

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1047

2017 TOU3 1048

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITE MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement par

Chloé BENA et Johanna COHEN-SOLAL AZOULAY

Le Mardi 06 Juin 2017

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR AU COURS DE L'IVG MEDICAMENTEUSE AU PREMIER TRIMESTRE : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

Directrice de thèse : Dr Julie SUBRA

JURY

Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC

Président

Madame le Docteur Julie SUBRA

Directeur

Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC

Assesseur

Madame le Docteur Anne FREYENS

Assesseur

Madame le Docteur Dominique TAVE

Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FRESXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRÉT André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique	P.U. Médecine générale	
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

Professeur Associé de Médecine Générale
POUTRAIN Jean-Christophe

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREUEW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRAD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

Aux membres de notre jury,

A Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC,

Président du Jury

Professeur des Universités

Praticien Ambulatoire de Médecine Générale

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de votre investissement et de votre travail pour la Médecine Générale à Toulouse.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC,

Maître de Conférence Universitaire

Maître de stage Universitaire

Praticien ambulatoire de Médecine Générale

Nous vous sommes reconnaissantes d'avoir accepté de participer à ce jury. Nous espérons que ce travail est à la hauteur de vos attentes.

A Madame le Docteur Anne FREYENS,

Maître de Conférence Associé

Maître de stage Universitaire

Praticien Ambulatoire de Médecine Générale

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Julie SUBRA,

Directrice de thèse

Maître de stage Universitaire

Praticien Ambulatoire de Médecine Générale

Pour la confiance que tu nous as accordé en acceptant de nous accompagner tout au long de ce travail. Nous sommes très reconnaissantes pour ta disponibilité et tous tes conseils avisés.

Pour ton aide et tes précieux encouragements, reçois ici le témoignage de notre profonde estime.

A Madame le Docteur Dominique TAVE,

Maître de stage Universitaire

Praticien Ambulatoire de Médecine Générale

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse en tant qu'experte dans le domaine. Soyez assurée de notre gratitude.

A tous les enseignants du DUMG pour faire de la médecine générale à Toulouse ce qu'elle est.

Remerciements personnels Johanna,

A mes parents, pour m'avoir permis de faire ces belles études dont voici l'aboutissement. Merci pour votre amour, vos encouragements, votre soutien sans faille au cours de ces années. Ma réussite est en grande partie dûe à votre investissement. Merci d'être de si bons parents et maintenant grands-parents. Avec tout mon amour et mon affection.

A mon mari Vadim, bientôt dix ans que le destin t'a placé sur mon chemin. Malgré la distance, la difficulté de nos longues études, nous avons grandi ensemble et franchi les obstacles un à un pour être enfin réunis. Merci d'avoir fait le chemin jusqu'à moi. Merci pour ton aide précieuse lors de cette thèse, ton soutien et ton amour inconditionnel. La famille que nous sommes en train de construire est ma plus belle fierté.

A notre fils Raphaël, notre plus belle réussite à ce jour. Un merveilleux premier cadeau que la vie a bien voulu nous offrir.

A ma grand-mère, qui n'est plus tout à fait celle qu'elle était mais qui reste ma petite mamie chérie.

Aux grands-parents qui ne sont plus là mais qui je crois auraient été drôlement fiers de leur petite-fille.

A mes oncles et tantes, tout particulièrement à **ma tatie Claude et mon tonton Roger** pour leur présence et leur soutien précieux au cours de ces années.

A Marine et Xavier, mes petits cousins, en réalité une sœur et un frère sur lesquels je peux toujours compter. Je vous souhaite une belle réussite professionnelle mais aussi personnelle.

A mes beaux parents, merci pour votre accueil et votre affection.

A mes très chères amies Sophie, Jessica et Audrey, mes sœurs de cœurs, celles qui sont toujours présentes à mes côtés. J'espère vous avoir toujours dans ma vie.

A Justine, mon amie fidèle, celle avec qui j'ai partagé ces longues années d'études, la première année si éprouvante que nous avons réussi ensemble du premier coup, les suivantes plus joyeuses et animées puis le retour au travail et à la préparation de l'ECN. Malgré des choix différents, nous avons su rester des amies.

A Chloé, nous y sommes enfin...Merci d'avoir partagé ce travail avec moi. A toutes ces heures passées ensemble, aux moments de doutes, aux rires, aux grandes discussions (pas toujours dans le thème) qui ont permis l'élaboration de cette thèse. Tu es devenue une véritable amie. Merci à ton **Antoine** pour son aide précieuse dans la mise en page.

A Ligia, comme tu l'as si bien dit « mon coup de cœur de l'internat ». Nous avons partagé nos premiers mois de bébés docteurs dans les couloirs des urgences de Rangueil et nous ne nous sommes plus quittées depuis. Merci pour ton soutien, ta relecture et tes conseils précieux.

A Jeanne-Marie, une amitié tardive mais beaucoup de points communs...

Aux médecins qui m'ont accueilli en stage, m'ont transmis leur savoir, leur savoir-faire et leur amour de la médecine générale : le Pr Marc Vidal, le Pr Stéphane Oustric, le Dr Serge Bismuth, le Dr Benedicte Clairet-Oustric, le Dr Eric Vergnes et le Dr Alain Rivière.

Remerciements personnels Chloé

A **Antoine**, mon amoureux, merci pour ta présence et ton soutien depuis tant d'années dans les épreuves comme dans les bons moments. Grâce à toi rien n'est insurmontable. Le quotidien avec toi est une évidence et si le meilleur est à venir j'ai hâte de continuer le chemin à tes côtés. Merci de rendre ma vie tous les jours plus belle.

A ma **Maman**, merci pour ton amour et ton soutien sans faille. Merci pour ta précieuse relecture. J'espère m'approcher de la personne que tu espérais façonner et je crois que tu peux être fière de tes deux filles Docteurs. C'est grâce à toi que nous sommes qui nous sommes.

A ma **Sœur**, ma Sophie mon exemple, mon repère et mon trésor. Sans toi je n'en serai pas là aujourd'hui. J'espère te rendre fière. Tu le sais mais je te le dis quand même ...

A ma **Mamie**, merci pour ton amour inconditionnel, ton courage et ta dévotion à notre famille sont un exemple pour moi.

A mon **Papy**, j'aurai aimé que tu vois cela j'espère que tu es fier de moi.

A **Emmanuel**, le marin de la famille merci pour ton affection tout au long de ces années.

A mes adorables neveux, **Gaspard et Paul** j'espère être une tante et marraine à la hauteur, vous transmettre de belles valeurs et peut être le goût des longues études (mais faut gagner Roland Garros avant).

A **Cathy et Roland**, pour votre présence auprès de moi depuis toujours.

A mes **beaux parents**, merci Françoise pour votre accueil, votre bonne humeur et votre soutien inconditionnel. Merci Eric de m'avoir fait partager votre passion du métier.

A **Sophie**, pour ton affection depuis longtemps je te souhaite tout le bonheur du monde dans cette nouvelle vie qui se profile.

A **Johanna**, ça s'est fait ! Cette belle amitié s'est transformée en un chouette travail de thèse. Merci pour ces journées de travail (un peu), de cafés (beaucoup), de discussions sur tout et rien. Merci pour ton soutien et ta patience quand il fallait me remotiver. J'espère continuer à partager pleins de jolis moments avec toi mais on laisse tomber Word promis. A **Vadim** et **Raphaël** pour leur soutien chacun à leur façon

A **Marion**, mon amie de toujours, tu sais toute l'affection que je te porte même quand nos chemins respectifs nous ont éloignées, ce n'est que de la géographie. Vous m'avez fait un beau cadeau avec **Gilles** en me permettant d'être la marraine d'**Antoine**, merci.

A **Alexandra**, ma MAPT depuis tellement d'années merci d'avoir toujours été là pour moi même quand les réponses étaient tardives. J'ai hâte de voir la suite de nos aventures. **Mathieu**, merci de la rendre heureuse, vivement 2018 ...

A **Ligia et Clément**, mes amis de P2 et de Saint Genès vous avez bien fait de tordre le nez à mes craintes, le résultat est là et vous formez une bien jolie famille avec nos filleules **Léa et Jeanne**, maintenant vous restez dans la ville rose sinon je me fâche.

A **Guillaume et Céline** qui ont bien contribué à remplir le vase à bouchons. Les soirées et les dimanches toulousains comme on les aime.

A mes amies les greluches bordelaises, **Julia, Astrid, Pauline, Emilie et Léa** je suis très loin d'être exemplaire comme copine mais votre amitié m'est très précieuse et je vous remercie d'être auprès de moi depuis toutes ces années. Hâte de voir la suite de nos aventures.

Aux **copains de bordeaux**, de Saint Genès à la fac, Jibé, Carole et Greg, Badou et Amaïa, Mathilde et JeanBa, Nicolas B, Steack et Pauline, Pierre et La Lavande, merci de continuer à faire vivre ces belles amitiés.

Au rencontres de l'internat,

La **Pam's Family** qui ont rendu ces premiers mois d'interne aussi sympas, je ne suis pas présente à tous les événements mais c'est toujours un plaisir de partager des moments avec vous, Mélodie, Lucie, Marie et Marie, Florence, Maxime, Jonjon, Florent, Pierre et les Benjamins.

Claire avec qui l'on se suit depuis le début et ce même jusqu'à La tour du Crieu.

Edouard, Marion et Guillaume de belles rencontres en cours de route.

Fabien et Julie mes spécialistes adorés merci pour ces 6 mois de trajet endiablés (ou endormi pour un)

A **Toulouse** et les toulousains de souche ou d'adoption qui ont si bien su m'accueillir moi la bordelaise, **Adrien, Baptiste, Jeanne Marie et Yannick**.

A **mes maîtres de stage**, pour m'avoir fait entrer dans votre univers et m'avoir conforté dans mon choix. **Dr Rocher, Dr Guiter, Dr Guintoli, Dr Escourrou, Dr Domergue**, merci pour votre compagnonnage, la transmission de votre savoir qui font de moi le médecin que je suis.

Dr Julie Subra, merci pour les 6 mois au Fossat, pour m'avoir montré qu'on pouvait tout concilier (tu es quand même une wonder-woman) et un immense merci d'avoir encadré ce travail et d'avoir cru en nous.

Dr Laurence Bardy-Brierre merci pour ta confiance et ta bienveillance quand tu me confies tes patients.

« Il y a les patients qu'on soigne et ceux qu'on aime » Dr Domergue je crois que comme pour vous ils sont déjà très nombreux dans la seconde catégorie.

A ceux que j'ai pu oublier mais qui pourtant comptent pour moi.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	2
TABLEAUX ET FIGURES.....	3
I. INTRODUCTION	4
II. OBJECTIFS.....	7
III. MATERIEL ET METHODE.....	8
1. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles	8
2. Stratégie de recherche.....	8
a. Recherche par banque de données	9
b. Recherche manuelle.....	10
3. Sélection des articles.....	10
4. Evaluation des articles	11
5. Processus et recueil des données	12
6. Analyse des données.....	12
IV. RESULTATS	13
1. Sélection des articles.....	13
2. Articles inclus dans la revue et principaux résultats.....	15
3. Analyse des résultats.....	20
V. DISCUSSION.....	22
VI. CONCLUSION.....	33
REFERENCES	34
ANNEXES	38
<u>Annexe 1</u> : Grille d'évaluation STROBE.....	38
<u>Annexe 2</u> : Echelle Newcastle Ottawa	40
<u>Annexe 3</u> : Grille d'évaluation CONSORT	42
<u>Annexe 4</u> : Score de JADAD	44

LISTE DES ABREVIATIONS

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

SA : Semaine d'aménorrhée

HAS : Haute Autorité de Santé

IGAS : Institut de Gestion des Affaires Sociales

EVA : Echelle Visuelle Analogique

PRISMA : Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis

NCO : Newcastle Ottawa

NP : Niveau de Preuve

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France

TENS : Neurostimulation Electrique Transcutanée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

NS : non significatif

IC : Intervalle de Confiance

OR : Odds Ratio

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Equation de recherche par base de données

Tableau 2 : Equation de recherche manuelle

Tableau 3 : Niveau de preuve HAS

Tableau 4 : Caractéristiques et principaux résultats des articles inclus dans la revue

Figure 1 : Diagramme de flux de sélection et d'inclusion des articles

I. INTRODUCTION

L'interruption volontaire de grossesse (IVG) est un acte fréquent, selon une étude récente, une femme sur trois y aura recours dans sa vie (1). L'histoire de l'avortement en France est jalonnée d'obstacles. Longtemps considérée comme une atteinte à la vie, l'IVG apporte une solution à toute femme qui souhaite interrompre sa grossesse. La suppression en 2014, de la notion de détresse, a définitivement permis de considérer l'IVG comme un droit de la femme. Le contrôle des naissances est ainsi un droit fondamental des femmes que la société actuelle se doit d'assurer. En France, la loi du 17 janvier 1975 (2) loi dite Veil, autorise « l'arrêt de la grossesse pour les femmes qui en font la demande et se trouvent en situation de détresse et ce jusqu'à la 10^{ème} semaine de grossesse ». Définitivement légalisée par la loi du 31 décembre 1979 (3), l'IVG est remboursée par la sécurité sociale depuis 1983 (4) et prise en charge à 100% depuis 2013 seulement. La technique médicamenteuse est autorisée depuis 1989 par un arrêté légalisant la distribution de mifepristone. Une nouvelle loi sur l'interruption de grossesse et la contraception a été adoptée en 2001 (5) : les besoins, les pratiques sociales et les innovations scientifiques des précédentes années ayant rendu obsolète la loi Veil. Le délai de recours à l'IVG a été allongé à 14 semaines d'aménorrhée (SA), l'autorisation parentale pour les patientes mineures a disparu et la possibilité de réalisation d'une IVG en dehors d'un établissement de santé est établie (textes d'application pour ce point parus en 2004). Encore plus récemment, la notion de détresse a été supprimée du texte (6) et en avril 2015 le délai légal de réflexion de 7 jours entre la demande et la réalisation de l'IVG, est supprimé par un vote de l'assemblée nationale.

En France, le choix de la méthode d'IVG repose sur le terme de la grossesse : médicamenteuse de 5 à 9 SA ou par aspiration chirurgicale de 7 à 14 SA (7). Cela peut être influencé par les possibilités techniques offertes par les structures de soins et les praticiens de ville du bassin géographique dont les femmes dépendent. Entre aussi en compte le choix personnel de la patiente selon ses contraintes médicales (antécédents, contre indications) et d'organisation de la vie quotidienne (souhait ou non d'être hospitalisée, entourage). Un médecin de ville peut pratiquer une IVG jusqu'à 7 SA s'il justifie d'une expérience professionnelle adaptée et s'il a passé une convention avec un établissement de santé. Si le nombre total d'IVG en France est relativement stable depuis une dizaine d'année, on constate une augmentation des IVG médicamenteuses qui représentent en 2013, 59% des 229 000 IVG réalisées en France métropolitaine (8). Depuis la loi de juillet 2001 et ses

textes d'application de juillet 2004 permettant aux femmes de recourir à l'IVG en médecine de ville, près d'une IVG sur 6 a été réalisée en cabinet libéral (3/4 des cas chez le gynécologue, 1/4 chez le médecin généraliste)(9). Pour l'IVG médicamenteuse la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'administration d'un antiprogéstérone, la mifépristone (trois comprimés à 200 mg en 1 fois), suivie dans les 36h ou 48h d'une prostaglandine le misoprostol (400 µg en 1 fois) (9) (10). La mifépristone par son effet antagoniste de la progéstérone induit des modifications au niveau du myomètre provoquant la séparation du trophoblaste et du chorion et une modification du col. La mifépristone potentialise l'effet de la prostaglandine qui augmente la contraction utérine.

Puisque le nombre d'IVG réalisés en médecine de ville tend à augmenter, passant de 5% en 2005 à 19% en 2008 et 24 % en 2012 (11) l'accompagnement des femmes et la prise en charge notamment de leurs douleurs est le souci des médecins généralistes de premier recours que nous sommes, qu'ils réalisent ou non des IVG médicamenteuses. L'IVG est un acte médical reconnu comme douloureux et la méthode médicamenteuse classiquement identifiée comme la plus douloureuse (12). En 2009, sur demande de la ministre de la santé, un rapport de synthèse sur l'accessibilité et la prise en charge des IVG a été mené et publié par l'institut de gestion des affaires sociales (IGAS) (13). Ce rapport souligne que le vécu de l'IVG par les femmes et notamment la douleur sont mal connus et insuffisamment pris en charge. Certaines études sur l'évaluation de la douleur lors de l'IVG médicamenteuse nous ont permis de confirmer ces affirmations. En 2005, une étude réalisée en France dans le cadre de l'évaluation de l'IVG dans un réseau ville-hôpital, a mis en avant le fait que les douleurs étaient la conséquence la moins bien tolérée de l'avortement médicamenteux ; 22,8 % des femmes participant à l'étude ayant jugé intolérable l'intensité des douleurs et ce malgré la prescription d'antalgiques (14). Des études anglophones ont retrouvé des données comparables. Une étude canadienne rapporte une douleur d'échelle visuelle analogique (EVA) moyenne de 6,2, avec 23,4% des femmes ayant rapporté des douleurs intenses (d'EVA 9 et 10) (15). Dans une étude plus récente publiée en 2012, 78,4% des femmes ont déclaré une douleur modérée ou intense (16). Une revue de littérature de 2006, comportant 5 études britanniques et américaines de femmes ayant réalisé une IVG médicamenteuse au premier trimestre, mettait en évidence que 75% des femmes avaient rapporté des douleurs intenses nécessitant un antalgique de palier 2 (17). Dans certains travaux, les patientes avaient même recours à un antalgique de palier 3 (18). Réalisée dans le cadre d'un travail de thèse de médecine générale, une étude descriptive de l'évaluation de la douleur lors de la réalisation d'IVG médicamenteuse a

montré, que 45,6% des femmes interrogées rapportaient une douleur d'EVA globale sur tout l'acte > 3. Cette étude montrait également que chez les patientes qui décrivaient des douleurs intenses, celles-ci ont été rapportées pour 36% des cas dans les 4 jours suivant la prise du misoprostol (19).

S'il est acquis que l'acte d'IVG médicamenteuse est douloureux qu'en est-il de sa prise en charge par les praticiens ? L'HAS dans ses recommandations de 2010, relatives à la prise en charge de l'IVG médicamenteuse, souligne que les douleurs abdomino-pelviennes sont quasiment systématiques mais insuffisamment étudiées dans les études cliniques. L'HAS suggère une « prise en charge anticipée de la douleur survenant à domicile » et propose la prescription d'antalgiques de palier 1 (ibuprofène ou fénopropène) et 2 (paracétamol associé à l'opium ou à la codéine ou tramadol en association ou non) (9). L'éventail est large et le choix laissé à l'appréciation du praticien. Il existe plusieurs travaux sur les antalgiques utilisés dans les IVG chirurgicales mais peu d'études sur les IVG médicamenteuses encore moins en ville ; l'évaluation de la douleur et l'antalgie obtenue étant difficilement mesurable quand la patiente est à domicile. Les protocoles d'antalgie sont hétérogènes et très praticien-dépendant.

En 2010, une revue systématique Suisse de littérature s'est intéressée aux différents protocoles d'antalgie utilisés dans les interruptions volontaires de grossesse au premier et second trimestre, celle-ci n'a pas permis de mettre en évidence un protocole plus efficace qu'un autre. Cependant, la limite principale du travail était le faible nombre d'études disponibles sur l'évaluation de protocole antalgique notamment lors du premier trimestre (20). Depuis 2010, les pratiques ont évolué, enrichies de nouvelles connaissances en terme de thérapeutique, les IVG réalisées en ambulatoire sont de plus en plus nombreuses et la prise en charge de la douleur ne fait toujours pas l'objet de recommandations codifiées. Ainsi, six ans après il nous est apparu intéressant de réaliser une nouvelle revue systématique de littérature concernant la prise en charge de la douleur dans l'IVG médicamenteuse du premier trimestre.

II. OBJECTIFS

L'objectif principal est de mener une revue systématique de littérature sur la prise en charge de la douleur dans l'IVG médicamenteuse.

Les objectifs secondaires sont :

- de proposer un protocole antalgique pour les médecins
- de définir des facteurs prédictifs de douleur plus intense afin d'établir un profil de patientes à risque

III. MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature selon les recommandations internationales PRISMA 2009 (*Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis*) (21). Le protocole est consultable dans un article en version française. Le travail de recherche et l'analyse ont été effectués par deux chercheurs, les auteurs de cette thèse.

1. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- date de réalisation des études : de 1989 (date du début de l'IVG médicamenteuse) à 2016
- langue : français ou anglais
- population : femmes bénéficiant d'une IVG médicamenteuse (avant 9 semaines d'aménorrhée)
- type d'intervention : tous travaux recherchant comment prendre en charge la douleur lors de l'IVG médicamenteuse par stratégie médicamenteuse ou non médicamenteuse
- type d'études incluses : les études observationnelles et les essais cliniques randomisés
- critère de jugement : l'évaluation de l'antalgie par échelle numérique ou échelle visuelle analogique ou toute autre méthode d'évaluation de la douleur

Les critères d'exclusion des articles sont :

- articles traitant de l'IVG chirurgicale et des fausses couches du premier trimestre
- type d'étude : revue de la littérature

2. Stratégie de recherche

Nous avons interrogé plusieurs bases de données, avec l'aide d'un accès à distance via DOCADIS à la documentation électronique de l'Université Paul-Sabatier.

Afin de définir l'équation de recherche la plus sensible pour chaque banque de donnée les termes suivants ont été utilisés:

medical abortion, abortion, pregnancy termination, analges*, pain control

Nous avons complété notre travail par l'exploration de la littérature grise par une recherche manuelle sur différents sites : Em Premium, Google Scholar et le SUDOC. Les moteurs de recherche de différentes revues médicales ont également été interrogés : Prescrire, La revue du Praticien, Gynécologie obstétrique et fertilité, Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction, Quotidien du médecin. Enfin, les références de chaque étude sélectionnée par les précédentes stratégies de recherche ont été consultées afin de ne pas méconnaître de publications.

a. Recherche par banque de données

La recherche a été effectuée via DOCADIS d'août 2016 à septembre 2016 sur les banques de données suivantes : Medline, Web of Science, Cochrane (Tableau 1).

Une veille bibliographique a été menée jusqu'à mai 2017 afin d'identifier les éventuelles nouvelles références

Tableau 1 : Equation de recherche par base de données

Base de données	Equation de recherche	Limites
Medline	(abortion OR pregnancy termination OR medical abortion) AND (mifepristone OR misoprostol OR mifegyne) AND (analges* OR anxiolyt* OR pain control OR homeopathy OR sophrology OR hypnosis OR bladder ice)	Publication dates : 1989-2016 Languages : English, French Species : Human
Web of Science	TOPIC : (((abortion OR pregnancy termination OR medical abortion) AND ((mifepristone OR misoprostol) OR mifegyne) AND ((((((analges* OR anxiolyt*) OR pain control) OR homeopathy) OR sophrology) OR hypnosis) OR bladder ice)))	Publication dates : 1989-2016 Languages : English
Cochrane	(abortion OR pregnancy termination OR medical abortion) AND (mifepristone OR misoprostol OR mifegyne) AND (analges* OR anxiolyt* OR pain control OR homeopathy OR sophrology OR hypnosis OR bladder ice)	Publication dates : 1989-2016

b. Recherche manuelle

La littérature grise a été explorée par une recherche manuelle effectuée notamment sur les sites suivants : EM premium, SUDOC, Google Scholar. (Tableau 2)

La bibliographie de chaque étude ou article sélectionné a été également consultée à la recherche de publications non retrouvées dans les banques de données.

Tableau 2 : Equation de recherche manuelle

	Equation de recherche	Limites
EMpremium	IVG médicamenteuse ou avortement ou (interruption volontaire grossesse) et douleur	1989-2016 Langue : anglais, français
Sudoc	IVG médicamenteuse ou avortement ou (interruption volontaire grossesse) et douleur	1989-2016 Langue : français
Google Scholar	IVG médicamenteuse ET antalgiques	1989-2016

3. Sélection des articles

L'inclusion a été faite par les deux auteurs en parallèle et en aveugle. La première phase de sélection a été faite par lecture du titre et/ou du résumé puis nous avons mis en commun les références incluses. Puis une deuxième phase de sélection a été faite en lisant l'ensemble des articles sélectionnés. Ensuite, nous avons comparé nos résultats. Dans le cas de différence (articles inclus par l'une et non par l'autre), nous avons tenté de nous accorder en exposant nos arguments. En cas de désaccord persistant, une troisième personne nous a départagé, la directrice de thèse.

Les raisons de l'exclusion ont été enregistrées et seront citées au moment de la présentation des résultats.

4. Evaluation des articles

Pour chaque article sélectionné, nous avons procédé à une évaluation de la qualité du rapport ainsi qu'à une évaluation méthodologique.

Pour les **études observationnelles** (études cohortes, cas-témoins, transversales), nous avons évalué la qualité du rapport grâce à la grille STROBE (Annexe 1) et la qualité méthodologique avec les critères de Newcastle Ottawa NCO (Annexe 2).

La grille STROBE explore six domaines avec 34 items, elle permet de souligner les points faibles du rapport par un questionnaire rédactionnel. Nous avons choisi d'obtenir une note sur 10 en rapportant le nombre d'items présent au nombre total d'items.

L'échelle de Newcastle Ottawa comporte trois domaines d'évaluation avec un maximum de neuf étoiles attribuables.

Pour les **essais cliniques**, la qualité du rapport a été évaluée avec la check-list CONSORT (Annexe 3) et la qualité méthodologique avec le score de JADAD (Annexe 4).

La check-list CONSORT explore sept domaines d'évaluation avec 37 items, permettant également de souligner les points faibles du rapport par un questionnaire rédactionnel. Nous avons évalué le nombre d'items présents rapporté au nombre d'items total afin d'obtenir une note sur 10.

Le score de JADAD comporte trois domaines d'évaluation avec un maximum de cinq points attribuables.

L'évaluation finale du niveau de preuve a été complétée grâce à la grille extraite du site de l'HAS.

Tableau 3 : Niveau de preuve HAS

Niveau de preuve	Description
1 / <i>fort</i>	<ul style="list-style-type: none">- essais comparatifs randomisés de forte puissance- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- analyse de décisions basée sur des études bien menées
2 / <i>intermédiaire</i>	<ul style="list-style-type: none">- essais comparatifs randomisés de faible puissance- études comparatives non randomisées bien menées- études de cohorte
3 / <i>intermédiaire</i>	<ul style="list-style-type: none">- études cas témoins
4 / <i>faible</i>	<ul style="list-style-type: none">- études comparatives comportant des biais importants- études rétrospectives- séries de cas

5. Processus et recueil des données

Les articles ont été ensuite lus et analysés à la recherche de données concernant la prise en charge de la douleur chez les femmes ayant recours à une IVG médicamenteuse. Nous avons extrait les données grâce à une grille de lecture que nous avons retranscrites sous forme de tableaux récapitulatifs.

Les données extraites ont été classées en différentes catégories :

- **article : titre, auteur, date de publication**
- **méthodologie** de l'étude
- **population étudiée** et description du **protocole d'IVG** utilisé
- **protocole antalgique** utilisé et description de la méthode **d'évaluation de la douleur**
- résultats de l'évaluation par **grille de lecture** et **niveau de preuve**
- **facteurs prédictifs** retrouvés de survenue de douleur intense
- **principaux résultats**

6. Analyse des données

Nous avons ensuite réalisé une synthèse des résultats par comparaison et rapprochement des données recueillies. Cette synthèse présentée sous forme de tableau permet l'analyse des résultats retrouvés.

IV. RESULTATS

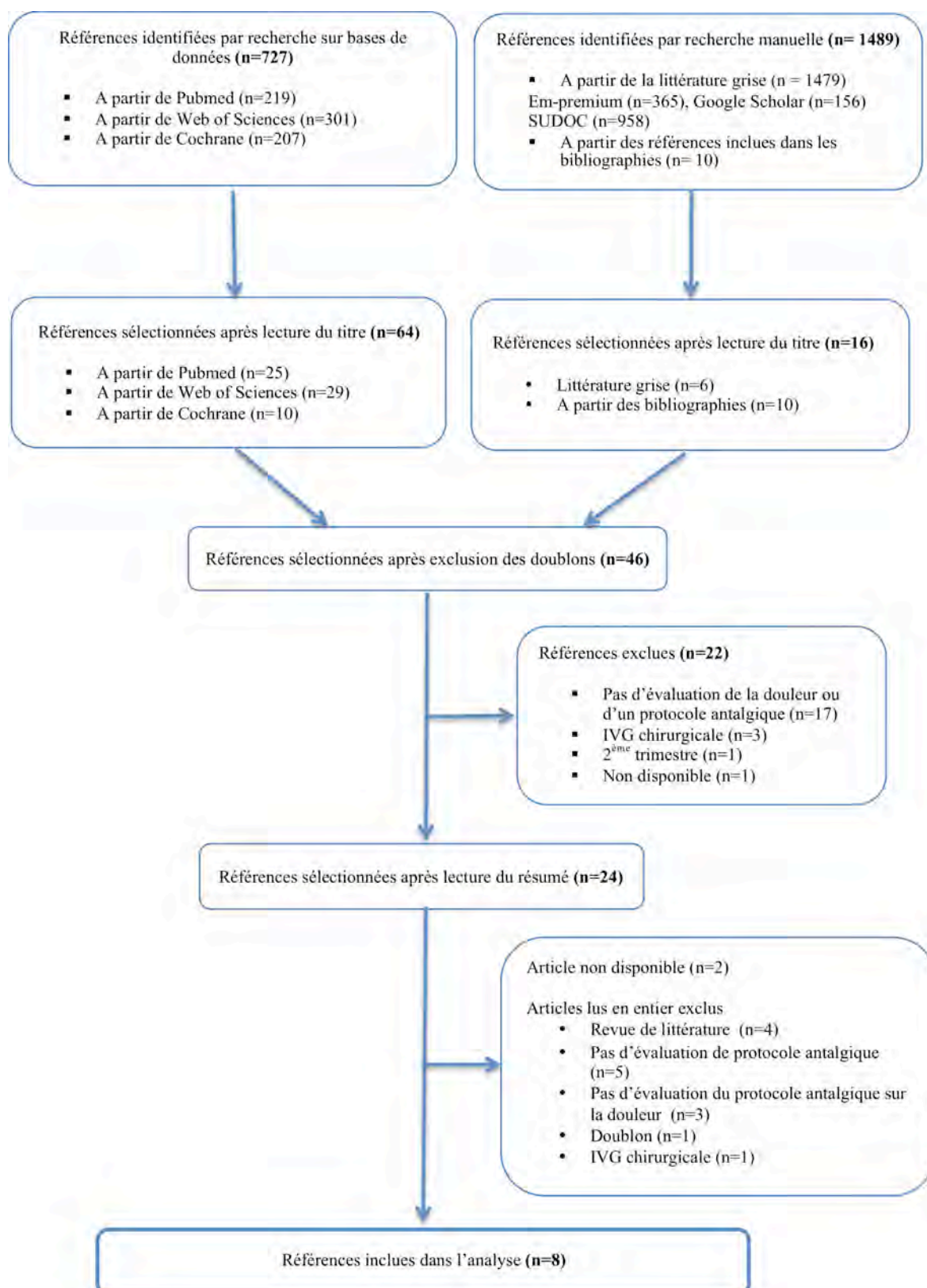
1. Sélection des articles

Un total de 2216 articles a été obtenu par l'interrogation des banques de données, la consultation de la littérature grise et la lecture des bibliographies de chaque étude incluse. Après élimination des doublons, nous avons retenu 46 articles. La lecture des résumés, nous a permis d'exclure 22 articles, trois articles concernent les IVG chirurgicales, un concerne l'IVG au deuxième trimestre, un n'est pas disponible et 17 articles n'évaluent pas la douleur ou l'effet d'un protocole antalgique sur la douleur.

Ainsi, 24 articles ont été sélectionnés parmi lesquels 16 ont été exclus après lecture intégrale. Parmi ces 16 articles, quatre sont des revues de littérature, cinq n'évaluent pas de protocole antalgique, trois ne présentent pas d'évaluation du protocole antalgique sur la douleur, un est un doublon, un traite de l'IVG chirurgicale et deux articles n'ont pas été retrouvés dans leur intégralité.

Finalement, 8 articles ont été inclus pour l'analyse des résultats (Figure 1).

Figure 1 : diagramme de flux de sélection et d'inclusion des articles



2. Articles inclus dans la revue et principaux résultats

Le tableau 4 résume les principales caractéristiques des articles, leurs évaluations par les différentes grilles de lecture et les principaux résultats retrouvés.

Tableau 4 : Caractéristiques et principaux résultats des articles inclus dans la revue

Articles (titre, auteur, date de publication)	Méthodologie	Population étudiée Protocole IVG Médicamenteuse	Protocole antalgique Evaluation de la douleur	Grilles de lecture Niveau de preuve	Facteurs prédictifs de douleur	Principaux résultats
Acetaminophen as a pain enhancer during voluntary interruption of pregnancy with mifepristone and sulprostone B. Weber, 1990 (22)	Essai contrôlé randomisé en double aveugle	<i>Population étudiée :</i> 45 femmes demandant une IVG médicamenteuse, Paris, France <i>Protocole IVG :</i> Mifepristone puis une injection intramusculaire de 0,5mg de sulprostone à 48h	<i>Protocole antalgique :</i> 600mg de paracétamol intrarectal versus 80mg de dipropyline (spasfon) versus placebo <i>Evaluation de la douleur :</i> - Intensité maximale de la douleur par échelle numérique 0 – 10 - Durée douleur	CONSORT : 6/37 soit 1,6/10 JADAD : 0/5 NP : 4	Nulliparité	Patientes multipares : -douleur plus importante pour le groupe paracétamol vs placebo (p=0,001) -durée de la douleur plus longue pour le groupe paracétamol vs placebo (p=0,057) Patientes nullipares : pas de différence significative de l'intensité de la douleur ni de la durée de la douleur entre les groupes
Pain control in medical abortion E. Wiebe, 2001 (23)	Essai contrôlé randomisé en double aveugle	<i>Population étudiée :</i> 281 femmes demandant une IVG médicamenteuse (<7SA), Vancouver, Canada <i>Protocole IVG :</i> 50mg/m2 de methotrexate puis 4x200µg de misoprostol intra-vaginal 3 à 6 jours après	<i>Protocole antalgique :</i> Prise concomitante au misoprostol : 50mg de dimenhydramine (antiémétique) puis placebo vs 400mg d'ibuprofène vs 325mg de paracétamol + 30mg de codéine <i>Evaluation de la douleur :</i> Evaluation de la douleur ressentie dans les 24h suivant la prise de misoprostol par échelle numérique de 0 à 10	CONSORT : 25/37 soit 6,7/10 JADAD : 4/5 NP : 1	Jeune âge Faible parité Règles douloureuses Anxiété	- Pas de différence significative dans l'évaluation moyenne de la douleur : placebo 6,5 ibuprofène 6,2 paracétamol + codéine 6,0 (p=0,66) - Consommation d'antalgiques supplémentaires moindre dans le groupe paracétamol + codéine (p=0,03)

Articles (titre, auteur, date de publication)	Méthodologie	Population étudiée Protocole IVG Médicamenteuse	Protocole antalgique Evaluation de la douleur	Grilles de lecture Niveau de preuve	Facteurs prédictifs de douleur	Principaux résultats
Early pregnancy termination with vaginal misoprostol combined with loperamide and acetaminophen prophylaxis J.K. Jain , 2001 (24)	Etude de cohorte non contrôlée prospective	<i>Population étudiée :</i> 100 femmes demandant une IVG médicamenteuse (<9SA), United States <i>Protocole IVG :</i> 4x200 µg misoprostol intra-vaginal répété jusqu'à trois fois à 24h d'intervalle	<i>Protocole antalgique :</i> Avant la prise de misoprostol : 4mg de loperamide + 500 mg de paracétamol per os Si besoin après misoprostol 500mg de paracétamol + 30 mg codéine toutes les 4h <i>Evaluation de la douleur :</i> - Efficacité du protocole IVG - Evaluation de la douleur par la consommation d'antalgiques supplémentaires et d'opioïdes	STROBE : 29/34 soit 8,5/10 NCO : 7/9 NP : 2	0	-Efficacité de l'IVG : 93% si prémédication 89% sans prémédication (p=NS) -Consommation d'antalgiques supplémentaires : 81% si prémédication 79% sans prémédication (p=NS) -Consommation d'opioïdes : 4% sans prémédication 16% sans prémédication (p=0,003) IC 95% (0,06-0,73)
Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion : a double blind randomized controlled study A. Livshits, 2008 (25)	Essai contrôlé randomisé en double aveugle prospectif	<i>Population étudiée :</i> 120 femmes demandant une IVG médicamenteuse (<7SA), Tel Aviv, Israel <i>Protocole IVG :</i> 600mg de mifepristone per os puis 400 µg de misoprostol per os 36h après	<i>Protocole antalgique :</i> Dès le début de la douleur : 4cp de 500 mg de paracétamol vs 4cp de 400 mg d'ibuprofène Si patiente non soulagée 2cp de 500mg de dipyron <i>Evaluation de la douleur :</i> Evaluation de la douleur par échelle numérique de 0 à 10 après la prise de misoprostol et une heure après la prise d'antalgiques.	CONSORT : 27/37 soit 7/10 JADAD : 4/5 NP : 2	Atcd d'IVG (chir ou medic)	-Diminution significative de l'intensité de la douleur après la prise d'ibuprofène : réduction de 4,8 points groupe ibuprofène vs 2,7 points groupe paracétamol (p<0,0001)

Articles (titre, auteur, date de publication)	Méthodologie	Population étudiée Protocole IVG Médicamenteuse	Protocole antalgique Evaluation de la douleur	Grilles de lecture Niveau de preuve	Facteurs prédictifs de douleur	Principaux résultats
Effects of Electroacupuncture with Different Stimulation Parameters on Assisting Medicine-Induced Abortion : A Controlled Clinical Trial J.Zhu, 2008 (26)	Essai contrôlé randomisé	<i>Population étudiée :</i> 109 femmes demandant une IVG (<7SA), Beijing, China <i>Protocole IVG :</i> 150 mg de mifepristone per os puis 3j après 0,6 mg de misoprostol a jeun	<i>Protocole antalgique :</i> 30-60 min après le misoprostol électrostimulation de deux points d'acupuncture LI 4 et SP 6 selon différents protocoles Groupe A : stimulation concomitante des deux points Groupe B : stimulation séquentielle du point LI 4 puis SP 6 Groupe contrôle : pas d'électrostimulation <i>Evaluation de la douleur :</i> Echelle visuelle analogique	CONSORT : 17/37 soit 4,6/10 JADAD : 0/5 NP : 2	0	-Diminution significative de la douleur dans le groupe B (2,56) par rapport au groupe A (0,99) p < 0,05 -Diminution significative de la douleur avec électrostimulation séquentielle par rapport à l'absence d'électrostimulation (1,82) p < 0,01
Hygroscopic dilator (Dilapan-S™) and misoprostol combination for the early first trimester termination of pregnancy : a pilot study M.I. Samuel, 2009 (27)	Etude transversale	<i>Population étudiée :</i> 26 femmes demandant une IVG (<7SA), Londres, United Kingdom <i>Protocole IVG :</i> 800 µg de misoprostol en intravaginal en 1 ou 2 temps	<i>Protocole antalgique :</i> Introduction 24h avant l'IVG d'un dilateur cervical de 4mm (Dilapan-S™) Puis administration de 1g de paracétamol ou 1/20 mg de paracétamol codéiné ou 50-100 mg de pethidine (morphinomimétique agoniste pur) <i>Evaluation de la douleur :</i> Evaluation de la douleur par échelle numérique de 0 à 10 : 0 à 5 pas ou douleur légère 6 à 8 douleur modérée 9 à 10 douleur intense.	STROBE : 7/34 soit 2/10 NCO : 2/9 NP : 4	0	15 patientes décrivent une douleur absente à légère 1 patiente décrit une douleur modérée 1 patiente décrit une douleur intense

Articles (titre, auteur, date de publication)	Méthodologie	Population étudiée Protocole IVG Médicamenteuse	Protocole antalgique Evaluation de la douleur	Grilles de lecture Niveau de preuve	Facteurs prédictifs de douleur	Principaux résultats
Preemptive effect of ibuprofen versus placebo on pain relief and success rate of medical abortion : a double blind randomized controlled study S. Avraham, 2012 (28)	Essai contrôlé randomisé prospectif en double aveugle	<i>Population étudiée :</i> 61 femmes demandant une IVG médicamenteuse (<7SA), Tel Aviv, Israël <i>Protocole IVG :</i> 600mg de mifepristone per os puis 36-48h après 400 µg de misoprostol per os	<i>Protocole antalgique :</i> Prise concomitante au misoprostol de 2 cp d'ibuprofène 400mg versus 2 cp de placebo Si non soulagée 1g de dipyrone <i>Evaluation de la douleur :</i> - Evaluation de la douleur par échelle numérique de 0 à 10 à H1 H2 du misoprostol - Utilisation d'antalgiques supplémentaires	CONSORT : 28/37 soit 7,6/10 JADAD : 5/5 NP : 2	Règles douloureuses	Evaluation de la douleur moyenne à H1 5,4 groupe placebo vs 4,0 groupe ibuprofène (p=0,18) Evaluation moyenne de la douleur à H2 4,46 groupe placebo vs 2,98 groupe ibuprofène (p=0,07) Recours à des antalgiques supplémentaires : 78% groupe placebo vs 38% groupe ibuprofène (p<0,001)
Prophylactic Compared With Therapeutic Ibuprofen Analgesia in First-Trimester Medical Abortion E.G. Raymond, 2013 (29)	Essai contrôlé randomisé	<i>Population étudiée :</i> 250 femmes demandant IVG médicamenteuse (<7SA), United States <i>Protocole IVG :</i> 200 mg mifepristone PO puis 800 µg misoprostol PO	<i>Protocole antalgique :</i> -groupe prophylactique : administration de 800 mg d'ibuprofène 1h avant la prise de misoprostol répétée toutes les 4-6h si persistance de la douleur - groupe thérapeutique : administration de 800 mg d'ibuprofène dès l'apparition de la douleur répétée toutes les 4-6h si persistance de la douleur <i>Evaluation de la douleur :</i> - Evaluation quotidienne de la douleur par échelle numérique de 0 à 10 - Consommation d'antalgiques	CONSORT : 29/37 soit 7,8/10 JADAD : 3/5 NP : 1	Jeune âge Règles douloureuses Douleur forte attendue	- Evaluation moyenne de douleur : 7,1 groupe prophylactique vs 7,3 groupe thérapeutique (p= 0,87) OR 0,17 (IC 95% 0,78-0,44) - Nombre moyen d'ibuprofène consommé : 9 groupe prophylactique vs 4 groupe thérapeutique (p<0,001)

3. Analyse des résultats

Sur huit articles analysés, six articles sont des essais contrôlés randomisés (22,23,25,26,28,29) dont quatre en double aveugle(22,23,25,28), un article est une étude de cohorte prospective non contrôlée (24), un article est une étude transversale (27).

Concernant **l'origine des travaux**, nous avons trouvé une étude française (22), une canadienne (23), deux américaines (24,29), deux israéliennes (25,28), une chinoise (26) et une anglaise (27). Tous les articles sont rédigés en anglais.

Les **protocoles de réalisation de l'IVG** varient selon les études. Deux études utilisent uniquement une prostaglandine ; le misoprostol (24,27). Les autres études utilisent un protocole associant soit le methotrexate (23) soit la mifepristone et une prostaglandine administrée dans un délai de 36 à 72h selon les études. Seule l'étude française utilise de la sulprostone, à la place du misoprostol (22).

Les **voies d'administration des thérapeutiques** sont différentes selon les études. Le misoprostol est administré par voie intra-vaginale dans trois études (23,24,27) et par voie orale dans quatre études (25,26,28,29). Les posologies des thérapeutiques sont variables selon les protocoles.

Deux études évaluent des **techniques non médicamenteuses d'antalgie** : l'électroacupuncture (26) et l'introduction d'un dilateur cervical avant l'IVG (27). Les six autres études évaluent des protocoles médicamenteux utilisant le paracétamol, l'ibuprofène ou le paracétamol-codéine. Concernant le temps de prise des antalgiques, deux études évaluent l'efficacité d'une prise prophylactique d'antalgiques (24,29), les autres études évaluant l'effet thérapeutique des antalgiques administrés après la réalisation de l'IVG.

L'évaluation de la douleur diffère selon les études. Certaines utilisent des méthodes d'évaluations directes par le biais d'échelle visuelle analogique (26) ou d'échelle numérique de 0 à 10 (22,23,25,27–29). D'autres évaluent la douleur par des critères indirects tels que la consommation d'antalgique supplémentaire (23,24,28,29)

Concernant les **évaluations de la qualité des rapports et de la méthodologie** par les différentes grilles de lecture, deux études ont un niveau de preuve fort (1 selon la grille HAS) (23,29), quatre ont un niveau de preuve intermédiaire (2 ou 3 selon la grille HAS) (24–26,28) et deux études ont un niveau de preuve faible (4 selon la grille HAS) (23,27).

Concernant les **facteurs prédictifs de douleur**, cinq études identifient des caractéristiques associées à des douleurs plus intenses. Ces facteurs sont des règles douloureuses (23,28,29) un jeune âge (23,29), une faible parité (22,23), un antécédent d'IVG (25), une douleur attendue plus forte (29) et une anxiété (23).

L'analyse des articles inclus dans la revue de littérature a permis de mettre en évidence les résultats principaux suivants :

- la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) tel que l'ibuprofène est plus efficace que la prise de paracétamol (25) ou du placebo (28) dans la réduction de l'intensité de la douleur
- il n'y a pas de différence significative sur l'évaluation moyenne de la douleur lors de l'administration d'ibuprofène de manière prophylactique (29).
- la prise de paracétamol-codéine est associée à une consommation d'antalgique supplémentaire moins importante (23).
- l'électrostimulation de deux points spécifiques permet une diminution de la douleur, celle-ci étant plus importante lors de la stimulation séquentielle versus simultanée (26).
- la préparation du col par mise en place d'un dilateur cervical avant de débiter le protocole IVG est associée à une douleur ressentie lors de l'IVG moins importante (27).

V. DISCUSSION

Nous avons réalisé une revue de littérature sur la prise en charge de la douleur au cours de l'IVG médicamenteuse. Parmi les 2216 articles retrouvés selon la méthodologie précédemment décrite, nous avons pu inclure et analyser huit études. Nos principaux résultats mettent en évidence que les antalgiques évalués sont peu nombreux, souvent les mêmes (paracétamol, ibuprofène), et que les méthodes non médicamenteuses pouvant aider à soulager la douleur ne sont quasiment pas étudiées. De plus, la multiplicité des protocoles d'IVG médicamenteuses rend difficile la comparaison de nos résultats. En revanche, l'analyse permet de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'une douleur plus intense.

Ce travail a montré que les auteurs, qui se sont intéressés à l'évaluation de protocoles de prise en charge de la douleur dans l'IVG médicamenteuse, utilisent toujours les mêmes antalgiques à savoir le paracétamol, le paracétamol codéiné et surtout l'ibuprofène. En effet, sur les six études incluses évaluant des protocoles pharmacologiques quatre études utilisent l'ibuprofène, soit en comparaison à un placebo soit au paracétamol, soit au paracétamol codéiné. Les deux autres études évaluent l'utilisation de paracétamol selon différents protocoles. L'étude la plus ancienne retrouvée a été réalisée en France. Celle-ci évaluait l'efficacité d'une dose de paracétamol de 600 mg en intra rectal versus 80 mg d'antispasmodique type spasfon versus un placebo (22). Les résultats de cette étude sont très étonnants, puisque de façon significative il est retrouvé une intensité de douleur plus importante et une durée de douleur plus longue chez les patientes appartenant au groupe paracétamol par rapport au placebo. Cette étude présente un niveau de preuve faible, de part sa faible puissance et l'existence de faiblesses dans la qualité du rapport (évaluation CONSORT de 6/37) et dans la méthodologie de l'étude. Enfin, cette étude fut menée avec un protocole d'IVG qui comprenait l'association de la mifépristone et de la sulprostone, prostaglandine qui a été retirée du marché en 1992 suite à la survenue de trois cas d'infarctus du myocarde par spasme coronaire attribué à la sulprostone. C'est cette année-là que le misoprostol est devenue la prostaglandine de référence celui-ci ayant prouvé une efficacité similaire (30). L'étude française conclut sur la proposition de contre-indiquer l'usage de paracétamol au même titre que les AINS. En effet, il est commun de penser que les AINS pourraient entraver l'efficacité des molécules utilisées dans l'IVG notamment le misoprostol. L'efficacité pharmacologique des AINS passe par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ainsi on pourrait s'attendre à une inhibition du

misoprostol. Pourtant plusieurs études ont montré que l'utilisation des AINS n'influençaient pas le taux de réussite des IVG (28,29,31). L'explication donnée étant que les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines endogènes mais n'interagissent pas avec les prostaglandines exogènes tel que le misoprostol. Ainsi les études réalisées après les années 2000, ont toutes cherché à évaluer l'efficacité antalgique de l'ibuprofène. C'est le cas de l'étude menée au Canada en 2001 sur 281 femmes (23). Celle-ci évalue l'efficacité d'un protocole comprenant un antiémétique associé soit à un placebo, soit à l'ibuprofène, soit au paracétamol codéiné. Dans cette étude de niveau de preuve fort on ne retrouve pas de différence significative dans l'évaluation de la douleur ressentie dans les 24h suivant la prise du misoprostol. Par contre, on retrouve une consommation d'antalgiques supplémentaires moindre dans le groupe paracétamol codéiné. Ce résultat pourrait selon nous s'expliquer par deux raisons. D'une part, malgré l'absence de différence statistiquement significative les patientes seraient tout de même suffisamment soulagées dans ce groupe. D'autre part, la mauvaise tolérance du paracétamol codéiné pourrait expliquer la consommation moindre d'antalgiques supplémentaires. En effet, la codéine présente des effets secondaires tels que nausées, vomissements (32). Ainsi il est légitime de penser que les patientes ayant attribué ces effets indésirables à la codéine soient moins tentées de reprendre ce type d'antalgique même en cas de douleur persistante. Les auteurs se sont ensuite intéressés à l'intérêt d'un protocole prophylactique d'antalgiques. C'est le cas de l'étude américaine de Jain menée en 2001 sur 100 femmes. Cette étude présente un niveau de preuve intermédiaire, une bonne qualité méthodologique avec une évaluation par grille NCO de 7/9 et un rapport de bonne qualité avec une grille STROBE de 8,5/10. Cette étude montre que la consommation d'antalgiques supplémentaires n'est pas significativement différente selon que les femmes ont été prémédiquées ou non. Par contre, la consommation d'antalgiques opioïdes, que les femmes avaient à leur disposition en cas de douleurs malgré les doses de paracétamol supplémentaires données, est significativement moins importante dans le groupe de femmes ayant reçu une prémédication (24). L'utilisation d'un protocole prophylactique fait également l'objet de l'étude réalisée en 2013 aux Etats Unis (29). Dans cette étude, 250 femmes reçoivent une dose de 800mg d'ibuprofène selon le groupe, soit 1h avant la prise de misoprostol soit dès l'apparition de la douleur. Les résultats de l'étude vont à l'encontre des résultats de l'étude sus citée puisque dans le groupe prophylactique on retrouve une consommation significativement plus importante d'ibuprofène supplémentaire. De plus, il est intéressant de noter que l'évaluation moyenne de la douleur par l'échelle numérique ne présente pas de différence significative entre les deux groupes. Ainsi, l'idée d'une administration

prophylactique d'antalgiques dans les IVG médicamenteuses ne paraît pas, à la lumière de ces études, une option à retenir dans la prise en charge de la douleur dans les IVG médicamenteuses. L'étude américaine de 2013 a un niveau de preuve plus fort que celle de 2001 de part la taille de son échantillon. Enfin, deux équipes israéliennes se sont intéressées à la prise en charge de la douleur dans l'IVG médicamenteuse. La première étude publiée par Livshits en 2008, retrouve une diminution significative de l'intensité de la douleur chez les femmes ayant reçu de l'ibuprofène par rapport à celles ayant reçu du paracétamol (25). On retrouve une diminution de l'EVA de 4,8 points dans le groupe ibuprofène versus 2,7 points dans le groupe paracétamol. Fort de l'idée d'une meilleure efficacité de l'ibuprofène, une étude complémentaire a été réalisée en 2012, pour évaluer l'efficacité d'une prise prophylactique de l'ibuprofène. Dans cette étude les auteurs comparent l'ibuprofène à un placebo (28) ; l'évaluation moyenne de la douleur à une et deux heures de la prise du misoprostol ne présente pas de différence significative. Ainsi la prise anticipée d'ibuprofène ne paraît pas plus efficace sur l'intensité de la douleur. Nuançons tout de même ces résultats statistiquement non significatifs par l'étude plus précise des chiffres d'évaluation de la douleur. En effet, on retrouve une EVA à deux heures de la prise de misoprostol de 2,98 points en moyenne dans le groupe ibuprofène et de 4,46 points dans le groupe placebo ($p=0,07$). Ainsi, on peut quand même au vu de ces chiffres retenir une efficacité de l'ibuprofène administré en prophylactique. De plus, cette étude rapporte deux résultats intéressants pour la prise en charge de la douleur. En effet, il existe une différence significative dans le recours à des antalgiques supplémentaires. 78% des femmes ayant reçu un placebo ont recours à des antalgiques supplémentaires alors qu'elles ne sont que 38% dans le groupe ibuprofène. Egalement, lorsqu'on regarde les femmes se déclarant totalement soulagées à une ou deux heures elles sont significativement plus nombreuses dans le groupe ibuprofène que dans le groupe paracétamol.

Si tous les auteurs des études incluses dans notre revue utilisent les mêmes antalgiques il est étonnant de voir les différences de posologies utilisées selon les protocoles. Force est de constater, que ces différences de protocoles rendent difficile l'analyse des résultats et l'élaboration d'un protocole antalgique utilisable en France. En effet, concernant le paracétamol, les posologies usuelles sont de un gramme toutes les six heures avec un maximum de quatre grammes par jour(33). Certains des protocoles des études incluses utilisent des posologies inférieures, c'est le cas de l'étude de 1990 de Weber avec 600 mg de paracétamol intra rectal, de l'étude américaine de 2001 avec 500 mg de paracétamol per os (22,24). Au contraire, l'étude israélienne de Livshits qui, avec

un niveau de preuve intermédiaire, montre une diminution significative de l'intensité de la douleur, utilise des doses supérieures à celles normalement utilisées en France avec quatre comprimés de 500 mg de paracétamol soit deux grammes en une prise. Dans cette même étude les auteurs utilisent des doses importantes d'ibuprofène avec quatre comprimés de 400 mg d'ibuprofène soit 1,6 gramme en une prise (25). La fiche VIDAL de l'ibuprofène préconise une dose de 1,2 g par jour. Dans cette étude, il n'est pas fait mention des effets indésirables des antalgiques, ce que l'on peut regretter, puisqu'on peut difficilement imaginer utiliser de tels dosages en France sans étude démontrant l'innocuité de ces posologies. Les deux études les plus récentes retrouvées dans notre revue utilisent toutes deux des posologies d'ibuprofène de 800 mg en une prise. L'étude d'Avraham précise que si la dose de 800 mg d'ibuprofène n'est pas suffisante les patientes reçoivent 1 g de dipyrone, cet antalgique non opioïde n'est pas utilisé en France à cause de risque d'agranulocytose (28). Par contre dans l'étude américaine de Raymond les patientes non soulagées par 800 mg d'ibuprofène reçoivent une dose répétée d'ibuprofène à la même posologie ; ainsi on peut imaginer dépasser la dose journalière autorisée en France de 1200 mg. Enfin, les études évaluant le paracétamol codéiné comme celle de Wiebe et Jain, utilisent des doses de 500 ou 325 mg de paracétamol associé à 30 mg de codéine. La posologie du paracétamol codéiné recommandée est de deux comprimés de 500 mg de paracétamol associé à 30 mg de codéine, toutes les 4 à 6 heures, on peut facilement imaginer qu'une patiente non naïve de codéine peut tolérer une prise plus importante pour une meilleure antalgie.

En menant ce travail et en analysant les résultats nous avons été étonnées de ne trouver que trois antalgiques évalués (le paracétamol simple ou associé à la codéine et l'ibuprofène). Nous imaginions trouver des études qui évalueraient des antalgiques de palier 2 et plus particulièrement le Tramadol qui est un antalgique fréquemment utilisé en pratique courante. Nous n'avons trouvé aucune étude avec des résultats publiés dans ce cadre. Au cours de notre travail la veille bibliographique a fait apparaître un protocole d'étude en cours visant à comparer deux protocoles d'antalgie prophylactique comparant l'ibuprofène associé à du metoclopramide et du tramadol 50 mg associé à un placebo. L'étude est annoncée comme un essai contrôlé randomisé en double aveugle de grande envergure puisqu'il prévoit l'inclusion de 576 patientes dans différents sites situés au Népal, en Afrique du Sud et au Vietnam. L'inclusion des patientes a commencé en Juin 2016 et à ce jour aucun résultat n'est encore disponible (34). La seule limite que nous voyons dans l'utilisation du tramadol repose sur ses effets secondaires fréquents connus qui sont nausées, vomissements, vertiges et somnolence. Dans le but de proposer de

nouvelles recommandations de bonnes pratiques, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a effectué une analyse large des publications sur l'IVG médicamenteuse en Novembre 2016 (35). Cette analyse rappelle que les effets secondaires de l'IVG médicamenteuse sont liés à la prostaglandine. Parmi ces effets secondaires on retrouve en sus de la douleur, des troubles gastro intestinaux tels que nausées vomissements. Ainsi, la solution antalgique nécessiterait une administration autre que par voie orale. En ce sens, nous pourrions imaginer utiliser la lamaline en suppositoire. Aucune étude évaluant la lamaline n'a été retrouvée lors de ce travail. Nous n'avons également pas trouvé d'étude évaluant l'usage des morphiniques dans la prise en charge de la douleur dans l'IVG médicamenteuse. Il nous paraît délicat d'utiliser la morphine dans ce cadre. En ambulatoire, la morphine est plus communément utilisée dans la prise en charge de douleurs chroniques et suppose une titration. Parmi tous les AINS disponibles, seul l'ibuprofène est évalué dans les études retrouvées. Le flurbiprofène est fréquemment utilisé dans la prise en charge des dysménorrhées, celui ci ayant prouvé son efficacité (36). On pourrait alors imaginer utiliser cet AINS dans les IVG médicamenteuses et d'autant plus si les femmes présentent des dysménorrhées soulagées par celui ci. Enfin, nous remarquons que les études retrouvées n'évaluent que rarement l'utilisation de co-antalgiques notamment les anti-spasmodiques type Phloroglucinol comme on pouvait s'y attendre. Les anti-spasmodiques agissent sur les fibres musculaires lisses inhibant ainsi leur contraction douloureuse et présentent peu d'effets indésirables (37). Ainsi ils pourraient être utilisés comme co-antalgiques dans la prise en charge de la douleur dans l'IVG médicamenteuse.

Nous avons été surprises de retrouver uniquement deux études utilisant des méthodes non pharmacologiques pour prendre en charge la douleur au cours des IVG médicamenteuses. La première évalue une méthode appartenant au domaine de l'électroacupuncture et la deuxième l'introduction d'un dilateur cervical en amont de l'IVG. L'étude de Zhu concernant l'électroacupuncture, menée sur 109 patientes retrouve que la stimulation séquentielle de deux points d'acupuncture entraîne une diminution significative de la douleur. En effet, on retrouve une diminution de l'EVA de 2,46 points. L'électroacupuncture regroupe toutes les techniques dérivées de l'acupuncture chinoise utilisant des stimulations électriques modernes. Son domaine d'action est principalement l'antalgie puisque la technique repose sur la stimulation de fibres nerveuses de petit calibre type C, et permettrait la modulation de la douleur par son action sur des neurotransmetteurs (libération de neuropeptides de type opioïdes et inhibition du système sérotoninergiques) (38). Cependant, cette étude a un niveau de preuve intermédiaire

notamment dû à des faiblesses méthodologiques comme l'absence de description de la randomisation et l'absence d'aveugle. De plus, cette étude a été menée en Chine où les méthodes d'acupuncture et d'électroacupuncture sont largement utilisées, ce qui n'est pas le cas dans les pays occidentaux comme la France. En France, seul un Docteur en médecine titulaire d'une capacité ou d'un diplôme interuniversitaire d'acupuncture peut exercer cette méthode et ils seraient environ 4000 en France. Ainsi on peut raisonnablement penser qu'utiliser l'électroacupuncture dans la prise en charge de la douleur lors de l'IVG médicamenteuse est difficilement réalisable en pratique courante. On pourrait par contre imaginer l'utilisation d'un système reposant sur les mêmes modalités d'action ; la Neurostimulation Electrique Transcutanée (TENS). Une étude brésilienne a montré que l'utilisation du TENS lors de l'accouchement avait permis une réduction de la douleur liée à l'accouchement, ainsi son utilisation pourrait être étendue à la prise en charge de douleurs gynécologiques et donc à la pratique de l'IVG médicamenteuse (39).

La deuxième étude qui évalue quant à elle l'efficacité sur la douleur d'un dilatateur cervical présente un niveau de preuve faible, même si les auteurs avancent que 15 des 17 patientes évaluées ont rapporté une EVA considérée comme faible (comprise entre 0 et 5). Ce niveau de preuve est d'abord dû à une faible puissance mais aussi à des lacunes sur le plan méthodologique. La grille d'évaluation NCO retrouve une note de 2 sur 9 ce qui fait de cette étude la moins valable de notre revue. Les auteurs proposent l'introduction d'un dispositif intra cervical avant la réalisation d'une IVG médicamenteuse supposant ainsi un examen gynécologique invasif ce qui va à l'encontre du choix de ces femmes. De plus cela suppose une réalisation de l'IVG dans des structures hospitalières alors que des études ont montré que la réalisation des IVG à domicile était satisfaisante pour un grand nombre de femmes. Une étude transversale a été menée en France entre 2011 et 2012 afin de faire un état des lieux des pratiques actuelles, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments permettant l'IVG médicamenteuse. Dans cette étude de grande envergure effectuée auprès de 47 centres réalisant des IVG médicamenteuses on retrouve que 90,4% des femmes étudiées se déclarent très satisfaites ou plutôt satisfaites de la méthode (40). On peut d'ailleurs aisément penser que le choix de la méthode médicamenteuse peut, pour certaines patientes, être influencé par le refus d'une hospitalisation ou d'une prise en charge très « médicalisée ». Ainsi, l'introduction d'un dilatateur cervical en amont d'une IVG médicamenteuse ne nous paraît pas une option à retenir.

Nous pouvons nous étonner du faible nombre d'études ou d'auteurs s'intéressant à des méthodes non pharmacologiques. L'OMS a dénombré 400 médecines alternatives et complémentaires, qu'il s'agisse de méthodes fondées sur des produits naturels

(phytothérapie, aromathérapie), de techniques axées sur la manipulation, de thérapies du corps et de l'esprit (hypnose, méditation, sophrologie). De toutes ces méthodes plus ou moins connues nous avons imaginé trouver des études traitant notamment de la sophrologie ou de l'hypnose. En effet, l'hypnose est une méthode de plus en plus utilisée dans les centres anti douleur. Nous n'avons trouvé aucune étude traitant d'une approche utilisant l'hypnose dans les IVG médicamenteuses, alors qu'une étude de 2007 l'a évalué au cours des IVG chirurgicales. Cette étude avait montré que l'hypnose entraînait une diminution de l'utilisation du MEOPA pendant l'acte (41). Cependant, la formation des professionnels de santé à l'hypnose est longue et nécessite une bonne expérience dans un domaine où la part psychologique est importante. De plus, cette méthode requière totalement la disponibilité du médecin ou du soignant qui la pratique. Si l'utilisation de l'hypnose à visée antalgique est difficilement applicable à l'IVG médicamenteuse du côté des soignants, elle ne pourrait être appliquée qu'à des patientes réceptives. Hypnose ou pas, dans tous les cas il paraît fondamental d'adopter une attitude de réconfort, d'écoute et d'attention qui permettra de diminuer la composante psychologique de la souffrance de la patiente. De plus, aucune étude n'a été retrouvée évaluant l'efficacité de l'accompagnement des femmes pratiquant une IVG par un psychologue. En effet, on peut se demander si la souffrance de ces femmes est seulement physique ou si la part psychologique n'intervient pas grandement. Enfin, de notre petite expérience nous avons toutes deux pensé que l'utilisation de la chaleur par le biais d'une bouillotte aurait pu être retrouvée dans la prise en charge des douleurs gynécologiques. Aucune étude valable n'a été retrouvée évaluant l'efficacité de la thermothérapie dans la prise en charge des douleurs gynécologiques au sens large (recherché dans les fausses couches, en post hystérectomie). Nous avons par contre trouvé une étude américaine qui a montré que l'utilisation conjointe de l'application de chaleur et des AINS avait entraîné une diminution des douleurs dans les dysménorrhées (42). Ainsi on pourrait imaginer proposer à nos patientes d'essayer la bouillote, ceci étant un moyen non invasif, peu coûteux, sans risque et facile à mettre en œuvre.

La multiplicité des protocoles d'IVG médicamenteuse retrouvée dans notre étude rend difficile l'analyse des résultats concernant l'évaluation puis la prise en charge de la douleur. En France, l'HAS en 2015 recommande l'administration d'une antiprogestérone (la mifepristone) suivie 36 à 48 heures après par une prostaglandine (le misoprostol ou le gemeprost) (43). Les posologies ainsi que les voies d'administration varient en fonction du terme de la grossesse et le choix est laissé libre au centre de pratique de l'IVG. Jusqu'à 7

semaines d'aménorrhée il existe trois possibilités, 600mg de mifepristone per os suivie de 400 µg de misoprostol per os ou un mg de géméprost par voie vaginale versus 200mg de mifepristone per os suivie de un mg de gemeprostr par voie vaginale. Entre 8 et 9 semaines d'aménorrhée, il existe deux posologies 600mg ou 200mg de mifepristone per os suivie dans tous les cas par 1 mg de geméprost par voie vaginale. Le gemeprostr étant réservé à un usage strictement hospitalier. Dans les études analysées, les doses et voies d'administration de l'antiprogestérone et de la prostaglandine sont variées et ne respectent pas toutes les recommandations de l'HAS. La majorité des études incluses sont non seulement antérieures à la parution des recommandations mais surtout des études étrangères, ce qui peut expliquer ce constat. Seules les deux études menées en Israël par Livshits et Avraham ont recours à un protocole recommandé par l'HAS. Les auteurs ont montré que l'ibuprofène permet une réduction de l'EVA de 4,8 points versus 2,7 points avec le paracétamol (25). De plus, l'utilisation de l'ibuprofène entraîne un recours moins important à des antalgiques supplémentaires (28). Nous pouvons penser que la douleur abdomino-pelvienne ressentie par les femmes est due aux contractions utérines induites par l'administration de la prostaglandine. Ceci est confirmé par l'étude multicentrique de Honkanen pour l'OMS qui montre que la douleur est maximale dans les deux heures suivant la prise du misoprostol (44). Ainsi, il paraît logique d'étudier la corrélation entre doses et voies d'administration de la prostaglandine et intensité de la douleur ressentie au cours de l'IVG. En 2014, une revue de littérature menée par Fiala a cherché à montrer l'impact des voies et doses d'administration des médicaments de l'IVG médicamenteuse sur la douleur ressentie par les femmes (45). Malgré 1459 articles retrouvés, seulement 23 essais comparatifs randomisés ont été analysés. Dans ces essais, les patientes reçoivent différentes doses de mifepristone et de misoprostol, par différentes voies d'administration et à différents intervalles de temps. La douleur est évaluée dans seulement 12 études et on retrouve des informations sur les antalgiques utilisés seulement dans 10 essais. L'auteur conclut que l'évaluation de la douleur et de sa prise en charge lors des IVG médicamenteuses sont insuffisamment étudiées et ne parvient pas à déterminer une corrélation significative entre dose de misoprostol et intensité de la douleur ressentie. De plus, cette revue de littérature rejoint notre conclusion sur la difficulté à comparer les résultats concernant la douleur du fait de protocoles d'IVG multiples et non standardisés.

En 2015, une étude multicentrique menée dans 11 centres hospitaliers français a permis de mettre en évidence que l'intensité de la douleur ressentie n'est pas modifiée par la dose de misoprostol employée. A l'inverse, l'intensité de la douleur ainsi que la consommation d'antalgiques est plus importante chez les femmes recevant 200mg versus

600 mg de mifepristone (46). La principale limite à ces résultats est un faible taux de réponse (39,7%) avec une absence de justification de ce grand nombre de perdus de vue. Ces résultats suggèreraient d'une part que la douleur peut-être induite par la mifepristone et d'autre part qu'il serait plus judicieux de choisir le protocole avec 600mg de mifepristone. Ceci allant à l'encontre des résultats de Von Hertzen en 2000 qui dans un essai contrôlé randomisé mené avec 1580 femmes enceintes de moins de 5 SA recevant 200mg versus 600mg de mifepristone ne retrouve pas de différence significative sur l'intensité de la douleur ressentie (47). L'ensemble de ces résultats contradictoires prouve bien qu'il est nécessaire et judicieux de continuer à étudier l'influence de la posologie et de la voie d'administration des drogues utilisées dans les IVG médicamenteuses sur la douleur ressentie par les femmes. Dans l'analyse menée par le CNGOF les auteurs concluent à un protocole associant la mifepristone par voie orale à la dose de 200mg suivie dans les 24 à 48 heures du misoprostol. Avant 7 SA, le misoprostol est donné à la dose de 400 µg par voie orale, jugale ou sublinguale. Entre 7 SA et 9 SA, le misoprostol est donné à la dose de 800 µg par voie buccale, sublinguale ou vaginale car la voie orale serait moins efficace et moins bien tolérée (35). Suite à ces nouvelles recommandations de bonnes pratiques qui ne rejoignent pas les recommandations de l'HAS, il conviendrait donc de mener des études sur la douleur induite et sa prise en charge avec ce protocole. Ainsi l'existence d'un protocole unique permettrait une évaluation plus pertinente des résultats obtenus.

Dans le cadre de notre étude, l'analyse des résultats a permis de mettre en évidence des facteurs de risque de douleur plus intense ressentie par les femmes bénéficiant d'une IVG médicamenteuse. En effet, la douleur semble plus importante en cas de dysménorrhée, de faible parité (22,23), de jeune âge maternel (23,29). Ces résultats rejoignent ceux de la littérature. En 2000, Westhoff aux Etats-Unis mène une étude multicentrique sur 2121 femmes bénéficiant d'une IVG médicamenteuse afin de mettre en évidence les facteurs prédictifs de l'utilisation d'antalgique de la famille des opioïdes (paracétamol associé à la codéine) (48). Elle retrouve une moyenne de 27% de participantes utilisatrices d'au moins une dose de paracétamol associée à la codéine. Les facteurs de risque de consommation retrouvés par cette étude sont concordants avec notre analyse à savoir, une faible parité et un jeune âge maternel. En plus de ces facteurs, l'étude met en évidence que, plus l'âge gestationnel est avancé, plus la consommation d'antalgique est importante. L'explication biologique supposée étant que, plus l'âge gestationnel avance, plus le sac gestationnel à expulser à travers le col est volumineux, et plus la douleur est intense. La multiparité et

l'âge maternel avancé entraînent des modifications du col mais aussi une perception et une tolérance à la douleur différente. Cette étude met surtout en évidence un « effet centre » important, l'utilisation d'opioïdes variant de 0 à 72% en fonction du centre où a lieu l'IVG. Parmi les 17 centres, nous retrouvons cinq centres hospitalo-universitaires, quatre cliniques et huit centres de planification. Les femmes prises en charge en CHU reçoivent de manière plus fréquente, un antalgique de la famille des opioïdes, que les autres ($p < 0,001$) et l'on retrouve de grandes différences en matière d'utilisation d'antalgiques dans les cliniques et les centres de planification. Finalement, dans cette étude le facteur prédictif d'utilisation d'opioïdes pour lequel les résultats sont le plus significatifs est le centre où est pratiquée l'IVG ($p < 0,0001$). Ceci laissant penser que chaque centre a ses habitudes de prescription et donc ses protocoles antalgiques. L'ensemble de ces facteurs est retrouvé par Suhonen en 2010 dans une étude menée auprès de 54 femmes bénéficiant d'une IVG médicamenteuse (49). Selon lui, et de manière concordante avec nos résultats, les facteurs aggravant la douleur ressentie sont : un âge gestationnel avancé, un jeune âge maternel, une faible parité et gestité et l'existence de dysménorrhée. L'âge maternel étant biaisé par les antécédents obstétricaux car si la parité et la gestité diminuent la douleur, celles-ci augmentent avec l'âge. Ce résultat est confirmé par l'étude de Teal (50) pour laquelle les résultats sont ajustés en fonction de la parité et de la gestité et qui ne retrouve pas d'association statistique entre âge et intensité de la douleur ressentie. L'intérêt majeur de l'étude menée par Suhonen réside dans l'évaluation de la douleur, celle-ci est évaluée dans ses deux composantes par EVA : la douleur physique ressentie (« magnitude of the sensation of pain ») et la douleur psychologique ressentie (« unpleasantness ») (49). Il n'y a pas de différence significative entre les deux composantes dans l'évaluation de la douleur ressentie lors de l'IVG contrairement à ce qu'évoquait Wiebe dans son étude à savoir, que l'anxiété était un facteur aggravant la douleur (23). Cette analyse nous permet de penser que l'administration d'anxiolytique dans la prise en charge de la douleur lors de l'IVG n'est pas justifiée.

Bien que les dernières recommandations HAS sur l'IVG médicamenteuse en 2015 n'évoquent pas cette notion de facteurs prédictifs d'une douleur plus intense, il nous paraît judicieux de s'y intéresser. Ceux-ci nous permettent d'établir un profil de femmes chez qui les praticiens se doivent d'être encore plus vigilants dans l'évaluation, mais surtout dans la prise en charge de la douleur afin de rendre ce moment de vie le moins douloureux possible et d'adapter ainsi le protocole antalgique.

FACTEURS PREDICTIFS D'UNE DOULEUR PLUS INTENSE :

dysménorrhée

âge gestationnel avancé

nulliparité

nulligestité

La principale force de cette étude est que l'ensemble de la revue de littérature et de l'évaluation des études a été réalisé par deux chercheurs, les auteurs de cette thèse selon les recommandations PRISMA (51). De plus, l'évaluation de la qualité méthodologique et de la qualité du rapport a été effectuée pour chaque étude incluse avec des grilles d'évaluation validées et adaptées. Nous avons mené une recherche large sur les bases de données (Pubmed, Web of Science, Cochrane), l'exploration de la littérature grise, et la lecture de revue traitant de gynécologie. Celle-ci nous a permis de retrouver 2216 articles traitant de la douleur au cours des IVG médicamenteuses et d'inclure huit études dont quatre nouvelles depuis la dernière revue de littérature de Jacskon traitant de ce sujet en 2010.

L'analyse des résultats nous a permis de mettre évidence la supériorité des AINS sur les autres antalgiques quant à la prise en charge de la douleur lors des IVG médicamenteuses. Nous avons également pu mettre en évidence, des facteurs prédictifs d'une douleur plus intense, qu'il serait important d'identifier lors de la prise en charge initiale afin d'adapter le protocole antalgique.

Néanmoins notre travail présente des limites. Les études incluses utilisent des protocoles d'IVG différents à chaque fois avec des posologies et voies d'administrations diverses créant un biais de reproductibilité, ainsi établir un protocole antalgique unique est impossible. Les antalgiques évalués sont peu nombreux, les études traitent essentiellement du paracétamol, de l'ibuprofène et de l'association paracétamol-codéine. De plus, parmi les études incluses seulement deux ont un niveau de preuve fort (23,29).

VI. CONCLUSION

Cette revue de littérature confirme que l'IVG médicamenteuse reste un acte douloureux dont la prise en charge est encore à préciser. Elle nous a permis de mettre en évidence des résultats intéressants pouvant être appliqués à la pratique courante. L'ibuprofène administré de manière précoce reste l'antalgique de choix au vu des études incluses. Il nous paraît important et nécessaire d'identifier les facteurs de douleur plus intense chez ces femmes bénéficiant d'une IVG médicamenteuse. De plus, la persistance d'une EVA importante malgré les traitements évalués et la faible diversité de ces antalgiques ne nous permettent pas d'établir un protocole évident de prise en charge de la douleur.

En tant que médecin en soins primaires, notre rôle est d'accompagner les patientes demandant ou réalisant une IVG médicamenteuse. La prise en charge de la douleur reste indispensable et passe par une prescription détaillée d'antalgiques de différents paliers. Si nos résultats ne nous permettent pas d'établir un protocole clair, nous pourrions imaginer proposer l'association d'un AINS (ibuprofène ou flurbiprofène du fait de son efficacité dans les dysménorrhées) à un antalgique de palier 2 (paracetamol-codéiné).

Cependant, il nous paraît nécessaire de continuer à mener des études visant à évaluer l'efficacité de différentes thérapeutiques de manière reproductible afin d'établir un protocole antalgique validé.

Toulouse, le 02/05/2017

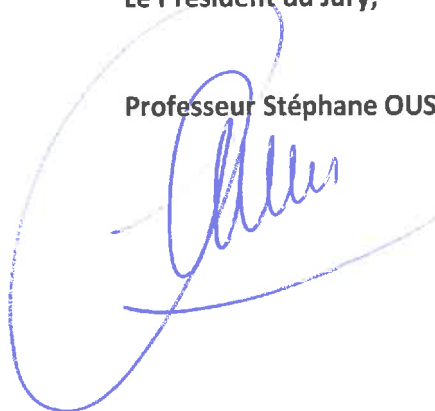
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D.CARRIE



Toulouse, le 2 mai 2017

Le Président du Jury,

Professeur Stéphane OUSTRIC



REFERENCES

1. Bajos N, Prioux F, Moreau C. L'augmentation du recours répété à l'IVG en France : des enjeux contraceptifs au report de l'âge à la maternité. 27 juillet 2013 p 291-298.
2. Loi n° 75-17 du 17 janvier 1975 (loi dite Veil) relative à l'interruption volontaire de la grossesse.
3. Loi n° 79-1204 du 31 décembre 1979 relative à l'interruption volontaire de la grossesse.
4. Arrêté du 22 février 1983 8315/A Relatif aux prix des soins et de l'hospitalisation afférents à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) p. 67.
5. Loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception. Articles L2212.1, L2212.2, L2212.7.
6. Décision n° 2014-700 DC du 31 juillet 2014 Loi pour l'égalité réelle entre les femmes et les hommes.
7. Bon usage du médicament. Interruption médicamenteuse de grossesse. Les protocoles à respecter. HAS Février 2015.
8. Les interruptions volontaires de grossesse en 2015 Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.
9. IVG méthode médicamenteuse Recommandations HAS 2010.
10. Rapport public d'évaluation - Mifégyne 200mg, comprimé (mifépristone) - Afssaps Avril 2008.
11. A Vilain, MC Mouquet 2014 Les interruptions de grossesse en 2012 Drees, Etudes et Résultats, n°884.
12. Faucher H. Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse. Estem Vuibert.
13. Aubin C, Jourdain-Menninger D, Chambaud L. La prise en charge de l'interruption volontaire de grossesse.
14. Faucher P, Baunot N, Madelenat P. Efficacité et acceptabilité de l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse pratiquée sans hospitalisation dans le cadre d'un réseau ville-hôpital : étude prospective sur 433 patientes. Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2005;33(4):220-7.
15. Wiebe E. Pain control in medical abortion. Int J Gynaecol Obstet. sept 2001;(74(3)):275-80.
16. Goldstone P. Early medical abortion using low-dose mifepristone followed by buccal misoprostol: a large Australian observational study. Med J Aust. 3 sept 2012;197(5):282-6.

17. Penney G. Treatment of pain during medical abortion. *Contraception*. juill 2006;74(1):45-7.
18. El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med*. 1995;332(15):983-987.
19. Chaumette M. Douleur de l'IVG médicamenteuse: évaluation et recherche de facteurs prédictifs [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7. UFR de médecine; 2014.
20. Jackson E, Kapp N. Pain control in first-trimester and second-trimester medical termination of pregnancy: a systematic review. *Contraception*. févr 2011;83(2):116-26.
21. Gedda M, Riche B. Traduction française des lignes directrices SAMPL pour l'écriture et la lecture des méthodes et analyses statistiques. *Kinésithérapie Rev*. janv 2015;15(157):69-74.
22. Weber. Acetaminophen as a pain enhancer during voluntary interruption of pregnancy with mifepristone and sulprostone. *Eur J Clin Pharmacol*. 30 juin 1990;(39):609.
23. Wiebe E. Pain control in medical abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;(74):275-80.
24. Jain JK. Early pregnancy termination with vaginal misoprostol combined with loperamide and acetaminophen prophylaxis. - PubMed - NCBI. *Contraception*. 2001;(63):217-21.
25. Livshits A, Machtinger R, David LB, Spira M, Moshe-Zahav A, Seidman DS. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. *Fertil Steril*. 1 mai 2009;91(5):1877-80.
26. Zhu J. Effects of electroacupuncture with different stimulation parameters on assisting medicine-induced abortion: a controlled clinical trial. *Med Acupuncture*. 2008;(20).
27. Samuel, MI. Hygroscopic dilator (Dilapan-S(TM)) and misoprostol combination for the early first trimester termination of pregnancy: a pilot study. *J Fam Plann Repro Health Care*. 2009;(35).
28. Avraham S, Gat I, Duvdevani N-R, Haas J, Frenkel Y, Seidman DS. Pre-emptive effect of ibuprofen versus placebo on pain relief and success rates of medical abortion: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 1 mars 2012;97(3):612-5.
29. Raymond EG, Weaver MA, Louie KS, Dean G, Porsch L, Lichtenberg ES, et al. Prophylactic compared with therapeutic ibuprofen analgesia in first-trimester medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. sept 2013;122(3):558-64.
30. Peyron R, Aubény E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med*. 27 mai 1993;328(21):1509-13.

31. Fiala C. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation. *Hum Reprod.* 15 juill 2005;20(11):3072-7.
32. Fiche VIDAL Dafalgan Codéiné.
33. Fiche VIDAL Paracétamol.
34. Dragoman MV, Grossman D, Kapp N, Huong NM, Habib N, Dung DL, et al. Two prophylactic medication approaches in addition to a pain control regimen for early medical abortion < 63 days' gestation with mifepristone and misoprostol: study protocol for a randomized, controlled trial. *Reprod Health.* 2016;13:132.
35. Bettahar, Pinton, Boisramé, Cavillon, Wylomanski, Nissand, Hassoun. Interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* nov 2016;45:1490-514.
36. Andersch B, Milsom I. A double-blind cross-over study comparing flurbiprofen with naproxen-sodium for the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68(6):555-8.
37. Fiche VIDAL Phloroglucinol.
38. Stephan JM. Eléctroacupuncture : modalités techniques et implications pratiques dans les algies. *Acupunct Moxibustion.* 2008;7(3):226-34.
39. Santana LS, Gallo RBS, Ferreira CHJ, Duarte G, Quintana SM, Marcolin AC. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces pain and postpones the need for pharmacological analgesia during labour: a randomised trial. *J Physiother.* 1 janv 2016;62(1):29-34.
40. Nisand I, Bettahar K, Investigators of the aMaYa Study. Medical management of unwanted pregnancy in France: modalities and outcomes. The aMaYa study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* janv 2015;184:13-8.
41. Marc I, Rainville P, Verreault R, Vaillancourt L, Masse B, Dodin S. The use of hypnosis to improve pain management during voluntary interruption of pregnancy: an open randomized preliminary study. *Contraception.* janv 2007;75(1):52-8.
42. Akin MD, Weingand KW, Hengehold DA, Goodale MB, Hinkle RT, Smith RP. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstet Gynecol.* mars 2001;97(3):343-9.
43. Interruption médicamenteuse de grossesse Les protocoles à respecter. Haute Autorité de Santé 2015.
44. Honkanen H, Piaggio G, Herten H, Bártfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juill 2004;111(7):715-25.
45. Fiala C, Cameron S, Bombas T, Parachini M, Saya L, Gemzell-Danielsson K. Pain during medical abortion, the impact of the regimen: a neglected issue? A review. *Eur J*

Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept. déc 2014;19(6):404-19.

46. Saurel-Cubizolles M-J, Opatowski M, David P, Bardy F, Dunbavand A. Pain during medical abortion: a multicenter study in France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2015;194:212-7.

47. Von Hertzen H, Honkanen H, Piaggio G, Bartfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* sept 2003;110(9):808-18.

48. Westhoff C, Dasmahapatra R, Winikoff B, Clarke S. Predictors of analgesia use during supervised medical abortion. The Mifepristone Clinical Trials Group. *Contraception.* mars 2000;61(3):225-9.

49. Suhonen S, Tikka M, Kivinen S, Kauppila T. Pain during medical abortion: predicting factors from gynecologic history and medical staff evaluation of severity. *Contraception.* avr 2011;83(4):357-61.

50. Teal SB, Dempsey-Fanning A, Westhoff C. Predictors of acceptability of medication abortion. *Contraception.* mars 2007;75(3):224-9.

51. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses.

ANNEXES

Annexe 1 : Grille d'évaluation STROBE

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

Annexe 2 : Echelle Newcastle Ottawa

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation ✱
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases ✱
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls ✱
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) ✱
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) ✱
 - b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate sp control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ✱
 - b) structured interview where blind to case/control status ✱
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes ✱
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups ✱
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ✱
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ✱
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ✱
 - b) structured interview ✱
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes ✱
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) ✱
 - b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment ✱
 - b) record linkage ✱
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Annexe 3 : Grille d'évaluation CONSORT



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
Sample size	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
	7a	How sample size was determined	_____
Randomisation:	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
Sequence generation	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____

		assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	
Recruitment	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

Annexe 4 : Score de JADAD

Is the randomisation procedure appropriate and reported in the study?

If yes, +1 point. If no, delete all points awarded for randomisation.

2) Is the study double blind? If yes, + 1 point.

Is the double blinding method appropriate and reported in the study?

If yes, +1 point. If no, delete all points awarded for double blinding.

3) Are the reasons for patient withdrawals and dropouts described, for each treatment group?

If yes, +1 point.

Chloe BENA	2017 TOU3	1047
Johanna COHEN-SOLAL AZOULAY	2017 TOU3	1048

Prise en charge de la douleur au cours de l'IVG médicamenteuse au premier trimestre : revue systématique de la littérature

Introduction : L'IVG est un acte douloureux dont la prise en charge ne fait pas l'objet de recommandations.

Objectif : Identifier les moyens médicamenteux et non médicamenteux de prise en charge la douleur lors de l'IVG médicamenteuse.

Matériel et méthode : Revue systématique de la littérature d'études réalisées entre 1989 et 2016 concernant la prise en charge de la douleur lors d'une IVG médicamenteuse.

Résultats : Huit articles ont été analysés. L'ibuprofène a montré la plus grande efficacité en comparaison au placebo et au paracétamol. Son administration de manière prophylactique n'a pas montré d'intérêt en matière de réduction de la douleur. La prise de paracétamol-codéiné diminue la consommation d'antalgiques supplémentaires. Des méthodes non médicamenteuses ont été validées (électroacupuncture et dilateur cervical). Cependant les protocoles d'IVG ne sont pas standardisés et ont rendu difficile la comparaison des résultats. Des facteurs prédictifs de douleur plus intense ont été mis en évidence tels que la dysménorrhée, les faibles parité et gestité, et l'âge gestationnel avancé.

Conclusion : Il existe des thérapeutiques efficaces dans la prise en charge de la douleur. Cependant, il apparaît nécessaire de poursuivre la recherche dans ce domaine.

Mots clefs : IVG médicamenteuse, douleur, revue systématique de littérature

Pain control in first trimester medical termination of pregnancy : a systematic review

Background: Medical abortion is painful but it's not subject to guidelines.

Objective: Identify the pharmacological and non-pharmacological therapies for pain control in medical abortion.

Material and methods: Systematic review including studies published between 1989 and 2016 about pain control for women undergoing medical abortion.

Results: Eight studies were included. Ibuprofen is more efficient than acetaminophen or placebo for pain control. Prophylactic administration of ibuprofen doesn't reduce pain during medical abortion. Acetaminophen associated with codein has reduced the use of additional analgesics. Non-pharmacological therapies (electroacupuncture and cervical dilator) have been evaluated as efficient. Protocols of medical abortion are not standardized so it's difficult to compare results. Predictive factors of pain have been demonstrated like dysmenorrhea, high age at termination of gestation, lower parity and gestity.

Conclusion: We found some therapeutics efficient in pain control for medical abortion. However, it's necessary to continue the research.

Key words: medical abortion, pain control,systematic review

Discipline administrative: Médecine Générale

Faculté de médecine Toulouse Rangueil-133 route de Narbonne-31062 TOULOUSE Cedex 04-France

Directeur de these: Docteur Julie Subra