

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du succès de l'IVG médicamenteuse par la détermination d'un  
seuil d'hCG plasmatique de contrôle.**

*Etude diagnostique, rétrospective et comparative, réalisée dans les  
services d'orthogénie du CH de Lens, du CH de Calais et du CH d'Arras.*

Présentée et soutenue publiquement le 18 Septembre 2020 à 16h  
au Pôle Formation

**par Elise VITRANT**

---

**JURY**

**Présidente :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN**

**Directrice de Thèse :**

**Madame le Docteur Anne-Laure ROLLAND**

---

## **Avertissement**

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

---

## TABLE DES MATIERES

---

<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>6</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
A. LEGISLATION.....	7
B. EPIDEMIOLOGIE.....	9
C. PROTOCOLE DE L'IVG MEDICAMENTEUSE EN FRANCE.....	10
1. Les traitements.....	10
a) La mifépristone.....	10
b) Les Prostaglandines.....	11
2. Déroulement de l'IVG médicamenteuse.....	12
a) Avant 7SA.....	13
b) Entre 7 SA et 9SA.....	14
D. EVALUATION DU SUCCES ET RECOMMANDATIONS.....	15
1. Consultation de contrôle.....	15
2. Définition du succès versus échec d'une IVG.....	15
3. Place de l'échographie pelvienne.....	17
4. Place de l'hCG plasmatique.....	19
E. QUESTION POSEE :.....	22
<b>II. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>24</b>
A. LES OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	24
1. Objectif principal.....	24
2. Objectifs secondaires.....	24
B. TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE.....	24
C. PROTOCOLES DE L'ETUDE.....	25
1. Protocoles de l'IVG médicamenteuse selon les centres.....	25
2. Evaluation du succès de l'IVG.....	26
D. CRITERE DE JUGEMENT.....	26
1. Critère de jugement principal.....	26
2. Critère de jugement secondaire.....	27
E. ANALYSES STATISTIQUES.....	28
F. ASPECTS REGLEMENTAIRES ET MEDICO-LEGAUX.....	29
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>30</b>
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	30
1. Critères généraux.....	30
2. Modalités de l'IVG médicamenteuse.....	31
B. ANALYSE GLOBALE DE L'EFFICACITE DE LA METHODE MEDICAMENTEUSE.....	32

C.	DETERMINATION DU SEUIL D’HCG POUR AFFIRMER LA VACUITE UTERINE.....	33
D.	ETUDE DES FACTEURS DE RISQUES D’ECHEC D’IVG MEDICAMENTEUSE.....	35
1.	Analyse univariée.....	35
a)	Influence de l’âge et des antécédents obstétricaux :.....	35
b)	Influence des caractéristiques de l’IVG et de son contrôle :.....	37
2.	Analyse multivariée .....	40
3.	Terme d’IVG « seuil » pour prédire l’échec de l’IVG.....	42
4.	Impact des facteurs de risque cumulés sur le taux d’échecs .....	42
E.	OPTIONS THERAPEUTIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L’ECHEC D’IVG MEDICAMENTEUSE.....	44
1.	Prise en charge de la grossesse persistante (évolutive ou arrêtée).....	44
2.	Comparaison de l’abstention thérapeutique versus nouvelle cure de misoprostol pour la prise en charge de la rétention intra-utérine.....	45
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>49</b>
A.	CONTROLE DE L’EFFICACITE DE L’IVG PAR L’HCG.....	49
1.	Choix du critère de jugement .....	49
2.	Seuil d’hCG sérique .....	50
3.	hCG par test urinaire à faible sensibilité.....	52
B.	COMPARAISON DE L’EFFICACITE SELON LES CENTRES ET LEUR PROTOCOLE RESPECTIF .....	54
C.	FACTEURS DE RISQUES D’ECHEC D’IVG MEDICAMENTEUSE.....	57
1.	Âge maternel .....	57
2.	Gestité et parité .....	57
3.	Antécédents d’IVG.....	59
4.	Antécédents de fausses couches spontanées et de grossesses extra-utérines.....	59
5.	Terme le jour de l’IVG.....	60
6.	Contraception mise en place suite à l’IVG .....	61
7.	Symptômes lors de la visite de contrôle.....	61
D.	ETUDE DES OPTIONS THERAPEUTIQUES EN CAS D’ECHEC D’IVG MEDICAMENTEUSE.....	62
1.	Echec complet : grossesse persistante.....	62
2.	Echec partiel : rétention utérine .....	63
E.	FORCES ET LIMITES DE L’ETUDE .....	67
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>69</b>
<b>VI.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>71</b>
<b>VII.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>77</b>

---

## Abréviations

---

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ATCD** : antécédent

**AVB** : accouchement voie basse

**AUC** : Area Under Curve = aire sous la courbe

**CH** : centre hospitalier

**CHU** : centre hospitalier universitaire

**CNGOF** : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

**CPEF** : centre de planification et d'éducation familiale

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**DREES** : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

**FCS** : fausse couche spontanée

**GEU** : grossesse extra-utérine

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**hCG** : human Chorionic Gonadotropin = hormone chorionique gonadotrope humaine

**IVG** : interruption volontaire de grossesse

**JA** : jours d'aménorrhées

**NP1** : niveau de preuve 1

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OR** : odds ratio

**RPC** : recommandations pour la pratique clinique

**RR** : risque relatif

**SA** : semaines d'aménorrhée

**VPN** : valeur prédictive négative

**VPP** : valeur prédictive positive

---

## Résumé

---

**Contexte :** En France, le contrôle de l'efficacité de l'IVG médicamenteuse est recommandé 2 à 3 semaines après la procédure. Or, il n'existe pas de consensus clair sur les modalités de ce contrôle.

**Objectifs :** L'objectif principal est d'identifier un seuil d'hCG plasmatique de contrôle pour les IVG médicamenteuses  $\leq 63$  JA en dessous duquel, le succès peut être confirmé sans avoir recours à l'échographie pelvienne. Les objectifs secondaires sont la recherche de facteurs de risques d'échec d'IVG médicamenteuse ainsi que l'étude de l'efficacité des différentes options thérapeutiques en cas de rétention utérine persistante.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée aux CH de Lens, Calais et Arras, sur une période de 14 mois. Le taux d'hCG sérique, dosé entre le 15<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour suivant l'IVG, était comparé aux résultats de l'échographie pelvienne réalisée lors de la visite de contrôle. L'échec était défini par l'absence d'une vacuité utérine stricte  $\leq 15$ mm d'épaisseur endométriale à l'échographie. Les facteurs de risques d'échec ont été recherchés en comparant les groupes « échec » et « succès ». Enfin, l'efficacité de l'abstention thérapeutique et celle du traitement médicamenteux par misoprostol pour la prise en charge de la rétention utérine ont été comparées.

**Résultats :** Au total, sur les 624 femmes incluses, le taux d'échec est de 22,3 % dont 19,2 % de rétentions, 1,9 % de grossesses arrêtées et 1,1 % de grossesses évolutives. A travers une courbe ROC, la valeur seuil d'hCG retrouvée permettant d'exclure l'échec à 95% (VPN à 95%) est de 253 UI/L, avec une Aire sous la courbe de 0,9202, une sensibilité de 84,17 %, une spécificité de 85,95 % et une VPP de 63 %. Par ailleurs, 3 facteurs de risques d'échec ont été identifiés de façon significative : la persistance de métrorragies (OR 3,02 ; IC95% = 1,64-5,57), la gestité (OR 1,35 ; IC95% = 1,14-1,59) et l'âge gestationnel (OR 1,43 ; IC95% = 1,08-1,9). Enfin, un simple contrôle après les règles semble plus efficace que l'administration d'une seconde cure de misoprostol pour la prise en charge de la rétention utérine (OR 5,96 IC95% = 1,42-25,06).

**Conclusion :** Un taux d'hCG sérique  $\leq 253$  UI/L est suffisant en 1<sup>ère</sup> intention pour affirmer l'efficacité de l'IVG médicamenteuse. Toutefois la VPP n'étant que de 63%, la réalisation d'une échographie pelvienne complémentaire reste indiquée pour toute valeur d'hCG supérieure à ce seuil.

---

# I. Introduction

---

Selon le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), l'interruption volontaire de grossesse (IVG) se définit « comme un avortement provoqué, décidé pour des raisons non médicales par la femme elle-même, autorisé jusqu'à 14 semaines d'aménorrhées (SA) en France, par voie médicamenteuse ou instrumentale. Les grossesses non prévues sont le résultat de rapports sexuels, sans utilisation de moyens pour éviter une grossesse ou font suite à un échec de contraception, alors que les femmes ne souhaitent pas être enceintes » (1).

## A. Législation

Longtemps réprimée, l'interruption volontaire de grossesse existe pourtant depuis l'Antiquité sous diverses formes. Passibles de la peine de mort jusqu'au siècle des Lumières en France, beaucoup de femmes n'hésitent pas à recourir aux méthodes clandestines au péril de leur vie, rendant célèbres les « Tricoteuses » au XXe siècle (ces femmes réputées pour provoquer des fausses couches par l'utilisation de leurs aiguilles à tricoter). Dans l'impossibilité de faire respecter ces lois, et face à la croissance de ces pratiques précaires et dangereuses, l'avortement bénéficie d'une désescalade pénale jusqu'à finalement devenir un droit fondamental dans les années 70, défendu par Simone Veil alors ministre de la Santé en France. Depuis, ce sujet ne cesse d'alimenter de nouvelles mesures législatives, visant à encadrer les progrès techniques et à en faciliter l'accès aux femmes.

Pour commencer, l'IVG est temporairement autorisée, d'abord par la loi du 17 janvier 1975, dite loi Veil (2). Elle est reconduite en 1979, puis définitivement légalisée le 1<sup>er</sup> janvier 1980. Initialement instrumentale, la technique s'élargit ensuite avec la découverte de la molécule RU 486 par le Pr Beaulieu en 1982, permettant une méthode médicamenteuse (3).

C'est en 1988 que la mifépristone (Mifégyne<sup>®</sup>, Miffée<sup>®</sup>) obtient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de l'IVG médicamenteuse jusqu'à 7 SA, alors limitée au cadre hospitalier (4).

Par la suite, la loi Aubry-Guigou du 4 juillet 2001 allonge le délai maximal de recours autorisé, en passant de 10 à 12 semaines de grossesse (12 à 14 SA) (5). Elle assouplit également l'accès aux mineures en leur donnant la possibilité de choisir la personne majeure accompagnante lorsque le recueil du consentement du titulaire de l'autorité parentale est impossible. Systématiquement proposé lors de la première consultation, l'entretien psychosocial devient facultatif pour les femmes majeures. En revanche, il reste imposé pour les mineures (5).

La loi de juillet 2001 et ses textes d'application de juillet 2004 autorisent la pratique de l'IVG en ville par les gynécologues libéraux ou les médecins généralistes conventionnés par un établissement de santé, capable d'accueillir la patiente si besoin et avec lequel ils travaillent en réseau. Dans ce cadre, la pratique de l'IVG est autorisée jusqu'à sept semaines d'aménorrhée révolues (5).

En décembre 2007 puis précisée par le décret du 6 mai 2009, la loi 2007-1786 étend la pratique des IVG par voie médicamenteuse aux centres de santé et les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) (6).

Enfin, suite à La loi du 26 janvier 2016, le délai de réflexion obligatoire de sept jours entre la première et la deuxième consultation est supprimé pour les femmes majeures (7). Il reste néanmoins obligatoire pour les mineures, pour lesquelles ce délai est raccourci à 48 heures. Elle autorise également la pratique de l'IVG médicamenteuse par les sages-femmes en cabinet de ville sur le même modèle que les médecins généralistes libéraux (7). Depuis le 31 Mars et suite à l'arrêté du 26 février 2016, l'IVG est prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie dans le cadre d'un forfait (8).

## B. Epidémiologie

En France, selon la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES), le nombre de femmes ayant recouru à l'IVG s'accroît d'années en années avec 224 338 interruptions volontaires de grossesse réalisées en 2018 (soit une hausse de 3% depuis 2017), taux record depuis 1990 (9).

Cela représente 15 IVG pour 1 000 femmes âgées de 15 à 49 ans en métropole.

La tranche d'âge la plus concernée reste celle des femmes de 20 à 29 ans, avec un taux de 27 IVG pour 1 000 femmes sur l'ensemble du territoire (9).

En 2018, 55 800 IVG ont été réalisées hors d'une structure hospitalière, soit 25 % du total des IVG.

À l'hôpital, la méthode médicamenteuse est majoritaire dans 60 % des cas alors que la part des IVG instrumentales continue de décroître et ne représente que 30 % du total des IVG (9). En effet, plus « naturelle », plus « facile », plus « privée » et « peut se faire plus tôt dans la grossesse » sont les adjectifs retrouvés dans une enquête témoignant la préférence de la méthode médicamenteuse à la méthode chirurgicale des femmes recourant à l'IVG (10).

Concernant, la région des Hauts de France en 2018, 17 841 femmes ont eu recours à l'IVG soit 15,3 pour 1000 femmes entre 15 et 49 ans (9).

L'IVG médicamenteuse représente donc un véritable enjeu de santé publique de par son nombre croissant, et dont il est important d'identifier la meilleure méthode pour juger de son efficacité.

## C. Protocole de l'IVG médicamenteuse en France

### 1. Les traitements

#### a) *La mifépristone*

Premier Stéroïde de synthèse à action anti-progestative autorisé en Gynécologie-obstétrique, la mifépristone obtient l'AMM en France en 1988 (4). Sa principale utilisation est alors l'interruption précoce de grossesse, une procédure appelée contragestion, conséquence de son action antagoniste sur les récepteurs à la progestérone de type A et B au niveau de l'endomètre.

Dérivée de la noréthindrone, son effet anti-progestatif s'explique par inhibition compétitive au niveau des récepteurs à la progestérone (affinité 5 fois plus forte que la progestérone elle-même), aboutissant au décollement du trophoblaste par nécrose déciduale (11).

De plus, au cours de la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines et renforce leur production endogène. Enfin, elle induit également la dilatation du col utérin lorsqu'elle est prescrite au cours de la grossesse (12).

Cependant, administrée seule, la mifépristone provoque l'interruption de la grossesse entre 80 et 85% des cas pour un âge gestationnel inférieur à 7 SA ; ce taux de succès est évidemment jugé insuffisant (13). L'adjonction d'une prostaglandine permet alors de potentialiser les effets de la mifépristone, assurant un taux de succès bien supérieur, à 96% (14).

Elle possède l'AMM dans les indications suivantes :

- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, jusqu'au 63<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée (JA) au plus tard.
- 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 raisons médicales (au-delà du premier trimestre) ;
- Induction du travail lors de mort fœtal *in utero* (15).

## *b) Les Prostaglandines*

Administrées pendant la grossesse, les prostaglandines déclenchent la contraction utérine en se liant à leurs récepteurs spécifiques situés dans le myomètre, provoquant l'expulsion du contenu utérin. Elles favorisent également le ramollissement et la dilatation du col utérin (16).

Le plus couramment utilisé est le misoprostol, analogue synthétique de la prostaglandine E1. Ses avantages sont nombreux : facilité de conservation à température ambiante, faible coût, bonne tolérance et administration orale ou sublinguale.

Le Gymiso<sup>®</sup> et le MisoOne<sup>®</sup> ont l'AMM pour l'IVG médicamenteuse jusqu'au 49<sup>ème</sup> JA ainsi que pour la préparation cervicale pour l'IVG chirurgicale (17,18).

Bien qu'elle ne possédait l'AMM que pour la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux, la spécialité Cytotec<sup>®</sup>, a largement été utilisée en gynécologie-obstétrique. Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis le 1<sup>er</sup> Mars 2018 (19). En effet, délivrée sur simple ordonnance à faible coût, son utilisation détournée en gynécologie a contraint le laboratoire à interrompre sa production, car accusé d'alimenter la pratique de l'IVG en dehors du cadre légal (20). De plus, l'utilisation des prostaglandines de synthèse ne fait plus partie des traitements de référence dans la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux, notamment depuis l'avènement des inhibiteurs de la pompe à protons (21).

Il existe enfin le géméprost (Cervagème<sup>®</sup>), également analogue de la prostaglandine E1 notifié dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (22). Toutefois, il présente quelques désavantages par rapport au misoprostol : usage hospitalier uniquement, utilisation par voie vaginale exclusive, contraintes de stockage (congélation nécessaire), manifestations plus douloureuses rapportées qu'avec les autres prostaglandines (23).

## 2. Déroulement de l'IVG médicamenteuse

Une fois l'évolutivité de la grossesse confirmée par l'échographie de datation, la patiente formule sa demande d'IVG au cours de la première consultation. Le professionnel s'engage alors à délivrer oralement et par écrit toutes les informations relatives aux modalités de la procédure. L'information se doit d'être claire, précise et loyale.

De même, un entretien psycho-social est systématiquement proposé afin d'apporter écoute et soutien si la patiente en ressent le besoin. Facultatif pour les femmes majeures, il est néanmoins imposé et associé à un délai de 48h pour les mineures afin de dépister toute problématique psychosociale. L'entretien doit être confié à des professionnels qualifiés pour cet accompagnement et pour l'identification de difficultés psychosociales. Selon les recommandations de l'HAS, cette consultation est également l'occasion de proposer, selon le contexte clinique, un dépistage des infections sexuellement transmissibles et un frottis cervico-utérin de dépistage (24).

Par la suite, après avoir écarté les contre-indications aux molécules, le médecin, ou la sage-femme, expose à la patiente la méthode instrumentale versus la méthode médicamenteuse, possible jusqu'à 63 jours d'aménorrhée pour cette dernière (24). Chacune des méthodes est discutée, en précisant leurs risques, avantages et contraintes respectives.

Lorsque la méthode médicamenteuse est retenue, la patiente a la possibilité de réaliser son IVG à domicile jusqu'au 49<sup>ème</sup> JA (soit 7SA) sous certaines conditions (24). Premièrement, la patiente doit être accompagnée le jour de la prise du misoprostol, au cas où elle ne serait pas en mesure d'appeler les secours en cas de mauvaise tolérance clinique. Le domicile doit être situé dans un périmètre d'une heure de transport maximum d'un centre hospitalier. Si toutes ces conditions sont réunies, elle peut, dans ce cas, entamer immédiatement la procédure si elle le désire, en recevant la mifépristone et le misoprostol à prendre 48h plus tard à domicile. Une fiche de liaison ainsi qu'une fiche conseil associée à un numéro d'urgence lui sont remises.

Enfin une contraception est prescrite ainsi que des antalgiques de pallier 1 et 2.

Entre le 50<sup>ème</sup> et le 63<sup>ème</sup> jour (de 7 à 9 SA), la méthode médicamenteuse reste possible, mais sera cependant réalisée à l'hôpital sous surveillance médicale (24).

a) *Avant 7SA*

Plusieurs protocoles ont été élaborés pour la prise en charge de l'IVG médicamenteuse selon différents groupes d'experts.

Calquées sur les indications AMM, les recommandations de l'HAS pour l'IVG médicamenteuse avant 49 JA sont les suivantes (22) :

- 1<sup>ère</sup> option : administration orale unique de 600 mg de mifépristone (soit 3 comprimés de 200mg en prise unique), suivie 36 à 48 heures plus tard par l'administration d'un analogue de prostaglandines :
  - soit 400 µg de misoprostol : 400 µg par voie orale,
  - soit 1mg de géméprost par voie vaginale (ovule).
- 2<sup>nde</sup> option : administration orale de 200 mg de mifépristone, suivie 36 à 48h après par l'administration de géméprost 1mg par voie vaginale (ovule).

Dans ses récentes recommandations pour la pratique clinique (RPC), le CNGOF précise que la dose de mifépristone de 200 mg doit être préférée à celle de 600 mg (grade A) (11). En effet, les taux de succès (défini comme la non reprise instrumentale) sont comparables (25). La dose de 200 mg devrait donc être privilégiée dans la 1<sup>ère</sup> option proposée par l'HAS sus-citée, à la fois pour des raisons économiques mais aussi en raison d'une meilleure tolérance clinique.

Par ailleurs, toujours d'après les RPC du CNGOF, la galénique du misoprostol permet théoriquement d'administrer la dose de 400 µg aussi bien par voie orale, buccale (trans-jugale), sublinguale que vaginale, et éventuellement renouvelée après 3 heures (NP1, grade A) (11). Bien que la voie vaginale soit plus efficace que la voie orale (RR 3,00, 95 % IC 1,44 à 6,24) (26), l'ANSM rappelle toutefois en 2005, que cette voie d'administration ne possède pas l'AMM en France. Cela s'inscrit suite au signalement de 4 cas mortels de septicémie aux Etats-Unis (dont 2 à *Clostridium Sordelii*) (27).

Enfin, la prise répétée de misoprostol ne retrouverait pas de différence significative sur les taux de succès quelle que soit la voie d'administration (28,29).

b) *Entre 7 SA et 9SA*

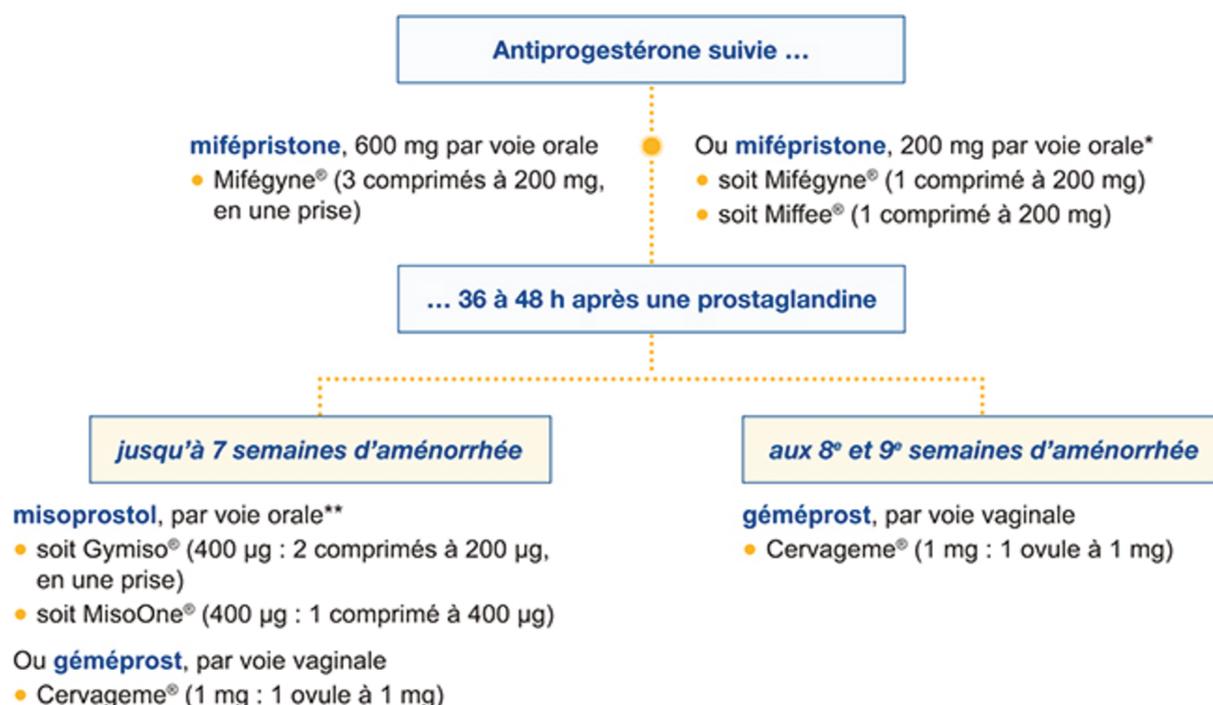
De la même manière, il existe des discordances entre les recommandations de la HAS et les RPC du CNGOF concernant la prise en charge de l'IVG entre 50 et 63 JA.

Celles de la Haute Autorité de Santé sont les suivantes (22) :

- administration orale unique de 200 mg ou 600 mg de mifépristone suivie 36 à 48h après de géméprost 1mg par voie vaginale.

Le CNGOF préconise quant à lui la prise de 800 µg de misoprostol (quelle que soit la voie d'administration) précédée 24 à 48h plus tôt par la prise de mifépristone. Ce schéma peut éventuellement être complété d'une nouvelle dose de 400 µg de misoprostol 3 à 4 heures plus tard (grade A) (11).

Dans la littérature, il existe peu de données comparant l'efficacité du misoprostol versus celle du géméprost. Le taux de succès semble cependant meilleur avec le misoprostol (RR 2,86 IC à 95% 1,14 à 7,18) (26). Néanmoins, ces résultats ne sont pas superposables aux recommandations décrites précédemment puisque seule la voie vaginale est analysée dans ces études (30,31).



\* Lorsque la mifépristone 200 mg est utilisée, seul le géméprost peut être associé.

Protocoles de l'IVG médicamenteuse selon l'HAS (22)

## D. Evaluation du succès et recommandations

### 1. Consultation de contrôle

Comprise dans le forfait et remboursée à 100% par la Sécurité Sociale, la patiente bénéficie d'une consultation de contrôle entre 14<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour suivant l'administration de mifépristone (24).

Cette visite essentielle et fortement recommandée, répond à 3 objectifs principaux :

- Evaluer l'efficacité de la méthode ;
- Dépister des complications somatiques et éventuellement psychologiques secondaires à l'IVG ;
- Proposer une contraception fiable et durable, adaptée aux besoins de la patiente. Le professionnel s'assure de la bonne compréhension de son utilisation.

Cette consultation s'organise autour d'un examen clinique associé à un examen paraclinique tel que dosage d'hCG plasmatique et/ou la pratique d'une échographie pelvienne (1,24).

### 2. Définition du succès versus échec d'une IVG

L'HAS définit le succès de l'IVG comme l'obtention d'un avortement complet n'ayant pas nécessité d'intervention chirurgicale complémentaire pour l'une des raisons suivantes (24) :

- Grossesse évolutive,
- grossesse arrêtée mais incomplètement expulsée,
- geste endo-utérin à visée hémostatique,
- intervention pratiquée éventuellement à la demande de la patiente.

Dans le cadre de cette définition, ce taux est alors estimé entre 92 et 96 % selon les études, les protocoles utilisés et le mode d'analyse (22).

Par conséquent, l'échec de la procédure médicamenteuse est donc synonyme de reprise chirurgicale quelle qu'en soit sa justification, ce qui en fait une définition aussi restrictive que nuancée.

D'autres, notamment en pratique clinique, élargissent la notion d'échec à l'absence de vacuité utérine, justifiant une prise en charge complémentaire qu'elle soit active ou expectative.

Ces échecs peuvent donc prendre diverses formes qu'il convient de regrouper en quatre grandes catégories :

- persistance d'une grossesse évolutive (survient dans 1,1% des cas d'après une revue de la littérature sur 117 essais utilisant l'association de mifépristone 200 mg et misoprostol à la dose de 400 ou 800 µg (32)) : sac gestationnel intra-utérin contenant un embryon avec activité cardiaque ;
- grossesse arrêtée non expulsée (survient dans 1,3% des cas selon une étude prospective multicentrique internationale portant sur 714 femmes (33)) : sac gestationnel intra-utérin contenant un embryon sans activité cardiaque ou bien sans embryon appelé « œuf clair », souvent hypotonique et aplati ;
- gestes endo-utérins à visée hémostatique ;
- rétentions intra-utérines (survient dans 1% des cas pour celles nécessitant une aspiration (33)) : persistance de tissus trophoblastiques sous la forme de débris déciduaux adhérents à la paroi endométriale.

Communément admis, la persistance d'une grossesse (évolutive ou arrêtée) motive la reprise chirurgicale et en fait une pratique répandue (1).

Concernant la rétention intra-utérine, complication fréquente, pourvoyeuse d'endométrite et de saignements prolongés, le CNGOF préconise deux alternatives possibles (1) :

- La première est une attitude expectative qui consiste à un contrôle après les règles en l'absence de symptomatologie clinique. Cependant, aucune durée limite n'est précisée.
- La seconde est active : aspiration chirurgicale d'emblée, notamment en cas de symptomatologie clinique ; ou bien en cas de rétention persistante après les règles.

A noter qu'une prise en charge chirurgicale pourra être pratiquée à tout moment en cas de complications, ou à la demande de la patiente (24).

### 3. Place de l'échographie pelvienne

Selon le CNGOF, le contrôle de l'efficacité de l'IVG médicamenteuse par la pratique d'une échographie pelvienne n'est pas recommandé de façon systématique (Grade B) (1).

En effet, le succès doit être apprécié dans un premier temps par l'examen clinique et la biologie (1). Le recours à l'échographie ne se justifie qu'en cas de signes fonctionnels inhabituels ou de mauvaise décroissance de l'hCG sérique en raison de la grande subjectivité des images, source d'erreurs d'interprétation (34).

Dans la littérature, peu de données décrivent l'aspect échographique normal de la cavité utérine après une IVG médicamenteuse. La présence d'une ligne de vacuité virtuelle, synonyme d'une expulsion complète reste la situation la plus satisfaisante après une IVG médicamenteuse (35).

De même, il existe peu de difficultés d'interprétation dans le cas d'une grossesse persistante qu'elle soit évolutive ou arrêtée. La persistance d'un sac de grossesse intra-utérin est le seul élément échographique permettant d'affirmer formellement l'échec (34).

La situation aussi fréquente que délicate est celle de la rétention intra-utérine. Décrites comme des structures hyperéchogènes intra cavitaires, distinctes de l'endomètre, associées parfois à des plages liquidiennes, les images de rétention trophoblastique restent cependant le plus souvent difficiles à identifier (35). En effet, ces images résiduelles peuvent correspondre tout aussi bien à des caillots qu'à un endomètre épaissi (36).

Plusieurs études se sont interrogées sur l'aspect endométrial à l'issue d'une IVG médicamenteuse, en tentant d'établir un seuil d'épaisseur de l'endomètre pour justifier la reprise instrumentale.

A noter que leurs résultats sont divergents puisque plusieurs auteurs ont mis en évidence des seuils d'épaisseur endométriale différents, alors que d'autres n'ont identifié aucun seuil discriminant :

Etude	Population	Intervention	Comparaison	Critère de jugement principal	Résultats
Harwood et al. Contraception, 2001 (37)	80 femmes bénéficiant d'une IVG (associant 80mg de tamoxifene et 800 µg de misoprostol par voie vaginale) ≤8SA	Etude prospective observationnelle	Mesure hebdomadaire de l'épaisseur endométriale après l'avortement	Succès définie par une épaisseur endométriale ≤ 16 mm	Epaisseur endométriale moyenne : - 11,3 mm à 1 semaine avec 85% des valeurs ≤16mm - 10,2 mm à 3 semaines avec 100% des valeurs ≤16mm.
El-Baradie et al. Journal of obstetrics and gynaecology Canada, 2008 (38)	97 femmes présentant des métrorragies au moins 15 jours après avoir reçu du misoprostol par voie orale pour grossesse arrêtée et bénéficiant d'un curetage	Etude prospective observationnelle	Comparaison de l'épaisseur endométriale avant le curetage entre les groupes « avortement complet » et « avortement incomplet »	Echec de l'avortement confirmé par analyse anatomopathologique	Une épaisseur endométriale ≥ 12 mm permettrait de prédire un avortement incomplet selon une sensibilité de 88,5%, une spécificité de 73,7%.
Ustunyurt et al. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2008 (39)	116 femmes bénéficiant d'un curetage pour rétention présumée à l'échographie, à l'issue d'un avortement spontané du 1 <sup>er</sup> trimestre ou interruption de grossesse	Etude rétrospective	Etude de l'épaisseur endométriale avant curetage	Rétention confirmée par la détection de produits de conception à l'analyse anatomopathologique	Une épaisseur endométriale ≥ 13mm permettrait de détecter la présence de produits de conception résiduels avec une sensibilité de 85%, une spécificité de 64%, une VPN de 76% et une VPP de 76%.
Reeves et al. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2009 (40)	2208 femmes bénéficiant d'un avortement médicamenteux (associant mifépristone par voie orale, puis misoprostol par voie vaginale)	analyse secondaire regroupant les données de 2 essais randomisés multicentriques sur l'avortement médicamenteux	Mesure de l'épaisseur endométriale à 7 jours	Echec défini par la nécessité d'une reprise chirurgicale ultérieure sur indication clinique uniquement	L'épaisseur l'endométriale est peu prédictive du besoin de curetage, avec une aire sous la courbe ROC de 0,65. Tous les seuils d'épaisseur de l'endomètre avaient des VPP ≤ 25%.
Cowett et al. Obstetrics and Gynecology 2004 (41)	525 patientes bénéficiant d'une interruption médicale de grossesse (associant mifépristone et misoprostol)	Etude rétrospective observationnelle	Mesure de l'épaisseur endométriale	Succès défini par un avortement réussi suite au traitement médical seul	L'endomètre était plus épais de façon significative en cas d'échec qu'en cas de succès : 6,15 mm en moyenne (3,35-10,0 mm) contre 4,01 mm (0,67-13,4 mm), respectivement. Cependant, pas de seuil d'épaisseur endométriale pour indiquer un curetage.

D'autre part, l'apport du Doppler couleur peut être utile en cas de difficulté d'interprétation. La présence d'un flux artériel associé à des indices de résistance faibles plaide en faveur d'une rétention en cas d'image résiduelle (34,42).

Toutefois, l'absence de flux ne permet pas d'exclure la présence de tissus trophoblastiques (43,44). Son utilisation est donc limitée.

Dépendante de l'expérience du praticien, l'appréciation des images résiduelles doit donc rester très prudente, et ne doit donc motiver en aucun cas un curetage systématique (45). Comme le démontrent Sadan et al., et Ustunyurt et al., le risque iatrogène est réel puisque 29 à 43,1% des images rétentionnelles présumées ne sont pas confirmées lors de l'analyse anatomopathologique (39,46).

Ainsi, même si l'aspect échographique attendu à l'issue d'une IVG est mal connu, une cavité homogène inférieure à 15 mm d'épaisseur sans vascularisation Doppler est tout de même rassurante. Ce seuil endométrial est le plus souvent retenu en pratique courante (34,36).

#### 4. Place de l'hCG plasmatique

Bien qu'aussi méticuleux qu'il peut l'être, l'examen clinique ne peut se suffire à lui-même pour exclure la nécessité d'une reprise chirurgicale (1). En effet, selon la méta-analyse de Grossman et Grindlay, la VPP de l'examen clinique est médiocre et serait comprise entre 6 et 66% (47).

La mesure de l'hCG plasmatique associée à un examen clinique rigoureux s'avère une méthode efficace, voire supérieure à l'échographie dans la stratégie du suivi de l'IVG médicamenteuse : l'utilisation de l'hCG est fiable dans 98,5% des avortements réussis contre 89,8% pour l'échographie pelvienne (48).

De plus, d'après l'étude randomisée de Dayananda et al. portant sur le suivi post-IVG de 376 femmes réparties au hasard entre une surveillance par hCG sérique ou échographique, la surveillance biologique n'engendre pas plus de consultations imprévues ni d'interventions non programmées par rapport à l'évaluation échographique (49).

La cinétique de décroissance attendue de l'hCG à 24h du misoprostol est de l'ordre de 60 % (50). D'autre part, le CNGOF affirme dans ses RPC qu'une baisse supérieure à 80 % du dosage initial 15 jours après la prise de mifépristone, confirmerait la réussite de la méthode avec une VPP de 99,5%, constat également rapporté dans l'étude prospective de Fiala et al. portant sur le suivi biologique de 217 IVG médicamenteuses  $\leq$  49 JA (48).

Cependant, pour apprécier cette décroissance du taux d'hCG, il est indispensable de réaliser 2 dosages d'hCG sur un intervalle de temps très précis : un prélèvement initial le jour de la prise de mifépristone suivi d'un second dosage à 15 jours. Or le plus souvent, l'échographie de datation étant suffisante pour débiter l'IVG, le dosage d'hCG initial est rarement réalisé. En effet, ce modèle impose non seulement un geste invasif supplémentaire pour la patiente, mais implique surtout une logistique très stricte pour les équipes, le rendant peu compatible avec la réalité du terrain. Par conséquent, cette décroissance d'hCG d'au moins 80% décrite par le CNGOF, est un indicateur de succès difficile à appliquer en pratique courante et donc très peu utilisé par les professionnels.

C'est dans ce cadre, que plusieurs auteurs ont tenté de déterminer un seuil d'hCG en valeur absolue et non en pourcentage pour affirmer le succès de l'IVG :

Etude	Population	Intervention	Comparaison	Critère de jugement principal	Résultats
Thonneau et al. Fertility and Sterility, 1994 (51)	369 femmes bénéficiant d'une IVG par mifépristone suivi à 48h d'une injection IM de sulprostone $\leq$ 7SA	Etude rétrospective observationnelle	Mesure de la concentration d'hCG avant et 14 jours après l'administration orale de mifépristone	Echec défini par la persistance d'une grossesse ou d'une rétention utérine	Parmi les 25 échecs observés, 23 avaient une concentration d'hCG $>$ 500 UI / L soit un seuil avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 83%.
Lefebvre et al. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 2008 (52)	1850 femmes bénéficiant d'une IVG par mifépristone suivi à 48h de misoprostol 400 $\mu$ g per os $\leq$ 7SA	Etude rétrospective observationnelle	Mesure de la concentration d'hCG avant et 15 jours après l'administration orale de mifépristone	Echec défini par la nécessité d'une intervention chirurgicale	Un seuil d'hCG sérique $\geq$ 1020 UI / l pour indiquer la reprise chirurgicale, a été identifié par une courbe ROC avec une aire sous la courbe de 0,95, une sensibilité de 87,5% et une spécificité de 94,7%
Le Lous et al. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 2015 (53)	814 femmes bénéficiant d'une IVG par mifépristone suivi à 48h par misoprostol 400 $\mu$ g per os $\leq$ 9SA	Etude rétrospective observationnelle	Mesure de la concentration d'hCG sérique entre 14 et 21 jours après l'administration de Mifépristone	Echec défini par la persistance d'une grossesse évolutive (embryon avec activité cardiaque perçue à l'échographie).	Un seuil d'hCG sérique $\geq$ 900 UI / l pour diagnostiquer une grossesse évolutive a été identifié par une courbe ROC avec une aire sous la courbe de 0,97, une sensibilité de 100% et une spécificité de 81,5%
El-Baradie et al. Journal of obstetrics and gynaecology Canada, 2008 (38)	97 femmes présentant des métrorragies au moins 15 jours après avoir reçu du misoprostol par voie orale pour grossesse arrêtée et bénéficiant d'un curetage	Etude prospective observationnelle	Comparaison de l'hCG sérique avant le curetage entre les groupes « avortement complet » et « avortement incomplet »	Echec de l'avortement confirmé par analyse anatomopathologique lors du curetage	Un hCG sérique $\geq$ 100 UI/L permettrait de prédire une FCS incomplète avec une sensibilité de 87,2%, une spécificité de 78,9%, une VPP de 94,4%

Par conséquent, plusieurs études s'accordent à dire que la mesure du taux d'hCG plasmatique résiduel est un marqueur pertinent dans la stratégie de contrôle de l'efficacité de l'IVG médicamenteuse.

Néanmoins, les résultats de ces études sont peu superposables car se heurtent à des divergences méthodologiques mais surtout à la difficulté de définir l'échec.

## E. Question posée :

La visite de contrôle, recommandée entre le 14<sup>ème</sup> jour et le 21<sup>ème</sup> jour suivant la prise de mifépristone, est essentielle pour évaluer l'efficacité de l'IVG médicamenteuse et écarter le risque d'échec (24). Cependant, la principale problématique provient de la difficulté à définir « l'échec » puisque les auteurs n'en font pas tous la même description. Pour certains, l'échec est synonyme de grossesse évolutive persistante. Pour d'autres, il est associé à la nécessité d'une reprise chirurgicale complémentaire (qu'elle qu'en soit la cause) ou encore celle d'une nouvelle cure de misoprostol. Ainsi peuvent être attribué à l'échec, l'ensemble des situations différentes de l'obtention de la vacuité utérine : de la grossesse persistante à la rétention trophoblastique, à risque d'infections et de saignements prolongés.

Plusieurs outils sont proposés pour dépister ces complications :

- L'examen clinique, bien que nécessaire, n'est pas suffisant pour apprécier l'efficacité de l'IVG (1,47).
- L'échographie pelvienne peut être utile mais n'est pas recommandée de façon systématique (45). En effet, c'est un examen d'accès limité, qui exige une expertise spécifique. L'appréciation des images est délicate et repose essentiellement sur l'expérience du praticien. De plus, les auteurs ne semblent pas s'accorder clairement sur l'aspect échographique attendu en post-abortum, ce qui peut donc générer des gestes endo-utérins injustifiés, conséquence de la confusion d'images assimilées à tort à des rétentions.
- Associée à un examen clinique rigoureux, la mesure du taux d'hCG plasmatique est recommandée car peu coûteuse, reproductible, objective et accessible à tous les soignants. En effet, d'après le CNGOF, une baisse supérieure à 80% du taux initial à 15 jours de l'IVG, affirme le succès de la procédure (1). Cependant, le dosage initial nécessaire pour calculer cette décroissance étant rarement réalisé, cet indicateur de succès est peu utilisé en pratique courante. Dans la littérature, des seuils d'hCG en valeur absolue à l'issue de l'IVG, ont alors été proposés.

Néanmoins ces seuils ont été déterminés le plus souvent, dans le but de détecter les grossesses évolutives et donc poser l'indication d'une reprise chirurgicale exclusivement.

Ainsi, à notre connaissance, aucune étude n'a démontré de seuil d'hCG permettant d'identifier la vacuité utérine, strictement. L'établissement d'un tel seuil permettrait, par conséquent, de s'affranchir de tout autre examen d'imagerie complémentaire car serait synonyme d'expulsion complète pour toutes les valeurs d'hCG inférieures.

Notre étude vise donc à identifier un seuil d'hCG plasmatique de contrôle, en dessous duquel nous pouvons affirmer le succès de l'IVG médicamenteuse, défini par l'obtention de la vacuité utérine stricte, sans avoir recours à l'échographie pelvienne.

En revanche, un taux supérieur à cette valeur seuil, ne pourrait conclure formellement quant au résultat de l'IVG. Une exploration complémentaire, notamment par la pratique d'une échographie endo-vaginale, serait alors indispensable pour exclure tout risque d'un éventuel échec.

Dans un second temps, nous avons recherché les facteurs de risques d'échecs afin de renforcer la vigilance des praticiens lors de la surveillance. Enfin les différentes options thérapeutiques en cas d'échec d'IVG médicamenteuse ont été étudiées.

---

## II. Matériel et Méthodes

---

### A. Les Objectifs de l'étude

#### 1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est d'établir un seuil d'hCG sérique de contrôle post-IVG en dessous duquel la vacuité utérine peut être confirmée sans recourir à l'échographie pelvienne.

#### 2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- rechercher de facteurs de risques prédictifs d'échec des IVG médicamenteuses de moins de 9SA ;
- comparer l'efficacité des différents protocoles d'IVG médicamenteuses utilisés selon les centres ;
- comparer les différentes perspectives thérapeutiques en cas d'échec et notamment en cas de rétention utérine persistante.

### B. Type d'étude et Population étudiée

Il s'agit d'une étude diagnostique rétrospective, multicentrique, réalisée dans les services d'orthogénie des Centres Hospitaliers de Calais, d'Arras et de Lens. Elle s'est déroulée du 1<sup>er</sup> Janvier 2019 au 25 février 2020.

Les critères d'éligibilité étaient toutes les femmes ayant eu recours à une IVG médicamenteuse jusqu'à 9SA et ayant bénéficié d'une échographie pelvienne endovaginale lors de la visite de contrôle ainsi qu'un hCG sérique de contrôle (réalisé en ville).

Les critères d'exclusion étaient l'absence d'hCG de contrôle post-IVG notifié dans le dossier, une date de réalisation d'hCG imprécise, un hCG réalisé en dehors du délai retenu dans l'étude (entre le 15<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour après l'IVG).

## C. Protocoles de l'étude

### 1. Protocoles de l'IVG médicamenteuse selon les centres

Les trois centres d'orthogénies participant à l'étude réalisent l'IVG médicamenteuse selon trois protocoles distincts :

Protocole IVG médicamenteuse	Centre Hospitalier de Calais (Annexe n°1)	Centre Hospitalier d'Arras (Annexe n°2)	Centre Hospitalier de Lens (Annexe n°3)
Avant 7SA inclus	600 mg de mifépristone suivi 48h plus tard d'une prise de 400 µg de misoprostol per os, renouvelée 3h après, soit 800 µg au total  → Défini par « protocole Calais » dans notre étude	600 mg de mifépristone suivi 48h plus tard d'une prise de 400 µg de misoprostol per os  → Défini par « protocole Arras » dans notre étude	200 mg de mifépristone suivi 48h plus tard d'une prise de 400 µg de misoprostol par voie sublinguale  → Défini par « protocole Lens » dans notre étude
Entre 7SA +1J et 9SA inclus	600 mg de mifépristone suivi 48h plus tard d'une prise de 800 µg de misoprostol per os, éventuellement renouvelée de 400µg 3h, après en l'absence de saignement  → Défini par « protocole misoprostol » dans notre étude	200 mg de mifépristone suivi 48h plus tard de 1mg de géméprost par voie vaginale  → Défini par « protocole géméprost » dans notre étude	

## 2. Evaluation du succès de l'IVG

Toutes les patientes incluses dans l'étude ont reçu la prescription d'un dosage d'hCG plasmatique à réaliser en ville dans le laboratoire de leur choix.

Afin d'obtenir un groupe homogène, toutes les patientes dont l'hCG n'a pas été réalisé entre le 15<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour après la prise de mifépristone, ont été exclues de l'étude. Lors de la consultation de contrôle (prévue entre 2 et 3 semaines après l'IVG environ), indépendamment du résultat d'hCG et de la symptomatologie clinique, toutes les patientes ont bénéficié d'une échographie pelvienne endovaginale afin d'apprécier le succès de la procédure (Gold Standard dans cette étude).

### D. Critère de Jugement

#### 1. Critère de jugement principal

Dans notre étude, nous avons choisi de distinguer le succès de l'échec de la manière suivante :

- Nous avons considéré comme succès la présence d'une vacuité utérine, que nous avons défini par un endomètre inférieur à 15 mm d'épaisseur en coupe sagittale, homogène et non vascularisé au Doppler couleur ou énergie.
- En corollaire, nous avons attribué à l'échec, toutes les autres situations différentes de la vacuité utérine, à savoir :
  - La persistance d'une grossesse, qu'elle soit évolutive ou arrêtée,
  - La présence d'image rétentionnelle supérieure à 15 mm d'épaisseur endométriale, et/ou d'aspect hétérogène et vascularisée au Doppler couleur ou énergie.

Nous avons alors recueilli les informations suivantes dans le dossier manuscrit des patientes :

- le taux d'hCG plasmatique de contrôle post-IVG ainsi que le délai de réalisation par rapport à l'IVG ;
- les résultats de l'échographie pelvienne ainsi que le délai de réalisation par rapport à l'IVG : vacuité, rétention, grossesse persistante évolutive ou non.

La valeur d'hCG plasmatique de chaque patiente a ainsi été comparée selon son groupe d'attribution « succès » ou « échec ». L'ensemble des dosages a été fait par immuno-assay dans différents laboratoires. Il existe une reproductibilité entre les différents dosages d'hCG (54).

## 2. Critère de jugement secondaire

- Pour rechercher les facteurs de risques d'échec, les informations recueillies portaient sur :
  - l'âge ;
  - les antécédents obstétricaux : la gestité, la parité, le nombre d'IVG antérieures médicales et/ou chirurgicales, le nombre d'accouchements antérieurs par voie basse et/ou par césariennes, le nombre de fausses couches spontanées, le nombre de grossesses extra-utérines ;
  - l'âge gestationnel au moment de l'IVG ;
  - le lieu de réalisation de l'IVG : à domicile ou en hospitalisation ;
  - les symptômes présents lors de la visite post-IVG : métrorragies, douleurs pelviennes, leucorrhées ;
  - la contraception mise en place entre l'IVG et la visite de contrôle.

Ces données ont été comparées entre les groupes « échec » et « succès ».

- Dans le groupe « échec », les différentes prises en charges telles que décrites ont été comparées :
  - Simple contrôle échographique après les règles ;
  - Administration d'une 2<sup>ème</sup> cure de Misoprostol suivi d'un nouveau contrôle échographique ;
  - Reprise chirurgicale par aspiration.
- Enfin, les différents protocoles selon leur centre respectif ont été comparés en termes d'efficacité.

## E. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les paramètres associés à l'échec de l'IVG ont d'abord été analysés en univarié à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les hypothèses de log-linéarité pour les variables quantitatives ont été vérifiées en utilisant des splines cubiques. Les facteurs associés au risque d'échec avec un seuil de 20% ont été inclus dans un modèle de régression logistique et simplifié à l'aide d'une méthode pas à pas descendante. Puisque le type de protocole dépend du centre et du terme de l'IVG, deux modèles multivariés spécifiques ont été réalisés. Le premier modèle contient toutes les variables significatives au seuil de 20% avec le centre et le terme (type de protocole exclus). Le second modèle inclus toutes les variables significatives (20%) avec le protocole (centre et termes exclus). Les Odds Ratio (OR) ont été exprimés avec un intervalle de confiance à 95%.

Les valeurs seuils (optimale et pour une VPN de 95%) de l'hCG selon l'échec ont été déterminées en utilisant la courbe ROC et la méthode de maximisation de l'index de Youden.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## F. Aspects réglementaires et médico-légaux

Les établissements de soins ont délivré une information générale par le biais d'une campagne d'affichage, mentionnant l'utilisation possible de données recueillies en pratique courante à des fins de recherche ainsi que le droit d'opposition.

Les données des patientes ont été anonymisées et chiffrées sur place lors de la collecte de telle sorte que les personnes concernées ne peuvent être identifiées. Ces données ont été rassemblées dans un tableau Excel, dont l'accès était protégé par un mot de passe. Par ces mesures, la confidentialité des personnes a été préservée.

Seuls les paramètres cliniques, échographiques et biologiques habituellement relevés dans les services d'orthogénie ont été retranscrits pour cette étude. Aucun acte supplémentaire n'a été réalisé dans cette étude, garantissant une prise en charge telle que les habitudes du service.

Ce travail n'a pas nécessité de demande auprès d'un CPP, ni à l'ANSM car ne s'inscrivant pas dans le champ d'application de la loi Huriet (notre étude est rétrospective non interventionnelle). Par ailleurs, dans l'impossibilité de délivrer une information individuelle (par risque de divulgation du secret médical de données sensibles et très confidentielles), cette recherche n'a pas fait l'objet d'une MR-004. Néanmoins, par l'intermédiaire du délégué de protection des données, le traitement des informations a été inscrit dans les registres de chaque centre participant, des clauses de confidentialité y ont été associées.

### III. Résultats

#### A. Description de la population

##### 1. Critères généraux

Au total, du 1<sup>er</sup> Janvier 2019 au 25 février 2020, parmi les 1215 IVG médicamenteuses réalisées, 624 patientes ont été incluses dans notre étude : 286 provenant du centre hospitalier de Lens, 267 du centre hospitalier de Calais et 71 du centre hospitalier d'Arras.

Caractéristiques de la population			
<b>Centres</b> (n= 624)		N (%)	
- CH Lens		286 (45,8)	
- CH Calais		267 (42,8)	
- CH Arras		71 (11,4)	
Variable	Moyenne ± Ecart-type	Médiane (Q1 ; Q3)	
Âge en années (n=624)	29,2 ± 7,0	29,0 (24,0 ; 35,0)	
Gestité (n=623)	3,2 ± 2,0	3,0 (2,0 ; 4,0)	
Parité (n= 622)	1,5 ± 1,4	1,0 (0,0 ; 2,0)	
ATCD (n= 622)	Moyenne ± Ecart-type	N (%)	Mini - Maxi
- AVB	1,3 ± 1,3	396 (63,7)	1-8
- Césariennes	0,2 ± 0,5	84 (13,5)	1-3
- IVG médicamenteuse(s)	0,2 ± 0,5	127 (20,4)	1-3
- Nombre d'IVG chirurgicale(s)	0,2 ± 0,5	98 (15,8)	1-7
- Nombre de FCS	0,3 ± 0,7	113 (18,2)	1-10
- Nombre de GEU	0,0 ± 0,2	15 (2,5)	1-2

## 2. Modalités de l'IVG médicamenteuse

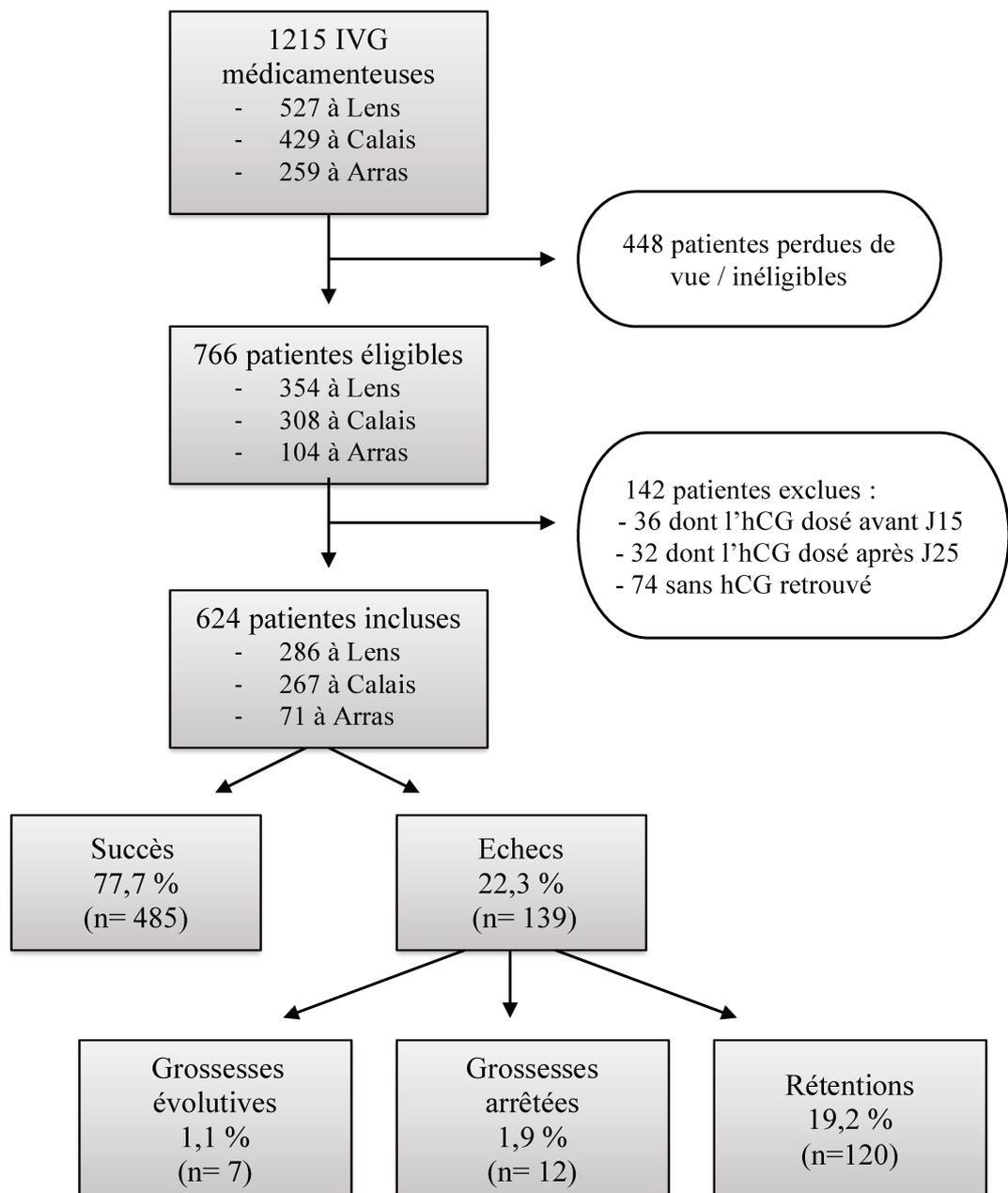
La majorité des IVG a été réalisée à domicile (65%).

Le terme moyen de l'IVG était de 6,5 semaines d'aménorrhées soit environ 6 SA + 3,5 jours, avec une majorité réalisée avant 7SA (Q3 = 7). Le délai moyen entre l'IVG et le dosage d'hCG était de 19,2 jours.

L'échographie a été réalisée 2 jours après le dosage d'hCG, en valeur médiane.

<b>Modalités de l'IVG</b>		
Lieu de réalisation (n= 624)	N (%)	
- A domicile	406 (65 %)	
- En hospitalisation	219 (35 %)	
<b>Variables</b>	<b>Moyenne ± Ecart-type</b>	<b>Médiane (Q1 ; Q3)</b>
Terme au moment de l'IVG en SA (n=615)	6,5 ± 1,1	6,3 (5,6 ; 7,0)
Délai entre l'IVG et dosage d'hCG en jours (n=624)	19,2 ± 2,4	19,0 (18,0 ; 21,0)
Délai entre l'IVG et l'échographie en jours (n=623)	22,1 ± 3,7	22,0 (20,0 ; 24,0)
Délai entre dosage d'hCG et l'échographie en jours (n=623)	3,0 ± 2,9	2,0 (1,0 ; 1,4)

## B. Analyse globale de l'efficacité de la méthode médicamenteuse

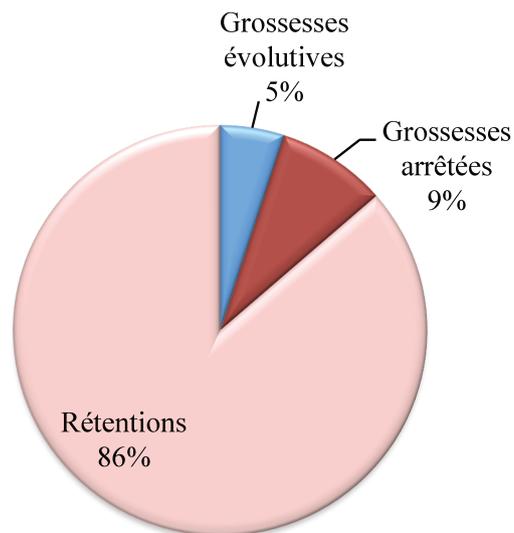


### **Diagramme de Flux**

Le taux de succès de l'IVG médicamenteuse dans notre échantillon est de 77,7%. Parmi les 139 échecs observés dans notre échantillon (22,3%), on compte :

- 120 rétentions intra-utérines (19,2%) dont 48 à Lens, 51 à Calais et 21 à Arras ;
- 12 Grossesses arrêtées (1,9%) à Lens ;
- 7 Grossesses évolutives (1,1%) dont 4 à Lens, 2 à Calais et 1 à Arras.

Ces 3 sous-classes d'échecs se répartissent de la façon suivante (n=139) :



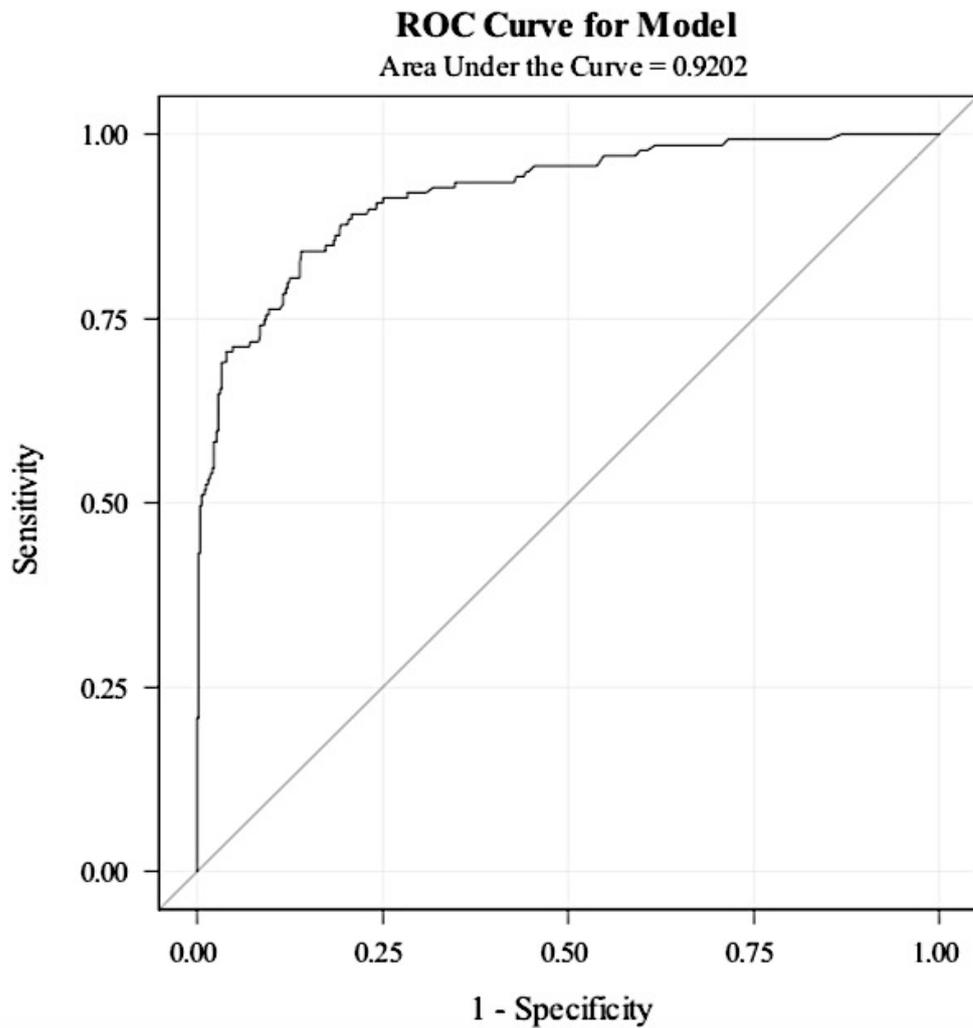
### C. Détermination du seuil d'hCG pour affirmer la vacuité utérine

Pour rechercher la valeur seuil d'hCG permettant d'affirmer le succès de l'IVG (défini par la vacuité utérine stricte dans notre étude), une courbe ROC a été réalisée.

L'objectif étant de pouvoir s'affranchir de l'échographie pelvienne à la consultation de contrôle, le test doit être suffisamment sensible non seulement pour éliminer une grossesse persistante, mais aussi éviter tout risque de rétention intra-utérine, source d'infections et d'hémorragie. Ainsi, il est nécessaire d'obtenir une valeur prédictive négative (VPN) puissante.

Dans ce sens, le seuil le plus discriminant mis en évidence se situe à 253 UI/L, avec une sensibilité de 84,17% et une spécificité de 85,95%. Pour ce seuil, la VPN est optimale puisqu'elle est de 94,97%. Cela signifie qu'en dessous de 253 UI/L d'hCG, la probabilité d'obtenir une vacuité utérine à l'échographie est de l'ordre de 95%.

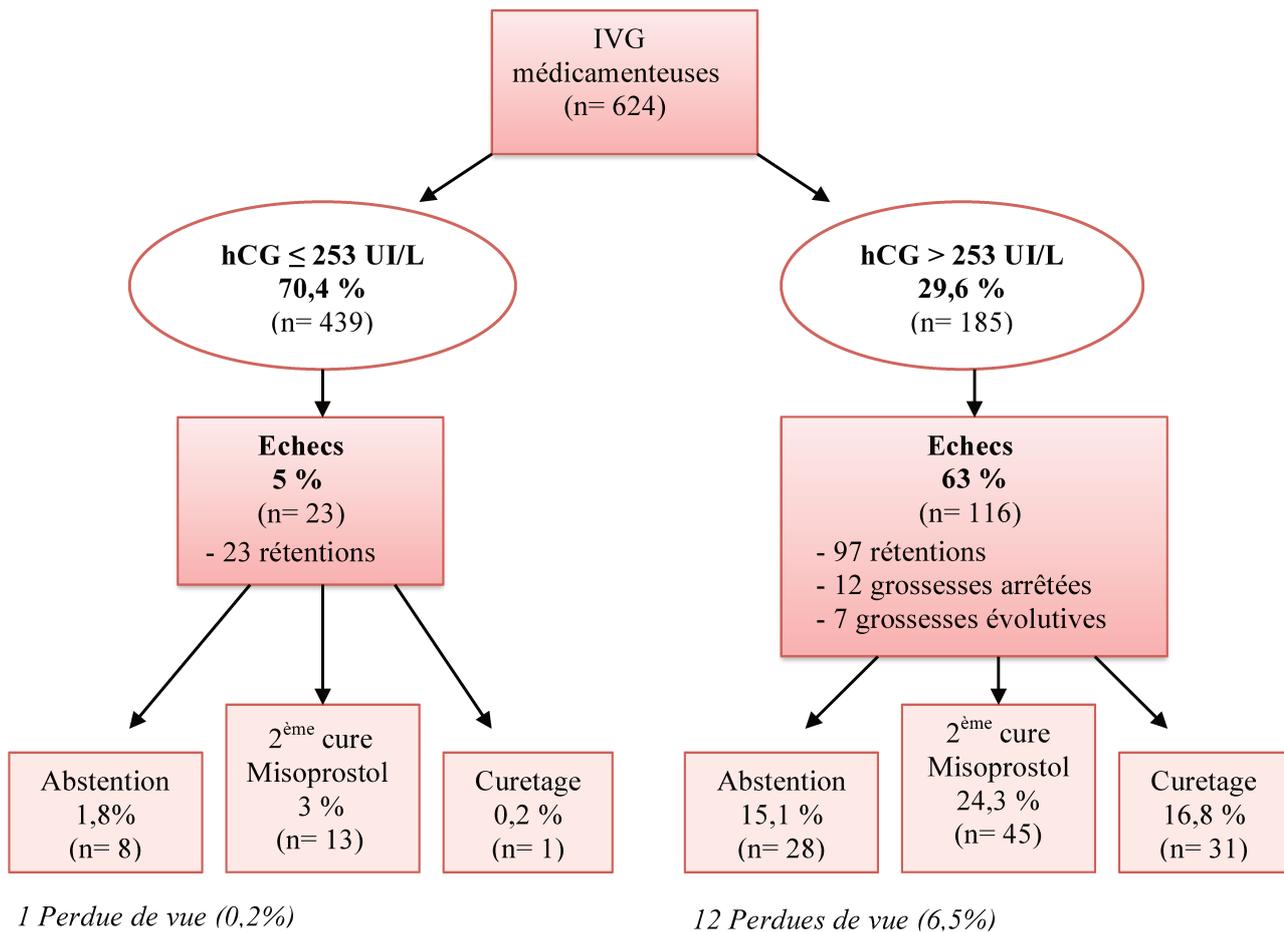
Le pouvoir discriminant de ce test est excellent avec une Aire sous la courbe à 0,9202.



Seuil d'hCG en UI/L	Sensibilité	Spécificité	VPN
779	0,58273	0,97727	0,89077
737	0,58273	0,97521	0,89057
626	0,625899	0,971074	0,900383
253	0,841727	0,855538	0,94977
211	0,848921	0,826446	0,950119

Ce seuil d'hCG est interprétable pour tous les dosages réalisés entre le 15<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour après l'IVG (prise de mifépristone) et quel que soit le terme le jour de l'IVG. En effet, le terme ne modifie pas l'impact de l'hCG sur l'échec.

La répartition du taux d'échec selon ce seuil d'hCG sérique est la suivante :



Ainsi, pour un taux d'hCG  $\leq 253$  UI/L, l'échec se manifeste uniquement par la présence de rétentions utérines, aucune grossesse persistante n'a été constatée. Une seule de ces rétentions a nécessité une reprise chirurgicale.

## D. Etude des facteurs de risques d'échec d'IVG médicamenteuse

### 1. Analyse univariée

#### a) *Influence de l'âge et des antécédents obstétricaux :*

Suite à l'analyse univariée, la gestité, la parité et l'antécédent d'accouchement par voie basse sont associés à l'échec de l'IVG médicamenteuse de manière significative.

De même, l'âge maternel est plus élevé dans le groupe « échec » avec 30,7 ans en moyenne contre 28,8 ans dans le groupe « succès ».

Variable	Succès (n= 485)	Echecs (n=139)	OR (IC à 95%)	p value
<b>Âge en années</b>	(n= 484)	(n=139)		
- Moyenne ± Ecart-type	28,8 ± 7,1	30,7 ± 6,3	1,04 (1,01- 1,07)	0,0037
<b>Gestité</b>	(n= 483)	(n= 139)		
- Médiane (Q1 ; Q3)	3,0 (1,0 ; 4,0)	4,0 (2,0 ; 5,0)	1,23 (1,12-1,35)	<0,0001
- Moyenne ± Ecart-type	3,0 ± 1,8	3,9 ± 2,2		
<b>Parité</b>	(n=483)	(n= 138)		
- Médiane (Q1 ; Q3)	1,0 (0,0 ; 2,0)	2,0 (1,0 ; 3,0)	1,38 (1,21-1,59)	<0,0001
- Moyenne ± Ecart-type	1,4 ± 1,3	2,0 ± 1,3		
<b>ATCD AVB</b>	(n= 483)	(n= 138)		
- Médiane (Q1 ; Q3)	1,0 (0,0 ; 2,0)	2,0 (1,0 ; 3,0)	1,36 (1,19-1,56)	<0,0001
- Moyenne ± Ecart-type	1,2 ± 1,3	1,8 ± 1,4		
<b>ATCD Césarienne(s)</b>	(n= 482)	(n= 139)		
- Médiane (Q1 ; Q3)	0,0 (0,0 ; 0,0)	0,0 (0,0 ; 0,0)	1,13 (0,79-1,63)	0,5096
- Moyenne ± Ecart-type	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5		
<b>ATCD IVG médicamenteuse(s)</b>	(n= 483)	(n= 138)		
- Médiane (Q1 ; Q3)	0,0 (0,0 ; 0,0)	0,0 (0,0 ; 0,0)	1,20 (0,83-1,74)	0,3250
- Moyenne ± Ecart-type	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,6		
<b>ATCD IVG chirurgicale(s)</b>	(n= 483)	(n= 138)		
- Médiane (Q1 ; Q3)	0,0 (0,0 ; 0,0)	0,0 (0,0 ; 0,0)	1,15 (0,83-1,60)	0,4085
- Moyenne ± Ecart-type	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,6		
<b>ATCD FCS</b>	(n= 483)	(n= 137)		
- Médiane (Q1 ; Q3)	0,0 (0,0 ; 0,0)	0,0 (0,0 ; 0,0)	1,24 (0,98-1,56)	0,0707
- Moyenne ± Ecart-type	0,2 ± 0,6	0,4 ± 1,1		
<b>ATCD GEU</b>	(n= 483)	(n= 138)		
- Médiane (Q1 ; Q3)	0,0 (0,0 ; 0,0)	0,0 (0,0 ; 0,0)	1,79 (0,60-5,29)	0,3009
- Moyenne ± Ecart-type	0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,2		

b) *Influence des caractéristiques de l'IVG et de son contrôle :*

Sont associées à un sur-risque d'échec d'IVG médicamenteuse de façon significative :

- la présence de métrorragies lors de la visite de contrôle ;
- la présence de douleurs pelviennes lors de la visite de contrôle.

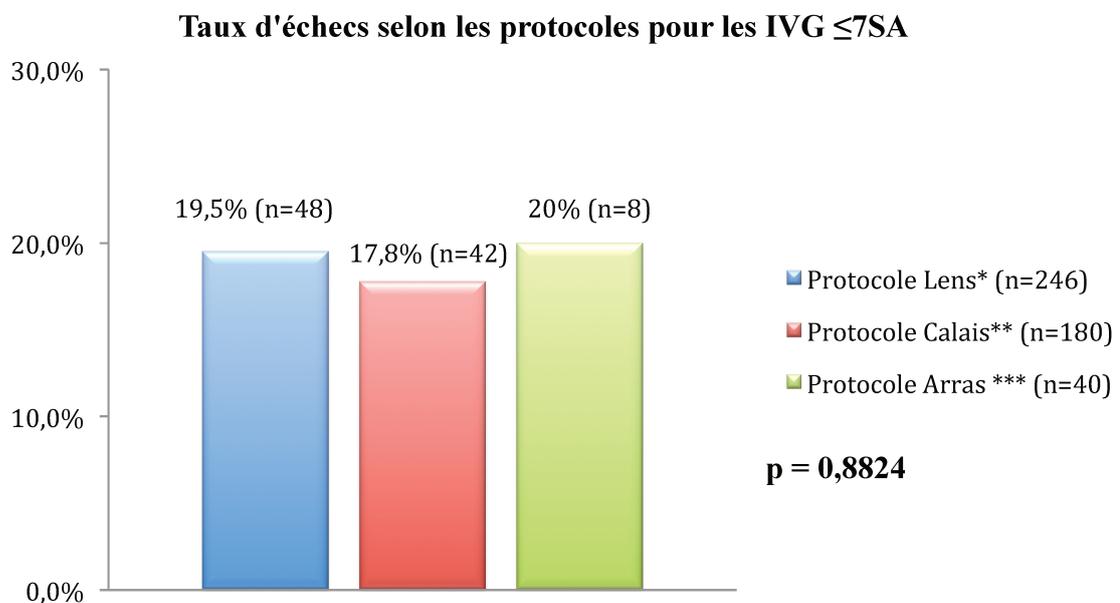
Enfin, le terme est plus élevé dans le groupe « échec » avec un terme moyen de 6,8 SA soit environ 6SA + 6JA contre 6,4 SA soit 6 SA + 3JA dans le groupe « succès ».

Variable	Succès (n= 485)	Echecs (n=139)	OR (IC à 95%)	p value
<b>Terme de l'IVG en SA</b>	(n= 478)	(n= 136)		
- Médiane (Q1 ; Q3)	6,3 (5,6 ; 7,0)	6,7 (6,1 ; 7,5)	1,38 (1,17-1,64)	0,0002
- Moyenne ± Ecart-type	6,4 ± 1,1	6,8 ± 1,0		
<b>Métrorragies lors du contrôle</b>	(n=457)	(n= 124)		
- NON	344 (75,3 %)	51 (41,1 %)	1	<0,0001
- OUI	113 (24,7 %)	73 (58,9 %)	4,36 (2,87-6,61)	
<b>Douleurs pelviennes lors du contrôle</b>	(n= 457)	(n= 122)		
- NON	444 (97,2 %)	113 (92,6 %)	1	0,0249
- OUI	13 (2,8 %)	9 (7,4 %)	2,72 (1,13-6,52)	
<b>Leucorrhées lors du contrôle</b>	(n= 457)	(n= 122)		
- NON	447 (97,8 %)	118 (96,7 %)	1	0,4885
- OUI	10 (2,2 %)	4 (3,3 %)	1,52 (0,47-4,92)	
<b>Contraception en place entre l'IVG et le contrôle</b>	(n= 431)	(n= 115)		
- Aucune (± préservatifs)	157 (36,4 %)	39 (33,9 %)	1	0,4967
- Oestro-progestative	144 (33,4 %)	37 (33,2 %)	1,03 (0,62-1,71)	
- Micro-progestatif oral	101 (23,4%)	34 (29,6 %)	1,36 (0,80-2,29)	
- Nexplanon	29 (6,7 %)	5 (4,3 %)	0,69 (0,25-1,91)	
<b>Centre</b>	(n= 485)	(n=139)		
- Lens (n=286)	222 (77,6 %)	64 (22,4 %)	1	0,1381
- Calais (n=267)	214 (80,1 %)	53 (19,9 %)	0,86 (0,57-1,29)	
- Arras (n=71)	49 (69 %)	22 (31 %)	1,56 (0,88-2,77)	

Enfin, lorsque l'on compare le taux d'échec entre les centres, on n'observe pas de différence significative. Toutefois, cette analyse ne tient pas compte des différents protocoles utilisés par les centres.

Or, comme détaillé précédemment, chaque centre propose une prise en charge adaptée et donc un protocole différent selon si l'IVG est réalisée avant 7SA ou bien entre 7 et 9 SA.

- Avant 7SA inclus, les trois centres participant à l'étude réalisent l'IVG médicamenteuse selon trois protocoles distincts (cf paragraphe IV.C)1) *Protocoles de l'IVG médicamenteuse selon les centres*), dont les taux d'échec sont les suivants :



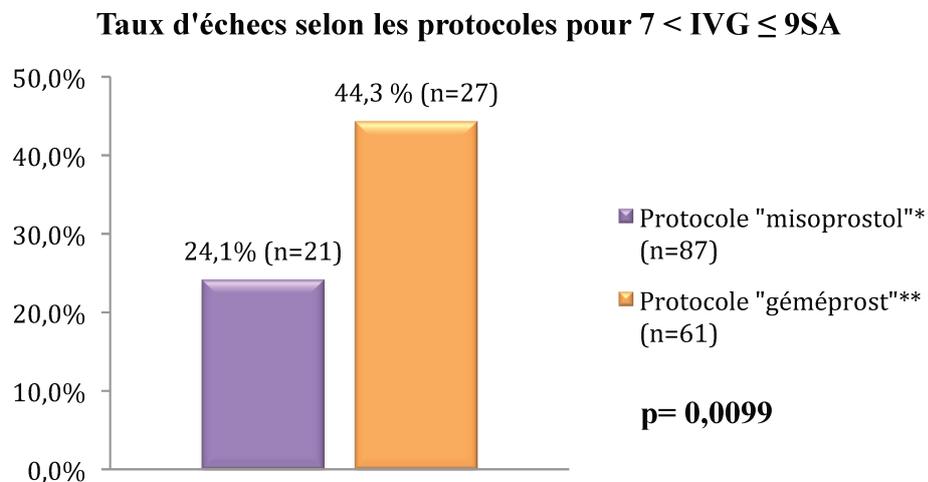
\* : Prise de 200 mg de mifépristone suivi de 400µg de misoprostol 48h après par voie sublinguale

\*\* : Prise de 600 mg de mifépristone suivi de 800µg de misoprostol 48h après per os

\*\*\* : Prise de 600 mg de mifépristone suivi de 400µg de misoprostol 48h après per os

Ainsi, pour la prise en charge des IVG réalisées avant 7SA inclus, il n'existe pas de différence significative du taux d'échec entre les 3 protocoles utilisés respectivement dans chacun des centres (p=0,8824).

- Entre 7SA + 1J et 9SA inclus, le centre de Calais se distingue des centres de Lens et d'Arras par le choix de son protocole. En effet, Arras et Lens utilisent le même protocole basé sur le géméprost contrairement à Calais, qui conserve l'utilisation du misoprostol pour les termes avancés.



\* Prise de 600 mg de mifépristone suivi de misoprostol 800µg 48h après, per os (utilisé à Calais)

\*\* Prise de 200 mg de mifépristone suivi de géméprost 1mg 48h après, par voie vaginale (utilisé à Lens et Arras)

<b>7 SA &lt; IVG ≤ 9 SA</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>p-value</b>
Protocole « géméprost »** vs « misoprostol »*	2.458	1.214 - 4.976	0.0124

Ainsi, le protocole basé sur l'administration de géméprost, utilisé à Lens et Arras pour les termes compris entre 7SA+1 et 9SA, est donc moins efficace que celui basé sur le misoprostol (utilisé à Calais), de façon significative (OR 2,458 ; p=0,0124). A noter toutefois, que les groupes ne sont pas comparables au départ, puisque la dose de mifépristone reçue 48h avant, est différente entre les groupes (600 mg de mifépristone pour le protocole « misoprostol » versus 200 mg pour le protocole « géméprost »).

- Enfin, pour une analyse globale sur l'ensemble de l'échantillon, les taux d'échec selon tous ces protocoles étaient significativement différents en analyse univariée. Toutefois, cette différence provenait uniquement d'un taux d'échec plus important dans le groupe recevant le protocole « géméprost ».

## 2. Analyse multivariée

Au terme de l'analyse univariée, 7 facteurs de risque d'échecs d'IVG médicamenteuse ont été retrouvés : l'âge, la gestité, la parité, l'antécédent d'AVB, le terme le jour de l'IVG, la présence de métrorragies et de douleurs pelviennes lors de la visite de contrôle et le protocole « géméprost » utilisé entre 7 et 9 SA.

Afin de renforcer la puissance statistique de l'étude et permettre une indépendance des données, les variables significativement associées à l'échec au seuil de 20% ont été introduites dans un modèle multivarié.

Cependant, chaque protocole étant étroitement lié au terme de l'IVG et au centre, nous avons alors réalisé 2 types de modèles :

- le premier n'inclue pas la variable « Protocole » le but étant d'étudier la variable « Terme » sur l'échec global quel que soit le centre ;
- le deuxième a pour but d'étudier l'impact du type de protocole sur l'échec, cependant, les variables « Terme » et « Centre » ont dû être retirées de l'analyse étant donné que chaque protocole est terme et centre dépendant.

Variables « sortantes »	Modèle n°1 *			Modèle n°2 **		
	OR ajustés	IC 95%	p-value	OR ajustés	IC 95%	p-value
Gestité	1,35	1,14 - 1,59	0,0004	1,34	1,14 - 1,58	0,0003
Métrorragies à la visite de contrôle	3,02	1,64 - 5,57	0,0004	2,77	1,52 - 5,02	0,0009
log hCG	3,92	2,98 - 5,17	<0,0001	3,85	2,94 - 5,05	<0,0001
Terme de l'IVG	1,43	1,08 - 1,90	0,0138	-	-	-

\* variables incluses : log\_hCG, Métrorragies, Douleurs, Centre, Age, ATCD AVB, Terme, Gestité, Parité

\*\* variables incluses : log\_hCG, Métrorragies, Douleurs, Age, ATCD AVB, Gestité, Parité, Protocole géméprost

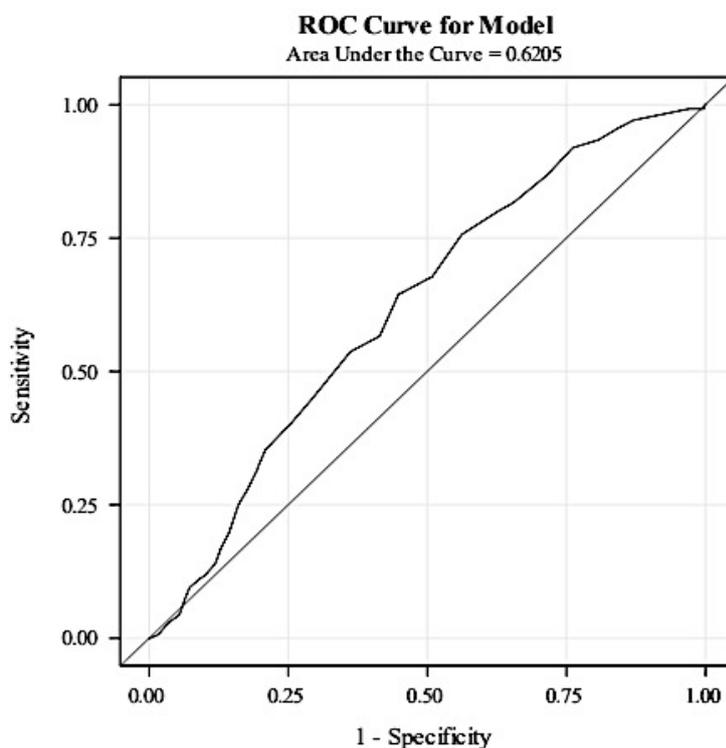
Ces 2 modèles ont permis de mettre en évidence les mêmes facteurs associés à l'échec : la gestité, la présence de métrorragies lors de la visite de contrôle, l'hCG de contrôle ainsi que le terme de l'IVG pour le modèle n°1.

Cela signifie que quel que soit le modèle choisi, les taux d'échecs sont comparables que l'on prenne en compte le centre ou bien le type de protocole administré. Par conséquent, ni le centre, ni le protocole n'a d'effet sur le risque d'échec d'IVG lorsque l'on ajuste sur la gestité, les métrorragies et l'hCG.

Enfin, quel que soit le modèle retenu, la présence de métrorragies lors de la visite de contrôle entraîne environ 3 fois plus de risque d'échec. Le risque d'échec lié à la gestité et la parité est log linéaire, le risque d'échec est donc multiplié par 1,3 pour tout grossesse antérieure supplémentaire et par 1,43 pour chaque semaine d'aménorrhée supplémentaire (pour le modèle numéro 1). De même, l'augmentation d'un log d'hCG entraîne environ 4 fois plus de risque d'échec.

### 3. Terme d'IVG « seuil » pour prédire l'échec de l'IVG

Comme montré précédemment, plus l'âge gestationnel augmente, plus le risque d'échec est important (OR 1,43). Afin de convertir ce résultat et orienter la pratique clinique, nous avons établi une courbe ROC dans le but de rechercher un terme discriminant permettant de prédire l'échec.



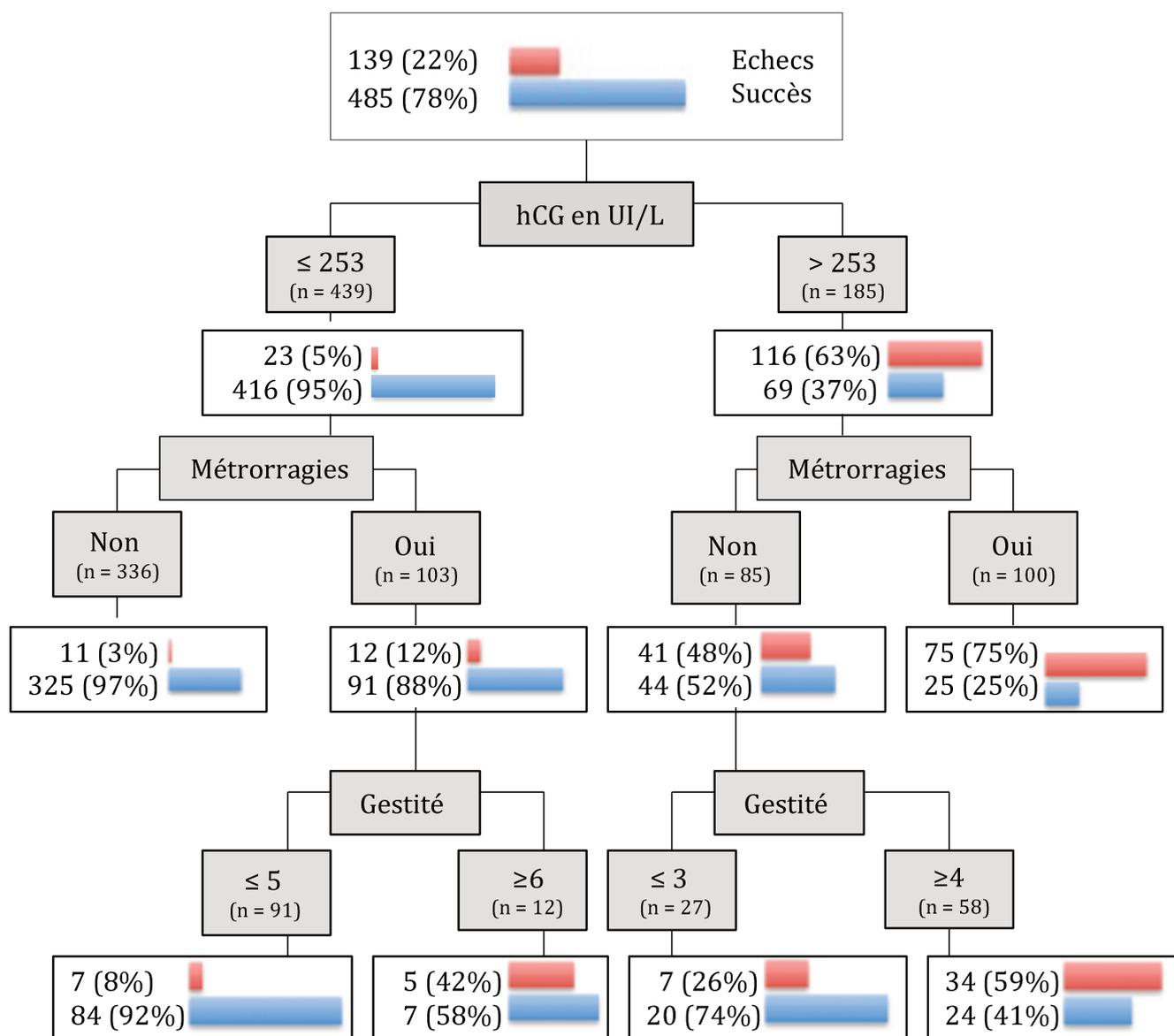
Le seuil optimal mis en évidence est de 6,429 SA soit 6SA + 3J, avec une sensibilité de 64,7% et une spécificité de 55%. Néanmoins le pouvoir discriminant de ce test est faible puisque l'aire sous la courbe est de 0,6205.

### 4. Impact des facteurs de risque cumulés sur le taux d'échecs

L'analyse multivariée a permis de révéler 4 facteurs de risque significatifs et indépendants d'échec d'IVG médicamenteuse : l'hCG, la présence de métrorragies à la visite de contrôle, le terme de l'IVG et la gestité. A travers un modèle multivarié présenté sous la forme d'un « arbre », nous nous sommes alors intéressés à l'impact de ces 4 variables sur le taux d'échec lorsqu'elles se cumulent.

Ainsi la variable qui se détache des autres par son pouvoir discriminant est l'utilisation du seuil d'hCG (seuil optimal retrouvé par la courbe ROC). La présence de métrorragies et la gestité accroît secondairement la force d'association au risque d'échec de manière significative.

**Taux d'échecs selon l'hCG, les métrorragies et la gestité (n=624), N(%)**



Par exemple, pour un taux d'échecs global de 22% dans notre échantillon (n= 624), ce taux augmente à 63% pour un hCG supérieur au seuil. Puis le risque passe de 63 à 75% en cas de métrorragies associées. De la même façon, le taux d'échec passe de 22 à 5% pour un hCG inférieur au seuil, puis passe de 5 à 3% en l'absence de saignements.

Enfin la variable « gestité » intervient lorsque ces deux facteurs de risque d'échec ne se cumulent pas, elle renforce alors la préemption d'échec ou de succès. Dans notre exemple, pour un hCG inférieur au seuil mais avec métrorragies associées, le risque d'échec passe de 5 à 12%.

L'inclusion de la gestité dans cet algorithme permet alors de révéler plus d'échecs, une gestité  $\geq 6$  renforce le risque de 12 à 42% alors qu'il diminue à 8% pour une gestité  $\leq 5$ .

Les valeurs de la gestité ne sont pas identiques selon les branches, car se distinguent par leur pouvoir discriminant selon chacunes des situations cliniques.

Enfin le facteur de risque « terme de l'IVG » n'apparaît pas dans cet arbre. En effet, le terme seuil précédemment trouvé (6SA + 3JA) en association avec les 3 autres variables, n'est pas discriminant pour orienter le taux d'échec puisque non significatif dans ce modèle.

## E. Options thérapeutiques pour la prise en charge de l'échec d'IVG médicamenteuse

### 1. Prise en charge de la grossesse persistante (évolutive ou arrêtée)

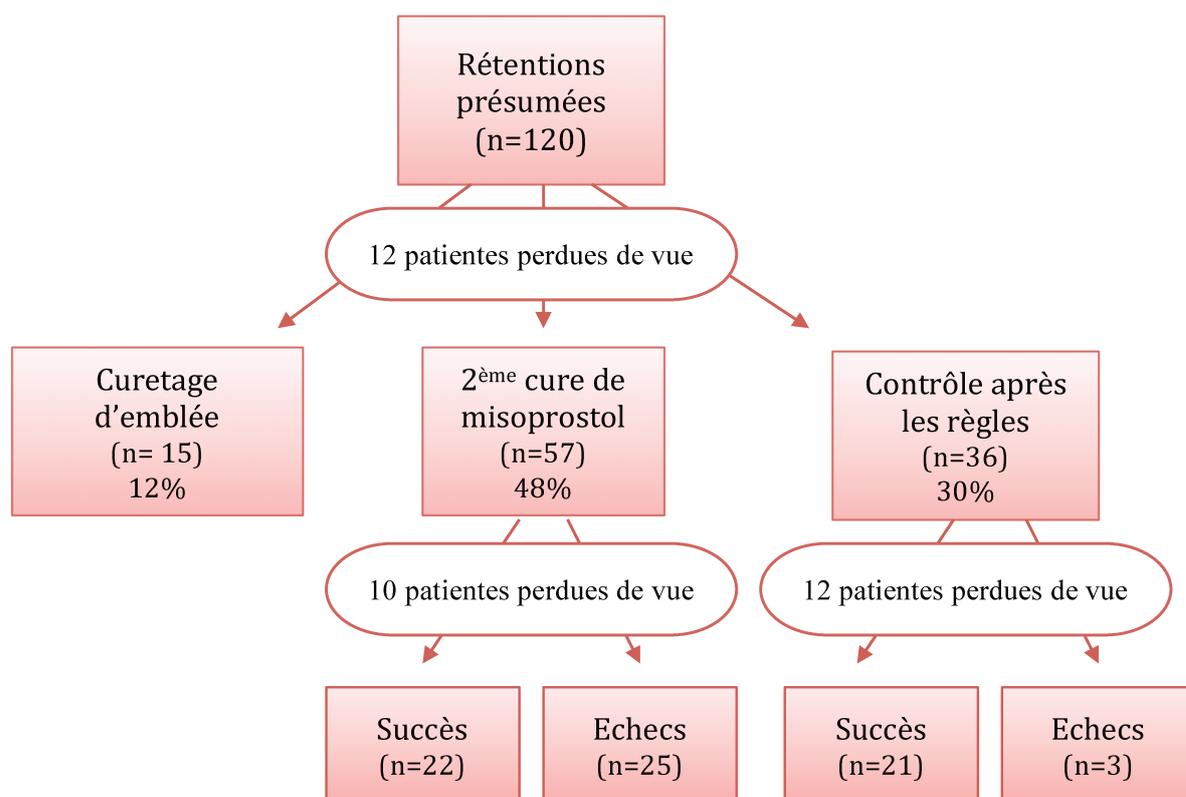
Parmi les 19 patientes présentant une grossesse (évolutive ou arrêtée) à l'issue de l'IVG :

- 17 ont bénéficié d'une reprise chirurgicale d'emblée ;
- une patiente a reçu une deuxième cure de misoprostol, se concluant par un échec et donc un curetage secondairement ;
- une patiente est perdue de vue.

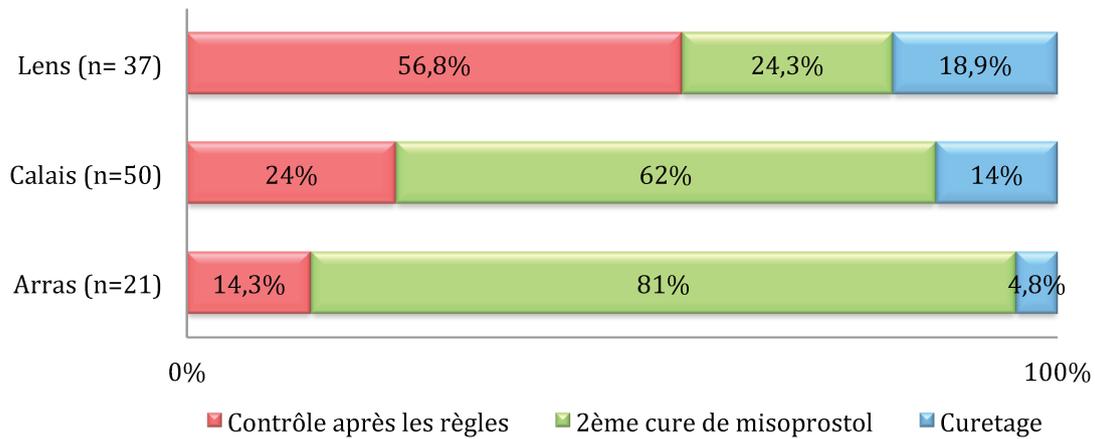
## 2. Comparaison de l'abstention thérapeutique versus nouvelle cure de misoprostol pour la prise en charge de la rétention intra-utérine

Concernant les 120 rétentions observées dans notre échantillon :

- 15 patientes ont bénéficié d'une reprise chirurgicale d'emblée (7 patientes à Lens, 7 patientes à Calais et 1 patiente à Arras) soit 12%;
- 57 patientes ont reçu une deuxième cure de misoprostol (9 à Lens, 31 à Calais et 17 à Arras) soit 48% ;
- 36 patientes ont bénéficié d'une prise en charge expectative, avec un contrôle échographique après les règles (21 à Lens, 12 à Calais et 3 à Arras) soit 30% ;
- 12 patientes perdues de vue soit 10%.



## Prise en charge des rétentions présumées lors de la visite de contrôle, selon les centres

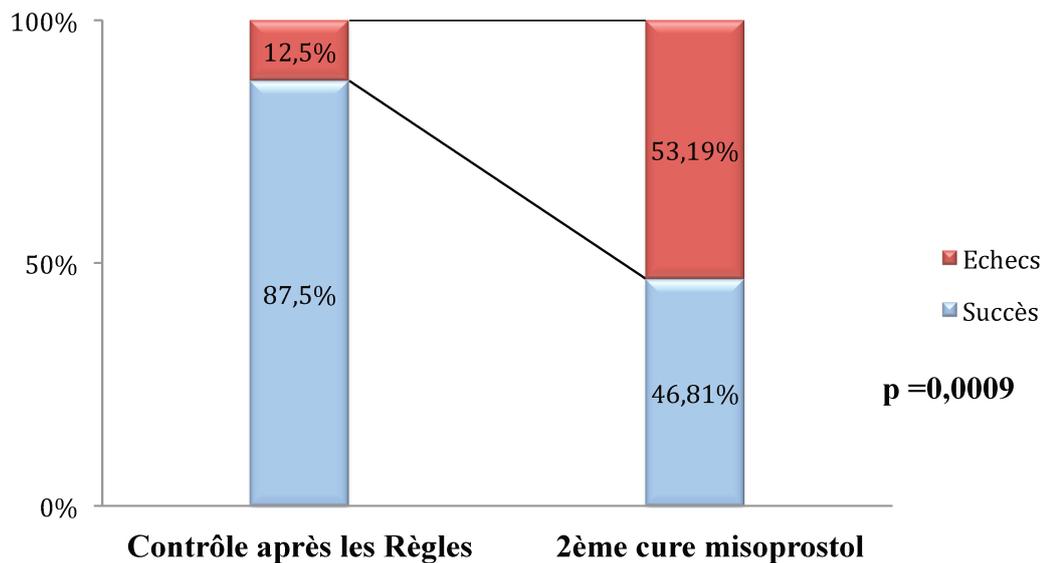


En raison de la grande variabilité de prise en charge selon les centres, nous avons jugé intéressant de comparer l'efficacité de l'abstention thérapeutique versus l'administration d'une seconde cure de misoprostol pour le traitement de la rétention utérine.

Parmi les 36 patientes bénéficiant d'un simple contrôle après les règles, on observe 21 succès contre 3 rétentions persistantes (87,5 % vs 12,5%). Par ailleurs, 12 patientes ont été perdues de vue dans ce groupe (33,3%).

Alors que dans le groupe de patientes recevant une seconde cure de médicament (n= 57 patientes), on observe 22 succès contre 25 échecs (46,81% vs 53,19%). Par ailleurs 10 patientes ont été perdues de vue dans ce groupe (17,5%).

## Options thérapeutiques post rétention



Le taux d'échec est plus important dans le groupe bénéficiant d'une nouvelle cure de misoprostol que dans le groupe avec une prise en charge expectative (53,19 % vs 12,5). Cette différence observée est significative (p=0,0009).

Toutefois, cette analyse univariée ne tient pas compte des éventuels facteurs de confusion.

Premièrement, nous avons émis l'hypothèse que le type de contraception pouvait influencer le taux d'échec puisque le profil de saignement diffère d'une classe à l'autre.

En effet, contrairement à la classe des oestro-progestatifs qui assurent des saignements de privation, celle des micro-progestatifs, de part son schéma continu, est connue pour entraîner des troubles du cycle, notamment une aménorrhée pour une partie des femmes.

Par conséquent, nous avons réalisé une analyse multivariée afin d'ajuster les résultats à cet éventuel facteur de confusion :

Traitement de la rétention utérine	Odds Ratio	IC (95%)	p-value
2 <sup>ème</sup> cure de misoprostol versus Abstention	5,96	1,42 - 25,06	0,0148
Contraception microprogestative* versus autres**	1,26	0,41 – 3,93	0,6879

\* : pilule micro-progestative, implant sous-cutané à l'étonogestrel

\*\* : pilule oestro-progestative discontinuée ou aucune contraception hormonale

Ainsi, la contraception de type micro-progestative ne représente pas un facteur de confusion (p=0,6879). Après ajustement, le risque d'échec est plus important pour l'administration d'une nouvelle cure de misoprostol par rapport à l'abstention thérapeutique (OR à 5,96). Le simple contrôle après les règles est donc plus efficace pour traiter la rétention. A noter que ces résultats supposent que la contraception en place à l'issue de ce deuxième contrôle soit celle instaurée depuis l'IVG.

Or, nous ne pouvons exclure la possibilité de changement de classe de pilule contraceptive suite au constat de la rétention lors du premier contrôle (notamment d'une pilule micro-progestative vers une pilule oestro-progestative afin de déclencher des saignements). Cette information n'a pas été relevée car non précisée pour la plupart des dossiers.

Seules les patientes porteuses de implant sous-cutané à l'étonogestrel sont comparables entre les groupes, puisqu'il s'agit d'une contraception durable, en place depuis l'IVG : 4 patientes porteuses d'un implant sous-cutané à l'étonogestrel pour le groupe bénéficiant d'une nouvelle cure de misoprostol (8,5%), aucune dans le groupe bénéficiant d'un contrôle après les règles (0%). Cette différence n'est pas significative ( $p= 0,1416$ ).

Par ailleurs, l'effectif étant trop faible, il n'a pas été possible d'ajuster sur d'autres facteurs de confusion. Enfin, ni le délai entre les deux échographies, ni la posologie du misoprostol nouvellement administré n'étaient précisés pour l'ensemble des dossiers.

---

## IV. Discussion

---

### A. Contrôle de l'efficacité de l'IVG par l'hCG

#### 1. Choix du critère de jugement

Dans la littérature, les auteurs ne semblent pas s'accorder sur l'aspect échographique attendu en post-abortum, l'indication d'une reprise instrumentale au dépend des images échographiques n'étant pas clairement établie :

Dans une étude rétrospective portant sur 679 IVG médicamenteuses et analysant la capacité de l'échographie pelvienne à identifier la nécessité de la reprise chirurgicale, Acharya et al. admettent que 59,1% des femmes n'ont pas eu besoin d'une intervention chirurgicale malgré les preuves échographiques d'un complexe endométrial épais (55). De même, entre 29 et 43,1% des images rétentionnelles ne sont pas confirmées à l'anatomopathologie (39,46). Cependant, même si l'épaisseur endométriale est peu prédictive du besoin de reprise instrumentale, (avec une aire sous la courbe ROC de 0,65 et VPP < 25%) (40), le risque d'intervention chirurgicale est significativement plus élevé (OR= 24,4; IC à 95% = 14,9 à 39,7) lorsque la vacuité utérine n'est pas démontrée (55).

Par conséquent, pour éviter des gestes endo-utérins non justifiés, la pratique de l'échographie pelvienne dont l'interprétation est difficile et subjective, n'est pas recommandée à titre systématique par le CNGOF pour le suivi de l'IVG médicamenteuse (45). L'objectif essentiel de notre étude est donc de la limiter autant que possible en proposant comme alternative, un seuil d'hCG plasmatique post-IVG en dessous duquel nous pouvons affirmer le succès de la procédure.

Par conséquent, nous nous sommes concentrés particulièrement sur la définition de succès, en faisant le choix de retenir un critère de jugement très strict : l'obtention de la vacuité utérine, définie en échographie par un endomètre homogène inférieur à 15 mm en coupe sagittale (même si aucun seuil endométrial n'a clairement été identifié dans certaines séries s'étant intéressées à cette question (37–41), cette définition reste néanmoins communément admise en pratique clinique par de nombreuses équipes (34–36)).

En corollaire, ont été considérées comme « échec » toutes les images échographiques différentes de la vacuité utérine, dont les images de rétention utérine et d'endomètre épaissi, ce qui, à notre connaissance, n'a jamais été réalisé auparavant.

En effet, les études recherchant un seuil d'hCG pour le suivi de l'IVG médicamenteuse, avaient un objectif bien différent du nôtre : celui de prédire le risque de reprise chirurgicale secondaire. Elles ont par conséquent retenu un critère d'échec bien plus restrictif, à savoir l'intervention chirurgicale ou la persistance de grossesse évolutive exclusivement (52,53).

## 2. Seuil d'hCG sérique

Les courbes ROC sont un outil utile pour résumer quantitativement l'utilité d'un test avec un résultat continu tel que le dosage d'hCG, pour un résultat spécifique. La courbe ROC compare la sensibilité et le taux de faux positifs (1 - spécificité) sur toutes les valeurs de seuil possibles. Un test parfait aurait une aire sous la courbe ROC de 1,0 tandis qu'un essai dont l'efficacité serait équivalente au hasard aurait une aire de 0,5 (56).

Notre étude met en évidence un seuil d'hCG de 253 UI/L au travers d'une courbe ROC dont l'aire sous la courbe est de 0,9202. Le pouvoir discriminant de ce test est donc très bon dans notre série.

Cette valeur seuil est optimale pour affirmer la vacuité utérine en cas de dosage inférieur à ce taux puisque la probabilité d'obtenir une échographie normale est proche de 95% (VNP=0,94977). Par ailleurs, parmi les 5% d'échec avec un  $hCG \leq 253$  UI/L, aucune grossesse persistante n'a été constatée, témoignant ainsi de la fiabilité du test. En effet, seules des rétentions ont été observées dont une seule a nécessité un geste complémentaire (soit 0,2 % des patientes présentant un taux d'hCG  $\leq 253$  UI/L).

En revanche, pour un  $hCG > 253$  UI/L, le taux d'échecs propre à notre définition n'est que de 63%, l'échographie reste donc indispensable dans ce cas-là, mais exige toute la vigilance nécessaire dans l'interprétation des images (34).

Actuellement, au CHU de Lille, le seuil de 750 UI/L est retenu pour indiquer la pratique de l'échographie pelvienne. Le critère de jugement est identique à celui de notre étude, avec les mêmes définitions pour l'échec et le succès.

Par conséquent, si on superpose le seuil lillois à notre courbe ROC et qu'on le compare à celui retenu dans notre étude, la sensibilité et la VPN sont moins bonnes (58,3% et 89,1% respectivement contre 84,2% et 95% pour un seuil à 253 UI/L). La spécificité est cependant meilleure (97,6% contre 82,6%).

Ainsi, l'aptitude à détecter l'échec est donc moins bonne pour un seuil d'hCG à 750 UI/L : le risque d'éliminer à tort l'échec est de 10,9% contre 5% pour un taux < 253 UI/L.

Enfin, l'étude rétrospective de Le Lous et al. réalisée à Rennes en 2015 portant sur 814 IVG médicamenteuses  $\leq$  9SA, suggère l'utilisation d'un seuil d'hCG à 900 UI/L à J14, avec une sensibilité de 100 % (53). Toutefois, ce seuil a été déterminé afin d'identifier exclusivement les grossesses évolutives persistantes à l'issue de la procédure. Le critère de jugement nous semble moins pertinent puisque la pratique de l'échographie reste indispensable pour détecter la rétention et la grossesse arrêtée, qui ne rentrent pas dans leurs critères d'échec.

De même, l'étude rétrospective de Lefebvre et al. réalisée à Roubaix en 2008 portant sur 1850 IVG réalisées avant 7SA, retrouve un seuil de 1020 UI/L avec une sensibilité de 87,5% pour prédire cette fois, le recours à une intervention chirurgicale (52). Nous supposons qu'une partie des rétentions n'a pas été prise en compte non plus dans leur quota d'échec étant donné que la reprise chirurgicale n'est pas toujours nécessaire pour les traiter. Par conséquent, l'utilisation de ce seuil n'exclue pas non plus la pratique de l'échographie, indispensable pour détecter cette complication. Ainsi, là encore, l'objectif de cette étude est donc bien différent du nôtre.

Ainsi ce seuil d'hCG sérique fixé à 253 UI/L répond davantage à notre objectif car permet d'écarter l'échec de façon très satisfaisante à hauteur de 95% pour une majorité de femmes (70,4% dans notre étude), tout en simplifiant leur suivi. Cette stratégie est bénéfique tant pour la patiente que le clinicien puisqu'elle repose sur une simple prise de sang, accessible à n'importe quel soignant.

Jugé moins invasif, ce dosage est reproductible et ne nécessite pas d'expertise particulière contrairement à la pratique de l'échographie pelvienne. Par conséquent, ce seuil, utilisé en première intention, délivre un véritable repère quant à la présomption du succès de la procédure, notamment pour les praticiens non qualifiés à l'imagerie ultrasonore, amenés néanmoins à suivre des IVG médicamenteuses.

Toutefois, son interprétation doit rester prudente puisqu'il ne permet pas de certifier l'échec en cas d'hCG au-delà de cette valeur seuil, l'échographie pelvienne conserve alors toute sa place pour infirmer ou confirmer une complication.

Cet intérêt d'établir un seuil d'hCG sérique post-IVG médicamenteuse, a pris tout son sens en pratique clinique, notamment à la suite de la pandémie au SARS-COV2 survenue en mars 2020 en France. En effet, suite aux limitations des consultations présentiels dans le cadre du confinement imposé à la population, de nouvelles recommandations sont parues, reléguant une grande part d'autonomie aux patientes pour la prise en charge de leur IVG (57). Le délai de l'IVG médicamenteuse à domicile a été temporairement repoussé jusqu'à 9SA. La téléconsultation pour le suivi était préférée, associée au dosage plasmatique de l'hCG. Le CNGOF rapportait alors qu'un hCG sérique inférieur à 2000 UI/L quinze jours après la procédure, associé à un état clinique satisfaisant, établit le très probable succès de la méthode (même en l'absence d'un dosage de hCG pré-IVG) (57). Toutefois, la définition du succès versus échec n'est pas précisée dans ce communiqué.

Rappelons cependant que dans notre échantillon, parmi les 22 échecs complets (grossesses persistantes), 2 patientes (1 grossesse arrêtée et 1 grossesse évolutive) présentaient un hCG plasmatique < 2000 UI/L (à J15 et J18 respectivement) sans aucun symptôme associé, et ont donc bénéficié d'une reprise chirurgicale secondaire.

### 3. hCG par test urinaire à faible sensibilité

Etant donné la part non négligeable d'absentéisme à la visite de contrôle (20-30% (58)) et compte tenu du caractère iatrogène du dosage d'hCG sérique, plusieurs études se sont intéressées à la performance des tests urinaires de l'hCG pour le contrôle de l'IVG médicamenteuse :

- Dans une étude rétrospective portant sur 933 femmes, Michie et al. ont évalué le suivi téléphonique associé au test de grossesse urinaire à faible sensibilité (seuil de détection à 1000UI/L) pour le contrôle de l'IVG médicamenteuse. La sensibilité de ce suivi simplifié pour détecter une grossesse évolutive était de 100% (IC 95% = 30,9% - 100%) avec une VPN de 100% (IC 95% = 99,1% -100%). La spécificité était de 88% (IC 95% = 84,9% - 90,1%). Toutefois, devant une forte proportion de faux positifs, la VPP était très faible à 3,6% (IC 95% = 0,9% - 10,9%) (59).
- De même, une étude écossaise prospective a évalué la performance du test urinaire à faible sensibilité associé au suivi téléphonique en post-abortum. Sur 60 femmes dépistées « positive » parmi 410 femmes au total, seules 3 d'entre elles présentaient une grossesse évolutive et 1 femme a été faussement dépistée « négative ». Ainsi, La sensibilité du suivi simplifié était de 75%, et la spécificité de 86%. La VPN était de 99,7% et la VPP de 5% (60).

Par conséquent, le test de grossesse à faible sensibilité (seuil de détection à 1000 UI/L) commercialisé sous la dénomination CheckTop® semble représenter une alternative intéressante pour le suivi post IVG, notamment en cas d'observance limitée. Il a d'ailleurs trouvé sa place dans le suivi de l'IVG médicamenteuse durant la pandémie liée au SARS-COV2. Le CNGOF affirmait ainsi que sa négativité après J14 pour une IVG réalisée avant 7SA (et J21 pour une IVG entre 7 et 9SA) confirme le succès de la méthode si l'état clinique de la patiente est satisfaisant (57).

En revanche, bien qu'il soit performant pour éliminer la grossesse évolutive, ce suivi simplifié perd de son intérêt puisqu'il entraîne bien trop de contrôles échographiques inutiles, la VPP étant très faible selon les études sus-citées. De plus, son interprétation doit être prudente puisque sa capacité à détecter les rétentions ovulaires ne semble pas avoir été étudiée (le critère de jugement de ces études ne concerne que la détection des grossesses évolutives persistantes).

Enfin, selon nous, ce test ne peut dispenser la visite de contrôle dont les objectifs secondaires sont nombreux : évaluation de l'impact psychologique de la procédure, discussion de la contraception ultérieure, etc.

## B. Comparaison de l'efficacité selon les centres et de leur protocole respectif

Dans notre étude, le protocole d'IVG médicamenteuse utilisé à Arras entraîne un taux d'échec global de 30,99%, contre 22,38 % à Lens et 19,85% à Calais.

Ces différences observées entre les centres participants (et donc entre les protocoles utilisés) en terme d'efficacité globale, ne se sont pas révélées significatives ( $p=0,134$ ) que ce soit dans l'analyse univariée ou multivariée. Le risque d'échec est donc comparable dans les 3 centres participants, quel que soit le terme de l'IVG et donc le protocole administré.

Toutefois, cette première analyse (modèle n°1) ne tenait pas compte de l'utilisation de 2 protocoles différents pour chacun des centres, selon le terme de l'IVG. Par conséquent, nous avons réalisé une seconde analyse, univariée puis multivariée (modèle n°2) tenant compte de ce paramètre :

- Nous constatons dans l'analyse univariée, que les 3 protocoles utilisés pour les IVG réalisées à moins de 7SA inclus , entraînent des taux d'échecs comparables ( $p=0,8824$ ) :
  - à Lens : 19,5% d'échecs pour la prise de 200 mg de mifépristone + 400 $\mu$ g de misoprostol ;
  - à Calais : 17,8% d'échecs pour la prise de 600 mg de mifépristone + 800 $\mu$ g de misoprostol ;
  - à Arras : 20% d'échecs pour la prise de 600 mg de mifépristone + 400 $\mu$ g de misoprostol.

De même, cette variable n'est pas ressortie significative dans l'analyse multivariée (modèle n°2).

Par conséquent, les différences de posologies de mifépristone et de misoprostol n'entraînent pas de sur-risque d'échec. Ainsi que l'on administre 200 ou 600 mg de mifépristone associé à 400 ou 800 $\mu$ g de misoprostol, l'efficacité est comparable.

Nos résultats sont conformes aux données de la littérature. En effet, il n'existe pas de différence significative du taux d'échec d'avortement complet entre l'administration de 400 vs 800  $\mu$ g de misoprostol associé à 200 mg de mifépristone : 14 % dans le groupe 400 $\mu$ g contre 8 % dans le groupe 800 $\mu$ g de misoprostol ( $p=0,109$ ) selon une étude prospective randomisée impliquant 300 IVG  $\leq$  8SA (28).

De même, l'efficacité est comparable entre 200 et 600 mg de mifépristone associé à 400µg de misoprostol : 10,7 % d'échecs à 200 mg de mifépristone contre 11,9 % à 600 mg (25).

Enfin, même s'il n'existe pas d'étude comparant la prise de 200 mg de mifépristone + 400µg de misoprostol versus 600 mg de mifépristone + 800µg de misoprostol, en extrapolant les résultats de ces deux études, il ne semble donc exister aucune différence du taux d'échec.

A noter que pour ces essais, l'échec était défini par la nécessité d'une reprise chirurgicale exclusivement. De même, l'âge gestationnel maximal retenu pour l'étude comparant les doses de mifépristone était de 7SA et de 8SA pour celle étudiant les doses de Misoprostol (25,28). Ces deux critères peuvent expliquer leurs taux d'échec plus faible que les nôtres.

- En ce qui concerne les IVG réalisées entre 7SA+1J et 9SA, deux protocoles différents ont été évalués : l'administration de 600 mg de mifépristone suivi de 800µg de misoprostol per os (utilisé à Calais) versus 200 mg de mifépristone suivi de 1mg de géméprost par voie vaginale (utilisé à Lens et Arras). Il existe une différence significative entre ces schémas de traitement : le taux d'échec est de 24,1% pour le groupe recevant le misoprostol contre 44,3% dans le groupe recevant le géméprost (p=0,0099). Toutefois, cette observation n'est retrouvée que dans l'analyse univariée, le modèle multivarié (n°2) ne retrouvant pas de différence significative entre les protocoles.

Dans une étude randomisée en double aveugle impliquant 999 IVG médicamenteuses ≤ 9SA, Bartley et al. rapportent également un taux d'échec (défini par la reprise chirurgicale ou une grossesse évolutive) plus important avec l'utilisation de 0,5mg géméprost versus 800µg de misoprostol (98,7% vs 96,2%, p=0,019) (31).

Cependant, plusieurs paramètres divergent entre cette étude et la nôtre :

- le misoprostol était administré par voie vaginale contrairement à la voie orale dans notre étude ;
- la dose de mifépristone reçue 48h plus tôt était de 200 mg pour les 2 groupes, alors que pour notre étude, elle est de 200 mg dans le groupe « géméprost » et de 600 mg pour le groupe « misoprostol » ;

- la posologie de géméprost est de 0,5mg contre 1mg dans notre étude ;
- le critère de jugement était la nécessité de reprise au bloc opératoire contrairement au nôtre qui repose sur des images rétentionnelles à l'échographie pelvienne, qu'elles nécessitent ou non un geste chirurgical complémentaire (31).

Enfin, une étude prospective randomisée réalisée en Chine portant sur 140 femmes, rapporte également une supériorité du misoprostol par rapport au géméprost pour le taux d'avortements réussis (83,3% vs 55,3%,  $p=0,014$ ) (30). Cependant cet essai ne concernait les IVG qu'entre 14 et 20 SA, délais non autorisés en France.

Ainsi, malgré une tendance à la supériorité du misoprostol versus géméprost dans notre étude, également rapportée aux données de la littérature, ces résultats sont néanmoins peu superposables étant donné les différences de méthodologie. De plus, à noter que la posologie de mifépristone est différente entre les groupes de notre étude (200mg pour le groupe « géméprost » contre 600mg pour le groupe « misoprostol »). Or, même si la mifépristone à 600 mg par rapport à 200 mg montre une efficacité équivalente, cette équivalence n'a été observée que pour une même prostaglandine de synthèse (25). Par conséquent les groupes ne sont pas comparables au départ, ce qui entraîne un biais de sélection potentiel : nous ne pouvons confirmer que le taux de succès se rapporte bien à l'effet du misoprostol et non pas à la posologie de la mifépristone.

Enfin, la tolérance et les effets indésirables entre ces deux types de prostaglandine n'ont pas été étudiés dans notre étude.

## C. Facteurs de risques d'échec d'IVG médicamenteuse

Lors de la recherche des facteurs de risques d'IVG médicamenteuses, l'analyse univariée a identifié plusieurs variables significativement associées à l'échec : l'âge maternel, la gestité, la parité, l'antécédent d'AVB, le terme de l'IVG, la présence de métrorragies et de douleurs lors de la visite de contrôle.

Suite à l'analyse multivariée, seuls la gestité, le terme et la présence de métrorragie restent significatifs.

### 1. Âge maternel

Même si l'analyse multivariée ne confirme pas l'âge maternel comme facteur associé à l'échec, nous pouvons souligner qu'en univariée, la moyenne d'âge est plus élevée dans le groupe échec (30,7 vs 28,8 ans,  $p=0,0037$ ).

En 2007, Haimov-Kochman et al. démontrent dans une étude rétrospective portant sur 377 IVG réalisées avant 9SA, qu'à travers une régression logistique, l'âge apparaît comme un facteur de risque d'échec avéré (OR 6,3; IC à 95% = 1,02 à 38) (61). Toutefois, cela n'est pas retrouvé dans l'étude d'Ashok et al. En effet, dans cette étude prospective observationnelle sur 4132 femmes, recherchant les facteurs influençant le résultat de l'IVG médicamenteuse, l'âge maternel est initialement associé à l'échec (OR 1,04 ; IC à 95% = 1,01 à 1,07). En revanche il ne ressort finalement pas comme facteur déterminant dans l'analyse multivariée puisqu'il est lié au nombre de grossesses antérieures, véritable facteur de risque d'échec identifié (62). De même, selon Lefebvre et al., l'âge n'est pas associé à l'échec lorsqu'il est ajusté avec la parité (52).

### 2. Gestité et parité

Dans notre étude, la gestité ressort aussi bien en analyse univariée (OR 1,23, IC à 95% = 1,12 à 1,35) qu'en analyse multivariée quel que soit le modèle (OR 1,35 ; IC à 95% = 1,14 à 1,59). En effet, toutes les patientes du groupe « échec » présentaient au moins une grossesse antérieure.

De la même façon, l'antécédent d'une grossesse antérieure constitue un facteur de risque d'échec significatif dans l'analyse multivariée de Haimov-Kochman et al. (OR 5,5; IC à 95% = 1,2 à 27) ainsi que pour celle de Ashok et al. (OR 1,89, IC à 95% = 1,11 à 3,16) (61,62).

Selon Le Lous et al., le risque d'échec n'est significatif qu'au delà de 2 grossesses (OR 3,8; IC 95% = 1,1 à 13,2) (53). Ce constat justifierait d'informer les femmes multi-gestes de leur risque d'échec augmenté ainsi que de l'importance d'un suivi en post-abortum.

La multiparité quant à elle, est révélée comme facteur de risque d'échec dans beaucoup d'études : dans leur étude rétrospective portant sur 3161 avortements médicamenteux, Bartley et al. retrouvent plus d'avortements incomplets chez les multipares par rapport aux femmes nullipares (5,4% contre 2,0%;  $p < 0,001$ ) (63). De même, Lefebvre et al. et Child et al. observent plus d'échecs avec l'augmentation de la parité (52,64). Par ailleurs, d'après l'étude de Reeves et al. regroupant les données de 2 essais prospectifs multicentriques soit 2160 femmes incluses, la grande multiparité supérieure ou égale à 5 représente un facteur prédictif d'échec significatif (OR 4,6 ; IC à 95% = 1,5 à 14,9) (65).

Les hypothèses émises seraient celles d'une qualité inférieure des contractions utérines par une sensibilité plus faible aux prostaglandines de synthèse chez les femmes multipares (52,66). En outre, Prefumo et al. émettent l'hypothèse que l'invasion trophoblastique serait plus marquée chez les multigestes et les multipares, rendant plus difficile l'expulsion du produit de conception (67). Enfin, l'hypotonie utérine bien connue des multipares favoriserait l'implantation trophoblastique, mais aussi une contractilité utérine plus faible responsable de difficultés d'expulsion et de rétraction utérine permettant en théorie une hémostase optimale (58).

Dans notre étude, la parité et l'antécédent d'AVB semblent être associés à l'échec (modèle univarié), mais ne sont pas confirmés dans le modèle multivarié, probablement par manque de puissance statistique. De même l'antécédent de césariennes n'est pas associé à l'échec dans notre analyse, tout comme de nombreux auteurs (53,65,68).

Seuls Chien et al. dans une étude rétrospective de 879 IVG médicamenteuses, identifient l'antécédent de césarienne comme facteur de risque d'échec (défini par la reprise chirurgicale) (OR 9,59, IC à 95% = 4,30 à 21,39) (69). L'hypothèse de l'auteur, est que la cicatrice serait responsable d'une perte d'intégrité du segment inférieur de l'utérus qui pourrait compromettre l'expulsion du contenu endo-utérin (69).

### 3. Antécédents d'IVG

Tout comme Haimov-Kochman et al. notre étude n'a pas mis en évidence de lien significatif entre le taux d'échec et l'antécédent d'IVG qu'elle soit médicamenteuse ou chirurgicale (61). Il existe pourtant plusieurs études qui distinguent l'antécédent d'IVG comme facteur de risque d'échec.

Le Lous et al. confirment dans leur analyse multivariée que l'antécédent d'IVG chirurgicale spécifiquement constitue un facteur de risque d'échec (OR 2,4 ; IC à 95% = 1,1 à 5,2) quel qu'en soit le nombre (53). De même, Ashok et al. révèlent une association significative entre les femmes sans antécédent d'interruption de grossesse (technique non précisée) et un avortement réussi (OR 1,77, IC à 95% = 1,14 à 2,75) (62).

Même si nous n'avons pas mis en évidence de relation significative dans notre étude, la méthode chirurgicale nous semble plus susceptible d'engendrer des échecs pour des IVG médicamenteuses ultérieures. Nous pouvons avancer l'hypothèse qu'elle favoriserait des microlésions de l'utérus entraînant une implantation trophoblastique plus profonde des grossesses suivantes, et donc une plus grande difficulté d'expulsion.

### 4. Antécédents de fausses couches spontanées et de grossesses extra-utérines

Bien que Haimov-Kochman et al, démontrent une association entre les avortements spontanés antérieurs et le taux d'échec d'IVG (OR 6,2 ; IC à 95% = 1,4 à 27,7) aucun lien significatif n'apparaît dans notre étude (61). L'antécédent de grossesse extra-utérine ne semble pas être un facteur de risque d'échec dans notre analyse, sans autres données retrouvées dans la littérature.

## 5. Terme le jour de l'IVG

L'âge gestationnel est très souvent retrouvé comme facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse dans de nombreuses études :

- Dans une étude prospective portant sur 2121 IVG médicamenteuses  $\leq 9$ SA, Spitz et al. déclarent plus d'échecs, notamment de grossesses évolutives, pour les IVG réalisées entre 8 et 9SA par rapport aux IVG avant 7SA (9% vs 1% ;  $p < 0,001$ ) (70);
- Selon Ashok et al., la probabilité d'un avortement complet diminue avec l'augmentation de l'âge gestationnel ( $p < 0,0001$ ) (62);
- Chien et al. estiment qu'une IVG réalisée au delà de 6SA, entraîne un sur-risque d'échec (OR 2,53 ; IC à 95% = 1,55 à 4,05), de même pour Le Lous et al. qui retrouvent également ce seuil (OR 6,0 ; IC 95% = 1,8 à 6,0) (53,69).

Le terme de grossesse le jour de l'IVG est également apparu comme facteur influençant le risque d'échec dans notre analyse multivariée (OR 1,43 ; IC à 95% = 1,08 à 1,9). Nous avons alors, à travers une courbe ROC, établi un seuil de 6SA et 3 jours pour prédire le risque d'échec. Néanmoins, le pouvoir discriminant étant médiocre avec une aire sous la courbe de 0,6205, il nous semble peu pertinent de retenir ce seuil en pratique clinique.

L'hypothèse qui pourrait expliquer l'influence de l'âge gestationnel sur l'échec serait qu'à mesure du temps, l'accroissement du sac gestationnel avec l'enfoncement trophoblastique dans l'endomètre, deviendrait plus difficile à dissocier avec l'avancement du terme.

Pour limiter ce risque, Ashok et al. suggèrent qu'une prise supplémentaire de misoprostol à 800 $\mu$ g (par voie vaginale) pour toutes les IVG quel que soit le terme de grossesse annulerait l'effet délétère de l'âge gestationnel sur les chances de succès (62).

## 6. Contraception mise en place suite à l'IVG

Nous tenions à nous assurer que la contraception micro-progestative ne représente pas un facteur de risque d'échec d'IVG médicamenteuse, pourtant suggéré dans un travail de thèse réalisé en 2017 (taux d'échec augmenté de 20% si progestatifs seuls) (58).

En effet, l'adjonction de progestérone immédiatement après l'administration de mifépristone (pour rappel, anti-progestatif) laisse supposer un effet contraire à l'expulsion de la grossesse.

De plus, son effet myorelaxant suppose également qu'elle s'opposerait à l'action du misoprostol, dont le rôle est d'induire des contractions utérines.

Ainsi, dans notre analyse, la contraception mise en place dès le jour de l'IVG n'influence pas le taux d'échec, quel que soit son type : l'efficacité était comparable entre le groupe « aucune contraception », le groupe « pilule oestro-progestative », le groupe « pilule micro-progestative » et le groupe « implant sous cutané à l'étonogestrel ».

De même, dans une étude multicentrique rétrospective portant sur 2204 IVG médicamenteuses  $\leq 9$ SA, dont le succès était défini par une évacuation complète du contenu utérin sans intervention supplémentaire, Douthwaite et al. ne retrouvent pas d'association significative entre la contraception progestative et l'échec d'IVG médicamenteuse (71).

Enfin, le CNGOF recommande de débiter la pilule micro-progestative le jour-même ou le lendemain de la prise des prostaglandines (72). De plus, il n'existe pas d'augmentation du risque d'échec pour l'insertion précoce de l'implant contraceptif le jour de l'administration de la mifépristone (72).

## 7. Symptômes lors de la visite de contrôle

Lors de la visite de contrôle, nous nous sommes intéressés à la symptomatologie décrite par les patientes, éventuellement révélatrice de complications telle que la rétention utérine.

La présence de saignements persistants lors de la visite de contrôle fait partie de l'un des facteurs liés à l'échec mis en évidence dans notre analyse multivariée.

En effet, la persistance de métrorragies est associée à environ 3 fois plus de risque d'échec (OR 3,02 ; IC à 95% = 1,64 à 5,57). Il se révèle donc comme facteur prédictif d'échec d'IVG médicamenteuse.

Ainsi, cumulé à des valeurs d'hCG >253 UI/L, il renforce la présomption d'échec puisque le taux d'échec passe de 63 à 75% (cf. paragraphe V.D)4) *Impact des facteurs de risques cumulés sur le taux d'échec*). Il incite donc le clinicien à redoubler de vigilance en pratiquant l'échographie pelvienne. Au contraire, pour un taux d'hCG <253 UI/L sans saignements associés, le taux d'échec passe de 5 à 3%. Le clinicien peut alors rassurer la patiente quant au très probable succès de la procédure.

Dans la littérature, la persistance de métrorragies à la visite de contrôle n'est pas ressortie de l'analyse multivariée de Le Lous et al. (53). Cependant, leur critère de jugement est bien plus restrictif que le nôtre puisque l'échec est synonyme de grossesse persistante. L'auteur exclut donc les cas de rétention utérine du taux d'échec, qui semble bien plus pourvoyeuse de métrorragies que la grossesse (dans notre étude : 62,7% de saignements en cas de rétention contre 28,6% en cas de grossesse,  $p=0,0144$ ).

## D. Etude des options thérapeutiques en cas d'échec d'IVG médicamenteuse

### 1. Echec complet : grossesse persistante

En cas de grossesse persistante (évolutive ou arrêtée), le CNGOF et l'HAS s'accordent sur la nécessité d'une prise en charge active. En effet, selon les RPC du CNGOF, la conduite à tenir à adopter devant une rétention ovulaire après une IVG médicamenteuse, doit être similaire à celle proposée après une grossesse arrêtée spontanément (73).

Ainsi, deux attitudes sont possibles : soit l'administration d'une nouvelle cure de misoprostol, soit une prise en charge chirurgicale d'emblée (73). Toutefois, l'efficacité du traitement chirurgical est souvent légèrement supérieure à celle du misoprostol (74). Il précise également que la prise en charge expectative n'est pas recommandée en cas de grossesse arrêtée (73).

Les chances d'expulsion spontanée sont beaucoup plus faibles : 62 % à 2 semaines vs 76% à 3 semaines selon l'étude prospective de Schwärzler et al. portant sur 85 femmes bénéficiant d'une prise en charge conservatrice à l'issue d'une FCS du 1<sup>er</sup> trimestre (75). Egaleme nt décrit dans l'essai contrôlé et randomisé de Fernlund et al. répartissant de façon aléatoire 94 femmes entre la prise en charge expectative ou l'administration de misoprostol pour le traitement d'une FCS, la vacuité était complète (endomètre < 15mm) pour 43% des prises en charge expectatives contre 66% des grossesses arrêtées traitées par misoprostol (76).

A noter que la grossesse évolutive ou la grossesse arrêtée mais incomplètement expulsée, indique la reprise chirurgicale d'emblée exclusivement selon les recommandations de l'HAS (24).

Dans notre étude, 19 patientes ont présenté une grossesse persistante (7 grossesses évolutives et 12 grossesses arrêtée), 17 ont bénéficié d'une reprise au bloc opératoire, 1 seule patiente (dont une grossesse arrêtée) a reçu une nouvelle prise de misoprostol, se soldant par un échec et donc une reprise chirurgicale secondaire, et enfin 1 était perdue de vue.

## 2. Echec partiel : rétention utérine

En revanche, la prise en charge de la rétention utérine est moins codifiée. L'HAS rappelle que l'attitude interventionniste devant une image échographique de rétention de produits de conception étant variable suivant l'expérience du praticien, le risque d'aspiration inutile n'est pas négligeable (24). Or, les rétentions peuvent s'éliminer spontanément ultérieurement sans nécessiter d'intervention chirurgicale, même si cette élimination spontanée n'est pas systématique (24).

De même, le CNGOF propose dans les RPC un contrôle après les règles en l'absence de symptomatologie clinique, en se basant sur un accord professionnel devant l'absence de données probantes dans la littérature. Dans ces mêmes RPC, il est précisé que la reprise chirurgicale n'est à proposer qu'en cas de symptômes ou de rétention persistante à l'issue du contrôle après les règles (grade A) (73). Par conséquent, selon ces deux comités d'experts, l'attitude expectative doit être privilégiée pour la prise en charge de la rétention utérine.

A noter que l'administration d'une nouvelle cure de misoprostol n'améliore pas le taux d'évacuation utérine complète par rapport à l'abstention, ni ne réduit les risques de complications hémorragiques et infectieuses (73).

Dans la littérature, les études ne traitent que les cas de rétentions issues de fausses couches spontanées.

A notre connaissance, il n'existe pas de données à propos des rétentions issues d'IVG médicamenteuses:

- selon l'essai randomisé de Nielson et Hahlin impliquant 155 femmes présentant une FCS incomplète < 15SA (définie par une rétention de 15 à 50 mm de diamètre), l'attitude expectative comparée au traitement chirurgical rapporte des résultats similaires en terme d'efficacité (77) ;
- dans un autre essai randomisé incluant 122 femmes présentant une FCS au 1<sup>er</sup> trimestre, Nielsen et al. affirment que l'efficacité du traitement par misoprostol n'est pas supérieure à celle d'une attitude expectative pour le traitement des FCS incomplète (78).

Dans notre étude, malgré les recommandations du CNGOF et de l'HAS pour la prise en charge de la rétention utérine (hors grossesse arrêtées), nous remarquons que les attitudes étaient très diverses entre les centres participant. A Arras, 81% des rétentions ont été traitées par une seconde cure de misoprostol contre 14,3% de prises en charge expectatives. De même au CH de Calais, une majorité de patientes souffrant de rétention a reçu une nouvelle cure de misoprostol (62% contre 24% de contrôles après les règles).

Seule au CH de Lens, la part expectative prédomine (56,8%) par rapport aux autres options thérapeutiques (24,3% de seconde prise de Misoprostol). A noter que les reprises chirurgicales étaient minoritaires pour chacun des 3 centres (18,9% à Lens, 14% à Calais, 4,8% à Arras).

Nous avons alors voulu vérifier l'efficacité de l'attitude expectative versus l'administration d'une nouvelle cure de misoprostol pour le traitement de la rétention utérine.

Le critère de jugement était identique aux analyses précédentes : succès défini par l'obtention de la vacuité utérine stricte à l'échographie pelvienne.

Dans l'analyse univariée, le taux de succès est plus important parmi les patientes bénéficiant d'un simple contrôle échographique après les règles par rapport à celles recevant une nouvelle cure de misoprostol (87,5 vs 46,8%,  $p = 0,0009$ ).

Toutefois, ces résultats ne tiennent pas compte des éventuels facteurs de confusion.

Nous avons alors émis l'hypothèse que l'initiation d'une contraception micro-progestative pouvait également influencer le taux d'échec. En effet, contrairement aux oestro-progestatifs pris de façon discontinue qui induisent des saignements de privation, les micro-progestatifs, de part leur schéma continu, sont connus pour entraîner des troubles du cycle, notamment une aménorrhée pour une partie des femmes.

C'est donc au travers d'une analyse multivariée prenant en compte ce paramètre, que nous avons confirmé nos premiers résultats :

- après ajustement, le risque d'échec est 5,96 fois plus important pour l'administration d'une nouvelle cure de misoprostol par rapport à l'abstention thérapeutique (OR 5,96 ; IC = 1,42 à 25,06) ;
- la contraception micro-progestative ne représente pas un facteur de confusion puisqu'elle n'est pas associée à plus d'échecs (OR 1,26 ; IC = 0,41 à 3,93).

Toutefois, à noter que ces résultats supposent que la contraception en place à l'issue de ce deuxième contrôle soit celle instaurée lors de l'IVG. Or, il est probable que certains praticiens aient proposé d'interrompre ou de changer de classe de pilule suite au constat de la rétention (notamment des micro-progestatives vers des oestro-progestatives), dans le but de déclencher des saignements pour favoriser l'élimination de la rétention.

Cette information n'étant pas présente pour la plupart des dossiers, elle n'a pas été relevée. Seules les patientes porteuses d'un implant sous-cutané à l'étonogestrel ont été comparées entre les groupes puisqu'il s'agit d'un dispositif durable, en place depuis l'IVG : 4 patientes porteuses d'un implant sous-cutané à l'étonogestrel pour le groupe bénéficiant d'une nouvelle cure de misoprostol (8,5%), aucune dans le groupe bénéficiant d'un contrôle après les règles (0%). Cette différence n'étant pas significative ( $p = 0,1416$ ), l'implant sous-cutané à l'étonogestrel n'est donc pas un facteur de confusion.

Par ailleurs, l'effectif étant trop faible, il n'a pas été possible d'ajuster sur d'autres facteurs de confusion potentiels. Enfin, ni le délai entre les deux échographies, ni la posologie du misoprostol nouvellement administré n'étaient précisés pour l'ensemble des dossiers.

Ainsi, même si ces résultats sont conformes aux recommandations émises par les RPC du CNGOF pour le traitement de la rétention, ils se heurtent néanmoins à beaucoup de défauts méthodologiques et donc de biais potentiels.

Cette tendance pour la supériorité de l'attitude expectative vis à vis du misoprostol reste à confirmer, notamment à travers une étude avec une méthodologie plus robuste, et un effectif suffisant pour explorer l'ensemble des facteurs de confusion.

Dans la littérature, une seule étude, à notre connaissance, s'est intéressée à la possibilité de traiter la rétention par la pilule oestro-progestative. Dans cette étude rétrospective, sur les 12 patientes traitées pendant 3 semaines par pilule oestro-progestative (contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de désogestrel), 9 (75%) ont expulsé avec succès le produit de conception résiduel. Les 3 restantes (25%) présentaient un flux sanguin positif à l'examen Doppler associé aux images rétentionnelles (79).

Cette étude de faible effectif, est toutefois très intéressante. Elle ouvre des perspectives de traitement moins invasif et surtout plus accessible pour la prise en charge des rétentions trophoblastiques minimales, non vascularisées au Doppler. Une étude de plus grande ampleur, prospective et randomisée, comparant l'abstention thérapeutique, l'administration d'une nouvelle cure de misoprostol et la pilule oestro-progestative, permettrait de conforter ces résultats.

## E. Forces et Limites de l'étude

La taille de l'échantillon constitue un des atouts de cette étude, avec un recrutement conséquent de 624 patientes. Sa force provient également de son étendue géographique puisqu'il s'agit d'une étude multicentrique, s'appuyant sur 3 grandes villes des Hauts-de-France.

Toutefois, la multiplicité des centres entraîne un certain nombre de désavantages et donc de biais potentiels :

- Le critère de jugement principal repose sur les images obtenues à l'échographie pelvienne, considérée comme le Gold Standard dans cette étude. Par conséquent, la pratique de l'échographie pelvienne n'a pu être homogénéisée du fait des multiples opérateurs et de leur expérience respective. En effet, la réalisation des échographies s'est partagée entre médecins, sages-femmes et internes. Néanmoins, chaque échographie a été relue par un médecin sénior en cas de doute lorsque l'examen était pratiqué par un interne ou une sage-femme.
- Chaque patiente recevait une ordonnance pour le dosage de l'hCG de contrôle à réaliser en ville. Ces dosages n'ont pu être standardisés par la multiplicité des laboratoires et donc des techniques de dosage. Comme nous le rappelle Cole et al., sous le terme « hCG » sont en fait regroupées 4 molécules indépendantes avec chacune une fonction biologique distincte (54) :
  - « l'hCG », produite par des cellules syncytiotrophoblastes pendant toute la grossesse ;
  - « l'hCG hyperglycosylée », produite par les cellules syncytiotrophoblastiques entre 3 et 5 semaines de gestation essentiellement, permettant leur implantation dans l'endomètre ;
  - « l'hCG $\beta$  », sécrétée par toutes les tumeurs malignes avancées ;
  - « l'hCG sulfatée », produite par les cellules gonadotropes hypophysaires.

Or, de nombreux tests automatisés type *immuno-assays* prétendent pouvoir détecter et doser l'hCG total. En 2011, Cole et al. ont alors étudié, la capacité pour 12 d'entre eux, à détecter de façon appropriée (bonne détection si >75% de la concentration standard), chacune des molécules composant « l'hCG total » (54).

Ainsi, les 12 automates ont détecté de manière appropriée l'hCG pure, la molécule principale produite pendant la grossesse avancée (à partir de 6 semaines de gestation). Toutefois, parmi les 12 tests, trois d'entre eux (Vitros ECiQ, Dimension et Stratus) n'ont pas réussi à détecter de manière suffisante l'hCG hyperglycosylée, la principale molécule produite en début de grossesse (entre 3 et 5 semaines de gestation) (54). Cela signifie que pour ces 3 tests, le dosage de l'hCG total est donc probablement sous-estimé en cas de grossesse précoce.

Par conséquent, dans notre étude, le type de test utilisé propre à chaque laboratoire n'étant pas précisé dans la plupart des cas, il existe un biais potentiel pour l'étude de l'hCG de contrôle, en lien avec les dosages réalisés pour les IVG avant 7SA.

Toutefois, nous supposons que ce biais est faible puisque la majorité des tests sont performants pour détecter l'hCG hyperglycosylée, propre au début de grossesse (9 tests /12).

Pour pallier ce biais, il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude, utilisant un dosage d'hCG standardisé issu d'un unique laboratoire, au détriment, cependant, d'une baisse de puissance statistique par perte de la multiplicité des centres.

Enfin, nous avons fait le choix de n'inclure que les patientes ayant réalisé leur hCG entre le 15<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour après l'IVG. Plusieurs études révèlent qu'une visite de contrôle associée à un hCG trop précoce, entraîne plus de reprises chirurgicales iatrogènes par surestimation des échecs (61): risque multiplié par 2,9 (IC à 95% = 1,4 à 6,4) pour un hCG réalisé avant J14 selon Le Lous et al. (53).

Enfin, le recueil de données était rétrospectif, donc tributaire de l'exhaustivité des dossiers, ce qui constitue un biais de suivi dans notre étude.

---

## V. Conclusion

---

Chaque année, plus de 200 000 IVG sont réalisées en France, avec une progression toujours plus élevée de la méthode médicamenteuse, qui représente aujourd'hui la majorité des IVG. Jugée moins invasive, plus discrète et accessible, elle est toutefois moins instantanée que la méthode instrumentale, raison pour laquelle un contrôle 2 à 3 semaines après l'IVG est indispensable pour apprécier son efficacité. Cependant, il n'existe pas de consensus clair sur les modalités de ce contrôle. Au risque d'entraîner des gestes endo-utérins inutiles, l'échographie pelvienne n'est pas recommandée à titre systématique en raison des divergences d'interprétation de certaines images post-abortum. Par conséquent, en alternative à la pratique de l'échographie systématique, nous avons mis en évidence l'intérêt de modifier les seuils d'hCG sériques proposés dans la littérature. Ainsi, 95% des femmes dont le taux d'hCG sérique est inférieur à 253 UI/L présentent une vacuité utérine. L'échographie pelvienne ne serait donc pas nécessaire chez ces patientes en l'absence de symptomatologie clinique évocatrice (métrorragies, douleurs pelviennes inhabituelles, etc.). Ainsi, le bénéfice d'un tel seuil d'hCG sérique est multiple tant pour la patiente que pour le clinicien, puisqu'il simplifie la visite de contrôle, en limite le coût mais surtout suggère un repère simple et reproductible pour tous les praticiens non qualifiés à la pratique de l'imagerie ultrasonore. De nombreuses interventions chirurgicales pourraient alors être épargnées, conséquences de la confusion d'images assimilées à tort à des rétentions.

Toutefois, bien que ce seuil soit suffisant pour garantir le succès de la procédure pour toute valeur d'hCG inférieure, il ne permet cependant pas de certifier l'échec en cas de valeur supérieure. En effet, la VPP n'est que de 63%, l'échographie pelvienne conserve alors toute sa place pour l'infirmier ou le confirmer.

Par ailleurs, nous avons distingué 3 facteurs de risque significatifs d'échec d'IVG médicamenteuse : la présence de métrorragies lors du contrôle augmenterait d'environ 3 fois le risque d'échec ; l'âge gestationnel, avec un risque d'échec multiplié par 1,43 pour chaque semaine d'aménorrhée supplémentaire, et enfin la gestité.

D'autre part, conformément aux recommandations actuelles du CNGOF, l'abstention thérapeutique serait à privilégier pour la prise en charge de la rétention, car semble plus efficace que l'administration d'une nouvelle cure de misoprostol. Néanmoins, cette tendance reste à confirmer étant donné les biais potentiels non résolus dans notre étude.

Enfin, notre travail se heurte probablement à d'autres biais, notamment ceux liés à la multiplicité des centres. Il serait alors intéressant de réaliser cette étude à plus grande échelle dans un seul centre afin de standardiser la méthodologie et les résultats. L'analyse de l'hCG sérique serait réalisée par une seule technique de dosage, dans un unique laboratoire. De même, l'échographie pelvienne, Gold Standard dans cette étude, serait pratiquée idéalement par une seule et même équipe, sur un seul échographe, avec relecture systématique des images échographiques en aveugle. De plus, un effectif de plus grande ampleur affinerait la courbe ROC, et établirait un seuil plus fin encore, au pouvoir discriminant plus robuste.

Pour finir, il serait également intéressant, à travers une étude prospective, randomisée, en double aveugle, de comparer l'efficacité de l'abstention thérapeutique (en proposant un placebo), versus pilule oestro-progestative versus nouvelle dose de misoprostol pour la prise en charge des rétentions trophoblastiques post-IVG médicamenteuses. Cette étude pourrait alors conforter les perspectives de désescalades thérapeutiques, tant préconisées à ce jour.

---

## VI. Bibliographie

---

1. Vayssière C, Gaudineau A, Attali L, Bettahar K, Eyraud S, Faucher P, et al. Elective abortion: Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:95-101.
2. Loi n° 75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse.
3. Institut Professeur Baulieu - Biographie [Internet]. [cité 16 avr 2020].
4. 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 [Internet]. [cité 16 avr 2020].
5. LOI n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception. 2001-588 juill 4, 2001.
6. LOI n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008 - Article ANNEXE. 2007-1786 déc 19, 2007.
7. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 127. 2016-41 janv 26, 2016.
8. Arrêté du 26 février 2016 relatif aux forfaits afférents à l'interruption volontaire de grossesse.
9. 224 300 interruptions volontaires de grossesse en 2018 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 16 avr 2020].
10. Creinin MD, Burke AE. Methotrexate and misoprostol for early abortion: a multicenter trial. *Acceptability. Contraception.* 1996;54(1):19-22.
11. Bettahar K, Pinton A, Boisramé T, Cavillon V, Wylomanski S, Nisand I, et al. [Medical induced abortion]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(10):1490-514.
12. Grimes DA. Mifepristone (RU 486) for induced abortion. *Womens Health.* 1993;3(3):171-5.
13. Baulieu EE. Contraception and other clinical applications of RU 486, an antiprogestosterone at the receptor. *Science.* 1989;245(4924):1351-7.
14. Avrech OM, Golan A, Weinraub Z, Bukovsky I, Caspi E. Mifepristone (RU486) alone or in combination with a prostaglandin analogue for termination of early pregnancy: a review. *Fertil Steril.* 1991;56(3):385-93.
15. Résumé des caractéristiques du produit - MIFEGYNE 200 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2020].
16. VIDAL. Misoprostol : mécanisme d'action. [Internet]. [cité 16 avr 2020].

17. Résumé des caractéristiques du produit - GYMISO 200 microgrammes, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2020].
18. Résumé des caractéristiques du produit - MISOONE 400 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2020].
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 [Internet]. [cité 16 avr 2020].
20. Legifrance. 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. [Internet]. 12 Février 2018. [cité 16 avr 2020].
21. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2009 [cité 14 juin 2020].
22. Haute Autorité de Santé. IVG médicamenteuse : les protocoles à respecter. 2018. [Internet]. [cité 16 avr 2020].
23. Svendsen PF, Rørbye C, Vejborg T, Nilas L. Comparison of gemeprost and vaginal misoprostol in first trimester mifepristone-induced abortion. *Contraception*. 2005;72(1):28-32.
24. Haute Autorité de Santé. Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. 2010. [Internet]. [cité 16 avr 2020].
25. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation, Special Programme of Research, Development and Research Training, World Health Organisation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. *BJOG*. 2000;107(4):524-30.
26. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD002855.
27. Conditions d'utilisation de la mifépristone et du misoprostol au cours de l'IVG médicamenteuse - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 janv 2020].
28. 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(3):271-8.
29. Shannon C, Wiebe E, Jacot F, Guilbert E, Dunn S, Sheldon WR, et al. Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial. *BJOG*. 2006;113(6):621-8.
30. Wong KS, Ngai CS, Wong AY, Tang LC, Ho PC. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy. A randomized trial. *Contraception*. 1998;58(4):207-10.

31. 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.* 2001;16(10):2098-102.
32. Raymond EG, Shannon C, Weaver MA, Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception.* 2013;87(1):26-37.
33. Bracken H, Dabash R, Tsertsvadze G, Posohova S, Shah M, Hajri S, et al. A two-pill sublingual misoprostol outpatient regimen following mifepristone for medical abortion through 70 days' LMP: a prospective comparative open-label trial. *Contraception.* 2014;89(3):181-6.
34. Yves Ardaens, Jean-Marc Levailant, Philippe Coquel, Thierry Haag. *Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique.* 5ème édition. Elsevier Masson; 2017. 720 p.
35. CNGOF. L'interruption volontaire de grossesse hors établissement de santé par méthode médicamenteuse, en dix questions. *J Gynécol Obstet Biol Reprod.* 2005;34(5):513.
36. Yves Ardaens. Suivi échographique des IVG médicamenteuses. *Réal En Gynécologie-Obstétrique.* 2010;(149):1-3.
37. Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR, Jain JK. Serum beta-human chorionic gonadotropin levels and endometrial thickness after medical abortion. *Contraception.* 2001;63(5):255-6.
38. El-Baradie SMY, El-Said MH, Ragab WS, Elssery KM, Mahmoud M. Endometrial thickness and serum beta-hCG as predictors of the effectiveness of oral misoprostol in early pregnancy failure. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(10):877-81.
39. Ustunyurt E, Kaymak O, Iskender C, Ustunyurt OB, Celik C, Danisman N. Role of transvaginal sonography in the diagnosis of retained products of conception. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(2):151-4.
40. Reeves MF, Fox MC, Lohr PA, Creinin MD. Endometrial thickness following medical abortion is not predictive of subsequent surgical intervention. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):104-9.
41. Cowett AA, Cohen LS, Lichtenberg ES, Stika CS. Ultrasound evaluation of the endometrium after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):871-5.
42. Mulic-Lutvica A, Eurenus K, Axelsson O. Uterine artery Doppler ultrasound in postpartum women with retained placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(6):724-8.
43. Zalel Y, Gamzu R, Lidor A, Goldenberg M, Achiron R. Color Doppler imaging in the sonohysterographic diagnosis of residual trophoblastic tissue. *J Clin Ultrasound.* 2002;30(4):222-5.
44. Alcázar JL. Transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler to detect residual trophoblastic tissue. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(1):54-8.
45. Wylomanski S, Winer N. [Role of ultrasound in elective abortions]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(10):1477-89.

46. Sadan O, Golan A, Girtler O, Lurie S, Debby A, Sagiv R, et al. Role of sonography in the diagnosis of retained products of conception. *J Ultrasound Med.* 2004;23(3):371-4.
47. Grossman D, Grindlay K. Alternatives to ultrasound for follow-up after medication abortion: a systematic review. *Contraception.* 2011;83(6):504-10.
48. Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109(2):190-5.
49. Dayananda I, Maurer R, Fortin J, Goldberg A. Medical Abortion Follow-up With Serum Human Chorionic Gonadotropin Compared With Ultrasonography. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):607-13.
50. Pocius KD, Maurer R, Fortin J, Goldberg AB, Bartz D. Early serum human chorionic gonadotropin (hCG) trends after medication abortion. *Contraception.* 2015;91(6):503-6.
51. Thonneau P, Fougeryrollas B, Spira A. Analysis of 369 abortions conducted by mifepristone (RU486) associated with sulprostone in a French family planning center. *Fertil Steril.* 1994;61(4):627-31.
52. Lefebvre DP, Cotte M, Monniez N, Norel G. The role of parity in medical abortion up to 49 days of amenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008;13(4):404-11.
53. Le Lous M, Gallinand A-C, Laviolle B, Peltier L, Nyangoh Timoh K, Lavoué V. Serum hCG threshold to assess medical abortion success. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2018;23(6):458-63.
54. Cole LA, DuToit S, Higgins TN. Total hCG tests. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2011;412(23-24):2216-22.
55. Acharya G, Haugen M, Bråthen A, Nilsen I, Maltau JM. Role of routine ultrasonography in monitoring the outcome of medical abortion in a clinical setting. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(4):390-4.
56. Obuchowski NA. Receiver Operating Characteristic Curves and Their Use in Radiology. *Radiology.* 2003;229(1):3-8.
57. CNGOF. Prise en charge des IVG médicamenteuses à domicile durant l'épidémie de COVID. 2020.
58. Alexandre M. Facteurs de risque d'échecs de l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. [Thèse d'exercice] Rouen ; 2017. 109 p.
59. Michie L, Cameron ST. Simplified follow-up after early medical abortion: 12-month experience of a telephone call and self-performed low-sensitivity urine pregnancy test. *Contraception.* 2014;89(5):440-5.
60. Cameron ST, Glasier A, Dewart H, Johnstone A, Burnside A. Telephone follow-up and self-performed urine pregnancy testing after early medical abortion: a service evaluation. *Contraception.* 2012;86(1):67-73.

61. Haimov-Kochman R, Arbel R, Sciaky-Tamir Y, Brzezinski A, Laufer N, Yagel S. Risk factors for unsuccessful medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(4):462-6.
62. 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(11):1281-9.
63. 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(6):297-303.
64. Child TJ, Thomas J, Rees M, MacKenzie IZ. A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy terminations up to 63 days gestation. *Hum Reprod*. 2001;16(1):67-71.
65. Reeves MF, Monmaney JA, Creinin MD. Predictors of uterine evacuation following early medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Contraception*. 2016;93(2):119-25.
66. Pawlowski D. et 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]. Lille : Université du droit et de la santé -Lille 2 ; 2008. 54p.
67. Prefumo F, Ganapathy R, Thilaganathan B, Sebire NJ. Influence of parity on first trimester endovascular trophoblast invasion. *Fertil Steril*. 2006;85(4):1032-6.
68. Xu J, Chen H, Ma T, Wu X. Termination of early pregnancy in the scarred uterus with mifepristone and misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;72(3):245-51.
69. Chien L-W, Liu W-M, Tzeng C-R, Au H-K. Effect of previous live birth and prior route of delivery on the outcome of early medical abortion. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):669-74.
70. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1241-7.
71. Douthwaite M, Candelas JA, Reichwein B, Eckhardt C, Ngo TD, Domínguez A. Efficacy of early induced medical abortion with mifepristone when beginning progestin-only contraception on the same day. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133(3):329-33.
72. Ohannessian A, Jamin C. [Post-abortion contraception]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1568-76.
73. Faucher P. [Complications of termination of pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1536-51.
74. Hughes J, Ryan M, Hinshaw K, Henshaw R, Rispin R, Templeton A. The costs of treating miscarriage: a comparison of medical and surgical management. *BJOG*. 1996;103(12):1217-21.
75. Schwärzler P, Holden D, Nielsen S, Hahlin M, Sladkevicius P, Bourne TH. The conservative management of first trimester miscarriages and the use of colour Doppler sonography for patient selection. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1341-5.

76. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Misoprostol treatment vs expectant management in women with early non-viable pregnancy and vaginal bleeding: a pragmatic randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):24-32.
77. Nielsen S, Hahlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *Lancet*. 1995;345(8942):84-6.
78. Nielsen S, Hahlin M, Platz-Christensen J. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *BJOG*. 1999;106(8):804-7.
79. Hershko Klement A, Frederic M, Bentov Y, Chang P, Nayot D, Haas J, et al. Oral contraceptive pills as an option for non-surgical management of retained products of conception - a preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(7):609-11.

---

## VII. Annexes

---

### Annexe n°1 : Protocole des IVG médicamenteuses au CH de Calais

- **Protocole d'IVG médicamenteuse à domicile**

(Mise à jour le 12/04/2018 par Dr Juliette Delepine)



1601 Boulevard des Justes  
BP 339 - 62107 Calais cedex  
tél : 03.21.46.33.33  
[www.ch-calais.fr](http://www.ch-calais.fr)

#### Conditions :

Terme : **7 SA** maximum le jour de la prise de mifegyne.

Allaitement, obésité, grossesse gémellaire et utérus cicatriciel ne sont pas des contre-indications à l'IVG médicamenteuse.

#### Protocole :

- 1<sup>er</sup> consultation :

-**Echographie** de datation.

-**Bilan sanguin** : NFS plaquettes TP TCA, RAI, groupe sanguin si pas de carte de groupe, Rubéole. Proposer sérologie VIH VHB VHC syphilis (pas obligatoire mais conseillé).

**Toujours connaître le groupe sanguin et le résultat du bilan de coagulation et de la NFS avant de donner la mifegyne.**

-prélèvement endocol **Chlamydia** pour toutes les patientes < 25 ans, toutes les nullipares et les patientes ≥ 25 ans sans partenaire fixe.

- FCV de dépistage à faire si le précédent date de > 3 ans (Attention : pas de FCU avant 25 ans).

-Si **Rhésus négatif** : donner ordonnance Rophylac 200 µg + ordonnance IDE en ville.

-patiente signe le formulaire « demande d'IVG » à la 1<sup>er</sup> consultation et remise du « dossier guide » par le consultant.

- remise d'une ordonnance d'**antalgiques et de contraception**.

- 2e consultation :

- **Mifegyne 3 cp** de 200 mg, à donner en consultation, doit être pris devant un médecin ou sage-femme. Pris aux SAU le samedi si IVG le lundi, et pris le dimanche si IVG le mardi.

- La patiente doit signer un consentement (le consentement bleu) de prise de mifegyne, ainsi que la sage-femme ou le médecin. Si mifegyne prise aux SAU cf protocole mifegyne aux SAU.

- Prévenir la patiente que si elle vomit dans l'heure qui suit la prise de Mifegyne, elle doit revenir pour reprendre des cps de Mifegyne.

- Possibilité de faire l'**injection de Rophylac** si rhésus négatif. Sinon elle sera faite en ville par une IDE ou une SF libérale.

- **Donner le Misoprostol à la patiente** lors du rdv de prise de Mifegyne. Attention, si Mifegyne pris au SAU, anticiper et préparer le Misoprostol dans une enveloppe agrafée à « la note explicative Misoprostol », indiquer « à donner à la patiente le jour de la prise de mifegyne » et expliquer à la patiente qu'on doit lui donner son Misoprostol le jour de la prise de Mifegyne.

- Donner ordonnance pour réalisation d'un **BHCG plasmatique en ville entre J18-J20** (J1 = prise de mifegyne) + demander au labo de faxer les résultats.

- Donner **RDV de contrôle « post-IVG »** 21-23 jours après la prise de mifegyne pour vérification de l'efficacité de la méthode + échographie de vacuité +/- pose nexplanon / DIU.

- A domicile, 48h après la prise de Mifegyne :

- **2 cp** de misoprostol 200 microgrammes per os le matin, **à renouveler 3h après**.
- Si pas de saignements dans les 72h après la prise de misoprostol, la patiente doit appeler le service pour avancer son RDV de CS post (échec de la méthode probable).
- Antibioprophylaxie systématique non recommandée dans l'IVG médicamenteuse.

Contraception :

- pilule ou patch oestro-progestatif : à débiter le jour ou le lendemain de l'IVG
- anneau vaginal : à poser dans la semaine suivant la prise de Mifegyne
- pilule micro-progestative : à débiter le jour ou le lendemain de l'IVG
- Nexplanon : possibilité de le poser le jour de la prise de Mifegyne (idéalement), sinon en cs post.
- si souhait DIU-cuivre ou DIU-LNG : prescrire pilule (à débiter le jour ou le lendemain de l'hospitalisation), à prendre jusqu'à la pose du DIU en consultation post-IVG

- **Protocole d'IVG médicamenteuse en hospitalisation**

(Mise à jour le 12/04/2018 par Dr Juliette Delepine)

Conditions :

- De **7 SA + 1 jour à 9 SA jours** le jour de la prise de mifegyne,
- Terme < 7 SA qui ne remplit pas les conditions de l'IVG à domicile.
- Allaitement, obésité, grossesse gémellaire et utérus cicatriciel ne sont pas des contre-indications à l'IVG médicamenteuse.

Protocole :

- 1<sup>er</sup> consultation :

-**Echographie** de datation.

-**Bilan sanguin** : NFS plaquettes TP TCA, RAI, groupe sanguin si pas de carte de groupe, Rubéole. Proposer sérologie VIH VHB VHC syphilis (pas obligatoire mais conseillé).

**Toujours connaître le groupe sanguin et le résultat du bilan de coagulation et de la NFS avant de donner la mifegyne.**

-prélèvement endocol **Chlamydia** pour toutes les patientes < 25 ans, toutes les nullipares et les patientes ≥ 25 ans sans partenaire fixe.

-FCV de dépistage à faire si le précédent date de > 3 ans (Attention : pas de FCU avant 25 ans).

-Si **Rhésus négatif** : donner ordonnance Rophylac 200 µg.

-patiente signe le formulaire « demande d'IVG » à la 1<sup>er</sup> consultation et remise du « dossier guide » par le consultant.

- remise d'une ordonnance de **contraception**.

- 2<sup>ème</sup> consultation : 48h avant l'hospitalisation :

-**Mifegyne 3 cp** de 200 mg, à donner en consultation, doit être pris devant un médecin ou sage-femme. Pris aux SAU le samedi si IVG le lundi, et pris le dimanche si IVG le mardi.

-la patiente doit signer un consentement (le consentement orange) de prise de mifegyne, ainsi que la sage-femme ou le médecin. Si mifegyne prise aux SAU, cf protocole prise de Mifegyne aux SAU.

- Hospitalisation : 48h après la prise de Mifegyne :

-Entrée à 7h30, petit-déjeuner léger autorisé

-Poser vvp

-Prise des constantes.

- *Si terme ≤ 7SA* : Donner **2 cp** de misoprostol 200 mg à 8h par voie jugale. En cas d'absence de saignements, redonner 2 cp de misoprostol 200mg par voie jugale 3h plus tard.

- *Si terme de 7SA+ 1 jour à 9SA* : Donner **4 cp** de misoprostol 200 mg à 8h par voie jugale. En cas d'absence de saignements, redonner 2 cp de misoprostol 200mg par voie jugale 3h plus tard.

- En cas de mauvaise tolérance de la voie jugale, possibilité de prendre les cps par voie orale (2e option) et éventuellement par voie vaginale (3e option).

-Surveillance EVA et saignement, antalgiques selon protocole

-si rhésus négatif : faire 1 injection de **Rophylac** 200 µg.

-Pas de 1<sup>er</sup> lever seule.

-Si pas d'hémorragie et non hyperalgique : repas léger à 13h.

-Sortie vers 15h si bonne tolérance clinique.

-Remise d'une **lettre de sortie** à la patiente.

- Donner ordonnance pour réalisation d'un **BHCG plasmatique** en ville entre **J18-J20** (J1 = prise de mifegyne) + demander au labo de faxer les résultats.

- Donner **RDV de contrôle « post-IVG » 21-23 jours** après la prise de mifegyne pour vérification de l'efficacité de la méthode + échographie de vacuité +/- pose DIU.

- Attention : pas d'échographie le jour de l'hospitalisation.

- Antibioprophylaxie systématique non recommandée dans l'IVG médicamenteuse.

-Rappeler à la patiente quand débiter la contraception, si Nexplanon, poser le jour de l'hospitalisation.

Pas de pose de DIU le jour d'une IVG médicamenteuse.

- Si pas de saignements dans les 72h après la prise du misoprostol, la patiente doit appeler le service pour avancer son RDV de Cs post (échec de la méthode probable).

Contraception :

- pilule ou patch oestro-progestatif : à débiter le jour ou le lendemain de l'hospitalisation,

- anneau vaginal : à poser dans la semaine suivant la prise de Mifegyne

- pilule micro-progestative : à débiter le jour ou le lendemain de l'hospitalisation

- Nexplanon à poser le jour de l'hospitalisation,

- si souhait DIU-cuivre ou DIU-LNG : prescrire pilule (à débiter le jour ou le lendemain de l'hospitalisation), à prendre jusqu'à la pose du DIU en Cs post.



## **IVG MEDICAMENTEUSE A DOMICILE**

- 3 Conditions requises obligatoires :
- Être accompagnée le jour de l'IVG
  - Habiter à moins d'une heure de l'hôpital
  - Être véhiculé

### **Délai Maximum : Jusqu'à 7SA pour la prise de MIFEGYNE**

Lors de la consultation :

- Interrogatoire complet : ATCD médicaux, chirurgicaux, obstétricaux ?
  - Contraception : difficultés rencontrées ?
  - Tabac ?
  - Allergies ?
  - Traitements au long cours ?
  - DDR ?
- Echographie pour dater la grossesse : **NE PAS MONTRER L'ECRAN NI LES CLICHES SVP**
- Vérification du **Groupe sanguin-Rhésus** :
  - Si pas de carte ou pas dans clinicom : faire prélever le groupe, le récupérer++++
  - Et prescrire l'injection de Rhophylac 200 en donnant les ordonnances pour pharmacie et IDE au domicile
- **Expliquer la méthode** :
  - Efficace dans plus de 95% des cas
  - Risque d'échec d'où importance de la consultation de contrôle 3 semaines plus tard
  - Saignements abondants au début, durée totale approximative 10-15 j de saignements
  - Signes devant faire consulter aux urgences
  - Donner fiche info IVG CNGOF ( annexe 0)
- Compléter et faire remplir par la patiente le **Consentement** pour la prise de mifégyne, lui donner le double (annexe 1)
- Donner **3 comprimés de MIFEGYNE** avec gobelet d'eau
- **Remettre 2 comprimés de CYTOTEC ou 2 comprimés de GYMISO à prendre au domicile 48h plus tard le matin**
- Donner Feuille de consignes avec numéros utiles (annexe 2)
- Donner ordonnance d'Antalgiques (annexe 3) ET Prescrire la Contraception
- Amener la patiente chez Blocqual pour programmer la consultation de contrôle

**Délai Maximum : Jusqu'à 9 SA pour la prise de MIFEGYNE**

Lors de la consultation :

- Interrogatoire complet : ATCD médicaux, chirurgicaux, obstétricaux ?  
Contraception : difficultés rencontrées ?  
Tabac ?  
Allergies ?  
Traitements au long cours ?  
DDR ?
- Echographie pour dater la grossesse : **NE PAS MONTRER L'ECRAN NI LES CLICHES SVP**
- Vérification du **Groupe sanguin-Rhésus** :  
**Si pas de carte ou pas dans clinicom : faire prélever le groupe++++**  
Si rhésus négatif, l'injection de Rhophylac 200 sera faite dans le service
- **Expliquer la méthode** :  
Efficace dans plus de 95% des cas  
**Risque d'échec** d'où importance de la consultation de contrôle 3 semaines plus tard  
Saignements abondants au début, durée totale approximative 10-15 j de saignements  
Signes devant faire consulter aux urgences  
Donner fiche info IVG CNGOF ( annexe 0)

**MIFEGYNE : 3 comprimés en 1 prise jusqu'à 7 SA inclus**  
**1 seul comprimé de 7 SA + 1J jusqu'à 9 SA inclus**

- |  |  |
|--|--|
| - <b>Si hospitalisation possible 48h après la consultation :</b><br>→ <b>Signature du consentement</b><br>→ <b>Donner 1 ou 3 cp Mifégyne selon l'hospitalisation. le terme</b> | - <b>Si hospitalisation &gt;48h après la consultation :</b><br>→ <b>Reprogrammer un rdv pour prise de Mifégyne 48h avant</b> |
|--|--|

Le jour de l'hospitalisation :

- 2 comprimés de CYTOTEC OU GYMISO donnés le matin si  $\leq 7$  SA
- 1 ovule de CERVAGEME si  $> 7$  SA

Prescrire la Contraception

Amener la patiente chez Blocqual pour programmer l'hospitalisation et la consultation de contrôle

 Centre Hospitalier de Lens	<b>Protocole médical</b>  <b>Prise en charge médicale des interruptions volontaires de grossesse (IVG)</b>	Gynécologie-Obstétrique Date janvier 2020 Version 5 Page 1/7
		Validation : Dr Capelle

## Consultation médicale

### 1. Dossier médical :

- ATCD médicaux, allergies, tabac, ATCD chirurgicaux,
- ATCD gynécologiques et obstétricaux
- ATCD hémorragiques ou de thrombophilies personnels (règles, chirurgies, accouchements) et familiaux
- Anamnèse
- Vérification carte de groupe et Rhésus : critères : 2 déterminations, ERA, signature
- Demande d'IVG manuscrite réalisée par la patiente

### 2. Echo de datation si non faite :

Demander à la patiente si elle souhaite voir l'échographie en début d'examen

- Critère de validité : sac gestationnel intra-utérin avec vésicule vitelline. Au moins un cliché doit montrer les contours de l'utérus (Clichés daté et agrafé à l'envers dans le dossier). Si < 7SA l'échographie doit être faite par voie vaginale de préférence.
- Embryon si présent doit être mesuré
- Préciser l'activité cardiaque
- A partir de 11 SA mesurer le BIP

Si critères de validité non retrouvés, prévoir échographie de contrôle au moins 5 jours plus tard. Une cinétique de  $\beta$ HCG à 48 heures d'intervalle est préconisée si le taux de béta HCG est discordant avec la date des dernières règles.

### 3. Information

- Méthodes possibles : Méthode médicamenteuse <7SA ; ovule <9SA et chirurgicale <14 SA
- Chances de succès : Méthode médicale =95% et Chirurgicales = 99.7%
- Effets secondaires
  - o Mifepristone : nausées, vomissements, manifestations hémorragiques dans 5% des cas, contractions utérines dans les 4 heures suivant la prise
  - o Misoprostol : douleurs, troubles digestifs, contractions utérines
  - o Gemeprost : douleurs, troubles digestifs, contractions utérines
- Risque IVG médicamenteuse : hémorragique
- Risque IVG aspiration : infection, hémorragie, perforation utérine
- Risques liés à l'anesthésie

### 4. Choix de la méthode

- **CI Mifepristone :**
  - o CI ou allergie aux prostaglandines
  - o Insuffisance surrénale chronique

- Asthme sévère, non contrôlé par le traitement
- Porphyrie héréditaire
- **CI Misoprostol** : CI ou allergie aux prostaglandines
- **CI Gemeprost** :
  - CI ou allergie aux prostaglandines
  - Insuffisance cardiaque décompensée
  - HTA sévère
  - ATCD coronariens

- **Critères**

**Méthode médicamenteuse à domicile ≤7SA : critères nécessaires :**

- Choix de la patiente
- Entourage
- Compréhension de la méthode
- Accès au CH Lens
- Absence de risques hémorragiques

**Méthode médicamenteuse en Hospitalisations ≤7SA :**

Pas d'accompagnement possible ou risque hémorragique

**Méthode médicamenteuse entre 7+1J et 9SA en Hospitalisation (ovule Gemeprost) :**

CI relatives : utérus cicatriciels, nulligestes

- Consultation d'anesthésie si AG ou si ATCD particuliers (risques thrombose ou hémorragique)

## 5. Entretien psycho social

Proposé systématiquement. Obligatoire pour les mineures.

- Dans les suites de la consultation médicale
- Ou sur RDV un autre jour
- Accompagnement dans un cadre éthique et de construction du projet de vie

Objectifs :

- Accompagner la décision de femme et de mère
- Contraception
- Proposition de suivi dans le cadre de l'histoire de l'IVG

## 6. Contraception : présentations des différentes méthodes, choix par la patiente.

## 7. Prescriptions

- Bilan biologique
  - RAI, carte de groupe 2 déterminations, bHCG systématique pour IVG médicamenteuse.
  - Bilan MST sur demande de la patiente.
  - Recherche Chlamydia sur premier jet urinaire recommandations HAS 23/10/2018
- Médicaments :
  - Antidouleurs (IBUPROFENE 400, PARACETAMOL 1000g, PHLOROGLUCINOL),
  - Pour IVG médicamenteuses : METOCLOPRAMIDE 10mg et IBUPROFENE 1CP 400mg : 1 heure avant le GYMISO.
  - Immunoglobulines anti D,
  - Contraception.
  - Consentement Misfepristone

# Déroulement de l'IVG selon la méthode choisie

## 1. IVG Médicamenteuse

### Déroulement de la méthode médicamenteuse par RU sans hospitalisation

- Prise de 1 cp de Mifépristone devant l'IDE per os
  - Prise de 400 µg misoprostol per os = 2cp de Gymiso® 200 µg ou 1cp de MisoOne® 400 µg 36 à 48 heures après à domicile. Voie jugale ou sublinguale possible si nausées.
- CONTRÔLE ECHOGRAPHIQUE et sanguin par  $\beta$  HCG
  - o 15 JOURS APRÈS
- Planification possible pour les 2 RDV :
  - o Lundi, mardi, mercredi, jeudi ou vendredi
  - o Si carte de groupe non faite, attendre 48h après bilan pour la première prise médicamenteuse

### Rôle de l'IDE de consultation dans la procédure d'IVG avec médicaments

- L'infirmière intervient en cas de distribution de médicament :
  - o Distribution du Mifégyne® que la patiente prend devant l'infirmière
  - o Distribution 400 µg misoprostol per os = 2cp de Gymiso® 200 µg ou 1cp de MisoOne® 400 µg que la patiente prendra à domicile dans les méthode médicamenteuses
- Surveillance de la procédure
  - o Récupération des bilans sanguins : Si besoin : demande de conduite à tenir Dr Capelle ou Dr Parent
  - o Cas particulier : si rhésus négatif, signalement à la secrétaire d'orthogénie pour prescription de Rophylac® et donner RDV à la patiente pour l'injection dans les 3 jours qui suivent la 2ieme prise de médicament.

### Méthode médicamenteuse $\leq 7$ SA en hospitalisation en chirurgie ambulatoire

- Les mineurs <15 ans devront être hospitalisées en chirurgie ambulatoire comme les autres patientes
- Prise de 1 cp de Mifégyne® devant l'IDE
- 2 jours après : Prise de 400 µg misoprostol per os = 2cp de Gymiso® 200 µg ou 1cp de MisoOne® 400 µg lors de l'hospitalisation à 11h
- Sortie prévue à 15h si expulsion
- CONTRÔLE ECHOGRAPHIQUE et sanguin par  $\beta$  HCG 15 JOURS APRES
- Planification : mardi/jeudi
  - o Si carte de groupe non faite attendre 48h après bilan pour la première prise médicamenteuse

### Méthode médicamenteuse entre 7SA + 1J et 9SA avec hospitalisation en chirurgie ambulatoire

- Prise de 1 cp de Mifégyne®
  - o devant l'IDE
- 48h après, pose d'un ovule de GEMEPROST = CERVAGEM®
  - o par le médecin
  - o En hospitalisation de jour à 11h en chirurgie ambulatoire
- Sortie après l'expulsion
  - o à 14h au plus tôt
  - o À 17h au plus tard,
  - o et hospitalisation en gynéco si problème
- Planification possible : mardi/jeu

- Si carte de groupe non faite attendre 48h après bilan pour la première prise médicamenteuse

#### Suivi pendant l'hospitalisation pour méthode médicamenteuse ≤7SA en chirurgie ambulatoire

- Entrée à 11h, non à jeun :
  - Prise des constantes
  - Vérification de l'identité
  - Si groupe sanguin NEGATIF, Rophylac® en IVD
- Distribution des médicaments :
  - 400 µg misoprostol per os = 2cp de Gymiso® 200 µg ou 1cp de MisoOne® 400 µg
  - Les antalgiques : 1000 mg de paracétamol et 2 spasfon®
- Surveillance de l'expulsion
  - Expulsion habituellement dans l'heure suivant la prise des cp
  - Sortie au moins 4 heures après la prise du Gymiso® ou MisoOne®
  - Collation avant la sortie

#### Suivi pendant l'hospitalisation pour méthode médicamenteuse entre 7 + 1J et 9 SA en chirurgie ambulatoire

- Entrée à 11h, non à jeun :
  - prise des constantes
  - Vérification de l'identité
  - Si groupe sanguin NEGATIF, Rophylac® en IVD
- Distribution des médicaments
  - Pose de l'ovule par la médecin+++
  - Antalgiques : dafalgan®, lamaline® et Antadys ou nifluril suppositoire
- Surveillance :
  - La patiente doit rester allongée au moins 1 heure après la pose de l'ovule
  - Expulsion environ 4h après la pose de l'ovule
  - Si pas d'expulsion, prendre l'avis du médecin (Dr Capelle ou Dr Parent) avant la sortie

#### Gestion des échecs de Cervagème pendant l'hospitalisation initiale

- Expulsion le plus souvent dans les 4 heures
- En l'absence d'expulsion et col fermé à 4h : AVIS MEDICAL
- Ventre hyperalgique sans expulsion : AVIS MEDICAL
  - Surveillance en hospitalisation la nuit
  - Aspiration le lendemain
- Echec : aucune douleur ni hémorragie à 17h : AVIS MEDICAL
  - retour à domicile
  - Consultation avec échographie si pas d'expulsion dans les 48 heures

**AUTEUR : Nom : VITRANT**

**Prénom : Elise**

**Date de soutenance : 18/09/2020**

**Titre de la thèse : Evaluation du succès de l'IVG médicamenteuse par la détermination d'un seuil d'hCG plasmatique de contrôle.**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : Gynécologie Médicale**

**DES + spécialité : DES de Gynécologie Médicale**

**Mots-clés : orthogénie - IVG médicamenteuse – efficacité – hCG sérique**

**Résumé : Contexte :** En France, le contrôle de l'efficacité de l'IVG médicamenteuse est recommandé 2 à 3 semaines après la procédure. Or, il n'existe pas de consensus clair sur les modalités de ce contrôle.

**Objectifs :** L'objectif principal est d'identifier un seuil d'hCG plasmatique de contrôle pour les IVG médicamenteuses  $\leq 63$  JA, en dessous duquel le succès peut être confirmé sans avoir recours à l'échographie pelvienne. Les objectifs secondaires sont la recherche de facteurs de risques d'échec d'IVG médicamenteuse ainsi que l'étude de l'efficacité des différentes options thérapeutiques en cas de rétention utérine persistante.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée aux CH de Lens, Calais et Arras, sur une période de 14 mois. Le taux d'hCG sérique, dosé entre le 15<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour suivant l'IVG, était comparé aux résultats de l'échographie pelvienne réalisée lors de la visite de contrôle. L'échec était défini par l'absence d'une vacuité utérine stricte  $\leq 15$ mm d'épaisseur endométriale à l'échographie. Les facteurs de risques d'échecs ont été recherchés en comparant les groupes « échec » et « succès ». Enfin, l'efficacité de l'abstention thérapeutique et celle du traitement médicamenteux par misoprostol pour la prise en charge de la rétention utérine ont été comparées.

**Résultats :** Au total, sur les 624 femmes incluses, le taux d'échec est de 22,3 % dont 19,2 % de rétentions, 1,9 % de grossesses arrêtées et 1,1 % de grossesses évolutives. A travers une courbe ROC, la valeur seuil d'hCG retrouvée permettant d'exclure l'échec à 95% (VPN à 95%) est de 253 UI/L, avec une Aire sous la courbe de 0,9202, une sensibilité de 84,17 %, une spécificité de 85,95 % et une VPP de 63 %. Par ailleurs, 3 facteurs de risque d'échec ont été identifiés de façon significative : la persistance de métrorragies (OR 3,02 ; IC95% = 1,64-5,57), la gestité (OR 1,35 ; IC95% = 1,14-1,59) et l'âge gestationnel (OR 1,43 ; IC95% = 1,08-1,9). Enfin, un simple contrôle après les règles semble plus efficace que l'administration d'une seconde cure de misoprostol pour la prise en charge de la rétention utérine (OR 5,96 ; IC95% = 1,42-25,06).

**Conclusion :** Un taux d'hCG sérique  $\leq 253$  UI/L est suffisant en 1<sup>ère</sup> intention pour affirmer l'efficacité de l'IVG médicamenteuse. Toutefois la VPP n'étant que de 63%, la réalisation d'une échographie pelvienne complémentaire reste indiquée pour toute valeur d'hCG supérieure à ce seuil.

**Composition du Jury :**

**Présidente : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Damien SUBTIL  
Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN**

**Directrice de thèse : Madame le Docteur Anne-Laure ROLLAND**