

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1535

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Hiriata WANG FOO ROOPINIA

le 11 avril 2022

« Évaluation de l'efficacité, de la tolérance du traitement, et de la satisfaction des patientes lors de la prise en charge d'une grossesse arrêtée du premier trimestre selon le nouveau protocole du CHU de Toulouse »

Directeur de thèse : Dr Mickael ALLOUCHE

JURY

Madame le Professeur Florence TREMOLLIÈRES

Président

Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIÈRE

Assesseur

Monsieur le Docteur Paul GUERBY

Assesseur

Monsieur le Docteur Mickael ALLOUCHE

Assesseur

Madame le Docteur Hélène POL

Assesseur

Madame le Docteur Anna GOSSET

Assesseur



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2021

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. LEOPONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARLET Philippe	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHE Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BOUTAULT Franck	Professeur MANELFE Claude
Professeur BONEU Bernard	Professeur MARCHOU Bruno
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTE Jean	Professeur MURAT
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GRAND Alain	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SERRE Guy
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDA Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie, Addictologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et Santé au Travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

Professeurs des Universités de Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeurs Associés Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. CHICOULAA Bruno
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUDA Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	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

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CORRE Jill	Hématologie, Transfusion
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MARTINEZ Alejandra	Cancérologie, Radiothérapie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yvas	Immunologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur des Universités de Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-DE PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andra	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CURIOT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
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
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. REVET Alexis	Pédopsychiatrie, Addictologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

Maîtres de Conférences Universitaires de Médecine Générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne
Dr PIPONNIER David
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr. BOUSSIER Nathalie
Dr LATROUS Leïla

Remerciements aux membres du Jury

A Madame le professeur Trémollières :

Vous êtes un pilier de la médecine et une véritable source de connaissance. Je vous remercie de nous transmettre votre savoir avec tant de clarté et justesse.

A Monsieur le Professeur Vayssiere :

C'est un honneur d'avoir travaillé sur ce sujet dont tu es l'un des moteurs. Merci de faire avancer les recommandations et d'aider tant de patientes. Merci pour tout ce que j'ai appris en consultation d'échographie avec toi.

A Monsieur le Docteur Guerby :

Cher Paul, tu es un atout en tous points et surtout à travers ta bienveillance, tant pour les patientes que pour les internes. Consulter ou être de garde avec toi est toujours un plaisir. J'espère exercer avec la même rigueur et empathie que toi.

A Monsieur le Docteur Allouche :

Mika, tu es la bonté incarnée. Je te remercie d'être mon directeur de thèse et d'avoir toujours été motivé par ce sujet. Je te remercie pour le temps que tu m'as accordé et pour tous tes conseils éclairés que tu m'as donnés. J'espère que tu sais à quel point ton humour et ta bonne humeur sont appréciés. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir.

A Madame le Docteur Pol :

Chère Hélène, merci pour toutes les consultations, bip et gardes passés ensemble. Tu m'as appris l'efficacité et la rapidité. Je te remercie pour cet enseignement qui me servira toujours. Merci pour ta gentillesse et ton enthousiasme. Je te souhaite un épanouissement complet dans ta grossesse et dans tous les autres domaines de ta vie.

A Madame le Docteur Gosset :

Anna, notre super woman. Merci d'être toi. Merci pour ton investissement dans notre spécialité de gynécologie médicale, pour toutes les biblio, les consultations, les avis. Tu es un modèle et un repère pour toutes les gygy de Toulouse. Je te souhaite le meilleur du monde.

Remerciements aux praticiens hospitaliers de l'hôpital Paule de Viguier

Je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que j'ai appris avec vous. Je n'aurais pas rêvé d'un meilleur CHU pour apprendre la gynécologie. Merci d'être aussi compétents et gentils avec les internes. J'espère être à la hauteur de ce que vous m'avez transmis quand je serai de retour dans mes îles pour exercer.

Remerciements au Docteur Bontoux

Merci pour ton incroyable thèse qui a révélé le besoin d'améliorer la prise en charge des patientes aux urgences. Je sais combien tu as travaillé pour la réaliser. Je te remercie aussi pour le soutien que tu m'as accordé depuis le début de mon internat car sans m'en rendre compte, j'ai un peu suivi tes pas depuis ma grossesse jusqu'à ma thèse. Je te souhaite une vie épanouie tant professionnellement que personnellement.

Remerciements personnels

A mon amour éternel Matahi, merci pour ton soutien constant et pour le bonheur parfait que je vis avec toi. Merci d'être un père formidable. Merci pour tous les sacrifices que tu as fait avec moi pour la poursuite de mes études, merci pour Carcassonne, pour ces interminables gardes, pour ces week-end à travailler, pour les cours suivis dans d'autres villes et tant d'autres. Je t'aime pour toujours.

A ma fille chérie Nanihi, ma gogo girl. Je t'aime de tout mon cœur. Merci d'être aussi géniale et d'être à mes côtés depuis le début de mon internat. Merci d'avoir toujours été motivée de m'accompagner au travail pour faire du recueil pour ma thèse. La vie est encore plus belle quand on la redécouvre à travers toi et qu'on la savoure ensemble.

A ma maman, ma plus grande fan depuis le début. Merci de m'avoir donné toutes les opportunités pour m'épanouir et merci de me soutenir à chaque étape. Merci d'avoir confiance en moi. Merci de me connaître si bien et d'être toujours là pour moi. Merci d'être venue si souvent me voir en métropole et d'être là pour ma soutenance de thèse. Je t'aime maman.

A mon papa, merci de m'avoir appris la valeur du travail depuis mon plus jeune âge et de m'avoir toujours encouragé dans mes projets. Merci d'être fier de moi. Merci pour les supers moments à kitter, pêcher et profiter de la nature. Vivement qu'on repasse pleins de moments en famille. Je t'aime papa.

A tatie Marie et tonton Teva, merci d'être mes anges gardiens depuis que je suis née, d'être à mes côtés dans les hauts et dans les bas, d'être disponibles quelle que soit l'heure. Merci d'avoir relu ma thèse. Merci pour tout. Merci de m'aimer autant. Je vous aime. Merci pour Manea et Mehiti qui sont de vraies pépites.

A mamie et kung kung, merci de m'avoir élevée avec tant d'amour. Merci de vous être occupés de moi pendant ma première année à l'université et de m'avoir toujours encouragée. Je suis si loin de vous et je suis désolée de ne pas avoir pu te dire au revoir kung kung. J'espère que tu es en pleine forme maintenant. Mamie, attends-moi ! je reviens bientôt.

A ma popo, merci pour tes encouragements et ta gentillesse. Je n'ai pas pu te dire dernier au revoir non plus, mais je t'envoie tout mon amour.

A mes frères que j'aime tellement, merci pour votre soutien en toute circonstance. Merci de veiller sur moi et de me chouchouter. Merci pour toutes les fois où vous êtes venus me voir. Merci aussi à Marion et Teps, et à ma petite soeur Anasta, à Randall et Lyra d'amour.

A ma May chérie, ma heart sista. Merci pour ton soutien de chaque instant, pour tous les moments inoubliables passés ensemble, toutes ces expériences folles durant nos études, pour Bordeaux, pour la Belgique et LA gauffre... Tu me manques. On se retrouve très bientôt.

A tonton Guy et tonton Jean-Marc, merci d'avoir toujours été là pour moi malgré la distance et de m'avoir toujours encouragée à aller au bout de mes projets.

A tatie Lorna, tonton Julien, Hina, Yannick, Gabriel, tatie Catherina, tonton Douglas, Mickael, Kahaya, Heipoe, Arnaud, Mathéo, tatie Nadia, Ali, Keanu, Poura, Brice, merci d'avoir contribué à mon équilibre, mon bien-être et ma réussite.

A ma belle-famille, merci pour votre soutien et votre amour.

A ma Auré W, ma Ahu, ma Vai, ma Auré WY, vous êtes de vraies perles. Merci de m'avoir toujours soutenue. Je vous aime les filles.

A ma Tehan, merci pour ces études parcourues ensemble, et à Nini, merci pour les bons moments passés à Bordeaux.

A Elsa, merci pour ces moments d'externat à essayer de faire des sous-colles et manger des goûter.

A l'England London Mission, merci d'être entrés dans ma vie en plein milieu de mes études. C'était impromptu mais vous avez changé ma vie en tellement mieux. Je ne vous oublierai jamais.

A Leslie et Estelle, merci pour ces années formidables à Bordeaux et pour votre soutien constant.

Aux Poussard, aux Boulie, aux Bernede, aux Delattre, aux Labourel, aux Simonet, et à tout le reste de ma famille d'adoption à Bordeaux, merci de m'avoir aimé et soutenue pendant mon externat.

Aux Sun, aux Hopuu, aux Pahio, aux Temarono, merci de nous avoir accueilli à Toulouse avec tant d'amour. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour votre soutien.

A Christine, merci du fond du cœur d'être la meilleure nounou au monde. Merci d'avoir accepté de garder notre bébé. Merci pour votre bonne humeur. Merci de me permettre d'aller travailler sereinement, avec l'assurance que Nanihi est en sécurité avec vous, qu'elle est heureuse et choyée. Merci pour l'excellente éducation que vous lui donnez. Merci de la garder plus tard que prévu quand je suis retardée au travail et merci d'être aussi compréhensive.

Aux Holman, merci pour les fois où vous avez veillé si gentiment sur notre petite princesse alors que je bossais ma thèse.

A Maud et David, merci pour votre soutien et votre joie de vivre.

A Jess, merci de partager le stage de ménop et diabète gesta ensemble. Merci pour ta bonne humeur, ton soutien, ta gentillesse, tous les déjeuners, pour la relecture de ma thèse. Je te souhaite le meilleur en tout !

A Candice et Shaada, quel plaisir de vous retrouver pour déjeuner au RP (miam). Merci d'être aussi adorables.

A Marie, Aurélie et Cassandra, c'est un plaisir de partager votre promo et de grandir dans cette spécialité ensemble. Merci pour votre soutien et votre exemple.

Aux gygy, Nina, Claire, Marion, Laurie, Léa, Diane, Margaux, Camille, Mélanie, Mélissa, Victorine, merci pour les bons moments passés en consultations, en biblio et en cours.

A mes co-internes de stage, les Charlotte, Pauline, Alex, Sylvain, Armine, Alexandra, Olga, Amira, Sorina, Momo, Diane, Manon, Aurélie, Vincent, Camille, Emilie, Léa, Cha, Océane, Maeva, Margaux, Toto, merci d'avoir contribué à mon bonheur d'être en stage.

A mes co-internes, les gynéco med et obs déjà cités et Alex, Arnaud, Anaëlle, Nina, Matilda, Anaïs, Sophie, Audrey, Mathilde, Perrine, Lucile, Maria, Hélène, merci pour les gardes et les bips. Merci mille fois pour toutes les étiquettes collées dans le classeur rouge. Je sais combien c'était contraignant de le faire et je vous en suis sincèrement reconnaissante.

Aux superbes sages-femmes et aides-soignantes des urgences de PDV, Laure, Stéphanie, Sandra, Clara, Noémie, Isa, Audrey, Fanny, Christine, Anaïs, Magali, Joëlle, merci d'avoir rendu mes bips et gardes beaucoup plus agréables grâce à votre bonne humeur, votre gentillesse et votre efficacité.

Aux services d'endocrinologie de Larrey, de gynécologie-obstétrique de Carcassonne, de gynécologie d'Oncopole, de Ranguel et de PDV, d'échographie de PDV, de ménopause de PDV, merci à de m'avoir permis de m'épanouir dans ce très beau métier à vos côtés. Et merci à la belle équipe dynamique du diabète gestationnel avec qui je suis en stage actuellement, le Dr Rimareix, le Dr Coustols, Clémence, Dominique et Delphine.

A Olivia, merci pour les bons moments passés ensemble au DIU de séno et toutes tes attentions.

A Camélia, merci pour le DIU de colpo qui a été encore plus chouette avec toi.

A Stéphanie, merci d'avoir intégré les documents du protocole dans Orbis.

A Marion, Roseline et Anne, merci pour votre bienveillance et votre soutien.

A Laure, ma secrétaire préférée. Merci d'être bienveillante et toujours aux petits soins. Merci de partager ce super bureau dans la bonne humeur. Merci pour ton efficacité, ta disponibilité et ta gentillesse. Je t'attends à Tahiti pour les vacances et si tu le souhaites, pour bosser ensemble ☺

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
I. INTRODUCTION.....	8
A) DEFINITIONS ET EPIDEMIOLOGIE	8
B) PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES ARRETEES.....	9
C) PHARMACOLOGIE DE LA MIFEPRISTONE ET DU MISOPROSTOL	11
D) RECOMMANDATIONS DU CNGOF.....	16
E) JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	17
F) DONNEES DE LA LITTERATURE.....	18
G) PROTOCOLE DES URGENCES GYNECOLOGIQUES DE L'HOPITAL PAULE DE VIGUIER.....	19
H) SATISFACTION DES PATIENTES	21
II. PATIENTS ET METHODES.....	22
A) ÉVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE	22
B) ÉVALUATION DE LA SATISFACTION	23
C) ANALYSES STATISTIQUES	24
D) ÉTHIQUE	25
III. RESULTATS	26
A) ÉVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE	26
B) ÉVALUATION DE LA SATISFACTION	30
1- <i>Satisfaction globale du traitement reçu.....</i>	<i>32</i>
2- <i>Satisfaction concernant la communication avec l'équipe médicale</i>	<i>33</i>
3- <i>Satisfaction concernant les informations reçues lors de la consultation de diagnostic</i>	<i>33</i>
4- <i>Tolérance des effets secondaires du traitement.....</i>	<i>34</i>
C) ÉVALUATION DE LA POPULATION CHIRURGICALE	36
IV. DISCUSSION	37
A) ÉVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE.....	37
B) ÉVALUATION DE LA SATISFACTION	44
C) IMPACT ECONOMIQUE	46
D) ÉVALUATION DE LA POPULATION CHIRURGICALE	47
E) FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE.....	47
V. CONCLUSION	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50
ANNEXES.....	54

Liste des abréviations

CHU : centre hospitalier universitaire

SA : semaines d'aménorrhée

IVG : interruption volontaire de grossesse

AMM : autorisation de mise sur le marché

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français

LCC : longueur crânio-caudale

NICE : national institute for health and care excellence

ACOG : american college of obstetricians and gynecologists

FIGO : fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

ATCD : antécédent

I. INTRODUCTION

A) Définitions et épidémiologie

Une femme sur quatre vivra une perte de grossesse au cours de sa vie génitale (1). Une grossesse sur trois (10-30 %) se complique d'une perte de grossesse au premier trimestre (2)(3)(4)(5)(6).

On distingue une grossesse arrêtée d'une fausse couche.

Une grossesse arrêtée se définit par l'arrêt de son développement, c'est-à-dire la stagnation de la longueur crânio-caudale, ou l'arrêt de l'activité cardiaque. Il peut s'agir aussi d'un œuf clair, c'est-à-dire une grossesse anembryonnée caractérisée par un développement uniquement trophoblastique et un sac gestationnel dont la taille stagne ou est supérieure à 25 mm sans embryon visible.

Une fausse couche précoce est l'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine avant 14 SA. Elle peut être complète, c'est-à-dire avec l'expulsion de la totalité du matériel de grossesse, ou incomplète, c'est-à-dire avec persistance de débris gestationnels (7).

Définitions actuelles (terminologie anglo-saxonne)	Critères cliniques	Critères échographiques
FC retardée ou grossesse arrêtée (<i>delayed or missed miscarriage</i> <i>early fetal or embryonic demise</i>) Œuf clair ^a (<i>anembryonic pregnancy/blighted ovum</i>)	Aucun ou métrorragies minimales	Embryon > 7 mm sans activité cardiaque Ou sac gestationnel (SG) > 25 mm de grand axe sans image embryonnaire ou vésicule vitelline visible Ou embryon < 7 mm, SG < 25 mm sans évolution après un délai d'au moins 7 jours
FC menaçante ou menace de FC (<i>threatened miscarriage</i>)	Métrorragies modérées Col fermé	Présence ou non d'images de décollement ovulaire (hématome sous-chorial)
FC en cours ou inévitable (<i>inevitable miscarriage</i>)	Douleurs, métrorragies d'intensité croissante, col ouvert Expulsion vaginale du produit de conception	SG en voie d'expulsion
FC complète (<i>complete miscarriage</i>)	Disparition des douleurs Diminution des saignements Col fermé	Absence d'images échogènes hétérogènes intra-utérines
FC incomplète ou rétention trophoblastique (<i>incomplete miscarriage</i>)	Persistance de douleurs et de saignements ± Col ouvert	Images intra-cavitaires échogènes hétérogènes représentant des caillots ou des débris déciduaux et trophoblastiques

^a Ancienne terminologie : traduction d'un arrêt de développement précoce du sac gestationnel ou d'une lyse embryonnaire précoce.

Tableau 1. Critères diagnostics cliniques et échographiques du stade évolutif d'une fausse couche précoce (8)

Plusieurs facteurs sont associés aux fausses couches précoces, tels que l'âge maternel supérieur à 35 ans, le surpoids ou l'obésité, une consommation excessive de café ou d'alcool, le tabagisme, l'exposition à des champs magnétiques à des doses supérieures à 50 Hz, l'exposition aux radiations ionisantes, un antécédent de fausse couche précoce ou d'IVG, certains troubles

de la fertilité, une altération de la réserve ovarienne, et un âge paternel supérieur à 45 ans (9)(10).

Le diagnostic de grossesse arrêtée est évoqué devant l'apparition de métrorragies et/ou de douleurs pelviennes, mais peut également être découvert chez une femme asymptomatique à l'occasion d'une échographie pelvienne. Il peut se rencontrer aussi bien aux urgences que dans le cadre d'une consultation programmée. Il peut donc concerner une large population de professionnels de santé, y compris des gynécologues médicaux et obstétriciens, des médecins généralistes et des sages-femmes. La confirmation du diagnostic se fait par une échographie pelvienne éventuellement répétée, selon les critères mentionnés ci-dessus.

Le retentissement sur la fertilité ultérieure est identique quel que soit le traitement médical ou chirurgical, avec un taux de naissances vivantes cinq ans après la fausse couche similaire dans chaque groupe (79 à 82 %) (11).

B) Prise en charge des grossesses arrêtées

Elle vise à obtenir la vacuité utérine. Elle doit être adaptée, rapide, efficace et sûre, afin de permettre une convalescence de courte durée et sans conséquence sur la fertilité ultérieure.

Trois options sont possibles :

- l'expectative,
- la chirurgie par aspiration et/ou curetage endo-utérin
- ou les médicaments.

Elles présentent des risques à court terme qui sont rares et comparables d'environ 5 % (12).

L'expectative permet une expulsion spontanée à 7 jours dans seulement 30 % en cas de grossesse arrêtée. Son efficacité est meilleure (>75 %) en cas de fausse couche incomplète ou de fausse couche en cours d'expulsion, et cela durant les trois premiers jours.

La chirurgie est la méthode la plus efficace et rapide. Le taux d'évacuation complète est compris entre 95 et 98 % (12)(13). C'est un geste simple qui se réalise en ambulatoire et qui ne nécessite pas d'échographie de contrôle à distance. Mais il est coûteux, invasif et comporte des risques tels qu'une perforation utérine, une plaie cervicale, une infection utérine ou des complications

liées à l'anesthésie. Plus tardivement et en cas de curetages répétés ou de contexte septique, il existe un risque de synéchies utérines (syndrome d'Asherman) pouvant être à l'origine d'une aménorrhée ou hypoménorrhée, d'une infertilité, ou de fausses couches à répétition (14).

La prise en charge médicamenteuse représente une alternative importante du fait de la préférence croissante des patientes pour cette méthode (15). Sa réalisation est simple et son coût est inférieur à celui de la chirurgie. Elle est cependant responsable d'une symptomatologie plus importante et prolongée à type de saignements et de douleurs. Son efficacité est supérieure à celle de l'expectative mais inférieure à celle de la chirurgie (13). Deux molécules sont utilisées dans cette prise en charge : le misoprostol seul ou associé à de la mifépristone.

Les risques de complications sont inférieurs à 5% quel que soit le type de traitement médicamenteux ou chirurgical, notamment avec une hémorragie nécessitant un chirurgie en urgence ou une infection post-abortum (2)(16).

Les avantages et inconvénients de chaque méthode sont résumés dans le tableau suivant :

	Avantages	Inconvénients
Chirurgie	Taux de succès élevé ^a (95-98 %) Prise en charge rapide, ambulatoire (1 jour)	Hospitalisation et anesthésie obligatoires Complications opératoires (0-3 %) Synéchies utérines (curetages itératifs, contexte septique)
Misoprostol	Prise en charge ambulatoire Réduction du nombre de gestes chirurgicaux Risques infectieux et hémorragiques non augmentés Facilitation du geste chirurgical si rétention secondaire Risque de consultation en urgence identique	Efficacité inférieure à celle de la chirurgie (> 80 % ^b) Variable selon les modalités d'administration (voie orale, vaginale sublinguale, posologie unique ou répétée), le délai accordé (24 heures-15 jours) et le type de FC (retardée/incomplète) Durée des saignements plus longue, douleurs plus importantes Hospitalisations non programmées plus fréquentes
Expectative	Taux de succès élevé ^a en cas de FC en cours ou incomplète (> 75 %) Évite les complications et les coûts du traitement chirurgical Risques infectieux et hémorragiques non augmentés	Délai d'expulsion variable (3 jours-6 semaines), souvent inacceptable pour les patientes Augmentation du nombre de consultations et de gestes chirurgicaux en urgence

^a Évacuation complète du contenu utérin sans complications à court terme.
^b Voie vaginale ou sublinguale.

Tableau 2. Avantages et inconvénients de chacune des méthodes (8)

En cas de fausse couche incomplète, le seuil de définition échographique n'est pas consensuel (17). L'expectative semble la meilleure option. Elle permet d'obtenir la vacuité utérine dans 75 à 100% des cas dans un délai de 3 jours à 6 semaines. Les saignements peuvent durer 7 à 15 jours et être d'une abondance non corrélée à la taille des images échographiques intra-utérines. Cette attitude n'augmente pas les risques de complications hémorragiques ou infectieuses comparé à l'administration de misoprostol ou la chirurgie, et n'a pas de retentissement sur la

fertilité ultérieure (18). Le traitement médical par misoprostol n'améliore pas le taux d'évacuation utérine complète à deux semaines et ne diminue pas les risques de complications hémorragiques et infectieuses en comparaison à l'expectative, mais augmente les risques de chirurgie en urgence par rapport à l'attitude chirurgicale (18). La chirurgie demeure le traitement standard en permettant une évacuation utérine efficace et rapide, mais est un geste invasif sous anesthésie (18).

C) Pharmacologie de la mifépristone et du misoprostol

MIFEPRISTONE :

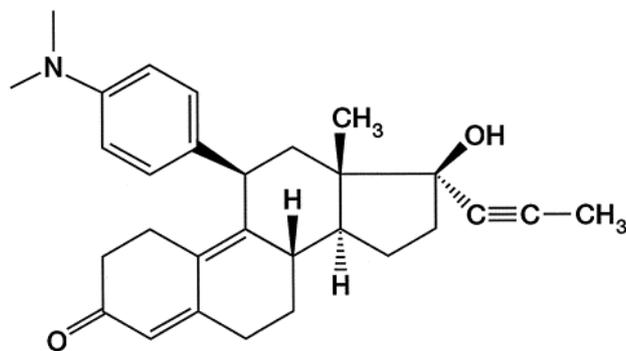


Figure 1. Structure chimique de la mifépristone (19)

La mifépristone, appelée aussi RU486, se traduit par la formule chimique 17b-hydroxy-11b-(4-diméthylaminophenyl)-17alfa-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-one. C'est un stéroïde de synthèse dérivé de l'estrane. Elle a des propriétés antiprogestérone par sa liaison de très forte affinité aux récepteurs de la progestérone. Elle est responsable d'une nécrose déciduale qui conduit au détachement de l'œuf. Cette activité antiprogestérone provoque également des contractions utérines (qui sont inhibées par la progestérone durant la grossesse) par la stimulation de la sécrétion de prostaglandines endogènes et par la sensibilisation de l'utérus à leur action. La mifépristone agit aussi sur le col en favorisant son ramollissement et sa dilatation.

On note enfin ses propriétés antiglucoïdes.

Le pic de l'effet de la mifépristone survient lors de l'administration de prostaglandines (19).

Sa voie d'administration est uniquement orale.

Son métabolisme est principalement hépatique et dans une moindre mesure rénal. Des précautions sont donc à prendre en cas de dénutrition, d'insuffisance hépatique, et d'insuffisance rénale sévère.

Elle est contre-indiquée en cas d'allergie connue à la mifépristone, de porphyrie héréditaire et du fait de ses effets antigluco-corticoïdes, en cas d'insuffisance surrénalienne chronique, de traitement corticostéroïde au long cours ou d'asthme sévère non équilibré (19).

Elle a l'AMM pour :

- les IVG médicamenteuses, en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée,
- la préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales (au-delà du premier trimestre),
- l'induction du travail lors de mort fœtale in utero, lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisées.

L'analogue des prostaglandines recommandé en combinaison avec la mifépristone est le misoprostol.

MISOPROSTOL :

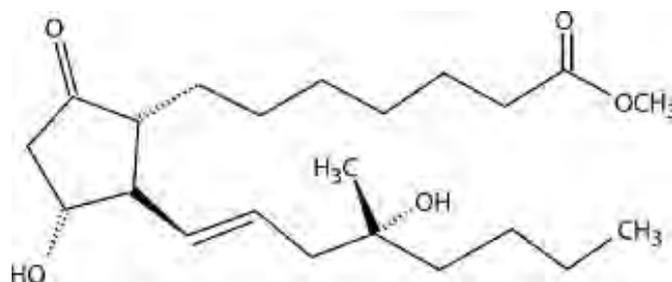


Figure 2. Structure chimique du misoprostol (20)

Le misoprostol, de formule chimique 15-deoxy, 16-hydroxy, 16-méthyl, est un analogue des prostaglandines (PGE1).

Les prostaglandines agissent sur les muscles lisses et ont plusieurs sites d'action. Au niveau gastro-intestinal, ils stimulent la contraction des muscles longitudinaux responsables du péristaltisme digestif, relâchent les sphincters et augmentent la sécrétion intestinale. Cela explique les possibles troubles digestifs et la diarrhée comme effets secondaires. Ils ont également une action antisécrétoire et cytoprotectrice. Au niveau utérin, ils agissent en contractant les fibres musculaires lisses du myomètre et en entraînant le relâchement du col utérin. Enfin, ils peuvent agir sur le système cardio-vasculaire et respiratoire.

Plusieurs voies d'administration sont possibles : la voie orale, la voie vaginale et la voie sublinguale.

Par voie orale, le pic d'efficacité du misoprostol est atteint en 30 minutes. Il est métabolisé dans l'heure au niveau hépatique, ce qui réduit sa biodisponibilité. Il induit une augmentation des contractions utérines mais de manière non régulière.

Par voie vaginale, la métabolisation hépatique est très faible. La diffusion est plus lente, avec un pic de concentration qui est atteint en une heure, des concentrations sériques élevées jusqu'à 4 heures et une biodisponibilité trois fois supérieure à la voie orale (21). L'absorption par voie vaginale est associée à de fortes variations interindividuelles, selon que le comprimé soit sec ou humidifié, mais aussi en fonction de la quantité et du pH des sécrétions vaginales, ou de la présence de métrorragies. Plusieurs études rapportent que les comprimés ne sont pas systématiquement complètement dissous plusieurs heures après l'administration en intra vaginal, ce qui pose la question d'une diffusion optimale (21).

Par voie sublinguale, l'absorption se fait par le réseau vasculaire de la muqueuse. Il n'y a aucun passage hépatique, ce qui permet de raccourcir le délai d'action et d'augmenter la biodisponibilité par rapport aux voies orale et vaginale. Ceci est cependant associé à plus d'effets indésirables, tels que les diarrhées (22). Dans l'eau, un comprimé de misoprostol est très soluble et se dissout totalement sous la langue en 10-15 minutes (20).

La voie vaginale et sublinguale conduisent à une durée d'action du misoprostol plus prolongée sur le myomètre que la voie orale, permettant ainsi le développement de contractions régulières comme illustré dans le graphique suivant (23).

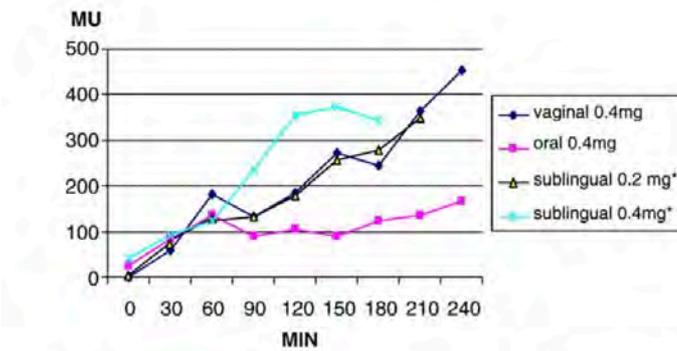


Figure 3. Effets du misoprostol sur les contractions utérines au cours du temps, selon la voie d'administration vaginale, orale et sublinguale, (23)

L'acceptabilité de la voie orale est meilleure que la voie vaginale (24), ce qui fait de la voie sublinguale un bon compromis entre la voie d'administration et l'efficacité.

D'autres voies d'administration ont été étudiées, mais sont de plus faible intérêt. La voie buccale (ou trans-jugale) entraîne un pic plasmatique 2 à 5 fois moindre que les voies sublinguales et vaginales et a une faible biodisponibilité. La voie rectale permet d'obtenir un pic plasmatique à la même vitesse que la voie buccale, mais avec une diminution rapide des concentrations (25).

Les contre-indications sont peu nombreuses et incluent l'allergie au misoprostol ou à d'autres prostaglandines (26).

De nombreuses études sont en faveur de l'innocuité de ce traitement. Les effets secondaires sont principalement digestifs ou concernent la thermorégulation, du fait de l'action des prostaglandines. Il peut y avoir des nausées, vomissements, diarrhées, mais aussi de la fièvre et des frissons surtout lors d'un pic important par voie sublinguale. Ces effets sont rapportés dans 15 à 40% des cas quelle que soit la voie d'administration. Ils sont transitoires et bien tolérés avec ou sans antalgiques de pallier 1 ou 2 (18). Les patientes doivent en être informées.

Par voie vaginale, des cas de chocs septiques mortels à *Clostridium sordellii* ont été rapportés après son utilisation dans le cadre d'IVG médicamenteuses. Il s'agit d'une infection génitale très rare pouvant survenir également après une chirurgie endo-utérine ou une expulsion spontanée. Le lien de cause à effet est incertain (27), mais ces événements ont conduit à plus de vigilance vis-à-vis de cette voie.

À la dose recommandée, le misoprostol n'entraîne pas d'effet indésirable au niveau cardiaque, hépatique ou rénal (20).

La combinaison des deux traitements a démontré son efficacité dans l'induction de contractions utérines. La mifépristone augmente la contractilité et sensibilise le myomètre à l'action des prostaglandines. Elle permet de réduire les doses de prostaglandines (28) en augmentant la libération de prostaglandine déciduale. Elle inhibe aussi l'activité de la prostaglandine dehydrogenase et diminue ainsi le métabolisme des prostaglandines locales (29).

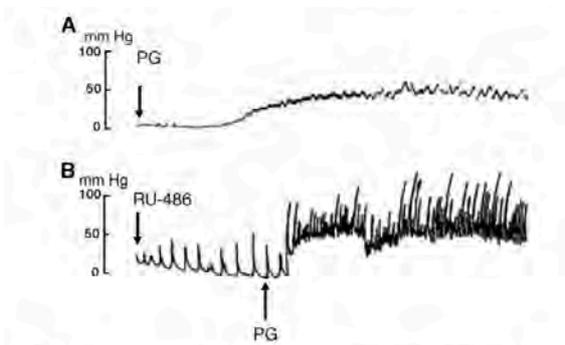


Figure 4. Effet sur les contractions utérines durant la grossesse au premier trimestre, mesuré par un capteur de pression intra-utérin (A) après injection intra-musculaire de prostaglandine à faible dose (PG) et (B) après un pré-traitement par mifépristone (RU-486) suivi 48h après d'une injection intra-musculaire de prostaglandines (23)

Le misoprostol a l'AMM pour :

- les IVG médicamenteuses en administration séquentielle avec la mifépristone, au plus tard au 49^e jour d'aménorrhée,
- la préparation du col de l'utérus avant IVG chirurgicale au cours du premier trimestre.

Sous la forme de GYMISO[®] 200 ug comprimé, et MISOONE[®] 400 µg comprimé, le misoprostol a obtenu une RTU pour la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre depuis février 2018. Cette RTU a été renouvelée par l'ANSM en juin 2021 avec application étendue à la mifépristone sous la forme de MIFEGYNE[®] 200 mg et 600 mg comprimé (30).

Pour rappel, une RTU est une procédure dérogatoire exceptionnelle encadrant des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable.

Ces deux médicaments sont faciles d'utilisation, peu coûteux et de conservation simple à température ambiante. Ils peuvent être administrés par un établissement de santé ou hors établissement de santé par des médecins et centres habilités conformément à l'article L.2212-1 du code de la Santé publique. La prise en charge se fait dans le cadre du forfait de l'IVG. Ils sont soumis à une prescription médicale (Liste I) et ne peuvent être délivrés en officine qu'aux médecins, sur présentation d'une commande à usage professionnel.

Les coûts associés par forfaits, c'est-à-dire incluant les consultations diagnostiques et de surveillance, l'éventuelle injection d'anticorps anti-D et les investigations par méthode biologique et échographiques, sont les suivants (31) :

- Forfait pour une prise en charge chirurgicale avec anesthésie générale en ambulatoire : 603,59 euros
- Forfait pour une prise en charge médicamenteuse : 282,91 euros.

D) Recommandations du CNGOF

Le CNGOF a établi des recommandations pour la pratique clinique nationales en 2014 (9).

Le diagnostic de grossesse non évolutive est posé par l'échographie pelvienne sus pubienne et endovaginale. La voie endovaginale est plus précise pour détecter précocement les différentes structures embryonnaires et l'apparition d'une activité cardiaque.

Le sac gestationnel se mesure en plaçant les calipers sur le bord interne du sac gestationnel (c'est-à-dire à la limite externe de la zone anéchogène du sac gestationnel) et en calculant la moyenne de trois mesures orthogonales (deux dans le plan sagittal et une dans le plan transversal).

L'embryon se mesure par sa longueur crânio-caudale en coupe sagittale, en plaçant les calipers sur la partie crâniale et sur la partie caudale de l'embryon.

Il n'existe pas de donnée concernant l'innocuité du doppler au premier trimestre de grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse arrêtée, l'expectative n'est pas recommandée. Deux options thérapeutiques sont recommandées : l'aspiration ou le misoprostol. Chacune de ces options doit être expliquée à la patiente avec ses avantages et inconvénients.

La voie médicamenteuse est recommandée par misoprostol 800 µg en dose unique, éventuellement renouvelée à 24-48h. L'administration préalable de mifépristone dans ces recommandations n'était pas recommandée. Il semble raisonnable de respecter un délai de deux jours à deux semaines avant d'envisager une autre alternative thérapeutique en cas de persistance du sac gestationnel.

En cas de fausse couche incomplète, deux options thérapeutiques sont possibles : l'aspiration ou l'expectative. Le traitement médical n'est pas recommandé. En cas de suspicion de rétention trophoblastique prolongée, une hystérocopie diagnostique est recommandée.

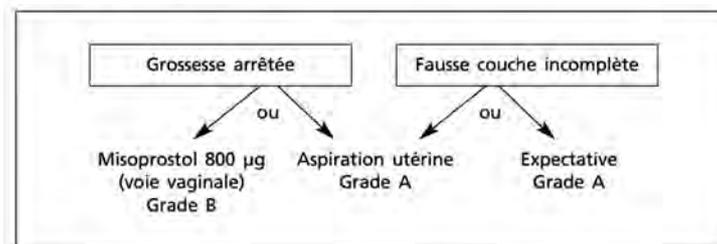


Figure 5. Conduite à tenir du CNGOF en cas de perte de grossesse au premier trimestre

En cas de grossesse de localisation indéterminée ou de grossesse intra-utérine d'évolution incertaine, des conduites à tenir spécifiques sont prévues et ne seront pas abordées ici.

E) Justification de l'étude

Une étude interne menée en 2020 par le Dr BONTOUX a évalué la satisfaction des patientes ayant le choix et bénéficiant d'un traitement pour une grossesse arrêtée du premier trimestre au CHU de Toulouse. Elle a révélé une moindre satisfaction des patientes ayant choisi le traitement médicamenteux (53,7 %) comparé à celles ayant choisi la chirurgie (100 %) ($p < 0.001$). Les scores de satisfaction étaient significativement corrélés à l'efficacité du traitement et à la tolérance de ses effets secondaires. La méthode médicamenteuse par misoprostol avait des taux de succès de 50,6 % versus 99,2 % pour la méthode chirurgicale ($p < 0,001$).

Pour améliorer la prise en charge de ces patientes, le protocole du CHU de Toulouse a été actualisé selon les données de la littérature.

Nous avons étudié l'efficacité, la tolérance et la satisfaction des patientes prises en charge pour une grossesse arrêtée au premier trimestre selon le nouveau protocole du CHU de Toulouse.

F) Données de la littérature

Après misoprostol, le taux d'évacuation est estimé entre 40 et 93 % (32)(1). Une intervention chirurgicale complémentaire est nécessaire dans 15 à 40 % des cas. Cela peut donc engendrer une durée de prise en charge prolongée, une chirurgie chez des patientes ayant préféré avoir recours plutôt à un traitement médicamenteux et un coût augmenté (22) (1) (33) (34).

Allant dans le même sens, les études étaient menées de façon très hétérogène. De nombreuses études à ce sujet manquaient de puissance ou n'étaient pas randomisées. Leurs critères d'inclusion n'étaient pas uniformes avec pour certaines, la participation de patientes ayant une fausse couche en cours d'expulsion ou une fausse couche incomplète. Les doses et voies d'administrations du misoprostol étaient différentes, ainsi que leurs définitions du succès de la méthode (34).

Les recommandations nationales du CNGOF en France (9), du NICE au Royaume-Uni (35), ainsi que les recommandations internationales du FIGO (36) préconisent l'utilisation de misoprostol seul pour le traitement médicamenteux des grossesses arrêtées précoces. Les recommandations américaines de l'ACOG ont introduit la possibilité d'utiliser la mifépristone en pré-traitement du misoprostol (37).

Plusieurs études anciennes ont rapporté l'efficacité supérieure d'un traitement combiné par mifépristone plus misoprostol, mais leurs niveaux de preuve étaient faibles (22).

Des études récentes de haut niveau de preuve, randomisées et contre placebo ont confirmé l'efficacité d'un pré-traitement par mifépristone. Elles ont mis en évidence un taux d'évacuation complète entre 79 et 89 % et des taux de recours à un traitement chirurgical complémentaire inférieurs au misoprostol seul (38)(39)(40)(41).

G) Protocole des urgences gynécologiques de l'hôpital Paule de Viguier

Le nouveau protocole de prise en charge des pertes de grossesses du premier trimestre est appliqué depuis le 10 mai 2021.

Le diagnostic de grossesse arrêtée est posé selon les recommandations du CNGOF. La conduite à tenir dépend des valeurs biométriques.

Une grossesse arrêtée après 9 semaines d'aménorrhées, c'est-à-dire dont la LCC est supérieure ou égale à 25 mm, sera prise en charge uniquement par chirurgie.

Une grossesse arrêtée avant 9 semaines d'aménorrhée, ou dont la LCC est inférieure à 25 mm ou s'il s'agit d'un œuf clair, permettra d'avoir le choix entre un traitement médicamenteux ou chirurgical. Des informations sur les bénéfices, risques et modalités de chaque méthode sont expliquées afin que la patiente puisse prendre une décision libre et éclairée.

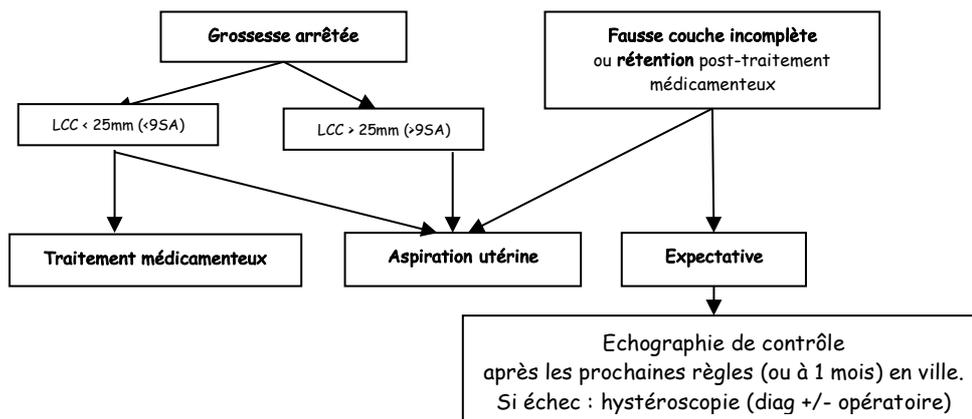


Figure 6. Protocole de prise en charge des pertes de grossesses du premier trimestre au CHU de Toulouse

En cas de traitement médicamenteux, il s'agit d'un traitement combinant la mifépristone au misoprostol.

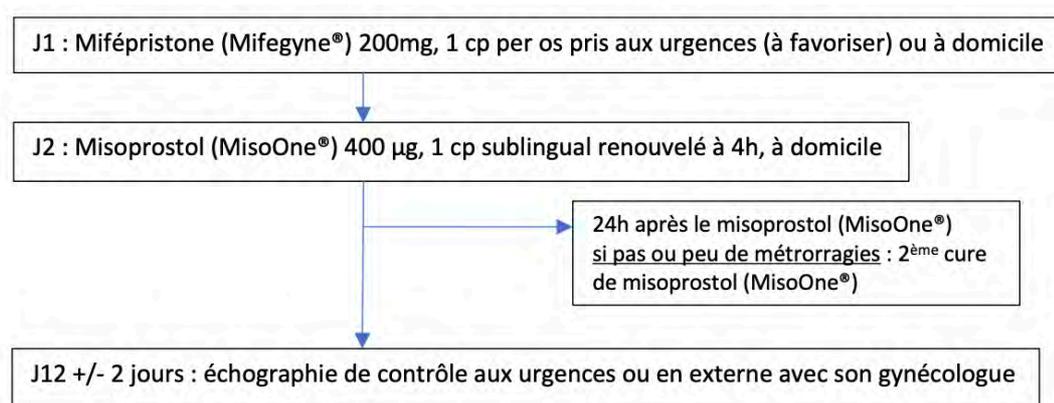


Figure 7. Procédure du traitement médicamenteux combiné par mifépristone et misoprostol

La mifépristone (MIFEGYNE[®]) 200 mg est administrée par voie orale, soit aux urgences lors de la consultation de diagnostic, soit à domicile, selon la disponibilité de réalisation par la patiente. En effet, les patientes doivent s'assurer d'être accompagnées d'une personne en mesure d'appeler les secours en cas d'urgence les jours de prise des comprimés.

6 à 24 h après la prise de mifépristone, du misoprostol (MISOONE[®]) par voie sublinguale est administré par la patiente à son domicile et de manière séquentielle, c'est-à-dire un comprimé de misoprostol 400 µg, à renouveler 4h plus tard.

Si dans les 24h suivantes, la patiente n'a présenté aucune métrorragie ou que des métrorragies de très faible abondance, une nouvelle cure de deux comprimés de misoprostol est effectuée de la même manière que précédemment.

En cas de malaise, d'hémorragie ou d'hyperalgie, la patiente est avisée de consulter de nouveau en urgence.

Des documents sont remis à la patiente au terme de la consultation initiale :

- Une fiche d'information rappelant le déroulement de la procédure ainsi que les symptômes devant amener à consulter en urgence (annexe 1)
- Une ordonnance de traitements symptomatiques avec des traitements antalgiques de pallier 1 et AINS à utiliser en systématique pendant 48h afin de prévenir les douleurs, puis si persistance des douleurs avec éventuellement un pallier 2. Des traitements antiémétiques et antidiarrhéiques sont également prescrits en si besoin.

En cas de groupe sanguin avec un rhésus négatif, une injection d'anticorps anti-D (Rhophylac[®] 200 ug) est réalisée afin de prévenir une allo-immunisation.

Le contrôle de l'efficacité du traitement est réalisé 12 jours +/- 2 jours plus tard, par échographie endovaginale, soit aux urgences gynécologiques, soit par son gynécologue de ville.

En cas de vacuité utérine, le suivi est terminé.

En cas de rétention trophoblastique inférieure à 15 mm (ou partielle), deux options sont proposées : l'expectative avec contrôle échographique après les prochaines règles ou à 1 mois, ou l'aspiration utérine.

En cas de rétention supérieure à 15 mm (ou totale), la seule option est chirurgicale.

Dans tous les cas, une aspiration utérine est le seul traitement possible si une patiente a une anémie mal tolérée, un traitement anticoagulant, certaines maladies chroniques (avec anémie chronique ou mauvaise tolérance de la douleur), une précarité avec isolement, une mauvaise compliance ou compréhension du traitement, ou des contre-indications à la mifépristone ou au misoprostol.

En cas de traitement chirurgical, le geste est programmé avec réalisation au moins 48h avant d'une consultation d'anesthésiste en vue de l'anesthésie générale.

H) Satisfaction des patientes

L'impact d'une grossesse arrêtée ne se limite pas aux symptômes physiques. Il peut aussi avoir des conséquences psychologiques tels que du stress, de l'anxiété et de la dépression à plus ou moins long terme (42). C'est un diagnostic si fréquent qu'il peut être banalisé, y compris par des professionnels de santé. Certaines patientes ont critiqué le fait que certains personnels soignants n'apportaient aucune considération à leurs sentiments durant cette période de détresse et qu'aucune prise en charge de ce point de vue ne leur était proposée (42).

Quelques études ont analysé la satisfaction des patientes prises en charge pour une grossesse arrêtée précoce. Leurs travaux ont mis en évidence des taux de satisfaction dépendants de plusieurs facteurs notamment l'efficacité du traitement (43), le respect du choix du traitement (15), l'approche humaine de la prise en charge (44), ou encore la douleur ressentie (45).

Toutes ces études se sont basées sur des questionnaires composés d'échelles de qualité de vie, de psychologie, complétés par des questions créées. Il n'existe actuellement pas de questionnaire de satisfaction validé spécifiquement pour les grossesses arrêtées.

II. PATIENTS ET METHODES

A) Évaluation de l'efficacité et de la tolérance

Cette étude était non interventionnelle, comparative, avec deux modes de recueil : l'un prospectif et l'autre rétrospectif unicentrique au CHU de Toulouse (Hôpital Paule de Viguier).

La période d'inclusion allait du 1^{er} mars 2018 au 15 février 2022.

Le recueil des données rétrospectives a été réalisé à l'aide du dossier informatisé des patientes (Orbis), des registres d'accueil des urgences gynécologiques et des registres du planning du bloc opératoire.

Le recueil des données prospectives a été conduit de la même manière, avec en plus la création d'un recueil spécifique des grossesses arrêtées du premier trimestre éligible aux deux options thérapeutiques.

Les critères d'inclusion étaient : toute femme ayant une grossesse arrêtée avant 9 semaines d'aménorrhée et éligible à un traitement médicamenteux selon le protocole de l'hôpital Paule de Viguier.

Les critères d'exclusion étaient : une fausse couche incomplète, une fausse couche en cours d'expulsion, une fausse couche spontanée survenant avant la prise médicamenteuse, une contre-indication au traitement médical par mifépristone ou misoprostol, une instabilité hémodynamique et l'indication d'une prise en charge chirurgicale en urgence.

Le diagnostic de grossesse arrêtée était posé selon les critères du CNGOF par échographie endovaginale (9). Selon notre protocole, les patientes éligibles au traitement médicamenteux sont celles ayant un embryon d'une LCC inférieure à 25 mm ou un œuf clair.

Notre population était divisée en deux groupes.

Du 1^{er} mars 2018 au 9 mai 2021, le protocole était basé sur un traitement par misoprostol 400 µg en sublingual, renouvelé 3h plus tard deux fois de suite, s'il y avait peu ou pas de

métrorragies. Puis une échographie endovaginale de contrôle de vacuité utérine était réalisée 7 à 10 jours plus tard.

Du 10 mai 2021 au 15 février 2022, le protocole était basé sur un traitement par mifépristone 200 mg par voie orale, suivi dans les 6 à 24h, par un traitement par misoprostol 400 µg en sublingual, répétée systématiquement 4h plus tard. Si 24h plus tard, cela n'entraînait pas ou peu de métrorragies, la patiente prenait de nouveau du misoprostol 400 µg en sublingual, répété systématiquement 4h plus tard. Une échographie endovaginale contrôlant la vacuité utérine était réalisée 12 jours +/- 2 jours plus tard, soit aux urgences gynécologiques de l'hôpital Paule de Viguiers, soit en externe. Dans ce dernier cas, les patientes étaient rappelées par téléphone pour obtenir le résultat de l'échographie.

Si l'échographie de contrôle montrait une vacuité utérine, la patiente n'était plus suivie.

S'il y avait une rétention du sac gestationnel ou supérieure à 15 mm, une aspiration était d'emblée proposée.

S'il y avait une rétention inférieure ou égale à 15 mm, la patiente avait le choix entre une expectative avec contrôle échographique après les prochaines règles, ou une aspiration endo-utérine.

Le critère de jugement principal était la vacuité utérine complète sans recours à une chirurgie à l'échographie de contrôle de J12 +/- 2 jours.

Les critères de jugement secondaires étaient la présence d'une rétention intra-utérine, la nécessité d'une deuxième cure de misoprostol, la nécessité d'une chirurgie ou d'une hospitalisation, et la survenue de complications.

B) Évaluation de la satisfaction

Cette étude a été menée du 1^{er} novembre 2021 au 15 février 2022.

En plus des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude avant/après, la satisfaction était évaluée chez des patientes majeures qui avaient donné leur non-opposition par oral ou écrit pour répondre au questionnaire, et qui lisaient et comprenaient le français. Les patientes sous mesure de protection (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) étaient aussi exclues.

Il n'existe pas de questionnaire validé pour l'évaluation de la satisfaction d'un traitement médical. Les questionnaires utilisés dans la littérature pour l'évaluation de l'acceptabilité du traitement d'une grossesse arrêtée précoce sont des questionnaires non validés ou des questionnaires validés évaluant spécifiquement le stress, l'anxiété, la dépression ou la qualité de vie, qui ne font pas partie des critères de jugement de notre étude. Nous avons donc créé un questionnaire en nous basant sur celui de l'étude du Docteur BONTOUX. Nous avons évalué la satisfaction selon cinq catégories :

- les antécédents personnels de la patiente,
- le traitement dans sa globalité,
- la communication avec l'équipe médicale
- les informations reçues
- les effets secondaires.

Il était remis à la fin de la consultation de diagnostic ou lors de l'échographie de contrôle, avec une fiche d'information (annexe 3). Les patientes devaient le remplir le jour de l'échographie de contrôle ou une semaine après la chirurgie, et nous le rapporter soit sur place soit par voie postale à l'aide d'une enveloppe pré-timbrée, ou par voie électronique.

Dans les cas où les patientes n'avaient pas répondu au questionnaire, elles étaient rappelées par téléphone pour nous l'adresser. Si le questionnaire ne leur avait pas déjà été proposé, elles en étaient informées par téléphone et leur consentement était demandé afin de recevoir le questionnaire.

C) Analyses statistiques

Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel de l'hôpital (Orbis) et celles des questionnaires ont été récupérées en version papier ou électronique. Puis elles ont été retranscrites sur un fichier Excel.

Une analyse descriptive a permis de déterminer les caractéristiques de la population.

Puis une analyse bivariée a permis d'identifier des facteurs prédictifs du critère de jugement.

Le test utilisé pour l'analyse bivariée entre variables qualitatives est le test Chi² de Pearson ou le test exact de Fisher en fonction des conditions d'application de ces tests.

Par la suite, une régression logistique a permis d'évaluer le lien entre les différents facteurs étudiés et le critère de jugement principal, une fois l'ajustement fait sur les variables ayant montré une association d'au moins 10 % en analyse bivariée ($p \leq 0,10$). Une procédure de modélisation pas à pas descendant a permis d'identifier les variables significativement associées au critère de jugement et de calculer des odds ratio quantifiant la force de l'association statistique.

La relation entre la variable du score de satisfaction (variable explicative quantitative) et les autres variables a été étudiée dans un premier temps à l'aide d'une analyse de la variance à un facteur. Les variables s'étant révélées significatives dans le cadre de cette analyse ont été secondairement incluses dans une régression linéaire multiple.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels R et Statistical Package for Social Science (SPSS version 20.0 pour Windows). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les odds ratio sont présentés assortis de leur intervalle de confiance de 95 %.

D) Éthique

Notre étude a fait l'objet d'une soumission au Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile-de-France X qui a rendu un avis favorable le 27 octobre 2021 (Annexe 2).

III. RESULTATS

A) Évaluation de l'efficacité et de la tolérance

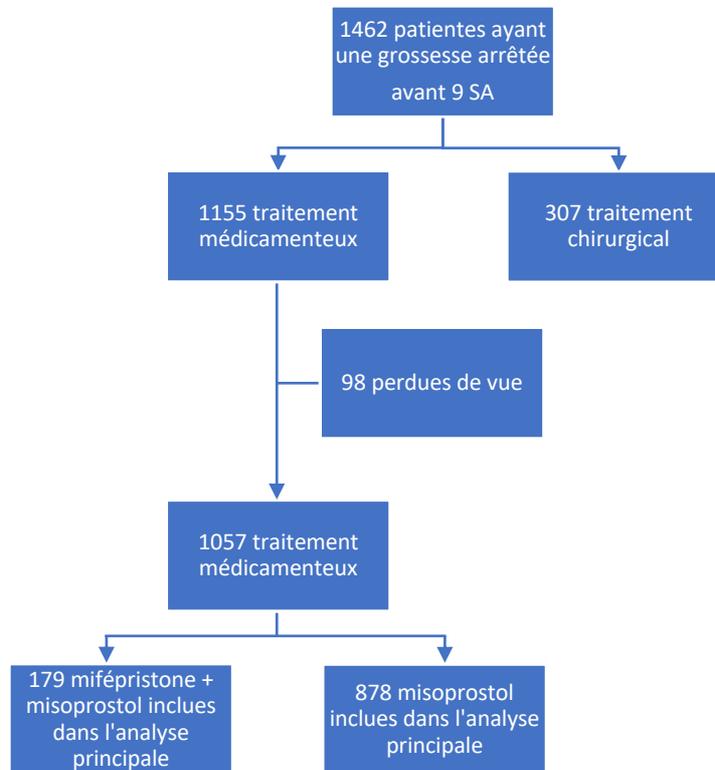


Figure 8. Diagramme de flux concernant l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance

1462 patientes ont été prises en charge pour une grossesse arrêtée au premier trimestre aux urgences gynécologiques du CHU de Toulouse (Hôpital Paule de Viguer). 1155 ont choisi un traitement médicamenteux et 307 ont choisi un traitement chirurgical. Parmi les 1155 patientes traitées par médicaments, 98 ont été perdues de vue. Au total, 1057 patientes ont été incluses dans l'analyse principale, 878 dans le groupe misoprostol et 179 dans le groupe mifépristone combiné au misoprostol (figure 1).

Caractéristiques	Groupe misoprostol N = 878 (83)	Groupe mifépristone- misoprostol N = 179 (17)	P value
Nombre (pourcentage)			
Age maternel (ans)			
• < 25	87 (9,9)	19 (10,6)	NS
• 25-34	430 (49)	79 (44,1)	NS
• 35-39	231 (26,3)	69 (38,6)	0,001
• ≥ 40	130 (14,8)	12 (6,7)	0,004
Gestité			NS
• 1	261 (29,7)	53 (29,6)	
• > 1	617 (70,3)	126 (70,4)	
Parité			NS
• 0	395 (45)	90 (50,3)	
• ≥ 1	483 (55)	89 (49,7)	
ATCD de fausse couche précoce	236 (26,8)	59 (32,9)	NS
ATCD d'IVG	164 (18,6)	35 (19,5)	NS
ATCD d'aspiration endo-utérine	134 (15,2)	16 (8,9)	0,027
Age gestationnel (SA)	6,78 (+/- 1,2)	6,53 (+/- 1,4)	NS
LCC de l'embryon	7,9 (+/- 7,2)	7,3 (+/- 6,7)	
• 0 = œuf clair	188 (21,4)	42 (23,5)	NS
• < 10 mm	370 (42,2)	84 (46,9)	NS
• 10-19 mm	218 (24,8)	43 (24)	NS
• ≥ 20 mm	102 (11,6)	10 (5,6)	0,016
Tabagisme actif	121 (13,7)	12 (6,7)	0,009
• < 15 cig/j	96 (10,9)	11 (6,1)	NS
• ≥ 15 cig/j	18 (2)	1 (0,5)	NS

Tableau 3. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 1.

Les deux groupes étaient comparables sur toutes les caractéristiques sauf concernant :

- Les antécédents d'aspiration endo-utérine qui prédominaient dans le groupe misoprostol (15,2 % versus 8,9 %, p = 0,027)
- Les grossesses dont l'embryon avait une LCC \geq 20 mm étaient plus nombreuses dans le groupe misoprostol (11,6 % versus 5,6 %, p = 0,016)
- L'âge maternel plus élevé dans le groupe misoprostol : entre 35 et 39 ans (26,3 % versus 38,6 %, p = 0,001) et > 40 ans (14,8 % versus 6,7 %, p = 0,004).

Caractéristiques	Groupe misoprostol N = 878 (83)	Groupe mifépristone -misoprostol N = 179 (17)	OR (IC 95 %)	P value
Nombre (pourcentage)				
Critère de jugement principal				
Vacuité utérine	403 (45,8)	99 (55,3)	1,46 (1,06-2,01)	0,022
Critères de jugement secondaires				
Rétention :				
- < 15 mm	233 (26,5)	49 (27,3)		NS
- \geq 15 mm ou sac gestationnel	242 (27,5)	31 (17,3)	0,55 (0,36-0,83)	0,004
Chirurgie complémentaire :	300 (34,2)	37 (20,7)	0,50 (0,34-0,74)	< 0,001
- Programmée	254 (28,9)	30 (16,7)	0,49 (0,32-0,75)	0,001
- En urgence	46 (5,2)	7 (3,9)		NS
Hospitalisation en dehors de la chirurgie	36 (4,1)	4 (2,2)		NS
Hémorragie	50 (5,6)	9 (5)		NS
Hyperalgie	36 (4,1)	5 (2,7)		NS
Endométrite	4 (0,4)	1 (0,5)		NS
Malaise	4 (0,4)	2 (1,1)		NS

Tableau 4. Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires

L'efficacité du traitement était supérieure dans le groupe mifépristone-misoprostol (N = 179/1057) avec la survenue d'une vacuité utérine dans 55,3 % versus 45,8 % (OR = 1,46, IC 95% 1,06-2,01, p = 0,022).

La différence absolue d'efficacité entre les deux protocoles était de 9,5%.

De la même manière, un traitement par mifépristone plus misoprostol permettait d'éviter une rétention complète dans 17,3 % versus 27,5 % des cas (OR = 0,55, IC 95% 0,36-0,83, p = 0,004) ou la nécessité d'une chirurgie complémentaire dans 20,7 % versus 34,2 % des cas (OR = 0,50, IC 95% 0,34 – 0,74, p < 0,001).

La survenue de complications (hémorragie, hyperalgie, endométrite et malaise) était similaire dans les deux groupes.

Plusieurs facteurs associatifs ont été retrouvés (tableaux 3 à 5).

	OR (IC 95 %)	P value
Mifépristone-misoprostol	1,46 (1,06 – 2,01)	0,022
Contrôle échographique à 12 jours +/- 2 jours	1,78 (1,26 – 2,49)	0,001
Contrôle échographique < 10 jours	0,56 (0,39 – 0,80)	0,001
Embryon de LCC ≥ 20 mm	0,60 (0,40 – 0,90)	0,015

Tableau 5. Facteurs associés à une évacuation complète

	OR (IC 95 %)	P value
Mifépristone-misoprostol	0,55 (0,36 – 0,83)	0,004
Contrôle échographique à 12 jours +/- 2 jours	0,48 (0,32 – 0,70)	0,001
Contrôle échographique < 10 jours	1,68 (1,13 – 2,50)	0,01
ATCD aspiration endo-utérine	1,65 (1,14 – 2,38)	0,008
Tabagisme actif	1,75 (1,19 – 2,58)	0,04

Tableau 6. Facteurs associés à un échec complet

Un traitement par mifépristone plus misoprostol était associé à un plus grand taux de vacuité utérine et une diminution du nombre d'échecs complets.

La réalisation du contrôle échographique à 12 jours +/- 2 jours était associée à davantage de vacuité utérine et moins d'échec complet, alors que la réalisation avant 10 jours était associée à moins d'évacuation complète et plus d'échec complet.

	OR (IC 95 %)	P value
Hémorragie		
Contrôle échographique à 12 jours +/- 2 jours	0,26 (0,09 – 0,69)	0,004
Hyperalgie		
ATCD d'IVG	2,07 (1,05 – 4,08)	0,031
Age < 25 ans	2,27 (1,02 – 5,05)	0,039
Multiparité	0,43 (0,22 – 0,82)	0,009

Tableau 7. Facteurs associés à une complication

En analyses multivariées, nous avons retrouvé que :

- **L'utilisation de mifépristone plus misoprostol augmente l'évacuation complète (OR = 1,42, IC 95 % 1,02 – 1,96, p = 0,034), et diminue le risque d'échec complet (OR = 0,608, IC 95 % 0,40 – 0,92, p = 0,02)**
- Une LCC > 20 mm diminue la possibilité d'évacuation complète (OR = 0,62, IC 95 % 0,41 – 0,93, p = 0,023) et augmente le risque d'échec complet (OR = 1,88, IC 95 % 1,24 – 2,84, p = 0,003)
- Un antécédent de chirurgie endo-utérine (OR = 1,53, IC 95% 1,04 – 2,23, p = 0,027) ainsi qu'un tabagisme actif augmente le risque d'échec complet (OR = 1,56, IC 95 % 1,05 – 2,31, p = 0,027).

B) Évaluation de la satisfaction

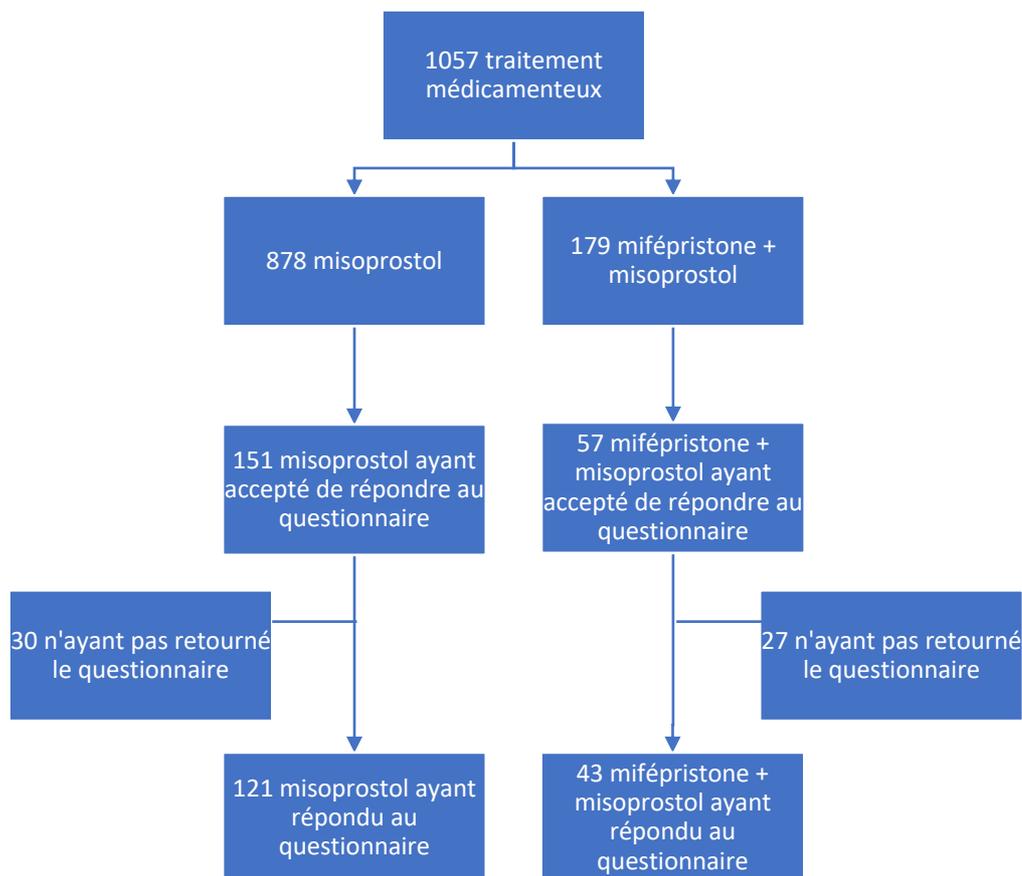


Figure 9. Diagramme de flux concernant l'évaluation de la satisfaction

L'évaluation de la satisfaction a été réalisée sur deux périodes distinctes aux urgences gynécologiques de l'hôpital Paule de Viguier. L'inclusion des patientes traitées par misoprostol

s'est déroulée de manière prospective du 1^{er} septembre 2019 au 1^{er} mars 2020. L'inclusion des patientes traitées par mifépristone et misoprostol a été réalisée de manière prospective du 1^{er} novembre 2021 au 15 février 2022. Au total, la période d'inclusion était de 9 mois et demi.

282 patientes ayant une grossesse arrêtée au 1^{er} trimestre ont été traitées par médicaments durant cette période. Parmi elles, 208 patientes ont accepté de répondre au questionnaire, 57 n'ont pas retourné le questionnaire et 164 patientes y ont répondu, soit un taux de participation de 80 % (figure 2).

Caractéristiques Nombre (pourcentage)	Groupe misoprostol N = 121 (73,8)	Groupe mifépristone-misoprostol N = 43 (26,2)	P value
Age	31,6 (+/- 5,4)	32,9 (+/- 6,9)	
• < 25	11 (9,1)	7 (16,3)	NS
• 25-34	77 (63,6)	16 (37,2)	0,003
• 35-39	23 (19)	16 (37,2)	0,016
• ≥ 40	10 (8,3)	4 (9,3)	NS
Parité			
• 0	59 (48,8)	25 (58,1)	NS
• ≥ 1	62 (51,2)	18 (41,9)	NS
Catégorie socio-professionnelle			
• Sans emploi	32 (26,5)	7 (16,3)	NS
• Employés et ouvriers	32 (26,5)	20 (46,5)	0,015
• Artisans et commerçants	12 (9,9)	8 (18,6)	
• Professions intermédiaires	28 (23,1)	5 (11,6)	NS
• Cadres et professions intellectuelles supérieures	17 (14)	3 (7)	NS
ATCD de fausse couche précoce ou d'IVG	46 (38)	19 (44,1)	NS

Tableau 8. Caractéristique des patientes ayant répondu au questionnaire

Les caractéristiques des patientes étaient similaires dans les deux groupes, sauf concernant la catégorie socio-professionnelle, pour laquelle il y avait davantage d'employés et ouvriers dans le groupe mifépristone-misoprostol (46,5 % versus 26,5 %, $p = 0,015$). Par ailleurs, les patientes âgées de 25 à 34 ans étaient plus nombreuses dans le groupe misoprostol (63,6 % versus 37,2 %, $p = 0,003$) alors que celles âgées de 35 à 39 ans étaient plus nombreuses dans le groupe mifépristone-misoprostol (37,2 % versus 19 %, $p = 0,016$).

1- Satisfaction globale du traitement reçu

Les patientes étaient significativement plus satisfaites après un traitement par mifépristone combiné au misoprostol avec 90,6 % de satisfaction dans le groupe mifépristone-misoprostol versus 53,7 % dans le groupe misoprostol ($p < 0,001$).

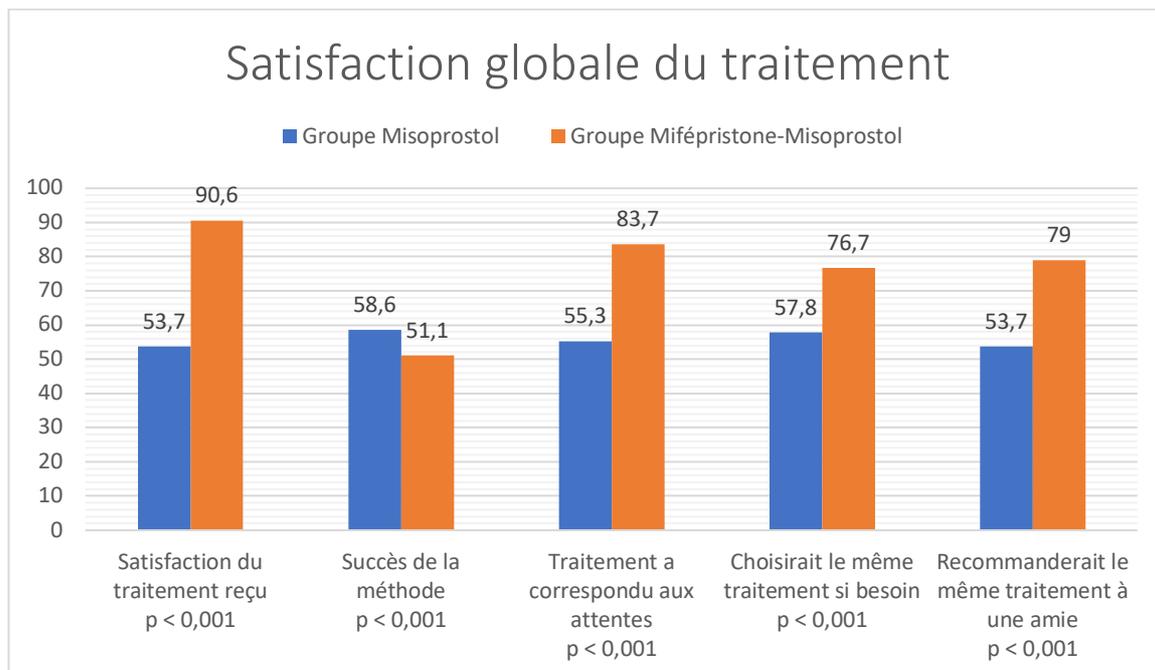


Figure 10. Satisfaction globale du traitement

La satisfaction était meilleure lorsque le traitement était efficace ($p < 0,001$) et lorsque le traitement avait correspondu aux attentes des patientes ($p < 0,001$).

En conséquence, lorsqu'elles étaient satisfaites, elles déclaraient davantage qu'elles choisiraient le même traitement si besoin ($p < 0,001$) et qu'elles recommanderaient le même traitement à une amie ($p < 0,001$).

Le degré de satisfaction global était de 7,30/10 au sein de la population du nouveau protocole versus 4,8/10 ($p < 0,001$).

L'attente de l'expulsion ($p = 0,011$) ainsi que l'échec du traitement ($p < 0,001$) impactaient négativement la satisfaction.

Les autres facteurs reconnus par les patientes comme influençant le vécu du traitement incluaient par ordre de fréquence : la douleur, les métrorragies, le vécu psychologique, le délai de l'échographie de contrôle, le fait de vivre l'expulsion, le manque de suivi, le traitement pris à domicile, l'attente aux urgences et les troubles digestifs ($p = \text{NS}$).

Une patiente a mentionné la difficulté de devoir prendre les mêmes médicaments que pour une IVG. Deux patientes ont signalé l'inconfort buccal à la suite de la prise du misoprostol par voie sublinguale. Trois patientes ont difficilement vécu la solitude avec le fait de ne pas avoir leur conjoint auprès d'elles lors de la consultation de diagnostic.

2- Satisfaction concernant la communication avec l'équipe médicale

La communication avec l'équipe médicale était satisfaisante dans les deux groupes ($p = \text{NS}$). Il n'y avait aucune patiente insatisfaite de cette communication dans le groupe mifépristone-misoprostol.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le sentiment d'avoir été bien entourée par l'équipe médicale, le respect de leur choix de traitement, le temps pris pour répondre à leurs questions et la considération de leurs sentiments.

3- Satisfaction concernant les informations reçues lors de la consultation de diagnostic

Moins les patientes étaient satisfaites vis-à-vis des informations reçues initialement, moins elles se déclaraient satisfaites du traitement dans sa globalité ($p = 0,022$).

Il n'y avait pas de différence significative de satisfaction entre les deux groupes concernant la fiche d'information reçue aux urgences, les explications sur chacune des méthodes avec leurs avantages et inconvénients.

Certaines informations manquantes au terme de la première consultation sont exposées dans le tableau 8.

Groupe misoprostol N = 121 (73,7)	Groupe mifépristone-misoprostol N = 43 (26,2)	P value
44 (36,3)	19 (44,1)	NS
36 (29,7)	16 (37,2)	NS
30 (24,7)	12 (27,9)	NS
33 (27,2)	7 (16,2)	NS
30 (24,7)	14 (9,3)	NS
18 (14,8)	8 (18,6)	NS
23 (19)	3 (6,9)	NS

Tableau 9. Informations ayant manquées à la fin de la consultation de diagnostic

4- Tolérance des effets secondaires du traitement

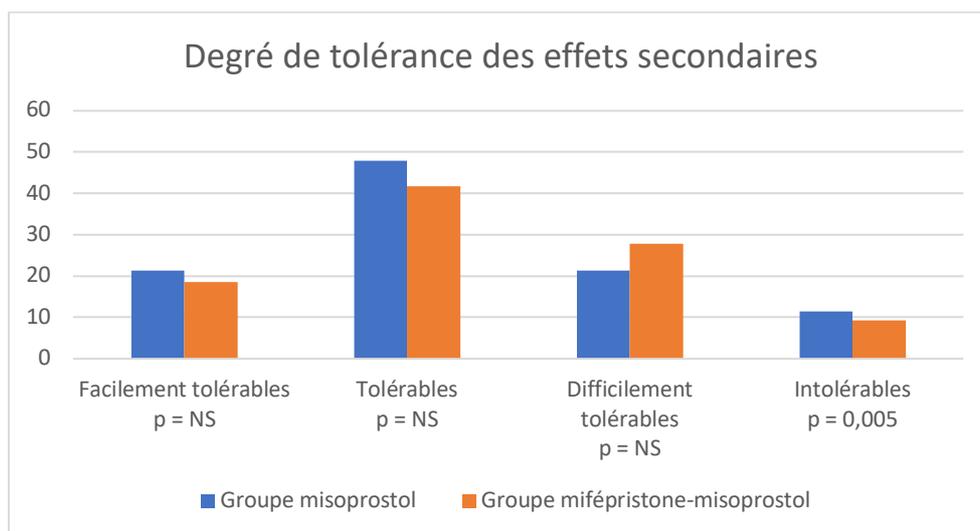


Figure 11. Degré de tolérance des effets secondaires

Les effets secondaires ont été tolérables dans la majorité des cas.

La satisfaction était diminuée en cas d'effets secondaires intolérables (p = 0,005).

Caractéristiques	Groupe misoprostol N = 121 (73,7)	Groupe mifépristone- misoprostol N = 43 (26,2)	OR (IC 95 %)	P value
Nombre (pourcentage)				
<u>Douleurs importantes :</u>	88 (72,7)	31 (72)		NS
- EVA moyenne	5,70/10	6,14/10		NS
- Prise d'antalgiques :	107 (88,4)	37 (86,5)		NS
• Pallier 1	104 (85,9)	28 (65,1)		NS
• Pallier 2	74 (61,1)	21 (48,8)		NS
• AINS	36 (29,7)	11 (25,5)		NS
• Pallier 3	2 (1,6)	0		NS
- Durée :				
• < 1 jour	49 (40,4)	19 (44,1)	3,37 (1,09 – 10,39)	NS
• 1 à 2 jours	12 (9,9)	12 (27,9)		0,027
• 3 jours à 1 semaine	17 (14)	7 (16,2)		NS
• > 1 semaine	19 (15,7)	1 (2,3)		NS
<u>Saignements importants :</u>	101 (83,4)	35 (81,3)		NS
- Quantité :				
• Moins qu'attendu	36 (29,7)	6 (13,9)	2,16 (1,10 – 4,23) 0,47 (0,23 – 0,96)	NS
• Attendu	44 (36,3)	24 (55,8)		0,024
• Plus qu'attendu	40 (33)	10 (23,2)		0,036
- Durée :				
• < 1 jour	34 (28)	6 (13,9)		
• 1 à 2 jours	20 (16,5)	13 (30,2)		
• 3 jours à 1 semaine	19 (15,7)	10 (23,2)		
• > 1 semaine	29 (23,9)	7 (16,2)		
<u>Nausées ou vomissements :</u>	51 (42,1)	22 (51,1)		NS
- Prise d'anti-émétiques	24 (19,8)	10 (23,2)		NS
<u>Diarrhées :</u>	37 (30,5)	18 (41,8)		NS
- Prise d'anti-diarrhéiques	3 (2,4)	8 (18,6)		NS
<u>Fièvre ou frissons :</u>	24 (19,8)	10 (23,2)		NS

Tableau 10. Évaluation de la tolérance des effets secondaires du traitement

Une courte durée (1 à 2 jours) des douleurs était associée à une meilleure satisfaction ($p = 0,027$).

Le fait de saigner plus abondamment qu'attendu diminuait la satisfaction ($p = 0,036$), alors que le fait d'avoir été bien préparée à la quantité de saignement augmentait la satisfaction ($p = 0,024$).

Dans le groupe mifépristone-misoprostol, les effets indésirables sont majoritairement apparus après la prise de misoprostol :

- Pour les douleurs importantes : 81,4 % après misoprostol versus 11,6 %
- Pour les saignements importants : 19,5 % après misoprostol versus 11,6 %
- Pour les nausées et vomissements : 14 % après misoprostol versus 32,6 %
- Pour la diarrhée : 32,6 % après misoprostol versus 2,3 %
- Pour la fièvre et frissons : 16,3 % après misoprostol versus 4,7 %.

En analyse multivariée, la satisfaction était meilleure lorsque les patientes avaient été traitées par mifépristone-misoprostol ($p = 0,002$) et lorsque le traitement avait correspondu à leurs attentes ($p < 0,001$).

C) Évaluation de la population chirurgicale

Nous nous sommes assurés que les seuls facteurs influençant l'efficacité et la satisfaction au cours du temps étaient ceux qui ont été modifiés par le nouveau protocole, c'est-à-dire le traitement et le délai du contrôle échographique.

Pour cela, nous avons étudié une population de 307 patientes traitées par aspiration endométriale, entre le 1^{er} mars 2018 et le 15 février 2022.

Les deux groupes étaient comparables et il n'y avait aucune différence d'efficacité et de tolérance du traitement.

36 patientes ont répondu au questionnaire (27 à l'époque de l'ancien protocole et 9 à l'époque du nouveau protocole) et 100 % des patientes étaient satisfaites.

IV. DISCUSSION

A) Évaluation de l'efficacité et de la tolérance

EFFICACITE :

Le traitement par mifépristone combiné au misoprostol était plus efficace que par misoprostol seul avec 55,3 % d'efficacité dans le groupe combiné versus 45,8 % (OR = 1,46, IC 95% 1,06 – 2,01, p = 0,022).

Cependant, ce taux semble inférieur à celui retrouvé dans la littérature. Cela peut s'expliquer par plusieurs paramètres. En effet, bien que les études s'accordent sur l'efficacité d'un traitement combinant mifépristone au misoprostol, leurs protocoles sont hétérogènes tant concernant les critères d'évaluation de la méthode, que les modalités d'administration médicamenteuse.

- Définition de l'efficacité du traitement :

Chu et al. (MifeMiso) (38) ont étudié de manière prospective, randomisée, contre placebo, en double aveugle et multicentrique, l'efficacité du traitement combiné versus misoprostol seul pour les grossesses arrêtées du premier trimestre.

Leur critère de jugement principal était l'échec d'expulsion du sac gestationnel à J7. Il y avait moins d'échec dans le groupe combiné avec 17 % versus 24 % dans le groupe misoprostol (OR 0,73, IC 95 % 0,54 – 0,99, p = 0,04). Dans notre étude, l'efficacité était définie plus strictement par l'expulsion de la totalité du contenu utérin et non seulement du sac gestationnel.

Si l'on compare les mêmes critères, on retrouve des résultats similaires :

- La nécessité d'une chirurgie complémentaire dans leur étude était de 17 % dans le groupe combiné versus 25 % (RR = 0,71, IC 95% 0,53-0,95, p = 0,021). Dans notre étude, elle était de 20,7 % versus 34,2 % (OR = 0,50, IC 95 % 0,34 – 0,74, p < 0,001).
- La différence absolue d'efficacité entre les deux traitements était de 7% dans leur étude et de 9,5% dans notre étude.

Schreiber et al. (41) ont également défini l'efficacité par l'expulsion du sac gestationnel. Ils ont retrouvé un taux d'expulsion à J2-4 de 83,8 % dans le groupe combiné versus 67,1 % dans le groupe misoprostol (RR = 1.25; IC 95 % 1.09–1.43). Les patientes n'ayant pas expulsé lors de ce premier contrôle échographique, prenaient une autre dose de misoprostol puis réalisaient

un second contrôle à J8. Le taux d'expulsion par mifépristone plus misoprostol à J8 était de 89,2 % versus 74,5 % (RR = 1.20; IC 95 % 1.07– 1.33). Il y avait moins de recours à une chirurgie dans le groupe mifépristone plus misoprostol avec 8.8 % versus 23.5 % dans le groupe misoprostol (RR = 0.37; IC 95 % 0.21-0.68).

Hamel et al. (40) ont défini le succès de la méthode par l'expulsion du sac gestationnel et la présence d'un endomètre mesurant moins de 15 mm. Le taux d'efficacité à 6-8 semaines était de 79,1 % dans le groupe mifépristone plus misoprostol versus 58,7 % dans le groupe misoprostol (RR = 1,35, IC 95 % 1,16 – 1,56, p<0,0001).

Dans une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo incluant 92 patientes, Sinha et al. ont défini le succès par la présence d'une ligne endométriale mesurant moins de 15 mm, alors que notre critère de succès excluait toute rétention inférieure à 15 mm. Ils ont retrouvé à J14, 86,7 % d'expulsion complète dans le groupe mifépristone plus misoprostol versus 57,8 % dans le groupe misoprostol (p = 0,009). Le taux de chirurgie était inférieur dans le groupe combiné (13,3 % versus 42,2 %, p = 0,002), et la dose additionnelle de misoprostol était inférieure lorsqu'il y avait eu un traitement préalable par mifépristone (0,68 versus 1,91, p = 0,000).

Notre étude est la seule à avoir défini l'efficacité par une vacuité utérine totale. Nous avons choisi de ne pas inclure les rétentions inférieures à 15 mm dans cette définition. En effet, cela aurait nécessité un suivi plus prolongé des patientes ayant choisi une prise en charge expectative, jusqu'à une deuxième échographie de contrôle réalisée après les règles suivantes ou à 1 mois. Pour des raisons organisationnelles et pour éviter un risque majoré de pertes de vue, nous avons choisi d'arrêter le suivi à la première échographie de contrôle. Cependant, si nous l'avions poursuivi, notre taux de vacuité utérine aurait été plus élevé.

- Intervalle de temps entre la prise de mifépristone et de misoprostol :

L'efficacité du misoprostol a initialement été étudiée pour une administration de 36 à 48h après mifépristone (46). Dans l'objectif de réduire la durée du protocole, des intervalles plus courts ont été étudiés. Plusieurs études ont retrouvé une efficacité supérieure à 90 % pour un intervalle de 6 à 24 heures (47)(48). De plus, ce délai permettrait de réduire les douleurs secondaires à la prise de mifépristone, par le fait que le misoprostol entraîne une maturation cervicale suffisamment rapide pour éviter des contractions sur un col fermé (49)(48).

Certaines études concernant les IVG médicamenteuses, ont suggéré que la mifépristone et le misoprostol pouvaient être administrés au même moment (50). Cependant, elles étaient peu nombreuses et leur niveau de preuve était faible. Leur validité n'a pas été confirmée par d'autres études, qui considéraient qu'un certain délai était nécessaire pour potentialiser l'effet de ces deux molécules. En effet, ces études suggèrent que la mifépristone nécessite une certaine durée d'action pour préparer l'utérus à l'action des prostaglandines.

Une méta-analyse sur les IVG médicamenteuses a montré qu'un délai inférieur à 6h était moins efficace, et qu'un délai de 24h était optimal (51).

Dans une étude secondaire de 139 patientes basée sur l'étude de Schreiber et al., l'équipe de Flynn et al. (52) ont noté que le délai entre l'administration de mifépristone et de misoprostol impactait les résultats du traitement. L'efficacité était maximale pour un délai de 7h à 20h (96,6 % d'expulsion du sac gestationnel), et diminuait lorsque ce délai était inférieur à 6h (54,6 %) ou entre 21-48 h (87,5 %).

Chu et al. ont choisi un délai de 48 h, de même que Sinha et al.

Schreiber et al. ont choisi un délai de 24 h.

L'intervalle retenu dans la RTU du misoprostol et de la mifépristone est de 6 à 24h, et c'est celui que nous avons appliqué dans notre nouveau protocole.

- Dose de mifépristone :

Nos patientes ont pris une dose unique de mifépristone à 200 mg par voie orale.

La majorité des études en faveur d'une meilleure efficacité d'un traitement associant la mifépristone au misoprostol, dont Chu et al., Sinha et al., Schreiber et al. et Fang et al., ont utilisé la même posologie. Il en est de même des recommandations de l'ACOG.

Hamel et al. ont utilisé de la mifépristone à 600 mg par voie orale et n'ont pas observé d'effets secondaires additionnels.

La RTU de septembre 2021 recommande une administration orale unique à 200 ou 600 mg.

- Voie d'administration et la dose du misoprostol :

Notre étude a été menée avec du misoprostol par voie sublinguale. Peu d'études se sont basées uniquement sur cette voie.

Chu et al. ont utilisé de manière indifférente la voie orale, la voie vaginale et la voie sublinguale.

Wagaarachchi et al. (53) ont étudié la voie sublinguale lors d'une étude prospective non randomisée. Leur schéma thérapeutique consistait en une prise de mifépristone 200 mg par voie orale, suivie de misoprostol 800 µg à 36-48h en sublingual, éventuellement répété. Le taux de succès à 2 semaines était de 83,9 %.

Le FIGO recommande l'administration de misoprostol seul à 600 µg par voie sublinguale répétée à 3h, ou par voie vaginale à 800 µg répété à 3h (36).

La RTU de 2021 du misoprostol recommande une administration orale de deux doses à 400 µg espacées de 4h, soit 800 µg, avec possibilité de renouvellement des deux doses à 24h, soit 1600 µg au maximum.

La dose de notre ancien protocole variait entre 400 µg et 1200 µg. Cependant, nous pensons qu'un certain nombre de patientes auraient limité leur prise à 400 µg par peur de la survenue d'une hémorragie. Cela a pu impacter le résultat du traitement. Dans notre nouveau protocole, nous avons donc fixé une dose minimale de 800 µg en scindant en deux prises de 400 µg à 4h d'intervalle et une dose maximale de 1600 µg comme mentionné dans la RTU.

Parmi les études contre placebo, seuls Hamel et al. ont administré le misoprostol de la même manière que nous. **La plupart des études ont utilisé une dose minimale de misoprostol à 800 µg mais en une prise.** Puis il était éventuellement renouvelé entre 24h et 48h. La dose totale maximale variait entre 1600 µg pour Chu et al., Hamel et al., Schreiber et al., 2400 µg pour Sinha et al. et jusqu'à 2800 µg pour de plus petites études ayant démontré l'efficacité d'un traitement combiné. Ces doses n'ont pas augmenté le nombre de complications.

Dans notre étude, 7 patientes ont eu recours à 1600 µg de misoprostol sans que cela ait d'impact sur l'efficacité du traitement (p = NS).

- Délai du contrôle échographique :

Le délai du contrôle échographique a été rallongé à 12 jours +/- 2 jours dans le nouveau protocole versus 7 jours dans l'ancien protocole. Il était associé à une augmentation du taux de vacuité utérine (OR = 1,78, IC 95 % 1,26 – 2,49, p = 0,001) et une diminution du taux d'échec complet (OR = 0,48, IC 95 % 0,32 – 0,70, p = 0,001).

Chu et al. ont réalisé un contrôle échographique à J7.

Schreiber et al. ont réalisé une échographie à J2-4 (expulsion du sac gestationnel de 83,8 % pour la mifépristone-misoprostol versus 67,1 %) et si besoin à J8 (expulsion du sac gestationnel de 89,2 % pour la mifépristone-misoprostol versus 74,2 %).

Le CNGOF a suggéré « qu'en cas de persistance du sac gestationnel après la prise de misoprostol, il semble raisonnable de respecter un certain délai (deux jours à deux semaines) avant d'envisager une autre alternative thérapeutique » (9). Un délai de 12 jours +/- 2 jours paraît donc adapté pour évaluer l'efficacité du traitement et l'indication d'une prise en charge complémentaire.

- Facteurs prédictifs d'efficacité :

Notre étude a mis en évidence qu'un pré-traitement par mifépristone avant misoprostol est associé à une augmentation du taux d'évacuation complète (OR = 1,42, IC 95 % 1,02 – 1,96, p = 0,034).

A l'inverse, une LCC > 20 mm (OR = 1,88, IC 95 % 1,24 – 2,84, p = 0,003), un antécédent de chirurgie endo-utérine (OR = 1,53, IC 95 % 1,04 – 2,23, p = 0,027) ainsi qu'un tabagisme actif sont associés à une augmentation du risque d'échec complet (OR = 1,56, IC 95 % 1,05 – 2,31, p = 0,027).

Sonalkar et al. (54) ont mené une étude secondaire basée sur celle de Schreiber et al. et ont retrouvé que le pré traitement par mifépristone (aOR 2.51, IC 95 % 1.43–4.43) améliore l'efficacité, tout comme l'absence de tabagisme (aOR 2.15, IC 95 % 1.03–4.49).

Sinha et al. n'ont retrouvé aucun facteur prédictif impactant significativement l'évacuation complète mis à part l'utilisation du traitement combiné par mifépristone et misoprostol. Il en était de même pour Chu et al. et Hamel et al.

TOLERANCE :

Le traitement combiné par mifépristone et misoprostol n'a pas augmenté les complications du traitement dans notre étude. Ces résultats sont concordants avec la littérature.

Chu et al. n'ont retrouvé aucune différence significative en terme d'effets indésirables ou de complications entre les deux groupes.

Hamel et al. ont retrouvé moins d'effets indésirables graves dans le groupe mifépristone plus misoprostol (14 % versus 32 % dans le groupe misoprostol ($p = 0,0005$)).

Schreiber et al. ont mis en évidence un taux d'hémorragie nécessitant une transfusion chez 2 % des patientes du groupe mifépristone plus misoprostol versus 0,7 %, mais de manière non significative ($p = 0,31$). Le taux d'infection était similaire dans chacun des groupes (1,3%).

Sinha et al. ont retrouvé des nausées et vomissements un peu moins fréquemment avec le traitement par mifépristone plus misoprostol (17,8 % versus 42,2 %, $p = 0,009$). La durée de saignements était comparable entre les deux groupes.

Roe et al. ont mené une étude secondaire basée sur l'étude de Schreiber et al. pour évaluer l'effet d'un pré-traitement par mifépristone sur les saignements et les douleurs. La mifépristone entraînait un pic de saignements plus précocement que le misoprostol seul (77 % versus 51 %, $p < 0,01$), mais raccourcissait la durée de saignement comparé au misoprostol seul (78 % du groupe traitement combiné avait peu ou pas de saignements entre J4 et 8, versus 61 % dans le groupe misoprostol, $p < 0,01$). Tout comme dans notre étude, la douleur était plus intense lors d'un pré-traitement par mifépristone (score de 6,9/10 versus 6,0/10, $p = 0,01$) mais avait tendance à être plus courte (15h versus 19h, $p = 0,08$). Cela s'explique par l'effet du misoprostol qui est potentialisé par la mifépristone.

Trinder et al. qui utilisaient le misoprostol par voie vaginale n'ont pas retrouvé de différence d'incidence des infections gynécologique dans les 14 jours suivant quel que soit le traitement médicamenteux ou chirurgical. De plus, ce taux était bas.

Auteur, année et pays	Effectif et design de l'étude	Schéma de traitement	Critères et taux de succès
Chu et al., 2020 (UK)	711 Randomisé, contre placebo, double aveugle, multicentrique	MF 200 mg PO + MP 800 µg PO ou PV ou SL à 48h ± 2è MP 800 µg à 48h	J 7 : Échec d'expulsion du SG 17 % (MF + MP) vs 25 % (p 0,043) Chirurgie : 17 % (MF+ MP) vs 25 % (p 0,021)
Hamel et al. 2020 (Pays-Bas)	344 Randomisé, contre placebo, en double aveugle, multicentrique	Après 1 semaine expectative : MF 600mg PO + MP 400 µg PO répété à 4 h, à 36-48h ± 2è dose MP 400 µg PO répété à 4h	S 6-8 : Expulsion du SG et endomètre <15 mm 79,1 % (MF + MP) vs 58,7 % (p<0,001) J15-20 : 62,2 % (MF + MP) vs 45,3 % (p 0,001)
Sinha et al., 2018 (Inde)	92 Randomisé, contre placebo, double aveugle	MF 200 mg PO + MP 800 µg PV à 48h ± 2è MP 400 µg PO si pas d'expulsion dans les 4h (1 à 4 doses à 3h d'intervalle)	J 14 : Endomètre < 15 mm sans saignements 86,7 % (MF + MP) vs 57,8 % (p 0,009) Chirurgie : 13,3 % (MF + MP) vs 42,2 % (p 0,002)
Schreiber et al., 2018 (USA)	300 Randomisée, simple aveugle	MF 200mg PO + MP 800 µg PV à 24h ± 2è MP 800 µg PV si sac gestationnel persistant à J2-4	J 2-4 : Expulsion du SG 83,8 % (MF + MP) vs 67,1 % (p<0,001) Chirurgie : 8,8 % (MF + MP) vs 23,5 %
Wagaarachchi et al., 2002 (UK)	56 Prospective, non randomisée, unicentrique	MF 200 mg PO + MP 400 µg SL x2 en simultané à 36-48h ± 2 doses à 3h intervalle ± 3 doses à 3h	S 2 : Expulsion du SG 83,9 %

Tableau 11. Revue de la littérature d'études prospectives évaluant le traitement par mifépristone et misoprostol pour les grossesses arrêtées au premier trimestre.

Études ayant exclu les fausses couches incomplètes et les fausses couches en cours d'expulsion.

MF: mifépristone, MP : misoprostol, PO : per os, SL : sublingual, PV : per vaginal, SG : sac gestationnel, J : jours, S : semaines

B) Évaluation de la satisfaction

Les patientes du nouveau protocole étaient plus satisfaites qu'avec l'ancien protocole (90,6 % versus 53,7 %, $p < 0,001$). En conséquence, elles déclaraient qu'elles choisiraient le même traitement si besoin et qu'elles le recommanderaient à une amie.

La satisfaction était significativement liée à l'efficacité du traitement ($p < 0,001$) bien que le taux de succès soit inférieur dans le groupe mifépristone plus misoprostol. Cela peut s'expliquer par le faible effectif de ce groupe ($N = 43$ (25,2 %) versus $N = 121$ (73,7 %)). En effet, le taux de succès du groupe mifépristone plus misoprostol atteignait presque celui du groupe misoprostol (51,1 % versus 58,6 %). De plus, notre étude évaluant l'efficacité a déjà permis de s'assurer du succès supérieur d'un traitement combinant mifépristone et misoprostol.

Lee et al. ont montré que les patientes ayant un échec de traitement avec nécessité d'une chirurgie complémentaire étaient peu satisfaites et auraient moins tendance à choisir le même traitement en cas de besoin que celles dont le traitement était un succès (43). En effet, un traitement médicamenteux peut limiter la satisfaction lorsqu'il entraîne des douleurs, des saignements importants, que la durée de cette prise en charge est prolongée et qu'il résulte de surcroît en un échec nécessitant une alternative chirurgicale qui n'avait pas été choisie initialement (56) (61).

Fang et al. n'ont pas retrouvé de différence de satisfaction selon la méthode de traitement choisi et l'efficacité (57), mais ils avaient un très faible effectif de patientes.

De plus, dans notre étude, la satisfaction était augmentée lorsque le traitement avait correspondu à leurs attentes ($p < 0,001$). Cela peut être la conséquence d'une meilleure information concernant le traitement administré, notamment sur son déroulement et les symptômes auxquels elles devaient s'attendre.

Larivière-Bastien et al. ont évalué les caractéristiques des soins apportés pouvant contribuer à la difficulté de l'expérience des patientes prises en charge pour une grossesse arrêtée aux urgences. L'étude incluait 48 patientes et a révélé que le manque d'information concernant plusieurs paramètres (le diagnostic, la durée estimée et les étapes de prise en charge, les implications de chacune des options thérapeutiques, les symptômes engendrés par les

traitements, les conséquences psychologiques, les sources de soutien psychologique existant) rendait plus difficile le vécu de cet événement (58).

La satisfaction est aussi déterminée par la douleur attendue et celle ressentie. Certaines patientes préfèrent la prise en charge médicale car elle se rapproche plus d'une expérience naturelle et leur permet d'être consciente de la perte de leur grossesse à travers les douleurs et les saignements (60). Cependant, la satisfaction peut être limitée lorsque les patientes ne sont pas suffisamment averties de ces symptômes et qu'ils sont insuffisamment soulagés (45).

Niinimäki et al. ont comparé l'efficacité et la satisfaction des patientes ayant reçu un traitement médical par mifépristone combiné au misoprostol, versus un traitement chirurgical. Ils ont retrouvé que les patientes traitées par médicaments étaient moins satisfaites du fait de douleurs plus intenses comparé à une chirurgie (63 % versus 37 %, $p = 0,02$). De ce fait, elles choisiraient moins la même méthode si besoin (70 % versus 91 %, $p = 0,02$). Cela soulève la nécessité de gérer au mieux ces douleurs, car elles font partie des effets connus du traitement.

Dans notre nouveau protocole, la gestion de la douleur a été mieux anticipée grâce à une information détaillée et par le biais d'une ordonnance de traitements symptomatiques à débiter systématiquement lors de la prise de misoprostol.

Enfin, certaines patientes et leurs conjoints ont mentionnés l'impact positif d'une attitude empathique, sensible et disponible dans leur prise en charge (62)(58).

Les consultations de grossesse arrêtées sont parmi les plus longues aux urgences gynécologiques. Cela est dû à la quantité d'information à fournir, que ce soit pour le diagnostic et pour le déroulement du traitement qui n'est pas simple. Dans le contexte des urgences, le flux de patientes à gérer et la fatigue peuvent amener les praticiens à manquer de temps et de patience pour informer et répondre aux questions de manière exhaustive et empathique.

Dans la littérature, on se rend compte que la satisfaction d'une prise en charge est un phénomène complexe déterminé par plusieurs facteurs.

Devall et al. ont exploré la satisfaction et l'acceptabilité de 42 patientes lors d'une étude qualitative nichée dans l'étude MifeMiso. Elles ont participé à un entretien semi-directionnel et ont répondu au questionnaire de satisfaction CSQ-8 (Client Satisfaction Questionnaire, à 8

questions notées de 1 à 4, plus le score est élevé, plus la satisfaction est grande). La satisfaction était très hétérogène et devait être plutôt vue comme un continuum entre l'insatisfaction et la satisfaction. Ils ont identifié cinq facteurs ayant affecté positivement la satisfaction : le fait de se sentir accompagnée et soutenue psychologiquement, d'être informée de manière adaptée, de se sentir en contrôle de la prise en charge (par exemple choisir le lieu de réalisation du traitement, savoir à quoi elles devaient s'attendre dans la suite des événements), la durée des symptômes engendrés par le traitement et le déroulement du traitement et son succès (55).

Shreiber et al. ont retrouvé que la satisfaction était plutôt influencée par la qualité des soins reçus, la confiance accordée par la patiente, la sensibilité des soignants et une bonne communication. La satisfaction de leurs patientes était bonne ou neutre chez 89 % dans le groupe mifépristone plus misoprostol (versus 87 %), elles recommanderaient le même traitement dans 87 % (versus 89 %), et choisiraient le même traitement si besoin dans 69 % (versus 64 %) (15).

D'après Wallace et al., Sotiriadis et al. et Demetroulis et al., la satisfaction est corrélée au respect du choix du traitement (44) (59) (32). En effet, l'information sur les modalités, bénéfices et risques des différents traitements doit être complète. Certaines patientes préfèrent l'évacuation radicale et sans saignement, mais d'autres patientes sont démotivées par le délai de programmation de la chirurgie et préfèrent l'alternative médicamenteuse. Dans notre étude, les patientes ont trouvé que leur choix de traitement a été respecté dans 95,3 %.

C) Impact économique

La mifépristone et le misoprostol sont des substances peu coûteuses et faciles à conserver. Cette prise en charge médicamenteuse permet d'éviter le coût de l'anesthésie, de la chirurgie et de l'hospitalisation. Elle permet aussi de réduire le nombre de programmation opératoire et ainsi le temps d'attente au bloc opératoire pour les patientes qui souhaiteraient plutôt une prise en charge chirurgicale. Sous réserve, que le traitement médicamenteux soit efficace, cette alternative a également des avantages économiques.

Okeke et al. (63) ont mené une étude économique basée sur MifeMiso. Ils ont retrouvé que l'utilisation d'un traitement combiné par mifépristone plus misoprostol pour la prise en charge

des grossesses arrêtées précoces, est moins coûteuse et plus efficace que le misoprostol seul, avec une économie de £182 (IC 95 % £26–£338) par patiente.

Nagendra et al. (64) ont effectué une analyse économique prospective sur la population de l'étude de Schreiber et al. 2018. La dépense moyenne par personne était similaire pour un traitement par mifépristone combiné au misoprostol, et par misoprostol seul. Mais un pré-traitement par mifépristone avait un coût-efficacité plus avantageux comparé au misoprostol seul.

Le coût ne doit donc pas être une barrière à l'utilisation de la mifépristone en plus du misoprostol.

D) Évaluation de la population chirurgicale

Cette évaluation a permis de s'assurer que les seuls facteurs influençant l'efficacité et la satisfaction au cours du temps étaient ceux qui ont été modifiés par le nouveau protocole, c'est-à-dire le traitement et le délai du contrôle échographique.

E) Forces et faiblesses de l'étude

Les forces de notre étude sont le nombre important de patientes incluses, la longue période d'inclusion de 47 mois ainsi que la méthode d'analyse prospective.

De plus, cette analyse s'est faite en continuité avec l'analyse rétrospective, permettant d'évaluer l'impact lié uniquement au changement de protocole.

La principale faiblesse concerne le critère de jugement principal qui était double, c'est-à-dire qu'il concernait le traitement par mifépristone plus misoprostol, et le délai de contrôle échographique. Mais par souci d'optimiser la prise en charge des patientes, nous avons choisi de ne pas modifier qu'un seul paramètre à la fois. Il paraît donc difficile d'attribuer la part d'efficacité uniquement à un critère, que ce soit l'ajout de mifépristone, le délai d'échographie de contrôle ou encore la dose de misoprostol.

L'étude était non randomisée, donc la comparaison s'est faite au sein de groupes inhomogènes concernant les antécédents d'aspiration endo-utérine, les embryons plus grands et un âge maternel plus élevé dans le groupe misoprostol.

Dans le groupe misoprostol, nous n'avons pas la certitude du nombre de comprimés réellement pris par les patientes. Il n'est donc pas possible de comparer l'impact précis de l'ajout de mifépristone.

L'étude a été menée dans un seul centre ce qui réduit son applicabilité. Cependant, cela peut être une force du fait que cela nous a permis de nous affranchir des différences de pratiques et de personnels soignants existant entre différents hôpitaux.

V. CONCLUSION

Le nouveau protocole des grossesses arrêtées du premier trimestre du CHU de Toulouse permet une prise en charge optimale que ce soit sur le plan de l'efficacité, de la tolérance et de la satisfaction.

La combinaison de la mifépristone au misoprostol pour le traitement médicamenteux est une alternative plus efficace que le misoprostol utilisé seul. Elle est bien tolérée et n'augmente pas le risque de complications. Elle permet de réduire le recours à une chirurgie pour des patientes ayant choisi d'éviter d'être opérées. Il ne s'agit pas de la première étude mettant en évidence ce bénéfice mais il s'agit de l'une des rares études évaluant la voie d'administration sublinguale du misoprostol en association à la mifépristone.

Le vécu d'une grossesse arrêtée est un phénomène complexe influencé par plusieurs facteurs. Dans notre étude, la satisfaction des patientes ayant bénéficié du nouveau protocole est meilleure qu'avec l'ancien protocole. Elle a été améliorée par l'efficacité du traitement et l'information des patientes sur les effets du traitement.

A la lumière des nombreuses études ayant prouvé l'efficacité, la tolérance et la satisfaction d'un traitement combiné par mifépristone et misoprostol, les recommandations nationales devraient être mises à jour afin d'uniformiser les pratiques et d'améliorer la prise en charge des patientes ayant choisi un traitement médical pour la prise en charge de leur grossesse arrêtée du premier trimestre.

Toulouse, le 21 Mars 2022


Professeur Florence TREMOLIERES
Coordinateur du D. U. des Gynécologie Médicale
Hôpital Edouard Belin
330 Avenue de Grande Bretagne
TSA 70034 - 31059 Toulouse GEBEX
Tel : 05 07 77 11 88

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan


Didier CARRIÉ

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zhang J, Westhoff C. A Comparison of Medical Management with Misoprostol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure. *N Engl J Med.* 2005;9.
2. Beucher G. Prise en charge des fausses-couches spontanées du premier trimestre. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mai 2010;39(3):F3-10.
3. Blohm F, Fridén B, Milsom I. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 2008;115(2):176-82; discussion 183.
4. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988 Jul 28;319(4):189-94. doi: 10.1056/NEJM198807283190401. PMID: 3393170.
5. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1996 Mar;65(3):503-9. PMID: 8774277.
6. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril.* 1 mars 2003;79(3):577-84.
7. Delabaere A, Huchon C, Lavoue V, Lejeune V, Iraola E, Nedellec S, et al. Standardisation de la terminologie des pertes de grossesse : consensus d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 déc 2014;43(10):756-63.
8. Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Carles G, Dreyfus M. Fausses couches du premier trimestre : bénéfices et risques des alternatives thérapeutiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 sept 2014;42(9):608-21.
9. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Pertes fœtales, CNGOF 2014
10. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S, Vialard F, Carcopino X, Quibel T, Subtil D, Barasinski C, Gallot D, Vendittelli F, Laurichesse-Delmas H, Lémery D. Épidémiologie des pertes de grossesse [Epidemiology of loss pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014 Dec;43(10):764-75. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.09.011. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25447360.
11. Smith LFP, Ewings PD, Quinlan C. Incidence of pregnancy after expectant, medical, or surgical management of spontaneous first trimester miscarriage: long term follow-up of miscarriage treatment (MIST) randomised controlled trial. *The BMJ.* 8 oct 2009;339:b3827.
12. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ.* 25 mai 2006;332(7552):1235-40.
13. Graziosi GCM, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW. Management of early pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet.* sept 2004;86(3):337-46.
14. Yu D, Wong Y-M, Cheong Y, Xia E, Li T-C. Asherman syndrome—one century later. *Fertil Steril.* avr 2008;89(4):759-79.
15. Schreiber CA, Chavez V, Whittaker PG, Ratcliffe SJ, Easley E, Barg FK. Treatment Decisions at the Time of Miscarriage Diagnosis. *Obstet Gynecol.* déc 2016;128(6):1347-56.
16. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. *NICE Guidel.* 2021;35.
17. Sawyer E, Jurkovic D. Ultrasonography in the diagnosis and management of abnormal early pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:31—54.
18. Beucher G, Dolley P, Carles G, Salaun F, Asselin I, Dreyfus M. Misoprostol: utilisation hors AMM au premier trimestre de la grossesse (fausses couches spontanées, interruptions médicales et volontaires de grossesse). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).*

- 2014 Feb;43(2):123-45. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.11.007. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24433988.
19. Sitruk-Ware R, Spitz IM. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies. *Contraception*. déc 2003;68(6):409-20.
 20. Aubert J, Bejan-Angoulvant T, Jonville-Bera AP. Pharmacologie du misoprostol (données pharmacocinétiques, tolérance et effets tératogènes). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Feb;43(2):114-22. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.11.006. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24440131.
 21. Ziemann M, Fong S, Benowitz N, Banskter D, Darney P. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol*. juill 1997;90(1):88-92.
 22. Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;2006(3):CD002253. doi: 10.1002/14651858.CD002253.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 17;6:CD002253. PMID: 16855990; PMCID: PMC6464738.
 23. Gemzell-Danielsson K, Bygdeman M, Aronsson A. Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. *Contraception*. juill 2006;74(1):31-5.
 24. Winikoff, B. (1995). Acceptability of Medical Abortion in Early Pregnancy. *Family Planning Perspectives*, 27(4), 142–185. <https://doi.org/10.2307/2136257>
 25. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol Administered by Epithelial Routes: Drug Absorption and Uterine Response. *Obstet Gynecol*. sept 2006;108(3 Part 1):582-90.
 26. Résumé des caractéristiques du produit - MISOONE 400 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments
 27. Fischer M, Reagan S, Poukens V, Cheung M, Shieh W-J. Fatal Toxic Shock Syndrome Associated with *Clostridium sordellii* after Medical Abortion. *N Engl J Med*. 2005;9.
 28. Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988 Feb;95(2):126-34. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06840.x. PMID: 3349002.
 29. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *The Lancet*. 1991;338(8777):1233-6.
 30. Commission de la transparence, misoprostol et mifépristone; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/misoprostol_mifepristone_rtu_reco_autosaisine_has_sem_cteval537.pdf
 31. Arrêté du 26 février 2016 relatif aux forfaits afférents à l'interruption volontaire de grossesse.
 32. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod*. 2001 Feb;16(2):365-9. doi: 10.1093/humrep/16.2.365. PMID: 11157836.
 33. Robledo C, Zhang J, Troendle J, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Huang X, Frederick M. Clinical indicators for success of misoprostol treatment after early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Oct;99(1):46-51. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.04.031. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17599843; PMCID: PMC2040341.
 34. Creinin MD, Huang X, Westhoff C, Barnhart K, Gilles JM, Zhang J; National Institute of Child Health and Human Development Management of Early Pregnancy Failure Trial. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol*. 2006 Apr;107(4):901-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000206737.68709.3e. PMID: 16582130; PMCID: PMC1761999.

35. National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management (NICE guideline NG126). 2019.
36. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynecol Obstet.* sept 2017;138(3):363-6.
37. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol.* 2018 Nov;132(5):e197-e207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899. PMID: 30157093.
38. Chu JJ, Devall AJ, Beeson LE, Hardy P, Cheed V, Sun Y, Roberts TE, Ogwulu CO, Williams E, Jones LL, La Fontaine Papadopoulos JH, Bender-Atik R, Brewin J, Hinshaw K, Choudhary M, Ahmed A, Naftalin J, Nunes N, Oliver A, Izzat F, Bhatia K, Hassan I, Jeve Y, Hamilton J, Deb S, Bottomley C, Ross J, Watkins L, Underwood M, Cheong Y, Kumar CS, Gupta P, Small R, Pringle S, Hodge F, Shahid A, Gallos ID, Horne AW, Quenby S, Coomarasamy A. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):770-778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31788-8. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853559; PMCID: PMC7493715.
39. Sinha P, Suneja A, Guleria K, Aggarwal R, Vaid NB. Comparison of Mifepristone Followed by Misoprostol with Misoprostol Alone for Treatment of Early Pregnancy Failure: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Obstet Gynecol India.* févr 2018;68(1):39-44.
40. Hamel C, Coppus S, van den Berg J, Hink E, van Seeters J, van Kesteren P, et al. Mifepristone followed by misoprostol compared with placebo followed by misoprostol as medical treatment for early pregnancy loss (the Triple M trial): A double-blind placebo-controlled randomised trial. *EClinicalMedicine.* févr 2021;32:100716.
41. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *N Engl J Med.* 7 juin 2018;378(23):2161-70.
42. Murphy FA, Lipp A, Powles DL. Follow-up for improving psychological well being for women after a miscarriage. *CochraneDatabase of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD008679. DOI: 10.1002/14651858.CD008679.pub2.
43. Lee DTS, Cheung LP, Haines CJ, Chan KPM, Chung TKH. A comparison of the psychologic impact and client satisfaction of surgical treatment with medical treatment of spontaneous abortion: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2001;185(4):953-8.
44. Wallace RR, Goodman S, Freedman LR, Dalton VK, Harris LH. Counseling women with early pregnancy failure: Utilizing evidence, preserving preference. *Patient Educ Couns.* déc 2010;81(3):454-61.
45. Dalton VK, Harris L, Weisman CS, Guire K, Castleman L, Lebovic D. Patient Preferences, Satisfaction, and Resource Use in Office Evacuation of Early Pregnancy Failure. *Obstet Gynecol.* juill 2006;108(1):103-10.
46. Bygdeman M, Swahn ML. Progesterone receptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception* 1985; 32:45 – 51.
47. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. *Contraception.* août 2001;64(2):81-5.
48. Creinin MD, Fox MC, Teal S, Chen A, Schaff EA, Meyn LA, et al. A Randomized Comparison of Misoprostol 6 to 8 Hours Versus 24 Hours After Mifepristone for Abortion. *Obstet Gynecol.* mai 2004;103(5 Part 1):851-9.

49. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger SH, Stadalius LS, et al. Vaginal Misoprostol Administered 1, 2, or 3 Days After Mifepristone for Early Medical Abortion: A Randomized Trial. *JAMA*. 18 oct 2000;284(15):1948-53.
50. Schmidt-Hansen M, Lord J, Hasler E, et al Simultaneous compared to interval administration of mifepristone and misoprostol for medical abortion up to 10+0 weeks' gestation: a systematic review with meta-analyses *BMJ Sexual & Reproductive Health* 2020;46:270-278.
51. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 nov 2011;2011(11):CD002855.
52. Flynn AN, Roe AH, Koelper N, McAllister A, Sammel MD, Schreiber CA. Timing and efficacy of mifepristone pretreatment for medical management of early pregnancy loss. *Contraception*. juin 2021;103(6):404-7.
53. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Smith NC, Templeton A. Medical management of early fetal demise using sublingual misoprostol. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. avr 2002;109(4):462-5.
54. Sonalkar S, Koelper NC, Creinin MD, Atrio JM, Sammel MD, Schreiber CA. Management of early pregnancy loss with mifepristone and misoprostol: clinical predictors of success from a randomized trial. *Fertil Steril*. sept 2019;112(3):e403.
55. Devall A, Chu J, Beeson L, Hardy P, Cheed V, Sun Y, et al. Mifepristone and misoprostol versus placebo and misoprostol for resolution of miscarriage in women diagnosed with missed miscarriage: the MifeMiso RCT. *Health Technol Assess*. nov 2021;25(68):1-114.
56. Niinimäki M, Jouppila P, Martikainen H, Talvensaari-Mattila A. A randomized study comparing efficacy and patient satisfaction in medical or surgical treatment of miscarriage. *Fertil Steril*. août 2006;86(2):367-72.
57. Fang A, Chen Q, Zheng W, Li Y, Chen R. Termination of Missed Abortion in A Combined Procedure: A Randomized Controlled Trial. *J Reprod Contracept*. mars 2009;20(1):45-9.
58. Larivière-Bastien D, deMontigny F, Verdon C. Women's Experiences of Miscarriage in the Emergency Department. *J Emerg Nurs*. nov 2019;45(6):670-6.
59. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JPA. Expectant, Medical, or Surgical Management of First-Trimester Miscarriage: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol*. mai 2005;105(5 Part 1):1104-13.
60. Smith LF, Frost J, Levitas R, Bradley H, Garcia J. Women's experiences of three early miscarriage management options. *Br J Gen Pract*. 2006;8.
61. Harwood B, Nansel T. Quality of life and acceptability of medical versus surgical management of early pregnancy failure. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. mars 2008;115(4):501-8.
62. Radford EJ, Hughes M. Women's experiences of early miscarriage: implications for nursing care. *J Clin Nurs*. 2015 Jun;24(11-12):1457-65. doi: 10.1111/jocn.12781. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25662397.
63. Okeke Ogwulu C, Williams E, Chu J, Devall A, Beeson L, Hardy P, et al. Cost-effectiveness of mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage: an economic evaluation based on the MifeMiso trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. août 2021;128(9):1534-45.
64. Nagendra D, Koelper N, Loza-Avalos SE, Sonalkar S, Chen M, Atrio J, et al. Cost-effectiveness of Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Nonviable Early Pregnancy: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2 mars 2020;3(3):e201594.

ANNEXES

Annexe I : Fiche d'information patiente concernant le traitement médicamenteux

PROTOCOLE	Page : 8 / 11
PDV - PRISE EN CHARGE DES PERTES DE GROSSESSE AVANT 14SA	Indexation : PDV-PRO-105 (protocole n°16 ancien index) Version : 5 Date d'application : 10/05/2021

Fiche information patiente

Traitement médicamenteux d'une grossesse arrêtée au premier trimestre

Après discussion avec le médecin qui vous a reçu aux urgences, un traitement par mifépristone (Mifegyne®) et misoprostol (MisoOne®) vous a été délivré. Cette fiche rappelle la procédure et les conseils d'usage.

Une personne en capacité d'appeler les secours doit être présente avec vous le jour de la prise du traitement.

6 à 24h après avoir pris la mifépristone (Mifegyne®) par voie orale, faire fondre sous la langue, 1 comprimé de misoprostol (MisoOne®). Répéter la procédure 4 heures plus tard. En cas d'absence de saignement ou de saignement minime (traces de sang à l'essuyage ou sur la protection hygiénique) à 24h suivant la prise de misoprostol (MisoOne®), consulter aux urgences gynécologiques. Si le médecin vous remet une deuxième dose de misoprostol (MisoOne®), répéter la procédure comme la première fois. Si cela n'a pas déclenché davantage de saignements, il est inutile de reconsulter avant votre rendez-vous de contrôle.

Ce traitement favorise l'expulsion du sac gestationnel qui se traduit par des douleurs de contractions utérines et des saignements. Il peut avoir pour effets indésirables des diarrhées et vomissements. Une ordonnance vous a été remise afin de traiter ces différents symptômes. Vous pouvez prendre les premiers comprimés du traitement antalgique 1h avant le comprimé de misoprostol (MisoOne®), et les poursuivre de manière systématique pendant 48h à dose maximale afin de prévenir au mieux la douleur.

Quand consulter en urgence ?

- Saignements abondants (« comme un robinet ouvert », ou plus de deux changes par heure pendant deux heures d'affilées).
 - Douleur importante ne cédant pas malgré les médicaments antalgiques prescrit et bien pris.
 - Malaise.
- ⇒ Vous pouvez appeler le 15 (SAMU) selon le degré d'urgence.

Ce traitement médicamenteux est une alternative reconnue à la chirurgie. Bien qu'il ne dispose pas encore d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), il est prescrit dans le cadre d'une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation). La voie sublinguale est préconisée pour le misoprostol (MisoOne®) car elle est plus efficace et mieux tolérée que la voie orale.

Une consultation de contrôle au 12^{ème} jour +/- 2 jours aux urgences ou avec votre gynécologue en externe est nécessaire afin de vérifier l'efficacité du traitement.

Vous avez rendez-vous le/...../..... à.....h..... aux urgences de l'hôpital Paule de Viguier. Une échographie endovaginale et un examen clinique seront réalisés par le médecin de garde.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ILE DE FRANCE X

GHT Grand Paris Nord-Est – CH Robert Ballanger
Boulevard Robert Ballanger - 93602 Aulnay-sous-bois cedex
Tél. : 01 49 36 73 57 - E-mail : rb.cpp.idf10@ght-gpne.fr
Président : Pr. Philippe Casassus

Madame Caroline Peyrot
Chef de projet

CHU de Toulouse
Hôtel Dieu
2 rue Viguerie - TSA 80035
31059 Toulouse cedex

Aulnay-sous-Bois, le 27 octobre 2021

Réf. SI-RIPH2G	21.01381.000021	N° RCB	2021-A01799-32	RIPH-3 questionnaire
Réf. CPP	76-2021	Réf. promoteur	RC31/21/0328	
Promoteur	CHU de Toulouse	Coordonnateur	Dr Mickael Allouche Hôpital Paule de Viguier CHU de Toulouse	
Titre	Évaluation de l'efficacité, de la tolérance du traitement, et de la satisfaction des patientes lors de la prise en charge d'une grossesse arrêtée du premier trimestre selon le nouveau protocole du CHU de Toulouse. (MYFECACY)			

Chère Madame,

Le Comité de Protection des Personnes Ile-de-France X a été saisi par vous-même sur le SI-RIPH2G d'une demande d'avis initial pour la recherche non interventionnelle ci-dessus référencée.

Le Comité réuni en visioconférence ce Mercredi 27 octobre 2021 a examiné les modifications apportées par le promoteur en réponse aux remarques qu'il avait formulées le 29 septembre 2021, et décide d'émettre un AVIS FAVORABLE à sa mise en œuvre en France.

Éléments examinés en séance

- Courrier de réponse au CPP du 04/10/2021
- Formulaire de demande d'avis au CPP pour une RIPH-3 dv.1 du 28/06/2021
- Résumé de la RIPH-3 v.1.1 du 04/10/2021
- Notice d'information des patientes v.1.1 du 04/10/2021
- Fiche d'information patiente - traitement médicamenteux d'une grossesse arrêtée au premier trimestre v.1.0 du 04/10/2021
- Liste des investigateurs v.1.0 du 10/05/2021
- CV de l'investigateur principal/coordonnateur : Dr Mickael Allouche du 17/05/2021
- Attestation de conformité à la méthodologie de référence (MR-003) du 28/06/2021
- Attestation de conformité au cadre législatif et réglementaire d'une catégorie 3 du 28/06/2021
- Questionnaire non validé administré en face-à-face ou rempli à l'hôpital ou à domicile v.1.1 du 04/10/2021

Ont pris part à la délibération de ce 27 octobre 2021

Mesdames et Messieurs,

	Titulaires		Suppléants		
Collège 1	Personnes ayant une qualification et une expérience approfondies en matière de recherche impliquant la personne humaine, dont un biostatisticien/épidémiologiste et un pédiatre	Philippe CASASSUS	X	Claire ROUMEGOUX	
		Jean-Luc DURAND		Anne LEFEBURE-WATRELOT	
		Jean-Luc GAILLARD		Karin PESTKE	
		Pierre DEBLOIS	X	-	
	Médecin généraliste	Elisabeth HENON		Fatima BARGUI	X
Pharmacien hospitalier	Thomas LIAUTAUD		Patricia LEROUX	X	
Infirmière	Malika HEBRAS	X	-		
Collège 2	Compétences en éthique	Daniel FAUCHER	X	-	
	Compétences en sciences humaines et sociales ou ayant une expérience dans le domaine de l'action sociale dont un psychologue et un travailleur social	Luc BAUMARD	X	Monique KAEPELIN	X
				-	
	Compétences juridiques	Frédéric-Jérôme PANSIER	X	-	
		-		-	
Représentants d'associations agréées de malades et/ou d'usagers du système de santé	Marie-Claude FEINSTEIN	X	-		
	Catherine OLLIVET	X	-		

Je vous prie de croire, Chère Madame, en l'expression de mes salutations les meilleures.

Philippe Casassus

Le Président,
Pr. Philippe CASASSUS

[CET AVIS COMPORTE DEUX PAGES]

Modifications substantielles pour avis / Documents pour information (notification/vigilance)

Déposer sur le SI-RIPH2G dans l'une ou l'autre des parties dédiées ('MSA' / 'Documents pour information') les éléments pour avis ou notification au CPP dans le respect de la nomenclature de nommage des documents et des emplacements prédéfinis sur le SI.



Version n° 1.1 du 04/10/2021



NOTICE D'INFORMATION DES PATIENTES

Évaluation de l'efficacité, de la tolérance du traitement, et de la satisfaction des patientes lors de la prise en charge d'une grossesse arrêtée du premier trimestre selon le nouveau protocole du CHU de Toulouse.

Étude MYFECACY

Numéro Promoteur RC31/21/0328

N°ID-RCB: 2021-A01799-32

Établissement promoteur de l'étude : CHU de Toulouse, Hôtel Dieu, 2 rue Viguerie
TSA 80035 - 31059 Toulouse cedex 9.

Investigateurs : Docteur ALLOUCHE Mickael *Gynécologue Obstétricien* et ROOPINIA Hiriata, *interne de Gynécologie Médicale, CHU de Toulouse.*

Téléphone : 05 67 77 11 18.

Courriel : allouche.m@chu-toulouse.fr ; roopinia.h@chu-toulouse.fr

Madame,

Nous organisons une étude pour évaluer l'efficacité et la satisfaction des patientes prises en charge aux urgences gynécologiques du CHU de Toulouse et bénéficiant d'un traitement dans le cadre d'une grossesse interrompue au premier trimestre. Nous souhaitons également grâce à ce projet mieux déterminer votre tolérance des effets secondaires du traitement reçu. Ce traitement peut être soit chirurgical, par aspiration endo-utérine, ou médical, par Mifégyne® et MisoOne®, selon votre choix, après l'information donnée par le médecin qui vous a reçu.

Nous souhaitons vous solliciter pour participer à cette étude et nous vous en présentons les modalités afin que vous puissiez décider d'y prendre part en toute connaissance de cause.

Cette étude non interventionnelle n'a pas d'influence sur la prescription médicale et la prise en charge dont vous bénéficiez.

Le but de la recherche : Afin d'améliorer nos pratiques, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), nous souhaitons mieux connaître votre satisfaction concernant le traitement que vous avez reçu dans notre service. Pour cela, nous voulons préciser votre satisfaction en ce qui concerne le traitement lui-même ainsi que la qualité de la communication avec l'équipe médicale et celle des informations qui vous ont été délivrées lors de la consultation initiale aux urgences gynécologiques. Nous souhaitons également savoir quelle a été votre tolérance du traitement, en particulier celui des effets secondaires.



Méthodologie : Lors de votre venue à l'hôpital Paule de Viguier, il vous sera proposé de remplir un questionnaire pseudo **anonymisé** (comportant uniquement vos initiales).

Celui-ci vous sera remis soit lors de la consultation de contrôle organisée aux urgences gynécologiques après le traitement médical par Mifégyne® et MisoOne®, soit lors de votre première consultation si vous avez prévu d'effectuer le contrôle échographique avec votre gynécologue de ville, soit le jour de votre hospitalisation en chirurgie.

Le but est de remplir ce questionnaire **lors de la consultation de contrôle** à environ 12 jours de la prise du traitement médicamenteux, soit **1 semaine après le traitement** chirurgical et de nous le remettre soit dans la boîte prévue à cet effet au sein de l'accueil des urgences gynécologiques, soit en le donnant directement à un des médecins des urgences gynécologiques, soit par courrier, au moyen de l'enveloppe affranchie jointe au questionnaire, soit par email (roopimia.h@chu-toulouse.fr).

Durée estimée de remplissage du questionnaire : 12 minutes.

Bénéfices attendus : Il n'y a pas de bénéfice direct pour vous à participer à ce projet de recherche. Néanmoins il y a un bénéfice global permettant une meilleure compréhension des attentes des patientes prise en charge dans notre établissement, ce qui nous permettra d'améliorer nos pratiques et de rendre le vécu de la perte de grossesse le moins difficile possible pour les patientes ayant le même parcours.

Contraintes : L'étude s'inscrit dans votre parcours de soins habituel, il n'existe donc pas de contraintes liées spécifiquement à cette recherche. Si vous acceptez de participer vous devrez simplement compléter le questionnaire anonyme 1 semaine après la chirurgie et nous le retourner, soit par courrier, soit par email.

Risques prévisibles : aucun risque supplémentaire.

Avant de donner votre non opposition à votre participation à cette recherche, vous pouvez prendre le temps de réflexion que vous souhaitez. Vous pouvez également en discuter si vous le souhaitez, avec le médecin de votre choix et ou vos proches.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Si vous refusez de participer, cela n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge habituelle.

Vous pouvez si vous le désirez interrompre votre participation à l'étude à tout moment sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui vous seront dispensés.

Information concernant le traitement de vos données

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés. Le responsable du traitement des données est le CHU de Toulouse, représenté par son représentant légal en exercice. Le médecin de l'étude, et autre personnel de l'étude recueilleront des informations à votre sujet, sur votre santé, sur votre participation dans l'étude. Ces informations, appelées « Informations personnelles », sont consignées sur les formulaires, appelés cahiers d'observations, fournis par le promoteur. Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies et ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant la durée conforme à la réglementation en vigueur. Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, ni votre nom ni aucune autre information qui permettrait de vous identifier directement ne seront saisis sur le cahier d'observation ou dans tout autre dossier ou échantillon que le médecin de l'étude fournira au promoteur ou aux représentants autorisés du promoteur. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et vos initiales. Le code est utilisé pour que le médecin de l'étude puisse vous



identifier si nécessaire. Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement de vos informations personnelles, demander que vos informations personnelles soient effacées. Cependant certaines données préalablement collectées ne pourront peut-être pas être effacées, au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD si cette suppression est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès du médecin de l'étude. Le promoteur répondra à vos demandes dans la mesure du possible conformément à ses autres obligations légales et réglementaires et lorsque la loi l'exige.

Le promoteur pourra communiquer des informations personnelles aux agences réglementaires ou à ses partenaires de recherches. Ces personnes, sociétés et agences peuvent être situées dans votre pays ou dans un pays étranger. Il est possible que certains pays hors de l'EEE n'offrent pas le même niveau de protection de la vie privée que votre pays. Ainsi, en cas de transfert de données à caractère personnel hors de l'Union Européenne et/ ou vers un pays ne garantissant pas un niveau de protection suffisant par rapport à l'Union Européenne ou à une organisation internationale, le responsable de traitement (promoteur) mettra en place des garanties appropriées pour ce transfert (Exemple : Clauses Contractuelles Types), conformément aux instructions de la CNIL, afin de s'assurer que les destinataires en dehors de l'Espace économique européen fournissent un niveau adéquat de protection à vos informations personnelles

Les données seront transférées et collectées conformément à la méthodologie de référence MR003 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle le CHU de Toulouse a signé un engagement de conformité. Conformément à la réglementation française et européenne, les données de l'étude seront conservées au maximum 2 ans après la dernière publication ou jusqu'à la signature du rapport final, puis archivées conformément à la réglementation en vigueur.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Les autorités compétentes et le promoteur ou ses représentants autorisés pourront également avoir besoin d'accéder à vos archives médicales et à votre dossier de l'étude, afin de vérifier les données recueillies dans le cadre de l'étude.

Vos informations personnelles codées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables. A l'issue de la recherche, si vous ne vous y opposez pas les échantillons biologiques seront conservés, au sein d'une collection biologique déclarée au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, jusqu'à épuisement et pourront être utilisés dans le cadre de recherches ultérieures sur des pathologies similaires.



Version n° 1.1 du 04/10/2021



Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, veuillez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU de Toulouse (DPO@chu-toulouse.fr) ou le médecin de l'étude.

Si malgré les mesures mises en place par le promoteur vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une plainte auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données compétente dans votre pays de résidence (la CNIL pour la France sur le site <https://www.cnil.fr/fr/donnees-personnelles/plaintes-en-ligne>)

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France X et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée de la mise en œuvre de cette recherche.

Votre non opposition ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à votre égard.

Votre médecin (Dr ALLOUCHE Mickael ou l'interne ROOPINIA Hiriata, Tél : 05 67 77 12 08, roopinia.h@chu-toulouse.fr) est à votre disposition pour vous apporter toutes les précisions complémentaires que vous souhaitez.

Date d'information et de remise de la présente notice au patient :/...../.....

La patiente ne s'est pas opposée à participer à cette recherche

Investigateur :

Signature :

Annexe 4 : Questionnaire de satisfaction

Acronyme / N° de protocole	Initiale Patiente	N° patient
MYFECACY	_ _	_ _ _

QUESTIONNAIRE

Évaluation de l'efficacité, de la tolérance du traitement, et de la satisfaction des patientes lors de la prise en charge d'une grossesse arrêtée du premier trimestre selon le nouveau protocole du CHU de Toulouse.

Étude MYFECACY

N°ID-RCB: 2021-A01799-32

Initiales du patient : |_| |_|
(la 1ère lettre du nom puis la 1^{ère} lettre du prénom)

N° du patient : |_|_|_|_|
(n° croissant d'ordre d'inclusion)

1. Vous concernant :

- Quel âge avez-vous ? ans
- Quelle est votre profession ?
- Avez-vous des enfants ? Si oui, combien ?
- Auparavant, avez-vous déjà eu un (ou des) traitement(s) pour une fausse couche ou une interruption volontaire de grossesse (IVG) ?
 - Oui
 - Si oui, quel traitement avez-vous eu ?
 Médical Chirurgical
 - En avez-vous été satisfaite ?
 Très satisfaite Satisfaite Peu satisfaite Insatisfaite
 - Non
- A ce jour, à l'issue de votre consultation aux urgences gynécologiques du CHU de Toulouse, quel traitement avez-vous choisi pour la prise en charge de votre grossesse arrêtée du 1^{er} trimestre ?
 - Médical
 - Chirurgical (curetage/aspiration)

Acronyme / N° de protocole	Initiale Patiente	N° patient
MYFECACY	_ _	_ _ _

2. Concernant le traitement reçu (médical ou chirurgical) :

- Êtes-vous satisfaite du traitement que vous avez reçu ?
 - Oui
 - Non

- Pourriez-vous quantifier votre degré de satisfaction avec une échelle numérique entre 0 et 10 (0= insatisfaction → 10 = très satisfaite) ?
 - 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Le traitement a-t'il correspondu à vos attentes ?
 - Oui
 - Non

- Lors de ce traitement, s'ils existent, quels sont les points qui vous ont semblé particulièrement difficiles à vivre ?

- La durée de la prise en charge jusqu'à l'évaluation de l'efficacité du traitement par échographie vous a-t-elle paru satisfaisante ?
 - Oui
 - Non. Si non, pour quelle(s) raison(s) ?

- Vous êtes-vous sentie bien entourée par l'équipe médicale ?
 - Oui
 - Non

- Si vous deviez être confrontée à la même situation, choisiriez-vous de nouveau le même traitement, s'il vous était proposé ?
 - Oui
 - Non

- Si besoin, recommanderiez ce traitement à une amie ?
 - Oui
 - Non

3. Concernant la communication avec l'équipe médicale :

- Vous estimez vous ?
 - Très satisfaite Satisfaite Peu satisfaite Insatisfaite

- Avez-vous l'impression que vos sentiments ont été pris en considération ?
 - Oui
 - Non

Acronyme / N° de protocole	Initiale Patiente	N° patient
MYFECACY	_ _	_ _ _

- Avez-vous l'impression que l'on a pris le temps de répondre à vos questions ?
 - Oui
 - Non
- Avez-vous l'impression que votre choix de traitement a été respecté ?
 - Oui
 - Non

4. Concernant les informations que vous avez reçues aux urgences gynécologiques par le médecin, le jour où le diagnostic de grossesse arrêtée ou fausse couche a été fait :

- Vous estimez vous ?
 - Très satisfaite
 - Satisfaite
 - Peu satisfaite
 - Insatisfaite
- Avez-vous l'impression que l'on vous a bien expliqué les deux méthodes de traitement (médicaments et curetage/aspiration) ?
 - Oui
 - Non
- Avez-vous l'impression que l'on vous a bien expliqué les avantages et inconvénients de chaque méthode ?
 - Oui
 - Non
- La fiche d'information remise sur le traitement vous a-t-elle parue claire et identique aux explications données ?
 - Oui
 - Non
- Quelles sont les informations qui vous ont manquées à la fin de cette consultation ?
 - Avoir des explications précises sur le déroulement de la méthode de traitement choisie
 - Avoir des détails sur les possibles effets secondaires du traitement (nausées, vomissements, douleurs, saignements, fièvre, frissons ...)
 - Avoir des explications sur les causes possibles de la grossesse arrêtée
 - Avoir une information sur le délai à respecter avant la prochaine grossesse
 - Savoir s'il existe des examens à faire après le traitement
 - Avoir des renseignements sur la fertilité après le traitement
 - Connaitre le risque de récurrence d'une fausse couche lors d'une future grossesse
 - Autre(s) :

5. Si vous avez pris un traitement médicamenteux :

- Avez-vous bien pris le comprimé de Mifépristone (Mifégyne[®], 1^{er} médicament par voie orale) ?
 - Oui
 - Non

Acronyme / N° de protocole	Initiale Patiente	N° patient
<u>MYFECACY</u>	_ _	_ _ _

- Combien de comprimés de Misoprostol (MisoOne[®], médicament par voie sub-linguale) avez-vous pris ?

6. Concernant les effets secondaires du traitement médical ou chirurgical :

- De façon globale, vous ont t'ils semblé ?
 Facilement tolérables Tolérables Difficilement tolérables Intolérables
- Plus particulièrement, avez-vous eu :
 - A. Des douleurs importantes ?
 - Oui
 - Non
 - ◆ Pourriez-vous quantifier votre douleur moyenne ressentie au cours du traitement avec une échelle numérique entre 0 et 10 ? (0= absence de douleur → 10 = douleur maximale que vous pourriez ressentir)
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 - ◆ Avez-vous pris des médicaments pour la douleur ?
 Oui
 Non
 - ◆ Quel(s) médicament(s) avez-vous dû prendre pour soulager la douleur ?
 - ◆ Combien de temps ont duré les douleurs importantes ?
 - ◆ En cas de traitement médicamenteux, les douleurs importantes sont survenues :
 Après la prise de Mifépristone (Mifégyne[®], 1^{er} médicament par voie orale)
 Après la prise de Misoprostol (MisoOne[®], médicament par voie sub-linguale)
 - B. Des saignements importants (= plus que des règles) ?
 - Oui
 - Non
 - ◆ La quantité des saignements vous a parue :
 Moins qu'attendue Attendue Plus qu'attendue
 - ◆ Combien de temps ont duré les saignements importants ?
 - ◆ En cas de traitement médicamenteux, les saignements importants sont survenus :
 Après la prise de Mifépristone (Mifégyne[®], 1^{er} médicament par voie orale)
 Après la prise de Misoprostol (MisoOne[®], médicament par voie sub-linguale)
 - C. Des nausées et/ou des vomissements ?
 - Oui
 - Non

Acronyme / N° de protocole	Initiale Patiente	N° patient
<u>MYFECACY</u>	_ _	_ _ _

◆ Avez-vous dû prendre des médicaments pour cela ?

- Oui
 Non

◆ En cas de traitement médicamenteux, les nausées et/ou des vomissements sont survenus :

- Après la prise de Mifépristone (Mifégyne[®], 1^{er} médicament par voie orale)
 Après la prise de Misoprostol (MisoOne[®], médicament par voie sub-linguale)

D. Des diarrhées ?

- Oui
 Non

◆ Avez-vous dû prendre des médicaments pour cela ?

- Oui
 Non

◆ En cas de traitement médicamenteux, les diarrhées sont survenues :

- Après la prise de Mifépristone (Mifégyne[®], 1^{er} médicament par voie orale)
 Après la prise de Misoprostol (MisoOne[®], médicament par voie sub-linguale)

E. De la fièvre et/ou des frissons ?

- Oui
 Non

◆ En cas de traitement médicamenteux, la fièvre et/ou les frissons sont survenus :

- Après la prise de Mifépristone (Mifégyne[®], 1^{er} médicament par voie orale)
 Après la prise de Misoprostol (MisoOne[®], médicament par voie sub-linguale)

F. Autre(s) effets secondaires :

Merci de votre participation et pour le temps accordé à notre projet de recherche.

Cordialement,

L'équipe investigatrice

Efficacy, tolerance, and satisfaction of patients treated for a missed miscarriage at first trimester, according to the new protocol of Toulouse University Hospital Center

SUMMARY

Background : Early pregnancy loss can complicate one in three pregnancies during the first trimester. In France, missed miscarriage management can be surgical or medical. Misoprostol use has proven its efficacy, but adding mifepristone seems to be more efficient. The new protocol of early pregnancy loss management at Toulouse University Hospital Center has thus included mifepristone. We studied its efficacy, tolerance and satisfaction.

Methods : Myfecacy is a comparative before/after protocol update study, non randomised, unicentric at Paule de Viguier's hospital. Efficacy and tolerance were evaluated prospectively and retrospectively. Satisfaction study was prospectively conducted. We included first trimester missed miscarriage who were eligible to either surgical or medical management. Inevitable abortion and incomplete miscarriage were excluded.

Results : 1057 patients were included in the efficacy and tolerance analyses. 878 in the misoprostol group (ancient protocol) and 179 in the mifepristone plus misoprostol group (new protocol). Complete uterine vacuity was obtained more frequently with the new protocol (55,3 % versus 45,8 %, OR = 1,46, 95 % CI 1,06-2,01, p = 0,022). Tolerance was similar in both groups. 164 patients answered the satisfaction questionnaire, 121 in the misoprostol group and 43 in the mifepristone plus misoprostol group. Satisfaction was higher with the new protocol (OR = 8,40, 95 % CI 2,83 - 24,97, p < 0,001) and was influenced by treatment success and by the fact that it met patient's expectations.

Conclusion : Our new protocol of first trimester missed miscarriage management using mifepristone combined with sublingual misoprostol is a more effective alternative and is more satisfying than the use of misoprostol alone. Great tolerance and potential positive impact on cost-effectiveness makes it an advantageous choice of management. Many studies have already proven superiority of this treatment. National guidelines should thereby be updated.

Key-words : missed miscarriage, early pregnancy loss, mifepristone, misoprostol, satisfaction

Évaluation de l'efficacité, de la tolérance du traitement, et de la satisfaction des patientes lors de la prise en charge d'une grossesse arrêtée du premier trimestre selon le nouveau protocole du CHU de Toulouse

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : Une perte de grossesse complique une grossesse sur trois au premier trimestre. En France, la prise en charge d'une grossesse arrêtée peut être chirurgicale ou médicamenteuse. L'utilisation de misoprostol a prouvé son efficacité, mais l'ajout de mifépristone semble plus efficace. Le nouveau protocole de prise en charge des grossesses arrêtées au premier trimestre au CHU de Toulouse a donc inclus la mifépristone. Nous avons évalué son efficacité, sa tolérance ainsi que sa satisfaction.

Méthode : Myfecacy est une étude comparative avant/après changement de protocole, non randomisée, unicentrique à l'hôpital Paule de Viguier. L'étude sur l'efficacité et la tolérance a été menée de manière prospective et rétrospective. La satisfaction a été menée de manière prospective. Nous avons inclus les grossesses arrêtées du premier trimestre éligibles à un traitement chirurgical ou médical. Les fausses couches en cours d'expulsion et les fausses couches incomplètes ont été exclues.

Résultats : 1057 patientes ont été incluses dans l'analyse d'efficacité et de tolérance. 878 dans le groupe misoprostol (ancien protocole) et 179 dans le groupe mifépristone plus misoprostol (nouveau protocole). L'obtention d'une vacuité utérine complète était plus fréquente avec le nouveau protocole (55,3 % versus 45,8 %, OR = 1,46, IC 95 % 1,06-2,01, p = 0,022). La tolérance était similaire dans les deux groupes. 164 patientes ont répondu à un questionnaire de satisfaction, 121 dans le groupe misoprostol et 43 dans le groupe mifépristone plus misoprostol. La satisfaction était supérieure pour le nouveau protocole (OR = 8,40, IC 95 % 2,83 - 24,97, p < 0,001) et était influencée par le succès du traitement et le fait qu'il ait correspondu aux attentes des patientes.

Conclusion : Notre nouveau protocole de prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre utilisant la mifépristone combinée au misoprostol en sublingual est une alternative plus efficace et plus satisfaisante que le traitement par misoprostol seul. La bonne tolérance et le potentiel impact positif du coût-efficacité rend ce choix de prise en charge avantageux. De nombreuses études ont déjà prouvé la supériorité de ce traitement. Les recommandations nationales devraient donc être mises à jour.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Spécialité Gynécologie Médicale

MOTS-CLÉS: missed miscarriage, early pregnancy loss, mifepristone, misoprostol, satisfaction

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

Directeur de thèse : Dr Mickael ALLOUCHE