



UNIVERSITE DE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Analyse de l'efficacité de 400 µg versus 800µg de Misoprostol par voie sublinguale, 48h après la prise de 200mg de Mifépristone, dans les IVG médicamenteuses ≤ 49 JA.

Etude comparative, rétrospective, quantitative et qualitative, réalisée dans le service d'orthogénie de l'Hôpital Jeanne de Flandres du CHU de Lille et du CH de Lens.

Présentée et soutenue publiquement le 7 novembre à 18h
Au Pôle Recherche
Par Margaux LEFORESTIER

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Sophie JONARD-CATTEAU

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Clémence HENNEBICQUE

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Anne-Laure ROLLAND

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

I. RÉSUMÉ.....	5
II. INTRODUCTION.....	5
A. L'histoire de l'IVG en France	6
B. Epidémiologie	8
C. IVG médicamenteuse	10
1. Les médicaments utilisés	10
2. Le déroulement d'une IVG médicamenteuse.....	15
3. Les protocoles	16
D. Question posée.....	19
III. MATERIEL ET METHODES	21
A. Caractéristiques de l'étude.....	21
1. Type d'étude	21
2. Lieu de l'étude.....	21
3. Période d'étude	21
B. Population étudiée.....	21
1. Critères d'inclusion.....	21
2. Critères d'exclusion	21
C. Objectifs	21
1. Objectif principal	21
2. Objectifs secondaires	22
D. Critère de jugement.....	22
1. Critère de jugement principal	22
2. Critères de jugement secondaires.....	23
E. Analyses statistiques	25
F. Aspects réglementaires et médico-légaux (éthique).....	26

IV. RESULTATS	27
A. Description de la population	27
B. Etude de l'efficacité	27
1. Efficacité selon la posologie de Misoprostol reçue (première analyse, 391 patientes)	27
2. Efficacité selon la posologie de Misoprostol reçue (deuxième analyse, les patientes ayant reçu 400µg à Lille et 800µg à Lens ont été exclues, soit 345 patientes)	28
3. Efficacité selon la posologie, en comparant uniquement les femmes ayant eu des saignements jugés « moyens » et « importants » (deuxième analyse, 120 patientes)	30
4. Efficacité selon le centre hospitalier (première analyse, 391 patientes).....	31
5. Classification des échecs à l'échographie (selon deuxième analyse)	32
C. Etude de la tolérance	34
D. Recherche d'un facteur de risque d'échec d'IVG	35
V. DISCUSSION	36
A. Etude de l'efficacité des deux protocoles	37
1. Explication des résultats obtenus	37
2. Comparaison avec la littérature	42
B. Etude de la tolérance des deux protocoles	44
C. Recherche de facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse	44
VI. CONCLUSION	47
VII.ABREVIATIONS	50
VIII.REFERENCES BIBLIOGRAPHIES	51
IX. ANNEXES	54

I. RÉSUMÉ

Contexte : L'IVG médicamenteuse représente aujourd'hui plus de la moitié des IVG réalisées en France (67,5% en 2017). Les protocoles utilisés sont nombreux.

Objectifs : L'objectif principal est de voir si, pour les IVG médicamenteuses ≤ 49 JA , le taux d'échec serait diminué avec deux doses de 400 μ g de misoprostol par voie sublinguale à 3 heures d'intervalle (soit 800 μ g) plutôt qu'une dose unique de 400 μ g, 36 à 48 heures après 200mg de mifépristone. Les objectifs secondaires seront la recherche d'un facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse, et la comparaison de la tolérance des deux protocoles utilisés.

Méthodes : Notre étude rétrospective a été menée au CHU de Lille et au CH de Lens, sur une période d'un an. Nous avons comparé le taux d'échec des deux protocoles. Ensuite, nous avons comparé le groupe « échec » au groupe « absence d'échec » afin de rechercher des facteurs de risque d'échec d'IVG. Nous avons également comparé la tolérance des protocoles.

Résultats : Sur 391 patientes, on retrouve 16% d'échec dans le groupe 400 μ g de misoprostol versus 23,8% d'échec dans le groupe 800 μ g de misoprostol ($p=0,075$). Ces résultats comportent un biais de sélection important et ne sont pas significatifs. Cependant, on remarque de manière significative qu'un quart des échecs sous 400 μ g de misoprostol sont des grossesses évolutives, alors qu'elles sont absentes dans le groupe 800 μ g de misoprostol ($p=0,002$). Concernant les objectifs secondaires, aucune différence significative de tolérance n'a été décelée, et l'antécédent d'accouchement voie basse est retrouvé comme facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse (IC95%: 1,22-1,91 ; $p=0,00026$).

Conclusion : Aucune différence significative d'efficacité n'a été décelée entre les deux protocoles comparés. Cependant on retrouve plus de grossesses évolutives dans le groupe ayant reçu 400 μ g de misoprostol. Le schéma thérapeutique comportant une seule dose de 400 μ g de misoprostol est donc moins coûteux mais plus à risque d'échec complet.

II. INTRODUCTION

A. L'histoire de l'IVG en France

Dans les années 60, la France de l'après-guerre est en pleine mutation. Le combat pour le droit des femmes ainsi que de nombreux autres mouvements naissent. En 1967, la loi Neuwirth(1) autorise l'usage des contraceptifs, notamment la contraception orale, jusqu'alors interdite en France.

A cette époque, l'avortement en France est un délit puni par la loi, et conduit des milliers de françaises à se faire avorter clandestinement dans des conditions sanitaires déplorables, parfois au péril de leur vie. De nos jours, certains pays restent dans cette situation. Selon les estimations de l'OMS en 2008, 22 millions d'avortements clandestins risqués ont lieu chaque année et ils représentent environ 13% de la mortalité maternelle, soit 47 000 décès/an dans le monde(2). Les avortements clandestins représentent donc un vrai enjeu de santé publique.

En 1974, Simone Veil, Ministre de la Santé, prépare un projet de loi portant sur l'interruption volontaire de grossesse. Elle monte à la tribune de l'Assemblée Nationale et évoque les 300 000 avortements clandestins recensés chaque année en France.

Cette loi est finalement adoptée, et l'IVG est autorisée par la loi dite « loi Veil » du 17 janvier 1975(3), reconduite par la loi du 31 décembre 1979. L'IVG est remboursée par la Sécurité sociale à 70 % depuis la loi du 31 décembre 1982 (loi Roudy)(4). La technique médicamenteuse est autorisée depuis 1989.

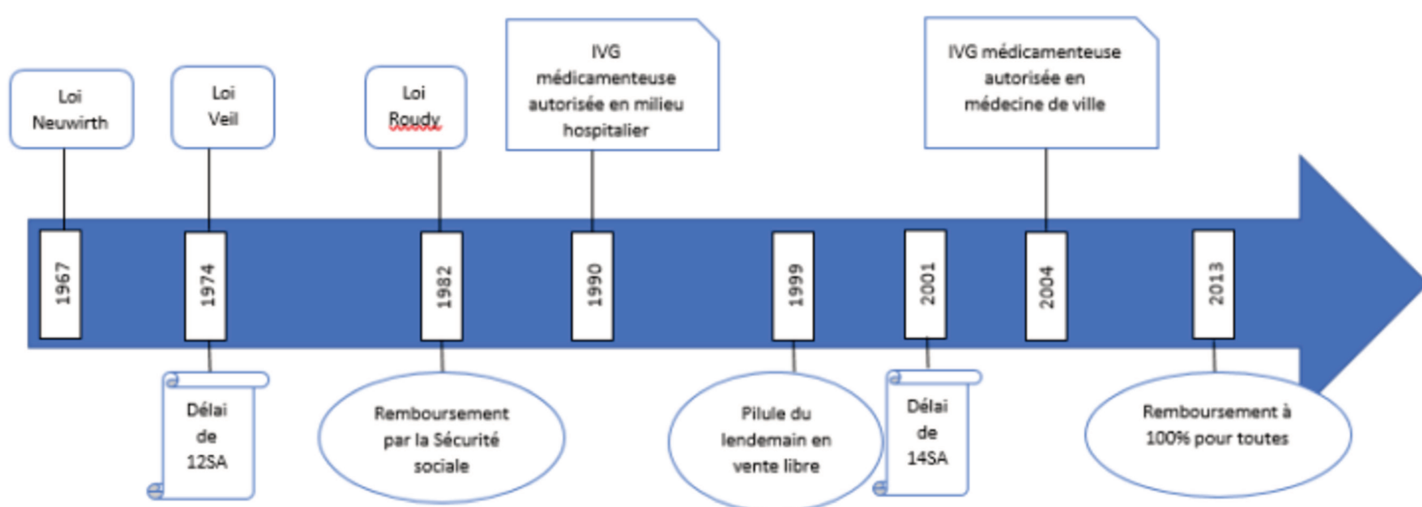
La loi Aubry-Guigou du 4 juillet 2001 modifie les règles de recours à l'IVG, en portant le délai maximal autorisé de douze à quatorze semaines d'aménorrhée(5). L'arrêté de juillet 2004 de la loi du 4 juillet 2011 permet aux femmes d'accéder à l'IVG médicamenteuse dans le cadre de la médecine de ville. Cet acte doit être effectué sous la surveillance d'un gynécologue ou d'un médecin généraliste justifiant d'une expérience professionnelle adaptée, et travaillant en réseau

avec un établissement de santé avec lequel il a passé une convention. Ces IVG réalisées en ville peuvent être pratiquées jusqu'à sept semaines d'aménorrhée révolues(5). Cet arrêté d'application de juillet 2004 modifie également l'accès de l'IVG pour une patiente mineure, qui ne nécessite plus le consentement des parents ou du représentant légal, mais uniquement l'accompagnement d'une personne majeure de son choix durant les démarches.

Le décret du 6 mai 2009 étend la pratique des IVG par voie médicamenteuse en dehors des établissements de santé. Les centres de santé, les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) peuvent désormais pratiquer des IVG médicamenteuses(6).

Depuis le 31 mars 2013, l'IVG est prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie. Tous les actes nécessaires pour une IVG sont également remboursés à 100 % à partir du 1er avril 2016.

La loi du 26 janvier 2016, relative à la modernisation de notre système de santé, a supprimé le délai de réflexion obligatoire de sept jours entre la première et la deuxième consultation pour obtenir une IVG, à l'exception des mineures, pour qui le délai est passé à 48 heures. Elle autorise également les IVG instrumentales hors établissement de santé, dans les centres de santé et CPEF, mais leur mise en place reste à l'heure actuelle en attente de la finalisation des textes d'application(7).



B. Epidémiologie

En France en 2017:

- 216 700 IVG ont été réalisées.
- le taux de recours est de 14,4 IVG pour 1 000 femmes âgées de 15 à 49 ans en Métropole et de 26,1 dans les départements et régions d'outremer (DROM).
- les femmes de 20 à 24 ans restent les plus concernées, avec un taux de 26,7 IVG pour 1000 femmes pour la France entière.
- les écarts régionaux perdurent, les taux de recours allant du simple au double selon les régions : en Métropole, ils varient de 10,2 IVG pour 1 000 femmes en Pays de la Loire à 21,4 IVG en Provence-Alpes-Côte d'Azur, et ils sont souvent plus élevés dans les DROM où ils atteignent notamment 33,6 en Guadeloupe.
- 48 100 IVG ont été réalisées hors d'une structure hospitalière, soit 22 % du total des IVG. À l'hôpital, la part des IVG instrumentales continue de décroître, elles représentent 41%, soit 32 % du total des IVG. Hors établissement, la majorité des IVG médicamenteuses est réalisée par des médecins généralistes (65 % dans les centres et 43 % en cabinet libéral) et par des gynécologues obstétriciens (19 % dans les centres et 42 % en cabinet libéral), seulement 3 % d'entre elles sont effectuées par des sages-femmes en 2017 (1 % en 2016)(8).

Après une augmentation entre 2000 et 2014, le taux global de recours à l'IVG est en légère baisse depuis. En effet, grâce à l'amélioration de la couverture contraceptive et de l'éducation sexuelle, et grâce au développement de la contraception d'urgence, le nombre de grossesses non prévues diminue. Cependant, le recours à l'IVG en cas de grossesse non désirée est plus grand. Cela s'explique par différentes tendances : l'augmentation de l'âge de la première maternité, la hausse du taux de scolarité et d'activité des femmes, et un contexte socio-économique plus instable(9).

Dans les Hauts-de-France :

- 13 IVG pour 1 000 femmes sont réalisées en 2017, soit 17 424 IVG.
- 15 408 sont réalisées à l'hôpital, 27 en CPEF, et 1 989 en cabinet libéral(8).

Concernant les IVG médicamenteuses plus spécifiquement (en 2017 en France), 67,5% (soit environ 2 sur 3) des IVG sont réalisées de façon médicamenteuse en Métropole (et 76,1 % dans les DROM), dont 19,2 % en cabinet libéral (33,1 % dans les DROM), et 2,2 % dans les centres de santé ou les CPEF (0,1 % dans les DROM).

Concernant les IVG réalisées à l'hôpital, la part des IVG médicamenteuses est de 59 %, contre 10 % en 1992.

On note donc une baisse du nombre des IVG instrumentales réalisées en établissement hospitalier laissant place à la méthode médicamenteuse, ce qui explique l'augmentation des IVG pratiquées hors établissements hospitaliers depuis 2009(8).

C. IVG médicamenteuse

1. Les médicaments utilisés :

a) *La mifépristone :*

Mifégyne® (mifépristone) est la première anti-progestérone à avoir été autorisée en gynécologie-obstétrique. C'est un stéroïde de synthèse dérivé de la noréthindrone, à action anti-progestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs spécifiques. Ainsi elle antagonise les effets endométriaux et myométriaux de la progestérone.

Pendant la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines. Prescrite au cours du premier trimestre, elle permet la dilatation et l'ouverture du col utérin (selon la fiche du VIDAL « Mifépristone »).

Elle est prescrite dans les indications suivantes ayant l'AMM:

- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive : en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63ème jour d'aménorrhée.
- Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre.
- Préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raison médicale (au-delà du premier trimestre).
- Induction du travail lors de mort fœtale in utero (selon le Résumé des Caractéristiques du Produit mifépristone de l'ANSM).

Bien que nous ne disposions que de données probantes limitées quant à la tératogénicité de la mifépristone, le risque global semble être faible(10).

Les contre-indications de l'utilisation de la mifépristone sont les suivantes :

- L'insuffisance surrénale chronique : la mifépristone est un antiglucocorticoïde puissant qui

pourrait potentiellement nuire à l'action du traitement de substitution du cortisol chez les femmes qui connaissent une insuffisance surrénale(11).

- La porphyrie héréditaire : il a été démontré que la mifépristone menait à l'induction d'une activité de synthétase de l'acide d-aminolévulinique et à la production d'ARNm à des concentrations constatées dans le plasma humain à la suite de l'administration d'une seule dose orale, ce qui indique que la médication pourrait constituer un risque chez les patientes qui présentent une porphyrie héréditaire connue(10).
- L'asthme non maîtrisé : bien qu'il soit possible que les patientes qui présentent un asthme bénin réagissent favorablement à la modification de leur corticothérapie, la puissante activité antiglucocorticoïde de la mifépristone pourrait compromettre la maîtrise des crises d'asthme graves.
- L'hypersensibilité connue aux ingrédients du produit.
- Les grossesses ectopiques.
- L'âge gestationnel non confirmé.

Certaines situations nécessitent des précautions d'emploi de la mifépristone :

- La présence concomitante d'une corticothérapie générale à long terme : l'efficacité de la corticothérapie générale à long terme pourrait être atténuée pendant trois à quatre jours à la suite de l'administration de mifépristone. La corticothérapie devrait être corrigée en conséquence(10).
- Des troubles hémorragiques ou utilisation concomitante d'une anticoagulothérapie : les avortements et les fausses couches donnent souvent lieu à une perte sanguine. Dans de nombreuses études, les femmes présentant une anémie grave (< 9,5 g/dl) ont été exclues(11).

En l'absence d'études spécifiques, l'utilisation de la mifépristone est généralement déconseillée chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, et de malnutrition.

b) Le misoprostol :

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1.

La mifépristone provoque une augmentation de la production de prostaglandines endogènes et une sensibilisation du myomètre à l'action des prostaglandines exogènes par son activité antagoniste de la progestérone. Le misoprostol, par cet effet de la mifépristone, entraîne donc le déclenchement des contractions par la contraction des fibres musculaires lisses du myomètre, le ramollissement et l'ouverture du col de l'utérus (selon la fiche du VIDAL « Misoprostol »).

Le misoprostol est utilisé dans les indications suivantes :

- les IVG médicamenteuses et en préparation du col dans les IVG chirurgicales
- les fausses couches afin d'éviter la réalisation d'un curetage
- les déclenchements pour mort fœtale in utéro.

Les contre-indications sont les suivantes :

- Hypersensibilité au misoprostol ou à l'un des excipients ou à d'autres prostaglandines.
- Troubles hémorragiques ou utilisation concomitante d'une anticoagulothérapie.

Le misoprostol est commercialisé sous différentes formes.

Le Cervagème® se présente sous forme d'ovule vaginale. Il est contre-indiqué en cas d'antécédent vasculaire du fait de cas d'accidents cardio-vasculaires graves potentiellement mortels rapportés (en particuliers coronariens). Il n'est disponible qu'en milieu hospitalier et est responsable de plus fortes douleurs abdominales que les autres prostaglandines (selon le RCP Cervagème® de l'ANSM). On note pourtant sa présence dans les recommandations de l'HAS(12).

Le Gymiso® et le MisoOne® ont l'AMM en gynécologie-obstétrique et sont indiqués dans l'IVG médicamenteuse jusqu'au 49ème JA, et dans la préparation du col utérin avant

interruption chirurgicale de grossesse au cours du 1er trimestre (selon le RCP Gymiso® et MisoOne® de l'ANSM).

Le Cytotec® était le misoprostol le plus utilisé avant l'arrêt de sa commercialisation le 1^{er} mars 2018 par le laboratoire Pfizer. En effet, il n'avait l'AMM que pour le traitement préventif ou curatif des lésions gastro-duodénales, mais était pourtant plus utilisé dans le domaine de la gynécologie-obstétrique pour lequel il n'avait pas l'AMM(13,14). Ceci était dû à son prix attractif (24 centimes par comprimé pour le Cytotec® contre 14,90€ par comprimé pour le Gymiso® et le MisoOne®) et son accessibilité en officine de ville sous présentation d'une simple ordonnance. Cela permettait la pratique d'IVG médicamenteuses en dehors du cadre légal (pratique des IVG par des médecins non conventionnés ou prise du Cytotec® à domicile et non en consultation)(14,15).

Par conséquent, l'arrêt de la commercialisation du Cytotec® laisse présager la fin de ces pratiques (Gymiso® et MisoOne® étant uniquement réservées aux commandes à usage professionnel, et le Cervagème® étant disponible qu'en milieu hospitalier)(13,15).

c) Les effets secondaires des protocoles mifépristone + misoprostol:

- Douleurs : le pic douloureux est juste après la prise de misoprostol (1 à 3h). Elles sont toujours présentes mais d'intensité variable. D'après le CNGOF, la dose de 200mg est mieux tolérée que 600mg de mifépristone(16). D'après Saurel-Cubizolles et al., la dose de 200mg de mifépristone est légèrement moins bien tolérée que 600mg de mifépristone (EVA 5,1 vs 4,2 respectivement), et une dose faible de misoprostol (400µg) est également moins bien tolérée qu'une dose supérieure (600 et 800µg) (EVA 4,7 vs 4,4 et 4,8 respectivement)(17).
- Nausées, vomissements et diarrhées : qui sont directement liés à l'action du misoprostol sur la contraction des fibres intestinales. Ils surviennent dans l'heure qui suit la prise de

misoprostol et sont de faible intensité et de courte durée (1 à 2h).

- Hémorragies : dans la majorité des cas elles débutent 2-4h après la prise du misoprostol. Dans de rares cas, elles nécessitent une prise en charge chirurgicale lors d'hémorragie cataclysmique.
- Fièvre : elle est liée à la prostaglandine et est de courte durée (1 à 3h).
- Infection : c'est une complication rare de l'IVG médicamenteuse (autour de 0,9%). Généralement les infections retrouvées en post-abortum sont des endométrites amenant souvent une prescription d'antibiotiques sans preuves formelles bactériologiques de l'infection. Elles surviennent plus tardivement après l'IVG (selon le RCP Gymiso® , MisoOne® et mifépristone de l'ANSM)

Ces symptômes sont plus intenses en fonction de l'avancée du terme et sont plus fréquents après la prise de prostaglandines qu'après la prise de mifépristone(18).

2. Le déroulement d'une IVG médicamenteuse:

a) *La première consultation :*

Lors de la première consultation, des informations claires et précises sont apportées à la patiente sur la procédure. Outre cette information orale, les professionnels mettent à la disposition des patientes des documents d'information écrits, une fiche de conseils sur les suites normales de l'IVG, ainsi qu'un numéro de téléphone à appeler en cas d'urgence.

(ANNEXE 1)

Le médecin ou sage-femme s'assure de la non contre-indication aux médicaments délivrés pour l'IVG(19).

Pour les mineurs, un délai de 48 heures reste obligatoire, hors situations urgentes, ainsi qu'une consultation psycho-sociale à réaliser pendant ce délai (facultative pour une femme majeure, avec un délai de réflexion de 48 heures à respecter si l'entretien est effectué)(20). L'entretien doit être confié à des professionnels qualifiés pour cet accompagnement et pour l'identification de difficultés psychosociales.

Un entretien d'information, de soutien et d'écoute doit être proposé systématiquement et réalisé pour les femmes qui souhaiteraient en bénéficier.

Parfois, la première consultation est donc la première étape de réalisation effective de l'IVG : la prise de mifépristone.

Le misoprostol est délivré à la patiente, si celle-ci a choisi de le prendre à domicile. Une prescription d'antalgiques de pallier 1 (anti inflammatoire à dose antalgique) et 2 (paracétamol associé la codéine ou tramadol) lui est également faite dans ce cas.

Une méthode contraceptive est prescrite lors de cette consultation(19).

b) *La deuxième consultation*

La deuxième consultation, 36 à 48 heures plus tard, consiste en la prise de misoprostol. Cette consultation n'a pas lieu si le choix de la patiente est de réaliser son IVG à domicile (et qu'il n'y

a pas de contre-indication à la réalisation de l'IVG à domicile), les comprimés ayant été remis à la patiente lors de la précédente consultation.

Il convient de prévenir le risque d'allo immunisation foëto-maternelle par l'injection d'immunoglobuline anti-D chez toutes les patientes ayant un rhésus négatif dans un délai de maximum 72 heures après le début des saignements(19).

c) La visite de contrôle

La visite de contrôle, est prévue entre le 14^e et le 21^ejour post-IVG(19,20).

Le contrôle de l'efficacité de la méthode est absolument obligatoire. Il doit être fait par un examen clinique, et un dosage de l'hCG plasmatique ou bien la pratique d'une échographie pelvienne(19).

L'adéquation de la contraception par rapport aux besoins de la patiente, sa compréhension et sa bonne utilisation doivent être vérifiées(19).

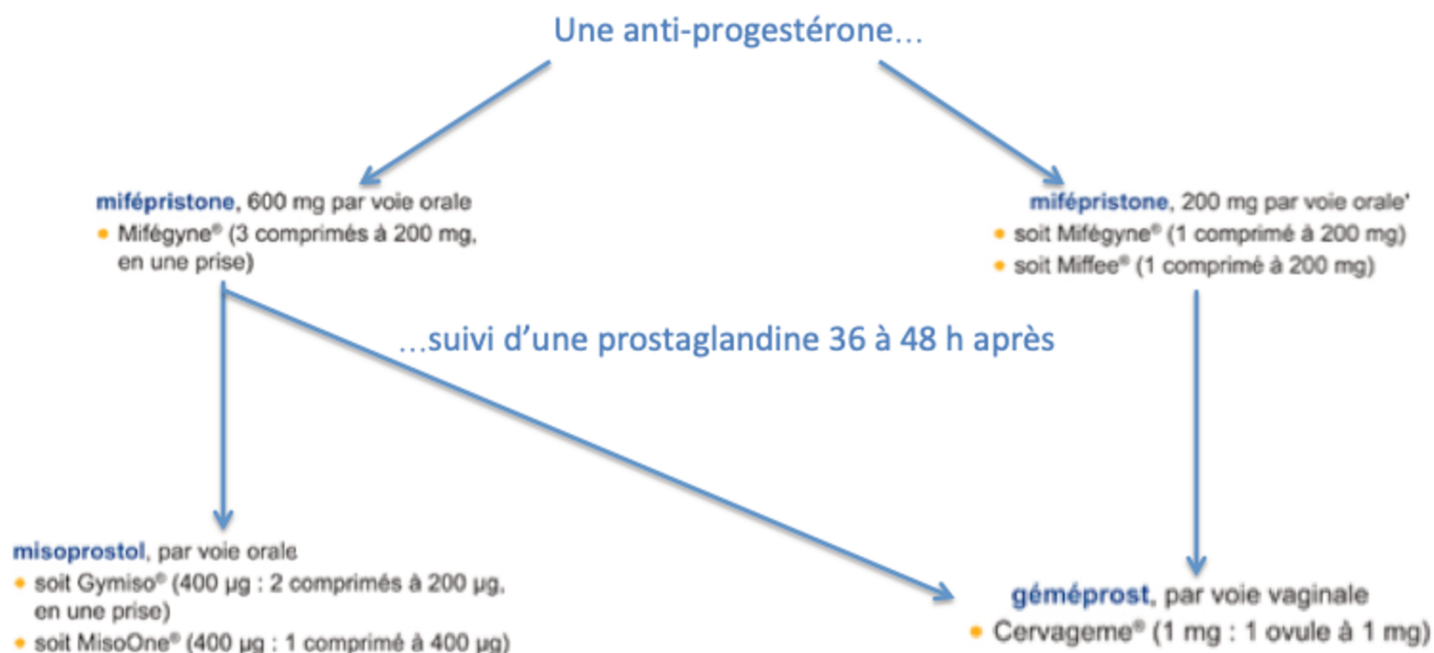
3. Les protocoles :

a) Le protocole de l'HAS :

Pour les IVG médicamenteux ≤ 49 JA, les seuls protocoles validés par l'HAS sont les suivants :

- Mifépristone 600mg par voie orale (Mifégyne® 3 comprimés de 200mg en une prise), suivie 36 à 48 heures après de misoprostol par voie orale (Gymiso® 2 comprimés de 200 µg en une prise, ou MisoOne® 400 µg 1 comprimé) ou de géméprost par voie vaginale (Cervagème® 1 ovule de 1 mg).
- Ou mifépristone 200mg par voir orale (Mifégyne® 1 comprimé de 200mg ou Mifée® 1 comprimé de 200 mg), suivie 36 à 48 heures après de géméprost par voie vaginale (Cervagème® 1 ovule de 1 mg)(12).

Protocole de l'HAS des IVG médicamenteuses ≤ 49 JA :



b) Les protocoles des services d'orthogénie du CHU de Lille, et CH de Lens :

Au Centre Hospitalier universitaire de Lille, Jeanne de Flandre, le protocole utilisé est le suivant : (ANNEXE 2)

- Prise d'un comprimé de Mifégyne® 200mg per os à l'hôpital 36 à 48 heures avant la prise de misoprostol.
- Puis prise d'un premier comprimé de misoprostol (MisoOne® par voie sublinguale) 400 µg à 9h + 2^e prise de misoprostol 400µg à 12h (2^e comprimé de misoprostol non donné si l'infirmière d'orthogénie en hospitalisation juge l'expulsion suffisamment efficace à la réévaluation avant midi. Celui-ci est en revanche pris de manière systématique lorsque la patiente souhaite faire son IVG au domicile).

Au Centre Hospitalier de Lens, le protocole utilisé est le suivant :

- Prise d'un comprimé de Mifégyne® 200mg per os à l'hôpital 36 à 48 heures avant la prise de misoprostol.
- Puis prise de misoprostol (MisoOne® par voie sublinguale) 400µg à 9h, 2^e prise uniquement si la patiente a présenté des vomissements suite à la 1^{ère} prise de MisoOne® (à domicile ou en hospitalisation).

D. Question posée

Le protocole de l'HAS préconise la prise de 600mg de mifépristone suivie de 400µg de misoprostol ou d'un ovule de géméprost, ou 200mg de mifépristone suivie d'un ovule de géméprost(12).

Or la dose de 600mg de mifépristone dans la première séquence thérapeutique est sujette à controverse. Selon le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) une dose de 200 mg doit être préférée à une dose de 600 mg (grade A) conduisant à des taux de succès comparables et une tolérance plus acceptable(16). Dans la revue Cochrane, d'après Kulier R. et al, il n'y avait pas de différence d'échec d'avortement entre 200 et 600mg de mifépristone (RR 1,07 IC95: 0,87-1,32)(21).

De plus, le géméprost est très peu utilisé en France du fait de l'intensité des douleurs qu'il provoquerait et des difficultés de conditionnement (congélation indispensable)(22).

De ce fait, de nombreux établissements utilisent le Gymiso® ou MisoOne® 400µg, éventuellement suivi d'une 2^e dose 3 heures après, 36 à 48 heures après administration de 200mg de mifépristone. C'est le cas à l'Hôpital de Lille et de Lens.

L'étude AMAYA décrit la fréquence des protocoles utilisés dans les établissements (47 centres d'orthogénie et 3 centres privés regroupés): le protocole utilisé majoritairement au CH de Lens correspond à 4,7% des protocoles de l'étude et celui du CHU de Lille 13,6%, tous termes confondus (≤ 49 JA et >49 JA). La comparaison de l'efficacité de ces protocoles est faite, mais celle-ci est réalisée à tous termes confondus(23).

Coyaji et al. ont comparé l'efficacité de ces deux protocoles mais pour des IVG médicamenteuses jusqu'à 62 JA. L'étude retrouvait un taux inférieur d'échec pour les groupes ayant reçu 800µg de misoprostol(24).

Dans la revue Cochrane, Shannon et al. ont comparé la prise de misoprostol 400 µg per os à 800 µg mais par voie intra-vaginale, 24-28 heures après 200mg de mifépristone. Il y avait moins de grossesses en cours dans le groupe 800µg par rapport au groupe 400 µg (0,10 à 95% IC: 0,01 à 0,76). Les groupes comparés n'utilisaient pas la même voie d'administration, et les termes des grossesses allaient jusque 56 JA(21).

Or plusieurs études ont montré une augmentation des échecs d'IVG pour les termes >49 JA(18,25).

Notre étude vise à déterminer si un schéma thérapeutique de 200mg de mifépristone suivi 36 à 48 heures plus tard de 2 doses de 400 µg de misoprostol par voie sublinguale à trois heures d'intervalle, par rapport au schéma thérapeutique de 200mg de mifépristone suivi 36 à 48 heures plus tard d'une seule dose de 400 µg de misoprostol par voie sublinguale, diminuerait le taux d'échec d'avortement pour les IVG médicamenteux ≤ 49 JA.

Dans un second temps, la comparaison de la tolérance pour ces deux protocoles a été réalisée le jour de la prise du misoprostol.

Enfin, la recherche de facteur risque d'échec d'IVG a été faite.

III. MATERIEL ET METHODES

A. Caractéristiques de l'étude

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, comparative, rétrospective, quantitative et qualitative, bi-centrique, menée dans le cadre d'un travail de thèse.

2. Lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée dans le service d'orthogénie de l'hôpital Jeanne de Flandre au CHU de Lille, et dans le service d'orthogénie du CH de Lens.

3. Période d'étude

Les patientes ayant consulté ces services sur la période du 1^{er} mai 2018 au 1^{er} mai 2019 ont été sélectionnées.

B. Population étudiée

1. Critères d'inclusion

Les patientes, majeures ou mineures, bénéficiant d'une IVG médicamenteuse jusque 49 JA compris ont été incluses, exceptées les patientes présentant une grossesse gémellaire.

2. Critères d'exclusion

Les patientes ne s'étant pas présentées à leur consultation de contrôle ont été exclues.

Les patientes ayant réalisé leur IVG à domicile ont été exclues pour l'étude de la tolérance.

C. Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal est d'apprécier l'**efficacité** du protocole d'IVG médicamenteuse par 400 μ g de

misoprostol après 200mg de mifépristone, comparé à l'efficacité du protocole utilisant 800µg de misoprostol (en deux prises) après 200mg de mifépristone, pour les grossesses dont l'âge gestationnel est ≤ 49 JA.

2. Objectifs secondaires

Le premier objectif secondaire est d'étudier la **tolérance** de ces protocoles le jour de la prise du misoprostol.

Le deuxième objectif secondaire est de rechercher des **facteurs de risque d'échec d'IVG** médicamenteuse.

D. Critère de jugement

1. Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation de l'efficacité de la méthode d'IVG est le taux d'échec.

L'échec d'IVG s'évalue par :

- un taux d'hCG plasmatique >750 UI/mL à J18-20 de la prise de mifépristone
- et/ou une échographie pelvienne par voie vaginale lors de la consultation post-IVG retrouvant : une grossesse évolutive, ou une grossesse arrêtée mais incomplètement expulsée, ou une rétention utérine > 15mm nécessitant une prise en charge supplémentaire (surveillance, nouvelle prise de misoprostol, ou curetage)(19).

Ces critères ont permis de créer deux groupes : le groupe « échec » et le groupe « absence d'échec ».

Ce taux d'échec a été comparé entre le groupe « 400µg » et le groupe « 800µg » de misoprostol.

A Lille, les patientes se présentent en consultation post-IVG avec leur dosage de l'hCG réalisé entre J18 et J20 après la prise de mifépristone. Si elles ne sont pas en possession de leur dosage, une échographie est systématiquement réalisée. Si la patiente présente des

symptômes évocateurs d'échec d'IVG, une échographie est également réalisée. C'est cette échographie qui prime sur la classification dans le groupe « échec » ou « absence d'échec ».

A Lens, les patientes n'ont pas systématiquement un dosage d'hCG en consultation post-IVG, mais elles ont toutes une échographie pelvienne. Le dosage de l'hCG est parfois réalisé avant J18 de la prise de mifépristone. Si ce dosage est réalisé plus tôt, et que le taux est donc > 750 UI/L, c'est l'échographie qui détermine l'échec ou l'absence d'échec.

Les patientes avec un dosage de l'hCG bas (<750 UI/L) mais une échographie montrant une rétention utérine de plus de 15mm ont été considérées comme des échecs d'IVG si cette rétention utérine était à l'origine d'une poursuite de prise en charge (geste chirurgical, ou surveillance échographique après règles+/- geste chirurgical si persistance).

2. Critères de jugement secondaires

Pour évaluer la **tolérance** des deux protocoles, nous avons repris la feuille d'hospitalisation des patientes ayant eu une IVG médicamenteuse, remplie par les infirmières d'orthogénie. Sur cette feuille, la douleur était retranscrite, ainsi que l'abondance des saignements. (ANNEXE 3)

La douleur était évaluée grâce à l'échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 à 10.

Chaque infirmière travaillant en orthogénie a été questionnée sur la signification des annotations utilisées pour caractériser les saignements. Ceci a permis de classer l'abondance des saignements en 4 groupes : « absence » (ou « 0 »), « légers » (ou « + »), « moyens » (ou « ++ »), « importants » (ou « +++ »).

La présence de caillots était indiquée en plus lorsqu'ils étaient présents.

L'information de l'abondance des saignements et la présence de caillots est retranscrite sur la feuille d'hospitalisation par l'infirmière d'orthogénie selon les dires de la patiente, et parfois par constatation directe de l'infirmière.

L'évaluation de la tolérance des protocoles concerne donc uniquement les IVG médicamenteuses en hospitalisation, et ce le jour la de prise du misoprostol.

Ces données ont ensuite été comparées entre le groupe « 400µg » et le groupe « 800µg » de misoprostol.

Pour rechercher des **facteurs de risque d'échec d'IVG**, nous avons recueilli les informations suivantes dans le dossier d'IVG manuscrit des patientes :

- La réalisation de l'IVG au domicile ou à l'hôpital
- l'âge
- l'âge gestationnel
- la gestité
- la parité
- l'antécédent d'accouchement voie basse
- l'antécédent de césarienne
- l'antécédent de fausse couche spontanée
- l'antécédent d'IVG, puis plus spécifiquement médicamenteuse ou chirurgicale
- l'antécédent de grossesse extra utérine
- le tabagisme, puis plus précisément le nombre de cigarettes/jour
- l'indice de masse corporelle.

Ces données ont donc été comparées entre le groupe « échec » et le groupe « absence d'échec ».

E. Analyses statistiques

Les données étaient recueillies dans un tableau Excel.

Les variables qualitatives sont décrites par l'effectif et le pourcentage.

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart type, ou la médiane et l'intervalle interquartile en cas de non-normalité de la distribution de la variable.

Deux analyses descriptives, selon la posologie de misoprostol et selon le centre, ont été effectuées. La comparaison entre les caractéristiques des deux groupes a été réalisée par un test de Student pour les variables quantitatives et par un test du Chi2 pour les variables qualitatives.

Une analyse par un modèle de régression logistique a permis d'identifier les facteurs de risque de survenue d'un échec d'IVG. La posologie est la variable d'exposition d'intérêt et est intégrée dans le modèle multivarié quelque soit sa significativité. Les covariables significatives au seuil de 20% sont retenues et intégrées dans le modèle multivarié. Une procédure de sélection descendante est ensuite appliquée au seuil de p-value de 5%. L'hypothèse de log linéarité est vérifiée pour toutes les variables continues.

L'ensemble des analyses a été effectué avec le logiciel R 3.6.1.

F. Aspects réglementaires et médico-légaux (éthique)

Une information écrite, mentionnant l'utilisation possible de données recueillies en pratique courante à des fins de recherche et le droit d'opposition, était affichée dans les services.

Les données des patientes incluses étaient colligées dans un fichier Excel, dont l'accès était protégé par un mot de passe. Aucun nom de patiente n'apparaissait dans ce fichier.

Aucun acte complémentaire ou prélèvement supplémentaire n'était effectué pour cette étude. Seuls les paramètres cliniques, biologiques, échographiques relevés habituellement en orthogénie étaient pris en considération.

Aucun conflit d'intérêt ni aucun poste de financement n'existait pour cette étude.

Cette enquête ne s'inscrivant pas dans le champ d'application de la loi Huriet, le projet n'a pas fait l'objet d'une soumission à un CPP et à l'AFSSAPS. Cependant, une fiche de déclaration de traitement de données à caractère personnel a été réalisée avec le délégué de protection des données du CH de Lens et du CHU de Lille. La déclaration CNIL était réalisée sous la référence 2211837 v 0, relative à MR-004.

IV. RESULTATS

A. Description de la population

Au total, entre mai 2018 et mai 2019, 391 patientes ont pu être incluses: 194 provenant du centre hospitalier de Lille, et 197 du centre hospitalier de Lens.

Leurs caractéristiques sont comparables.

CARATERISTIQUE DES POPULATIONS	CH de Lille (194 patientes)	CH de Lens (197 patientes)
Âge (années) (moyenne)	27,8	28,5
Terme (jours d'aménorrhée) (moyenne)	43,4	43,1
Gestité (moyenne)	2,64	3,23
Parité (moyenne)	1,03	1,51
Nombre d'AVB (moyenne)	0,83	1,24
Antécédent de césarienne	13,1%	16,3%
Antécédent de FCS	18,8%	21,9%
Tabagisme	38,9%	40,9%
Nombre d'IVG antérieur (moyenne)	0,36	0,38

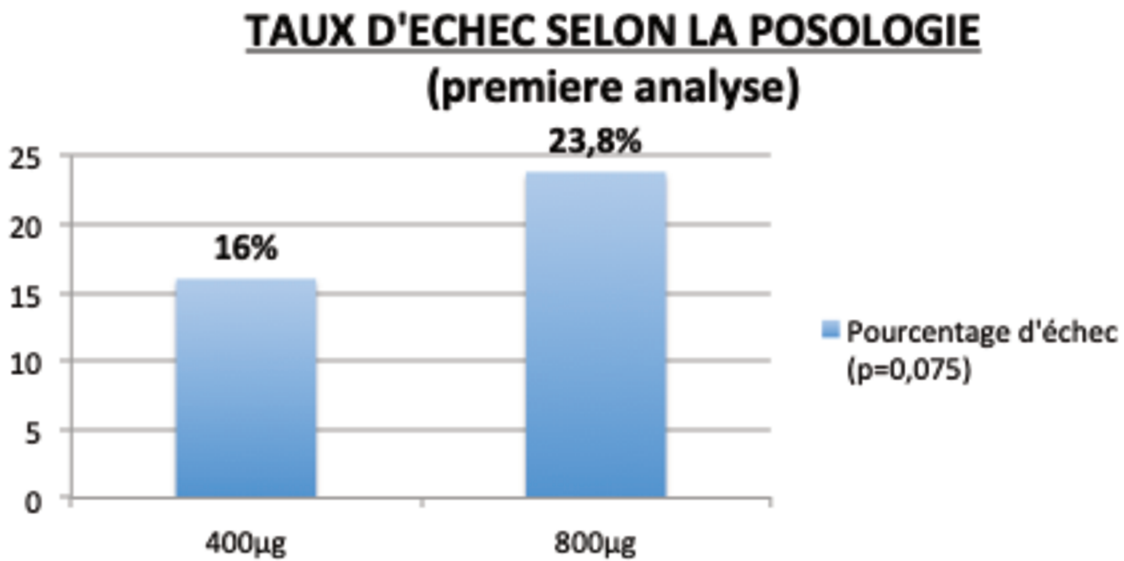
B. Etude de l'efficacité

1. **Efficacité selon la posologie de misoprostol reçue (première analyse, 391 patientes) :**

Les 391 patientes ont été réparties en deux groupes de posologie :

- groupe 400µg de misoprostol: il contient 231 patientes. Parmi celles-ci, 40 (17,3%) avaient été incluses à Lille, et 191 (82,7%) à Lens. On retrouve **37 échecs (16%, p=0,075)**.

- groupe 800 μ g de misoprostol: il contient 160 patientes. Parmi celles-ci, 154 (96,2%) avaient été incluses à Lille, et 6 (3,75%) à Lens. On retrouve **38 échecs (23,8%, P=0,075)**.



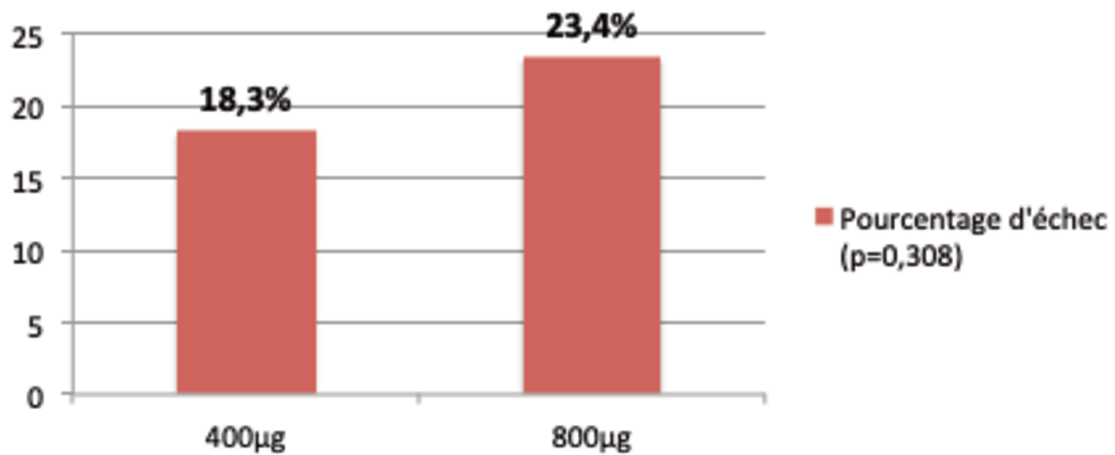
2. Efficacité selon la posologie de misoprostol reçue (deuxième analyse, les patientes ayant reçu 400 μ g à Lille et 800 μ g à Lens ont été exclues, soit 345 patientes) :

Pour tenter de palier à certains biais, nous avons réalisé une deuxième analyse où nous avons exclues 46 patientes : les 40 patientes ayant reçu 400 μ g à Lille et les 6 patientes ayant reçu 800 μ g à Lens.

Les 345 patientes ont été réparties en deux groupes :

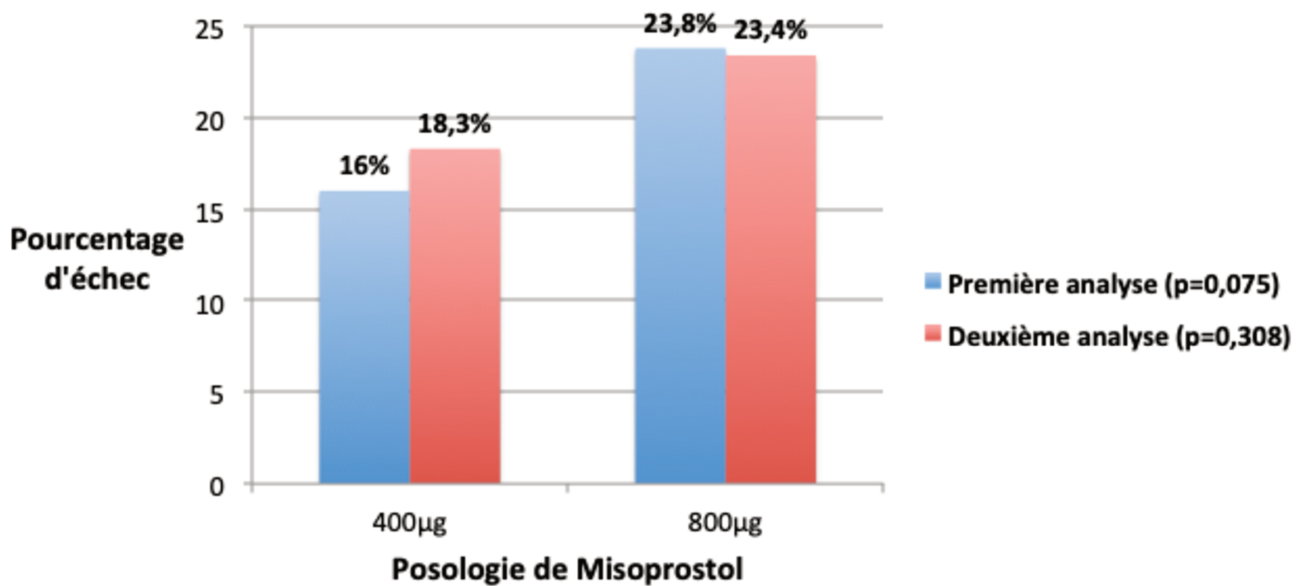
- groupe 400 μ g de misoprostol Lens: il contient 191 patientes. On retrouve **35 échecs (18,3%, p=0,308)**.
- groupe 800 μ g de misoprostol Lille: il contient 154 patientes. On retrouve **36 échecs (23,4%, p=0,308)**.

TAUX D'ECHEC SELON LA POSOLOGIE (deuxième analyse)



Voici la comparaison de ces deux analyses :

TAUX D'ECHEC SELON LA POSOLOGIE (différence entre les deux analyses)



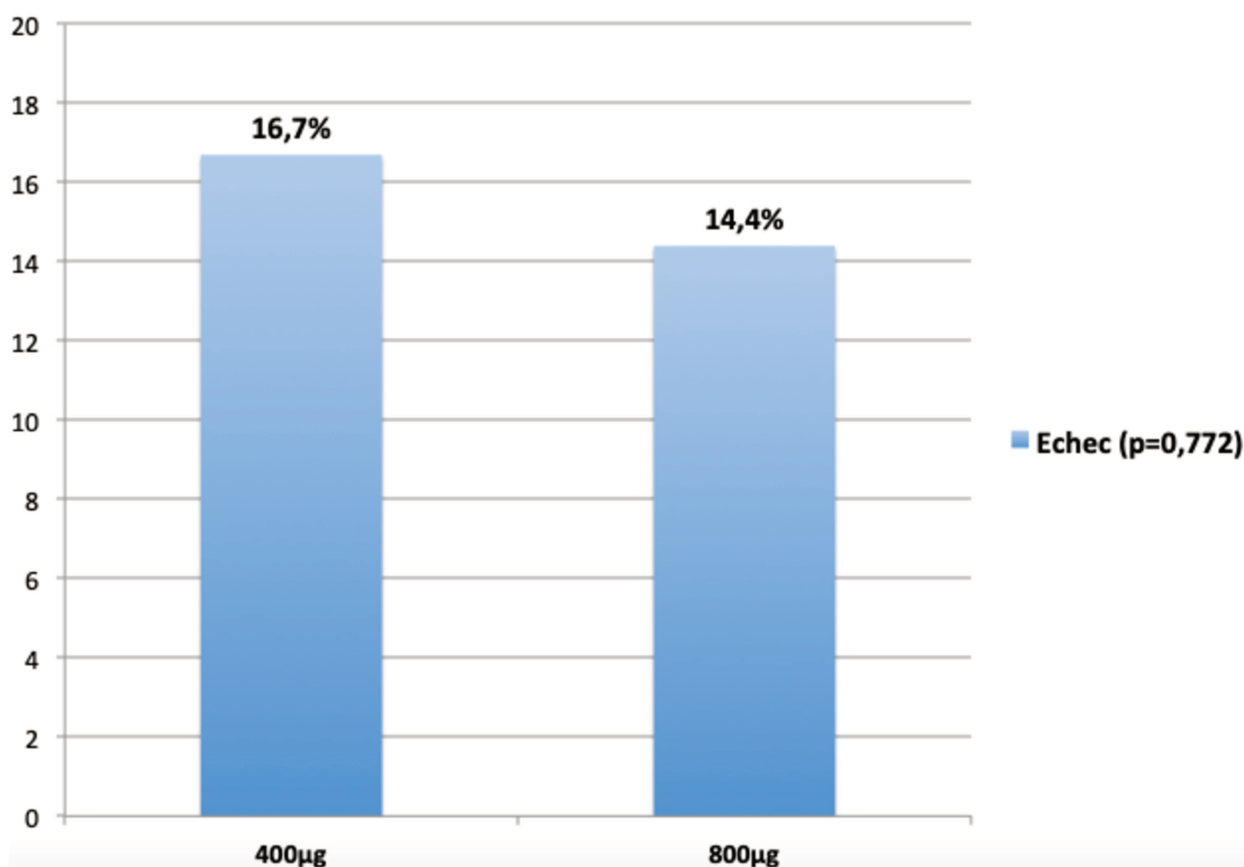
	400µg	800µg	p-value	N
1 ^{er} analyse	37 (16%)	38 (23,8%)	0,075	391
2 ^e analyse	35 (18,3%)	36 (23,4%)	0,308	345

3. Efficacité selon la posologie, en comparant uniquement les femmes ayant eu des saignements jugés « moyens » et « importants » (deuxième analyse, 120 patientes) :

L'information était disponible chez 120 patientes uniquement.

On retrouve 16,7% d'échec (5/30 patientes) chez les femmes ayant reçu 400µg, versus 14,4% d'échec (13/90 patientes) chez les femmes ayant reçu 800µg de misoprostol (p=0,772).

TAUX D'ECHEC SELON LA POSOLOGIE CHEZ LES FEMMES AYANT EU DES SAIGNEMENTS MOYENS/IMPORTANTES



4. Efficacité selon le centre hospitalier (première analyse, 391 patientes):

Lorsqu'on réalise l'analyse statistique selon le centre hospitalier ($p=0,941$):

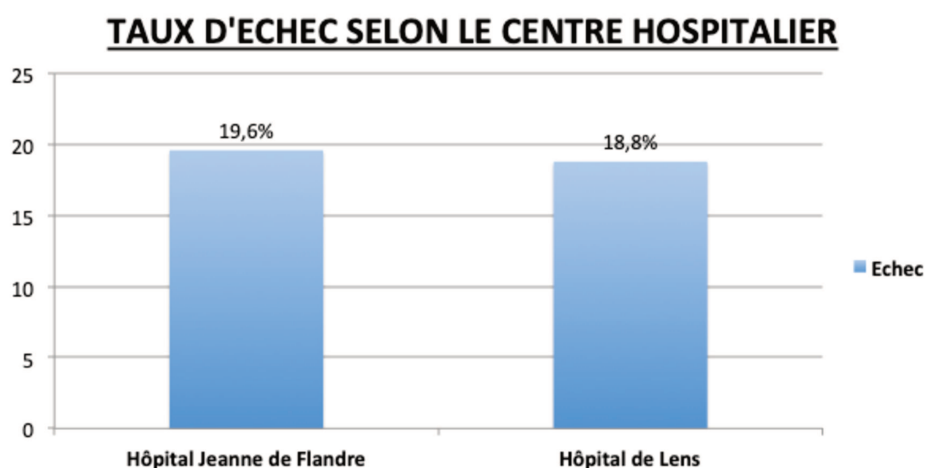
- Lille : on retrouve 38 échecs à Lille (soit 19,6%)
- Lens : on retrouve 37 échecs à Lens (soit 18,8%).

A Lille, 40 patientes sur les 194 patientes incluses (soit 20,6%) avaient reçu 400 μ g de misoprostol, et seulement 2 d'entre elles étaient un échec (soit 5%). Les infirmières d'orthogénie leurs avaient donné une seule dose de misoprostol car elles avaient jugé l'IVG efficace avec cette unique dose, comme l'indique le protocole de Jeanne de Flandre.

A Lens, 6 patientes sur les 197 incluses (soit 3,05%) avaient reçu 800 μ g de misoprostol, 2 d'entre elles étaient un échec. Elles avaient reçu une deuxième dose de misoprostol car elles avaient présenté des vomissements après la première prise du médicament.

On note qu'à Jeanne de Flandre, 89% des patientes ont réalisé leur IVG en hospitalisation, et 11% à domicile. En revanche, à Lens, 13,6% ont fait leur IVG en hospitalisation, contre 86,4% à domicile ($p<0,001$).

Quand au taux moyen de l'hCG plasmatique en consultation post-IVG, on observe qu'il est plus élevé, à Lens qu'à Lille : 3538 UI/L à Lens versus 884 UI/L à Lille ($p<0,001$).



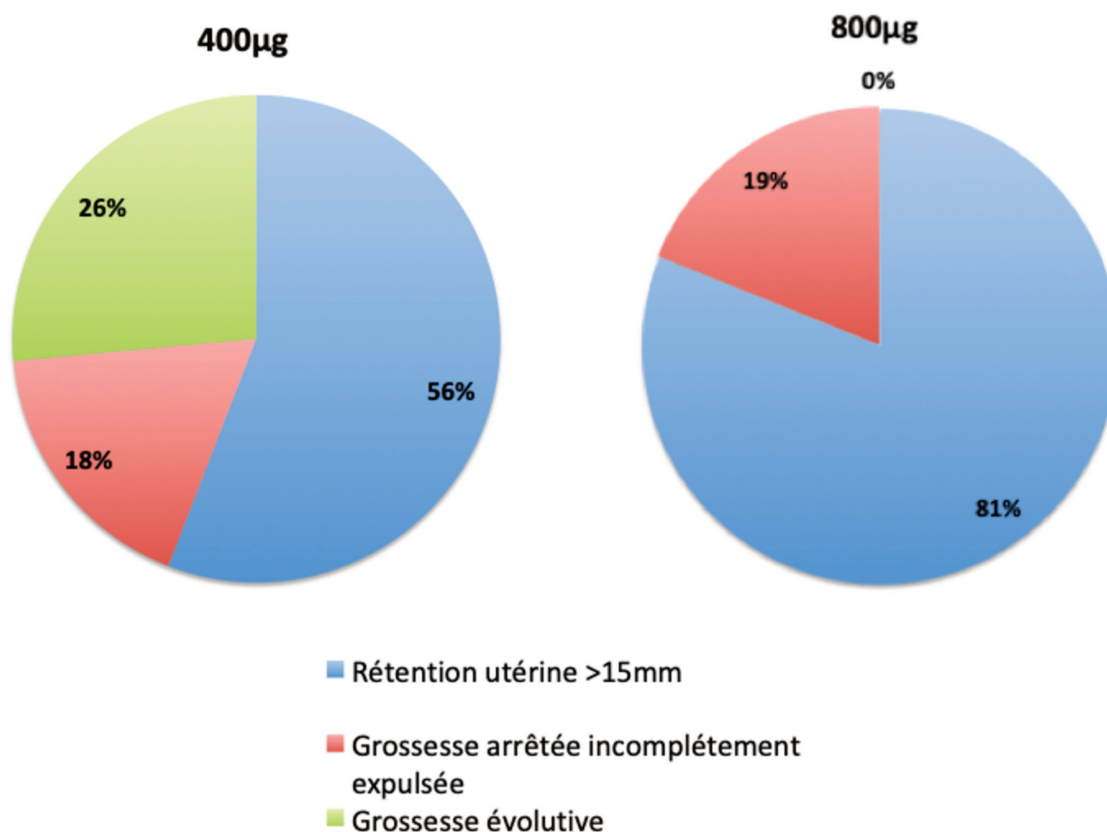
5. Classification des échecs à l'échographie (selon deuxième analyse) :

A Lens, 97,9% des patientes avaient eu une échographie en consultation post-IVG, versus 32,5% à Lille. En effet, l'échographie est réalisée uniquement sur point d'appel pour les IVG médicamenteuses à Jeanne de Flandre (en cas de dosage d'hCG >750 UI/L, symptômes évoquant un échec, absence de réalisation du dosage de l'hCG).

Les résultats suivants à l'échographie pelvienne de la consultation post-IVG classaient les patientes en échec d'IVG :

- grossesse évolutive
- grossesse arrêtée mais incomplètement expulsée
- rétention utérine >15mm.

Voici les résultats échographiques des échecs en consultations post-IVG en fonction de la posologie de misoprostol reçue (**p-value=0,002**):



	400µg de misoprostol			800µg de misoprostol		
	Nombre de patientes	Pourcentage sur le total d'échecs	Pourcentage sur le nombre total de patientes	Nombre de patientes	Pourcentage sur le total d'échecs	Pourcentage sur le nombre total de patientes
Rétention intra utérine >15mm	19	55,9%	9,9%	29	80,6%	18,8%
Grossesse arrêtée mais incomplètement expulsée	6	17,6%	3,1%	7	19,4%	4,5%
Grossesse évolutive	9	26,5%	4,7%	0	0%	0%

C. Etude de la tolérance

On observe une EVA similaire entre les deux groupes de posologie, et une abondance des saignements similaire également. Cependant, on note que les patientes ayant reçu 400 μ g de misoprostol présentent plus de caillots que les patientes ayant reçu 800 μ g.

		400 μ g (n=47)	800 μ g (n=136)	p-value
EVA		3,57	3,04	0,251
PRESENCE DE CAILLOTS		31 (75,6%)	68 (50,7%)	0,009
SAIGNEMENTS	absence	4 (8,51%)	7 (5,15%)	0,811
	légers	13(27,7%)	39 (28,7%)	
	moyens	24 (51,1%)	74 (54,4%)	
	importants	6 (12,8%)	16 (11,8%)	

D. Recherche d'un facteur de risque d'échec d'IVG

La deuxième analyse a été utilisée.

Les variables IMC, nombre de cigarettes par jour, et nombre de GEU n'ont pas pu être testées devant l'absence de ces informations dans plus de 50% cas.

Toutes les autres variables ont été testées en analyse univariée :

	ODDS RATIO	IC 95	p-value
POSOLOGIE 800	1,36	0,81-2,29	0,249
AGE	1,04	1,00-1,08	0,039
TERME	1,05	0,98-1,11	0,154
GESTITE	1,20	1,06-1,37	0,00491
PARITE	1,39	1,13-1,7	0,00144
AVB	1,46	1,17-1,81	0,00017
CESARIENNE	1,57	0,78-3,17	0,205
FAUSSES COUCHES	1,31	0,69-2,47	0,408
ATCD IVG MEDICAL	1,00	0,36-2,78	0,996
ATCD IVG CHIRURGICAL	0,79	0,22-2,81	0,710
ATCD IVG MEDICAL+CHIRURGICAL	1,78	0,88-3,59	0,107
NOMBRE IVG	1,35	0,96-1,89	0,083
TABAGISME	0,67	0,38-1,18	0,164
LIEU DOMICILE	1,20	0,71-2,03	0,497

Les variables « parité », « gestité », et « AVB » sont significatives dans l'analyse univariée.

Toutes les variables significatives à 20% en analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié :

	ODDS RATIO	IC 95	p-value
POSOLOGIE 800	1,61	0,92-2,82	0,09326
AVB	1,52	1,22-1,91	0,00026

La présence d'un antécédent d'accouchement voie basse est la seule variable qui reste significative en analyse multivariée. L'antécédent d'accouchement voie basse est donc un facteur de risque d'échec d'IVG.

Ce risque d'échec est log linéaire, il augmente avec le nombre d'AVB. Pour un nombre « x » d'AVB, l'odds ratio est de 1,52 multiplié par le nombre « x » d'AVB.

V. DISCUSSION

Les forces de cette étude sont le nombre de patientes recrutées: 391 patientes ont été incluses.

D'autre part, c'est une étude bicentrique dans deux grandes villes des Hauts de France.

Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective, le recueil a donc été fait en fonction de la complétude des dossiers.

A. Etude de l'efficacité des deux protocoles :

1. Explication des résultats obtenus :

La voie d'administration utilisée à Lens et Lille est la voie sublinguale.

En effet, les études pharmacologiques ont montré que le délai d'action était plus court, le pic de concentration plasmatique plus haut, et la biodisponibilité plus grande lors de l'utilisation de la voie sublinguale(26).

Une étude américaine de 2008 retrouve une équivalence d'efficacité de 400 μ g de misoprostol par voie sublinguale par rapport à 600 μ g par voie orale dans le traitement des FCS précoces(27).

Une étude de 2019 prouve que la voie sublinguale est plus efficace que la voie orale dans les IVG médicamenteuses(28).

Ces résultats incitent à privilégier la voie sublinguale pour l'administration du misoprostol.

Nous avons inclus uniquement les patientes n'ayant pas été perdues de vue à la consultation post-IVG, ce qui induit un biais de sélection. On estime le taux d'absentéisme en

consultation post-IVG médicamenteuse à environ 20%. En effet, les patientes n'ayant pas de symptômes inquiétants, et un dosage très faible d'hCG, sont plus amenées à être absentes en consultation de contrôle. Et à l'inverse, une patiente ayant des symptômes d'échec, et un taux élevé d'hCG, sera plus inquiète et se présentera à la consultation post-IVG. Ce biais pourrait donc être à l'origine d'une surestimation du taux d'échec d'IVG.

D'autre part, le taux d'échec d'IVG est un critère qui dépend de plusieurs facteurs :

- du moment du contrôle de l'efficacité de la méthode,
- de la technique de contrôle (examen clinique avec dosage de l'hCG ou échographie pelvienne),
- et de l'expérience des médecins, en particulier en matière d'interprétation d'images échographiques post-IVG. Cela implique la nécessité d'une formation optimale des médecins dans ce domaine afin d'éviter les interventions chirurgicales inutiles en cas de grossesses incomplètement expulsées(19).

C'est un critère de jugement composite, et il dépend de l'expérience du médecin.

On note qu'à Lens, le dosage du taux d'hCG était parfois réalisé plus tôt qu'à Jeanne de Flandre. En effet il était souvent réalisé à J14 - J15 de la prise de la mifépristone, alors qu'à Jeanne de Flandre il est réalisé entre J18 et J20. Les taux trop élevés d'hCG (>750 UI/L) réalisés avant J18 de la prise de mifépristone n'ont pas été considérés comme des échecs si l'échographie retrouvait une vacuité utérine.

De plus, à Lens les patientes recevaient principalement 400µg de misoprostol. Or on retrouve 9 échecs d'IVG dont la grossesse était évolutive sous 400µg à Lens (avec hCG très élevés faisant augmenter fortement la moyenne des taux : 140 358, 94 655, 77583, 102364, 27594,

19489, 18396, et deux autres patientes ayant une grossesse évolutive qui n'avaient pas réalisé leur dosage d'hCG), contre 0 avec 800 μ g (à Lille).

Ces deux arguments expliquent que l'on retrouve un taux moyen d'hCG de contrôle plus élevé à l'hôpital de Lens (3538 UI/L) qu'à Jeanne de Flandre (884 UI/L) ($p < 0,001$).

A Jeanne de Flandre, lors des IVG réalisées en hospitalisation, les infirmières ne donnent pas la deuxième prise de misoprostol 400 μ g à 12h si elles jugent que la patiente a déjà expulsé avec la première prise de 400 μ g à 9h. Ces patientes ayant une IVG jugée efficace par l'infirmière, la probabilité qu'elles appartiennent au groupe « absence d'échec » est élevée. Les patientes ayant reçu que 400 μ g de misoprostol à Lille sont au nombre de 40, et seulement 2 d'entre elles ont été des échecs d'IVG (rétention utérine), soit 5%. Or le pourcentage d'échec du groupe 400 μ g tous centres confondus est de 18,3%.

En effet, on explique ce faible échec chez les patientes ayant reçu 400 μ g à Lille par ce biais de sélection : le fait d'avoir été sélectionnées pour faire partie du groupe 400 μ g sur l'argument qu'une unique dose de misoprostol avait été efficace explique qu'on retrouve moins d'échec dans ce groupe.

Inversement, si on avait malgré tout donné une deuxième dose de misoprostol à ces 40 patientes, nous aurions évité ce biais de sélection, elles auraient fait partie du groupe 800 μ g de misoprostol, et il y aurait donc eu plus de patientes en « absence d'échec » dans le groupe 800 μ g.

Par ce biais de sélection, à Lille, on retrouve dans notre première analyse peu de patientes classées « échec » dans les 400 μ g et en contrepartie moins d'« absence d'échec » dans les 800 μ g de Lille.

A Lens, uniquement 6 patientes ont reçu 800 μ g de misoprostol. Il était indiqué dans leurs dossiers qu'elles avaient reçu une 2^e dose de 400 μ g car elles avaient présenté des épisodes de vomissements suite à la prise du médicament. Aucune information n'indiquait si elles avaient eu de nouveaux épisodes de vomissements après la 2^e prise de misoprostol 400 μ g. Sur ces 6 patientes, 2 d'entre elles sont des échecs d'IVG, soit 33%. On peut incriminer un problème d'absorption du misoprostol qui serait à l'origine de ce taux d'échec important. En réalité, les patientes du groupe 800 μ g à Lens n'ont donc pas ingéré 800 μ g de misoprostol du fait des vomissements.

Dans l'analyse avec toutes les patientes incluses (391 patientes), on retrouve 16% d'échec dans le groupe 400 μ g, contre 23,8% d'échec dans le groupe 800 μ g ($p < 0,075$).

Pour réduire au maximum les biais cités ci-dessus, nous avons décidé de refaire l'analyse en retirant les 6 patientes 800 μ g à Lens et les 40 patientes 400 μ g à Lille. Dans cette deuxième analyse (345 patientes), on retrouve 18,3% d'échec dans le groupe 400 μ g contre 23,4% d'échec dans le groupe 800 μ g ($p = 0,308$). On remarque que le taux d'échec augmente dans le groupe 400 μ g et diminue dans le groupe 800 μ g par rapport à la première analyse. Cependant, le groupe 800 μ g de Lille reste privé de nombreux « absence d'échec » dont il aurait du bénéficié si toutes les patientes de Lille avait reçu 800 μ g.

Si on refaisait une analyse en éliminant les 6 patientes 800 μ g de Lens, et en classant les 40 patientes 400 μ g de Lille dans le groupe 800 μ g, on retrouverait alors un taux d'échec à 18,3% dans le groupe 400 μ g, contre 19,5% d'échec dans le nouveau groupe 800 μ g (non significatifs).

Les patientes ayant reçu 400 μ g à Lille avaient beaucoup saigné car elles avaient été jugées comme des « absence d'échec » par les infirmières d'orthogénie. Nous avons réalisé une

troisième analyse pour tenter d'éliminer ce biais de sélection, en comparant les 400 μ g de Lille qui avaient présenté des saignements classés « moyens » et « importants », aux 800 μ g de Lille ayant présenté les mêmes saignements. Cette analyse (120 patientes), retrouvait un taux d'échec à 16,7% dans le groupe 400 μ g (30 patientes), versus 14,4% d'échec dans le groupe 800 μ g (90 patientes) ($p=0,772$).

Toutes ces analyses nous permettent de dire qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe 400 μ g de misoprostol et le groupe 800 μ g de misoprostol. Le taux d'échec du centre hospitalier de Lens est comparable à celui de Jeanne de Flandre. Ces arguments encourage l'utilisation du protocole à 400 μ g de misoprostol, au vu des enjeux économiques engendrés par l'arrêt de la commercialisation du Cytotec®.

Cependant, lorsque l'on regarde les résultats échographiques des échecs d'IVG en consultation post-IVG, on remarque une différence significative ($p<0,001$): 26% des échecs d'IVG dans le groupe 400 μ g de misoprostol sont des grossesses évolutives, soit 4,7% des patientes, contre 0% dans le groupe 800 μ g de misoprostol. Ce taux de grossesses évolutives ne doit pas être négligé car il traduit une poursuite de la grossesse, qui conduit à une interruption chirurgicale secondaire, possible jusqu'à 14 SA(19). Ces chiffres sont donc à prendre en considération étant donné le taux d'absentéisme important en consultation post-IVG (environ 20% d'absentéisme).

Ces résultats ont justifié la mise en circulation, à Jeanne de Flandre, d'un document que les patientes doivent lire et signer. Ce document prévient les patientes d'une potentielle inefficacité totale de la méthode, afin d'insister sur l'importance de la consultation post IVG. (ANNEXE 4)

En effet, en plus des conséquences psychologiques non négligeables engendrées chez la patiente pour qui la grossesse évolue contre son grès, il faut également prendre en compte le

risque tératogène du misoprostol. Les études ont révélé les malformations suivantes (de l'ordre de 2%):

- des anomalies des noyaux des paires crâniennes : syndrome de Moebius (paralysie le plus souvent bilatérale, des 6ème et 7ème nerf crâniens avec parfois atteinte d'autres paires crâniennes), trismus sévère avec rétrognathie.
- des anomalies de membres : arthrogrypose, pieds bots, anomalies réductionnelles distales, « anneaux de constriction », syndactylies ou camptodactylies.
- quelques cas d'hydrocéphalie associée aux anomalies précédentes(29).

La question de l'acceptabilité de ces grossesses évolutives est donc à discuter.

2. Comparaison avec la littérature :

L'étude AMAYA ne retrouvait pas de différence significative dans sa comparaison entre nos deux protocoles : 7% d'échec avec 400µg de misoprostol versus 5,6% d'échec avec 800µg. Elle ne retrouvait pas non plus de différence significative entre le protocole 200mg de mifépristone puis 800µg de misoprostol, et le protocole 600mg de mifépristone puis 800µg de misoprostol (5,6% d'échec versus 5,9%). Dans cette étude, les échecs étaient définis par la nécessité d'un geste chirurgical complémentaire.

Dans notre étude, 18% des patientes ayant reçu 800µg de misoprostol et 7% des patientes ayant reçu 400µg de misoprostol avaient été reprises au bloc en aspiration.

Aucune information complémentaire sur le taux de grossesses évolutives n'était précisée dans l'étude AMAYA(18).

Coyaji K. et al. comparaient les deux protocoles de notre étude sur des grossesses dont le terme allait jusque 56JA. Ils observaient de la même façon que nous, de manière significative, une augmentation du nombre de grossesses évolutives dans le groupe 400µg de misoprostol (7% versus 1% dans le groupe 800µg de misoprostol).

De plus, leur taux de succès était de 86% dans le groupe 400µg de misoprostol, versus 92% dans le groupe 800µg de misoprostol. Cette différence n'était pas significative.

Leur critère de jugement était l'absence de reprise au bloc opératoire, ce qui implique que leur taux d'échec est plus faible que le nôtre(24).

En 2012, Hennebicque C. retrouvait un taux d'échec total de 34% en dessous de 50 JA, avec 600mg de mifépristone suivi de 800µg de misoprostol 48heures après. Aucune grossesse évolutive n'était retrouvée pour des termes <50JA. Les critères de jugement étaient les mêmes que ceux de notre étude. Cependant, le dosage de l'hCG était réalisé entre J10 et J13 de l'IVG, et la consultation de contrôle avait lieu 14 jours après l'IVG. Or aujourd'hui nous savons qu'un dosage trop précoce augmenterait le nombre de reprise chirurgicale des IVG médicamenteuses, donc le taux d'échec. Ceci explique le taux supérieur d'échec dans cette étude, malgré une dose plus importante de mifépristone(25).

En 2013, Levasseur C. comparait 200mg à 600mg de mifépristone suivie de 800µg de misoprostol en dessous de 50JA. Aucune grossesse évolutive n'était retrouvée pour les deux groupes. Le taux d'échec était de 11,3% avec la dose de 200mg de mifépristone, et de 7,8% avec la dose de 600mg de mifépristone (p-value=0,302). Il est important de préciser que dans cette étude, l'échec était défini par une nouvelle cure de misoprostol ou une reprise au bloc opératoire par méthode instrumentale. Notre étude, quant à elle, inclut dans les échecs les patientes chez qui une rétention utérine >15mm était retrouvée, même si celle-ci engendre uniquement une poursuite de la surveillance, sans nécessairement une nouvelle reprise chirurgicale ou une nouvelle cure de misoprostol. Cette différence de critère de jugement explique pourquoi notre taux d'échec est supérieur pour le même protocole utilisé (200mg de mifépristone puis 800µg de misoprostol)(30).

B. Etude de la tolérance des deux protocoles :

En ce qui concerne la tolérance des deux protocoles, c'est une étude très subjective.

La douleur peut être ressentie de manière différente selon les individus, mais aussi chez une même personne en fonction du contexte et de l'état d'esprit.

De plus, l'abondance des saignements est une notion rapportée par la patiente à l'infirmière d'orthogénie, ou constatée par l'infirmière elle-même. Cette notion est évaluateur-dépendant.

On ne retrouve pas de résultat significatif à cette analyse.

L'information de l'abondance des saignements et la présence de caillots est retrouvée dans les dossiers uniquement chez les patientes hospitalisées à Lille. On remarque que le groupe 400µg de misoprostol a présenté plus de caillots, or le biais de sélection cité précédemment explique ce résultat, qui n'est donc pas à prendre en compte.

On ne retrouve pas dans la littérature d'étude comparant la tolérance de ces deux protocoles d'IVG médicamenteuses.

C. Recherche de facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse :

Quant à la recherche de facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse, les variables « parité », « gestité », et « AVB » sont significatives dans l'analyse univariée, mais l'AVB est la seule variable qui reste significative en analyse multivariée.

En effet l'antécédent d'accouchement voie basse, d'après notre étude, est un facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse avéré (dans le modèle multivarié : OR=1,52, p-value=0,00026, IC 1,22-1,91).

Le modèle univarié retrouve la parité comme facteur de risque d'échec significatif (OR=1,39, p-value=0,00144, IC 1,13-1,70), ainsi que la gestité (OR=1,20, p-value=0,00491, IC 1,06-1,37), non retrouvés dans le modèle multivarié,

Le fait que l'antécédent d'AVB soit significatif dans l'analyse multivariée, et non la parité, peut s'expliquer par le fait que la parité comprend les AVB et les césariennes, or l'antécédent de césarienne n'est pas un facteur de risque significatif d'échec d'IVG dans notre étude (OR=1,57, p-value=0,205, IC 0,78-3,17).

L'antécédent d'AVB est rarement un facteur de risque d'échec significatif dans la littérature lorsqu'il a été recherché(31). Plusieurs études retrouvent la parité comme facteur de risque d'échec d'IVG significatif : de manière isolée(32–36), ou la parité associée à la gestité pour d'autres études(37).

Notre étude montre donc une tendance à l'échec chez les multigestes et multipares, sans différence significative retrouvée dans le modèle multivarié.

Certains auteurs, comme Lefebvre P. et al, l'expliquent par une moins bonne qualité des contractions utérines ou une diminution de la réceptivité du myomètre aux prostaglandines(34).

D'autres auteurs l'expliquent par une hypotonie utérine plus marquée chez les multipares et multigestes, qui serait à l'origine d'une facilitation de l'invasion trophoblastique, responsable de difficultés à l'expulsion du contenu utérin, ainsi que de difficultés à l'hémostase par rétraction utérine, entraînant donc plus d'échecs d'IVG médicamenteuses(31).

Dans notre étude, l'antécédent d'IVG, n'est pas retrouvé comme facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse. Ces résultats sont non significatifs tant pour l'antécédent d'IVG à répétition tous types confondus (OR=1,35, p-value=0,083, IC 0,96-1,89), que pour l'antécédent d'IVG médicamenteuse isolé (OR=1,00, p-value=0,99, IC 0,36-2,78), pour l'antécédent d'IVG instrumentale isolé (OR=0,79, p-value=0,71, IC 0,22-2,81), ou encore pour l'antécédent d'IVG médicamenteuse et instrumentale (OR=1,78, p-value=0,107, IC 0,88-3,59).

Pourtant dans la littérature, Seite C. retrouve, sur des grossesses allant jusque 63 JA, l'antécédent d'IVG comme un facteur de risque d'échec significatif, et particulièrement lorsqu'il s'agit d'IVG chirurgicales, avec un risque multiplié par 10 pour les femmes y ayant recours au moins 2 fois (OR : 11,5 ; IC95% : 2,4-54,8)(38).

L'âge maternel avancé influence l'issue de l'IVG médicamenteuse de manière significative d'après de nombreuses études(32,34,35). Ce résultat n'est pas reproduit dans notre analyse (OR=1,04, p-value=0,039, IC 1,00-1,08), ni dans celle de Alexandre M.(31). Lefebvre P. et al, expliquent que l'âge maternel avancé et la multiparité étant deux critères liés, l'analyse multivariée démontre que l'âge maternel n'est finalement pas un facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse(34).

D'autre part, nous constatons, de manière non significative, une tendance à un taux d'échec supérieur chez les femmes ayant un antécédent de césarienne (OR=1,57, p-value=0,205, IC 0,78-3,17), comme Alexandre M.(31). Dans le groupe « absence d'échec », 12,9% des patientes avaient un antécédent de césarienne, soit 35 patientes sur 274, contre 18,8% patientes dans le groupe « échec », soit 13 patientes sur 71.

Peu de données sont retrouvées dans la littérature car la méthode chirurgicale est favorisée, dans certains centres d'orthogénie, chez les patientes ayant un utérus cicatriciel. Cette tendance observée dans notre étude, certes non significative, peut également s'expliquer par une implantation trophoblastique profonde au niveau de la cicatrice, responsable de difficultés à l'expulsion.

Le terme de la grossesse est souvent retrouvé comme un facteur de risque d'échec dans la littérature(25,31). Ce n'est pas notre cas (OR=1,05, p-value=0,15, IC 0,98-1,11) étant donné que notre étude analyse les IVG médicamenteuses jusque 49 JA. En effet, Hennebicque C. et

Alexandre M. prouvent que pour les termes >49JA, on retrouve un taux d'échec significativement supérieur.

Le tabagisme n'est pas un facteur de risque significatif d'échec d'IVG dans l'analyse univariée (OR=0,67, p-value=0,16, IC 0,38-1,18). L'étude de Alexandre M. semblait avoir le même résultat, même s'ils retrouvaient tout de même d'avantage de tabagisme intensif (>20 cigarettes/jour) dans leur groupe échec(31). Ce résultat n'a pas été constaté dans notre étude.

Pour l'antécédent de FCS, il n'est observé aucune différence significative entre les deux groupes (OR=1,31, p-value=0,40, IC 0,69-2,47).

La GEU et l'IMC sont des variables qui finalement n'ont pas été testées, au vu du nombre important de données manquantes dans les dossiers des patientes.

A noter que les études de la littérature incluent les grossesses jusqu'à 63 JA pour la plupart, et les protocoles d'IVG médicamenteuses utilisés n'étaient pas les mêmes.

Pour conclure sur les facteurs de risque d'échec d'IVG médicamenteuses, notre étude prouve que l'antécédent d'accouchement voie basse est un facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse. Une patiente ayant un antécédent d'accouchement voie basse aurait 1,52 fois plus de risque de faire un échec d'IVG médicamenteuse avant 7 SA qu'une patiente avec les mêmes caractéristiques mais n'ayant jamais eu d'accouchement voie basse (p=0,0026). Ce risque est proportionnel au nombre d'accouchements par voie basse.

VI. CONCLUSION

Notre étude, en concordance avec la littérature, confirme l'absence de différence significative d'efficacité globale entre les deux protocoles d'IVG médicamenteuses ≤ 49 JA. Au vu des enjeux économiques depuis l'arrêt de la commercialisation du Cytotec®, ces résultats nous confortent et nous inciteraient à passer de 800 μ g de misoprostol à 400 μ g. En effet, le comprimé de MisoOne® étant à 14,90€, l'administration d'un ou deux comprimés change radicalement le prix total d'une IVG. Ceci n'était pas le cas lors de la commercialisation du Cytotec® (24 centimes le comprimé).

Cependant, au vu de la proportion importante de grossesses évolutives parmi les échecs lors de la prise de 400 μ g de misoprostol, il semblerait moins acceptable de changer de protocole au centre hospitalier de Lille. Notre étude prouve en effet, de manière significative, que 26% des échecs sont des grossesses évolutives, soit 4,7% des patientes totales recevant 400 μ g de misoprostol. Ces résultats sont concordants avec la littérature.

L'administration de 400 μ g de misoprostol +/- une 2^e dose en fonction de l'appréciation de l'abondance des saignements par l'infirmière d'orthogénie semble être un protocole efficace au vu de l'absence de grossesses évolutives à Lille malgré l'administration d'une unique dose de 400 μ g de misoprostol pour 20% des patientes.

Ainsi, les centres réalisant des IVG médicamenteuses avec 400 μ g de misoprostol se doivent de tenir au courant les patientes de ce risque de grossesse évolutive, et du risque tératogène en cas de non interruption instrumentale secondaire. Cette information doit être faite afin de diminuer le nombre de perdues de vue en consultation post-IVG.

Concernant la recherche de facteur de risque d'échec IVG médicamenteuse, l'antécédent d'accouchement voie basse augmenterait de 1,52 fois le risque de faire un échec

d'IVG.

Afin d'éviter les biais retrouvés dans notre étude, il serait intéressant de faire une étude prospective en réalisant un groupe 400 μ g et un groupe 400+400 μ g de misoprostol en double aveugle (48 heures après 200mg de mifépristone) chez des femmes s'engageant à se présenter en consultation de contrôle post-IVG. Chaque patiente recevrait un comprimé de 400 μ g de misoprostol à 9h, puis la moitié recevrait un comprimé placebo à 12h, et l'autre moitié recevrait un deuxième comprimé de 400 μ g de misoprostol à 12h.

Il serait également intéressant de réaliser cette même étude prospective pour les IVG médicamenteuses > 49 JA pour comparer l'efficacité et le taux de grossesses évolutives des deux protocoles suivants : une dose unique de 800 μ g de misoprostol à 9h, ou une dose de 800 μ g à 9h suivi 3 heures après de 400 μ g de misoprostol, 48 heures après la prise de 200mg de mifépristone.

VII. ABREVIATIONS

AFSAPPS= agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS = anti-Inflammatoire non stéroïdiens

AMM = autorisation de mise sur le marché

ANSM= agence nationale de sécurité du médicament

ATCD= antécédent

AVB= accouchement voie basse

CH = centre hospitalier

CHU= centre hospitalier universitaire

CNGOF= collège national des gynécologues et obstétriciens français

CPP= comité de protection des personnes

CPEF = centre de planification et d'éducation familiale

DROM= département régions d'outre-mer

EVA= échelle visuelle analogique

FCS= fausse couche spontanée

GEU= grossesse extra-utérine

HAS = haute autorité de santé

IC= intervalle de confiance

IMC= indice de masse corporelle

IPP = inhibiteurs de la pompe à protons

IVG = interruption volontaire de grossesse

JA = jours d'aménorrhée

OMS = organisation mondiale de la santé

OR = odds ratio

RCP = résumé des caractéristiques du produit (ANSM SANTE)

SA = semaines d'aménorrhée

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

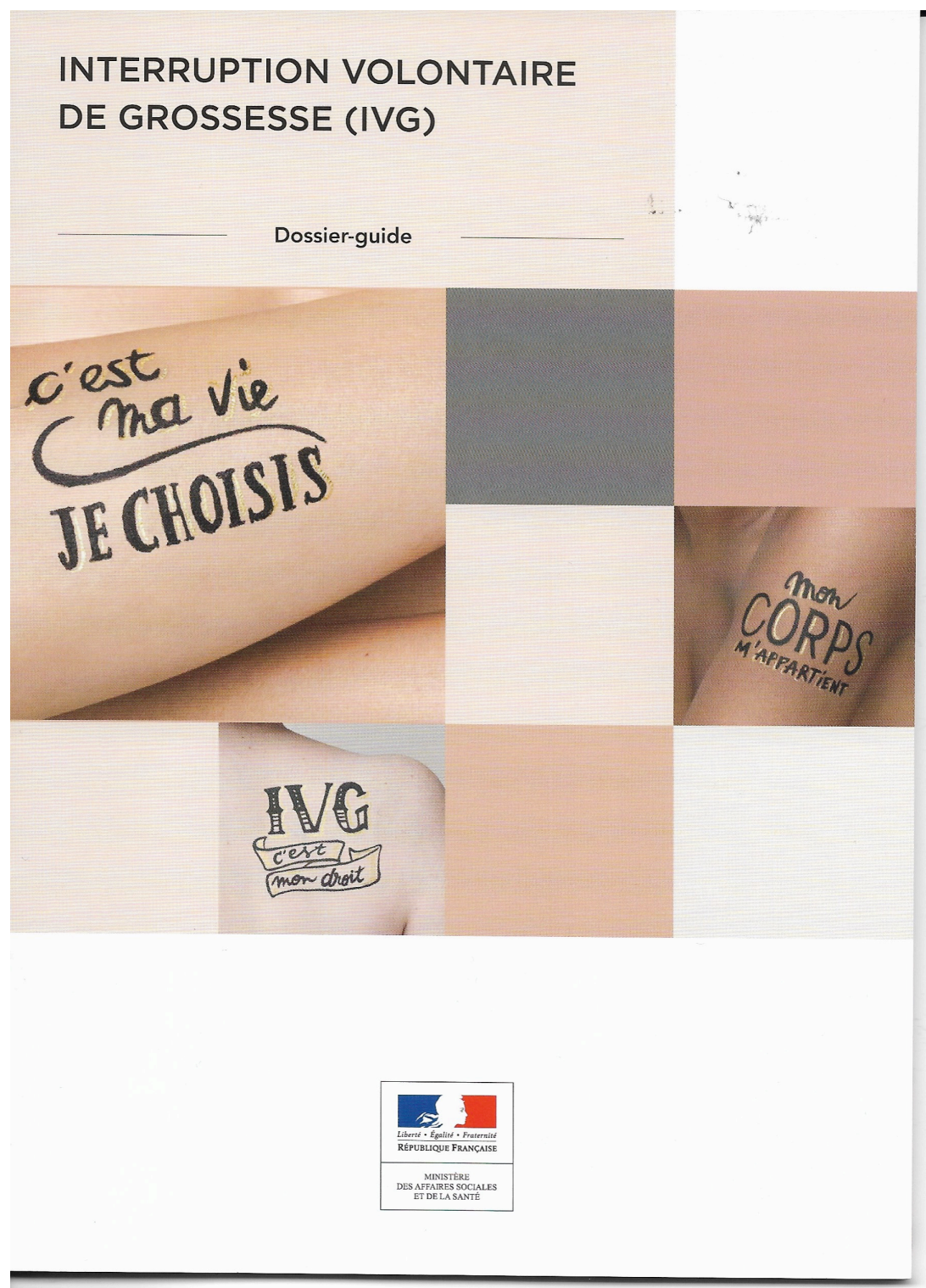
1. Neuwirth L. Loi n°67-1176 du 28 décembre 1967 dit « Loi Neuwirth ». 1967.
2. Åhman E, Shah IH. Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
3. Veil S. Loi N°75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse. 1975.
4. Roudy Y. Loi n°82-1172 du 31 décembre 1982. 1982.
5. Aubry M, Guigou E. Loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception. 2001-588 2001.
6. Décret n° 2009-516 du 6 mai 2009 relatif aux interruptions volontaires de grossesse par voie médicamenteuse. 2009-516 2009.
7. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 2016.
8. Aubert J-M. 216 700 interruptions volontaires de grossesse en 2017 Ministère des Solidarités et de la Santé. Etudes et résultats. 2018;
9. Vilain A. 211 900 interruptions volontaires de grossesse en 2016 - Ministère des Solidarités et de la Santé. Etudes et résultats. 2017;
10. Costescu D, Guilbert É, Bernardin J, Black A, Dunn S, Fitzsimmons B, et al. Avortement médical. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2016;38:390-420.
11. Davey A. Mifepristone and prostaglandin for termination of pregnancy: contraindications for use, reasons and rationale. *Contraception*. 2006;74:16-20.
12. Haute Autorité de Santé. IVG médicamenteuse: les protocoles à respecter. 2018.
13. ANSM SANTE. Cytotec (misoprostol) : réunion de concertation avec les acteurs concernés dans le contexte de l'arrêt de commercialisation au 1er mars 2018. 2017.
14. CNGOF. Scandale du Cytotec® (Misoprostol)
15. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'action et des comptes publics. Note d'information N° DGS/SP1/PP2/DGOS/PF2/DSS/1C/2018/34 du 12 février 2018 relative à la réorganisation de l'offre thérapeutique et des modalités de prise en charge des patientes, auparavant traitées dans certaines indications de gynécologie-obstétrique par la spécialité Cytotec®, du fait de son arrêt de commercialisation prévu le 1er mars 2018. 2018.
16. CNGOF. L'interruption volontaire de grossesse. Recommandations pour la pratique clinique. 2016 p. 571-86.
17. Saurel-Cubizolles M-J, Opatowski M, David P, Bardy F, Dunbavand A. Pain during medical abortion: a multicenter study in France. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2015;194:212-7.
18. Agostini A, Maruani J. Acceptabilité de l'IVG médicamenteuse : étude aMaYa. CNGOF. 2013;

19. Haute Autorité de Santé. IVG médicamenteuse. 2010.
20. Ministère de la santé, de la jeunesse et du sport. Guide - interruption volontaire de grossesse. 2007.
21. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011.
22. Cazzola A. Etude du parcours de soins des patientes lors d'une interruption volontaire de grossesse médicamenteuse réalisée par le médecin généraliste à La Réunion. [Thèse d'exercice]; 2018.
23. NISAND I. Etude épidémiologique portant sur les modalités d'administration des thérapeutiques utilisées dans les IVG médicamenteuses en pratique courante dans les centres d'orthogénie. 2013;
24. 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. 2007;114:271-8.
25. Hennebicque C. L'efficacité et l'acceptabilité des IVG médicamenteuses jusqu'à 63 jours d'aménorrhée. [Thèse d'exercice]; 2013.
26. Faucher P, Hassoun D. Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse: Informations - Prise en charge - Législation. Vuibert; 2018. 138 p.
27. Diop A, Raghavan S, Rakotovo J-P, Comendant R. Two routes of administration for misoprostol in the treatment of incomplete abortion: a randomized clinical trial. Contraception. 2009;79:456-62.
28. Sheldon WR, Durocher J, Dzuba IG, Sayette H, Martin R, Velasco MC, et al. Early abortion with buccal versus sublingual misoprostol alone: a multicenter, randomized trial. Contraception. 2019;99:272-7.
29. CRAT. Misoprostol. Centre de Référence des Agents Tératogènes; www.lecrat.fr/spip/php?page=article&id_article=427 ;
30. Levasseur C. Efficacité comparée de 200mg et 600mg de mifépristone dans l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse avant sept semaines d'aménorrhée. [Thèse d'exercice]; 2013.
31. Alexandre M. Facteurs de risque d'échecs de l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. [Thèse d'exercice]; 2017.
32. Bartley J, Tong S, Everington D, Baird DT. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. Contraception. 2000;62:297-303.
33. Child TJ, Thomas J. A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy terminations up to 63 days gestation. Hum Reprod. 2001;16:67-71.
34. Pawlowski D, Bulot C. Facteurs de risque d'échec de la méthode médicamenteuse d'interruption volontaire de grossesse jusqu'à 49 jours d'aménorrhée [Thèse d'exercice]; 2008.
35. Cayre F. Evaluation de l'efficacité et des facteurs de risque d'échec des IVG médicamenteuses à partir d'une description de 4153 cas [Thèse d'exercice]; 2010.

36. Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GMM. Factors affecting the outcome of early medical abortion: a review of 4132 consecutive cases. BJOG. 2002;109:1281-9.
37. Galinand A-C. Etablissement d'un seuil de beta-hCG permettant d'affirmer le succès d'une IVG médicamenteuse et identification des facteurs de risque d'échecs [Thèse d'exercice]; 2015.
38. Seite C. Facteurs d'échec de l'interruption volontaire de grossesse réalisée par méthode médicamenteuse jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée dans un centre d'orthogénie de l'ouest de La Réunion. [Thèse d'exercice]; 2013.

IX. ANNEXES

ANNEXE 1 : Livret d'information remis aux patientes lors de la consultation pré-IVG.

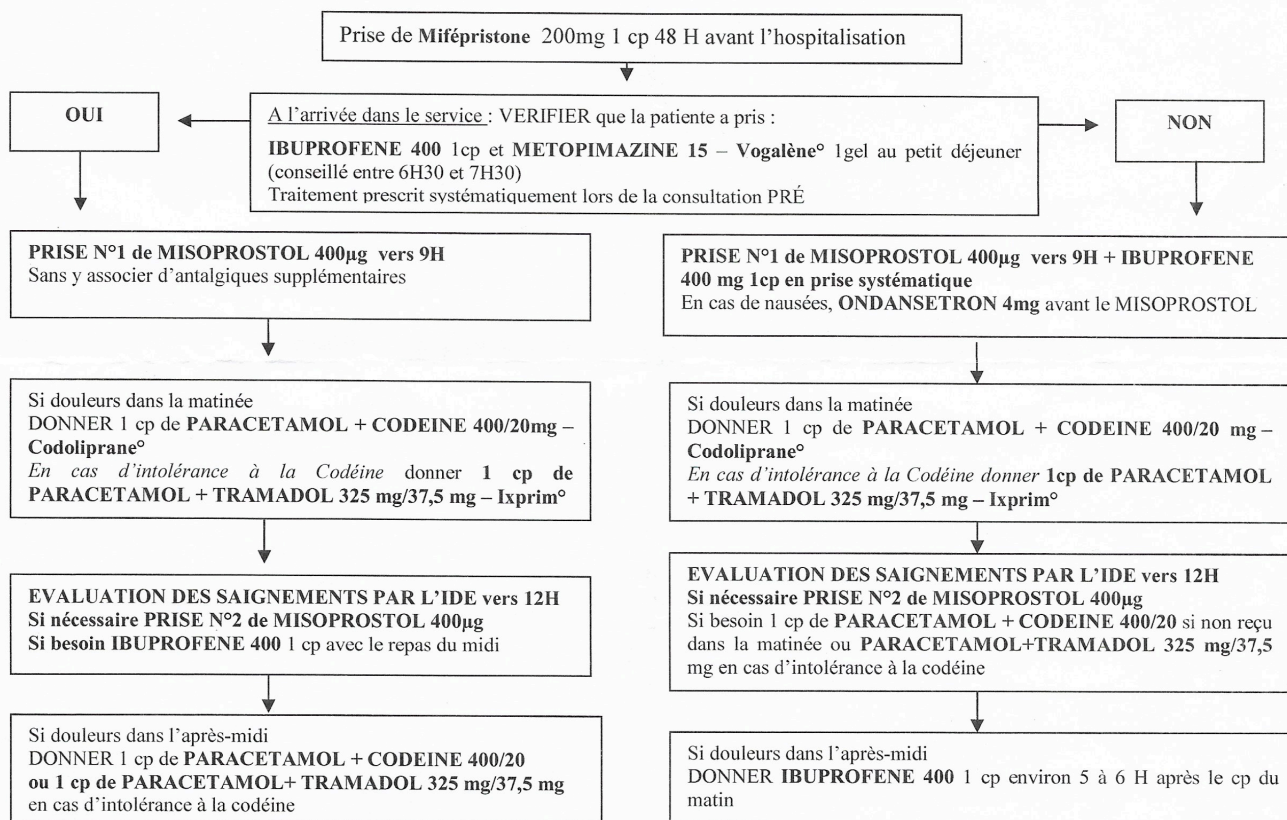


ANNEXE 2 : Protocole des IVG médicamenteuses ≤7 SA à Jeanne de Flandre :

C.H.R.U. de LILLE Pôle Femme, Mère, Nouveau-né Clinique Gynécologie Hôpital Jeanne de Flandre	PROCEDURE SPECIFIQUE	PR/GYN/
	IVG MEDICAMENTEUSE EN HOSPITALISATION	V : 04
	TERME < OU = 7SA	Date : 11/04/2018
		Page 1 sur 1

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
NOM : Dr C. MARTIN Fonction : Praticien Hospitalier NOM : Dr S. PEREZ Fonction : Praticien Attaché	NOM : Dr B. LETOMBE Fonction : Praticien Hospitalier Visa : NOM : Dr H. BAFFET Fonction : Praticien Hospitalier Visa :	NOM : Pf S. JONARD-CATTEAU Fonction : PU-PH Visa :

DESTINATAIRES	
A l'ensemble des médecins, internes et IDE ayant une activité d'orthogénie	- P.KRIMM, Cadre de santé, Responsable du secteur d'Orthogénie - C.LESOT, Sage-femme Cadre, Responsable des cs de Gynécologie.



CONTRE-INDICATIONS :

IBUPROFENE: Respecter 5 à 6 H entre chaque prise
 Antécédents d'allergie ou d'asthme à l'aspirine ou autres AINS
 Ulcère gastroduodénal en évolution
 Insuffisance hépatocellulaire sévère
 Insuffisance rénale +++

CODEINE : Respecter 4 H entre chaque prise
 Asthme sévère
 Insuffisance respiratoire

TRAMADOL : Respecter 6H entre chaque prise

Allergie à la molécule et à ses dérivés
 Insuffisance hépatocellulaire
 Insuffisance respiratoire sévère
 Epilepsie non contrôlé
 Association avec la IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase)

PARACETAMOL : 4G maximum par 24H (3G si poids < 50 kg)
 Allergie au paracétamol
 Insuffisance hépatocellulaire, phénylcétonurie

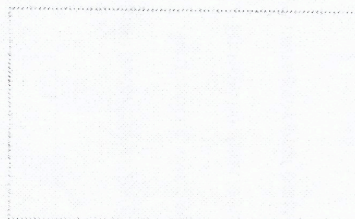
En cas de douleurs physiques ou psychologiques importantes, appeler Benoit Cousyn en vue d'un accompagnement

ANNEXE 3 : Feuille d'hospitalisation en orthogénie à Jeanne de Flandre.



HOPITAL JEANNE DE FLANDRE
POLE FMNN

Clinique de Gynécologie
Service de Gynécologie Médicale, Orthogénie et Sexologie
Chef de Service : Pr Sophie CATTEAU-JONARD



CHAMBRE :

MIFEGYNE 48 heures avant l'hospitalisation

MISOPROSTOL 400 µg Heure :

Heure :

MEDECIN :

DATATION

IDE :

ALLERGIE :

GROUPE RHESUS :

RAI :

ANTECEDENTS :

ANTALGIQUES(A DOMICILE) :

HORAIRE Constantes/soins	HEURE : ENTREE	HEURE :	HEURE :	HEURE :	HEURE :	HEURE :
TA						
POULS						
SAIGNEMENTS						
DOULEURS (EVA)						
ANTI D						
NAUSEES						
VOMISSEMENTS						
ANTALGIQUES						
INITIALES (IDE/AS)						

REMARQUES/PRESCRIPTION :

CONTRACEPTION :

Informations données à la patiente

ANNEXE 4 : Feuille d'information concernant les échecs d'IVG médicamenteuses

et le risque malformatif en cas de grossesse évolutive, lu et signé par la patiente.

Service de Gynécologie Médicale,
Orthogénie et Sexologie
Clinique de Gynécologie
Hôpital Jeanne de Flandre

Pr Sophie CATTEAU-JONARD
Responsable des Ufs



Etiquette patiente

- Je confirme que j'ai décidé d'interrompre ma grossesse ainsi que la loi m'y autorise.
- Je sais que cette interruption de grossesse peut se faire par la méthode médicamenteuse ou chirurgicale et j'ai choisi la **méthode médicamenteuse**.
- Je reconnais avoir pris connaissance du document d'information qui m'a été remis et expliqué.
- J'ai compris que cette méthode n'était pas efficace à 100%. En cas d'échec, l'interruption de grossesse pourra être obtenue soit par une nouvelle prise de médicaments, soit par la méthode chirurgicale.
- Je suis informée qu'en cas d'échec, si la grossesse évolue, le risque malformatif étant augmenté, un suivi rapproché sera nécessaire.
- Je suis informée que je ne dois pas prendre ce traitement si je ne suis pas sûre de vouloir interrompre ma grossesse.
- Je suis informée que si je décidais de poursuivre ma grossesse après la prise des médicaments, aucune garantie ne pourrait être donnée sur l'absence de risque.
- Je suis informée que je dois rester joignable par téléphone pendant toute la procédure, c'est-à-dire jusqu'à la visite de contrôle. Certains résultats de prélèvements réalisés pourraient modifier ma prise en charge.
- La visite de contrôle est obligatoire afin de s'assurer de l'efficacité complète de la méthode.

Date

Nom - Prénom

1 cp de mifépristone m'a été remis le :

Par :

Médecin ou personne habilitée :

Signature

(Précédée de la mention « lu et approuvé »)

AUTEUR : Nom : LEFORESTIER

Prénom : Margaux

Date de soutenance : 07/11/2019

Titre de la thèse : Analyse de l'efficacité de 400 µg versus 800µg de Misoprostol par voie sublinguale, 48h après la prise de 200mg de Mifépristone, dans les IVG médicamenteuses ≤ 49 JA.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine Générale

DES + spécialité : DES de Médecine Générale

Mots-clés : IVG médicamenteuse – Misoprostol – efficacité - 400µg - 800µg

Résumé : Contexte : L'IVG médicamenteuse représente aujourd'hui plus de la moitié des IVG réalisées en France (67,5% en 2017). Les protocoles utilisés sont nombreux.

Objectifs : L'objectif principal est de voir si, pour les IVG médicamenteuses ≤ 49 JA, le taux d'échec serait diminué avec deux doses de 400µg de misoprostol par voie sublinguale à 3 heures d'intervalle (soit 800µg) plutôt qu'une dose unique de 400µg, 36 à 48 heures après 200mg de mifépristone. Les objectifs secondaires seront la recherche d'un facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse, et la comparaison de la tolérance des deux protocoles utilisés.

Méthodes : Notre étude rétrospective a été menée au CHU de Lille et au CH de Lens, sur une période d'un an. Nous avons comparé le taux d'échec des deux protocoles. Ensuite, nous avons comparé le groupe « échec » au groupe « absence d'échec » afin de rechercher des facteurs de risque d'échec d'IVG. Nous avons également comparé la tolérance des protocoles.

Résultats : Sur 391 patientes, on retrouve 16% d'échec dans le groupe 400µg de misoprostol versus 23,8% d'échec dans le groupe 800µg de misoprostol ($p=0,075$). Ces résultats comportent un biais de sélection important et ne sont pas significatifs. Cependant, on remarque de manière significative qu'un quart des échecs sous 400µg de misoprostol sont des grossesses évolutives, alors qu'elles sont absentes dans le groupe 800µg de misoprostol ($p=0,002$). Concernant les objectifs secondaires, aucune différence significative de tolérance n'a été décelée, et l'antécédent d'accouchement voie basse est retrouvé comme facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse (IC95%: 1,22-1,91 ; $p=0,00026$).

Conclusion : Aucune différence significative d'efficacité n'a été décelée entre les deux protocoles comparés. Cependant on retrouve plus de grossesses évolutives dans le groupe ayant reçu 400µg de misoprostol. Le schéma thérapeutique comportant une seule dose de 400µg de misoprostol est donc moins coûteux mais plus à risque d'échec complet.

Composition du Jury :

Présidente : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs : Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Clémence HENNEBICQUE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Anne-Laure ROLLAND