



HAL
open science

Recommandations discordantes entre HAS et CNGOF ; le point avec 200 IVG médicamenteuses tardives, réalisées hors AMM

H. Bréard, T. Pressat Laffouilhère, S. Braund, O. Duhamel, A.
Réal-Lhommet, E. Machevin

► To cite this version:

H. Bréard, T. Pressat Laffouilhère, S. Braund, O. Duhamel, A. Réal-Lhommet, et al.. Recommandations discordantes entre HAS et CNGOF ; le point avec 200 IVG médicamenteuses tardives, réalisées hors AMM. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2019, 47, pp.854 - 859. 10.1016/j.gofs.2019.10.005 . hal-03489302

HAL Id: hal-03489302

<https://hal.science/hal-03489302v1>

Submitted on 21 Jul 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Recommandations discordantes entre HAS et CNGOF ; le point avec 200 IVG médicamenteuses tardives, réalisées hors AMM.

Conflicting recommendations between The French national authority for health (HAS) and clinical practice guidelines (CNGOF) ; focus on 200 late medical abortions, conducted outside marketing authorizations.

Titre court : Etude sur 200 IVG médicamenteuses tardives.

Short title : Study about 200 late medical abortion.

Hélène Bréard^{1,*}, Thibault Laffouihère³, Sophia Braund¹, Orianne Duhamel¹, Audrey Réal-Lhommet¹, Elise Machevin²

* Auteur correspondant

^{1,*} CHU de Rouen-Normandie

Service de gynécologie Obstétrique

37 Boulevard Gambetta,

76000 Rouen

breardhelene@yahoo.fr

² Centre Hospitalier Eure-Seine - Hôpital d'Evreux

Service de gynécologie Obstétrique

Rue Léon Schwartzberg,

27015 Évreux

elise.machevin@ch-eureseine.fr

³ CHU de Rouen-Normandie

Service de Santé publique

37 Boulevard Gambetta,

76000 Rouen

Recommandations discordantes entre HAS et CNGOF ; le point avec 200 IVG médicamenteuses tardives, réalisées hors AMM.

1. INTRODUCTION

En 2016, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) mettait à jour ses recommandations pour la pratique clinique au sujet de la prise en charge des interruptions volontaires de grossesse (IVG). Concernant les IVG médicamenteuses, la limite usuelle de 9 semaines d'aménorrhée (SA) au-delà de laquelle la technique chirurgicale était réalisée est repoussée à 14 SA. En effet, elles préconisent « qu'entre 9 et 14 SA, les méthodes instrumentale et médicamenteuse devraient pouvoir être proposées »[1]. Ces recommandations pour la pratique clinique s'appuient sur différentes études qui valident la sécurité des patientes [2].

Or en 2019, ce changement radical dans l'orientation des nouvelles pratiques cliniques divise encore les gynécologues obstétriciens français, et la Normandie ne fait pas exception à ce clivage. Sur les 14 maternités que compte la Haute-Normandie, seules 3 proposent à leurs patientes la possibilité d'une IVG médicamenteuse à plus de 9 SA.

De plus, la Haute Autorité de Santé (HAS) participe à semer le doute chez les praticiens. En effet, les dernières recommandations, mises à jour en juin 2018, n'autorisent l'IVG médicamenteuse que jusqu'à 9 SA [3]. Il n'existe donc, en France, aucune molécule n'ayant l'AMM pour les IVG tardives.

Enfin, le retrait du marché le 1^{er} mars 2018, du Cytotec® a continué à ébranler la profession. Nous sommes en effet passés du Cytotec®, très largement répandu du fait de son moindre coût, mais n'ayant aucune indication gynécologique, aux MisoOne® et Gymiso®. Or l'AMM délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour ces nouveaux médicaments contenant du misoprostol n'est valable pour les IVG médicamenteuses dont le terme est inférieur à 7 SA. Seul le géméprost (Cervageme®) est autorisé jusqu'à 9 SA pour les IVG médicamenteuses.

La profession des gynécologues obstétriciens se trouve donc face à une contradiction majeure : le CNGOF préconise depuis 2016 l'utilisation de misoprostol pour les IVG médicamenteuses tardives, dont l'AMM, actualisée en 2018 par l'ANSM, s'arrête à 7 SA.

C'est pourquoi, au Centre Hospitalier Eure-Seine-Hôpital d'Evreux, après avoir mis en place les recommandations du CNGOF dès mars 2017, et après avoir opté pour le MisoOne® à la place du Cytotec®, nous avons décidé d'étudier rétrospectivement tous nos dossiers d'IVG médicamenteuses entre 9 et 14 SA.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer l'efficacité du misoprostol dans les IVG médicamenteuses entre 9 et 14 semaines d'aménorrhée. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la sécurité, la tolérance et la faisabilité des IVG médicamenteuses tardives. et de comparer le taux d'échec en fonction du terme de l'IVG.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1 Patientes

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur toutes les IVG médicamenteuses tardives réalisées entre mars 2017 et janvier 2019 au Centre Hospitalier Eure-Seine-Hôpital d'Evreux. Les données étaient collectées à partir du dossier médical informatisé des patientes.

Les deux critères d'inclusion principaux étaient le terme et la méthode : il devait donc s'agir d'une grossesse évolutive, qu'elle soit simple ou multiple, entre 9 et 14 SA, pour laquelle la patiente avait formulé une demande d'IVG médicamenteuse. Aucun critère d'exclusion n'a été retenu.

Les caractéristiques des patientes relevées dans les dossiers étaient l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la gestité et la parité (enfants nés vivants et mort-nés, accouchements par voie basse et césariennes, IVG médicamenteuses et chirurgicales, fausses couches spontanées et ayant nécessité un traitement médicamenteux ou chirurgical, grossesses extra-utérines, interruptions médicales de grossesse (IMG)), le terme de la grossesse au moment de la prise de **mifépristone**, et son caractère simple ou multiple.

2.2 Protocole d'IVG médicamenteuse entre 9 et 14 SA

Le déroulement d'une IVG médicamenteuse entre 9 et 14 SA au Centre Hospitalier Eure-Seine-Hôpital d'Evreux se déroule comme suit.

La patiente est reçue en rendez-vous pour la première fois par un médecin **sénior** ou un interne. La grossesse est systématiquement confirmée et datée par une échographie. Au terme de cette première consultation, des explications sont données à la patiente au sujet de l'IVG et des deux techniques possibles. La patiente choisit, selon son désir, la technique pour laquelle elle préfère opter. Dans ce cadre particulier qui est celui des IVG médicamenteuses à plus de 9 SA, une consultation d'anesthésie est réalisée.

Une deuxième consultation est programmée dans les délais souhaités par la patiente et selon le terme limitant la faisabilité de l'IVG. Elle est réalisée par un médecin **sénior**, un interne ou une sage-femme. Elle consiste en la confirmation par la patiente de sa demande d'IVG et la prise d'un comprimé de **mifépristone** de 200mg par voie orale, en présence du médecin. Un dosage des **HCG plasmatiques** est également pratiqué le jour de cette consultation (J0). La patiente remet alors la fiche d'information signée, la confirmation écrite de la décision ainsi que le formulaire de consentement.

L'hospitalisation dans le service de gynécologie se fait à 48 heures de la prise de **mifépristone**. Elle est théoriquement ambulatoire, avec une entrée en début de matinée et une sortie au moins 1 heure après l'expulsion.

Les traitements symptomatiques prescrits de manière systématique comprennent des antalgiques (paracétamol, ibuprofène, tramadol) et un antiémétique (**métoclopramide**). L'injection de sérum anti-D est réalisée si le Rhésus est négatif.

Pour les IVG de terme compris entre 9 et 11 SA + 6 jours, le protocole indique la prise initiale d'une dose de misoprostol de 800 µg par voie jugale, donnés par l'**infirmière**, puis de 400 µg de misoprostol toutes les 3 heures par voie jugale jusqu'à expulsion, avec un maximum de 5 prises supplémentaires.

Pour les IVG de terme supérieur à 12 SA, le protocole indique la prise initiale d'une dose de misoprostol de 800 µg par voie vaginale, mis en place par l'interne, puis de 400 µg de misoprostol toutes les 3 heures par voie jugale jusqu'à expulsion, avec un maximum de 5 prises supplémentaires.

La voie jugale consiste en la prise du comprimé entre la joue et la gencive. Au bout de 30 minutes, la patiente avale les restes de comprimés.

En cas de doute sur l'expulsion, une échographie est réalisée par l'interne du service.

La sortie est autorisée minimum 1 heure après l'expulsion. En cas d'échec de l'IVG, d'expulsion tardive ou de complication, la patiente est gardée en hospitalisation conventionnelle pour la nuit. Pour les patientes entre 12 et 14 SA, la sortie n'est pas autorisée tant que l'expulsion n'est pas certaine. Une aspiration est donc réalisée systématiquement le lendemain si l'échec est confirmé.

Une visite post-IVG pour confirmer le succès ou l'échec de l'avortement est réalisée entre 14 et 21 jours après la prise de mifépristone, par un médecin sénior, un interne ou une sage-femme. L'IVG est considérée comme étant un succès si le taux de HCG plasmatique dosé à J15 a diminué de plus de 80% par rapport au taux initial, dosé le jour de la première consultation (J0). Une échographie de contrôle n'est alors en théorie pas réalisée, selon les recommandations de Wylomanski de 2016 [4].

En cas de mauvaise décroissance ou si la patiente est symptomatique, un contrôle échographique est réalisé. En cas de rétention ovulaire, une aspiration endo-utérine est programmée au bloc opératoire dans un délai court. En cas de rétention trophoblastique chez une patiente asymptomatique, une échographie est réalisée après les prochaines menstruations.

Dans le cadre de cette étude rétrospective, les éléments suivants étaient recueillis dans les dossiers : la durée d'hospitalisation, le nombre de prises supplémentaires de misoprostol, la présence d'un doute sur l'expulsion, la réalisation d'une échographie par l'interne, la prise de paracétamol, ibuprofène, tramadol et métoclopramide, la réalisation ou non d'une aspiration, (le jour de l'hospitalisation ou différée et son motif : échec, hémorragie, rétention), le nombre de points d'hémoglobine perdus en cas de complication hémorragique, la nécessité de transfusion ou de réalisation de cure de venofer, la présence à la visite de contrôle, la décroissance des HCG plasmatiques supérieure à 80% signant le succès de la technique, la réalisation ou non d'une échographie et son résultat, la présence d'une complication à type d'endométrite et la consultation éventuelle aux urgences gynécologiques.

Deux groupes d'étude ont été réalisés : le groupe A, des IVG médicamenteuses entre 9 et 11 SA + 6 jours versus le groupe B, des IVG médicamenteuses à plus de 12 SA.

Une forte proportion de patientes ne vient pas à la visite de contrôle post IVG. Il a donc été décidé de classer l'IVG comme succès :

- si l'expulsion avait été affirmée par l'infirmière du service
- ou si une échographie avait mis en évidence une vacuité utérine le jour de l'hospitalisation
- ou si les BHCG avaient chuté de plus de 80% lors de la visite post-IVG 15 jours plus tard

Nous avons considéré qu'à partir de 9 SA, la taille de l'œuf est suffisamment importante pour être reconnue sans doute par un personnel soignant entraîné. C'est pourquoi nous avons classé comme succès les expulsions constatées par l'infirmière du service.

Le critère de jugement principal était le taux d'échec des IVG médicamenteuses entre 9 et 14 SA et était donc défini par :

- Soit un taux de BHCG ayant chuté de moins de 80% lors de la visite de contrôle
- Soit une échographie ne mettant pas en évidence une vacuité utérine le jour de la visite de contrôle
- Soit une aspiration endo-utérine (en urgence ou différée, quel que soit le motif)

En l'absence d'un des trois critères de succès et sans la notion connue d'aspiration endo-utérine ou de grossesse évolutive, la patiente était classée en perdue de vue.

Les critères de jugement secondaires étaient l'estimation du nombre d'absentes à la visite post-IVG, du nombre moyen de prises supplémentaires de misoprostol, de la consommation de traitement symptomatique, le type de complications et de la durée d'hospitalisation dans la population totale. Puis, le taux d'échec entre les groupes A et B ainsi que des différents paramètres précités étaient comparés entre les 2 groupes.

2.3 Analyses statistiques

Les variables quantitatives et qualitatives ont été décrites avec la moyenne et l'écart type, et les pourcentages respectivement. Les intervalles de confiance à 95% des pourcentages ont été calculés avec la méthode de Wilson. Le taux d'échec était estimé aux alentours de 5-8%. Pour avoir une précision suffisante de plus ou moins 5%, il a fallu recruter 200 patientes.

Les comparaisons entre les groupes sont réalisées avec des tests T de Student ou Khi^2 (ou test exact de Fisher).

Les risques relatifs sont calculés grâce à un modèle de régression log-binomial.

Il n'y a pas de correction du risque alpha dû à la multiplicité des tests.

En cas de donnée manquante sur le statut succès /échec, une analyse sans les perdus de vue sera réalisée. Dans un second temps, une analyse de sensibilité sera ajoutée en considérant que les perdues de vue sont des succès.

2.4 Considérations éthiques

Cette étude a été validée par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Eure-Seine-Hôpital d'Evreux-Vernon.

3. RESULTATS

3.1 Effectifs

Deux cents patientes ont bénéficié d'une IVG médicamenteuse entre 9 et 14 SA entre mars 2017 et janvier 2019, et ont donc été incluses.

Cent soixante (80%) patientes ont bénéficié d'une IVG médicamenteuse entre 9 et 11 SA + 6 jours. Quarante (20%) patientes ont bénéficié d'une IVG médicamenteuse entre 12 et 14 SA. Le terme moyen était de 10.5 SA (1.3).

Sur les 200 patientes, les données liées à la prise de misoprostol et de traitement symptomatique n'ont pas été retrouvées pour 14 d'entre elles. Les chiffres rapportés dans les tableaux quant à la prise de misoprostol et du traitement symptomatique sont donc pour les 186 patientes dont les dossiers étaient complets.

Sur la période concernée, 1088 IVG au total ont été réalisées au Centre Hospitalier Eure-Seine-Hôpital d'Evreux. 1081 ont été réalisées par méthode médicamenteuse, dont 200 entre 9 et 14 SA, dont nous avons étudié les dossiers. Six patientes ont bénéficié d'une IVG chirurgicale à plus de 9 SA sur la même période.

3.2 Caractéristiques des patientes

L'âge moyen des patientes incluses était de 26.9 ans (7.2). La gestité moyenne était de 3.2 grossesses (2) et la parité moyenne de 1.2 enfant (1.4). Le nombre moyen d'IVG (IVG actuelle comprise) est de 1.6 (0.9). Le nombre moyen de fausses couches spontanées était de 0.3 (0.7). Le reste des caractéristiques des patientes est présenté dans le tableau 1.

3.3 Taux d'échec, taux de succès et pertues de vue

Sur les 200 patientes, 14 patientes ont été perdues de vue, soit 7%. Les patientes perdues de vue étaient des patientes dont l'expulsion n'avait pas été constatée lors de l'hospitalisation, mais qui n'avaient pas bénéficié d'aspiration endo-utérine, et qui ne s'étaient pas présentées à la visite de contrôle. (Figure 1)

Sur les 186 patientes restantes:

- 19 patientes ont eu une aspiration endo-utérine, soit un taux d'échec de 10.2%, IC95% [6,4 ; 15,7].
- 167 patientes ont eu une IVG réussie, soit un taux de succès de 89.8%, IC95% [84.2; 93.6]

Parmi les 167 succès :

- 46 ont été diagnostiquées (uniquement) le jour de l'hospitalisation ; soit par échographie, soit à l'œil nu par l'infirmière,
- 77 ont été diagnostiquées le jour de l'hospitalisation et confirmées par une décroissance correcte des HCG plasmatiques le jour de la visite post-IVG,
- 44 ont été diagnostiquées uniquement à la visite post-IVG sur la décroissance correcte des HCG plasmatiques (Figure 1).

Dans le groupe A, le taux de succès est de 91.1% (133), le taux d'échec de 8.9% (13) et le taux de perdus de vue de 8.8% (14). Dans le groupe B, le taux de succès est de 85% (34), le taux d'échec de 15% (6) et le nombre de perdus de vue est nul.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les groupes A et B au niveau des taux de succès que ce soit en excluant les perdus de vue ($p=0.25$) ou en les considérant comme des succès ($p=0,22$). (Tableau 2)

3.4 Nombre de patientes absentes à la consultation post-IVG

Le nombre de patientes n'ayant pas assisté à la consultation post-IVG est de 71, soit 35.5%.

Parmi ces 71 patientes :

- 11 avaient bénéficié d'une aspiration endo-utérine le jour de l'hospitalisation pour hémorragie ou le lendemain pour échec.
- 46 avaient expulsé le jour de l'hospitalisation (confirmation à l'œil nu ou à l'échographie)
- 14 n'avaient pas expulsé le jour de l'hospitalisation. Il s'agit donc des 14 patientes perdues de vue

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes A et B en termes de patientes absentes à la visite de contrôle (Tableau 4). Dans le groupe A, 36.3% n'ont pas assisté à la visite post-IVG, soit 58 patientes. Dans le groupe B, 32,5% n'ont pas assisté à la visite post-IVG, soit 13 patientes. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes ($p=0,66$)

3.5 Consommation moyenne de misoprostol

Le nombre moyen de prises supplémentaires de misoprostol est de 1,1 (1.1) (n=186). La dose moyenne de misoprostol reçue est donc de 1234 μ g (441). Le reste du détail de la consommation de misoprostol est présenté dans le tableau 2. 61 (32,9%) patientes n'ont pas reçu de dose supplémentaire, 78 (41,9%) ont reçu une dose supplémentaire, 25 (13,4%) ont reçu 2 doses supplémentaires et 22 (11,8%) ont reçu 3 doses supplémentaires ou plus. (Tableau 3) Le nombre moyen de prise supplémentaires de misoprostol est de 1,1 dans le groupe A et de 1,2 dans le groupe B ($p=0,28$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes A et B en termes de consommation de misoprostol (Tableau 4).

Dans le groupe A, 48 (32%) patientes n'ont pas reçu de dose supplémentaire, 67 (44,7%) ont reçu une dose supplémentaire, 20 (13,3%) ont reçu 2 doses supplémentaires et 15 (10%) ont reçu 3 doses supplémentaires ou plus. Dans le groupe B, 13 (36,1%) patientes n'ont pas reçu de dose supplémentaire, 11 (30,6%) ont reçu une dose supplémentaire, 5 (13,9%) ont reçu 2 doses supplémentaires et 7 (19,4%) ont reçu 3 doses supplémentaires ou plus. (Tableau 4)

3.6 Consommation d'antalgiques et antiémétiques

Dans la population totale, 142 (76,3%) patientes ont reçu du paracétamol, 141 (75,8%) ont reçu de l'ibuprofène, 50 (26,9%) ont reçu du tramadol et 41 (22%) ont reçu du métoclopramide. (Tableau 2)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes A et B en termes de consommation d'antalgique et antiémétique (Tableau 4).

Dans le groupe A, 115 (76.7%) patientes ont reçu du paracétamol versus 27 (75%) patientes dans le groupe B ($p=0,68$), 115 (76.7%) ont reçu de l'ibuprofène versus 26 (72.2%) dans le groupe B ($p=0,44$). Dans le groupe A, 39 (26%) ont reçu du tramadol versus 11 (30.6%) dans le groupe B ($p=0,63$), 32 (21.3%) ont reçu du métoclopramide versus 9 (25%) dans le groupe B ($p=0,68$). (Tableau 4)

3.7 Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation moyenne est de 12.2 heures, avec un taux d'hospitalisation en ambulatoire (sortie le jour de l'hospitalisation) de 84%. (Tableau 2)

La durée moyenne d'hospitalisation est de 11,4 heures dans le groupe A versus 15,1 heures dans le groupe B ($p=0,012$), soit une différence statistiquement significative. (Tableau 4) Chez les patientes ayant bénéficié d'une aspiration endo-utérine, la durée d'hospitalisation moyenne est de 25,5 heures.

3.8 Étiologies des aspirations endo-utérine :

Cinq patientes ont eu une aspiration endo-utérine en urgence pour hémorragie le jour de l'hospitalisation. Deux patientes ont eu une aspiration endo-utérine en urgence pour hémorragie à distance de l'hospitalisation, diagnostiquée lors d'une consultation aux urgences.

Neuf patientes ont bénéficié d'une aspiration endo-utérine différée à un jour de la prise de misoprostol pour échec.

Et enfin 3 d'entre elles ont subi une aspiration endo-utérines pour rétention, diagnostiquée lors de la visite de contrôle (2) ou lors d'une consultation aux urgences (1). (Tableau 3)

3.9 Complications

Hémorragiques

Sept patientes ont bénéficié d'une aspiration endo-utérine pour hémorragie, le taux moyen de perte de points d'hémoglobine était de 2,9 points, avec une perte maximale de 7,3 points d'hémoglobine chez l'une d'entre elles et minimale de 0,4 point d'hémoglobine.

Deux patientes ont été transfusées (2 et 3 culots globulaires). Celle ayant perdu 7,3 points d'hémoglobine (taux pré transfusion à 6,2g/dl) a reçu 3 culots globulaires et celle ayant perdu 4,4 points d'hémoglobine (taux pré transfusion à 6,6g/dl) a reçu 2 culots globulaires.

Une patiente a bénéficié d'une cure de venofer. son taux d'hémoglobine ayant chuté de 4,2 points (avec taux pré venofer à 8,4) (Tableau 3)

Infectieuses

Trois patientes ont vu leur IVG se compliquer d'une endométrite et ont bénéficié d'un traitement antibiotique :

- une ayant bénéficié d'une aspiration pour rétention avec hémorragie (consultation aux urgences)
- deux ayant eu une simple rétention minime, mais n'ayant pas bénéficié d'aspiration au décours (une ayant consulté aux urgences et l'autre lors de la visite de contrôle) (Tableau 3)

4. DISCUSSION

Les résultats de cette étude rétrospective retrouvent un taux d'échec acceptable de 10.2%, qui semble néanmoins un peu élevé par rapport aux résultats de la littérature. En effet, les différentes

études ayant rapporté leur taux d'échec d'IVG médicamenteuse spécifiquement entre 9 et 14 SA retrouvent plutôt des taux compris entre 4,2 et 7,6 % pour des populations entre 105 et 1076 patientes [5–8]. En effet, Hamoda [5], dans son étude rétrospective, trouve un taux d'échec de 4.2% (45) sur les 1076 patientes de son étude bénéficiant d'une IVG médicamenteuse. Ashok [6], dans sa première série prospective, mets en évidence un taux d'échec de 5% (6) sur les 120 IVG médicamenteuses incluses. Dans sa seconde étude prospective, partiellement randomisée, et publiée en 2002 [7], il retrouve un taux d'échec de 5.4% (11) sur les 203 patientes incluses. Enfin, l'étude française prospective de Largeaud [8], rapporte un taux d'échec de 7.4% sur les 105 patientes incluses. De même, l'HAS, dans ses recommandations pour les IVG médicamenteuses avant 9 SA, rapporte des taux d'expulsion complète sans nécessité de procédure chirurgicale compris entre 92 à 96%. [3]

Seule une étude, celle de Garbin et al. [9], retrouve un taux d'échec supérieur à celui de cette étude pour les termes entre 9 et 14 SA : 15,4% avec 126 patientes dont 35 perdues de vue.

Ces résultats variables, illustrent donc bien l'importance du nombre de sujet nécessaires sur leur validité. En effet, notre étude manque de puissance du fait de son faible effectif ainsi que de son caractère rétrospectif. Le taux d'échec obtenu n'illustre donc certainement pas fidèlement l'efficacité réelle de la technique d'IVG médicamenteuse entre 9 et 14 SA.

De plus, 2 patientes ont été considérées comme un échec et ont bénéficié d'une aspiration pour une rétention mise en évidence à l'échographie lors de la visite post-IVG, pourtant non recommandée dans le protocole du service. Or les recommandations au sujet de la place de l'échographie dans la pratique de l'IVG [4] précisent bien que « l'étude de l'épaisseur de l'endomètre n'a pas de place dans l'évaluation de l'indication d'une reprise instrumentale (accord professionnel) ». Cette échographie ne doit avoir que pour seul objectif de rechercher la présence d'un sac gestationnel. L'échographie pour la validation du succès de l'IVG est donc un facteur de risque d'aspiration, qui aurait peut-être pu être évitée dans le cas des deux patientes de l'étude. Le taux d'échec de 10.2% a ainsi pu être artificiellement augmenté.

Pour les termes supérieurs à 9SA, il est précisé dans le protocole du service de s'assurer de l'expulsion avant la sortie d'hospitalisation par la visualisation du sac à l'œil nu ou par une échographie en cas de doute. Dans cette population, nous avons donc considéré comme étant des succès les patientes dont l'expulsion avait été constatée par l'infirmière du service ou par échographie, même si les patientes ne s'étaient pas présentées à la visite post-IVG. En effet, la taille de l'œuf est suffisamment volumineuse pour être bien visualisée par un personnel soignant entraîné. De plus, en cas d'échec, il n'y a pas d'autres services de gynécologie ni de maternité dans un rayon de 45 km en dehors du centre Hospitalier de Vernon pour qui les dossiers sont communs avec le centre d'Évreux, du fait d'une fusion des deux hôpitaux. La probabilité d'un échec méconnu est minime dans cette population.

En comparant les deux groupes, il semblerait que le taux d'échec soit plus faible dans le groupe A (IVG entre 9 et 11 SA + 6 jours) par rapport au groupe B (IVG entre 12 et 14 SA) (8,1% versus 15%). Ceci laisse penser que le taux de succès est plus faible pour les termes les plus élevés. Ces résultats ne sont pas significatifs faute de puissance. Ces données avaient déjà été retrouvées lors de l'état des lieux de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie obstétrique en 2014. [10] Ces IVG tardives contribuent donc à augmenter le taux d'échec de notre étude.

Par ailleurs, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a émis des recommandations sur la sécurité des avortements entre 9 et 14 SA. Elle préconise, en association à la mifépristone, que la dose initiale de misoprostol doit être de 800 µg, suivie de maximum 4 prises supplémentaires de 400µg de misoprostol, soit une dose totale maximale de 2400µg. [11] Or le nombre moyen de prises supplémentaires de misoprostol est de 1,1 dans notre étude. En sachant que dans notre protocole, la dose initiale de misoprostol est de 800 µg, et que chaque prise supplémentaire correspond à une dose de 400µg, la dose moyenne par patiente est donc d'environ 1234 µg (441). Les doses moyennes de misoprostol délivrées à nos patientes respectent donc les doses conseillées par l'OMS. Les études qui obtiennent un taux d'efficacité entre 4,2 et 5,4% ont quant à elles des doses moyennes de misoprostol plus élevée ; comprises entre 1600 et 1720µg [5–8]. On pourrait donc imaginer que l'on puisse augmenter notre efficacité en prolongeant la prise en charge avec des doses plus élevées de misoprostol.

Le principal élément pour juger de la sécurité des IVG médicamenteuses est très certainement le taux d'aspiration endo-utérine en urgence pour hémorragie. Dans notre étude, nous rapportons un taux d'aspiration endo-utérine en urgence pour hémorragie de 3,5%, alors que d'autres études retrouvent un taux de 0,54% [5] et 1,9% [8]. Nous sommes cependant dans les limites tolérées par l'HAS dans ses recommandations pour les IVG médicamenteuses de terme inférieur à 9 SA. En effet, elle considère comme recevables des études ayant des taux jusqu'à 5 % de curetages hémostatiques pour saignements utérins abondants.

Il est également à noter que toutes nos patientes ont reçu des doses de misoprostol supérieures à 400 µg, et qu'aucune d'entre elle n'a souffert d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde ; risque évoqué par l'HAS. Cependant, le faible nombre de patientes (200) ne permet évidemment pas de conclure réellement à l'absence de ce risque, même si on peut l'estimer inférieur à 2%.

La durée moyenne d'hospitalisation est significativement plus élevée dans le groupe B par rapport à celle dans le groupe A (15,1 heures versus 11,4 heures). Or les patientes du groupe B sont plus à risque de subir une aspiration endo-utérine le jour même ou le lendemain du fait du terme avancé. Donc si on considère que l'aspiration est liée au terme tardif et qu'elle augmente le temps passé à l'hôpital ; alors c'est probablement une variable médiatrice entre le terme tardif et le temps passé à l'hôpital.

Enfin, un des éléments clé des recommandations du CNGOF de 2016 est le choix de la patiente. En effet, « l'acceptabilité de la méthode et la satisfaction des femmes semblent plus grandes lorsque celles-ci sont en mesure de choisir la méthode d'IVG (grade B). D'un point de vue psychologique, le choix de la méthode devrait être offert aux femmes quel que soit l'âge gestationnel ». [1] L'essentiel est donc, après avoir étudié l'efficacité et la tolérance des IVG médicamenteuses tardives, de s'intéresser au vécu des patientes. Une étude multicentrique, l'étude NISS (Normand'IVG Satisfaction Study), est menée actuellement en Haute-Normandie. Elle s'intéresse tout particulièrement à l'aspect psychologique de l'IVG sur une grande population d'IVG hospitalières. Les résultats de cette étude seront donc intéressants à étudier, et notamment pour la technique médicamenteuse à un terme supérieur à 9 SA.

Malgré des recommandations claires, une littérature abondante sur l'efficacité et la tolérance du misoprostol pour les IVG médicamenteuses tardives, les prescriptions des gynécologues obstétriciens restent hors AMM. Ce qui, du reste, est étonnant, car il existe des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) émises par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

pour des indications qui semblent « encadrer » les IVG médicamenteuses entre 9 et 14 SA. En effet, ces recommandations concernent, d'une part, les fausses couches précoces avant 14 SA (grossesses arrêtées)[12], et d'autre part, les interruptions médicales de grossesse (IMG) et les cas de mort fœtale in utero (MFIU) au-delà de 14 SA en association à la mifépristone. [13]

Pour les fausses couches précoces avant 14 SA (grossesses arrêtées), elles autorisent une dose maximale de 2400 µg par 48 heures (dose initiale de 400µg, à renouveler toutes les 3 heures si nécessaire). Pour les interruptions médicales de grossesses (IMG) et des cas de morts fœtales *in utero* (MFIU) au-delà de 14 SA en association à la mifépristone, elles autorisent des posologies identiques.

Un élargissement de ces recommandations temporaires d'utilisation semble nécessaire pour les IVG médicamenteuses tardives.

5. CONCLUSION

Le taux d'échec des IVG médicamenteuses tardives rapporté dans notre étude est de 10.2%. Il est un taux faible même si un peu élevé par rapport aux chiffres observés dans la littérature. Cependant, notre étude n'a pas rapporté d'élément de mauvaise tolérance du misoprostol dans l'indication des IVG médicamenteuses entre 9 et 14 SA.

La multiplication des études plus puissantes et prospectives devrait ainsi être favorisée afin de convaincre l'ANSM d'élargir l'AMM du misoprostol. L'HAS pourrait alors modifier ses recommandations discordantes avec celles du CNGOF. Et les gynécologues obstétriciens pourraient enfin prescrire, dans le cadre d'une AMM, du misoprostol pour les IVG tardives.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Vayssière C, Gaudineau A, Attali L, Bettahar K, Eyraud S, Faucher P, et al. L'interruption volontaire de grossesse : recommandations pour la pratique clinique — Texte des recommandations (texte court). Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. déc 2016;45(10):1596-603.
2. Bettahar K, Pinton A, Boisramé T, Cavillon V, Wylomanski S, Nisand I, et al. Interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. déc 2016;45(10):1490-514.
3. cteval351_fiche_bum_ivg_medicamenteuse.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/cteval351_fiche_bum_ivg_medicamenteuse.pdf
4. Wylomanski S, Winer N. Quelle place pour l'échographie dans la pratique de l'IVG ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. déc 2016;45(10):1477-89.

5. Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. Medical abortion at 9–13 weeks' gestation: a review of 1076 consecutive cases. *Contraception*. mai 2005;71(5):327-32.
6. Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Termination of pregnancy at 9–13 weeks' amenorrhoea with mifepristone and misoprostol. *The Lancet*. août 1998;352(9127):542-3.
7. Ashok PW. A randomized comparison of medical abortion and surgical vacuum aspiration at 10-13 weeks gestation. *Human Reproduction*. 1 janv 2002;17(1):92-8.
8. Largeaud M, El Guindi W, Perotti F, Montoya Y, Carles G, Seve B. L'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse de 9 à 14 semaines d'aménorrhée. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. avr 2004;33(2):119-24.
9. Garbin O, Vayssiere C, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Consistency of medical abortion efficacy from 5 through 14 weeks' gestation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. nov 2006;129(1):36-40.
10. Marret H, Simon E, Beucher G, Dreyfus M, Gaudineau A, Vayssière C, et al. État des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF (texte court). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. févr 2014;43(2):107-13.
11. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. *Reproductive Health Matters*. janv 2012;20(39):205-7.

Tableau 1 - Caractéristiques des patientes	
	Population totale
Age (années) (n=200)	
Moyen	26,9 (7.2)
< 18 ans	14 (7%)
IMC (kg/m2) (n=191)	
≤18,5	17 (8.9%)
[18,5 ;25[89 (46.6%)
[25 ;30[54 (28.3%)
≥30	31 (16,2%)
Gestité et Parité (n=200)	
Gestité moyenne	3.2 (2)
Parité moyenne	1.2 (1.4)
Aucun antécédent de grossesse/1 ^{ère} grossesse	48 (24%)
Nombre d'enfants	
Aucun	83 (41.5%)
1 enfant	47 (23.5%)
2 enfants	39 (19.5%)
≥ 3 enfants	31 (15.5%)
Antécédent d'IVG (n=200)	
Nombre moyen d'IVG	1.6 (0.9)
Aucun antécédent d'IVG/1 ^{ère} IVG	112 (56%)
Au moins 1 antécédent d'IVG	88 (44%)
Au moins 1 antécédent d'IVG médicamenteuse	64 (32%)
Au moins 1 antécédent d'IVG chirurgicale	39 (19.5%)
Antécédent de FCS (n=200)	
Nombre moyen de FCS	0.3 (0.7)
Au moins une FCS	41 (20.5%)
Antécédent de GEU (n=200)	
Au moins une GEU	1 (0.5%)

Tableau 2 : Efficacité de l'IVG médicamenteuse dans la population totale et les groupes A et B

	Population totale (n= 186)	IC 95%
Succès	167 (89.8%)	[84.2; 93.6]
Echec	19 (10.2%)	[6,4 ; 15,7]

Tableau 2 - Résultats généraux	
	Population totale
Nombre d'aspirations endo-utérines (n=200)	19 (9,5%)
Terme (n=200)	
Terme moyen	10.5 (1.3)
[9 ;12[160 (80%)
[12 ;14[40(20%)
Nombre de patientes absentes à la visite post-IVG (n=200)	71 (35.5%)
Nombre moyen de prises supplémentaires de misoprostol (n=186)	1,1 (1.1)
0	61 (32,9%)
1	78 (41,9%)
2	25 (13,4%)
≥3	22 (11,8%)
Traitement symptomatique : nombre moyen de patientes ayant reçu : (n=186)	
Du paracétamol	142 (76.3%)
De l'ibuprofène	141 (75.8%)
Du tramadol	50 (26.9%)
Du métoprocloramide	41 (22%)
Durée moyenne d'hospitalisation (heures) (n=200)	12.2 (8.28)
Nombre de patientes hospitalisées en ambulatoire (n=200)	168 (84%)

Tableau 3 – Etiologies des aspirations endo-utérines et des complications dans la population totale	
	Population totale (n=200)
Etiologie des aspirations endo-utérines (n=19)	
En urgence le jour de l'hospitalisation (hémorragie)	5 (2,5%)
En urgence à distance (hémorragie)	2 (1%)
Différée pour échec	9 (4,5%)
Différée pour rétention	3 (1,5%)
Complications (n=19)	
Hémorragiques	
Nombre d'aspirations pour hémorragie	7 (3,5%)
Nombre de patientes transfusées	2 (1%)
Nombre de patiente ayant eu du venofer	1 (1%)
Infectieuses	
Nombre d'endométrites	3 (1,5%)

Figure 1

