



**HAL**  
open science

# État des lieux de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse au CHU d'Amiens : à propos de 812 patientes

Agathe Fagart

► **To cite this version:**

Agathe Fagart. État des lieux de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse au CHU d'Amiens : à propos de 812 patientes. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01225343

**HAL Id: dumas-01225343**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01225343>**

Submitted on 6 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ETAT DES LIEUX DE L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE  
GROSSESSE MEDICAMENTEUSE AU CHU D'AMIENS : A  
PROPOS DE 812 PATIENTES

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine  
Spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2015

Par

Agathe FAGART

Président du Jury : Monsieur le Professeur Philippe MERVIEL

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK  
Monsieur le Professeur Jean GONDRY  
Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Odile GAGNEUR



**Monsieur le Professeur Philippe MERVIEL**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Gynécologie-Obstétrique, Médecine de la Reproduction  
Chef du Pôle « Femme – Couple – Enfant »*

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères. Je vous remercie également pour votre écoute, votre disponibilité, pour la formation dispensée et surtout pour toutes ces charmantes heures passées au bloc opératoire à vos côtés. J'ai adoré travailler avec vous. Soyez assuré de mon plus grand respect.



**Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Pharmacologie fondamentale clinique*

*Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens*

*Responsable du service de pharmacologie clinique*

*Pôle Biologie, Pharmacie et Santé des populations*

*Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements. Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre présence. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.



**Monsieur le Professeur Jean GONDRY**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Gynécologie-Obstétrique*

*Chef du service de Gynécologie-Obstétrique-Orthogénie*

*Pôle « Femme – Couple – Enfant »*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements. Je vous remercie également pour ces cinq années de formation, particulièrement en obstétrique et en colposcopie. J'espère être digne de vos enseignements et devenir une chef de clinique exemplaire.



**Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Gynécologie-Obstétrique*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements. Je vous remercie également pour l'encadrement et la formation que vous m'avez dispensés au cours de la fin de mon cursus. Soyez assuré de mon plus profond respect.



**Madame le Docteur Odile GAGNEUR**

*Praticien Hospitalier*

*Gynécologie-Obstétrique*

Plus que ma directrice de thèse, vous êtes un modèle depuis le début de mon internat. Je vous remercie pour votre disponibilité au cours de cette thèse, mais aussi pendant tout mon cursus. Merci pour la formation que vous m'avez dispensée tant sur le plan théorique que pratique. Je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler avec vous. Veuillez trouver à travers cette thèse, tout mon respect et ma gratitude.



## Remerciements

A mes parents, pour leur amour et leur soutien inconditionnels. Maman, pour toutes ces attentions, de la plus enfantine (coup de fil matinal chaque journée d'exam « debout les gars réveillez vous, il va falloir en mettre un coup») à la plus cinglée (AR Maroeuil-Lille pour un cours d'anatomie oublié). Papa, parce que je sais que je peux toujours compter sur toi. Je vous aime.

A mes amours de frangin et frangines Charlotte, Lou, Manon et Nicolas. Pour tous ces jeux, ces disputes, ces vacances, ces colocations, ces échanges de fringues/manteaux/chaussures, ces rires, ces pleurs, ces secrets, cette super enfance et ce début de vie d'adulte.

A mémé Mauricette et mémé Gisèle. Merci pour la reconnaissance que vous portez à mon travail. Merci pour ces étés à la ferme et au château d'eau.

A Pierre, parce que la vie avec toi est si jolie. Parce que tu as su nous dompter depuis toutes ces années : mon stress, mon sale caractère, mes crises et moi. Parce que tu es le meilleur p'tit copain du monde. Parce que tu es mon bébilove.

A ma belle famille, et particulièrement à Chantal (pour les corrections mais aussi pour tout le reste).

A mes colocs, pour ces instants de vie de folie,

A Mathilde, mon mushu, ma meilleure amie. Merci pour les mots doux sur l'oreiller, la culotte multi-échangée, les p'tites cuillères calin, les soupes chinoises, les kiens de traineau et tout l'amour et l'amitié que tu m'apportes,

A Julia, ma pule, parce que tu es un vrai rayon de soleil et que tu rends toutes les situations positives, parce que malgré la distance, nous sommes toujours aussi proches. Merci aussi pour les tomates farcies et le poulet curry coco,

A Virginie, ma coloc, parce que tu m'as laissée le grand lit à Creil, parce que tu es si how much et son contraire à la fois, parce que tu es toujours à mon écoute et que tu es une personne adorable,

A Catherine, ma tepiu, parce que tu es complètement ouf, pour les cordons bleu devant malcolm à 5h du mat avant d'aller en stage et que nous sommes amies depuis 10 ans (moi, j'ai compté),

A Xiaoli, pour ta gentillesse, tes beaux cheveux noirs (et blancs) et parce que tu es chinoise,

A Sophie et Laurène, parce que le Spritz et les « imprim écran » sont devenus une tradition,

A Julie, mon bigorneau, pour ta douceur,

A Noémie, ma tepo et ma première amie à la fac,

A Françoise, pour ton sourire,

A Kaoutare, pour ton grain de folie,

A Florie, parce que tu es si holly chic,

A Rom, Reda chéri et FB, parce que vous êtes une belle bande de potes.

A mes cointernes, mais particulièrement à Maj, ma jumelle diabolique, parce que tu es une personne abidbolistiquement fantastique. A Pauline, parce que tu es l'amie et la cointerne idéale. A Antonin, mon compagnon de toujours, pour toujours. A Toto parce que tu es un incroyable binôme. A Foulzy parce qu'on a fait les meilleures blagues ensemble,

A mon bitch gang : Bébert, Glu, Maj, Patchou,  
Aux Anna, Ilenk' et Jag  
Aux Cécile, Céc'boule et ma p'tite 90

A tous les médecins qui m'ont encadrée mais particulièrement à Albine parce que tu es une chef et une amie en or (malgré ton cœur de pierre), Pierrick parce que tu es une grosse brute douce, Elodie parce que tu fais ressortir de chaque interne le meilleur de lui-même, Sophie parce que tu es aussi exigeante que brillante, Amélie parce que tu es super cool.  
A Maria, Gauthier, Basma, Julie, Mélyne, Abdou, Mr Ainseba, et Mr Damery.

Aux sages femmes creilloises, beauvaisiennes et amiénoises, particulièrement au duo infernal Goïs/quiche, aux douces Julie M et Delphine O, au gang Watel/Dewer/Janus/Legrand, aux Elodies et Aurore, à Alfy, aux Gresos, à Charlotte, à Julie P et Claire V, à Caro A.

Aux infirmières et IBODE, particulièrement à MHT.

Aux aides soignantes, particulièrement à Chloé.

# SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	16
2. MATERIEL ET METHODES .....	18
2.1 Matériel .....	18
2.2 Déroulement de la procédure .....	18
2.2.1. Première consultation : prise de la mifepristone .....	
2.2.2. Deuxième consultation : prise de la misoprostol.....	
2.2.3. Troisième consultation : visite de contrôle.....	
3. RESULTATS .....	23
3.1 Caractéristiques des patientes.....	24
3.2 Déroulement de l'IVG.....	26
3.2.1. Terme.....	
3.2.2. Prise de la mifepristone .....	
3.2.3. Prise de la misoprostol .....	
3.2.4. Consultation de contrôle.....	
3.3 Efficacité .....	30
3.3.1. Interprétation de l'échographie.....	
3.3.2. Facteurs de risque d'échec.....	
3.4 Complications.....	34
4. DISCUSSION .....	38
4.1 Efficacité .....	38
4.1.1. Recommandations .....	
4.1.2. Revue de la littérature : posologie et voie d'administration.....	
4.2 Evaluation de l'efficacité.....	41
4.2.1. Interprétation échographique.....	
4.2.2. Choix du délai de la consultation de contrôle .....	
4.3 Prise en charge des rétentions partielles.....	44
4.4 Facteurs de risque d'échec .....	45
4.5 Complications.....	46
4.6 Lieu de l'IVG .....	49
5. CONCLUSION .....	51
ANNEXES .....	52
BIBLIOGRAPHIE .....	58

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DIU : Dispositif intra-utérin

FCS : Fausse couche spontanée

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

GEU : Grossesse extra-utérine

HAS : Haute Autorité de Santé

HCG : Hormone gonadotrophique chorionique

IMC : Indice de masse corporelle

IVG : Interruption volontaire de grossesse

MAV : Malformation artério-veineuse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCE : Rétention complète avec grossesse évolutive

RCNE : Rétention complète avec grossesse non évolutive

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RP : Rétention partielle

SA : Semaine d'aménorrhée

UniHA : Union des Hôpitaux pour les Achats

VU : Vacuité utérine

## 1. INTRODUCTION

L'interruption volontaire de grossesse (IVG) est autorisée en France depuis la loi Veil du 17 juillet 1975. L'IVG médicamenteuse a d'abord été autorisée en France en 1988, puis en Chine, en Angleterre (1991), en Suède (1992) et progressivement dans les autres pays européens et aux Etats-Unis en 2000 (Annexe 1).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), chaque année dans le monde, cinquante millions d'avortements volontaires sont réalisés. L'IVG représente donc un problème majeur de santé publique.

En France, une grossesse sur trois serait non désirée. Le taux d'IVG semble stable depuis 2006 avec 219 200 IVG en 2012 (1).

Le taux de recours est de 14,5 IVG pour 1 000 femmes avec un âge moyen de 27,5 ans. La proportion d'IVG est maximale aux âges extrêmes de fécondité (2) (Annexe 2).

De nos jours, l'IVG médicamenteuse représente 57% du total des IVG, contre 36% en 2002 et 16% en 1990 (1). Elle est réalisable sans hospitalisation systématique depuis 2001. Elle présente l'avantage d'éviter l'anesthésie et l'intervention chirurgicale. Dans notre centre, environ 1 200 IVG ont été réalisées en 2014, dont 75% selon la méthode médicamenteuse.

L'IVG médicamenteuse consiste le plus couramment à l'association de mifepristone à une prostaglandine.

La mifepristone appartient à la famille des 19-norstéroïdes. Cette molécule appelée également RU486 pour 486<sup>ème</sup> molécule du laboratoire Roussel-Uclaf a été découverte en 1980. Elle possède une forte affinité pour les récepteurs de la progestérone et inhibe l'action de la progestérone. Elle présente une affinité cinq fois plus forte que celle-ci. Ses effets biologiques en cours de grossesse sont la nécrose périovulaire de la déciduale sans atteinte directe du trophoblaste, provoquant un décollement du sac gestationnel. Ce dernier phénomène permet la libération locale de prostaglandines, avec pour conséquence un effet de maturation cervicale. Pour finir, elle sensibilise le myomètre à l'action des prostaglandines, augmente le tonus de base du muscle utérin et donc favorise l'apparition de contractions et l'expulsion.

Les deux principales prostaglandines utilisées sont des analogues de synthèse de la prostaglandine de synthèse E1 : le géméprost et le misoprostol. Elles agissent sur les fibres musculaires lisses. Elles ont une action sur l'appareil cardiovasculaire, bronchique, digestif,

rénal, génital. Ces différentes actions expliquent la possibilité de nombreux effets indésirables. Au niveau génital, leur action porte sur le myomètre où elles provoquent des contractions fortes et douloureuses qui tendent à l'expulsion du contenu utérin.

Le misoprostol a été développé en 1973 dans le cadre de la prévention et du traitement de l'ulcère gastrique. Il est bien toléré, peu coûteux et efficace. Le misoprostol a été inclus par l'OMS sur la liste des médicaments essentiels de la femme en 2005.

Le géméprost, est la seule prostaglandine bénéficiant de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de l'IVG médicamenteuse au delà de 7 semaines d'aménorrhée (SA). Cette molécule présente l'inconvénient d'une conservation au froid, d'un coût plus élevé, mais d'une meilleure efficacité.

De nombreuses études ont évalué différents protocoles pour la réalisation des IVG. Les taux d'efficacité varient entre 85 et 98%. Cependant, les critères d'efficacité ne sont pas toujours définis de manière identique (3).

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations en 2010 sur la pratique de l'IVG médicamenteuse (Annexe 3).

L'HAS définit l'efficacité de celle-ci selon deux critères : le taux de succès, le succès étant défini comme l'obtention d'un avortement complet n'ayant pas nécessité d'intervention chirurgicale ; et le taux de grossesses évolutives ou persistantes. Les échecs de la méthode comprennent donc les grossesses évolutives, les grossesses incomplètement expulsées nécessitant un traitement chirurgical, les gestes endo-utérins à visée hémostatique.

L'HAS recommande un protocole médicamenteux défini selon le terme de la grossesse. Le protocole au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens est cependant différent.

L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'efficacité du protocole associant la prise de 200 mg de mifepristone à la prise de 400 à 800 µg de misoprostol par voie orale. Le critère de jugement principal était le succès de l'IVG selon la définition de l'HAS.

Les objectifs secondaires étaient la recherche de facteurs de risque d'échec, l'analyse de l'échographie comme outil de surveillance ainsi que la survenue de complications.

## 2. MATERIEL ET METHODES

### 2.1. Matériel

Cette étude, rétrospective, monocentrique, s'est déroulée au CHU d'Amiens, au sein du centre de planification familiale et du centre d'orthogénie. Les données ont été recueillies pour la période du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 28 février 2015, incluant 1056 patientes.

Les critères d'inclusion étaient les patientes demandeuses d'une IVG médicamenteuse, dont la grossesse ne dépassait pas le terme de 9 SA soit 63 jours.

Les critères d'exclusion étaient les patientes dont la grossesse était non évolutive ou ectopique, les patientes présentant une contre-indication à la prise de mifepristone (allergie connue à la substance active ou à l'un de ses excipients, porphyrie héréditaire, insuffisance surrénale chronique, asthme sévère non contrôlé) ou à la prise de misoprostol (allergie connue à la substance active ou à l'un de ses excipients).

### 2.2. Déroulement de la procédure

Les centres de planification familiale et d'orthogénie se situent au sein du CHU d'Amiens.

L'équipe du centre de planification familiale, médicale et paramédicale regroupe : trois médecins (deux gynécologues et un médecin généraliste) ainsi que des internes de gynécologie obstétrique, une cadre de santé, une psychologue, une conseillère conjugale, une infirmière et deux adjoints administratifs.

Le centre d'orthogénie réunit : un médecin, des internes de gynécologie obstétrique, une infirmière et une aide soignante.

Les patientes ont, au préalable, bénéficié d'une consultation médicale en externe. Au cours de celle-ci, un certificat médical a été établi, attestant que la patiente était demandeuse d'interrompre la grossesse.

Une échographie pelvienne a également été réalisée permettant d'éliminer une grossesse ectopique, de dater la grossesse selon les critères échographiques (mesure de la longueur crânio-caudale) et de s'assurer de son évolutivité.

### 2.2.1. Première consultation : prise de la mifepristone

Les patientes se présentaient à la première consultation au sein du planning familial munies de ces deux documents : certificat et échographie, après un délai d'au moins 7 jours (suppression du délai de réflexion par l'Assemblée Nationale le 8 avril 2015).

Après un interrogatoire, un examen clinique et le consentement libre et éclairé des patientes, celles-ci bénéficiaient de la prise d'un comprimé de 200 mg de mifepristone.

Au cours de l'année 2014, deux molécules de mifepristone ont été utilisées. Jusqu'au 9 septembre 2014, il s'agissait de la Mifegyne ®, puis jusqu'à la fin de l'étude et par la suite de la Miffée ®.

Ce changement a été motivé par la pharmacie du CHU dans le cadre d'une décision de l'Union des Hôpitaux pour les Achats (Uni HA). L'Uni HA est un réseau coopératif d'achats groupés rassemblant 61 hôpitaux publics répartis sur le territoire national. Ce réseau permet de bénéficier des produits de santé et de médicaments à des tarifs préférentiels. Le CHU d'Amiens y adhère depuis cinq ans.

En l'absence de carte de groupe sanguin valide, un bilan biologique était réalisé. En cas de système Rhésus négatif, une injection intramusculaire de 200 µg de gammaglobulines anti-D était prescrite dans le cadre de la prévention de l'allo immunisation foeto-maternelle.

Une consultation psycho-sociale était proposée systématiquement aux femmes majeures mais restait facultative. Par contre, elle était obligatoire chez toutes les femmes mineures.

### 2.2.2. Deuxième consultation : prise du misoprostol

Deux jours après la prise de mifepristone, les patientes recevaient 400 à 800 µg de misoprostol par voie orale. Le délai s'allongeait à trois jours lorsque la mifepristone était administrée le vendredi (centre d'orthogénie fermé le week end).

La suite de l'IVG se déroulait selon deux modalités : hospitalisation ou domicile.

- Misoprostol au domicile

Les patientes pouvaient bénéficier de la suite du protocole à domicile sous différentes conditions. Celles-ci étaient : bonne observance prévisible et bonne compréhension de la patiente, distance hôpital / domicile raisonnable (durée du trajet < 1 heure), grossesse dont le

terme était inférieur à 7 SA soit 49 jours, accompagnant présent. L'âge était une contre indication relative (<18 ans).

- Misoprostol en hospitalisation

L'hospitalisation se déroulait au niveau du centre d'orthogénie. Les patientes hospitalisées bénéficiaient d'une chambre individuelle avec un lit et une salle de bain. Un accompagnant pouvait être présent au cours de l'hospitalisation.

Le protocole a été redéfini en 2010, et faisait référence aux grands centres d'orthogénie du Nord de la France (Lille, Rouen, Reims et Strasbourg). La prise orale de 400 µg de misoprostol, soit deux comprimés de 200 µg de Cytotec® était effectuée le matin à 8 heures, associée à la prise d'anti-émétiques (si besoin) et d'antalgiques.

En l'absence d'expulsion, une seconde prise de 400 µg de misoprostol était effectuée vers 10 heures soit deux heures après la première prise (hors domicile).

Le contrôle de l'expulsion était objectivé par l'infirmière ou l'aide soignante « référent » du centre d'orthogénie.

Un protocole de service était rédigé afin d'adapter la prise en charge antalgique (Annexe 4).

La fin d'hospitalisation était autorisée après expulsion, en l'absence de saignements abondants, de douleurs ou autre symptomatologie anormale. Il était nécessaire que la patiente soit accompagnée pour autoriser le retour à domicile.

En l'absence d'expulsion malgré les deux prises médicamenteuses, les patientes étaient sortantes au plus tard vers 13h30, soit après 5h30 de surveillance.

La sortie était validée par le médecin ou par les internes. Des consignes d'usage, ainsi que les motifs de consultation d'urgence étaient donnés. La contraception était débutée le soir même ou le lendemain matin. Le rendez-vous pour la visite de contrôle était fixé au moment de la sortie.

### 2.2.3. Troisième consultation : visite de contrôle

Cette visite était systématiquement organisée, que la patiente ait expulsé ou non au cours de la procédure. Elle se déroulait normalement entre le 14<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour après l'IVG, au sein du centre de planification familiale. Au cours de cette visite, étaient réalisés un

interrogatoire avec la recherche de douleurs, d'hyperthermie, de métrorragies persistantes ; un examen clinique et systématiquement une échographie pelvienne.

En début d'étude, la consultation était réalisée systématiquement par un gynécologue expérimenté. A partir du 27 octobre 2014, les internes (au-delà du 5<sup>ème</sup> semestre) ont également participé à ces consultations.

L'échographie était interprétée selon 4 critères : vacuité utérine (VU), rétention partielle (RP), rétention complète avec grossesse non évolutive (RCNE), et rétention complète avec grossesse évolutive (RCE).

Il n'existait pas de protocole de service sur la conduite à tenir en fonction des différentes interprétations, celle-ci était laissée à l'appréciation et l'expérience de l'opérateur.

De façon consensuelle, en cas de vacuité utérine, l'IVG était considérée comme efficace et la procédure était achevée.

Les rétentions complètes RCNE et RCE se soldaient par une aspiration programmée.

A l'inverse, la définition de la RP était variable ; c'est pourquoi les opérateurs ont été interrogés sur leur définition et leur conduite à tenir.

Le sénior déclarait distinguer les patientes primigestes des autres.

La rétention était définie par la présence d'un épaissement de l'endomètre supérieur à 10mm pour les primigestes et de 20mm pour les multigestes, associé à un Doppler couleur positif. La présence de caillots était distinguée par une image intracavitaire de même échogénicité que le myomètre.

Le traitement médical (misoprostol 400 µg par voie orale, répété à 12h de la prise) était instauré pour des images rétentionnelles de 10-20 mm pour les primigestes, et de 20-30 mm pour les multigestes. Au delà, une aspiration était préconisée. En cas de traitement médical, le contrôle était effectué à un mois. En cas de rétention en rapport avec des caillots, une abstention était préconisée.

Les internes, quant à eux, ne prenaient pas en compte la gestité et n'utilisaient pas le Doppler couleur de façon systématique. Les seuils pour la définition de rétention étaient 10-15 mm. Le traitement médical par misoprostol était prolongé : misoprostol 400 µg, 2 à 3 fois

par jour pour des durées entre 2 et 5 jours. En cas de traitement médical, le contrôle était prévu à 1 à 2 semaines.

Les données ont été colligées grâce aux logiciels DxCare v7.02 (Medasys®) et Excel (Microsoft®). Les tests de Khi-2, de Fisher et de régression logistique ont été utilisés pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives ont été analysées à l'aide des tests de Student, de l'analyse de variance et du coefficient de corrélation de Pearson. Le seuil de significativité a été défini à  $p < 0,005$  (sauf pour la régression logistique univariée pour laquelle le seuil de risque était de 10%).

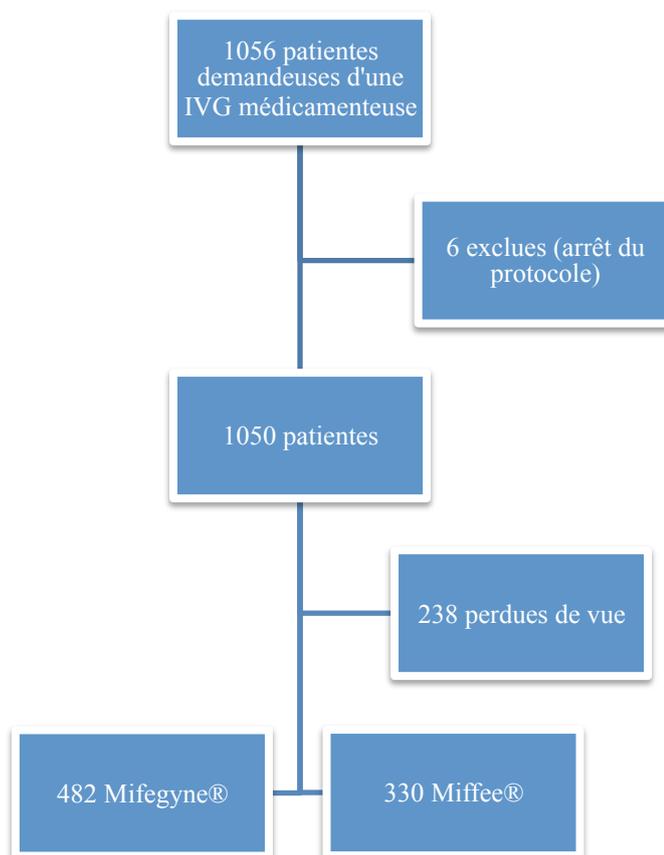
### 3. RESULTATS

Au cours de la période entre le premier janvier 2014 et le 28 février 2015, 1056 patientes se sont rendues au centre de planification familiale afin de bénéficier d'une IVG médicamenteuse.

Parmi ces patientes, 6 ont été exclues de l'analyse, en raison d'un arrêt du protocole en cours d'IVG (prise de la mifepristone puis arrêt en raison d'une volonté de poursuivre la grossesse).

Sur les 1050 patientes restantes, 238 ont été perdues de vue. Elles n'ont ni bénéficié d'une visite de contrôle, ni été observées au cours d'une consultation aux urgences (Figure 1).

L'étude a donc porté sur 812 patientes, 482 ayant bénéficié d'un protocole par Mifegyne®/Cytotec®, 330 d'un protocole par Miffee®/Cytotec®.



**Figure 1 : Organigramme des patientes**

### 3.1. Caractéristiques des patientes

- Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1. La moyenne d'âge des patientes était de 27 ans, la patiente la plus jeune avait 14 ans et la plus âgée 46 ans. (Figure 2)

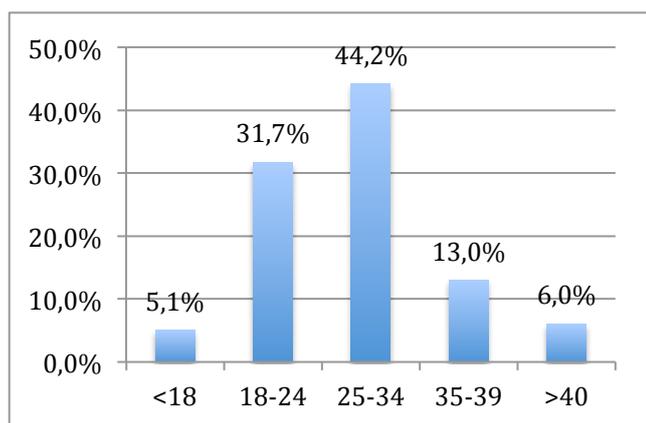
L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 22,9 avec un minimum à 14,5 et un maximum à 42,8. (Figure 3)

37,4% des patientes étaient tabagiques.

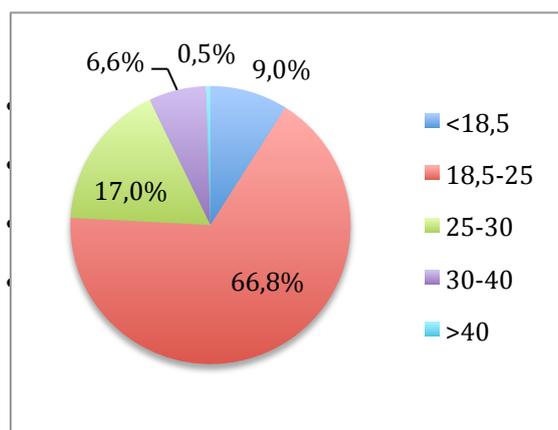
	Moyenne	Ecart-type	Min	Max
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Age (ans)	27,6	7	14	46
Taille (cm)	165,3	6,4	145	186
Poids (kg)	62,7	12,7	34	120
IMC	22,9	4,3	14,5	42,8
<b>Tabac (%)</b>	37,4			
<b>Antécédents obstétricaux</b>				
Gestité (nb de grossesses)	1,6	1,8	0	10
Parité (nb d'enfants)	1	1,2	0	7
IVG antérieure	0,5	0,8	0	8

IMC: indice de masse corporelle

**Tableau 1 : Caractéristiques des patientes**



**Figure 2 : Age des patientes**



**Figure 3: Indice de masse corporelle**

- Antécédents obstétricaux

Les données au sujet des antécédents obstétricaux sont reportées dans les tableaux 1 et 2. Concernant la gestité, il s'agissait de la première grossesse pour un tiers des patientes. A propos de la parité, 45,8% des patientes étaient nullipares. Le nombre moyen d'enfant(s) était de 1 par patiente.

Les données concernant la voie d'accouchement étaient manquantes pour plus de la moitié des patientes et donc non exploitables.

Il s'agissait de la première IVG pour 64,5% des patientes. La médiane concernant les IVG antérieures était nulle.

	n	%
<b>Parité</b>		
0	359	45,8%
1	176	22,5%
2	143	18,3%
>=3	105	13,4%
DM	29	
<b>Voie d'accouchement</b>		
Voie basse	184	72,2%
Utérus cicatriciel	71	27,8%
DM	557	
<b>Antécédents d'IVG</b>		
0	506	64,5%
1	198	25,2%
>1	82	10,3%
DM	26	
<b>Type IVG</b>		
Médicamenteuse	136	50,9%
Chirurgicale	94	35,2%
Méd et Chir	37	13,9%

DM : données manquantes

**Tableau 2 : Antécédents obstétricaux**

- Contraception

Au sujet de la contraception au moment de la découverte de la grossesse, un tiers des patientes bénéficiaient d'une contraception avec une observance variable.

Parmi ces patientes, la plupart (77,8%) bénéficiaient d'une pilule oestro-progestative. Douze patientes étaient porteuses d'un dispositif intra-utérin (DIU) soit au cuivre, soit hormonal. Peu de données ont été retrouvées concernant la localisation du DIU, mais chez 2

patientes, il était en place, et chez les patientes ayant bénéficié d'un ASP, le DIU avait été considéré comme expulsé.

Soixante-neuf pourcent des patientes n'avaient pas de moyen de contraception ou faisaient usage du préservatif (Tableau 3).

		n	%
<b>Contraception avant IVG</b>			
	Oui	203	31,1%
	Non	450	68,9%
<b>Type</b>			
	OP	140	77,8%
	Progestatifs	22	12,2%
	DIU	12	6,7%
	Anneau vaginal	3	1,6%
	Patch dermique	3	1,6%

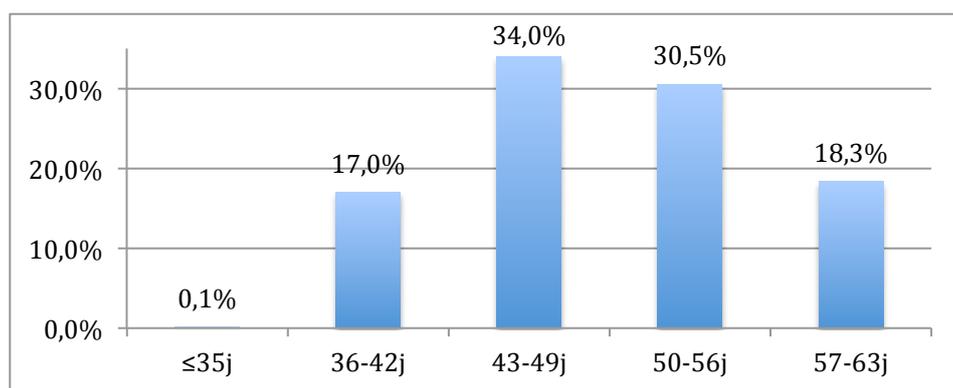
OP: oestro-progestatifs, DIU: dispositif intra-utérin

**Tableau 3 : Contraception**

### 3.2. Déroulement de l'IVG

#### 3.2.1. Terme

Le terme moyen auquel les patientes bénéficiaient de l'IVG était de 49,6 jours d'aménorrhée, avec une médiane à 49 jours. Le terme le plus précoce était de 34 jours et le plus tardif de 63 jours (Figure 4).



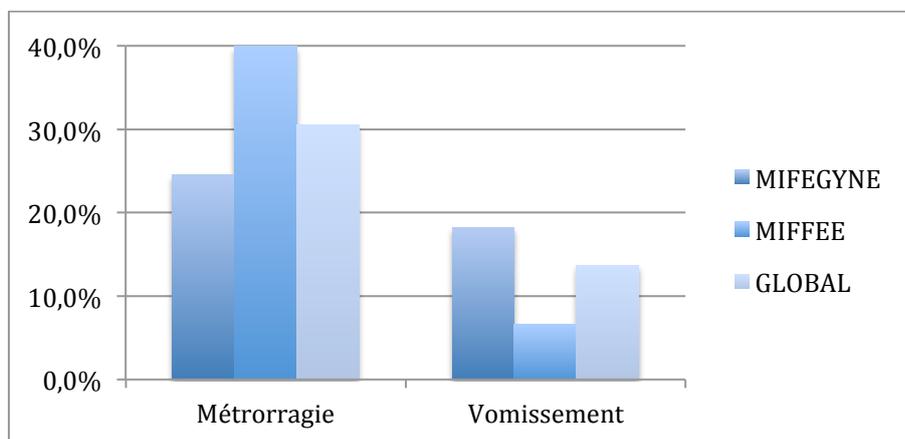
**Figure 4 : terme de l'IVG**

### 3.2.2. Prise de la mifepristone

La prise de mifepristone était d'un comprimé de 200 mg pour toutes les patientes.

Au cours de l'année 2014, la Mifegyne® a été remplacée par la Miffée® dans le cadre d'une décision de l'Uni HA.

La survenue d'effets indésirables a été enregistrée dans les suites de la prise de mifepristone. Ils sont exposés en figure 5. On notait plus de métrorragies dans les suites immédiates de la prise de Miffée® (39,9% versus 24,5%,  $p < 0,0001$ ). Au contraire, la fréquence des vomissements était plus importante après la prise de Mifegyne® (18,2% versus 6,6%,  $p < 0,0001$ ).



**Figure 5 : Effets indésirables**

Un entretien psycho-social était systématiquement proposé, et réalisé par le biais d'une psychologue ou d'une conseillère conjugale chez 33,3% des patientes (n=265).

### 3.2.3. Prise du misoprostol

- Délai mifepristone - misoprostol

80% des patientes ont bénéficié de la prise « classique » de misoprotol à 2 jours d'intervalle (Tableau 4).

- Posologie

La posologie initiale du misoprostol était de 400 µg soit deux comprimés de Cytotec® par voie orale.

Chez 8 patientes, la prise de misoprostol a été nulle en raison d'une expulsion de la grossesse dans les suites de la prise de mifépristone, au domicile. Il a été réalisé une échographie à l'admission de la patiente afin de confirmer le diagnostic. Certaines patientes présentant la même symptomatologie, ont tout de même bénéficié de la prise de 400 µg de misoprostol (médecin/interne dépendant)

En l'absence d'expulsion deux heures après la première prise de misoprostol, une nouvelle administration était prévue (Tableau 4).

Il n'existait pas de différence significative sur le nombre de prises de misoprostol selon que la mifépristone soit de la Mifegyne® ou de la Miffee®.

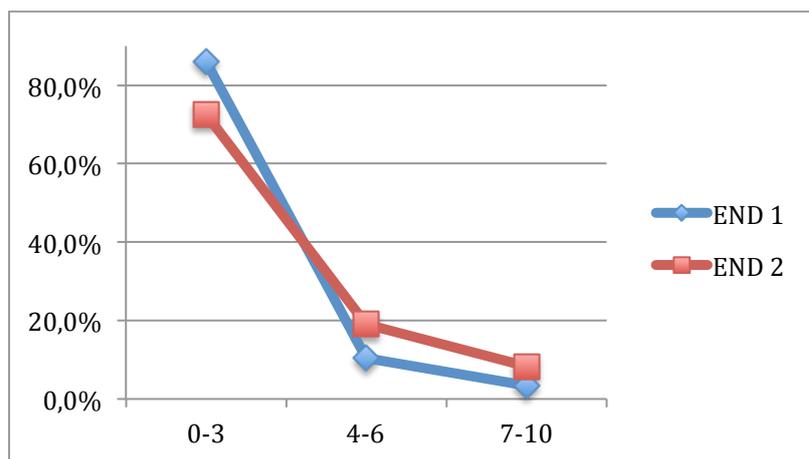
	n	%
<b>Délai Mifépristone - Misoprostol</b>		
2 jours	647	79,7%
3 jours	165	20,3%
<b>Posologie Misoprostol</b>		
0	8	1%
400µg	130	16%
800µg	672	83%

**Tableau 4 : Modalités de prise du misoprostol**

Seules 21 patientes ont bénéficié d'une IVG médicamenteuse à domicile, soit 97,4% d'hospitalisations (n=791).

- Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur était déterminée selon l'échelle numérique de la douleur (END). L'END moyenne après la première prise de misoprostol (END 1) était de 0,9 avec une médiane à 0, et une valeur maximale à 10. L'END moyenne après la seconde prise de misoprostol (END 2) était de 1,9 avec une médiane à 0 et une valeur maximale à 10.



**Figure 6 : END dans les suites du misoprostol**

- Expulsion

L'expulsion de la grossesse était constatée par l'infirmière ou l'aide soignante en charge du service d'orthogénie (Tableau 5).

Chez les patientes ayant expulsé dans notre service, le délai d'expulsion moyen était de 3h19 sans différence significative entre la Mifegyne® et la Miffée®. Cependant, on observait une expulsion plus fréquente de la grossesse au cours de l'hospitalisation, avec la Mifegyne® (63,3% vs 59,1%,  $p < 0,001$ ) (Tableau 8).

	n	%
<b>Expulsion avant/pendant hospitalisation</b>		
Oui	470	61,7%
Non	342	38,3%
<b>Lieu d'expulsion</b>		
Avant hospitalisation	18	2,4%
En cours d'hospitalisation	452	59,3%

**Tableau 5 : Lieu d'expulsion**

### 3.2.4. Consultation de contrôle

Toutes les patientes ont été convoquées pour une consultation de contrôle. Sur les 1050 patientes initiales, 807 patientes se sont rendues à cette consultation, 5 ne s'y sont pas rendues mais sont allées consulter aux urgences (Tableau 6).

Le délai moyen entre l'IVG et la consultation était de 19,8 jours.

Chez la moitié des patientes, la consultation avait effectivement lieu dans l'intervalle prévu de 14 à 21 jours après l'IVG. Trente six patientes ont été reçues à plus d'un mois de leur IVG et 2 patientes à plus de 2 mois.

Au cours de la visite de contrôle, l'interrogatoire retrouvait 43,9% (n=336) de métrorragies persistantes après l'IVG. Seules 9 patientes déclaraient avoir des douleurs pelviennes persistantes. Il était noté 6 cas d'épisodes d'hyperthermie dans les suites de l'IVG. L'examen clinique avait été jugé anormal chez 6 patientes sans précision.

	n	%	Délai moyen (jours)	Délai <14 j n(%)	Délai 14-21j n(%)	Délai >21 j n (%)
<b>Suivi</b>						
Cs de contrôle programmée	807	76,8%	19,8 +/-7	99 (12,3%)	470 (58,2%)	238 (29,5%)
Consultation d'urgence	5	0,5%	42,6 +/-30	1 (20%)	0 (0%)	4 (80%)
Perdus de vue	238	22,7%				

**Tableau 6 : Suivi des patientes**

### 3.3. Efficacité

L'efficacité est décrite selon les recommandations HAS de 2010 par l'obtention d'un avortement complet n'ayant pas nécessité d'intervention chirurgicale pour l'une des raisons suivantes : grossesse évolutive, grossesse arrêtée mais incomplètement expulsée, geste endo-utérin à visée hémostatique, geste à la demande de la patiente.

Elle peut également être décrite par le taux de grossesse évolutive après IVG.

Dans cette étude, le taux d'efficacité était de 90,6% (n=734). Dans l'hypothèse où les patientes perdues de vue avaient une issue favorable, ce taux d'efficacité aurait été de 92,5%.

Le taux de grossesses évolutives était de 3,2% soit 25 patientes (Tableau 7).

Pour des populations comparables, il n'existait pas de différence significative sur le taux d'échecs que l'échographie soit réalisée par le sénior ou les internes (p=0,259).

	Global %(n)	Sénior %(n)	Interne %(n)
<b>Résultats</b>			
Efficacité	90,6% (734)	91,3% (471)	88,5% (263)
Echec	9,4% (78)	8,7% (43)	11,5% (31)
Grossesses évolutives	3,2% (25)	3,1% (10)	3,5% (15)

**Tableau 7 : Résultats selon opérateur**

Il n'existait pas de différence significative quant à l'efficacité de la Mifegyne® ou de la Miffee® (p=0,058) ou sur le taux de grossesse évolutive (p=0,727) (Tableau 8). On notait des populations comparables sauf au sujet de l'opérateur interprétant les résultats.

	Mifegyne®	Miffee®	
Délai expulsion moyen	3h23	3h19	p=0,452
Expulsion en cours d'hospitalisation	63,3%	59,1%	p<0,001
Efficacité	91,9%	88,2%	p=0,058
Grossesse évolutive	3,50%	3,10%	p=0,727

**Tableau 8 : Comparaison Mifegyne / Miffee**

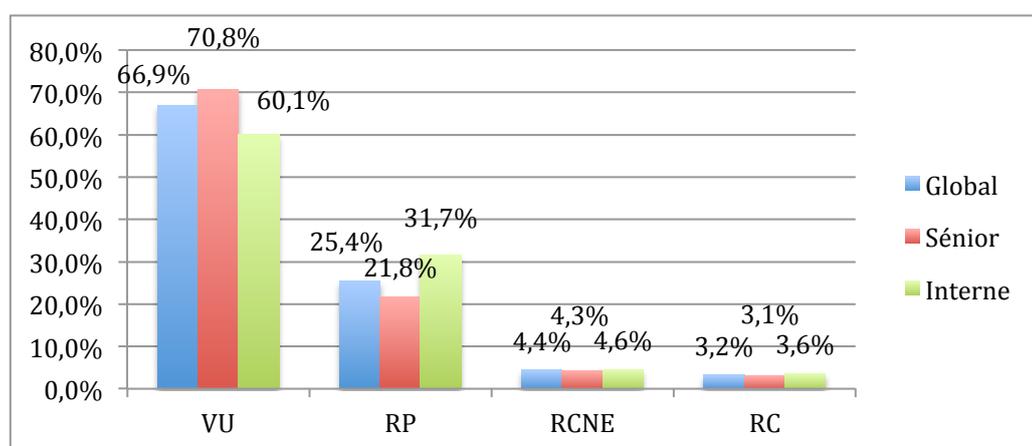
### 3.3.1. Interprétation de l'échographie

L'échographie était réalisée par un médecin sénior, expérimenté dans le secteur orthogénie. En cours d'année, une consultation menée par les internes a été ouverte.

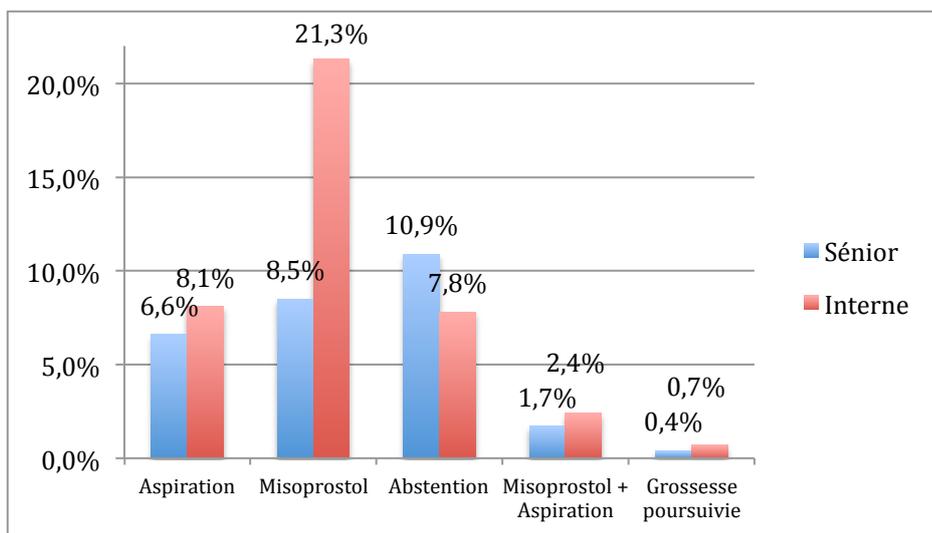
Les résultats apportés par l'échographie étaient de quatre types définis au préalable (Matériel et Méthodes).

Les résultats concernant l'interprétation de l'échographie en fonction des opérateurs sont reportés en Figure 7 et Tableau 9.

On notait une interprétation et une prise en charge significativement différentes selon les opérateurs.



**Figure 7 : Interprétation de l'échographie**



**Figure 8 : Prise en charge selon opérateur**

Parmi les 78 patientes dont l'IVG s'est soldée par un échec, 58 ont bénéficié d'une aspiration d'emblée (pour une rétention complète, grossesse évolutive ou non), 16 ont bénéficié d'une, voire plusieurs, nouvelle(s) prise(s) de misoprostol avant l'aspiration, et 4 ont présenté une grossesse évolutive qu'elles ont souhaité poursuivre.

Parmi les patientes dont l'issue était finalement un succès, 107 patientes ont nécessité un traitement médical complémentaire en raison d'un avortement jugé incomplet.

Cette prise en charge complémentaire était différente selon l'opérateur ( $p=0,001$ ). Les résultats sont exposés en Figure 8 et Tableau 9.

	Global %(n)	Sénior %(n)	Interne %(n)	
<b>Interprétation échographique</b>				$p=0,018$
Vacuité utérine	66,9% (516)	70,8% (347)	60,1% (169)	
Rétention partielle	25,4% (196)	21,8% (107)	31,7% (89)	
Rétention complète, grossesse non évolutive	4,4% (34)	4,3% (21)	4,6% (13)	
Rétention complète, grossesse évolutive	3,2% (25)	3,1% (15)	3,6% (10)	
Données manquantes	5% (41)	5% (26)	5% (15)	
<b>Prise en charge</b>				$p=0,001$
Aspiration	7,1% (58)	6,6% (34)	8,1% (24)	
Misoprostol	13,2% (107)	8,5% (44)	21,3% (63)	
Abstention	9,7% (79)	10,9% (56)	7,8% (23)	
Misoprostol + Aspiration	1,9% (16)	1,7% (9)	2,4% (7)	
Grossesse poursuivie	0,5% (4)	0,4% (2)	0,7% (2)	

**Tableau 9 : Résultats de la consultation de contrôle**

### 3.3.2. Facteurs de risque d'échec

Parmi les patientes présentant un échec de l'IVG, certaines variables ont été retrouvées comme étant des facteurs de risque d'échec (Tableau 10).

L'âge, la parité, la voie d'accouchement et l'antécédent d'IVG ne sont pas dans l'étude des facteurs de risque d'échec d'IVG.

Cependant, dans notre étude, l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) augmentait le risque d'échec d'IVG. Il en était de même pour le tabac, l'augmentation du délai entre les 2 prises médicamenteuses et l'allongement du terme de la grossesse.

		<b>n total</b>	<b>Echecs % (n)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Age</b>	<18 ans	41	2,4% (1)	NS	
	18-24 ans	258	8,9% (23)		
	25-34 ans	359	10% (36)		
	35-39 ans	105	13,3% (14)		
	>40 ans	49	8,2% (4)		
<b>IMC</b>	<25	569	9,1% (52)	0,013	1,07 (1,01-1,12)
	25-30	138	12,3% (17)		
	>30	51	15,7% (8)		
	DM	54			
<b>Tabac</b>	Oui	280	14,3% (40)	0,001	2,33 (1,42-3,86)
	Non	469	7,7% (36)		
	DM	63			
<b>Parité</b>	0	359	9,2% (33)	NS	
	1-2	319	10,6% (34)		
	3	105	9,5% (10)		
	DM	29			
<b>Antécédent d'IVG</b>	Oui	280	11,1% (31)	NS	
	Non	508	9% (46)		
	DM	24			
<b>Terme</b>				0,006	1,05 (1,01-1,09) (unité en jour)
	<35	5	0% (0)		
	36-42	134	3,7% (5)		
	43-49	276	8,3% (23)		
	50-56	248	11,7% (29)		
	57-63	149	14,1% (21)		
<b>Délai entre mifepristone/misoprostol</b>	2 jours	648	8,5% (55)	0,005	2,01 (1,23-3,27)
	3 jours	159	13,2% (21)		
<b>Lieu IVG</b>	Hopital	791	100% (791)	NS	
	Domicile	21	0% (21)		

OR: Odds ratio ajusté, IMC: Indice de Masse Corporelle, DM: Données Manquantes

**Tableau 10 : Facteurs de risque d'échec**

Il existait une corrélation entre le résultat de l'IVG et le délai entre celle-ci et la consultation de contrôle. Une consultation précoce augmentait le risque d'échec ( $p < 0,001$ ). Par contre, le délai moyen n'était pas significativement différent entre les patientes présentant une vacuité utérine et celles présentant une rétention partielle ( $p = 0,096$ ) (Tableau 11).

	<b>Délai moyen IVG/CS (jours)</b>	<b>p</b>	<b>Terme moyen (jours)</b>	<b>p</b>
<b>Résultat IVG</b>		$<0,0001$		$p = 0,002$
Echec	14,86		49,4	
Succès	20,35		51,9	
<b>Interprétation échographique</b>		$<0,0001$		$<0,0001$
VU	20,6		49	
RP	19,5		50,08	
RCNE	13,1		51,38	
RCE	14,4		55	

VU: Vacuité Utérine, RP: Rétention Partielle, RCNE: Rétention Complète grossesse Non Evolutive, RCE: Rétention Complète grossesse Evolutive

**Tableau 11 : Résultats selon délai de consultation et terme**

### 3.4. Complications

- Consultations aux urgences et hospitalisations (Figure 9)

Au cours de l'étude, 34 patientes se sont rendues aux urgences gynécologiques dans les suites de leur IVG. Les motifs de consultations étaient les métrorragies, les douleurs abdomino-pelviennes ou l'association des deux symptômes.

Une échographie pelvienne était systématiquement réalisée. Un bilan biologique était prélevé dans la moitié des cas ( $n = 20$ ).

L'âge moyen des patientes se présentant aux urgences était de 27 ans. Dans 77,3% des cas ( $n = 17$ ), il s'agissait de la 1<sup>ère</sup> expérience d'IVG.

La moitié des patientes ( $n = 19$ ) ont consulté aux urgences avant la consultation de contrôle (dans un délai de 1 à 16 jours).

Cinq patientes n'ont été suivies que par le biais des urgences.

La prise en charge était médicale pour la moitié des patientes. Cinq d'entre-elles ont été traitées par misoprostol en raison d'une rétention partielle; une patiente a bénéficié d'une

antibiothérapie probabiliste et 13 patientes, d'antalgiques simples en raison d'un examen clinique et d'une échographie sans particularité. Les suites ont été favorables.

Au cours de la consultation d'urgence, 2 aspirations programmées (dans les suites de la visite de contrôle) ont été annulées en raison d'une expulsion complète.

La prise en charge était chirurgicale pour l'autre moitié des patientes. Neuf aspirations ont été réalisées en urgence et quatre en « semi-urgence » (aspiration dans un délai de moins de 24h) suite à la consultation d'urgence, soit 16,6% des aspirations. Quatre aspirations ont été programmées rapidement mais sans urgence.

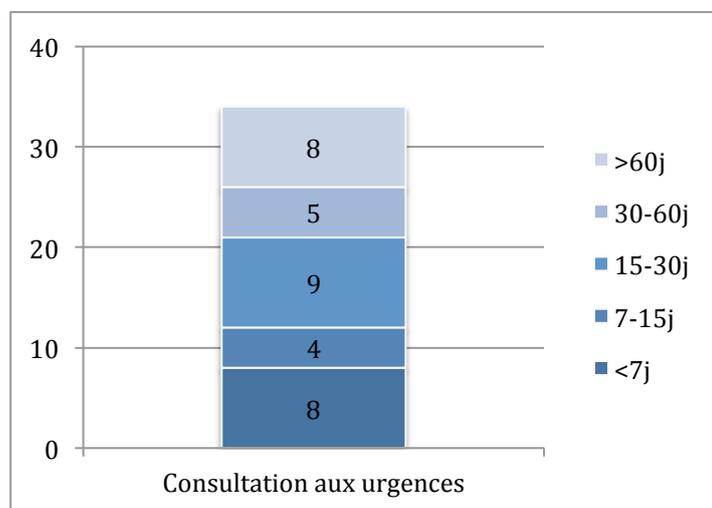
Parmi ces patientes, on observait 2 femmes en cours de traitement par misoprostol (prescrit au cours de la visite de contrôle) en raison d'une rétention partielle, se présentant aux urgences dans un contexte d'hémorragie génitale. On observait également 2 patientes transférées directement du service d'orthogénie à J0 pour une expulsion hémorragique.

Une patiente s'est présentée 3 fois aux urgences gynécologiques pour des métrorragies et c'est lors de la dernière consultation que le traitement chirurgical a été préconisé.

Les autres patientes ont consulté dans des délais variables, entre 7 jours et 4 mois à distance de l'IVG et ont bénéficié d'une aspiration.

Parmi ces patientes, un examen anatomopathologique a été demandé, et confirmait la rétention.

Aux patientes hospitalisées dans les suites d'une prise en charge chirurgicale, s'ajoutait trois patientes pour prise en charge antalgique et réassurance. Leur examen n'objectivait cependant pas d'anomalie.



**Figure 9 : Délai consultation aux urgences**

- Infections génitales

On objectivait une infection génitale basse à *Citrobacter Koseri* chez une patiente se présentant à la consultation pour des métrorragies. Cette patiente avait été traitée 3 semaines auparavant par misoprostol pour une rétention puis avait bénéficié de la pose d'un DIU au cuivre. L'évolution a été favorable après antibiothérapie adaptée.

Trois patientes ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste. Les examens bactériologiques n'ont pas été réalisés. Le traitement a été instauré chez une patiente pour des leucorrhées nauséabondes, chez la seconde pour des manœuvres endo-utérines (extractions de débris au niveau cervical) et pour finir chez la dernière, en pré-opératoire dans un contexte de rétention ancienne.

- Anémie

Huit patientes ont été traitées pour une anémie modérée à sévère (5,9g/dl – 10,4g/dl), allant de la supplémentation martiale orale à la transfusion de culots globulaires.

Les deux cas d'anémie sévère étaient en rapport avec une hémorragie dans les suites d'un traitement complémentaire par misoprostol pour un avortement jugé incomplet.

La première patiente présentait une mauvaise tolérance du syndrome hémorragique : hypotension sévère et tachycardie. Au total, cette patiente a nécessité une aspiration en urgence, une transfusion de 2 culots globulaires et une supplémentation martiale par voie veineuse.

Chez la seconde patiente, un Hemocue® a été réalisé devant l'abondance des saignements, l'anémie s'élevait à 5,9g/dl. Les suites ont été favorables après aspiration et transfusion de 2 culots globulaires.

- Malformation artério-veineuse

Une patiente a bénéficié d'explorations multiples en raison d'une suspicion de malformation artério-veineuse (MAV).

La visite de contrôle avait mis en évidence une rétention traitée par misoprostol. Une nouvelle échographie réalisée quinze jours plus tard concluait à une vacuité utérine dite « presque parfaite ».

Cette patiente s'était présentée aux urgences gynécologiques à deux mois de l'IVG pour des métrorragies, l'échographie retrouvait une image anéchogène prenant le Doppler.

Une hystérocopie était préconisée, mais celle-ci était peu contributive du fait des saignements.

Finalement, une IRM concluait à un aspect compatible avec une MAV à faible débit puisqu'il existait une image intracavitaire de 3,2 x 1,6 cm pouvant faire évoquer des caillots avec une extension en profondeur au niveau latéral gauche.

La prise en charge consistait donc en une embolisation. Cependant, au cours de l'artériographie pré-embolisation, l'imagerie n'était pas en faveur d'une MAV et la procédure a été interrompue. Une hystérocopie de contrôle a été réalisée à distance, retrouvant une cavité utérine normale.

- Grossesse extra-utérine

Aucun cas de grossesse extra-utérine (GEU) n'a été relevé au cours de l'étude.

- Tératogénicité

A propos des 4 grossesses poursuivies après échec, une patiente a été suivie dans notre maternité et l'évolution a été favorable. Elle a bénéficié d'une échographie morphologique à 27 SA par un échographiste référent du diagnostic anténatal. L'enfant est né à terme, eutrophe et son examen pédiatrique était sans particularité.

L'une des patientes a été adressée par son gynécologue (d'une autre maternité) au diagnostic anténatal en raison de pieds en varus équin, confirmés par notre échographiste référent. Après conseil génétique, il était proposé une amniocentèse, refusée par la patiente. Nous ne disposons pas d'information sur l'issue de la grossesse et l'examen de l'enfant à la naissance.

Nous ne disposons pas d'information concernant les 2 dernières patientes, non suivies dans notre maternité par la suite.

	n	%
Consultations aux urgences	34	4,2%
Hospitalisations	21	2,6%
Aspirations en urgence	13	1,6%
Anémie	8	1%
Infections	1	0,1%
GEU	0	0%
Tératogénicité	?	?

**Tableau 12 : Complications post IVG**

## 4. DISCUSSION

### 4.1. Efficacité

La définition du succès de l'IVG médicamenteuse est clairement décrite dans les recommandations de l'HAS de 2010 (3) . Cette définition est retrouvée dans la littérature.

Il s'agit d'obtenir un avortement complet sans la nécessité d'un traitement chirurgical.

La stratégie médicamenteuse repose sur le schéma suivant :

- jusque 7 SA, une prise de 600 mg de mifepristone suivie, 36 à 48h plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie orale (ou une prise de 200 mg de mifepristone suivie de 1 mg de géméprost par voie vaginale).

- jusque 9 SA, une prise de 600 ou 200 mg de mifepristone suivie, de 36 à 48h plus tard, de 1 mg de gemeprostat par voie vaginale.

L'efficacité retrouvée au cours de notre étude est correcte avec un taux supérieur à 90% et un taux de grossesse évolutive à 3,2%.

Ces résultats semblent discrètement inférieurs à la littérature. Bien que notre étude soit de puissance faible car rétrospective, elle présentait l'avantage de porter sur une large population.

En 2013, une revue de la littérature rassemblant 87 essais, avec un total de 45528 patientes indiquait un taux d'échec à 4,8% (n=2192), et de grossesse évolutive à 1,1% (n=499) (4)

Plusieurs éléments peuvent expliquer ces différences, notamment : la posologie, le mode d'administration et l'évaluation en post IVG.

- Mifepristone

Au sujet de la mifepristone, il est maintenant établi que la posologie de 200 mg n'est pas inférieure à celle de 600 mg (4) (5) (6). Cela a permis une limitation des coûts puisque la mifepristone est onéreuse.

Au sein de notre établissement, la Mifegyne® coûte 20 € le comprimé de 200 mg et la Miffee®, 12,92 € le comprimé de 200 mg.

Les sociétés savantes telles l'OMS (7) , la FIGO (8) et le RCOG (9) recommandent également cette posologie.

- Prostaglandines

Bien que la voie orale du misoprostol soit la seule à avoir l'AMM en France, son efficacité a été remise en question dans de nombreux essais en comparaison aux différentes voies d'administration : la voie sublinguale, la voie buccale (comprimé laissé au contact de la joue pendant 30 minutes avant d'être avalé) et la voie vaginale.

Ces différences d'efficacité sont expliquées par la pharmacocinétique des différentes voies d'administration.

En effet, la voie orale est à l'origine d'un pic rapide (environ 20 minutes) des niveaux sériques entraînant une augmentation du tonus utérin mais non soutenu avec un métabolisme en 1 à 2 heures. Au contraire, les taux plasmatiques augmentent plus progressivement dans la voie vaginale ou buccale. Ils sont directement corrélés à leur effet sur le tonus utérin. L'administration par voie vaginale, buccale ou sublinguale permet une contractilité utérine régulière et prolongée, avec une meilleure biodisponibilité (10) (Annexe 5).

Aronsson (11) a montré au cours de son travail sur la contractilité utérine, que les patientes ayant bénéficié d'une prise par voie vaginale, développaient des contractions utérines qui augmentaient progressivement tout au long des 4 heures d'observation, ce qui n'était pas le cas avec la voie orale (Annexe 5).

En France, seul le Gymiso® bénéficie de l'AMM, contrairement au Cytotec® pourtant utilisé de façon courante. Le coût de ces molécules explique leur différence d'usage ; dans notre établissement, le Gymiso® coûte 5 € le comprimé de 200 µg contre 0,3 € le comprimé de 200 µg de Cytotec®.

Au sujet du gemeprost, bien que recommandé par l'HAS, il est peu utilisé en France du fait d'un coût élevé, d'une conservation au froid (-15°C) et d'une mauvaise tolérance.

#### 4.1.1. Recommandations

Dans le monde, les sociétés savantes (OMS (7), FIGO (8), RCOG (9), CNGOF (12) ) s'accordent sur les mêmes recommandations et préconisent :

- jusque 49 jours d'aménorrhée, l'association de 200 mg de mifepristone, à 24 à 48h plus tard, 400 µg de misoprostol par voie orale.

- jusque 63 jours, l'association de 200 mg de mifepristone, à 24 à 48h plus tard, 800 µg de misoprostol par voie vaginale, sublinguale ou buccale.

La FIGO et le RCOG préconisent également un traitement complémentaire par 400 µg de misoprostol en l'absence d'expulsion dans les 3 heures.

Le taux de succès attendu est de 96 à 98% avec un taux de grossesse évolutive inférieur à 0,5% (13) .

#### 4.1.2. Revue de la littérature : posologie et voie d'administration

A propos de la voie orale, le taux d'avortement complet est satisfaisant pour des termes inférieurs à 49 jours. Au delà, Spitz (14) décrivait une diminution d'efficacité passant de 92% à 77% pour des termes passant de 49 jours à 63 jours.

Schaff (15) a décrit en 2002, une meilleure efficacité du misoprostol 800 µg par voie vaginale (98%) en comparaison à la voie orale (95%) dans un essai multicentrique prospectif randomisé incluant 1011 patientes ( $p < 0,001$ ). Kulier (5) rassemblait dans une méta-analyse en 2011, 58 essais randomisés, et révélait que la voie orale menait à un risque d'échec plus important que la voie vaginale (RR = 3,05 ; IC 95 % : 1,98 à 4,70).

A propos de la voie buccale, Winikoff (16) a montré dans un essai prospectif randomisé en 2008, que celle-ci était supérieure à la voie orale, notamment sur un terme de grossesse avancé. On décrivait une efficacité de 85,1% et 94,8% respectivement pour la voie orale et la voie buccale après 49 jours ( $p = 0,015$ ) et un taux de grossesses évolutives à 3,5% dans le groupe voie orale versus 1% dans le groupe voie buccale ( $p = 0,012$ ).

A propos de la voie sublinguale, les données sont moins nombreuses et contradictoires. (17–20). En 2010, Von Hertzen (18) publiait un essai prospectif randomisé incluant 2962 patientes, en double aveugle, comparant le misoprostol selon la voie vaginale et sublinguale, et aux posologies de 400 ou 800 µg. L'efficacité était de 90,5% pour la posologie de 400µg, et de 94,2% pour 800µg ( $p < 0,001$ ). Le taux de grossesse évolutive était augmenté chez les patientes ayant bénéficié d'une posologie réduite ( $p < 0,001$ ). La voie d'administration ne modifiait pas le taux d'échec (7,3% pour la voie sublinguale, 8% pour la voie vaginale,  $p = 0,47$ ), ni le taux de grossesse évolutive (1,2% et 1,7% respectivement,  $p = 0,21$ ). Bien que les effets secondaires soient moindres avec la voie vaginale, la voie sublinguale était préférée.

En résumé, Raymond et Al (4) confirmaient, en 2012, dans une revue de la littérature, la supériorité des autres voies d'administration en comparaison à la voie orale, quelle que soit la posologie. On retrouvait par exemple, un taux d'échec à 3,4% pour la voie vaginale et 6,5% pour la voie orale. A propos du taux de grossesses évolutives, il était respectivement de 0,5% et 1,6%.

Concernant la répétition des prises de misoprostol, les données sont controversées. Dans la littérature comme dans notre étude, il est courant d'observer cette répétition en l'absence d'expulsion à plusieurs heures de la première administration.

La prise répétée n'améliorerait pas l'efficacité, en revanche, elle diminuerait le taux de grossesses évolutives (3) (21) (22). L'OMS (23) a conduit une étude multicentrique, internationale incluant 11 pays et 2219 femmes en 2003. Elle était randomisée, en double aveugle et comparait l'efficacité selon 3 protocoles : 800µg de misoprostol par voie orale suivie d'un traitement complémentaire de 400µg de misoprostol 2 fois par jour pendant 7 jours ; 800µg de misoprostol par voie vaginale avec le même traitement complémentaire et 800µg de misoprostol par voie vaginale seule. Concernant l'efficacité, elle était similaire pour les grossesses de moins de 57 jours. Au-delà, il existait un risque d'échec multiplié par 3 de la voie orale (associée) par rapport à la voie vaginale (associée) (RR= 2.8, 95% IC 1.3-5.8). Les grossesses évolutives étaient significativement plus importantes dans le groupe « voie orale » (1,2%). Les résultats n'étaient pas significativement différents dans les 2 groupes « voie vaginale ».

#### 4.2. Evaluation de l'efficacité

Depuis 2010, dans notre établissement, l'évaluation en post IVG consiste en la réalisation d'un examen clinique et d'une échographie pelvienne par voie vaginale. Auparavant, le contrôle était effectué par les béta-hCG plasmatiques, cependant en raison de nombreuses complications observées (GEU, grossesses évolutives méconnues...) et l'arrivée d'un nouvel échographe, il a été décidé de revoir les modalités de surveillance.

Il n'existe pas de recommandation quant au choix de l'examen de contrôle, même s'il semblerait que les béta-hCG soient plus performants que l'échographie (21).

Notre étude confirme que l'échographie a ses limites.

En effet, cet examen nécessite une interprétation, liée à l'expérience de l'opérateur.

##### 4.2.1. Interprétation échographique

Au cours de l'étude, il a été mis en évidence une différence significative sur l'interprétation de l'échographie et la prise en charge en découlant, en fonction de l'opérateur. Le taux d'échec a été stable au cours de l'année, mais on notait une prise en charge plus invasive des internes en comparaison au sénior. L'interrogatoire mené auprès des différents opérateurs révélait des critères variables et non systématiques.

Les internes semblaient plus intransigeants concernant le diagnostic de vacuité utérine et donc portaient un diagnostic de rétention partielle plus fréquemment.

L'image de la rétention reste un sujet controversé. Une revue de la littérature retrouvait une incidence de 1,8 à 10,1%. Elle était, d'un point de vue échographique, estimée de 20 à 30% dans notre étude. Nous ne disposons pas de l'examen anatomopathologique pour confirmer le diagnostic.

La plupart des auteurs rappellent que la prise en charge des patientes ne peut être basée sur l'épaisseur de l'endomètre uniquement mais sur la persistance d'un sac gestationnel ou de plaintes fonctionnelles et de signes cliniques. (24) (25) (26) (27).

Sellmyer (28) rappelait que l'échographie restait un examen clé mais que la sensibilité et la spécificité variaient largement en fonction des critères diagnostiques et des éléments cliniques. L'épaisseur d'une image échogène endométriale était décrite comme l'élément le plus sensible, avec un cut-off à 10 mm. La sensibilité était de plus de 80%, avec cependant une spécificité faible de 20%. L'apport du Doppler couleur était important avec une interprétation selon 4 grades (du grade 0 étant l'absence de vascularisation au sein de l'endomètre ou de la masse, au grade 3 étant une vascularisation endométriale marquée, plus importante qu'au niveau myométriale). La valeur prédictive positive dans un contexte de vascularisation était de 96%.

Les RCNE et RCE étaient des diagnostics répondant à des critères précis et objectifs. Il n'existait donc pas de différence d'interprétation entre le sénior et les internes.

Notre taux d'efficacité, plus faible que celui décrit dans la littérature, s'explique également par un biais d'évaluation. En effet, la surveillance post IVG dans les différentes études, était variable : évaluation par béta-hCG, ou examen clinique ou échographie.

Gaudu (29) montrait en 2012 que l'aspiration secondaire était nettement supérieure dans le cadre d'une surveillance échographique (2,05%) en comparaison à celle par béta-hCG (0,94%) ( $p=0,001$ ).

La surveillance biologique implique de connaître le taux initial de béta-hCG plasmatiques (au moment de l'IVG) puisque son taux est très variable. Selon les études, un cut-off de 20 à 40% de la valeur initiale serait nécessaire pour affirmer l'efficacité de l'IVG. (30). L'utilisation du test urinaire avec un cut-off de 1000mUI/mL à 15 jours de l'IVG (6) ou de 500mUI/mL à 3 semaines (Hôpital Universitaire de Karolinska, Suède, 2005) a également été étudié.

Un autre point reste à considérer, le contrôle réalisé par bilan biologique pourrait probablement permettre une meilleure observance des patientes à leur suivi. En effet, l'échographie par voie vaginale reste un examen d'acceptabilité moyenne en comparaison au bilan sanguin.(31) À propos de la compliance, Horning (32) ne montrait pas de différence entre les 2 méthodes d'évaluation. La compliance était corrélée et diminuait avec la distance entre le domicile et l'établissement, les grossesses ou IVG antérieures et les femmes sans emploi.

Un essai multicentrique américain étudiait en 2010 les alternatives à l'échographie par le biais de 5 algorithmes pour l'évaluation en post IVG. Les algorithmes incluaient l'association ou non du test de grossesse urinaire, l'appréciation de la patiente (sensation d'être toujours enceinte, notion d'expulsion...), et l'examen du clinicien. Cette étude révélait que l'échographie pourrait être évitée dans un tiers des cas lorsque les 3 critères cités précédemment étaient en faveur d'une efficacité de l'IVG. (33)

Les recommandations anglaises (RCOG) et l'OMS ne préconisent pas de suivi si la procédure s'est déroulée sans incident, sauf demande de la patiente ou absence d'expulsion afin d'éliminer une grossesse évolutive.

Il est spécifié que l'échographie ne doit pas être utilisée comme un examen de routine à la recherche d'un avortement incomplet. L'aspiration doit être décidée en fonction de la symptomatologie et de l'examen clinique.

Nous proposons en annexe 6 un protocole associant les critères cliniques et échographiques pour la prise en charge de l'IVG incomplète.

#### 4.2.2. Choix du délai de la consultation de contrôle

Deux paramètres doivent être pris en considération dans le choix du délai.

Dans un premier temps, une consultation précoce permet une meilleure acceptabilité des patientes (volonté de connaître l'issue de l'IVG rapidement).

Deuxièmement, une consultation trop rapprochée conduit au risque d'échec. Dans notre étude, un biais majeur expliquait ce phénomène puisque les patientes n'ayant pas expulsé au cours de l'hospitalisation étaient convoquées précocement (J14), tandis que les autres l'étaient à J21. Nous n'avons pas mis en évidence de différence sur la persistance d'une image rétentionnelle en fonction du délai.

La littérature ne s'accorde pas sur ce point de vue.

Alors que Raymond (4) ne trouvait pas de corrélation entre échec et délai d'évaluation post IVG, Rorbye (34) concluait à une augmentation des échecs avec le temps.

Amer (35) étudiait 301 patientes en post IVG. Il était préconisé une aspiration uniquement en cas de grossesse évolutive à J15. Les autres patientes étaient surveillées par échographie tous les 15 jours. Sur les 66 suspicions de rétention à J15, on observait une diminution spontanée avec finalement 18 patientes traitées chirurgicalement, dont 3 faux positifs sur l'examen anatomopathologique à 10 semaines de l'IVG.

#### 4.3. Prise en charge des rétentions partielles

Du fait d'une interprétation différente de l'échographie, la prise en charge des patientes était différente selon les opérateurs.

Alors que le sénior pouvait préconiser une abstention thérapeutique devant une rétention partielle minime, l'interne traitait systématiquement les IVG incomplètes.

Ces dernières constatations impliquaient une surmédicalisation avec des contrôles répétés, une prise répétée de misoprostol avec parfois une décision finale d'aspiration.

L'utilisation du misoprostol en cas de rétention partielle est controversée du fait d'une efficacité limitée.

Pauleta (36) a publié en 2009 un essai prospectif randomisé sur la prise en charge des rétentions en post IVG médicamenteuse ou après une FCS. Les patientes symptomatiques étaient exclues (hémorragie, fièvre, refus). La surveillance simple a permis de montrer au long cours, une expulsion complète chez 100% des sujets à J30 du diagnostic initial de rétention. L'évaluation de la rétention était échographique, avec pour critère un endomètre épaissi à plus de 15 mm.

Concernant les recommandations de la FIGO (8) et l'OMS (7) elles préconisent, dans le cadre d'une rétention incomplète, 3 types de prise en charge : expectative, traitement médical ou chirurgical. Le traitement médical consiste en la prise unique de 400 à 800 µg de misoprostol par voie sublinguale, orale ou vaginale en une prise.

Au contraire, le CNGOF a édité des recommandations concernant les expulsions incomplètes, dans un contexte, certes un peu différent, les pertes de grossesse. En cas de fausse couche incomplète, les 2 options recommandées sont l'aspiration (grade A) ou l'expectative (grade A). Le traitement par misoprostol n'est pas recommandé (grade B), car il n'améliore pas le taux d'évacuation utérine complète à 2 semaines par rapport à l'expectative simple. Il ne réduit pas les risques de complications hémorragiques et infectieuses.

#### 4.4. Facteurs de risque d'échec

##### - Terme

La littérature et notre étude s'accordent sur ce facteur de risque, qui est décrit comme majeur. (14,16,23,37,38)

Le terme « seuil » est classiquement de 49 jours, expliquant les modifications de posologie et de voie d'administration dans les recommandations au delà de ce terme.

Dans la revue de la littérature de Raymond (4) en 2012, le risque d'échec était plus élevé dans les essais où plus de 25% des patientes dépassaient le terme de 8 SA.

D'après Russo, (25) le terme était également un facteur de risque de rétention, ainsi que l'âge et la multiparité. Nous n'avons pas mis en évidence cet élément dans notre étude.

##### - Délai Mifepristone / Misoprostol

Dans notre étude, l'allongement du délai entre les 2 prises (2 jours versus 3 jours) apparaissait comme un facteur de risque d'échec. De plus, deux patientes, non observantes, se sont présentées tardivement avec un délai de 4 et 6 jours entre les 2 prises. Ces 2 IVG s'étaient soldées par un échec avec une grossesse évolutive au contrôle.

Dans la littérature, le délai entre les 2 prises médicamenteuses a souvent été étudié mais dans l'objectif de le diminuer afin d'améliorer l'acceptabilité de l'IVG.

Schaff (39,40) expliquait en 2000 et 2001 dans 2 essais prospectifs randomisés que l'efficacité du misoprostol administré 1, 2 ou 3 jours après la mifepristone était similaire.

Au contraire, Raymond (4) retrouvait une augmentation de l'échec dans les populations où la prise de mifepristone et misoprostol était rapprochée de moins de 24h.

Une méta-analyse regroupant 5 essais randomisés évaluaient 5 139 patientes entre 1999 et 2008, ayant bénéficié d'une IVG dont les prises médicamenteuses étaient espacées entre 0 et 72h. Avec un taux d'efficacité entre 90 et 98%, il n'existait pas de différence significative. Ces constatations permettent d'adopter une flexibilité dans la prise médicamenteuse afin de réduire la durée de l'IVG. (41)

L'obésité et le tabac n'ont pas été évalués comme facteurs de risque d'échec dans la littérature, alors qu'ils sont mis en évidence comme tels dans notre étude.

Bien que nous ne les ayons pas décrits comme facteurs de risque, la parité et les IVG antérieures ont déjà été décrits dans la littérature (14). Les études ne s'accordent pas sur la

parité, la multiparité étant décrite comme facteur de risque pour certaines (22,42) alors que l'étude menée par l'OMS retrouvait plus d'échecs chez les nullipares (23).

#### 4.5. Complications

Dans notre étude, les complications retrouvées étaient peu nombreuses et peu sévères, en accord avec la littérature.

- Consultations aux urgences gynécologiques

La consultation d'urgence était un événement rare (4,2%), avec dans la moitié des cas, l'absence d'anomalie retrouvée à l'examen. Le profil des patientes était des femmes jeunes, n'ayant jamais eu recours à une IVG auparavant.

Dans la littérature, une large cohorte de 233 805 patientes retrouvait un recours à la consultation d'urgence de 0,1%. (43)

- Aspirations en urgence

Dans notre étude, elles concernaient 16 % des aspirations. Même si aucune complication n'était objectivée, la chirurgie réalisée dans un contexte d'urgence est plus à risque que la chirurgie programmée, tant sur le plan gynécologique qu'anesthésique.

- Hospitalisations

Le taux d'hospitalisation, tous motifs confondus, était minime (2,6%), avec des durées d'hospitalisation moyennes d'une journée et une durée maximale de 2 jours.

La littérature retrouve un taux d'hospitalisation entre 0,01% de 0,3% (4,37,43)

- Infections

A propos des infections génitales, on ne reportait qu'un cas prouvé après examen bactériologique. Elle présentait 2 facteurs pouvant l'expliquer : une notion de rétention partielle et la pose d'un DIU dans les suites. Trois patientes ont bénéficié d'un traitement qui semblait préventif. Aucune preuve bactériologique n'a été apportée.

On n'observait pas d'infection génitale haute au cours de l'étude.

En Grande Bretagne, une antibioprophylaxie est recommandée dans le but de réduire les infections au cours de l'IVG qu'elle soit chirurgicale ou médicamenteuse.

Les taux d'infections dans la littérature sont inférieurs à 1%. (43,44)

Il a été discuté 4 cas de septicémie avec décès aux Etats Unis, en rapport avec une infection à *Clostridium Sordellii* chez des patientes ayant bénéficié d'une IVG médicamenteuse par voie vaginale. Il s'agit d'une bactérie anaérobie Bacille Gram Positif. Le lien de causalité n'a pas été établi. Aucun cas n'a été retrouvé en Europe sur une période de plus de 15 ans et sur 1,5 millions de patientes traitées (45).

- Anémie

Les cas d'anémie retrouvés étaient minimes (1%) et, seules deux patientes ont eu recours à une transfusion (0,2%).

La biologie n'était pas réalisée de manière systématique en pré ou post IVG, il est donc possible d'avoir sous-diagnostiqué ces anémies. Cependant, l'interrogatoire et l'examen clinique permettaient de chercher des signes en faveur du diagnostic.

La littérature retrouve un taux similaire de 0,1% de transfusions (4,43).

- Malformations artério-veineuses

Les MAV sont des communications anormales directes entre un réseau artériel et veineux sans intervention d'un réseau capillaire. Il s'agit d'un diagnostic difficile et rare dont l'incidence reste inconnue. Cette complication se retrouve essentiellement dans le cadre d'un traumatisme du tissu utérin (aspiration, hystérocopie), mais il est décrit une théorie sur l'évolutivité de shunts vasculaires des rétentions trophoblastiques vers des MAV.

La patiente concernée avait bénéficié d'une prise en charge médicale pour une rétention avec un résultat semblant incomplet. Les investigations menées chez cette femme étaient multiples et coûteuses : 3 échographies pelviennes, 2 hystérocopies, 1 IRM et 1 angiographie. Finalement, le diagnostic était en faveur d'une rétention de résolution spontanée en trois mois.

Chassang (46) a fait une mise au point en 2014 sur la place de l'imagerie en cas de métrorragies après FCS ou IVG. Les métrorragies sont un signe d'appel de rétention mais aussi de MAV. Le délai précoce d'apparition des saignements était décrit comme un signe en faveur d'une rétention et le délai tardif, d'une MAV. L'examen de première intention à réaliser serait l'échographie pelvienne par voie vaginale couplé au Doppler couleur. La sensibilité et la spécificité de ces examens seraient de 80%.

Concernant les signes échographiques de la rétention trophoblastique, il était évoqué l'épaississement endométrial de plus de 10mm, l'échogénicité hétérogène, une image hypervasculaire en Doppler couleur intéressant l'endomètre et le myomètre. Les signes

échographiques pouvant évoquer la MAV étaient un endomètre d'aspect normal avec des anomalies du myomètre à type de petits îlots hypo ou anéchogènes, contigus, tubulés, serpiginieux. Au Doppler, on décrivait des images hypervasculaires, avec un caractère turbulent : effet d'aliasing. La prise en charge est radiologique avec une embolisation sélective.

Au sujet de notre patiente, il était difficile d'infirmier la MAV. Bien que les symptômes soient apparus précocement, et qu'à l'échographie il n'était pas décrit d'atteinte myométriale, le caractère persistant des métrorragies et la description IRM nous a incités à poursuivre les investigations.

- Tératogénicité

Nous avons obtenu peu d'informations quant à l'issue des grossesses poursuivies après échec. Sur les 4 grossesses, un enfant se porte bien. L'un d'entre eux présentaient des anomalies des membres en échographie. Ces anomalies peuvent être en rapport avec la prise de misoprostol.

Il existe actuellement peu de données dans la littérature, mais les malformations décrites dans les suites de la prise de misoprostol, sont les anomalies des paires crâniennes (syndrome de Moebius), des membres (arthrogrypose, pieds en varus équin...), et les hydrocéphalies. L'incidence est difficile à évaluer, mais elle serait de 2% (47).

#### 4.6. Lieu de l'IVG

Dans notre étude, le taux d'IVG réalisées dans le cadre d'une hospitalisation était important, supérieur à 95%.

Dans le cadre de la loi de 2001, il est laissé libre à la patiente de choisir le lieu de réalisation de l'IVG sous certaines conditions énoncées précédemment.

L'hospitalisation présente l'avantage d'une prise en charge rapide et optimale en cas de complications, la présence permanente d'une équipe paramédicale, et médicale si nécessaire. Cependant, elle présente également de nombreux inconvénients : la nécessité de se rendre une fois de plus dans notre établissement alors que cette démarche peut être douloureuse. Le domicile apporte un certain confort, et une intimité. Une flexibilité des prises médicamenteuses est également possible.

Sur le plan médico-économique, l'IVG à domicile semble moins onéreuse. Dans le cadre de l'hospitalisation, on note l'utilisation de chambres, de collations et de la présence d'une infirmière et d'une aide soignante.

De plus, l'expulsion en cours d'hospitalisation concernait 60% des patientes, rendant celle-ci peu utile pour les 40% restant.

Nous expliquons ce taux important d'hospitalisations du fait « d'habitudes de service ». Il est également à noter que la population ayant recours à l'IVG dans notre établissement ne répond pas toujours aux critères de faisabilité.

Les objectifs du centre de planification sont de privilégier l'IVG à domicile et de favoriser l'adhésion aux médecins généralistes dans la prise en charge de l'IVG en ambulatoire.

Il a été montré dans plusieurs études, une acceptabilité et un succès notable de l'IVG réalisée au domicile. (39)

L'HAS autorise la prise en charge de l'IVG à domicile jusqu'au terme de 7 SA, dans le but de vouloir pallier à d'éventuelles complications hémorragiques pour les termes plus avancés. Dans de nombreux pays, elle peut être réalisée jusqu'au terme de 9 SA (31,37).

Une méta-analyse de l'OMS en 2011 (48), colligeait 9 études prospectives, randomisées, comparant 4 522 femmes dans le cadre d'une IVG ambulatoire ou hospitalière jusque 56 jours. L'efficacité et la satisfaction étaient similaires dans les 2 groupes. Les patientes déclaraient renouveler l'expérience si nécessaire, de façon plus importante dans le groupe domicile.

Une étude récente française comparait 15 447 patientes dans le cadre d'une IVG en ville ou à l'hôpital. Bien que les protocoles et l'évaluation soient différents, on notait une efficacité moyenne de 97,43% rendant l'IVG à domicile comme une méthode fiable, sûre et permettant une meilleure accessibilité(29).

Une large cohorte de 13 373 patientes a analysé des patientes à des termes avancés jusque 63 jours dans le cadre de l'IVG à domicile, et retrouvait une efficacité moyenne de 97,7%. On notait 0,01% d'infections et 0,03% de transfusions ayant nécessité une hospitalisation (37).

## 5. CONCLUSION

Cette étude a permis de faire le premier état des lieux concernant la pratique de l'IVG médicamenteuse dans notre établissement. Le bilan est favorable puisque le taux d'efficacité est supérieur à 90% ; le taux de complications est faible, en accord avec la littérature. De plus notre centre privilégie l'IVG médicamenteuse et répond aux demandes des patientes dans les meilleurs délais.

Cependant plusieurs axes sont à améliorer.

Dans un premier temps, le protocole médicamenteux ne semble pas optimal, il serait pertinent d'évaluer de nouvelles posologies et voies d'administration telles que la voie buccale, sublinguale ou vaginale.

Aussi, bien que la surveillance échographique présente des inconvénients, nous pensons que, réalisée dans de bonnes conditions, l'échographie reste un examen sûr et efficace. Il semble nécessaire d'établir un protocole avec des critères définissant l'avortement incomplet et les conséquences sur la prise en charge.

Pour finir, les objectifs du service sont de privilégier l'IVG à domicile dans un but économique et afin d'améliorer l'acceptabilité de la procédure aux patientes.

## **ANNEXE 1 : Contraception et IVG ; les lois**

28 décembre 1967

**Loi n° 67-1176** : Loi Neuwirth ; régulation des naissances, droit à la contraception

4 décembre 1974

**Loi n° 74-1026** : Contraceptifs délivrés à titre gratuit et anonyme aux mineures dans les centres de planification

17 janvier 1975

**Loi n° 75-17** : Loi Veil ; droit à l'IVG jusque 12 SA

13 décembre 2000

**Loi n°2000-1209** : la contraception d'urgence n'est plus soumise à une prescription obligatoire pour les mineures.

4 juillet 2001

**Loi n°2001-588** :

- droit à l'IVG jusque 14 SA
- pratique de l'IVG en médecine de ville
- accès à l'IVG pour les mineures sans autorisation parentale (accompagnement par un majeur)

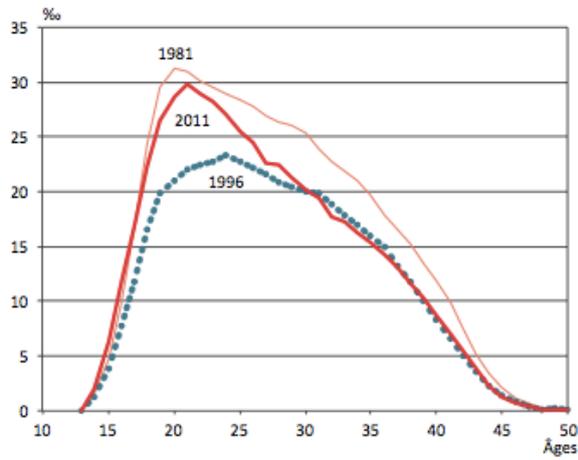
9 août 2004

**Loi n°2004-806** : objectifs en matière de contraception (contraception adaptée, d'urgence...)

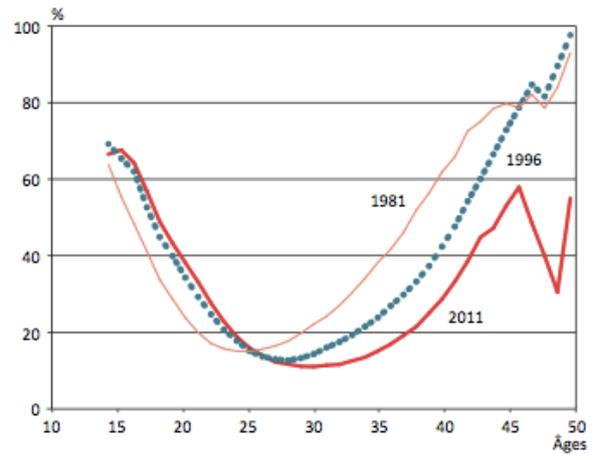
17 décembre 2012

**Loi n°2012-1404** : Prise en charge de l'IVG à 100% par l'assurance maladie

## ANNEXE 2 : Epidémiologie



Taux d'IVG pour 1000 femmes



Taux d'IVG pour 1000 grossesses

M. Mazuy, L. Toulemon, E. Baril, « Un recours moindre à l'IVG, mais plus souvent répété », *Populations et sociétés*, no 518, Janv 2015.

## ANNEXE 3 : Recommandations HAS, décembre 2010

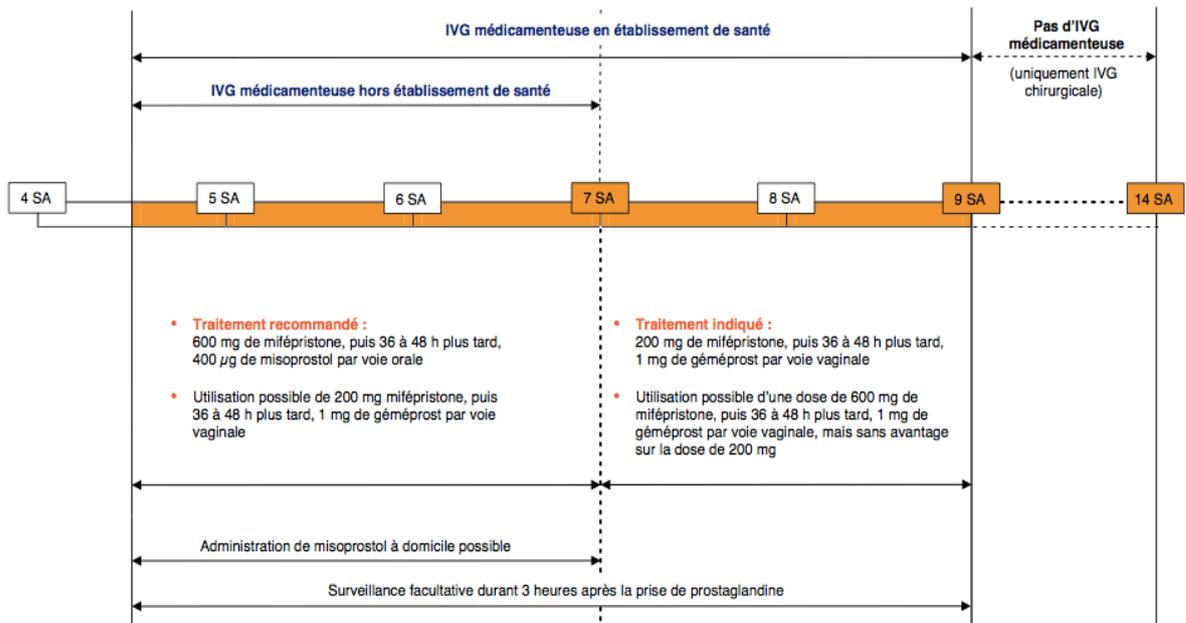


HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

### Prise en charge de l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

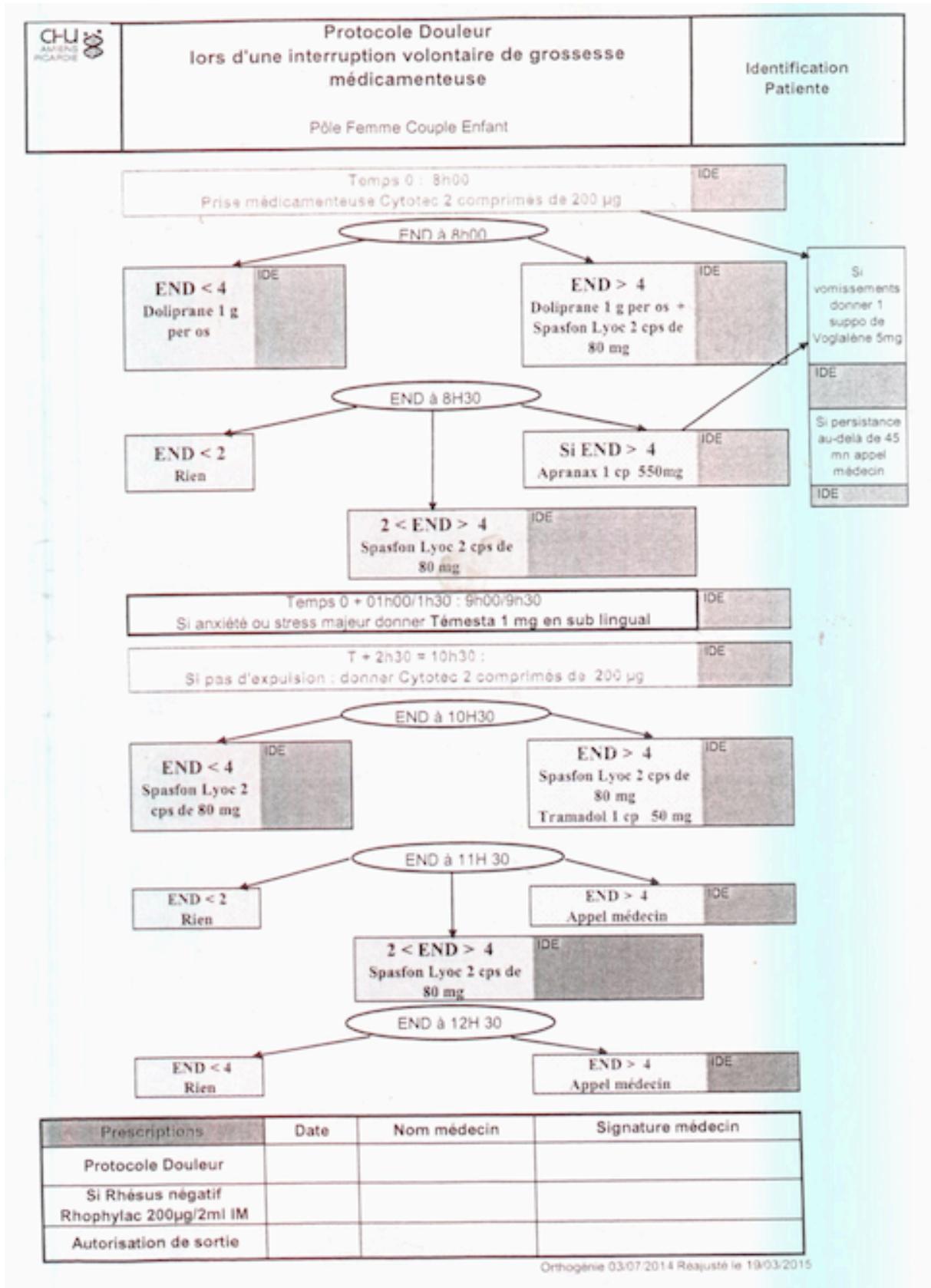
Décembre 2010

#### IVG médicamenteuse : schéma de la stratégie thérapeutique et des conditions de prise en charge

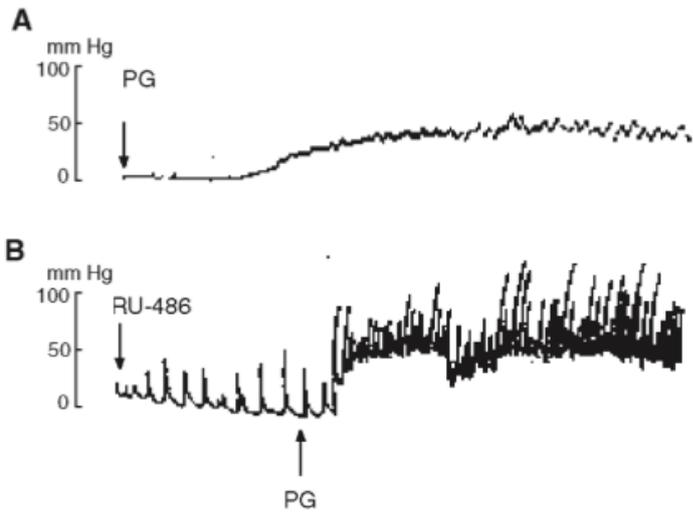


IVG : interruption volontaire de grossesse ; SA : semaine d'aménorrhée.

## ANNEXE 4 : Protocole de service

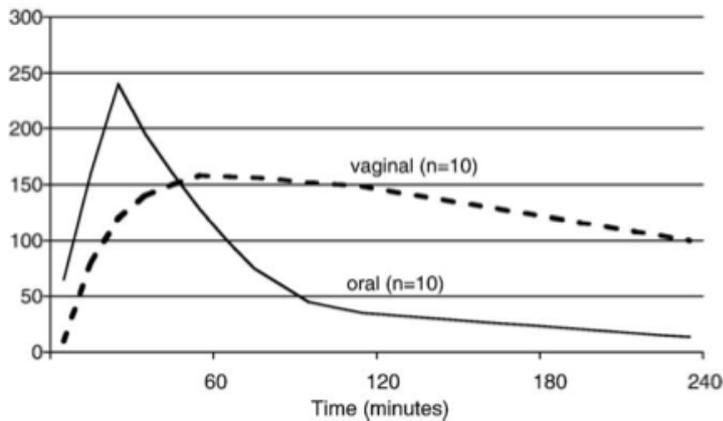


## ANNEXE 5 : Contractilité utérine



Contractilité utérine après prostaglandine seule (A) et après mifepristone associée à une prostaglandine (B)

C. Fiala and K. Gemzel-Danielsson, "Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue," *Contraception*, vol. 74, no. 1, pp. 66–86, Jul. 2006.



Concentrations plasmatiques moyennes du misoprotol selon la voie d'administration

C. Fiala and K. Gemzel-Danielsson, "Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue," *Contraception*, vol. 74, no. 1, pp. 66–86, Jul. 2006.

## ANNEXE 6 : Proposition protocole

### 1<sup>ère</sup> consultation (J-2):

- Information de la patiente sur les modalités de déroulement de l'IVG, prévention des IST, information contraception...
- **Mifepristone MIFFEE 200mg, 1 comprimé**
- **Proposition Domicile/Hospitalisation**

Conditions de PEC ambulatoire : distance domicile/hôpital raisonnable (durée trajet < 1h), grossesse < 7 SA, patiente majeure (CI relative)

### 2<sup>ème</sup> consultation (J0)

✓ AVANT 7 SA

**Misoprostol CYTOTEC 200µg, 2 comprimés par voie orale**

En l'absence d'expulsion à 2h, renouveler la prise

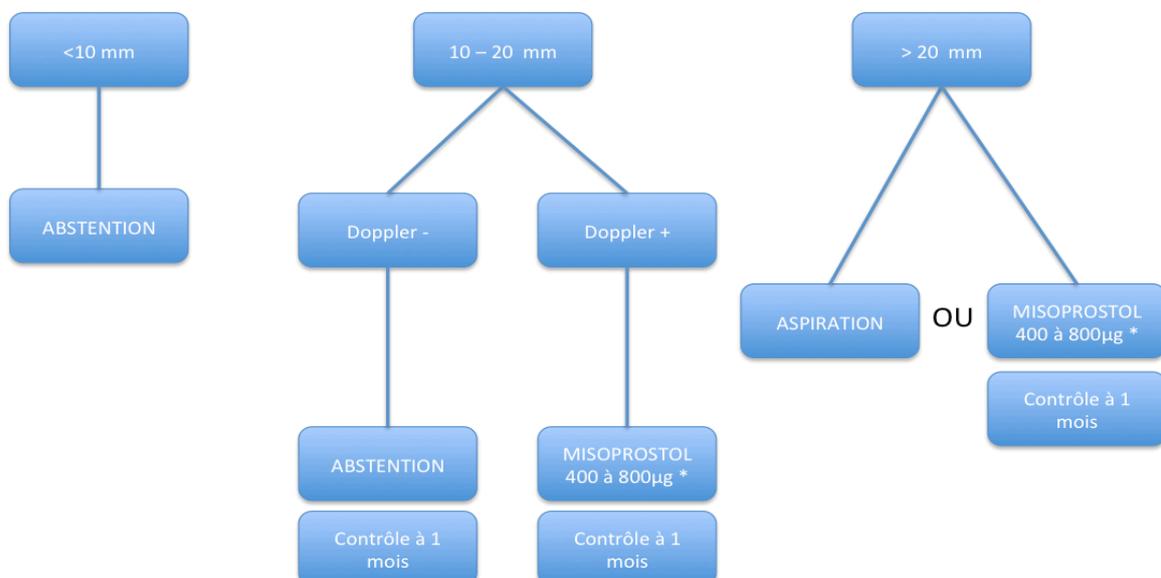
✓ APRES 7 SA

**Misoprostol CYTOTEC 200µg, 4 comprimés par voie buccale, sublinguale ou vaginale.**

### 3<sup>ème</sup> consultation (J14-J21)

- Pas de visite précoce sauf urgence (douleurs pelviennes, métrorragies)
- Favoriser J14 en l'absence d'expulsion, J21 en cas d'expulsion.
- Examen clinique à la recherche de douleurs pelviennes, métrorragies, signes infectieux.
- Echographie pelvienne :
  - en cas de rétention partielle : PEC selon schéma ci-dessous.
  - en cas de rétention complète : aspiration d'emblée.

#### Prise en charge des rétentions partielles



\*Prise unique par voie orale ou vaginale

## BIBLIOGRAPHIE

1. Vilain Annick. Les interruptions volontaires de grossesse en 2012. DREES. 2014 juin; [www.drees.sante.gouv.fr](http://www.drees.sante.gouv.fr)
2. M. Mazuy, L. Toulemon, E. Baril. Un recours moindre à l'IVG, mais plus souvent répété. *Populations & Sociétés*. 2015 Jan;(No 518).
3. HAS- Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique: Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. 2010 Décembre;
4. 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.
5. 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.
6. Schaff EA, Fielding SL, Eisinger SH, Stadalius LS, Fuller L. Low-dose mifepristone followed by vaginal misoprostol at 48 hours for abortion up to 63 days. *Contraception*. 2000 Jan;61(1):41–6.
7. Organisation mondiale de la santé. Avortement sécurisé: directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2013.
8. Faúndes A, FIGO Working Group on Prevention of Unsafe Abortion and its Consequences, International Federation of Gynecology and Obstetrics. The combination of mifepristone and misoprostol for the termination of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2011 Oct;115(1):1–4.
9. RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The care of women requesting induced abortion, Evidence-based clinical guideline Number 7. 2011.
10. Fiala C, Gemzel-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception*. 2006 Jul;74(1):66–86.
11. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2004 Jan;19(1):81–4.
12. CNGOF. Etat des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique: travail du CNGOF. 2013.
13. Beucher G, Dolley P, Carles G, Salaun F, Asselin I, Dreyfus M. [Misoprostol: off-label use in the first trimester of pregnancy (spontaneous abortion, and voluntary medical termination of pregnancy)]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014 Feb;43(2):123–45.
14. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med*. 1998 Apr 30;338(18):1241–7.
15. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200 mg for abortion up to 63 days of pregnancy. *Contraception*. 2002 Oct;66(4):247–50.
16. Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, Crowden WA, Goldberg AB, Gonzales J, et al. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 Dec;112(6):1303–10.
17. Akin A, Dabash R, Dilbaz B, Aktün H, Dursun P, Kiran S, et al. Increasing women's choices in medical abortion: a study of misoprostol 400 microg swallowed immediately or held sublingually following 200 mg mifepristone. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept*. 2009 Jun;14(3):169–75.
18. Von Hertzen H, Huong NTM, Piaggio G, Bayalag M, Cabezas E, Fang AH, et al. Misoprostol dose and route after mifepristone for early medical abortion: a randomised controlled noninferiority trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010 Sep;117(10):1186–96.

19. Raghavan S, Comendant R, Digol I, Ungureanu S, Friptu V, Bracken H, et al. Two-pill regimens of misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' gestational age: a randomized controlled trial of sublingual and oral misoprostol. *Contraception*. 2009 Feb;79(2):84–90.
20. Tang OS, Chan CCW, Ng EHY, Lee SWH, Ho PC. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2003 Nov;18(11):2315–8.
21. HAS IVG med biblio.pdf.
22. Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GMM. Factors affecting the outcome of early medical abortion: a review of 4132 consecutive cases. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2002 Nov;109(11):1281–9.
23. Von Hertzen H, Honkanen H, Piaggio G, Bartfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2003 Sep;110(9):808–18.
24. Reeves MF, Fox MC, Lohr PA, Creinin MD. Endometrial thickness following medical abortion is not predictive of subsequent surgical intervention. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jul;34(1):104–9.
25. Russo JA, DePiñeres T, Gil L. Controversies in family planning: retained products of conception. *Contraception*. 2012 Nov;86(5):438–42.
26. Cowett AA, Cohen LS, Lichtenberg ES, Stika CS. Ultrasound evaluation of the endometrium after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 May;103(5 Pt 1):871–5.
27. Kamaya A, Petrovitch I, Chen B, Frederick CE, Jeffrey RB. Retained products of conception: spectrum of color Doppler findings. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2009 Aug;28(8):1031–41.
28. Sellmyer MA, Desser TS, Maturen KE, Jeffrey RB, Kamaya A. Physiologic, histologic, and imaging features of retained products of conception. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2013 May;33(3):781–96.
29. Gaudu S, Crost M, Esterle 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.
30. Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Aug 15;109(2):190–5.
31. Clark WH, Gold M, Grossman D, Winikoff B. Can mifepristone medical abortion be simplified? A review of the evidence and questions for future research. *Contraception*. 2007 Apr;75(4):245–50.
32. Horning EL, Chen BA, Meyn LA, Creinin MD. Comparison of medical abortion follow-up with serum human chorionic gonadotropin testing and in-office assessment. *Contraception*. 2012 Apr;85(4):402–7.
33. Clark W, Bracken H, Tanenhaus J, Schweikert S, Lichtenberg ES, Winikoff B. Alternatives to a routine follow-up visit for early medical abortion. *Obstet Gynecol*. 2010 Feb;115(2 Pt 1):264–72.
34. Rørbye C, Nørgaard M, Vestermark V, Nilas L. Medical abortion. defining success and categorizing failures. *Contraception*. 2003 Oct;68(4):247–51.
35. Amer-Alshiek J, Shiekh O, Agmon A, Grisaru D. What is the right timing for ultrasound evaluation after pregnancy termination with mifepristone? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Jun;189:24–6.
36. Pauleta JR, Clode N, Graça. Expectant management of incomplete abortion in the first trimester. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2009 Jul;106(1):35–8.

37. Gatter M, Cleland K, Nucatola DL. Efficacy and safety of medical abortion using mifepristone and buccal misoprostol through 63 days. *Contraception*. 2015 Apr;91(4):269–73.
38. Kahn JG, Becker BJ, MacIsaac L, Amory JK, Neuhaus J, Olkin I, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception*. 2000 Jan;61(1):29–40.
39. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger SH, Stadalius LS, et al. Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial. *JAMA*. 2000 Oct 18;284(15):1948–53.
40. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. *Contraception*. 2001 Aug;64(2):81–5.
41. Wedisinghe L, Elsandabese D. Flexible mifepristone and misoprostol administration interval for first-trimester medical termination. *Contraception*. 2010 Apr;81(4):269–74.
42. Bartley J, Tong S, Everington D, Baird DT. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. *Contraception*. 2000 Dec;62(6):297–303.
43. Cleland K, Creinin MD, Nucatola D, Nshom M, Trussell J. Significant adverse events and outcomes after medical abortion. *Obstet Gynecol*. 2013 Jan;121(1):166–71.
44. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception*. 2004 Sep;70(3):183–90.
45. Cohen AL, Bhatnagar J, Reagan S, Zane SB, D'Angeli MA, Fischer M, et al. Toxic shock associated with *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* after medical and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*. 2007 Nov;110(5):1027–33.
46. Chassang M, Baudin G, Delotte J, Trastour C, Bongain A, Chevallier P. [Role of imaging in cases of bleeding after spontaneous or induced abortion]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2015 May;44(5):398–402.
47. CRAT. CRAT: Centre de Référence sur les Agents Tératogènes [Internet]. Available from: [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)
48. Ngo TD, Park MH, Shakur H, Free C. Comparative effectiveness, safety and acceptability of medical abortion at home and in a clinic: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2011 May 1;89(5):360–70.



## Résumé

**Introduction :** En France, l'IVG concerne 219000 grossesses et dans plus de la moitié des cas, la méthode est médicamenteuse.

**Méthodes :** Cette étude rétrospective a été menée au CHU d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 28 février 2015 chez 812 patientes ayant réalisé une IVG médicamenteuse jusqu'au terme de 9 SA, selon le protocole associant la prise de 200 mg de mifépristone à 400-800 µg de misoprostol par voie orale. Une échographie pelvienne était réalisée systématiquement au décours afin d'évaluer le résultat de l'IVG. L'objectif principal était de déterminer le succès de la procédure, sans recourir à un traitement chirurgical secondaire. Les objectifs secondaires étaient l'analyse de l'échographie comme moyen de surveillance, les facteurs de risque d'échec et la survenue de complications.

**Résultats :** Le taux d'efficacité complète de la procédure était de 90,6% (n=734). Le principal facteur de risque d'échec était le terme de la grossesse au moment de l'IVG. 58 patientes ont bénéficié d'une aspiration en raison d'une rétention complète (21 patientes pour une grossesse évolutive, 37 pour une grossesse arrêtée), 16 pour une rétention partielle et 4 ont souhaité poursuivre la grossesse. Parmi ces échecs, 13 aspirations ont été réalisées dans un contexte d'urgence. L'interprétation de l'échographie (p=0,018) et la prise en charge des patientes (p=0,001) étaient différentes selon l'expérience de l'opérateur. Les complications étaient rares (1,6%) : douleurs pelviennes, métrorragies, anémie, infections génitales.

**Conclusion :** La prise en charge de l'IVG médicamenteuse au CHU d'Amiens est satisfaisante avec un taux d'efficacité correct et des complications minimales. Une amélioration est envisageable par l'administration de 800µg de misoprostol par voie buccale, sublinguale ou vaginale ainsi qu'une harmonisation des pratiques concernant le suivi.

**Mot clés :** IVG médicamenteuse, misoprostol, mifépristone, rétention trophoblastique, échographie.

## Abstract

**Background:** In France, there are about 219 000 abortions yearly and in over half the cases, the method is medication.

**Methods:** This retrospective study took place at the University Hospital of Amiens, between 1st January 2014 and 28th February 2015 in 812 patients who underwent medical abortion until the end of 9 weeks of pregnancy, according to the protocol, 200 mg of mifepristone 400-800 µg of misoprostol by oral route. Pelvic ultrasonography was routinely performed to assess the result of the abortion. The main objective was to determine the effectiveness of the procedure without surgical treatment. Secondary objectives were the analysis of ultrasonography as mean of surveillance, the risk of failures and the occurrence of complications.

**Results:** The efficacy rate was 90.6% (n = 734). The main risk of failure was the term of pregnancy. 58 patients underwent aspiration due to complete retention (21 for ongoing pregnancy, 37 for non ongoing pregnancy), 16 for partial retention and 4 choose to continue the pregnancy. 13 aspirations were performed in emergency. The interpretation (p = 0.018) and the care of patients (p = 0.001) were different depending on the experience of the operator performing the ultrasound. Complications were rare (1,6%): pelvic pain, vaginal bleeding, anemia, genital infections.

**Conclusions:** The management of medical abortion at Amiens University Hospital is satisfied with this very decent efficiency rate and the minimal complications. An improvement is possible in regards to the administration of misoprostol 800µg by buccal, sublingual or vaginal routes and in regards to the harmonization of practices for monitoring.

**Key words:** medical abortion, misoprostol, mifepristone, route of administration, dose, ultrasound.