



HAL
open science

Étude pilote prospective randomisée comparant les différentes voies d'administration et de doses du misoprostol lors de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse entre 7 et 9 semaines d'aménorrhée

Julia Gobert

► To cite this version:

Julia Gobert. Étude pilote prospective randomisée comparant les différentes voies d'administration et de doses du misoprostol lors de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse entre 7 et 9 semaines d'aménorrhée. Gynécologie et obstétrique. 2018. dumas-02059303

HAL Id: dumas-02059303

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02059303>

Submitted on 6 Mar 2019

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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DE
MEDECINE D'AMIENS



Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Année 2018 N°2018-38

Etude pilote prospective randomisée comparant les différentes voies d'administration et de doses du misoprostol lors de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse entre 7 et 9 semaines d'aménorrhée.

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juin 2018

Par GOBERT Julia

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean GONDRY
Membres du Jury : Monsieur le Professeur Gilles DUVERLIE
Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT
Monsieur le Docteur Youssef BENNIS
Monsieur le Docteur Charles MUSZYNSKI
Directrice de thèse : Madame le Docteur Ségolène LANTA-DELMAS

TABLE DES MATIERES

I. ABREVIATIONS	4
II. INTRODUCTION	5
a. Epidémiologie, historique de l'IVG en France.	5
b. Les différents médicaments utilisés en France.....	9
i. Mifépristone.....	10
ii. Prostaglandines	10
1. Géméprost	11
2. Misoprostol	11
iii. Recommandations	13
c. Problématique.....	14
III. MATERIELS ET METHODES.....	16
a. Etude et accords	16
b. Schéma de la recherche et randomisation	17
c. Prise en charge des patientes	19
d. Taille de l'étude et durée	21
e. Analyse statistique.....	21
IV. RESULTATS	23
a. Caractéristiques des patientes.....	23
b. Critère de jugement principal	26
c. Critères de jugement secondaires	28
d. Analyse multivariée.....	29
V. DISCUSSION	31
a. Données de l'étude	31
i. Caractéristiques des patientes	31
ii. Critère de jugement principal	31
iii. Critères de jugement secondaire	33
b. Points faibles et forts de l'étude	34
c. Choix du schéma thérapeutique et des critères d'inclusion : étude de la littérature internationale.	35
i. Mifépristone.....	35
1. Dose	35
2. Intervalle	36
ii. Misoprostol.....	36

1. Voies d'administration.....	36
2. Dose	38
3. Absorption.....	39
iii. Critères d'inclusion et de non-inclusion	41
d. Actualité et impact sociétal.	42
VI. CONCLUSION	45
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	47
VIII. ANNEXES	51
a. ANNEXE 1 : Autorisation du Comité de protection des personnes	51
b. ANNEXE 2 : Fiche par patientes	53
c. ANNEXE 3 : Calendrier de randomisation.....	54
d. ANNEXE 4 : Niveaux de preuve scientifique	55

I. ABREVIATIONS

IVG :	Interruption Volontaire de Grossesse
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
DREES :	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
INSEE :	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
SA :	Semaine d'Aménorrhée
CPEF :	Centre de Planification et d'Education Familiale
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AINS :	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
HAS :	Haute Autorité de Santé
CNGOF :	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
FIGO :	International Federation of Gynecology and Obstetrics
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CPP :	Comité de Protection des Personnes
IMC :	Indice de Masse Corporel
EVA :	Echelle Visuelle Analogique
PDV :	Perdue de vue
MPA :	Misoprostol Acide
AUC :	Area Under Curve ou Aire Sous la Courbe
IMG :	Interruption Médicale de Grossesse
CIANE :	Collège Inter-Associatif autour de la Naissance
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

II. INTRODUCTION

a. Epidémiologie, historique de l'IVG en France.

Dans le monde, le nombre d'Interruptions Volontaires de Grossesse (IVG) est estimé à 43,8 millions par an en 2008 contre 42 millions en 2003. Le nombre d'avortements est donc estimé à 28 pour 1000 femmes de 15 à 44 ans dans le monde en 2008, contre 29 pour 1000 femmes en 2003. 86% de ces avortements ont lieu dans les pays en voie de développement [1].

Parmi ces IVG, il existe des avortements à risque, qui sont définis par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme « une procédure pour mettre fin à une grossesse non désirée effectuée par des personnes ne possédant pas les compétences nécessaires ou dans un environnement non conforme aux normes médicales minimales, ou les deux ». Selon les estimations de l'OMS en 2008 [2], 22 millions d'avortements risqués ont lieu chaque année et ils représentent environ 13% de la mortalité maternelle, soit 47 000 décès/an dans le monde. Les trois principales causes de mortalité maternelle sont les hémorragies, les infections faisant suite à l'accouchement et les avortements à risque. De plus, une étude portant sur 26 pays en développement [3] a estimé que sept millions de femmes ont été traitées pour des IVG à risque pratiquées en dehors des structures médicales en 2012, notamment pour des infections graves, des saignements ou des lésions d'organe à proximité. Les plus nombreuses sont retrouvées en Asie centrale, environ 4,6 millions [3]. A plus long terme, les femmes peuvent avoir des troubles de la fertilité. Ces chiffres ne sont certainement pas exhaustifs, puisqu'une partie des femmes qui subissent des complications suites aux IVG non encadrées et qui nécessitent des soins, ne sont pas prises en charge.

A plus petite échelle, en France, l'enquête nationale des morts maternelles de 2017 [4] rapporte six décès maternels dans les suites d'une IVG entre 2010 et 2012 : un avortement clandestin compliqué d'une hémorragie, un choc hémorragique (IVG chirurgicale), une embolie pulmonaire, un choc toxi-infectieux à *Clostridium perfringens* (IVG médicamenteuse), un suicide, et un décès de cause non identifiée.

En 2016, 211 900 IVG ont été réalisées en France d'après la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), dont plus de 13 000 dans les départements d'Outre-mer [5]. Ce taux reste stable depuis 2002 avec quelques fluctuations, notamment une légère baisse cette année (Fig. 1). En comparaison, l'Institut

National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) recense environ 784 000 naissances la même année [6], soit environ une IVG pour un peu moins de quatre naissances.

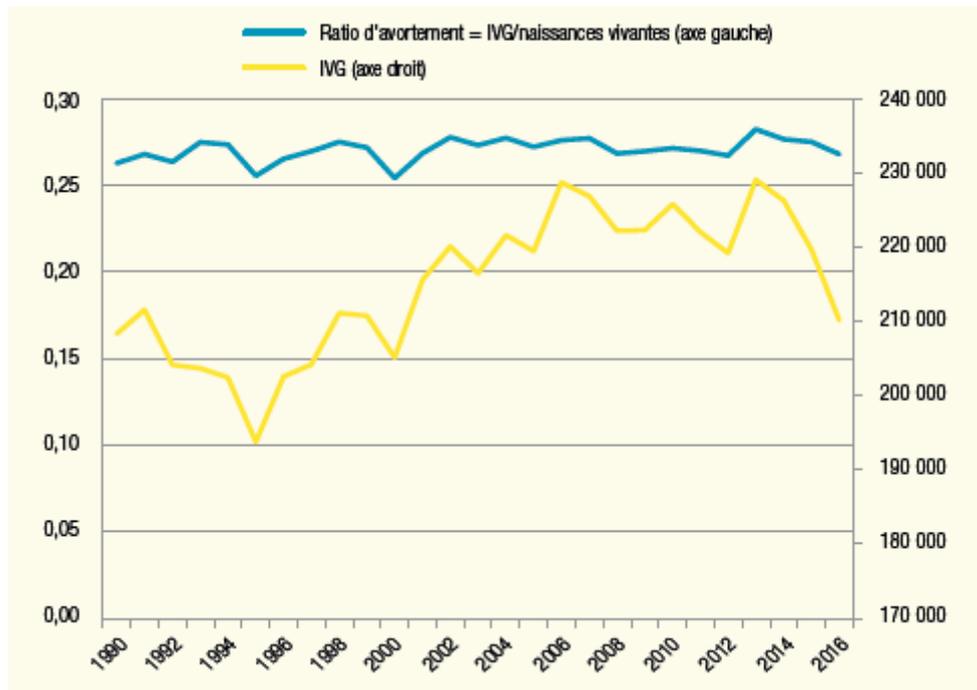


Figure 1 : Evolution du nombre des IVG et du ratio d'avortement de 1990 à 2016 [5].

Le taux de recours à l'avortement varie en fonction des différentes régions françaises. Ce taux est de 13,9 IVG pour 1 000 femmes âgées de 15 à 49ans en métropole et de 25,2 dans les départements et régions d'outre-mer [5]. Néanmoins, les femmes les plus concernées restent celles entre 20 et 24ans, avec un taux de 26 IVG pour 1 000 femmes [5]. Entre 1990 et 2011, l'âge moyen est passé de 28,4ans à 27,5ans [7], alors que l'âge moyen à la maternité est passé de 28,3ans à 30,1ans [7]. En 2011, on estime qu'environ un tiers des femmes ont recours au moins une fois dans leur vie à l'avortement [5]. De plus, le taux des premières IVG a baissé entre 1980 et 2011 passant de 54% à 33%, mais la probabilité de recourir de nouveau à un avortement a fortement augmenté passant de 15% à 41% pour une deuxième IVG et de 22% à 30% pour une troisième IVG [7].

En France, la loi n°75-17 du code de santé publique relative à l'IVG, dite « loi Veil », a été promulguée le 17 janvier 1975 et dépénalise l'avortement sous certaines conditions. Elle a été préparée par Simone Veil, sous la présidence de Valéry Giscard-D'Estaing. Elle était prévue initialement pour une période de cinq ans mais en 1980 elle a été reconduite pour une durée indéterminée. Cette loi fait suite à la « loi Neuwirth » qui légalisait la contraception en

1972, loi promulguée pourtant en 1967. La « loi Veil » légalise l'IVG jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée (SA) sous l'unique volonté de la mère, en situation de détresse. Ces avortements devaient être pratiqués par un médecin dans un établissement de santé après deux consultations médicales à une semaine d'intervalle et un entretien préalable [7]. Tout avortement est déclaré anonymement *via* des bulletins d'interruption volontaire de grossesse, remplis par les médecins pour permettre une surveillance épidémiologique et l'évaluation des pratiques [8].

Pourtant si la loi a permis de dépenaliser l'IVG, cela a été un long combat débuté déjà dans l'Antiquité. En effet, le code d'Hammurabi daté de 1750 avant Jésus-Christ interdisait l'avortement, mais des prescriptions pour faire avorter les femmes ont été retrouvées dans le papyrus d'Ebers. Plus tard, le christianisme tentera également d'interdire l'avortement et de punir les femmes qui y avaient recours. A cette époque, une plante, le *silphium*, servait essentiellement à la pratique de l'avortement. Puis, dès la fin du XVIII^{ème} siècle en France, les femmes ont recours à des « faiseuses d'ange » pour limiter la taille de leur famille. Ces femmes utilisaient des aiguilles à tricoter pour induire une fausse-couche en rompant la membrane amniotique, provoquant de nombreuses complications.

En 1810, sous Napoléon I^{er}, le code civil (article 317) punit les femmes qui avortaient et celles qui les aidaient d'un à cinq ans de réclusion. En 1971, le Nouvel Observateur publiait le « *Manifeste des 343 salopes* », une pétition portant 343 signatures et notamment celles de personnalités comme Simone de Beauvoir, Catherine Deneuve, Jeanne Moreau, Françoise Sagan, déclarant avoir eu recours à l'avortement clandestin et souhaitant faire de l'avortement un droit des femmes.

La « loi Veil » a donc permis de diminuer le nombre d'avortements clandestins et d'encadrer cette procédure. En 1982, la « loi Roudy » autorise le remboursement de l'IVG en partie par la sécurité sociale. A cette époque, seule l'IVG chirurgicale était pratiquée. Puis en 1990, l'IVG médicamenteuse est autorisée en milieu hospitalier avec la diffusion de la mifépristone ou RU 486 permettant de proposer une alternative médicale efficace à l'IVG chirurgicale. En effet, l'IVG chirurgicale peut être responsable de complications à court terme : perforation utérine (0-0,4%), déchirure cervicale (0-1%), hémorragie (0-2,4%), infections (0,6-2,5) et décès très rares (1/100000) [9].

Par ailleurs, la pilule du lendemain (Norlevo®) est commercialisée à partir d'avril 1999 dans les pharmacies. Elle sera délivrée gratuitement aux mineurs à partir de 2002. On

recense à ce jour plus d'un million de pilule du lendemain vendue depuis 2005 [10]. En juillet 2001, grâce à la loi n°2001-588 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception, le délai légal de l'avortement est allongé jusqu'à 14SA, un assouplissement de l'accès est mis en place pour les mineures qui n'ont plus besoin d'autorisation parentale, seule une personne majeure suffit désormais les accompagnant lors de leur demande, et l'entretien préalable n'est plus obligatoire pour les patientes majeures. A partir de 2004, l'IVG médicamenteuse est autorisée en médecine de ville à l'aide d'une convention passée avec un établissement de santé. Depuis mars 2013, l'IVG est remboursée à 100% pour toutes les femmes ayant recours à l'avortement et la contraception est devenue gratuite pour les jeunes filles de 15 à 18ans. Les sages-femmes peuvent également pratiquer des IVG médicamenteuses depuis juin 2016. L'historique de l'IVG est résumé en figure 2.

Aucune de ces mesures n'a entraîné d'augmentation du nombre annuel d'IVG en France [5].

Quarante ans après la dépénalisation de l'IVG, l'assemblée nationale a voté un article supprimant la notion de « détresse » pour une femme voulant avorter.

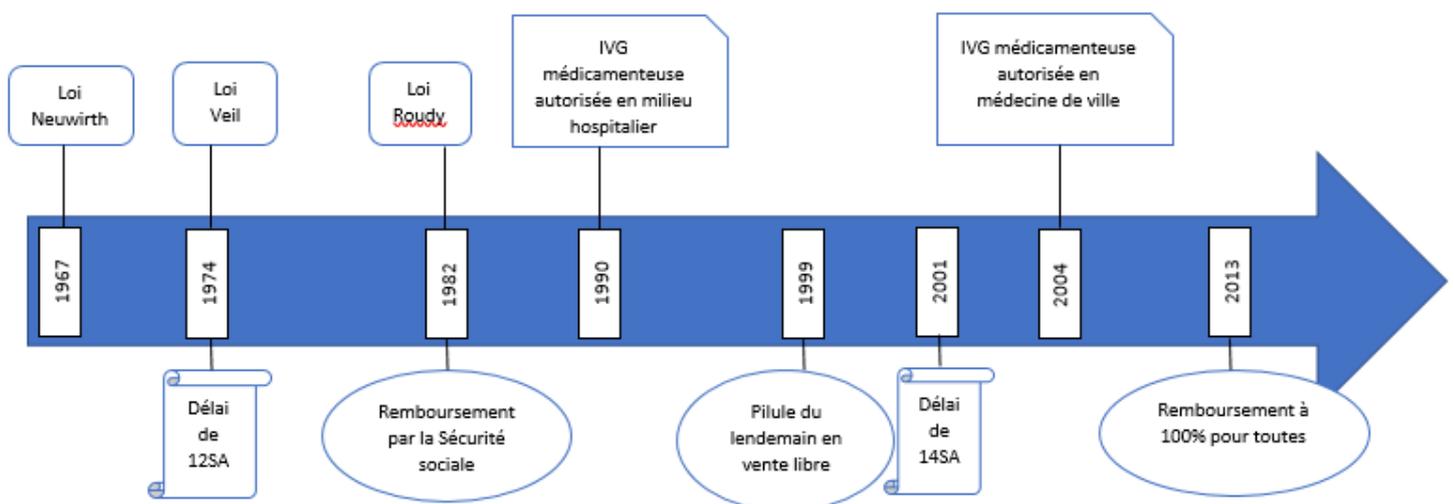


Figure 2 : Historique de l'IVG en France.

Depuis 2009, l'IVG médicamenteuse peut être réalisée dans les cabinets libéraux, les centres de santé, les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) et dans les hôpitaux. Ces structures se doivent de proposer un rendez-vous dans les cinq jours après

l'appel de la femme, permettant ainsi un accès simple et rapide pour chaque patiente. En 2016, 16,4% des IVG étaient réalisées en cabinet libéral et 1,2% dans les centres de santé ou les CPEF [5]. Le taux des IVG médicamenteuse n'a fait que croître aux dépens des IVG chirurgicales. Une baisse des durées de grossesse est ainsi constatée, passant de 8,8SA en 1990 à 8,4SA en 2011 [7], due à une augmentation des IVG précoces et une diminution des IVG tardives [7]. En effet, 56% des IVG réalisées à l'hôpital sont des IVG médicamenteuses en 2016 contre 10% en 1992 [5]. Par ailleurs, dans les toutes structures confondues en 2016, 64% des IVG sont réalisées de façon médicamenteuse et seulement 36% d'IVG chirurgicales [5].

L'IVG médicamenteuse peut être proposée jusqu'à 9SA [8] et elle n'est plus autorisée passé ce délai. L'IVG chirurgicale, quant à elle, peut être pratiquée jusqu'à 14SA. Elle peut être proposée avant 9SA selon le souhait de la patiente [8]. Actuellement, l'IVG médicamenteuse avant 7SA peut être réalisée à domicile si la patiente le désire et selon certains critères de bonne indication (âgées de plus de 18ans, capacité de compréhension, vivant à proximité du centre...).

Il existe une consultation pré-IVG permettant de donner une information claire et précise sur le déroulement de la procédure. Il est recommandé pendant cette consultation : de dater la grossesse, de dépister les infections sexuellement transmissibles, d'aborder le mode de contraception ultérieur, de prescrire un groupe rhésus à la patiente afin de prévenir l'allo-immunisation materno-fœtale. Une consultation psychosociale peut également être proposée, mais l'entretien préalable n'est plus obligatoire ni le délai de réflexion de sept jours entre les deux consultations. Celui-ci a été supprimé en 2016 dans la loi de modernisation de notre système de santé n° 2016-41.

Une visite de contrôle est à réaliser 14 à 21 jours après l'IVG afin de vérifier la vacuité utérine et l'absence de grossesse évolutive. Celle-ci peut être vérifiée à l'aide de l'échographie ou du taux de β HCG sanguin. Il n'y a pas de recommandation actuelle pour l'une ou l'autre des pratiques [8].

b. Les différents médicaments utilisés en France

L'IVG médicamenteuse est basée sur l'association de la mifépristone (Mifégyne®) à une prostaglandine. Les prostaglandines utilisées seules nécessitent des doses plus élevées et

ont un taux d'efficacité plus faible [9]. Toutes les informations sur les médicaments suivants ont été retrouvées dans le résumé des caractéristiques du produit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) [11].

i. Mifépristone

La mifépristone ou RU 486 est commercialisée sous forme de comprimé de 200mg, son nom commercial est la Mifégyne®. Elle est administrée par voie orale et sa prescription est uniquement réservée à l'usage des professionnels et des centres habilités. La mifépristone est un stéroïde synthétique à action anti-progestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs. Elle antagonise les effets endométriaux et myométriaux de la progestérone et sensibilise également le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines. Au cours du premier trimestre de la grossesse, elle facilite la dilatation et l'ouverture du col utérin. Son pic maximum est atteint en une heure trente. De plus, la mifépristone se lie au récepteur des glucocorticoïdes et provoque une élévation compensatoire de l'ACTH et du cortisol, entraînant ainsi fréquemment des nausées et des vomissements.

Grâce à l'association avec un analogue de la prostaglandine, elle permet d'obtenir un taux de succès dans 95% des cas après administration de 600mg de mifépristone à 400µg de misoprostol par voie orale pour les grossesses jusqu'à 7SA [11]. Depuis des études ont été réalisées pour diminuer la dose utilisée de mifépristone.

ii. Prostaglandines

Il existe deux types de prostaglandines : le géméprost (Cervagème®) et le misoprostol (Cytotec®, Gymiso®, MisoOne®), qui sont chacune des analogues synthétiques de la prostaglandine E1.

Les prostaglandines sont des eicosanoïdes, synthétisées à partir de l'acide arachidonique relargué en réponse à divers stimuli physiques, chimiques et neuro-hormonaux. Les prostaglandines ont des effets différents, malgré leur homogénéité structurale. Selon leur nature, les prostaglandines stimulent ou relâchent les fibres musculaires lisses (systèmes cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinal, génito-urinaire). La prostaglandine E1 aurait un effet vasodilatateur périphérique direct à travers une relaxation du muscle lisse vasculaire et un effet sur les contractions du muscle utérin. Elles stimulent les contractions des muscles longitudinaux augmentant la sécrétion intestinale et entraînant des troubles digestifs [12].

1. Géméprost

Le géméprost est commercialisé sous forme d'ovule de 1mg, son nom commercial est le Cervagème®. Le géméprost est un analogue de la prostaglandine E1 et a une activité sélective. L'effet abortif du géméprost est indépendant d'une action lutéolytique.

Il est administré par voie vaginale et se conserve au congélateur. Avant utilisation, les ovules doivent être gardés, dans leur emballage fermé, quelques minutes à température ambiante pour assurer leur réchauffement. Ce médicament est peu utilisé en France en raison de ces difficultés de stockage et de l'intensité des douleurs abdominales, directement attribuées au produit. Le géméprost entraîne 2 à 4 heures après administration vaginale, des contractions utérines, une dilatation et un ramollissement du col utérin. Les contractions du corps et la dilatation du col de l'utérus sont d'autant plus marquées que l'âge gestationnel est avancé. Après mise en place d'un ovule à 1mg, le taux sanguin de géméprost atteint 6 ng/mL en une heure, reste en plateau jusqu'à deux heures, puis décroît rapidement. Différentes études rapportent que lorsque le géméprost est administré par voie vaginale, le taux de succès de l'IVG médicamenteuse atteint 98% pour des grossesses de maximum 7SA et 95% pour des grossesses entre 7 et 9SA [13].

2. Misoprostol

Le misoprostol est commercialisé sous forme de comprimé. Il connaît plusieurs noms commerciaux Cytotec®, comprimé de 200µg, Gymiso®, comprimé de 200µg et MisoOne®, comprimé de 400µg. Le misoprostol entraîne des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Ses propriétés utérotoniques devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion des débris intra-utérins. Ses effets indésirables sont essentiellement d'ordre digestif avec des nausées, des vomissements et des diarrhées. Il peut, dans de rares cas, être associé à une rupture utérine ou à un choc toxique à *Clostridium sordellii* ou *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ou *Streptococcus* du groupe A. Les chocs toxiques sont à priori plus souvent associés à une administration vaginale non autorisée du misoprostol. Il est absorbé rapidement en trente minutes environ après administration par voie orale. Il possède une demi-vie d'une heure trente. Le taux de grossesses évolutives après 600mg de mifépristone, suivi 36 à 48h après de 400µg de misoprostol administré par voie orale est de l'ordre de 1% [14].

Le Cytotec® fait partie de la classe des prostaglandines, mais en tant qu'anti-ulcéreux. Il est indiqué dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif, les lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à titre préventif dans les lésions gastriques et duodénales. Il doit être administré par voie orale uniquement. Il n'a pas d'indication en gynécologie, mais était très utilisé par les médecins français, malgré les mises en garde de l'ANSM, dans les IVG médicamenteuses, les fausses couches précoces et les déclenchements du travail par voie orale, sublinguale, jugale ou intra-vaginale.

Il était commercialisé par le laboratoire PFIZER HOLDING et a été retiré du marché au 1^{er} mars 2018 en raison de plusieurs plaintes et de condamnation. En effet, deux associations principales (Timéo et le Lien) ont milité pour le retrait du Cytotec®. L'association « Timéo et les autres » a été créée en 2010 à la suite du cas d'un enfant dont la naissance a été déclenchée par 50µg de Cytotec® administré par voie vaginale. Ce déclenchement s'est compliqué d'une rupture utérine conduisant les obstétriciens à réaliser une césarienne en urgence. A ce jour, l'enfant porte un handicap sévère de plus de 80%. De son côté, L'association « le Lien » défend les patients victimes d'accidents médicaux et a fortement milité pour que le Cytotec® soit retiré du marché dans toutes ces prescriptions.

Le Gymiso® est commercialisé par le laboratoire LINEPHARMA FRANCE. C'est une prostaglandine qui est indiquée dans l'IVG médicamenteuse en association à la mifépristone, au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée (7SA) et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre. Il est réservé à l'usage des professionnels et des centres habilités. Son administration se fait par voie orale uniquement.

Le MisoOne® est vendu par le laboratoire EXELGYN. C'est également une prostaglandine qui est réservée à l'usage des professionnels. Son indication est réservée aux IVG médicamenteuses inférieures à 7SA en association à la mifépristone. Les comprimés sont destinés exclusivement à une administration par voie orale.

Ces deux dernières molécules ont fait l'objet récemment d'une recommandation temporaire d'utilisation, depuis le retrait du Cytotec®, pour l'utilisation dans les fausses couches précoces à la posologie initiale de 400µg renouvelée toutes les 3 heures si nécessaire, sans dépasser une dose totale de 2400µg par 48h [15].

Les différents médicaments utilisés dans l'IVG médicamenteuse en France sont résumés dans le tableau 1.

Nom commercial	Nom de la molécule	Forme	Administration	Excipients	Classe	Conservation	Boîte
Mifégyne®	Mifépristone	comprimé de 200mg	<i>per os</i>	silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.	stéroïde synthétique	ambiante	3 cp
Cervagème®	Géméprost	ovule de 1mg	vaginale	éthanol absolu, glycérides semi-synthétiques.	prostaglandine	congélateur	1 ovule
Cytotec®	Misoprostol	comprimé de 200µg	<i>per os</i>	hypromellose, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, huile de ricin hydrogénée.	anti-ulcéreux prostaglandine	ambiante	60 cp
Gymiso®	Misoprostol	comprimé de 200µg	<i>per os</i>	hypromellose, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, huile de ricin hydrogénée.	prostaglandine	ambiante	2 cp
MisoOne®	Misoprostol	comprimé de 400µg	<i>per os</i>	hypromellose, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, huile de ricin hydrogénée.	prostaglandine	ambiante	1 cp

Tableau 1: Les différents médicaments utilisés dans l'IVG médicamenteuse en France.

iii. Recommandations

Pour l'utilisation de ces différentes molécules, des recommandations ont été établies par la Haute Autorité de Santé (HAS), l'ANSM, le Collège National des Gynécologues-Obstétriciens de France (CNGOF) et les recommandations internationales.

L'HAS et l'ANSM recommandent en février 2015 dans l'IVG médicamenteuse [8] :

- Jusqu'à 7SA : Mifégyne® 600mg par voie orale suivie 36 à 48h après de Gymiso® ou MisoOne® 400µg par voie orale ou de Cervagème® 1mg par voie vaginale ou Mifégyne® 200mg par voie orale suivie 36 à 48h après de Cervagème® 1mg par voie vaginale.
- Entre 7 et 9SA : Mifégyne® 600mg ou 200mg par voie orale suivie 36 à 48h après de Cervagème® 1mg par voie vaginale.

De son côté, le CNGOF préconise une utilisation différente en 2016 dans ses recommandations pour la pratique clinique [16]. Une dose de mifépristone de 200mg doit être préférée à celle de 600mg (grade A, Annexe 4). Un délai de 24 à 48h entre la mifépristone et le misoprostol n'a aucune incidence sur l'efficacité de la technique médicamenteuse (grade

A). Les différentes voies d'administration du misoprostol sont la voie vaginale, la voie orale, la voie sublinguale et la voie buccale.

- Jusqu'à 7SA : mifépristone 200mg par voie orale suivie 24 à 48h après de la prise de misoprostol par voie orale, buccale, sublinguale voire vaginale à la dose de 400µg éventuellement renouvelée après 3h (grade A).
- Entre 7 et 9SA : mifépristone 200mg par voie orale suivie 24 à 48h après de la prise de misoprostol par buccale, sublinguale ou vaginale à la dose de 800µg éventuellement complétée d'une dose de 400µg après 3h (grade A).

Il précise même que l'administration d'une première dose de misoprostol par voie orale au-delà de 7SA n'est pas recommandée (grade A). Mais il ne mentionne pas le nom commercial de la molécule à utiliser.

De plus, en regardant au niveau international, l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) en 2011 et l'OMS en 2012 ont établi des recommandations moins restrictives [17,18] :

- Jusqu'à 7SA : 200mg de mifépristone suivi 24 à 48h après de 400µg de misoprostol par voie orale.
- Entre 7 et 9SA : 200mg de mifépristone suivi 24 à 48h après de 800µg de misoprostol par voie vaginale, sublinguale ou buccale.

c. Problématique

Ces informations contradictoires ne permettent pas de savoir quelle est la meilleure conduite à tenir surtout lors de l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA, qui soulève de nombreux problèmes.

L'utilisation du misoprostol est largement répandue en France et dans les autres pays et le plus souvent dans des indications sortant du cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en termes de posologie et de voie d'administration [14].

Ces questionnements ont abouti à la mise en place de cette étude pour déterminer quelle voie d'administration et quelle dose du misoprostol sont les plus efficaces et les mieux tolérées dans l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA, administré 24 à 48h après 200mg de

mifépristone. Nous avons voulu réaliser une étude pratique en utilisant le médicament le plus utilisé en France : le Cytotec®, même si celui-ci est utilisé hors-AMM.

L'objectif principal était de comparer l'efficacité des différentes voies d'administration (*per-os*, sublinguale/jugale ou vaginale) et de doses du misoprostol dans l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA. L'efficacité est évaluée par le taux de succès défini comme l'obtention d'un avortement complet à l'échographie à trois semaines.

Les objectifs secondaires avaient pour but de comparer entre les trois voies : la douleur, les effets indésirables de type digestif (nausées, vomissements, diarrhées), le délai d'action entre la prise médicamenteuse et l'expulsion de la grossesse et les métrorragies persistantes à la consultation de suivi.

III. MATERIELS ET METHODES

a. Etude et accords

Nous avons réalisé une étude pilote prospective, observationnelle, monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens, comparant l'efficacité de trois voies d'administration et de doses du misoprostol (Cytotec®) : orale, vaginale et sublinguale/intra-jugale dans l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA, 24 à 48h après l'administration de 200mg de mifépristone.

Une fois le protocole de recherche élaboré, il doit être validé par différentes instances, dont un Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'ANSM, avant de pouvoir commencer l'étude. Ces démarches sont très longues et laborieuses, ce qui explique l'année passée avant la phase d'inclusion. En effet, nous avons présenté notre projet au CPP qui a émis un avis favorable en juin 2017 sous réserve de l'accord de l'ANSM (Annexe 1). En octobre 2017, le laboratoire PFIZER décide avec accord de l'ANSM de mettre fin à la commercialisation du Cytotec® au 1^{er} mars 2018 [19]. Ce médicament n'ayant pas l'AMM dans l'IVG médicamenteuse était pourtant très utilisé par les hôpitaux et les médecins français dans cette indication depuis de nombreuses années, malgré les différentes mises en garde de l'ANSM. Cette dernière émet donc de nombreuses réserves sur notre projet. En effet, elle demande plusieurs modifications, des changements de molécules (MisoOne®), des changements de voie d'administration (seulement la voie orale). Devant ces nombreuses difficultés et ces retards pour entamer l'étude telle qu'élaborée à l'origine, nous avons débuté une étude selon un protocole de service en utilisant le Cytotec® comme médicament.

Les différentes étapes de la mise en place de l'étude sont résumées dans la figure 3.

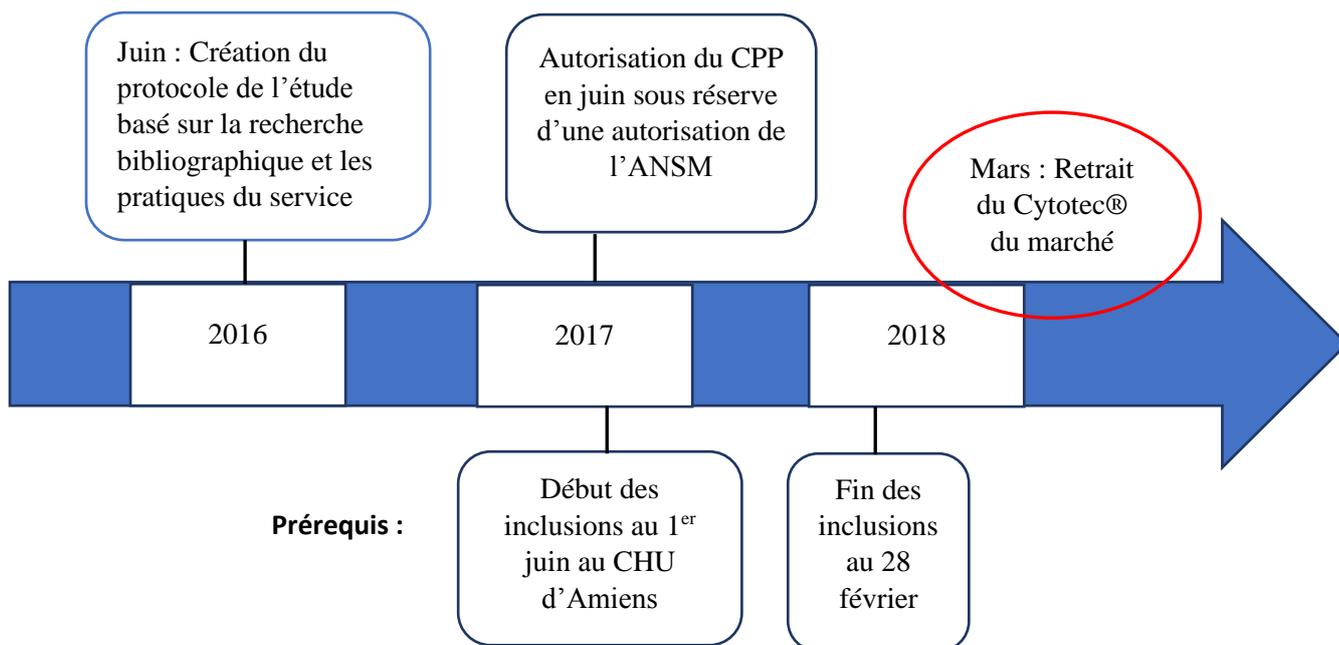


Figure 3 : Calendrier de mise en place de l'étude

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient : toutes les femmes de plus de 18ans hospitalisées au CHU d'Amiens ayant recours à une IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA à partir du 1^{er} juin 2017.

Les critères de non-inclusion étaient marqués par :

- Les femmes mineures ou majeures sous tutelle ou curatelle ;
- Les IVG réalisées en ambulatoire ;
- Les IVG inférieures à 7SA et supérieures à 9SA au moment de la prise du misoprostol ;
- Plusieurs IVG sur la durée de l'étude ;
- Prise de mifépristone > 48h avant la prise de misoprostol ;
- Contre-indications au misoprostol : hypersensibilité aux prostaglandines, risque tératogène faible si grossesse poursuivie (syndrome de *Möbius* ou paralysie congénitale de certains nerfs crâniens, notamment 6^{ème} et 7^{ème} paire crânienne, anomalies crânio-faciales et des membres).

b. Schéma de la recherche et randomisation

Nous avons réalisé une étude randomisée, comparative, en ouvert, en intention de traiter, monocentrique comparant l'efficacité de trois voies d'administration et de deux doses

(400 et 800µg) du misoprostol, 24 à 48h après l'administration de 200mg de mifépristone. Dans notre étude, nous avons utilisé le Cytotec® jusqu'en février 2018, selon le schéma suivant :

- 400µg en « intra-vaginal » à renouveler 3h après si nécessaire
- 400µg en « *per os* » à renouveler 3h après si nécessaire,
- 400µg en « sublingual ou intra-jugal » à renouveler 3h après si nécessaire

Dans le groupe « sublingual ou intra-jugal », les comprimés étaient placés sous la langue ou contre la face interne des joues pendant trente minutes. Plusieurs études [20,21] ont mis en évidence des taux de succès équivalents entre ces deux voies d'administration avec des effets indésirables comparables. C'est pour cette raison que nous avons intégré ces deux prises dans le même groupe.

Lors de la mise en place de l'étude initiale, nous avons élaboré un logiciel de randomisation, afin d'obtenir des groupes homogènes. Mais celui-ci n'a pu être utilisé en raison des désaccords de l'ANSM pour débiter une étude randomisée.

Les patientes ont donc été randomisées selon un protocole de service mois par mois afin d'homogénéiser au mieux les trois groupes, soit en juin par voie « *per-os* », en juillet par « voie intra-vaginale » et en août par « voie sublinguale ou intra-jugale » puis de même en septembre jusqu'en novembre. Une analyse intermédiaire a permis de mettre en évidence des groupes hétérogènes avec plus de patientes dans le groupe « *per-os* ». Il a donc été décidé d'administrer le misoprostol par « voie vaginale » en décembre et en janvier et de terminer l'étude par la « voie sublinguale ou intra-jugale » en février 2018 (Annexe 3). L'étude a été arrêtée en février en raison d'un changement de molécule par MisoOne® dans l'hôpital début mars 2018.

Notre critère de jugement principal était défini comme l'évacuation complète de la grossesse à l'échographie trans-vaginale à trois semaines. Nous avons choisi de l'analyser de cette façon:

- Evacuation complète, soit une vacuité utérine avec un endomètre fin de moins de 15mm en coupe sagittale stricte.
- Evacuation incomplète avec une image de rétention intra-utérine de plus de 15mm nécessitant un traitement complémentaire médicamenteux ou chirurgical. Le traitement secondaire nécessaire n'a pas été recueilli dans notre étude.
- Absence d'évacuation : présence d'une grossesse évolutive nécessitant une prise en charge chirurgicale.

Les critères de jugement secondaires, qui nous ont paru important de relever étaient :

- La douleur avec l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) lors de l'hospitalisation et à la consultation de suivi ;
- Les effets indésirables digestifs : nausées, vomissements, diarrhées lors de l'hospitalisation et à la consultation de suivi ;
- La durée d'expulsion ;
- La nécessité d'une IVG chirurgicale en urgence ;
- Les métrorragies persistantes lors de la consultation de suivi.

Les autres variables étudiées étaient : l'âge au moment de l'hospitalisation, l'indice de masse corporel (IMC), la gestité, la parité, l'âge gestationnel de la grossesse en cours entre 7 et 9SA inclus, le délai entre l'hospitalisation et la consultation de suivi. Lors de l'hospitalisation, nous avons analysé la douleur des femmes grâce à l'EVA, les effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) recueilli à l'interrogatoire de façon subjective, la durée d'expulsion, évaluée par l'infirmière du service, après appel de la patiente et la nécessité de recourir à une IVG chirurgicale en urgence.

Lors de la consultation de suivi, nous avons de nouveau recueilli la douleur et les effets indésirables digestifs, ainsi que la persistance des métrorragies à l'interrogatoire.

c. Prise en charge des patientes

Les patientes étaient recrutées en consultation au planning familial du CHU Amiens-Picardie. La visite de pré-inclusion ou J-2 était assurée par un médecin généraliste ou un gynécologue en consultation. Elle a lieu entre 24h et au plus tard 48h avant la visite d'inclusion. Cette consultation se termine par la prise des 200mg de mifépristone 24 à 48h avant la prise de misoprostol.

Lors de la consultation étaient recueillis pour l'étude : l'échographie datant la grossesse, le poids et la taille de la patiente, sa gestité et parité. Etaient incluses seulement les patientes entre 7 et 9SA inclus. L'âge gestationnel était calculé à partir de la date de début de grossesse, estimée par l'échographie de datation, jusqu'à la date d'hospitalisation, au moment de la prise du misoprostol. Le groupe *rhésus* de la patiente était récupéré afin de prévenir l'allo-immunisation materno-fœtale en cas de *rhésus* négatif. La recherche des infections sexuellement transmissibles était systématiquement proposée avec recherche du VIH, de l'hépatite B, l'hépatite C, la syphilis et la recherche de *Chlamydiae Trachomatis* et *Neisseria Gonorrhoeae* sur prélèvement vaginal ou premier jet d'urine. Aucune antibioprophylaxie

n'était administrée de manière systématique. Une contraception était prescrite en fonction des choix de la patiente. Celle-ci doit être systématiquement évoquée lors de la consultation pré-IVG. Le CNGOF [16] stipule qu'une contraception orale peut être débutée le jour de l'IVG (grade C). Un implant peut également être posé le jour même (grade C). Pour un dispositif intra-utérin au cuivre ou au lévonorgestrel, il est conseillé d'attendre dix jours après l'administration de la mifépristone et après vérification à l'échographie de l'absence de grossesse intra-utérine (grade C). Il est nécessaire de rendre ces médicaments accessibles à tous.

La visite d'inclusion ou J0 était le moment de l'hospitalisation, où était pris le misoprostol. Les femmes étaient informées oralement d'une étude en cours dans le service et de la voie d'administration du médicament. Si elles refusaient de prendre la voie préconisée, elles changeaient de bras dans l'étude et étaient incluses dans celui de la voie administrée. Les infirmières accréditées au service d'orthogénie ainsi que les internes et les médecins se chargeaient d'informer les patientes et de remplir la fiche individuelle (Annexe 2). La sortie d'hospitalisation était autorisée par les internes ou les médecins. La patiente arrivait dans le service d'orthogénie en moyenne vers 8h et sortait vers 14h, parfois avant si l'expulsion de la grossesse était constatée. Celle-ci était contrôlée par une infirmière expérimentée, qui notait la durée d'expulsion sur la fiche si elle était constatée sinon il n'y avait pas d'horaire inscrit, elle était donc considérée comme supérieure à 7 heures.

Lors de l'hospitalisation, les patientes pouvaient recevoir en plus du misoprostol, des traitements à visée antalgique selon un schéma comme suit, respecté par les infirmières :

- Paracétamol 1g en systématique ;
- Spasfon 2cp si EVA > 4 ;
- Apranax 550mg si EVA > 4 à une heure de la prise ;
- Tramadol 50mg si EVA > 4 à trois heures de la prise.

Elles pouvaient également bénéficier de traitement contre l'anxiété (temesta 1mg en sublingual) et à visée anti-émétique (metopimazine 7.5mg x3/j en suppositoire).

Il n'était pas autorisé d'augmenter la dose de misoprostol en cas de suspicion de non-expulsion à la sortie.

Si la patiente saignait abondamment lors de l'hospitalisation ou dans les suites, il pouvait parfois être nécessaire de réaliser une aspiration endo-utérine le jour-même.

Les femmes sortaient d'hospitalisation avec des informations sur les symptômes devant les amener à reconsulter et avec un rendez-vous d'échographie de contrôle à trois semaines au centre d'orthogénie du CHU d'Amiens. Elles étaient informées de la nécessité de cette consultation de suivi.

La visite de suivi était prévue 15 jours plus tard si l'expulsion n'avait pas été constatée dans le service afin de ne pas retarder la prise en charge des patientes, et 21 jours plus tard s'il y avait une expulsion supposée. L'échographie de contrôle était réalisée par les internes ou par les médecins permettant de rechercher la vacuité utérine ainsi que les douleurs, les effets indésirables d'ordre digestif et les métrorragies. Ces informations étaient retranscrites sur la feuille individuelle de chaque patiente (Annexe 2).

Si elles souhaitaient être vues dans un autre service habilité, le résultat de l'échographie était récupéré par la suite par l'investigateur principal.

d. Taille de l'étude et durée

Lors de la présentation au CPP, nous avons prévu 444 patientes nécessaires pour mettre en évidence une différence significative entre les groupes avec une durée prévue de 25 mois.

e. Analyse statistique

Nous avons réalisé une analyse bivariée, puis une analyse bivariée stratifiée sur la voie d'administration afin de répondre sur notre critère de jugement principal. Le nombre de grossesse (gestité, parité) et l'IMC des patientes ont été analysés en analyse bivariée afin d'évaluer s'il existait une différence chez les patientes en fonction de leur gestité et parité et si la dose était fonction du poids. Nous avons ensuite effectué une analyse multivariée en prenant seulement deux variables, la vacuité utérine et les échecs, comprenant la vacuité utérine incomplète et les grossesses évolutives.

Toutes les données ont ensuite été recueillies par un seul et même investigateur et analysées grâce aux logiciels R Core Team (A language and environment for statistical Computing) et R Studio Team (Integrated Development Environment for R.). Pour les analyses statistiques descriptives, nous avons présenté les résultats sous la forme de moyennes (déviations standards) pour les variables quantitatives et d'effectifs (pourcentages) pour les variables qualitatives. Les tests statistiques ont été réalisés grâce au test de comparaison de

médiane de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives et par les tests du Chi deux ou exact de Fisher pour les variables qualitatives.

IV. RESULTATS

a. Caractéristiques des patientes

Nous avons inclus 127 patientes dans notre centre au CHU Amiens-Picardie sur une période de neuf mois, entre le 1^{er} juin 2017 et le 28 février 2018 inclus. Il avait été réalisé 887 IVG sur la période de l'étude, dont 651 IVG médicamenteuses. Nous avons inclus 56 femmes par voie *per-os*, 26 femmes par voie vaginale et 45 femmes par voie intra-jugale/sublinguale (Fig. 4).

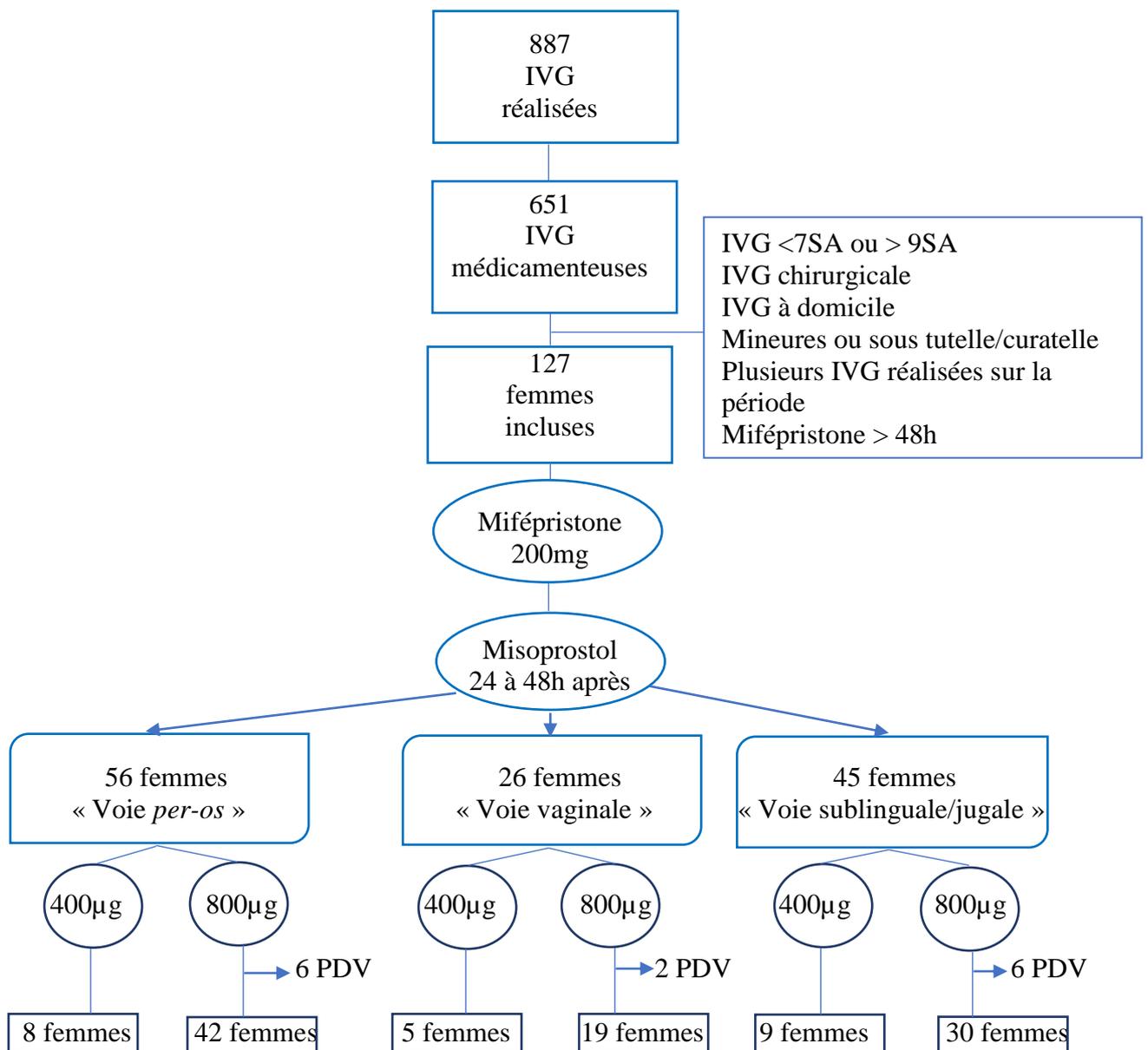
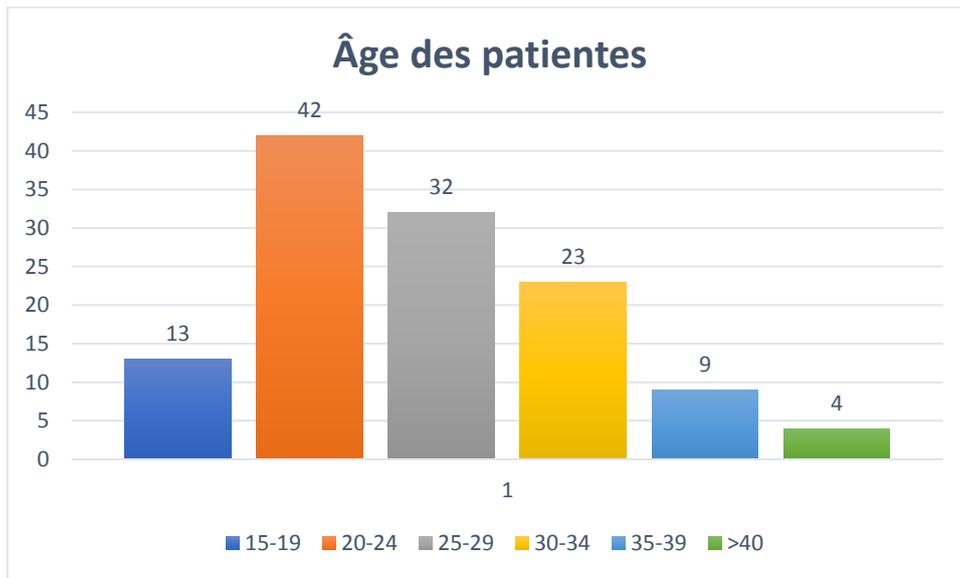
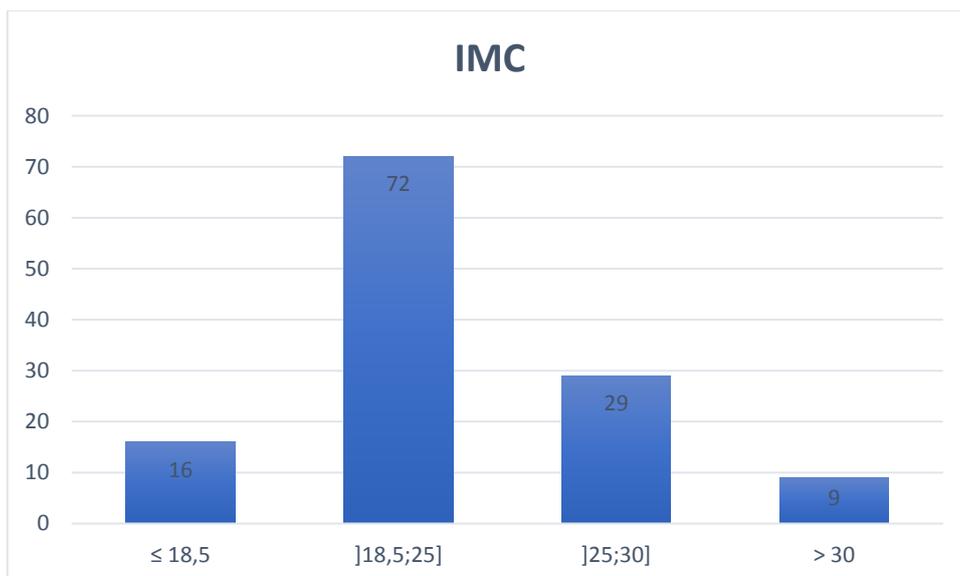


Figure 4 : Diagramme de flux.

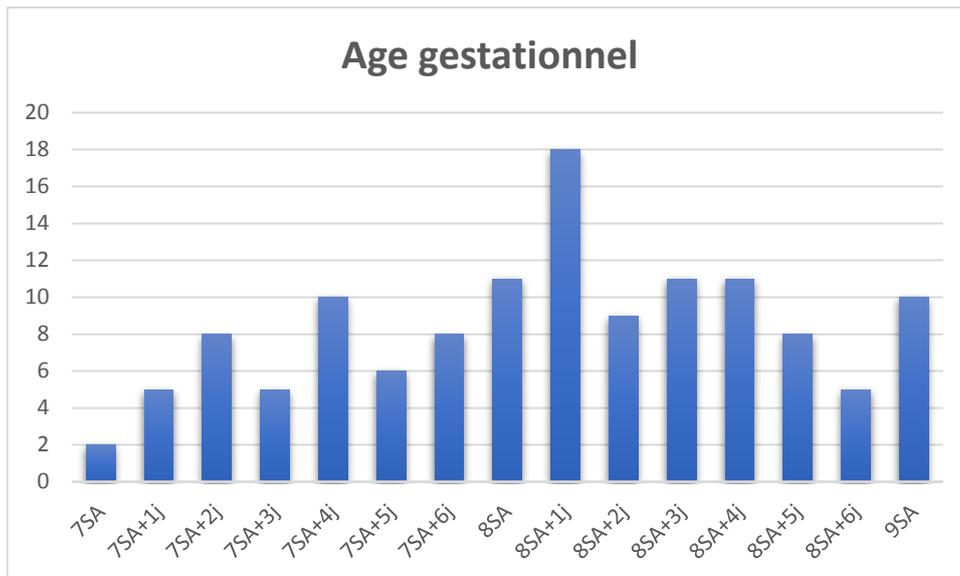
Les femmes avaient un âge médian de 25,78ans. La tranche d'âge la plus concernée était les 20-24ans (n=42 soit 34,1%) (graphique 1). Les femmes avaient un IMC médian à 22,4kg/m² et le graphique 2 présentait la répartition des IMC dans notre population. L'âge gestationnel médian de nos patientes était de 8SA+1j, soit 57 jours. La répartition de l'âge gestationnel est représentée sur le graphique 3. Selon les valeurs médianes, les femmes avaient eu environ deux grossesses et aucun enfant, en incluant la grossesse en cours.



Graphique 1 : Répartition des IVG selon l'âge des patientes.



Graphique 2 : Répartition des IVG selon l'IMC des patientes.



Graphique 3 : Répartition des IVG selon l'âge gestationnel.

En tout, 105 comprimés ont été administrés à la dose de 800µg et 22 à la dose de 400µg. Il n'y a pas eu d'IVG chirurgicale réalisée en urgence sur les patientes incluses dans l'étude. La durée médiane entre la date d'hospitalisation et la consultation de suivi était de 22 jours pour des extrêmes allant de 6 à 69 jours, 14 patientes ne sont pas venues à la consultation de suivi, soit 11% des femmes.

Les caractéristiques des patientes ont été répertoriées dans le tableau 2 en fonction des différentes voies d'administration.

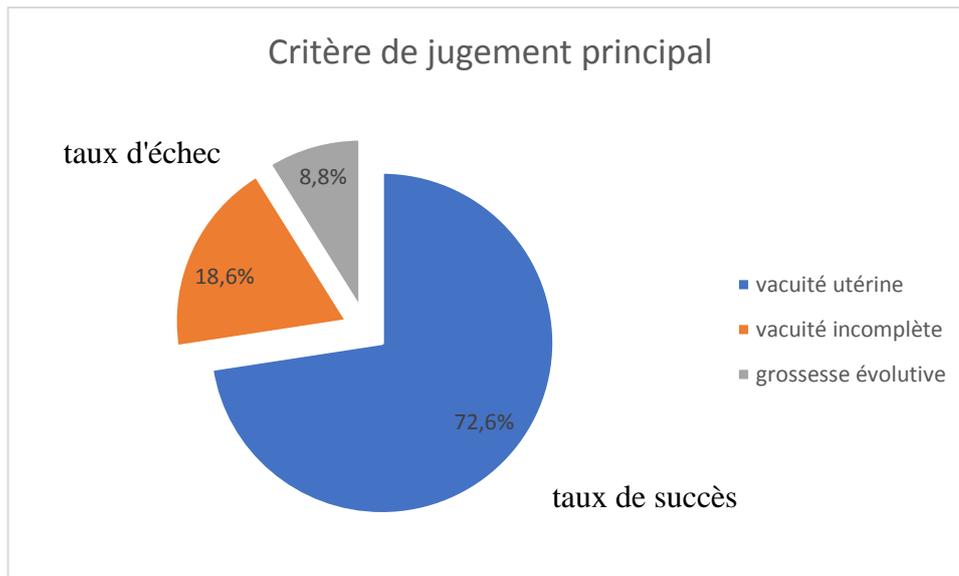
	<i>Per-os</i> (n=56)	Vaginale (n=26)	Sublinguale/intra-jugale (n=45)	<i>p</i>
Âge (ans)	26,39	25,04	24,87	0,72
Âge gestationnel (jours)	56,5	57,5	57	0,67
Gestité (n)	2	2,5	2	0,71
Parité (n)	0	1	1	0,32
IMC (median)	22	22,8	22,3	0,99
Délai mifépristone- misoprostol (heures)	48	48	48	1
Dose misoprostol (cp,%)	400µg	8 (14,3%)	5 (19,2%)	0,75
	800µg	48 (85,7%)	21 (80,8%)	
Délai hospitalisation- consultation de suivi (jours)	22	23	22	0,74

Tableau 2 : Caractéristiques des femmes selon le mode d'administration du misoprostol.

b. Critère de jugement principal

Concernant notre critère de jugement principal, 82 femmes avaient une vacuité utérine à la consultation de suivi, 10 femmes avaient encore une grossesse évolutive pour laquelle elles ont bénéficié d'une IVG chirurgicale et 21 femmes avaient une vacuité utérine incomplète bénéficiant d'une nouvelle cure de misoprostol. Les données après cette nouvelle cure n'ont pas été recueillies.

Nous avons donc un taux de succès global de l'ordre de 72,6% pour un taux d'échec de 27,4% (vacuités utérines incomplètes + grossesses évolutives) comprenant un taux de grossesses évolutives de 8,8%, quelle que soit la voie d'administration (graphique 4).



Graphique 4 : Résultats sur le critère de jugement principal

En fonction des voies d'administration, le taux de succès variait de 70% pour la voie *per-os*, de 70,8% par voie vaginale et 76,9% par voie sublinguale avec un taux de grossesses évolutives de 12%, 8,4% et 5,2% respectivement.

Les résultats sur le critère de jugement principal en fonction de la voie d'administration et de la dose du misoprostol sont représentés dans le tableau 3. Le tableau 4 représentait les résultats sur le critère de jugement principal associés aux caractéristiques des patientes.

Strat	dose	Vacuité utérine	Vacuité incomplète	Grossesse évolutive	<i>p</i>
<i>Per os</i>	400	5 (62,5)	2 (25)	1 (12,5)	0,836
	800	30 (71,4)	7 (16,6)	5 (12)	
Vaginale	400	4 (80)	1 (20)	0	1
	800	13 (68,4)	4 (21)	2 (10,6)	
Sublinguale/intra-jugale	400	7 (77,8)	2 (22,2)	0	1
	800	23 (76,7)	5 (16,6)	2 (6,7)	

Tableau 3 : Résultats sur le critère de jugement principal en fonction de la voie d'administration et de la dose du misoprostol en nombre absolu et (en pourcentage).

	Vacuité utérine	Vacuité incomplète	Grossesse évolutive	<i>p</i>
Voies d'administration				
- <i>Per-os</i>	35 (70)	9 (18)	6 (12)	0,854
- Vaginale	17 (70,8)	5 (20,8)	2 (8,4)	
- Sublinguale/intra-jugale	30 (76,9)	7 (17,9)	2 (5,2)	
Doses				
- 400µg	16 (72,7)	5 (22,7)	1 (4,6)	0,729
- 800µg	66 (72,5)	16 (17,6)	9 (9,9)	
IMC				
- < 18,5	12 (80)	2 (13,3)	1 (6,7)	0,362
- [18,5;25[49 (75,4)	9 (13,8)	7 (10,7)	
- [25;30[17 (68)	6 (24)	2 (8)	
- > 30	4 (50)	4 (50)	0	
Gestité				
- G1	35 (81,4)	6 (13,9)	2 (4,7)	0,276
- G2	21 (80,8)	3 (11,5)	2 (7,7)	
- G3	14 (58,3)	7 (29,2)	3 (12,5)	
- > 3	12 (60)	5 (25)	3 (15)	
Parité				
- P0	50 (83,4)	8 (13,3)	2 (3,3)	0,01
- P1	14 (63,7)	3 (13,6)	5 (22,7)	
- P2	13 (59,1)	8 (36,4)	1 (4,5)	
- > 2	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)	

Tableau 4 : Résultats sur le critère de jugement principal associés aux caractéristiques des patientes en nombre absolu et (en pourcentage).

c. Critères de jugement secondaires

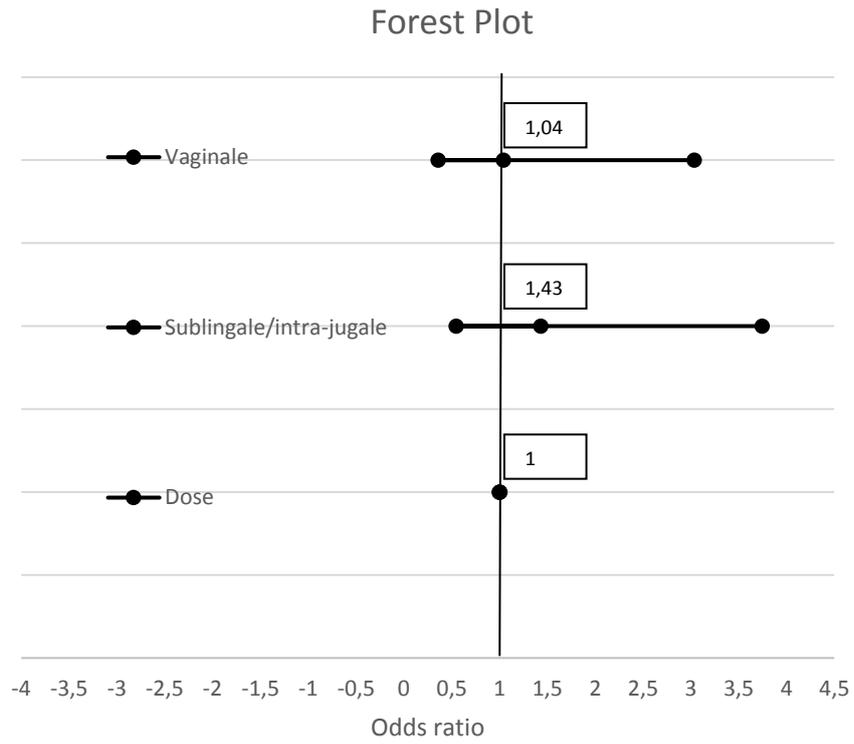
La durée d'expulsion moyenne était de 266 minutes (soit 4h26) quel que soit la voie d'administration et la dose du misoprostol. Les résultats sur le critère de jugement secondaire en fonction de la voie d'administration sont représentés dans le tableau 5. Nous n'avons pas réalisé d'analyse en fonction de la dose.

Voie d'administration	<i>Per-os</i> (n=56)	Vaginale (n=26)	Sublinguale/intra-jugale (n=45)	<i>p</i>
<i>Lors de l'hospitalisation</i>				
Douleur (EVA)				
- 0-3	25 (48,1)	9 (34,6)	11 (24,4)	
- 4-6	16 (30,8)	12 (46,2)	19 (42,2)	0,137
- >6	11 (21,1)	5 (19,2)	15 (33,3)	
Diarrhées	16 (29,6)	5 (19,2)	21 (46,7)	0,04
Vomissements	23 (42,6)	9 (34,6)	24 (53,3)	0,283
Nausées	30 (55,6)	12 (46,2)	27 (60)	0,526
Durée d'expulsion	268,6	265,5	262,8	0,952
IVG chirurgicale en urgence	0	0	0	1
<i>Lors du suivi</i>				
Douleur (EVA)				
- 0-3	35 (79,5)	16 (69,6)	25 (69,4)	
- 4-6	6 (13,6)	5 (21,7)	6 (16,7)	0,731
- >6	3 (6,8)	2 (8,7)	5 (13,9)	
Diarrhées	4 (8,2)	0	4 (10,8)	0,285
Vomissements	1 (2,04)	0	2 (5,4)	0,596
Nausées	4 (8,2)	1 (4,17)	3 (8,1)	1
Métrorragies	18 (36,7)	7 (29,2)	10 (26,3)	0,561

Tableau 5 : Résultats sur les critères de jugement secondaire en nombre absolu et (en pourcentage).

d. Analyse multivariée

Nous avons ensuite réalisé une analyse multivariée prenant en compte deux variables : les vacuités utérines complètes et les échecs de façon globale (vacuité utérine incomplète + grossesse évolutive). Les données ont été analysées en comparaison à la voie *per-os* (graphique 5).



Graphique 5 : Forest Plot en fonction de la voie per-os.

V. DISCUSSION

a. Données de l'étude

i. Caractéristiques des patientes

Au total, nous avons inclus 127 patientes dans notre étude sur neuf mois et 113 femmes ont été analysées sur notre critère de jugement principal. Les caractéristiques des patientes restaient équivalentes, bien que les groupes n'étaient pas homogènes avec 56 femmes dans le groupe *per-os*, 26 femmes dans le groupe par voie vaginale et 45 femmes dans celui par voie sublinguale/intra-jugale. L'âge des patientes, leur IMC et l'âge gestationnel étaient sensiblement identiques entre chaque groupe ($p=0,72$, $p=0,99$, $p=0,67$ respectivement). La tranche d'âge la plus concernée restait les 20-24ans, comme les données de la DREES [5]. La plupart de nos patientes avaient un IMC normal entre 18,5 et 25kg/m². Nous avons peu de femmes dans les groupes extrêmes (<18,5 et >30kg/m²). L'âge gestationnel le plus concerné restait autour de 8SA dans notre étude quel que soit les groupes. Le délai entre l'hospitalisation et la consultation de suivi était équivalent dans les trois groupes ($p=0,74$).

ii. Critère de jugement principal

Nous avons retrouvé un taux de succès de 72,6% pour un taux d'échec de 27,4% avec un taux de grossesses évolutives de 8,8%, quelle que soit la voie d'administration et la dose. Lorsque l'on reprend les chiffres donnés par l'OMS, après 200mg de mifépristone suivi 24 à 48h de 800µg de misoprostol par voie vaginale, sublinguale ou intra-jugale, le taux d'avortement complet est supérieur à 98% pour un taux d'échec compris entre 0,2 et 0,5% [17]. Toutefois, l'évaluation de la vacuité utérine n'était pas toujours bien précisée parmi les études. Parfois, un simple examen clinique était réalisé ou un prélèvement sanguin de βhCG était effectué ou encore une échographie était pratiquée mais sans préciser leur critère d'évaluation échographique et sans une réalisation homogène sur une même étude. Les études la décrivent comme un avortement qui n'est pas complètement achevé [22] ou un passage partiel de tissu [23].

En effet, Svendsen *et al.* [13] évaluaient pour un groupe qui recevaient du géméprost, la vacuité utérine à l'échographie et pour son autre groupe recevant du misoprostol intra-

vaginal, la vacuité était évaluée à l'aide des β hCG sans préciser le taux de décroissance. Middleton *et al.* [24] ont comparé le misoprostol administré par voie intra-jugale et vaginale dans l'IVG médicamenteuse jusqu'à 8SA avec, comme critère de jugement principal la vacuité à l'échographie entre 2 et 15 jours après la prise de mifépristone. Mais, ils n'ont pas précisé leur critère de vacuité échographique. Hamoda *et al.* [25], quant à eux, ont défini les critères de vacuité utérine incomplète comme des saignements excessifs ou un endomètre épaissi à plus de 20mm à l'échographie transvaginale. Enfin, Raghavan *et al.* [26] ont comparé dans un essai randomisé l'administration de misoprostol par voie sublinguale et par voie orale dans l'IVG médicamenteuse jusque 9SA. L'avortement complet était analysé à l'aide de l'examen clinique ou une échographie si besoin. Il existe donc de nombreuses disparités pour les critères de vacuité utérine et dans l'évaluation d'un avortement complet parmi les études. Reynolds *et al.* [27] ont tenté de déterminer quelle était la meilleure technique de mesure échographique après une IVG médicamenteuse. L'absence de sac gestationnel à l'échographie montrait le taux de réussite le plus élevé à court et long terme par rapport à une mesure antéro-postérieure inférieure à 15mm, comme dans notre étude ou l'aire maximum du contenu hyperéchogène.

Notre différence concernant le taux d'échec réside donc peut-être dans la définition de la vacuité utérine incomplète. Dans notre étude, nous avons peut-être utilisé une définition trop restrictive de la vacuité utérine incomplète, entraînant une prise en charge active par un traitement complémentaire, alors qu'il n'était pas forcément utile. Le critère de plus de 15mm dans le plan antéro-postérieur à l'échographie a été défini de cette manière car il était utilisé également pour déterminer si une fausse-couche était complète ou incomplète [28].

Notre taux de succès serait donc sans doute plus élevé avec des critères moins restrictifs. En effet, en incluant les patientes ayant une vacuité utérine incomplète dans les vacuités utérines, notre taux approcherait plus le taux des autres études avec un taux de succès de 88% pour la voie *per-os*, de 91,6% pour la voie vaginale et 94,8% pour la voie sublinguale. Pour que les études soient comparables entre elles, il faudrait trouver une mesure efficace et reproductible pour dépister les taux de succès et d'échec de l'IVG médicamenteuse.

Bien que nous n'ayons pas réussi à mettre en évidence une supériorité des autres voies par rapport à la voie *per-os*, en raison certainement d'un manque de puissance. Nous avons constaté une efficacité supérieure de la voie sublinguale/intra-jugale, avec un taux de succès de 76,9% contre 70,8% pour la voie vaginale et en défaveur de la voie *per-os*, seulement 70% de réussite. Ce résultat est corroboré par l'analyse multivariée avec des odds ratio à 1,43 (IC

95% [0,54 ;3,74], $p=0,46$) en faveur de la voie sublinguale/intra-jugale et à 1,04 (IC 95% [0,35 ;3,03], $p=0,94$) en faveur de la voie vaginale par rapport à la voie *per-os*, mais les intervalles de confiance comprenaient 1.

De plus, concernant le taux de grossesse évolutive, il reste supérieur aux autres études, qui est d'environ 8,8% toutes voies confondues contre 1,1% dans les autres études, en moyenne [22]. En analysant les différentes voies d'administration, les taux de grossesse évolutive étaient également en défaveur de la voie *per-os*, 12%, contre 8,4% par voie vaginale et 5,2% par voie sublinguale ou intra-jugale. Dans notre étude, plus de femmes ont été incluses dans la voie *per-os*, expliquant peut-être notre faible taux de succès et notre taux élevé de grossesse évolutive. La voie *per-os* serait donc sans doute à éviter par la suite dans l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA, afin d'optimiser au mieux le taux de succès.

Concernant la dose de misoprostol reçue, 16 patientes se sont vues administrées une dose de 400 μ g, parmi elles, seulement une a eu une grossesse évolutive ($p=0,729$). Il n'a pas été constaté d'association entre la dose administrée et les résultats, ce qui pourrait suggérer qu'il n'y a pas d'effet de la dose sur le critère de jugement principal et qu'une dose de 400 μ g ne serait pas inférieure à une dose de 800 μ g. Notre étude manque de puissance pour affirmer cette donnée.

L'analyse stratifiée sur la voie d'administration n'a pas mis en évidence de différence significative sur l'IMC des femmes, ni sur la gestité. En revanche, 83,3% des femmes qui avaient une vacuité utérine complète n'avaient jamais eu d'enfant, alors que 22,2% des femmes qui avaient une grossesse évolutive à la consultation de suivi étaient mères de plus de deux enfants ($p=0,01$). Ces résultats sont à prendre avec précaution devant les faibles effectifs. Il semble peu probable que le fait de n'avoir jamais eu d'enfant augmenterait le taux de réussite de l'IVG médicamenteuse.

iii. Critères de jugement secondaire

L'analyse sur les critères de jugement secondaire a permis de mettre en évidence lors de l'hospitalisation, un plus grand nombre de patientes se plaignant de diarrhée après une administration du misoprostol par voie sublinguale ou intra-jugale ($p=0,04$). Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la douleur ($p=0,137$), les nausées ($p=0,526$) ou les vomissements ($p=0,283$). La durée d'expulsion entre les trois voies étaient similaires

($p=0,952$). Lors de la consultation de suivi, aucune différence significative n'a été constatée, notamment sur la persistance des métrorragies ($p=0,561$). Nous n'avons pas pu analyser les effets indésirables en fonction de la dose administrée en raison d'un faible nombre de patientes incluses dans l'étude.

b. Points faibles et forts de l'étude

Le principal point faible de notre étude résidait dans l'absence d'une réelle randomisation. En effet, les patientes n'étaient pas tirées au sort, elles étaient incluses dans chaque groupe en fonction du mois où elles étaient hospitalisées. Au cours de la création de l'étude, nous avons créé un logiciel de randomisation, qui n'a pas pu être exploité devant les difficultés rencontrées pour débiter l'étude. De plus, le protocole initial au CHU était l'administration du misoprostol par voie *per-os* 48 à 72h après l'administration de 200mg de mifépristone par les infirmières du service d'orthogénie. Par conséquent, parfois la voie d'administration donnée n'était pas celle en cours dans le protocole, ce qui a induit un biais de classement et des groupes non homogènes avec plus de patientes incluses dans la voie *per-os*.

De plus, en raison des évènements récents concernant le retrait du marché du Cytotec®, nous avons donc inclus un faible nombre de patientes, soit 127, alors que l'on en attendait 444 pour une durée de 25 mois. Notre étude était donc de plus faible puissance qu'attendu. En effet, nous n'avons pas voulu poursuivre l'étude avec une autre molécule, comme MisoOne® pour éviter les biais de confusion.

L'originalité de cette étude résidait néanmoins dans la comparaison de trois voies d'administration, *per-os*, vaginale et sublinguale/intra-jugale avec deux doses différentes de misoprostol, 400µg et 800µg. Tous ces critères ne sont que peu retrouvés dans une même étude. De nombreux éléments ont été analysés permettant d'étudier l'impact de la gestité, de la parité et l'IMC des patientes sur le taux de réussite. La durée d'expulsion et les effets indésirables secondaires immédiats et à distance ont également été reportés rendant cette étude intéressante d'un point de vue pratique.

c. Choix du schéma thérapeutique et des critères d'inclusion : étude de la littérature internationale.

i. Mifépristone

1. Dose

Nous avons choisi d'utiliser une dose de 200mg de mifépristone devant de nombreuses études publiées. En effet, les études ont comparé l'efficacité entre les doses de 200 et 600mg de mifépristone. Avant 7SA, l'OMS a publié en 1993, des taux d'interruptions de grossesse complètes avec 200mg et 600mg de mifépristone, en association avec le géméprost 1mg administré par voie vaginale 36 à 48h après, de 93,8 % et de 94,3 %, respectivement, chez les femmes à moins de 57 jours d'aménorrhée (8SA). Ils n'ont pas pu exclure un risque supérieur de poursuite de grossesse avec 200mg [29]. Entre 7 et 9SA, les études comparatives ont suggéré que 200mg pouvaient être aussi efficaces que 600mg de mifépristone en association avec le géméprost. L'OMS publie en 2001, des taux d'efficacité de 92,4% et 91,7% chez les femmes entre 7 et 9SA respectivement avec une dose de 200mg et 600mg de mifépristone en association avec 1mg de géméprost administré 36 à 48h plus tard [23]. Plus récemment, une méta-analyse a colligé 87 études évaluant la dose de 200mg de mifépristone dans le cadre des IVG jusqu'à 9SA en association avec le misoprostol administré par voie orale, vaginale, sublinguale et intra-jugale. Le taux d'efficacité est de l'ordre de 96%. Le taux d'échec se situait autour de 4,8% en moyenne sur toutes les études avec un taux de 1,1% de grossesses encore évolutives [30]. Ils recommandaient donc en conclusion l'utilisation de 200mg de mifépristone jusqu'à 9SA [30].

C'est pour cette raison que dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser la dose de 200mg de mifépristone entre 7 et 9SA.

En 2009, Von Hertzen *et al.* [31] publient même une étude évaluant 100 et 200mg de mifépristone associé 24 ou 48h après de misoprostol 800µg par voie vaginale chez 2181 femmes réalisant des IVG jusque 9SA. Pour les deux doses de misoprostol et pour les deux intervalles de temps, l'efficacité était la même.

2. Intervalle

Les délais d'administration entre la mifépristone et les prostaglandines posent également des interrogations. Une méta-analyse [32] de cinq études randomisées a tenté en 2010 d'évaluer le délai optimal entre la prise de mifépristone et celle de misoprostol pour les IVG médicamenteuses jusqu'à 9SA. Les doses de mifépristone allaient de 200 à 600mg et celles de misoprostol de 400 à 800µg par voie orale ou vaginale. Les taux de succès se situaient de 90 à 98% pour des intervalles de 6 à 8 heures, 24, 48 et 72h sans différence significative entre les différents délais. Une baisse d'efficacité était toutefois retenue lorsque les délais étaient inférieurs à 8 heures [32]. Schaff *et al.* [33] ont étudié l'efficacité après administration de 800µg de misoprostol après 24h, 48h et 72h de la prise de la mifépristone 200mg par voie orale. Les taux d'efficacité étaient respectivement de 98%, 98% et 96% sans différence significative. Ils concluaient donc que le misoprostol utilisé par voie vaginale à la dose de 800µg peut être donné après 200mg de mifépristone et qu'il n'avait pas besoin d'être administré strictement dans les 48h après la prise de mifépristone.

Pour notre étude, il nous a néanmoins semblé préférable d'administrer le misoprostol 24 à 48h après la prise de mifépristone, sans dépasser les 72h comme les recommandations internationales [17,18]. Nous n'avions donc pas inclus les patientes qui prenaient la mifépristone le vendredi en consultation et qui venaient en hospitalisation le lundi suivant.

ii. Misoprostol

1. Voies d'administration

Pour le choix des différentes voies d'administration du misoprostol, nous nous sommes appuyés sur de nombreuses études.

D'un côté, la Cochrane Database [22] a réalisé une méta-analyse en 2011 portant sur 58 études randomisées afin de comparer les différentes méthodes concernant l'IVG médicamenteuse au premier trimestre. Elle a permis d'évaluer plusieurs méthodes.

En effet, elle a comparé la voie vaginale du géméprost à la voie orale du misoprostol à la dose de 800µg, 24 à 48h après 200 ou 600mg de mifépristone. Elle mettait en avant une étude de 910 femmes, qui a montré que le misoprostol administré à la dose de 800µg par voie vaginale était significativement plus efficace que le géméprost 0,5mg par voie vaginale avec

un taux de 98,7% et 96,2% respectivement ($p=0,019$), mais les diarrhées et les vomissements étaient significativement augmentés avec le misoprostol (RR 2,66, IC 95% [1,35-5,26] et RR 1,49, IC 95% [1,06-2,1] [22,34]. D'un autre côté, Svendsen *et al.* [13] n'ont pas retrouvé de différence significative entre l'administration de 200mg de mifépristone associée à 800µg de misoprostol par voie vaginale et entre l'administration de 600mg de mifépristone associée à 1mg de géméprost par voie vaginale pour les grossesses de moins de 9SA. En effet, ils retrouvaient à deux semaines un taux de succès de 99% dans les deux groupes pour les grossesses de moins de 8SA et un taux de succès de 98% et 96% respectivement pour les grossesses entre 8 et 9SA.

La méta-analyse [22] regroupait également six essais comparant l'administration du misoprostol par voie orale et par voie vaginale à la dose de 800µg 24 à 48h après 200 ou 600mg de mifépristone, en tout 1407 femmes sont incluses. Le risque d'échec était significativement plus important après administration par voie orale que vaginale (RR 3,05, IC95% [2,24-4,14]) et la survenue de nausées et de diarrhées était également plus fréquente par voie orale (RR 1,13, IC95% [1,02-1,25]) et (RR 1,80, IC95% [1,49-2,18]) [22].

Parallèlement, elle comparait également l'administration du misoprostol par voie vaginale et par voie intra-jugale (les comprimés sont mis en place au niveau des joues et les fragments résiduels peuvent être avalés dans un délai de 30 minutes). Middleton *et al.* [24] ont réalisé une étude portant sur 429 femmes réalisant une IVG médicamenteuse de moins de 8SA. Ils ont mis en évidence que la voie vaginale et la voie intra-jugale étaient équivalentes en termes d'efficacité à la dose de 800µg administrée 24 à 48h après 200mg de mifépristone (93% *versus* 95%). Néanmoins, plus de femmes avaient eu de la diarrhée après administration du misoprostol par voie intra-jugale que vaginale (RR 1,51, IC95% [1,12-2,03]).

Il en est de même pour la voie sublinguale, comparée à la voie vaginale. La Cochrane Database regroupait deux études [25,35] comparant le misoprostol administré par voie sublinguale avec la voie vaginale. Il n'était pas mis en évidence de différence significative sur le taux de grossesse évolutive, mais les effets indésirables étaient également plus fréquents avec la voie sublinguale : nausées (RR 1,67, IC95% [1,21-2,29]), vomissements (RR 2,93, IC95% [1,69-5,06]), diarrhées (RR 2,5 IC95% [1,55-4,04]). Ces résultats sont corroborés par un essai randomisé de non-infériorité, multicentrique et international en 2010 de 3005 femmes dont la grossesse était inférieure à 9SA comparant les posologies de 400 et 800µg de misoprostol administrées par voie vaginale ou sublinguale 24h après 200mg de mifépristone [36]. Le taux d'efficacité était équivalent entre les deux voies d'administration ($p=0,47$). Les

effets indésirables étaient significativement plus fréquents avec la voie sublinguale. Mais, les femmes préféraient plus souvent la voie sublinguale que la voie vaginale.

Dans notre étude, nous n'avons pas réussi à évaluer la préférence des patientes. Ce critère n'était pas toujours bien posé en fonction des différents interlocuteurs, c'est pourquoi il n'apparaît pas dans les résultats.

Par ailleurs, par rapport à la voie orale, la voie intra-jugale présentait un taux d'échec plus faible pour des grossesses entre 7 et 9SA (RR=0,45, IC95% [0,25-0,79]) dans l'étude de Winikoff *et al.* [22,37]. Le taux était similaire pour des grossesses de moins de 7SA. Mais moins de femmes avaient la nausée avec l'administration du misoprostol par voie orale (RR=1,1, IC95% [1,01-1,19]).

De même, Raghavan *et al.* [26] ont testé la dose de 400µg de misoprostol par voie orale et par voie sublinguale. Ils retrouvaient un taux d'échec plus faible avec la voie sublinguale comparée à la voie orale (RR=0,21, IC95% [0,06-0,72]). Les effets indésirables étaient similaires entre les deux groupes.

Concernant la voie intra-jugale et la voie sublinguale, elles ont été comparées entre elles dans plusieurs études. Chai *et al.* [20] ont mené une étude randomisée de 90 femmes en double aveugle avec 200mg de mifépristone suivi 48h après de 800µg de misoprostol et de comprimés placebo sous la langue et contre la face interne des joues pour les grossesses de moins de 9SA. Les taux de succès étaient équivalents soit 97,8% par voie sublinguale et 95,4% par voie intra-jugale et les effets indésirables étaient comparables.

Nous avons donc choisi d'intégrer ces deux voies d'administration dans un seul bras de notre étude afin de diminuer le nombre de groupe dans l'étude et d'en augmenter la puissance.

2. Dose

Concernant le choix de la dose, Raghavan *et al.* [21] ont comparé la voie sublinguale et intra-jugale à des doses de 400µg de misoprostol administré 24h après 200mg de mifépristone. Ils retrouvaient une efficacité satisfaisante, respectivement 97,1% en intra-jugale et 97,4% en sublinguale. Dans une autre étude randomisée les doses de 400 et 800µg de misoprostol administré par voie intra-jugale 36 à 48h après 200mg de mifépristone ont été comparées entre elles pour les grossesses de moins de 9SA. Les taux de succès étaient de 96% dans les deux groupes avec moins de vomissement et de fièvre avec 400µg de misoprostol [38]. Ces deux dernières études suggèrent que la dose de 400µg de misoprostol est aussi efficace que celle de 800µg lorsqu'elle est administrée par voie intra-jugale avec des effets

indésirables moindres. En 2010, Von Hertzen *et al.* [36] ont comparé les posologies de 400 et 800µg de misoprostol administré par voie vaginale ou sublinguale 24h après 200mg de mifépristone jusqu'à 9SA. Le taux d'efficacité était plus faible avec une dose de 400µg, quelle que soit la voie d'administration, avec un plus haut taux de vacuité utérine incomplète ($p<0,01$) et de grossesses évolutives ($p<0,01$).

En 2006, Gallo *et al.* [39], ont analysé 26 études qui étudiaient l'intérêt de la répétition des doses de misoprostol pour les interruptions de grossesses jusqu'à 10SA. Ils n'ont pas réussi à établir l'efficacité dans l'avortement concernant la répétition des doses de misoprostol. Les données actuelles sont insuffisantes pour démontrer l'efficacité globale de la répétition des doses. En 2007, Coyaji *et al.* [40] ont voulu démontrer l'augmentation de l'efficacité de la répétition des doses de 400µg de misoprostol par voie orale dans l'IVG médicamenteuse jusqu'à 8SA après 48h de 200mg de mifépristone. Ils n'ont pas réussi à mettre en évidence de résultats significatifs sur l'efficacité globale. En revanche, ils constataient une diminution du taux de grossesse évolutive après une répétition des doses de misoprostol.

C'est pour cette raison que nous avons choisi un schéma de répétition de doses afin de diminuer les effets indésirables sans pour autant diminuer l'efficacité quelle que soit la voie d'administration du misoprostol. Nous voulions comme Chong *et al.* [38] démontrer que la dose de 400µg de misoprostol serait au moins aussi efficace que la dose de 800µg tout en diminuant les effets indésirables, notamment digestifs, mais nous ne souhaitons pas que cela engendre un manque de chance pour les patientes. Celles-ci étaient donc évaluées par une infirmière expérimentée, qui choisissait si une nouvelle dose de misoprostol était nécessaire en fonction des saignements constatés.

3. Absorption

Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1 qui a une action sur les muscles lisses entraînant une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Il est également responsable de l'augmentation de la sécrétion intestinale et du relâchement des sphincters, expliquant les troubles digestifs.

Aubert *et al.* [12] ont synthétisé les études pharmacocinétiques du misoprostol après administration par voie orale, vaginale, jugale, sublinguale ou rectale.

La biodisponibilité du misoprostol est différente en fonction de la voie d'administration [12]. Trois propriétés pharmacocinétiques sont souvent étudiées : le pic de concentration (C_{max}), le temps de concentration maximale (T_{max}) et l'aire sous la courbe de

concentration sérique en fonction du temps (AUC), soit l'exposition totale du médicament [41].

Lorsque le misoprostol est administré par voie orale, son absorption est rapide et presque complète par le tractus gastro-intestinal. Il subit un métabolisme hépatique étendu et rapide pour former le misoprostol acide ou MPA. Son pic est atteint en 30 minutes environ et sa demi-vie d'élimination est courte autour de 20 à 30 minutes [12].

Contrairement à la voie orale, la concentration plasmatique augmente progressivement après administration du misoprostol par voie vaginale pour atteindre un pic vers 70-80 minutes avec une diminution progressive jusqu'à 6 heures après [41]. Elle permet d'éviter le premier passage hépatique et bien que le pic soit plus faible qu'avec la voie orale, l'aire sous la courbe est plus élevée synonyme d'une plus grande biodisponibilité [42]. La voie vaginale permet de diminuer le pic plasmatique en augmentant l'exposition. Mais, l'absorption n'est pas toujours complète avec des comprimés qui peuvent persister dans le vagin plusieurs heures après. Elle peut être encore augmentée lorsque le comprimé est humidifié, mais les résultats sont plus variables [12,41]. La quantité des saignements peut affecter l'absorption du misoprostol par voie vaginale [41]. Il existe donc des variations interindividuelles plus importantes qu'avec la voie orale.

Par voie sublinguale, lorsque les comprimés sont laissés sous la langue, ils se dissolvent en 10-15 minutes complètement [43]. Tang *et al.* [43] ont retrouvé de manière significative une augmentation du pic de concentration obtenu en 30 minutes lors de l'administration du misoprostol par voie sublinguale, avec un pic deux fois plus élevé que la voie orale et cinq fois plus élevé que la voie vaginale. L'aire sous la courbe est également plus élevée que ces deux voies [44]. En effet, la substance est déversée *via* la muqueuse sublinguale, dans les veines jugulaires aboutissant à un passage rapide dans la circulation systémique sans premier passage hépatique, comme dans la voie orale. L'action est donc très rapide mais se traduit par une moins bonne tolérance clinique avec des effets indésirables plus fréquents, comme le montre notre étude.

Dans la voie buccale ou intra-jugale, les comprimés sont placés entre la gencive et la face interne des joues. Le pic plasmatique est plus faible qu'avec les autres voies d'administration, avec un pic cinq fois inférieur à celui de la voie sublinguale et deux fois inférieur à la voie vaginale [12,45]. L'aire sous la courbe est également plus faible [12,45]. Cette voie d'administration possède donc un pic et une biodisponibilité plus faible.

Il existe également une administration possible par voie rectale, non utilisée dans notre étude. Elle permet également d'éviter le premier passage hépatique par rapport à la voie orale.

Mais, les études [12,46] retrouvent un pic plasmatique moindre par rapport à la voie orale ou vaginale et un délai plus long pour obtenir le pic de concentration maximal.

Au total, il existe de nombreuses différences pharmacocinétiques en fonction des voies d'administration du misoprostol. Ces études ne nous permettent, néanmoins pas de conclure à la supériorité de l'effet clinique d'une voie d'administration par rapport à une autre.

iii. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Nous avons choisi d'inclure dans cette étude toutes les femmes de plus de 18ans hospitalisées au CHU d'Amiens-Picardie ayant recours à une IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA.

En effet, en raison du consentement nécessaire pour la prise de misoprostol, il ne nous a pas paru judicieux d'inclure les patientes mineures ou majeures sous tutelle ou curatelle. De plus, nous avons choisi d'inclure seulement les patientes qui étaient hospitalisées pour évaluer les effets indésirables et la durée d'expulsion. De toute façon, en général, les grossesses supérieures à 7SA sont hospitalisées sur la demie journée pour évaluer les saignements et pour prendre en charge la douleur, mais cela n'est pas obligatoire d'après les recommandations de l'HAS [8].

Nous souhaitions analyser seulement les grossesses entre 7 et 9SA et pas celles inférieures à 7SA. En effet, les recommandations et les pratiques réalisées sont plus divergentes entre 7 et 9SA et plus consensuelles avant 7SA. Selon les recommandations, les grossesses de plus de 9SA doivent bénéficier d'une IVG chirurgicale [8]. Les grossesses inférieures à 7SA et supérieures à 9SA n'ont donc pas été incluses dans l'étude. Afin de mesurer l'âge gestationnel avec précision, il était daté de la date de début de grossesse, estimée par l'échographie de datation, jusqu'à la date d'hospitalisation, au moment de la prise du misoprostol.

Nous avons décidé de ne pas inclure plusieurs fois les mêmes patientes dans l'étude. En effet, d'après Mazuy *et al.* [7] la probabilité de recourir à nouveau à une IVG augmente depuis 2002, soit un tiers des femmes ont recours à l'IVG au cours de leur vie et celles qui y ont recours le font en moyenne 1,5 fois. Nous n'avons donc pas souhaité inclure la même patiente plus d'une fois dans l'étude.

Pour finir, il existe peu de contre-indications au misoprostol, mais il était quand même posée la question de l'hypersensibilité aux prostaglandines en consultation. Les patientes étaient également informées que si elles hésitaient à avorter, il pouvait exister des risques de

malformations fœtales si la grossesse était poursuivie, à type d'anomalies des paires crâniennes et de membres.

d. Actualité et impact sociétal.

Le Cytotec® était prescrit de manière courante en gynécologie, hors-AMM, dans les IVG médicamenteuses, les fausses couches précoces et les déclenchements du travail, surtout après les interruptions médicales de grossesse (IMG) par voie orale, sublinguale, intra-jugale ou vaginale. Le laboratoire PFIZER a été contraint de retirer du marché le Cytotec® au 1^{er} mars 2018 par l'ANSM. Les hôpitaux ont pu bénéficier d'un délai pour utiliser leur stock de médicaments. Les associations « Timéo et les autres » et « Le lien » ont milité pour que le Cytotec® soit retiré du marché en France et dans le monde. Il était utilisé essentiellement en gynécologie, bien qu'il ait l'AMM en gastro-entérologie dans le traitement des ulcères gastriques. Les laboratoires LINEPHARMA et EXELGYN produisent respectivement Gymiso® et MisoOne®, ils ont dû augmenter leur taux de production, qui était de 20 000 boîtes/an et 8 000 boîtes/an respectivement, pour atteindre un million de comprimés et pallier l'arrêt de la commercialisation du Cytotec®. Ces médicaments bénéficient depuis d'une recommandation temporaire d'utilisation dans les fausses couches du 1^{er} trimestre pour remplacer le Cytotec®. Ils doivent être utilisés à la posologie initiale de 400µg *per-os* renouvelée toutes les 3 heures si nécessaire, sans dépasser une dose totale de 2400µg par 48h [15]. Si l'expulsion est incomplète après le traitement médical, une prise en charge chirurgicale est à proposer.

Leur délivrance est hospitalière, c'est donc les médecins et les sages-femmes qui donnent les comprimés aux patientes. L'association CIANE (Collège Inter-Associatif autour de la Naissance) regrette de ne pas avoir accès aux boîtes de médicaments et à leurs informations avec ce mode de délivrance. Le prix est fixé pour les deux à 13,88€ la boîte pour une dose de 400µg, alors que la boîte de Cytotec® ne coûtait que 13,35€ pour 60 comprimés de 200µg soit 0,44€ pour 400µg et donc environ 32 fois plus cher. Un vrai problème économique se pose alors en France, car ces médicaments sont financés par la sécurité sociale et plus encore dans le monde, notamment dans les pays en voie de développement, car ces derniers n'ont pas les mêmes financements que notre pays.

De plus, Gymiso® et MisoOne® ne sont pas des génériques mais des médicaments princeps, qui ont obtenu l'AMM dans l'IVG médicamenteuse inférieure à 7SA en 2001 grâce

à des études faites et publiées sur le Cytotec®. La mise en place d'un générique du misoprostol apparaît nécessaire dans le contexte actuel de restriction des dépenses de santé.

Concernant les autres indications en gynécologie, ces molécules ne disposent toujours pas d'AMM pour l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA, malgré les recommandations des sociétés savantes, telles que le CNGOF, l'OMS ou la FIGO. Elles ne possèdent pas non plus d'indication dans les IMG, les morts fœtales in-utero ou pour la préparation du col avant la pose d'un dispositif intra-utérin ou avant une hystéroscopie. Les prescriptions hors-AMM doivent être encadrées et évaluées, surtout lorsque celles-ci peuvent être controversées.

Pour le déclenchement du travail, un nouveau médicament à base de misoprostol dosé à 25µg, Angusta®, du laboratoire danois AZANTA, dispose depuis janvier d'une AMM. Il est également réservé à l'usage hospitalier et son administration est orale. Le schéma thérapeutique recommandé d'Angusta® est de 25µg par voie orale toutes les deux heures ou de 50µg par voie orale toutes les quatre heures. La dose maximale autorisée est de 200µg pendant une durée de 24 heures. Il est recommandé d'attendre quatre heures après la dernière dose d'Angusta® avant d'administrer l'ocytocine, car leurs effets peuvent être synergiques.

Dans l'avenir, les laboratoires concernés pourraient demander à l'ANSM une AMM dans ces indications ou alors faire une recommandation temporaire d'utilisation en attendant. C'est en effet, une procédure dérogatoire exceptionnelle permettant de répondre à un besoin thérapeutique, lorsque le rapport bénéfice/risque est présumé favorable par l'ANSM.

Il existe un autre médicament, qui est utilisé par 14 pays européens, le Medabon®. Il peut être utilisé jusqu'à 9SA. C'est un combipack comprenant un comprimé de 200mg de mifépristone et de 4 comprimés de misoprostol de 200µg administré en une prise par voie vaginale 36 à 48h après. Leur taux d'efficacité avec ce schéma est de 95,5% pour les grossesses de moins de 7SA, de 93% pour les grossesses entre 7 et 8SA et de 92,2% pour les grossesses entre 8 et 9SA d'après l'electronic medecines compendium (eMC). Les pays, qui ont validés ce médicament, souffrent moins de la disparition du Cytotec®. Or, la voie vaginale fait débat de nos jours. Déjà en 2005, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) avait alerté sur cette voie administration après quatre cas mortels de septicémie à *Clostridium sordellii* aux Etats-Unis [47,48]. Ces quatre cas étaient apparus après 200mg de mifépristone administrée par voie orale suivi de 800µg de misoprostol par voie vaginale. Dans ces quatre cas, les patientes présentaient des douleurs abdominales intenses associées à des nausées des vomissements et de la diarrhée en moyenne quatre à cinq jours après l'administration du misoprostol. A cela s'associaient une

hypotension, une tachycardie, une hémococoncentration, une leucopénie et une absence de fièvre [48]. A chaque fois, *Clostridium sordellii* était retrouvé au niveau du myomètre et de l'endomètre avec des zones de nécrose mais jamais au niveau cérébral, ni pulmonaire, ni hépatique, rénaux ou surrénaliens [48]. Deux autres cas ont été rapportés en 2010 par Meites *et al.* [49] aux Etats-Unis avec le même tableau clinique après une administration du misoprostol par voie vaginale. Cette équipe a choisi par la suite d'administrer le misoprostol par voie sublinguale ou intra-jugale associé à une dose prophylactique de doxycycline en prévention des infections graves [49].

Néanmoins, Cohen *et al.* [50] mettent en évidence d'autres cas de choc toxique à *Clostridium sordellii* après un avortement spontané ou après une administration intra-jugale du misoprostol.

Ces résultats sont donc à prendre avec prudence. En effet, aucune étude épidémiologique n'est disponible à ce jour pour confirmer l'augmentation de choc toxique après une administration vaginale du misoprostol.

Concernant la prévention du risque infectieux, Achilles *et al.* [51] recommandaient une administration prophylactique systématique de doxycycline 400mg en une prise lors d'une IVG chirurgicale, mais aucune recommandation n'a été établie pour les IVG médicamenteuses.

VI. CONCLUSION

Pour conclure, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence significative entre les différentes voies d'administration du misoprostol dans l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA, en raison d'un manque de puissance. Néanmoins, une tendance était en faveur de la voie sublinguale ou intra-jugale par rapport à la voie vaginale et à la voie *per-os*. Un essai de supériorité serait nécessaire pour approuver l'administration du misoprostol par voie sublinguale ou intra-jugale dans l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA. Malheureusement, depuis que le Cytotec® a été retiré du marché, les molécules Gymiso® et MisoOne® n'ont l'autorisation que pour une administration orale. Or, nous avons pu montrer que la voie *per-os* n'est pas celle recommandée par le CNGOF ni par l'OMS après 7SA et notre étude corroborerait ces recommandations. Cela va nous poser de nombreuses interrogations pour nos prescriptions futures concernant la voie d'administration et les divergences avec les recommandations des grandes instances. En effet, le géméprost est recommandé par l'HAS dans l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA, mais il provoque plus de douleur que le misoprostol. De plus, après les nombreuses études sur le misoprostol et notamment la méta-analyse de la Cochrane Database de 2011, les auteurs ont mis en évidence que la voie *per-os* était moins efficace que les autres voies d'administration à la dose de 800µg dans l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA. Doit-on pour autant prescrire Gymiso® et MisoOne® par voie orale dans cette indication ?

De plus, les doses de 400µg et de 800µg n'ont pas révélé de différence significative. Il serait judicieux de prévoir d'autres essais randomisés pour envisager de diminuer la dose de 800 à 400µg, tout en étant aussi efficace dans l'IVG médicamenteuse.

Les avortements à risque étant la troisième cause de mortalité maternelle dans le monde, l'encadrement de l'IVG médicamenteuse est important dans notre société. L'accessibilité aux médicaments permettant l'avortement est essentiel pour les pays en voie de développement. Depuis le retrait du Cytotec®, des nouveaux groupes de travail vont être nécessaires afin d'harmoniser les recommandations des sociétés savantes et de celles de l'ANSM. Il est également nécessaire de réfléchir à une diminution des coûts de ces médicaments afin d'en faire profiter le plus grand nombre, notamment les pays en voie de développement.

Concernant les autres indications du misoprostol en gynécologie, telles que les IMG, les morts fœtales in-utero ou pour la préparation du col avant la pose d'un dispositif intra-

utérin ou avant une hystérocopie, il ne possède toujours pas d'AMM dans ces indications. Il faudra attendre que les laboratoires concernés en fassent la demande.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet Lond Engl.* 2007; 370: 1338-45.
2. World Health Organization. *Unsafe Abortion: Global and Regional Estimates of the Incidence of Unsafe Abortion and Associated Mortality in 2008*, 6th edn. Geneva, Switzerland. 2011;
3. Singh S, Maddow-Zimet I. Facility-based treatment for medical complications resulting from unsafe pregnancy termination in the developing world, 2012: a review of evidence from 26 countries. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2015; 123: 1489-98.
4. Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 5e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM), 2010-2012. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017;
5. Vilain A. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques - 211900 interruptions volontaires de grossesse en 2016. 2017;
6. Bellamy V. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques - Les naissances en 2016. 2017;
7. Mazuy M, Toulemon L, Baril É. Le nombre d'IVG est stable, mais moins de femmes y ont recours. *Population.* 2014; Vol. 69: 365-98.
8. Haute Autorité de Santé - Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. 2015;
9. Hamoda H, Templeton A. Medical and surgical options for induced abortion in first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010; 24: 503-16.
10. Vilain A. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques - Les interruptions volontaires de grossesse en 2015. 2016;
11. Autorisation - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2018.
12. Aubert J, Bejan-Angoulvant T, Jonville-Bera A-P. Pharmacologie du misoprostol (données pharmacocinétiques, tolérance et effets tératogènes). 2014;
13. Svendsen PF, Rørbye C, Vejborg T, Nilas L. Comparison of gemeprost and vaginal misoprostol in first trimester mifepristone-induced abortion. *Contraception.* 2005;72: 28-32.
14. Beucher G, Dolley P, Carles G, Salaun F, Asselin I, Dreyfus M. Misoprostol : utilisation hors AMM au premier trimestre de la grossesse (fausses couches spontanées, interruptions médicales et volontaires de grossesse). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2014; 43: 123-45.
15. Délivrance des spécialités Gymiso® et MisoOne® suite à l'arrêt de commercialisation de Cytotec® - Communications - Ordre National des Pharmaciens. 2018. Disponible sur:

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Delivrance-des-specialites-Gymiso-R-et-MisoOne-R-suite-a-l-arret-de-commercialisation-de-Cytotec-R>

16. Agostini A, Vayssière C, Gaudineau A, Letombe B, Eyraud S, Segain H. RPC L'Interruption volontaire de grossesse. CNGOF. 2016;
17. 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;115: 1-4.
18. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. 2nd éd. Geneva: World Health Organization; 2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138196/>
19. Cytotec (misoprostol): arrêt de commercialisation à compter du 1er mars 2018 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2017. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communiqué>
20. Chai J, Wong CYG, Ho PC. A randomized clinical trial comparing the short-term side effects of sublingual and buccal routes of misoprostol administration for medical abortions up to 63 days' gestation. *Contraception.* 2013; 87: 480-5.
21. Raghavan S, Comendant R, Digol I, Ungureanu S, Dondiuc I, Turcanu S, et al. Comparison of 400 mcg buccal and 400 mcg sublingual misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' LMP: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2010; 82: 513-9.
22. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; CD002855.
23. World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Medical abortion at 57 to 63 days' gestation with a lower dose of mifepristone and gemeprost. A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 447-51.
24. Middleton T, Schaff E, Fielding SL, Scahill M, Shannon C, Westheimer E, et al. Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. *Contraception.* 2005; 72: 328-32.
25. Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. A randomised controlled trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2005; 112: 1102-8.
26. 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; 79: 84-90.

27. Reynolds A, Ayres-de-Campos D, Costa MA, Montenegro N. How should success be defined when attempting medical resolution of first-trimester missed abortion? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 118: 71-6.
28. Condous G. The management of early pregnancy complications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18: 37-57.
29. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. *BMJ* 1993; 307: 532-7.
30. Raymond EG, Shannon C, Weaver MA, Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception.* 2013; 87: 26-37.
31. von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Marions L, My Huong NT, Tang OS, et al. Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomised factorial controlled equivalence trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009; 116: 381-9.
32. Wedisinghe L, Elsandabesee D. Flexible mifepristone and misoprostol administration interval for first-trimester medical termination. *Contraception.* 2010; 81: 269-74.
33. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger SH, Stadius LS, et al. Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial. *JAMA.* 2000; 284: 1948-53.
34. Bartley J, Brown A, Elton R, Baird DT. Double-blind randomized trial of mifepristone in combination with vaginal gemeprost or misoprostol for induction of abortion up to 63 days gestation. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001; 16: 2098-102.
35. 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; 18: 2315-8.
36. 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; 117: 1186-96.
37. 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; 112: 1303-10.
38. Chong E, Tsereteli T, Nguyen NNT, Winikoff B. A randomized controlled trial of different buccal misoprostol doses in mifepristone medical abortion. *Contraception.* 2012; 86: 251-6.
39. Gallo MF, Cahill S, Castleman L, Mitchell EMH. A systematic review of more than one dose of misoprostol after mifepristone for abortion up to 10 weeks of gestation. *Contraception.* 2006; 74: 36-41.

40. Coyaji K, Krishna U, Ambardekar S, Bracken H, Raote V, Mandlekar A, et al. Are two doses of misoprostol after mifepristone for early abortion better than one? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2007; 114: 271-8.
41. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2007; 99 Suppl 2: S160-167.
42. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 88-92.
43. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2002; 17: 332-6.
44. Aronsson A, Fiala C, Stephansson O, Granath F, Watzer B, Schweer H, et al. Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2007; 22: 1912-8.
45. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception.* 2005; 71: 22-5.
46. Khan R-U, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 866-70.
47. IVG médicamenteuse : rappel des conditions d'utilisation de la mifépristone et du misoprostol - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2005. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/IVG-medicamenteuse-rappel-des-conditions-d-utilisation-de-la-mifepristone-et-du-misoprostol>
48. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2352-60.
49. Meites E, Zane S, Gould C, C. *sordellii* Investigators. Fatal *Clostridium sordellii* infections after medical abortions. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1382-3.
50. 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; 110: 1027-33.
51. Achilles SL, Reeves MF, Society of Family Planning. Prevention of infection after induced abortion: release date October 2010: SFP guideline 20102. *Contraception.* 2011; 83: 295-309.

VIII. ANNEXES

a. ANNEXE 1 : Autorisation du Comité de protection des personnes

Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II

Agréé par arrêté ministériel en date du 31/05/2012
Constitué selon les arrêtés du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé Hauts de France en date des 01/10/2015, 18/07/2016 et 10/02/2017.
C.H.U. - Bât. Pharmacie - 1er étage - Place Victor Pauchet - 80054 Amiens Cedex 1

Président : Docteur P. BOU
Vice-président : M. T. BOURGUEIL
Secrétaire général : Pr M. ANDREJAK

Secrétariat
Mme L. RIEZ
Téléphone 03 22 66 85 43
Télécopie 03 22 66 86 26
cpp.nordouest2@chu-amiens.fr

Membres du Comité :

Collège I

Médecins et chercheurs

(T) M. ANDREJAK
(T) F. PERDU
(T) G. DESCHASSE
(T) J.M. LE BORGNE
(S) L. ESPEJO FLORES
(S) G. KRIM
(S) S. BENZINEB
(S) I. HENRY DESAILLY

Médecins généralistes

(T) P. NOUGEIN
(S) P. ELETUFE

Pharmaciens hospitaliers

(T) P. BOU
(S) M. LABOURDETTE

Infirmières

(T) I. DEPRET-ROHMER
(S) P. LEBLANC

Collège II

Questions d'éthique

(T) A. REIMERINGER
(S) A. HERMANT

Psychologues

(T) T. BOURGUEIL
(S)

Travailleurs sociaux

(T) J. KLIGLICH-SEGUR
(S) J. DEBAYE

Compétence juridique

(T) T. PERERA
(T) E. GALLET

(S)
(S)

Assoc. de malades et d'usagers

(T) M.P. BERGERET
(T) J. LIDOR
(S) M. MINARD
(S) L. D'HAUTEFEUILLE

Amiens, le **- 1 JUIN 2017**

Monsieur **Arnaud COLLIN**
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
CHU AMIENS PICARDIE - Site Sud
D 408
80054 AMIENS Cedex 1
Personne chargée du dossier :
M. AIT AMER MEZIANE (chef de projet)

Copie à

M. le Docteur **Abderrhaman NASREDDINE**
Service de Gynécologie Obstétrique
CHU AMIENS PICARDIE - site sud
D 408
80054 AMIENS cedex 1

Agence Nationale de Sécurité du Médicament
143/147, Bd Anatole France
93285 SAINT DENIS Cedex

N° EudraCT : 2016-004654-15
Réf. CPP : 2017 / 1
Promoteur : CHU AMIENS PICARDIE
Réf. promoteur : PI2016_843_0033.
Titre de l'étude : Etude pilote prospective randomisée comparant les différentes voies d'administration et de dose de misoprostol lors de l'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse entre 7 et 9 semaines d'aménorrhée (SA).

Demande d'avis au CPP Nord-Ouest II sur un projet de recherche portant sur l'évaluation d'un médicament à usage humain en France.

Monsieur,

Le CPP Nord-Ouest II, par délibération en date du 9 mars 2017, a demandé que des modifications soient apportées au projet de recherche référencé ci-dessus.

Au regard du complément d'informations et des documents reçus le 22 mai 2017 :

- ✓ courrier du promoteur, daté du 19/05/2017,
 - ✓ protocole de recherche, version 1.2 du 27/03/2017, avec et sans modifications apparentes,
 - ✓ formulaire d'information, version 1.2 du 27/03/2017, avec et sans modifications apparentes,
 - ✓ formulaire de consentement, version 1.2 du 27/03/2017, avec et sans modifications apparentes,
 - ✓ tableau récapitulatif des modifications daté du 27/03/2017,
- un **avis favorable** est émis pour ce projet de recherche.

Le Comité rappelle que le promoteur doit informer le CPP et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) de la **date effective du début de l'essai**, qui correspond à la date de la signature du formulaire de consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France.

Si la recherche n'a pas débuté dans un délai de 2 ans suivant l'avis du CPP ou l'autorisation de l'ANSM (article R1123-26 du CSP), l'avis et l'autorisation deviennent caducs. Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par le CPP et l'ANSM. De même, le promoteur doit informer le CPP et l'ANSM de la **fin de la recherche** dans les 90 jours maximum ou de son **arrêt anticipé** (15 jours).

Par ailleurs, en application de l'article L. 1123-9 du code de santé publique (CSP), toute **modification substantielle** du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande préalable d'avis au CPP.

Les **effets/événements indésirables graves** ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes sont également à déclarer en application de l'article L. 1123-10 du CSP.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

P/Le Président du CPP Nord-Ouest II,
Le Secrétaire Général,



Professeur **Michel ANDREJAK**.

b. ANNEXE 2 : Fiche par patientes



Etiquette patiente

IVG médicamenteuse entre 7SA et 9SA

Critères d'inclusion :

- Femmes > 18ans, hospitalisées ayant recours à une IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA et après consentement éclairé, affiliées à un régime de sécurité sociale

Critères de non-inclusion :

- Femmes mineurs ou majeures sous tutelle ou curatelle
- Ambulatoire
- Plusieurs IVG sur la durée de l'étude
- Prise de Mifépristone > 48h avant la prise de Misoprostol
- CI au misoprostol : hypersensibilité aux prostaglandines

Remplissez ou entourez les réponses

1^{ère} consultation

date :

Poids= Taille= IMC=
Gestité/Parité (en incluant cette grossesse) : G P
DDG=
Prise de Mifégyne 200mg (24-48h avant le Misoprostol) le:

Hospitalisation

date :

Age gestationnel (à la prise du Misoprostol en SA) =
Protocole Misoprostol 400µg en une prise puis de nouveau 400µg à 3h si pas de saignement
Dose donnée:

Per-os intra-vaginale jugale/sublinguale

Effets indésirables :

- Douleur : EVA (0-10)=
- Digestif : diarrhée oui non
 Vomissement oui non
 Nausées oui non
- Satisfaction/confort des patientes [0 (pas satisfaite) -10 (très satisfaite)]=
(fonction de l'inconfort à la prise du médicament)

Durée d'expulsion :

Nécessité d'une IVG chirurgicale en urgence : oui non

Consultation à 21 jours

date :

Echographie : vacuité utérine (endomètre <15mm) oui non incomplète

Nécessité d'une IVG chirurgicale : oui non

Effets indésirables :

- Douleur : EVA (0-10)=
- Digestif : diarrhée oui non
 Vomissement oui non
 Nausées oui non
- Satisfaction/confort des patientes [0 (pas satisfaite) -10 (très satisfaite)]=
- Métrorragie persistante oui non
- Evènements indésirables autres :

c. ANNEXE 3 : Calendrier de randomisation



IVG médicamenteuse entre 7 et 9 SA

Protocole de service

Voie d'administration du Misoprostol :

Calendrier :

2017 :

- Juin : per-os
- Juillet : intra-vaginale
- Août : sublinguale ou jugale
- Septembre : per-os
- Octobre : intra-vaginale
- Novembre : sublinguale ou jugale
- Décembre : intra-vaginale

2018 :

- Janvier : intra-vaginale
- Février : sublinguale ou jugale

d. ANNEXE 4 : Niveaux de preuve scientifique

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p style="text-align: center;">Niveau 1 (NP1)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p> <p style="text-align: center;">A</p>
<p style="text-align: center;">Niveau 2 (NP 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	<p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p> <p style="text-align: center;">B</p>
<p style="text-align: center;">Niveau 3 (NP 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin 	<p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve</p> <p style="text-align: center;">C</p>
<p style="text-align: center;">Niveau 4 (NP 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas 	

ETUDE PILOTE PROSPECTIVE RANDOMISEE COMPARANT LES DIFFERENTES VOIES
D'ADMINISTRATION ET DE DOSE DU MISOPROSTOL LORS DE L'INTERRUPTION VOLONTAIRE
DE GROSSESSE ENTRE 7 ET 9 SEMAINES D'AMENORRHEE.

Introduction – Il existe de nombreux schémas médicamenteux utilisés dans l'IVG entre 7 et 9 semaines d'aménorrhée (SA). L'objectif principal de notre étude était de comparer l'efficacité des différentes voies d'administration (*per-os*, sublinguale/intra-jugale ou vaginale) et doses du misoprostol.

Matériel et méthodes - Etude prospective, randomisée, monocentrique, comparant l'efficacité de trois voies d'administration et de deux doses du misoprostol dans l'IVG médicamenteuse entre 7 et 9SA. Notre critère de jugement principal était défini comme l'évacuation complète de la grossesse à l'échographie à trois semaines.

Résultats - 127 patientes ont été incluses entre le 1^{er} juin 2017 et le 28 février 2018. Le taux de succès global était de l'ordre de 72,6% pour un taux d'échec de 27,4% avec un taux de grossesses évolutives de 8,8%. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les voies d'administration ($p=0,854$) et la dose ($p=0,729$).

Discussion – Notre taux de succès est faible par rapport aux autres études, toutefois l'évaluation de la vacuité utérine n'était pas toujours bien précisée dans la littérature. De plus, nous avons inclus plus de femmes dans la voie *per-os*, alors qu'une méta-analyse de 2011 mettait en évidence une supériorité des autres voies d'administration du misoprostol par rapport à la voie orale.

Conclusion - Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence significative entre les voies d'administration et les doses du misoprostol, en raison d'un manque de puissance. Depuis le retrait du Cytotec®, se pose la question du coût des dépenses de santé liées à l'IVG et de l'utilisation des médicaments mis à disposition.

Mots clés : *Interruption volontaire de grossesse, misoprostol, Cytotec®, voie d'administration, dose*

RANDOMIZED PROSPECTIVE PILOT STUDY COMPARING THE DIFFERENT ROUTES OF
ADMINISTRATION AND DOSE OF MISOPROSTOL DURING MEDICAL ABORTION BETWEEN 7 AND
9 WEEKS OF AMENORRHEA.

Objective - There are many drugs regimens used in medical abortion between 7 and 9 weeks of amenorrhea (WA). The main objective of our study was to compare the efficacy of different routes of administration (oral, sublingual/buccal or vaginal) and doses of misoprostol.

Methods - A prospective, randomized, single-center study comparing the efficacy of three routes of administration and two doses of misoprostol in drug-induced medical abortion between 7 and 9WA. Our primary criterion of outcome was defined as complete evacuation of pregnancy on ultrasound at three weeks.

Results - 127 patients were included between June 1, 2017 and February 28, 2018. The overall success rate was of 72.6% for a failure rate of 27.4% with a rate of continuing pregnancy of 8.8%. We found no significant difference between the routes of administration ($p=0,854$) and the dose ($p= 0,729$).

Discussion - Our success rate is low compared to other studies, however the evaluation of uterine vacuity was not always well specified in the literature. In addition, we included more women in the oral route, while a 2011 meta-analysis showed superiority of other routes of administration of misoprostol compared over the oral route.

Conclusion - We failed to demonstrate significant difference between the routes of administration and doses of misoprostol, due to lack of potency. Since the withdrawal of Cytotec®, there is the question of health expenses related to abortion and the use of drugs made available.

Key words : *Medical abortion, misoprostol, Cytotec®, route of administration, dose*