique portant sur les modalités d'administration des thérapeutiques utilisées dans les IVG médicamenteuse en pratique courante dans les centres d'orthogénie. Rapport non publié.

¹⁷ Faucher P, Hassoun D. 1 - Mécanismes d'action des médicaments. In : Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse. 2ème éd. Paris : Editions De Boeck/Estem ; 2011 Oct : 1-8.

¹⁸ Guiochon-Mantel A. Antiprogestatifs : mécanisme d'action. Reprod Hum Horm 1999 ; 12 (3) : 248-53.

¹⁹ Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GMM. Factors affecting the outcome of early medical abortion : a review of 4132 consecutive cases. BJOG. 2002 Nov ; 109 (11) : 1281-9.

²⁰ Ashok PW, Peney GC, Flett GMM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion : a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod.* 1998 ; 13 (10) : 2962-5.

²¹ Haute autorité de santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013 Avr ; Etat des lieux : 1-92.

²² Provansal M, Mimari R, Gregoire B, Agostini A, Thitton X, Gamberre M. Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse à domicile et à l'hôpital : étude d'efficacité et d'acceptabilité. *Gynécol Obstet Ferti.* 2009 ; 37 (11-12) : 850-6.

²³ Gaudu S, Crostc M, Esterlec L. Results of a 4-year study on 15 447 medical abortions provided by privately practicing general practitioners and gynecologists in France. *Contraception.* 2013 Jan : 87 (1) ; 45-50.

²⁴ Organisation mondiale de la Santé. L'avortement médicamenteux : questions cliniques les plus fréquentes. Conclusions d'une conférence de consensus sur l'avortement par méthodes médicales au début du premier trimestre de grossesse. 2004 ; Bellagio, Italie : 1-35.

²⁵ Cameron ST, Glasier A, Dewart H, Johnstone A, Burnside A. Telephone follow-up and self performed urine pregnancy testing after early medical abortion : a service evaluation. *Contraception.* 2012 Jul ; 86 (1) : 67-73.

²⁶ Vilain A. Les femmes ayant recours à l'IVG : diversité des profils des femmes et des modalités de prise en charge. *Revue Française des Affaires Sociales.* 2011 ; 1 : 117-48.

²⁷ Raymond EG, Shannon C, Weaver MA, Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol : a systematic review. *Contraception.* 2013 Jan ; 87 (1) : 26-37.

-
- ²⁸ Middleton T, Schaff E, Fielding SL *et al.* Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. *Contraception*. 2005 Nov ; 72 (5) : 328-32.
- ²⁹ Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD *et al.* Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 Dec ; 112 (6) : 1303-10.
- ³⁰ Raghavan S, Comendant R, Digol I *et al.* Comparison of 400 mcg buccal and 400 mcg sublingual misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' LMP : a randomized controlled trial. *Contraception*. 2010 Dec ; 82 (6) : 513-9.
- ³¹ Chong E, Tsereteli T, Nguyen NN, Winikoff B. A randomized controlled trial of different buccal misoprostol doses in mifepristone medical abortion. *Contraception*. 2012 Sep ; 86 (3) : 251-6.
- ³² Chai J, Wong CY, Ho PC. A randomized clinical trial comparing the short-term side effects of sublingual and buccal routes of misoprostol administration for medical abortions up to 63 days' gestation. *Contraception*. 2013 Apr ; 87 (4) : 480-5.
- ³³ Winikoff B, Dzuba IG, Chong E *et al.* Extending outpatient medical abortion services through 70 days of gestational age. *Obstet Gynecol*. 2012 ; 120 :1070-6.
- ³⁴ Gallo MF, Cahill S, Castleman L, Mitchell EM. A systematic review of more than one dose of misoprostol after mifepristone for abortion up to 10 weeks of gestation. *Contraception*. 2006 Jul ; 74 (1) : 36-41.
- ³⁵ Coyaji K, Krishna U, Ambardekar S *et al.* Are two doses of misoprostol after mifepristone for early abortion better than one ? *BJOG*. 2007 Mar ; 114 (3) : 271-8.
- ³⁶ Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 ; 11 : CD002855.

-
- ³⁷ Aubeny E, Peyron R, Turpin CL *et al*. Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1995 ; 40 (Suppl 2) : S85-91.
- ³⁸ Spitz IM, Bardin W, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the united states. *New Engl J Med*. 1998 Apr ; 338 (18) : 1241-7
- ³⁹ Sitruk-Ware R. Mifépristone and misoprostol sequential regimen side effects, complications and safety. *Contraception*. 2006 Jul ; 74 (1) : 48-55.
- ⁴⁰ Acharya G, Haugen M, Brathen A, Nilsen I, Maltau JM. Role of routine ultrasonography in monitoring the outcome of medical abortion in a clinical setting. *Acta Obstet Gyn Scan*. 2004 ; 83 (4) : 390-394
- ⁴¹ Cowett AA, Cohen LS, Lichtenberg ES, Stika CS. Ultrasound evaluation of the endometrium after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 May ; 103 (5) : 871-5.
- ⁴² Fiala C, Safar P, Bydgeman M, Gemzell-Danielson K. Verifying the effectiveness of medical abortion : ultrasound versus hCG testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 ; 109 (2) : 190-5.
- ⁴³ Wiebe ER. Pain control in medical abortion. *Int J Gynecol Obstet*. 2001 Sep ; 74 (3) : 275-80.
- ⁴⁴ De Noanna LJ, Westhoff CA, Fielding S, Schaff E. Timing of pain and bleeding after mifepristone-induced abortion. *Contraception*. 2000 Dec ; 62 (6) : 305-9.
- ⁴⁵ Livshits A, Machtinger R, Ben David L, Spira M, Moshe-Zahav A, Seidman DS. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion : a double-blind randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2009 May ; 91 (5) :1877-80.

⁴⁶ Suhonen S, Tikka M, Kivinen S, Kauppila T. Pain during medical abortion : predicting factors from gynecologic history and medical staff evaluation of severity. *Contraception*. 2011 Apr ; 83 (4) : 357-61.

⁴⁷ Nguyen F. L'interruption volontaire de grossesse en ville: spécificités et difficultés rencontrées dans la pratique de ville dans le cadre de l'IVG par méthode médicamenteuse [Thèse de Doctorat d'Université, Médecine générale]. Paris : Université Paris 13 Faculté de Médecine ; 2011.

⁴⁸ Fiala C, Winikoff B, Helström L, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Acceptability of home-use of misoprosotol in medical abortion. *Contraception*. 2004 Nov ; 70 (5) : 387-92.

⁴⁹ Schaff EA, Stadalius LS, Eisinger SH, Franks P. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU486) for abortion. *J Fam Pract*. 1997 Apr; 44 (4) : 353-60.

⁵⁰ Ngo TD, Park MH, Shakura H, Freea C. Comparative effectiveness, safety and acceptability of medical abortion at home and in a clinic: a systematic review. *B World Health Organ*. 2011; 89 :360-70

⁵¹ Kallner HK, Fiala C, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Home self-administration of vaginal misoprostol for medical abortion at 50–63 days compared with gestation of below 50 days. *Human Reprod*. 2010 ; 25 (5) : 1153-57.

⁵² Bracken H, Dabash R, Tsertsvadza G. A two-pill sublingual misoprostol outpatient regimen following mifépristone for medical abortion through 70 days' LMP : a prospective comparative open-label trial. *Contraception*. 2014 Mar ; 89 (3) : 181-6.

⁵³ Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration : women's preferences and acceptability of treatment. *Brit Med J*. 1993 Sep 18 ; 307 (6906) : 714-7.

⁵⁴ Moreau C, Trussell J, Desfreres J, Bajos N. Medical versus surgical abortion : the importance of women's choice. *Contraception*. 2011 Sep; 84 (3): 224-9.

⁵⁵ Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011. *JORF*. 2011 Déc 30 ; 0302 : 22667.

⁵⁶ Tang J, Kapp N, Dragoman M, De Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 ; 121 : 186-9.

⁵⁷ Faundes A. The combination of mifepristone and misoprostol for the termination of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 ; 115 : 1-4.

⁵⁸ Beucher G, Dolley P, Carles G, Salaun F, Asselin I, Dreyfus M. Misoprostol : utilisation hors AMM au premier trimestre de la grossesse (fausses couches spontanées, interruptions médicales et volontaires de grossesse). *J Gynecol Obst Bio R*. 2014 Fév ; 43 (2) : 123-45.

⁵⁹ Clark W, Shannon C, Winikoff B. Misoprostol as a single agent for medical termination of pregnancy. (page consultée le 23/08/2014). UpToDate – Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care, [en ligne].www.uptodate.com.

Annexe 1 : Formulaire de consentement.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (A REMPLIR ET A CONSERVER PAR LE MEDECIN)

Docteur,

- ♦ Je soussignée, vous confirme que j'ai décidé d'interrompre ma grossesse ainsi que la loi m'y autorise.
- ♦ Je sais que cette interruption peut se faire par la méthode médicamenteuse ou par la méthode chirurgicale. J'ai choisi la méthode médicamenteuse d'interruption de grossesse.
- ♦ J'accepte que vous m'administriez MIFEGYNE® (mifépristone) 200 mg comprimés.
- ♦ Je reconnais avoir pris connaissance du document d'information qui m'a été remis.
- ♦ J'atteste que les contre-indications de cette méthode m'ont été expliquées.
- ♦ Les coordonnées - adresse précise et numéro de téléphone du service concerné de l'établissement de santé signataire de la convention - m'ont bien été indiquées par écrit.
- ♦ J'ai compris :
 - que la prise de **1 comprimés de MIFEGYNE®**, au cabinet du médecin et en sa présence, doit être obligatoirement suivie, 36 à 48 heures plus tard, de l'administration d'une prostaglandine, le misoprostol,
 - que la prise des **deux comprimés de misoprostol** doit obligatoirement se faire au cabinet du médecin et en sa présence,
 - que **la visite de contrôle**, au cabinet du médecin, **14 jours au minimum à 21 jours au maximum**, après la prise de MIFEGYNE®, **est indispensable et obligatoire.**
- ♦ Je sais que cette méthode n'est pas efficace à 100 %, de sorte que, en cas d'échec, l'interruption de grossesse ne pourra être obtenue que par des moyens chirurgicaux à l'établissement de santé dont les coordonnées m'ont été données.
- ♦ Je suis avertie que je ne dois pas prendre ce traitement si je ne suis pas sûre de vouloir interrompre ma grossesse.
- ♦ J'ai compris que si je décidais, en cas d'échec, de mener ma grossesse à terme, je dois en parler à mon médecin afin de bénéficier d'une surveillance prénatale avec échographies répétées, car **aucune garantie ne peut être donnée sur l'absence totale de risque pour l'enfant à naître.**

Nom de la patiente :

A

le

Lieu, date et signature précédée de la mention "lu et approuvé"

1 comprimés à 200 mg de MIFEGYNE® ont été pris en ma présence le _____

Etablissement de santé de référence - Numéro de téléphone :

adresse :

Cachet et signature du médecin

Annexe 2 : Fiche d'évaluation après mise en place du protocole « douleur et misoprostol ».

		<i>Etiquette patiente</i>	
PRISE EN CHARGE			
<input type="checkbox"/> Protocole RU 486 IVG Médicamenteuse	<input type="checkbox"/> Protocole Fausse-Couche spontanée Médicamenteux		
ADMISSION			
DATE : ___ / ___ / _____	Heure : ___ h ___	IDE : _____	
EVALUATION DES EFFETS INDESIRABLES AVANT L'HOSPITALISATION			
Douleurs :	oui - non	Si oui → EVA = _____	
Prise d'antalgiques :	oui - non	Si oui → Nom : _____ Dose : _____	
Nausées :	oui - non		
Vomissements :	oui - non		
Saignements utérins :	importants - modérés + aucun		
Hyperthermie :	oui - non		
EXPULSION	oui - non	confirmée par IDE (nom) : _____	
Heure expulsion : ___ h ___			
SORTIE			
Heure : ___ h ___	Accompagnée :	oui - non	
Validée par : Interne - Médecin Nom : _____			
Traitement éventuel prescrit : (double de l'ordonnance inséré dans le mini-dossier)			
Contraception prescrite	oui - non	_____	
RENDEZ-VOUS			
Gynécologue le : ___ / ___ / _____		Echographique le : ___ / ___ / _____	
COURRIER DE SORTIE par :			
(Double dans dossier « prise en charge »)			

Annexe 3 : Fiche d'évaluation avant mise en place du protocole « douleur et misoprostol ».

CENTRE HOSPITALIER DU BELVEDERE

FICHE D'ÉVALUATION DE LA PRESCRIPTION DU RU 486 DANS L'IVG

Prénom et Nom de la patiente :

Date 6/4/08

		HEURE D'ADMINISTRATION DU CYTOTEC	POSOLOGIE
PER OS	1 ^{ÈRE} DOSE	13h45	2cp
	2 ^{ÈME} DOSE	15h45	2cp

TOLÉRANCE :

- AVANT L'HOSPITALISATION ET DEPUIS LA PRISE DU RU :

Nauséesoui non

Vomissementsoui non

Douleurs abdominalesoui non

Saignements utérinsimportants modérés aucun

- PENDANT L'HOSPITALISATION :

Nauséesoui non

Vomissementsoui non

Diarrhéesoui non

Douleurs abdominalesoui non → antalgie

Saignements utérinsimportants modérés aucun

Vertigesoui non

Céphaléesoui non

Bouffées de chaleuroui non

Frilositéoui non

Expulsion confirmée par l'infirmière

Pas d'expulsion authentifiée par l'infirmière

Rendez-vous de gynécologie Post-RU le : 21/4/08

Rendez-vous échographie Post-RU le :

Commentaires : conseils d'usage damis-
.....
.....

Contraception prescrite : oui non Marque: Dailly

Date : 6/4/08

Nom et signature de l'évaluateur :

Annexe 4 : Protocole « Douleur et misoprostol »

	Douleur et misoprostol	MO-305
		Version 003
		Page 1 sur 2

Attention ! Seules les informations contenues dans le système informatique sont mises à jour. Tout document imprimé peut être périmé.

Patientes concernées

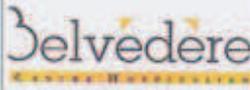
1. toutes les patientes incluses dans un protocole d'IVG médicamenteuse par RU 486
2. toutes les patientes ayant fait une fausse couche précoce bénéficiant d'un protocole misoprostol «cytotec®»
3. toute patiente ayant une IVG bénéficiant d'un protocole de traitement par misoprostol y compris > 12SA (Cf. chapitre réservé en fin de document).

Méthodes à mettre en œuvre en parallèle :

- la mesure de l'intensité douloureuse doit être systématique avant, après et tout du long de la prise en charge de la patiente
- cette mesure doit être réalisée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA)
- elle doit être notifiée dans le dossier, et permet de suivre l'efficacité du traitement, et doit faire partie des éléments essentiels autorisant la sortie de la patiente si elle est < 3.

Protocole antalgiques

1. **IBUPROFENE 200 mg 2 cp x3 jour** à donner dès la prise du premier cp de Cytotec®, puis poursuivre 2 cps X 3 par jour maximum, à prendre pendant 48 heures maximum, et ce jusqu'à l'expulsion.
 - a. *Les contre indications suivantes sont à rechercher auprès de la patiente systématiquement*
 - i. Trouble hémorragique constitutif ou iatrogène (traitement médicamenteux)
 - ii. Intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (allergies, intolérance digestive)
 - iii. Ulcère gastroduodénal, HTA, problèmes rénaux
 - b. *En cas de CI potentielle, prendre avis auprès d'un médecin, interne et/ou médecin sénior)*
 - c. *Si une aspiration est programmée, le délai entre une aspiration et la dernière prise de Turbiprostène doit être de 8 heures environ (afin de limiter le risque hémorragique).*
 2. **IXPRIM^{®1} (37,5 mg tramadol, paracétamol 325 mg):**
 - a. A prendre dès le début des douleurs, 1 gélule, renouvelable 1 heure après si la première prise est insuffisante, en respectant un maximum de 8 gélules par jour (300 mg de tramadol, 2,6g de paracétamol par jour), soit à un rythme de toutes les 6 heures maximum.
 - b. *Informez les patientes, que le tramadol, peut perturber légèrement la conduite automobile.*
 - c. *L'association à d'autres traitements anxiolytiques ou potentiellement sédatifs doit être prudente.*
- En association, en cas de nausées ou de vomissements : Métopimazine (VOGALENE^{®2})
- a. Deux formes galéniques, en fonction de la préférence éventuelle de la patiente
 - b. SUPPO 5 mg : 1suppo 3 fois par jour (max : 6 suppo par jour)
 - c. Comprimés : 2 à 4 comprimés par jour.
 - d. Prévenir les patientes que le VOGALENE^{®2} associé à l'IXPRIM^{®2}, peut avoir un léger effet sédatif (informer, prudence en cas de conduite automobile).

	Douleur et misoprostol	MO-305
		Version 003
		Page 2 sur 2

Attention ! Seules les informations contenues dans le système informatique sont mises à jour. Tout document imprimé peut être périmé.

En cas

- a) d'inefficacité de ces deux derniers traitements,
- b) et/ou de posologie maximum atteinte
- c) et/ou de mauvaise tolérance de l'IXPRIM

Donner ACUPAN 20 mg per os sur un sucre en dehors des contre-indications :

Epilepsie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale connue, glaucome à angle fermé, tachycardie par hyperexcitabilité.

Particularités des fausses couches de plus de 12 SA d'âge biométrique et des IVG de 12 à 14 SA

L'ibuprofène possède un effet d'inhibiteur de la cyclooxygénase, identique à celui de l'aspirine (hormis qu'il est rapidement réversible en quelques heures), responsable de troubles l'agrégation plaquettaire.

Il semble raisonnable de ne pas donner d'ibuprofène aux patientes venant pour IVG > 12SA (se reporter au protocole PRO-042 : Prise en charge des IVG de 12 à 14 SA), ainsi que pour les fausses couches de terme biométrique > 12SA.

Dans ce cas, le schéma thérapeutique ne comprend que de l' *IXPRIM^{®1}* (37,5 mg tramadol, paracétamol 325 mg), et complété (rapidement si besoin, dans l'heure qui suit) par ACUPAN (néfopam 20 mg) sur un sucre, maximum toutes les 6 heures en l'absence de CI classique.

En cas d'échec de ces thérapeutiques, prévenir MAR de garde.

¹ : Ce produit est un exemple de forme commerciale disponible. Le choix est arrêté annuellement par le COMEDIMS.

Responsabilités	Noms / fonctions	Signé le :
Rédaction	Samuel LEROY (Chef de Service - Pôle Médical\Anesthésie-réanimation)	12/05/2010 08:05:31
Validation du fond	Roland CAPRON (Pharmacien)	12/05/2010 08:29:52
Validation de la forme	Estelle PASQUIER (Qualificienne)	12/05/2010 12:13:33

RESUME

Introduction : En France l'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse est autorisée « en ville » depuis 2004 jusqu'à 49 JA.

En 2008, une modification d'AMM a autorisé la méthode médicamenteuse jusqu'à 63 JA mais uniquement dans le cadre d'une hospitalisation.

Nous avons étudié la possibilité de réaliser les IVG médicamenteuses en ville entre 50 et 63 JA en terme d'efficacité, de sûreté et d'acceptabilité pour les femmes à partir d'une évaluation du protocole utilisé au Centre Hospitalier (CH) du Belvédère.

Matériel et méthode : Nous avons étudié de façon rétrospective toutes les IVG médicamenteuses entre 50 et 63 JA réalisées entre 2007 et 2011.

Le protocole utilisé associait 200 mg de mifépristone et 36 à 48 heures plus tard, 400 µg de misoprostol par voie intra-jugale renouvelés au bout de 2 heures en l'absence d'expulsion.

Résultats : Le taux d'avortements complets était de 90%, le taux de grossesses évolutives de 1,5% et le taux de complications hémorragiques de 2,5%, survenues en dehors de l'établissement dans 6 cas sur 15. Les principaux effets secondaires étaient la douleur (modérée à intense dans 44,8% des cas) et les nausées (65%).

Conclusion : Notre étude a permis de mettre en évidence l'efficacité du protocole jugé sur le taux de grossesses évolutives après traitement mais le taux d'avortements complets est inférieur à 95% et doit être amélioré tout comme la prise en charge de la douleur.

Au terme de notre étude et en se basant sur les données de la littérature, la réalisation des IVG médicamenteuses en ville entre 50 et 63 JA semble envisageable dans le cadre d'un réseau ville/hôpital qui permettrait une évaluation des pratiques.

Mots-clés : Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse ; efficacité ; sûreté ; acceptabilité ; à domicile.