



**A** g e n c e **N** a t i o n a l e  
d' **A** c c r é d i t a t i o n e t  
d' **É** v a l u a t i o n e n **S** a n t é

# **PRISE EN CHARGE DE L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE JUSQU'À 14 SEMAINES**

**MARS 2001**

**Concernant l'IVG par méthode médicamenteuse, se référer  
aux recommandations de la HAS et à leur argumentaire  
finalisés en décembre 2010. Ce dernier actualise la partie de  
l'argumentaire ci-dessous concernant cette méthode.**

**Service des recommandations et références professionnelles**

*Dans la collection Guides Méthodologiques :*

**Guide de surveillance de la grossesse- 1996**

*Dans la collection recommandations et références médicales :*

**Supplément au n°40 du 30 novembre 1996 :**

La surveillance biologique de la femme enceinte en bonne santé et sans antécédents pathologiques, Stérilité du couple, Cystites et pyélonéphrites aiguës de la femme de 15 à 65 ans, en dehors de la grossesse, Hématologie en pratique courante.

**Surveillance biologique de la contraception orale estroprogestative – Décembre 1998**

**L'échographie obstétricale au cours de la grossesse en l'absence de facteur de risque – Décembre 1998**

*Dans la même collection :*

**Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus :**

- **frottis du col de l'utérus**
- **conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus**
- **conduite à tenir thérapeutique devant une lésion histologique du col utérin dépistée au cours d'un frottis du col de l'utérus - Novembre 1998**

*Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : <http://www.anaes.fr> ou <http://www.sante.fr>*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en mars 2001 ; ce rapport peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 Paris Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2001, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. : 2-910653-96-X

Prix net : **15,25 €**  
100,00 F

---

## **AVANT-PROPOS**

---

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour les professionnels de santé d'assimiler toutes les informations découlant de la littérature scientifique, d'en faire la synthèse et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles. À ce titre, elle contribue à mieux faire comprendre les mécanismes qui relient évaluation, amélioration de la qualité des soins et régularisation du système de santé.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans son document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout acteur de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves MATILLON  
Directeur général de l'ANAES

Ces recommandations ont été faites à la demande de la Direction générale de la santé. Elles ont été établies dans le cadre d'un partenariat entre l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé et :

- l'Association Nationale des Centres d'Interruption Volontaire de Grossesse et de Contraception,
- l'Association Nationale des Sages-Femmes Libérales,
- le Collège National des Généralistes Enseignants,
- le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français,
- la Confédération nationale du mouvement pour le planning familial,
- la Fédération Française de Psychiatrie,
- le Regroupement national des sages-femmes occupant un poste d'encadrement,
- la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation,
- la Société Française de Médecine Générale,
- la Société Française Thérapeutique du Généraliste.

La méthode utilisée est celle décrite dans le guide d'élaboration des « Recommandations pour la pratique clinique – Bases méthodologiques pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'ANAES.

L'ensemble du travail a été coordonné par M. le Pr Alain DUROCHER, responsable du service recommandations et références professionnelles

La recherche documentaire a été réalisée par Mme Christine DEVAUD, documentaliste, avec l'aide de Mme Sylvie LASCOLS, sous la responsabilité de Mme Hélène CORDIER.

Le secrétariat a été réalisé par Mlle Marie-Laure TURLET.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, les membres du groupe de lecture et les membres du Conseil scientifique dont les noms suivent.

---

## COMITE D'ORGANISATION

---

Mme le Dr Chantal BELORGEY-BISMUT, AFSSAPS, Saint-Denis ;  
Mme Chantal BIRMAN, sage-femme, Paris ;  
M. le Dr Paul CESBRON, gynécologue-obstétricien, Creil ;  
M. le Dr Abram COEN, psychiatre, Saint-Denis ;  
M. le Dr Alain CORDESSE, gynécologue-obstétricien, Gonesse ;  
Mme le Dr Catherine DENIS, AFSSAPS, Saint-Denis ;  
M. le Dr Jean DOUBOVETZKY, médecin généraliste, Albi ;

Mme le Dr Laurence LUCAS-COUTURIER, médecin généraliste, Asnières ;  
M. le Dr Bernard MARIA, gynécologue-obstétricien, Paris ;  
Mme Claude MOREL, sage-femme, Caen ;  
Mme Muriel NAESSEMS, animatrice au planning familial, Villepinte ;  
Mme le Dr Maryse PALOT, anesthésiste-réanimateur, Reims ;  
M. le Pr Michel TOURNAIRE, gynécologue-obstétricien, Paris.

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

M. le Pr Michel TOURNAIRE, gynécologue-obstétricien, Paris, président du groupe de travail ;  
M. le Dr Bruno CARBONNE, gynécologue-obstétricien, Paris, chargé de projet du groupe de travail ;  
M. le Dr Gérard ANDREOTTI, médecin généraliste, La Crau ;  
Mme Florence BARUCH-GOURDEN, psychologue, Gentilly ;  
Mme Chantal BIRMAN, sage-femme, Paris ;  
M. le Dr Alain BOURMEAU, médecin généraliste, Nantes ;  
M. le Dr Paul CESBRON, gynécologue-obstétricien, Creil ;  
Mme le Dr Catherine DENIS, AFSSAPS, Saint-Denis ;  
Mme le Dr Régine DETRE, médecin scolaire, Paris ;

Mme le Dr Lise DURANTEAU, AFSSAPS, Saint-Denis ;  
M. le Dr Bernard FONTY, gynécologue-obstétricien, Paris ;  
Mme Elisabeth GAREZ, sage-femme, Caen ;  
Mme le Dr Danielle GAUDRY, gynécologue-obstétricien, Saint-Maur ;  
Mme Martine LEROY, cadre de santé, Nantes ;  
Mme le Dr Patricia MEDIONI, anesthésiste-réanimateur, Villeneuve-Saint-Georges ;  
Mme Sylvie NIEL, infirmière scolaire, Rouen ;  
Mme le Dr Maryse PALOT, anesthésiste-réanimateur, Reims ;  
M. le Dr Pierre-Yves PIETO, médecin généraliste, Lamballe ;  
Mme Colette REGIS, assistante sociale, Paris ;  
M. le Dr Jean-Yves VOGEL, médecin généraliste, Husseren-Wesserling.

---

## GROUPE DE LECTURE

---

Mme Danièle ABRAMOVICI, CADAC, Paris ;  
Mme le Dr Danielle-Eugénie ADORIAN, médecin généraliste, Paris ;  
Mme Christiane ANDREASSIAN, sage-femme, Paris ;  
Mme le Dr Nicole ATHEA, gynécologue-obstétricien, Paris ;  
Mme le Dr Elisabeth AUBENY, gynécologue-médicale, Paris ;  
Mme Brigitte AUBERT, infirmière, Paris ;  
Mme le Dr Isabelle AUBIN-AUGER, médecin généraliste, Soisy-sous-Montmorency ;  
M. le Dr Jean-Jacques BALDAUF, gynécologue-obstétricien, Strasbourg ;  
Mme Christine BARBIER, médecin inspecteur, Melun ;  
M. le Dr Philippe BOURGEOT, gynécologue, Villeneuve-d'Ascq ;  
Mme le Dr Chantal BELORGEY-BISMUT, AFSSAPS, Saint-Denis ;  
M. le Dr Jean-Christian BERARDI, gynécologue-obstétricien, Mantes-la-Jolie ;  
Mme le Dr Anne-Marie BORG, gynécologue-obstétricien, Douarnenez ;  
M. le Dr Géry BOULARD, anesthésiste-réanimateur, Paris ;  
M. le Pr Gérard BREART, directeur de recherche, INSERM, Paris ;  
Mme le Dr Marie-Laure BRIVAL, gynécologue-obstétricien, Paris ;  
Mme le Dr Joëlle BRUNERIE, gynécologue-obstétricien, Clamart ;  
M. le Dr Jean BRUXELLE, anesthésiste-réanimateur, Paris ;  
M. le Dr Olivier CHEVRANT-BRETON, gynécologue-obstétricien, Rennes ;  
Mme Martine CHOSSON, conseillère conjugale, Paris ;  
M. le Dr Pascal CLERC, médecin généraliste, Issy-les-Moulineaux ;  
M. le Dr Abram COEN, psychiatre, Saint-Denis ;  
Mme Pascale COPPIN, assistante sociale, Issy-les-Moulineaux ;  
M. le Dr Alain CORDESSE, gynécologue-obstétricien, Gonesse ;  
M. le Dr Guy-Marie COUSIN, gynécologue-obstétricien, Saint-Herblain ;

Mme le Dr Laurence DANJOU, gynécologue-médicale, Paris ;  
Mme le Dr Bernadette DE GASQUET, gynécologue-obstétricien, Paris ;  
M. le Dr Alain DESROCHES, gynécologue-obstétricien, Orléans ;  
Mme le Dr Anne DIB, endocrinologue, Paris ;  
M. le Dr Jean DOUBOVETZKY, médecin généraliste, Albi ;  
M. le Pr Bertrand DUREUIL, membre du conseil scientifique de l'ANAES ;  
M. le Dr Jean-Claude FAILLE, anesthésiste-réanimateur, Béthune ;  
Mme le Dr Catherine FREDOUILLE, gynécologue, La Seyne-sur-Mer ;  
M. le Pr René FRYDMAN, gynécologue-obstétricien, Clamart ;  
Mme Célia GABISON, Mouvement français pour le planning familial, Paris ;  
Mlle Valérie GAGNERAUD, sage-femme, Limoges ;  
Mme Brigitte GAUTHIER, sage-femme, Castelnau-le-Lez ;  
M. le Dr Bernard GAY, membre du conseil scientifique de l'ANAES ;  
M. le Dr Patrick GINIES, anesthésiste-réanimateur, Montpellier ;  
Mme Marie-Pierre GIRARD, sage-femme, Grenoble ;  
Mme Anne-Marie GIRARDOT, sage-femme, Valenciennes ;  
Mme Rolande GRENTE, membre du conseil scientifique de l'ANAES ;  
Mme Brigitte HAIE, psychologue, Tours ;  
Mme le Dr Danielle HASSOUN, gynécologue-obstétricien, Saint-Denis ;  
Mme le Dr Martine HATCHUEL, gynécologue-obstétricien, Paris ;  
Mme Paule INIZAN-PERDRIX, sage-femme, Lyon ;  
Mme le Dr Joëlle JANSE-MAREC, gynécologue-obstétricien, Levallois ;  
Mme Marie-Josée KELLER, sage-femme, Paris ;  
M. le Dr Philippe LAMBERT, médecin généraliste, Sète ;  
Mme le Dr Marie-Chantal LANDEAU, gynécologue-obstétricien, Paris ;

M. le Dr Philippe LARMIGNAT, anesthésiste-réanimateur, Bobigny ;  
M. le Dr Daniel LAVERDISSE, anesthésiste-réanimateur, Montauban ;  
Mme LAVILLONNIERE, sage-femme, Vals-les-Bains ;  
M. le Dr Jean-Marie LE BORGNE, anesthésiste-réanimateur, Laon ;  
Mme Denise LEDARE, sage-femme, Brest ;  
Mme Elisabeth LEDUC, infirmière, Bihorel ;  
M. le Dr Philippe LEFEBVRE, gynécologue, Roubaix ;  
Mme le Dr Marie-France LEGOAZIOU, médecin généraliste, Lyon ;  
M. le Pr Michel LEVARDON, gynécologue-obstétricien, Clichy ;  
M. le Dr Michel LEVY, anesthésiste-réanimateur, La Roche-sur-Yon ;  
M. le Pr Gérard LEVY, gynécologue-obstétricien, Caen ;  
Mme Anne LEYRONAS, sage-femme, Paris ;  
Mme Pierrette LHEZ, membre du conseil scientifique de l'ANAES ;  
Mme le Dr Claudie LOCQUET, médecin généraliste, Bourg-de-Plourivo ;  
Mme le Dr Laurence LUCAS-COUTURIER, médecin généraliste, Asnières ;  
Mme Laëtitia LUSSOU-PLOIX, sage-femme, Saint-Cloud ;  
M. le Dr Bernard MARIA, gynécologue-obstétricien, Villeneuve-Saint-Georges ;  
Mme le Dr Christine MATUCHANSKY, gynécologue, Maisons-Laffitte ;  
Mme Eliane MEILLIER, médecin généraliste, Paris ;  
M. le Pr Jacques MENTION, gynécologue-obstétricien, Amiens ;  
Mme Rosine MEYNIAL, Fédération nationale couple et famille, Paris ;  
M. le Dr Alain MILLET, médecin généraliste, Tarcenay ;  
M. le Dr Michel MINTZ, gynécologue, Paris ;  
Mme Claude MOREL, sage-femme, Caen ;  
M. le Dr Jack MOUCHEL, gynécologue-obstétricien, Le Mans ;

Mme Muriel NAESSEMS, Mouvement français pour le planning familial, Villepinte ;  
Mme Sylvie NIEL, infirmière, Rouen ;  
M. le Pr Israël NISAND, gynécologue-obstétricien, Strasbourg ;  
Mme Sarah PAILHES, sage-femme, Les Lilas ;  
Mme le Dr Clara PELISSIER, gynécologue, Paris ;  
Mme Geneviève PERESSE, sage-femme, Échirolles ;  
M. le Dr André PODEVIN, sexologue, Arras ;  
M. le Dr Bernard POLITUR, médecin généraliste Cayenne ;  
M. le Dr Emmanuel ROUBERTIE, médecin généraliste, Vendôme ;  
M. le Dr Francis SAILLY, gynécologue, Tourcoing ;  
M. le Dr Stéphane SAINT LEGER, gynécologue-obstétricien, Montreuil ;  
M. le Dr David SERFATY, gynécologue, Paris ;  
M. le Dr Alain SERRIE, anesthésiste-réanimateur, Paris ;  
Mme Annie SIRVEN, sage-femme, Vesseaux ;  
M. le Dr Gérard SOFER, gynécologue-obstétricien, Hyères ;  
Mme Maya SURDUTS, CADAC, Paris ;  
M. le Pr Claude SUREAU, gynécologue-obstétricien, Paris ;  
M. le Dr Pierre TARY, gynécologue-obstétricien, Montluçon ;  
Mme Nora TENENBAUM, CADAC, Paris ;  
M. le Dr Patrick THONNEAU, gynécologue-obstétricien, Toulouse ;  
Mme Claude TOURE, conseillère conjugale, Paris ;  
Mme Françoise TRUCCO, conseillère conjugale, Clichy-sous-Bois ;  
Mme le Dr Isabelle VANONI, médecin généraliste, Nice ;  
M. le Dr Érik VASSORT, anesthésiste-réanimateur, Grenoble ;  
Mme le Dr Françoise VENDITTELLI, gynécologue-obstétricien, Grenoble ;  
M. le Dr Pascal VILLEMONTAIX, gynécologue-obstétricien, Bressuire.

---

## SOMMAIRE

---

<b>METHODE GENERALE</b> .....	<b>9</b>
<b>STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....	<b>11</b>
<b>ARGUMENTAIRE</b> .....	<b>14</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES FRANÇAISES</b> .....	<b>14</b>
II.1. ORIGINE DES DONNEES .....	14
II.2. DONNEES GENERALES SUR L'AVORTEMENT .....	15
II.3. DONNEES SUR LES RECOURS AUX DIFFERENTES TECHNIQUES D'IVG .....	16
II.4. LES STRUCTURES D'ACCUEIL DES IVG EN FRANCE .....	17
<b>III. TECHNIQUE CHIRURGICALE D'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE</b> .....	<b>18</b>
III.1. TECHNIQUE CHIRURGICALE PROPREMENT DITE .....	18
III.2. PREPARATION DU COL POUR L'IVG CHIRURGICALE .....	19
III.3. PREVENTION DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES.....	33
<b>IV. INTERRUPTION MEDICAMENTEUSE DE GROSSESSE</b> .....	<b>35</b>
IV.1. CHOIX DU TRAITEMENT .....	36
IV.2. PRISE EN CHARGE A DOMICILE DE L'IVG MEDICAMENTEUSE .....	46
<b>V. COMPLICATIONS DE L'IVG ; CRITERES DE CHOIX IVG MEDICAMENTEUSE/ IVG CHIRURGICALE</b> .....	<b>48</b>
V.1. COMPLICATIONS IMMEDIATES ET A MOYEN TERME .....	48
V.2. INFLUENCE DE L'AGE GESTATIONNEL SUR LES COMPLICATIONS.....	52
V.3. CONSEQUENCES A LONG TERME DE L'IVG.....	52
V.4. SATISFACTION DES PATIENTES .....	54
V.5. CONCLUSIONS .....	56
<b>VI. PARTICULARITES DE L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE A 13 ET 14 SEMAINES D'AMENORRHEE</b> .....	<b>56</b>
VI.1. METHODES MEDICAMENTEUSES .....	57
VI.2. METHODES CHIRURGICALES .....	65
VI.3. CONCLUSIONS SUR LA PERIODE 13-14 SA .....	68
<b>VII. ANALGESIE ET ANESTHESIE AU COURS DE L'IVG</b> .....	<b>68</b>
VII.1. DOULEUR LIEE A L'ACTE .....	68
VII.2. ANESTHESIE GENERALE.....	71
VII.3. ANESTHESIE LOCOREGIONALE.....	72
VII.4. COMPARAISON DES COMPLICATIONS DES DIFFERENTES TECHNIQUES D'ANESTHESIE .....	73
<b>VIII. SYNTHESE</b> .....	<b>76</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>77</b>

## **METHODE GENERALE**

---

Ces recommandations pour la pratique clinique ont été élaborées par un groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et de l'avis des professionnels. Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Les sociétés scientifiques ont été consultées pour connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et pour proposer des personnes susceptibles de participer aux groupes.

L'ANAES a constitué un groupe de travail regroupant des personnes de diverses compétences. La parité du mode d'exercice (spécialistes et non-spécialistes en CHU ou CHG, spécialistes ou généralistes libéraux) et la répartition géographique ont été prises en compte. Ces groupes de travail comprenaient un président (qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres) et un chargé de projet (qui a collaboré directement avec le président, et a rédigé le document final afin de le proposer et de le discuter avec le groupe de travail). Un représentant de l'ANAES a assisté chaque groupe, s'est assuré de la cohérence de la méthode de travail et a exercé une fonction de conseil auprès du chargé de projet.

Une recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données : MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, COCHRANE et PASCAL. Elle a identifié les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale et les revues de littérature et méta-analyses (sur 10 ans). Elle a été complétée par une recherche d'essais cliniques en langue française ou anglaise, sur un ou plusieurs aspects du thème demandé. Si nécessaire, d'autres banques de données ont pu être interrogées. La littérature grise (c'est-à-dire les productions non indexées dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou tout autre moyen).

Cette bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. D'une part, les membres du groupe de travail ou du groupe de lecture ont pu transmettre leurs articles. D'autre part, les sommaires de revues générales et de revues du thème concerné ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogatoire en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le sujet ont été consultés. Une analyse critique de la littérature destinée à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique de ces documents a été utilisée. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Ces recommandations ont été fondées soit sur un niveau de preuve scientifique, soit, en l'absence de preuve, sur un accord professionnel.

L'argumentaire et les recommandations ont été établis selon la méthodologie proposée par l'ANAES. Chaque article a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par l'ANAES.

Grade des recommandations.	
Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	<b>A</b>  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	<b>B</b>  Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> - Études cas-témoins	<b>C</b>
<b>Niveau 4</b> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas	Faible niveau de preuve

En l'absence de preuve scientifique, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel.

Des propositions d'actions futures ont été formulées.

Le groupe de lecture était composé de personnalités compétentes exerçant dans différents secteurs d'activités externes au groupe de travail. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont donné un avis. Ces experts ont apprécié la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte de recommandations et références. Les remarques du groupe de lecture ont été transmises au groupe de travail. Ce groupe de travail a pu modifier son texte et a validé le document final. Le texte produit par le groupe de travail a été présenté avec une bibliographie dite « sélective » constituée des articles cités dans le texte pour argumenter les énoncés.

L'ensemble des textes de recommandations et références a ensuite été soumis à l'avis du Conseil scientifique de l'ANAES.

---

## STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

Les bases MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library* ont été interrogées pour la période de janvier 1990 à juin 2000 ; et les recherches ont été limitées aux publications françaises et anglaises.

Mots clés de base :

*Induced abortion* OU *Abortion, induced* OU *Abortion, legal*.

► **Recommandations, conférences de consensus**

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Practice guideline* OU *Guideline* OU *Health practice guideline* OU *Recommendation* (titre) OU *Clinical protocol* OU *Consensus development conference* OU *Consensus conference* (titre).

28 références ont été obtenues dans MEDLINE, 11 dans HealthSTAR, 96 dans EMBASE.

► **Revue de la littérature, méta-analyses**

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Review literature* OU *Literature review* OU *Meta analysis*.

44 références ont été obtenues dans MEDLINE, 37 dans HealthSTAR, 36 dans EMBASE.

► **Articles de décision médicale**

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Decision analysis* OU *Medical decision making* OU *Decision trees* OU *Decision support techniques*.

196 références ont été obtenues dans MEDLINE.

► **Études comparatives sur méthodes médicamenteuses**

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Mifepristone* OU *Abortive agent* OU *Aborcifacient agent*.

L'ensemble a été croisé avec :

*Randomized controlled trial\** OU *Double-blind method* OU *Double-blind procedure* OU *Random allocation* OU *Randomization* OU *Controlled study* OU *Comparative study* OU *Random* (dans le titre) OU *Versus* (dans le titre).

87 références ont été obtenues dans MEDLINE, 27 dans EMBASE.

► **Études comparatives sur méthodes chirurgicales**

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Surgery* OU *Surgical procedures, operative* OU *Uterus surgery* OU *Dilatation and curettage* OU *Curettage* OU *Vacuum curettage* OU *Vacuum aspiration*.

L'ensemble a été croisé avec :

*Randomized controlled trial\** OU *Double-blind method* OU *Double-blind procedure* OU *Random allocation* OU *Randomization* OU *Controlled study* OU *Comparative study* OU *Random* (dans le titre) OU *Versus* (dans le titre).

31 références ont été obtenues dans MEDLINE, 63 dans EMBASE.

Les recherches suivantes ont été limitées à la période 1995-2000.

► **Complications, effets secondaires et tératogènes**

Les mots clés :

*Induced abortion* OU *Abortion, induced* OU *Abortion, legal* OU *Methotrexate* OU *Misoprostol* OU *Mifepristone* OU *Gemeprost* OU *Abortive agent\** OU *Aborcifacient agent\**

ont été associés à :

*Complications* OU *Side effect* OU *Adverse effect* OU *Abnormalities, drug-induced* OU *Teratogenic agent* OU *Teratogenicity*.

103 références ont été obtenues dans MEDLINE, 47 dans EMBASE, 1 dans HealthSTAR.

► **Aspects psychologiques**

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Depression* OU *Psychological aspect* OU *Psychiatric aides* OU *Social work, psychiatric* OU *Adolescent psychology* OU *Psychology* OU *Stress, psychological*.

191 références ont été obtenues dans MEDLINE, 11 dans EMBASE, 4 dans HealthSTAR.

► **L'anesthésie et l'analgésie**

Les mots clés

*Induced abortion* OU *Abortion, induced* OU *Abortion, legal* OU *Dilatation and curettage* OU *Vacuum curettage* OU *Vacuum aspiration*

ont été associés à :

*Anesthesia* OU *Analgesia* OU *Anesthesia and analgesia*.

65 références ont été obtenues dans MEDLINE, 40 dans EMBASE.

► **L'antibioprophylaxie**

Les mots clés

*Induced abortion* OU *Abortion, induced* OU *Abortion, legal* OU *Dilatation and curettage* OU *Vacuum curettage* OU *Vacuum aspiration*

ont été associés à :

*Antibiotic prophylaxis* OU *Infection prevention* OU *Infection control* OU *Infectious complication* OU *Surgical wound infection* OU *Antibiotics* OU *Anti-infective agents* OU *Antibiotic agent*.

31 références ont été obtenues dans MEDLINE, 93 dans EMBASE.

► **IVG et contraception**

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Contraception* OU *Contraception behavior* OU *Contraception agent* OU *Contraceptive device*.

133 références ont été obtenues dans MEDLINE, 68 dans EMBASE, 6 dans HealthSTAR.

► **IVG et MST**

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Sexually transmitted diseases* OU *HIV* OU *Human immunodeficiency virus*.

45 références ont été obtenues dans MEDLINE, 10 dans EMBASE, 1 dans HealthSTAR.

► **Littérature française**

La base PASCAL a été interrogée avec le mot clé *Avortement provoqué*.  
168 références ont été obtenues.

---

## **ARGUMENTAIRE**

---

### **I. INTRODUCTION**

Dans le cadre de la mise en œuvre destinée à améliorer l'accès des femmes à l'interruption volontaire de grossesse (IVG), l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) a été sollicitée par la Direction générale de la santé pour élaborer des recommandations de bonne pratique en matière d'IVG.

L'IVG, légalisée en France en 1975 (loi dite « loi Veil »), a fait l'objet en février 1999 d'un rapport établi par Monsieur le Professeur Nisand (1) remis au ministre de l'Emploi et de la Solidarité et au secrétaire d'État à la Santé et à l'Action sociale. Ce rapport souligne les problèmes rencontrés par les femmes désirant avoir accès à l'IVG et par les professionnels concernés. Les pratiques sont par ailleurs très variables à la fois en ce qui concerne la technique de l'IVG que le recours à l'analgésie et/ou à l'anesthésie, selon les régions, selon les établissements publics ou privés pratiquant l'IVG. D'après le rapport Nisand (1) il y a eu 163 000 IVG déclarées pour 730 000 naissances. Il y aurait en réalité 220 000 IVG pratiquées dont 7 000 concerneraient des adolescentes confrontées à une grossesse non désirée. Enfin 5 000 femmes partiraient dans les pays voisins pour IVG au-delà de 12 semaines d'aménorrhée.

Ces différentes données ont conduit le gouvernement à diligenter des travaux plus approfondis et à demander à l'ANAES un état des lieux des connaissances scientifiques et des pratiques et de formuler des recommandations.

### **II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES FRANÇAISES**

#### **II.1. Origine des données**

L'article 4 de la loi de 1975 (2) relative à l'interruption volontaire de grossesse oblige à déclarer tous les avortements pratiqués en France.

Le médecin pratiquant l'intervention doit remplir un bulletin statistique individuel anonyme contenant des informations sur la femme qui avorte et sur l'intervention. Un nouveau bulletin a été introduit en 1990, prenant en compte les modifications intervenues dans la pratique des IVG, notamment l'apparition des techniques médicamenteuses. Il prend également en compte la situation maritale. Cette déclaration est obligatoire pour ne pas rendre l'acte illégal. Ces bulletins sont adressés sous pli confidentiel par les établissements hospitaliers aux DRASS qui les transmettent au ministère de la Santé.

L'exploitation statistique de ces données a été faite par l'INSEE de 1976 à 1989 puis par le SESI et enfin aujourd'hui par la DREES. L'article 16 de la même loi charge l'INED, en liaison avec l'INSERM, d'analyser et de publier les résultats de ces données. L'INED analyse les données démographiques et l'INSERM les données médicales.

Ces statistiques permettent de décrire l'évolution des interruptions volontaires de grossesse depuis 1976. Quelques imperfections existent puisque l'obligation de déclaration n'est pas toujours respectée soit par négligence, soit délibérément.

La cotation de cet acte est spécifique, associée à une rémunération forfaitaire. Il est remboursé par un budget spécial de l'État qui transite par la sécurité sociale. Le remboursement par la sécurité sociale et les régimes spéciaux permet de corriger les données et d'évaluer le nombre d'IVG non déclarées par négligence. Il ne permet pas d'évaluer les IVG non déclarées remboursées sous d'autres cotations dans une autre catégorie d'actes chirurgicaux.

Chantal Blayo (3) estime que l'estimation du sous-enregistrement est possible en utilisant les discontinuités territoriales de la fréquence du recours à l'avortement, d'un département au voisin la même année, et les discontinuités temporelles d'une année à l'autre dans le même département. La sous-déclaration quantifiée à partir des statistiques d'activité hospitalière est de 12 % pour l'ensemble de la métropole ; elle se répartit en 5 % dans le secteur public et 25 % dans le secteur privé avec d'importantes variations selon les régions.

## II.2. Données générales sur l'avortement

### II.2.1. Nombre

**Tableau 1.** Évolution du nombre d'avortements de 1976 à 1994 (6).

Année	Nombre d'avortements déclarés	Nombre d'avortements estimés	Avortements de premier rang	Avortements de deuxième rang et plus	Nombre moyen d'avortements par femme
1976	134 173	250 000	0.6	0.07	0.67
1977	150 931	253 000	0.6	0.07	0.67
1978	150 417	256 000	0.6	0.07	0.67
1979	156 810	259 000	0.58	0.09	0.67
1980	171 218	262 000	0.58	0.09	0.67
1981	180 695	265 000	0.57	0.10	0.67
1982	181 122	263 000	0.55	0.10	0.65
1983	182 862	261 000	0.53	0.11	0.64
1984	180 764	260 000	0.51	0.12	0.63
1985	173 335	249 000	0.48	0.12	0.60
1986	166 797	239 000	0.45	0.12	0.57
1987	162 352	230 000	0.43	0.13	0.56
1988	166 510	230 000	0.43	0.12	0.54
1989	163 090	230 000	0.42	0.12	0.54
1990	170 428	230 000	0.40	0.13	0.53
1991	172 152	230 000	-	-	0.54
1992	167 777	227 000	-	-	0.53
1993	167 921	-	-	-	0.53
1994	173 842	-	-	-	-

Le nombre global d'IVG depuis 1976 a diminué, passant de 250 000 IVG estimées à 230 000 en 1993.

Entre 1990 et 1993, le nombre d'IVG déclarées a légèrement diminué, passant de 170 428 en 1990 à 167 921 en 1993.

En 1998, la DREES (5) rapporte que le nombre d'IVG s'établit à 214 000 soit 6 % de plus qu'en 1990. En fait ce taux, stable après 25 ans, a plutôt crû pour les jeunes et très jeunes femmes.

### II.2.2. Répartition par âge

En 1993, 10 % des femmes qui ont eu recours à l'IVG avaient moins de 20 ans. Le taux d'IVG dans cette catégorie d'âge est en augmentation, passant de 21 ‰ en 1990 à 26 ‰ en 1997.

En 1997 les taux d'IVG sont de 24 ‰ entre 20 et 24 ans, 20 ‰ entre 25 et 29 ans et 17 ‰ entre 30 et 34 ans.

### II.2.3. Situation maritale

En 1993, la majorité des femmes qui ont eu une IVG étaient célibataires (54,1 %). Cette proportion de femmes non mariées augmente régulièrement proportionnellement à la part de femmes non mariées dans la population.

### II.2.4. Âge gestationnel

**Tableau 2.** Âge gestationnel au moment de l'avortement.

Durée de gestation (SA)	1976	1980	1989	1990	1991
4 ou moins	9.2	9.2	16.5	19.1	18.7
5	17.3	18.2	18.5	19.5	19.8
6	25.2	26.3	21.5	20.8	21.4
7	21.5	21.3	17.6	16.6	16.9
8	13.4	13.1	11.6	10.9	11.3
9	6.2	6.2	6.3	6.1	6.3
10	2.3	2.1	2.4	2.1	2.2
11 et plus	1.5	1.3	1.8	2.6	1.8
non connue	3.4	2.3	3.8	2.3	1.6
ENSEMBLE	100	100	100	100	100

En 1993, 19,2 % des IVG étaient pratiquées à 6 semaines ; 42,2 % à 7-8 semaines d'aménorrhée ; 33,3 % entre 9 et 11 semaines et 4 % à plus de 11 semaines.

### II.3. Données sur les recours aux différentes techniques d'IVG

Près de 75 % des avortements en France sont pratiqués avant la 8<sup>e</sup> semaine, et on observe, à l'intérieur de cette catégorie, une précocité de plus en plus grande de l'intervention. Les IVG avant la 5<sup>e</sup> semaine sont passées de 9 % en 1976 à 19 % en 1991, grâce, en partie, à l'avortement médicamenteux.

La technique la plus couramment utilisée est l'aspiration suivie d'un contrôle de la vacuité utérine à la curette. 47 % des IVG sont réalisées par aspiration seule et 37 % par aspiration suivie de curetage. Sur ces IVG dites chirurgicales, 75 % sont faites sous anesthésie générale (4).

Le pourcentage d'IVG réalisées par mifépristone est passé de 14 % en 1991 à 22 % en 1997 (1).

**Tableau 3.** Caractéristiques de l'IVG en 1993 (4).

	Public	Privé
Nombre de bulletins	115 411	52 510
Âge gestationnel ≤ 8 semaines	58 %	69 %
Aspiration	81 %	89 %
IVG médicamenteuse	15 %	8 %
Aspiration pour IVG précoce	42 %	74 %
IVG médicale pour IVG précoce	53 %	21 %
Anesthésie générale	52 %	85 %
AG pour les IVG chirurgicales	62 %	95 %
Hospitalisation ≤ 7 heures	37 %	20 %

Le recours à l'anesthésie générale est passé de 70 % en 1976 à 52 % en 1997, et l'anesthésie locale est passée de 4 % en 1976 à 26 % en 1997 (1).

## II.4. Les structures d'accueil des IVG en France

En 1998, 857 établissements assuraient les IVG, 449 dans le secteur public, 408 pour le secteur privé (40 pour le secteur privé à but non lucratif). Ces chiffres n'ont pratiquement pas changé depuis 1989.

### II.4.1. Les structures publiques

Trois types de structures publiques coexistent à l'heure actuelle.

- Des centres autonomes ou CIVG sous la responsabilité médicale des médecins qui y travaillent souvent comme vacataires et sous la responsabilité directe du directeur de l'établissement. Ces centres ont été créés à une période où certains chefs de service, faisant valoir à titre personnel la clause de conscience, refusaient à leurs collaborateurs l'autorisation de faire des IVG dans les services dont ils avaient la charge. Ces centres ne sont pas représentés dans les instances consultatives et délibératives de l'établissement où ils se trouvent.
- Des unités fonctionnant dans le cadre d'un service hospitalier avec affectation de locaux et de personnels.
- Des activités d'IVG pratiquées par un service de l'établissement sans affectation spécifique de personnels et de locaux.

Les structures d'accueil ont presque toutes des positions marginales dans les établissements publics. Les hôpitaux publics prennent en charge les 2/3 des IVG réalisées.

### II.4.2. Les établissements privés

Les établissements privés sont les relais naturels du secteur public. Ce sont surtout les cliniques soumises à l'objectif quantifié national qui assument ces interventions. Les difficultés qu'ils rencontrent à répondre dans l'urgence aux demandes non prises en compte par les hôpitaux publics tendent à mettre les femmes dans une situation de non-choix. Les structures privées sont de fait très inégales dans l'accueil de ces femmes (1).

### **III. TECHNIQUE CHIRURGICALE D'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE**

L'IVG chirurgicale par dilatation et aspiration est la technique la plus utilisée en France actuellement (voir chapitre Données épidémiologiques).

#### **III.1. Technique chirurgicale proprement dite**

Les études portant sur la technique elle-même sont extrêmement peu nombreuses et généralement anciennes.

##### **III.1.1. Description de la technique**

La technique habituelle consiste en une dilatation cervicale à l'aide de bougies de calibre croissant, suivie de l'aspiration du contenu utérin. Une canule de calibre adapté est insérée à travers l'orifice cervical et reliée à un système d'aspiration. Initialement, la source de vide était une simple seringue actionnée manuellement. L'aspiration est actuellement assurée par un système de vide spécifique à commande électrique relié à la canule par un tuyau flexible (7).

Pour l'introduction de la canule de calibre adapté, une dilatation cervicale est généralement nécessaire, surtout chez les nullipares. Une préparation cervicale préalable est souvent utile pour rendre plus facile la dilatation. Des méthodes de préparation du col, médicamenteuses ou osmotiques, peuvent être employées (voir paragraphe III.2.).

Le caractère complet de l'interruption doit être confirmé immédiatement après l'aspiration par l'examen visuel du matériel aspiré. Cet examen permet notamment d'éviter une aspiration à l'évidence incomplète, mais aussi d'éliminer l'éventualité d'une grossesse extra-utérine. Les autres méthodes disponibles de contrôle de la vacuité utérine sont d'une part la réalisation d'un curetage doux afin de vérifier, par la sensation tactile transmise par la curette mousse, l'absence de rétention de matériel et d'autre part, la réalisation d'une échographie en fin d'intervention.

##### **III.1.2. Efficacité de la technique chirurgicale**

Le taux de succès de cette technique est très élevé. La plus grosse série rapportée conclut à un taux de succès d'environ 99,7 % (2,3 ‰ cas seulement ayant nécessité une ré-aspiration). Avant 7 SA, le risque d'échec d'aspiration et donc de laisser le sac gestationnel en place est trois fois plus élevé qu'entre 7 et 12 SA (8).

Pour Thonneau (9), le taux d'échecs n'est que de 0,5 %. Il est de 0 à 0,4 % selon les centres dans l'étude de Elul (10).

Bien qu'il n'y ait pas eu de comparaison directe et randomisée, on note que les taux d'échecs rapportés par technique chirurgicale restent inférieurs à ceux des techniques médicales d'IVG.

Le curetage seul (sans aspiration) utilisé comme méthode d'interruption de grossesse a été abandonné car peu fiable, exposant à un risque accru d'échec, à un allongement du geste chirurgical et à un risque important de synéchie utérine.

### III.1.3. Tolérance de la technique chirurgicale

La tolérance de la technique chirurgicale peut se mesurer par la rareté des complications et la satisfaction des patientes. Ces deux items font l'objet d'un chapitre spécifique (voir Complications et critères de choix IVG médicamenteuse/IVG chirurgicale).

## III.2. Préparation du col pour l'IVG chirurgicale

Des lésions traumatiques du col utérin peuvent survenir, notamment au cours de la phase de dilatation cervicale préalable à l'aspiration. De nombreuses études ont évalué l'intérêt de différentes méthodes, médicamenteuses ou mécaniques, de préparation du col afin de diminuer ces complications.

- Méthodes mécaniques (dilatateurs hydrophiles) :
  - laminaires naturelles ;
  - laminaires synthétiques (osmotiques).
- Méthodes médicamenteuses :
  - antiprogestérones ;
  - prostaglandines de synthèse ou naturelles ;
  - donneurs de monoxyde d'azote.

Les bénéfices de ces méthodes sont démontrés essentiellement pour des âges gestationnels supérieurs à 9 SA. En effet, avant cet âge gestationnel, une canule d'un diamètre de 8 mm est suffisante pour réaliser l'aspiration endo-utérine. La dilatation cervicale par des bougies est le plus souvent nécessaire mais aucune étude n'a été réalisée pour évaluer un éventuel bénéfice de la préparation du col par des méthodes médicamenteuses ou par dilatateurs hydrophiles avant 9 SA (7).

Au-delà de 9 SA, les principaux bénéfices démontrés de la préparation cervicale par des études prospectives sont (11) :

- la facilitation de la dilatation cervicale (particulièrement appréciable en cas d'aspiration sous anesthésie locale) ;
- une diminution des saignements peropératoires.

Cependant, aucune étude prospective n'a recruté un nombre suffisant de patientes pour démontrer un bénéfice en termes de diminution des complications telles que les déchirures cervicales peropératoires ou les rétentions endo-utérines. Par exemple, l'incidence des déchirures cervicales (dont la définition est inhomogène entre études : nécessité de réaliser un geste d'hémostase par compression ou nécessité d'une suture chirurgicale) en l'absence de préparation est de l'ordre de 0,1 à 1 % dans les séries les moins favorables (12-14). En prenant un chiffre moyen de 0,5 %, le nombre de sujets nécessaires pour démontrer une réduction de 50 % de cette complication est de 7 500 environ, ce qu'aucune étude prospective n'a pu recruter.

Seule une étude rétrospective (14) avec régression logistique a permis de montrer une diminution des déchirures cervicales lors de la dilatation du col après préparation de celui-ci par des laminaires.

### III.2.1. Préparation du col médicamenteuse

Les substances utilisées sont multiples : antiprogestérones, prostaglandines de synthèse et récemment donneurs de NO.

— *Comparaison à un placebo*

Les publications réalisées au cours des années 80 et 90 (15-19) ont montré l'efficacité des méthodes médicamenteuses par rapport à un placebo (*tableau 4*) et suggèrent les conclusions suivantes :

- du géméprost administré par voie vaginale 3 heures avant aspiration ;
- de la mifépristone *per os* 36 à 48 heures avant aspiration ;
- du misoprostol par voie vaginale ou orale 3 à 12 heures avant aspiration ;
- de la prostaglandine E2 naturelle par voie vaginale.

**Tableau 4.** Études randomisées *versus* placebo évaluant l'efficacité des méthodes médicamenteuses pour la préparation du col avant aspiration au premier trimestre.

Auteur, année (réf.)	Population	Description de l'étude	Résultats	Commentaires
<b>MacKenzie, 1981 (15)</b>	1 030 femmes aspiration 1 <sup>er</sup> trimestre. (~8-13SA)	Étude randomisée prospective un seul centre  Pessaire de 10 mg PGE2	Groupe PGE2 - dilatation du col légèrement supérieure - perte de sang peropératoire moindre - effets indésirables post-opératoires similaires - complications tardives similaires	PGE2 supérieur au placebo
<b>Kajanoja, 1984 (16)</b>	293 nullipares aspiration 1 <sup>er</sup> trimestre	Randomisée, double aveugle multicentrique  géméprost 1 mg vaginal 3 h avant aspiration contre placebo	Groupe géméprost : - dilatation de base plus importante - dilatation mécanique inutile ou plus facile - moins de pertes sanguines peropératoires	Géméprost supérieur au placebo
<b>Urquhart, 1990 (17)</b>	40 primigestes 10 - 13 SA	Randomisée contrôlée  mifépristone 600 mg p.o. 48 h avant aspiration contre placebo	Groupe mifépristone - moins de besoin de dilatation du col - dilatation du col plus facile - réduction de la perte de sang peropératoire - pas de complications graves - pas d'effets indésirables	Mifépristone efficace  Parfaite tolérance
<b>Osmers, 1990 (18)</b>	50 primigestes 1 <sup>er</sup> trimestre	Étude randomisée en double aveugle contrôlée <i>versus</i> placebo - 500 µg PGE2 gel intracervical 6 h avant curetage - gel placebo intracervical 6 h avant curetage	Groupe PGE2 : - dilatation initiale supérieure - aucun saignement - aucun avortement pré-opératoire - douleur abdominale : 17/25 - pas de complications péri-opératoires	PGE2 efficace  Douleurs pelviennes plus fréquentes qu'avec placebo
<b>Ngai, 1995 (19)</b>	75 patientes aspiration 6 à 12 SA	-misoprostol par voie orale -placebo	Groupe misoprostol : - dilatation initiale supérieure (7,8 mm vs 3,7 mm chez les primi ; 9,8 vs 6,0 mm chez les multipares) - dilatation plus facile - diminution de la durée de l'intervention - diminution du saignement peropératoire	Misoprostol par voie orale : efficace et sûr pour la dilatation du col avant aspiration

— *Comparaisons des différentes molécules entre elles*

Les principaux produits étudiés s'étant révélés supérieurs au placebo, les études récentes se sont attachées à comparer les différentes molécules entre elles en termes d'efficacité, de tolérance et de délais d'utilisation.

➤ Comparaison prostaglandines/mifépristone

*Mifépristone/géméprost*

Une étude randomisée (20) comparant le géméprost à la mifépristone montre une efficacité similaire des deux molécules concernant la dilatation initiale du col, la force requise pour dilater le col ou les pertes sanguines peropératoires. En revanche la tolérance pendant la période préopératoire est meilleure chez les patientes recevant la mifépristone. Les principaux effets secondaires observés avec le géméprost : nausées, vomissements, douleurs, saignements, expulsions spontanées, sont exceptionnels avec la mifépristone.

*Mifépristone/misoprostol*

Une étude randomisée a comparé le misoprostol à la mifépristone chez 100 patientes ayant une IVG par aspiration entre 8 et 12 SA (21). Ces données, résumées dans le *tableau 5*, suggèrent une efficacité comparable de ces deux molécules avec une tolérance supérieure pour la mifépristone marquée par des douleurs préopératoires moindres et des expulsions ovulaires préopératoires moins fréquentes.

La mifépristone semble donc aussi efficace que les prostaglandines de synthèse auxquelles elle a été comparée dans la préparation du col. Elle paraît de plus mieux tolérée que les prostaglandines du fait de l'absence de douleurs préopératoires.

En revanche, la mifépristone nécessite un délai d'administration de 36 à 48 heures précédant la dilatation cervicale contre 3 à 4 heures pour le géméprost ou le misoprostol.

**Tableau 5.** Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la mifépristone et du misoprostol dans la préparation du col avant interruption de grossesse chirurgicale.

Auteur, année (réf.) (âge gestationnel)	Produits utilisés	Dilatation de base (mm)	Douleur pré-opératoire	Effets secondaires	Saignement pré-opératoire	Expulsions pré-opératoires	Saignement per-opératoire (ml)	Complications sévères
<b>Henshaw, 1991 (20)</b> (63-91 j)	Géméprost 1 mg vaginal 3-4 h (n = 45)	6,5 (0,6)	43 %	47 %	3 %	nc	nc	0
	Mifépristone 200 mg oral 36 h (n = 45)	6,8 (0,5)	10 % *	23 % *	7 % *	nc	nc	0
<b>Ngai, 1996 (21)</b> (56-84 j)	Misoprostol 400 µg oral 12 h (n = 45)	8,0 (1,6)	46,7 %	48,9 %	48,9 %	4,4 %	47,6	0
	Mifépristone 200 mg oral 36 h (n = 48)	7,7 (1,2)	22,9 % *	50,0 % *	25,0 % *	2,1 %	52,4	0

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes +/- déviations standard ou de pourcentages.

La dilatation de base est définie comme le diamètre de la dernière bougie introduite sans effort.

\* différence statistiquement significative.

➤ Comparaison misoprostol/autres prostaglandines

Les essais randomisés concernant le misoprostol ont montré dans un premier temps que son efficacité était comparable à celle de la molécule de référence, le géméprost. Par ailleurs, la tolérance de ce produit était supérieure à celle du géméprost. Le *tableau 6* reprend les données des différentes études comparant le misoprostol au géméprost.

Henry (22) a comparé le misoprostol à une des molécules de référence dans cette indication, le géméprost. Leur étude montre une efficacité comparable des deux molécules avec un peu moins d'effets secondaires gastro-intestinaux pour le misoprostol mais de manière non significative.

Schaub (23) a comparé le misoprostol au sulprostone qui était utilisé par quelques équipes en France dans cette indication. La tolérance du misoprostol était supérieure à celle du sulprostone qui n'est plus utilisé dans le cadre de l'IVG depuis la survenue d'accidents cardio-vasculaires lors de son administration par voie intramusculaire.

L'étude de Sparrow (24) va plutôt à l'encontre des deux précédentes puisqu'elle met en évidence une efficacité similaire du misoprostol à celle de la prostaglandine E2 (PGE2) naturelle mais avec une tolérance supérieure pour la PGE2. Le protocole de cette étude semble inéquitable puisque la PGE2 est laissée en place pour 12 heures avant l'IVG alors que le misoprostol n'est mis en place qu'une heure avant et qu'une deuxième dose est administrée en l'absence de douleurs de contractions une heure après. Peu étonnant dans ces conditions que les douleurs soient plus importantes dans cette étude avec le misoprostol. Les données comparant le misoprostol aux autres prostaglandines sont rapportées dans le *tableau 6*.

**Tableau 6.** Misoprostol *versus* autres prostaglandines dans la préparation du col avant IVG par aspiration-évacuation.

Auteur, année (réf.)	Produits utilisés	Dilatation de base (mm)	Dilatation facile (%)	Douleur pré-opératoire	Effets secondaires	Saignement pré-opératoire	Expulsions pré-opératoires	Saignement per-opératoire	Complications
<b>Ngai, 1995 (25)</b> (42-84 j)	Misoprostol 400 µg oral 12 h	8,1 (1,7)	-	3,1 %	72 %	6,3 %	0	23,0 %	0
	Géméprost 1 mg vaginal 3 h	7,0 (1,7) *	-	12,5 %	83 % *	21,9 %	6,3 %	37,4 %	0
<b>Schaub, 1995 (23)</b> (49-84 j)	Misoprostol 400 µg vaginal 3 h préop	7,2 (2,2)*	-	50 %*	15 %*	38 %*	0 %*	nc	2 %
	Misoprostol 400 µg vaginal 12 h préop	8,2 (1,3)	-				6 %	nc	
	Sulprostone 500 µg IV 12 h préop	8,6 (1,3)	-	80 %	43 %	70 %	20 %	nc	7 %
<b>Sparrow, 1998 (24)</b> (~56-77 j)	Misoprostol 400 µg vaginal 1 h préop +/- 200 µg suppl.	-	83,4 %*	77,2 %*	10,0 %*	88,1 %*	nc	nc	saignement 2,5 % rétention 0,6 %
	PGE2 3 mg vaginal 12 h préop	-	81,0 %	18,9 %	2,6 %	94,8 %	nc	nc	saignement 0,7 % rétention 0,7 %

**Tableau 6 (suite).** Misoprostol *versus* autres prostaglandines dans la préparation du col avant IVG par aspiration-évacuation.

Auteur, année (réf.)	produits utilisés	dilatation de base (mm)	dilatation facile (%)	douleur pré- opératoire	effets secondaires	saignement pré- opératoire	expulsions pré- opératoires	saignement per- opératoire	compli- cations
<b>Henry, 1999 (22) (~56-84 j)</b>	Misoprostol 200 µg vaginal ≥ 4 h (n = 100)	7,1 (2,1)	-	51 %	13,7%	42,1%	nc	12,6 %	1 endométrite
	Géméprost 1 mg vaginal ≥ 3 h (n = 99)	6,7 (1,8)	-	54 %	35,5 %*	31,2 %	nc	7,5 %	2 endométrites

Les chiffres sont exprimés en pourcentage ou en moyennes (écarts-types) ; \* résultat significativement différent comparé aux valeurs sans astérisque.

La dilatation de base est définie comme le diamètre de la dernière bougie introduite sans effort.

Le caractère facile ou difficile de la dilatation était estimé subjectivement par l'opérateur qui n'était pas informé du traitement reçu par la patiente.

En conclusion, le misoprostol semble au moins aussi efficace que les molécules préalablement utilisées, notamment que le géméprost qui était le produit de référence dans cette indication dans de nombreux pays dont la Grande-Bretagne.

Les effets secondaires liés au misoprostol semblent moindres par rapport au géméprost.

Outre ces avantages objectivement démontrés, le misoprostol a également l'avantage d'un prix unitaire modique et de sa conservation à température ambiante.

➤ Comparaison géméprost/donneurs de monoxyde d'azote

Une seule étude a comparé une molécule de référence, le géméprost, à un donneur de monoxyde d'azote (NO), la trinitrine (mononitrate d'isosorbide). L'effet sur le col du NO est supposé être lié à son puissant effet myorelaxant sur les fibres lisses. Thomson et al. (26) ont randomisé 66 patientes. Les résultats sont mentionnés dans le *tableau 7*.

**Tableau 7.** Donneur de NO (mononitrate d'isosorbide) *versus* géméprost dans la préparation du col avant IVG par aspiration-évacuation.

Auteur, année (réf.)	Produits utilisés	Dilatation de base	Douleur pré-opératoire	Nausées-vomissements-diarrhée	Céphalées	Saignement pré-opératoire	Saignement per-opératoire	Complications
Thomson, 1998 (26) (~49-77 j)	Géméprost 1 mg vaginal 3 h préop (n = 22)	6 * (5-7)	73 %	27 %	0 %	32 %	58 * (45-90)	2 %
	Isosorbide mononitrate 40 mg vaginal 3 h préop (n = 22)	5 (4-5)	5 %*	5 %*	23 %*	0 %*	143 (90-220)	
	Isosorbide mononitrate 80 mg vaginal 3 h préop (n = 22)	5 (5-5)	0 %*	9 %*	32 %*	0 %*	135 (50-225)	7 %

Les chiffres sont exprimés en pourcentage ou en médiane (extrêmes) ; \* résultat significativement différent comparé aux valeurs sans astérisque.

Les résultats suggèrent que certains effets secondaires sont moindres avec les donneurs de NO par rapport au géméprost, principalement les douleurs, les symptômes digestifs et les saignements préopératoires. En revanche, les donneurs de NO sont responsables de céphalées qui ne sont pas rencontrées avec les prostaglandines. Enfin et surtout, les donneurs de NO sont moins efficaces que les prostaglandines, tant en ce qui concerne la dilatation cervicale obtenue que les pertes sanguines peropératoires, significativement inférieures avec le géméprost.

— *Comparaison de différents protocoles utilisant le misoprostol*

La meilleure tolérance du misoprostol par rapport au géméprost semblant acquise, pour une efficacité similaire, les protocoles se sont attachés à mettre en évidence la dose

optimale de misoprostol ainsi que la meilleure voie d'administration et le délai optimal entre la prise du traitement et l'aspiration (*tableau 8*).

**Tableau 8.** Comparaison de différents protocoles utilisant le misoprostol dans la préparation du col avant IVG par aspiration-évacuation.

Auteur, année (réf.) (âge gestationnel)	Produits utilisés	Dilatation de base $\geq 8$ mm	Dilatation de base (mm)	Douleur préop.	Saignement pré-opératoire	Expulsions pré-opératoires	Saignement per-opératoire	Complic. sévères
<b>Fong, 1998 (27)</b> (56-70 j)	Misoprostol 200 $\mu$ g vaginal 3 h préop (n = 15)	0 %	6,4 +/- 1,3	6,2 %	43,3 %	0 %	97,5 ml (49,2)	-
	Misoprostol 200 $\mu$ g vaginal 4 h préop (n = 15)	46,7 %						
	Misoprostol 400 $\mu$ g vaginal 3 h préop (n = 15)	93,3 %*	8,2 +/- 0,8	20,0 %	40,0 %	0 %	92,5 ml (43,2)	-
	Misoprostol 400 $\mu$ g vaginal 4 h préop (n = 15)	100 %*	*	53,3 % * comparé à 200 $\mu$ g	86,7 % *comparé à 3h	20 % ns		
<b>Singh, 1998 (28)</b> (~49-63 j)	1) Misoprostol 200 $\mu$ g vaginal 3-4 h préop (n = 30)	23,3 % *	6,4 +/- 1,3	6,7 %	6,2 ml	0 %	92,5 ml (3,8)	-
	2) Misoprostol 400 $\mu$ g vaginal 3-4 h préop (n = 30)	96,7 %	8,2 +/- 0,8	36,7 % (3 vs 2*)	7,1 ml (3 vs 2*)	10,0 % (3 vs 2*)	94,3 ml (7,3)	-
	3) Misoprostol 600 $\mu$ g vaginal 3-4 h préop (n = 30)	100 %	8,5 +/- 0,7	73,3 %	18,8 ml	40,0 %	95,7 ml (5,5)	-
	4) Misoprostol 800 $\mu$ g vaginal 3-4 h préop (n = 30)	100 %	9,9 +/- 0,8 (4 vs 3*)	100 % (4 vs 3*)	56,0 ml (4 vs 3*)	90,0 % (4 vs 3*)	131,7 ml (7,9)*	-
<b>Singh, 1999 (29)</b> (~49-63 j)	Misoprostol 400 $\mu$ g vaginal 3 h préop (n = 30)	93,3 %	8,1 +/- 0,1	10,0 %	20,0 %	0 %*	88,3 ml (4,6)	-
	Misoprostol 600 $\mu$ g vaginal 2 h préop (n = 30)	16,7 %*	6,6 +/- 0,2 *	53,3 % *	26,7 %	6 %	94,0 ml (4,8)	-

**Tableau 8 (suite).** Comparaison de différents protocoles utilisant le misoprostol dans la préparation du col avant IVG par aspiration-évacuation.

Auteur, année (réf.) (âge gestationnel)	Produits utilisés	Dilatation de base $\geq 8$ mm	Dilatation de base (mm)	Douleur préop.	Saignement pré-opératoire	Expulsions pré-opératoires	Saignement per-opératoire	Complic. sévères
<b>Singh, 1999 (30)</b> (~49-63 j)	Misoprostol 400 $\mu$ g vaginal 3 h préop (n = 60)	91,7 %*	8,1 +/- 0,1 *	13,3 % *	16,7 %	nc	88,5 ml (3,5)	-
	Misoprostol 600 $\mu$ g vaginal 2 h préop (n = 60)	18,3 %	6,7 +/- 0,1	50,0 % *	25,0 %	nc	95,0 ml (3,1)	-
<b>Ngai, 1999 (31)</b> (56-84 j)	Placebo	nc	5,5 +/- 1,4	0 % *	0 % *	0 %	128,3 ml (123,1)	-
	Misoprostol 200 $\mu$ g oral 3 h préop (n = 43)	nc	6,6 +/- 0,9 *	7,0 %	4,7 %	0 %	90,0 ml (68,4)*	-
	Misoprostol 400 $\mu$ g oral 3 h préop (n = 40)	nc	7,2 +/- 1,0 *	20,0 %	12,5 %	0 %	88,0 ml (71,4)*	-
	Misoprostol 200 $\mu$ g vaginal 3 h préop (n = 40)	nc	6,8 +/- 1,2 *	17,5 %	15,0 %	0 %	59,5 ml (52,6)*	-
	Misoprostol 400 $\mu$ g vaginal 3 h préop (n = 37)	nc	6,8 +/- 1,3 *	21,6 %	13,5 %	0 %	57,0 ml (40,4)*	-

Les chiffres sont exprimés en pourcentage ou en moyennes (écarts-types) ; \* résultat significativement différent comparé aux valeurs sans astérisque.

L'efficacité est à la fois dose-dépendante et durée-dépendante.

- Pour une même durée de 3 à 4 heures, l'augmentation des doses aboutit à des effets secondaires plus importants : plus de douleur, plus de saignements préopératoires et plus d'expulsions des produits de conception en période préopératoire.
- Le raccourcissement des délais en dessous de 3 heures aboutit à une inefficacité du produit, même avec des doses élevées qui s'accompagnent d'effets secondaires plus importants (douleur surtout).
- L'augmentation des délais au-delà de 4 heures s'accompagne également d'une augmentation des effets secondaires.

La voie orale est aussi efficace que la voie vaginale lorsque les délais sont similaires. De même, pour des délais d'administration similaires, les effets secondaires sont de fréquence identique avec l'une ou l'autre voie d'administration. On remarque notamment que les effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) ne sont pas plus fréquents avec la voie orale qu'avec la voie vaginale (31). Il n'y a donc pas d'argument en faveur de l'une ou l'autre voie.

Pour des durées prolongées (12 heures, voie orale), les saignements préopératoires et les expulsions spontanées sont plus fréquents que pour des durées courtes (4 heures, voie vaginale) (32).

**En conclusion** : plusieurs auteurs (Singh, Ngai) (28-31) après différentes études randomisées aboutissent à des recommandations assez similaires : le meilleur compromis en termes de tolérance semble se situer vers des doses de 400 µg sur une durée de 3 à 4 heures. Seule la voie d'administration reste débattue : la voie orale, préférée par les patientes (33), est recommandée par Ngai et la voie vaginale par Singh.

— *Conclusion concernant la préparation médicamenteuse*

Plusieurs molécules sont utilisables avec une efficacité supérieure à un placebo et une bonne tolérance pour la préparation cervicale avant IVG par aspiration :

- mifépristone 200 mg *per os* 36 à 48 heures avant l'aspiration ;
- misoprostol 400 µg par voie orale ou vaginale, 3 à 4 heures avant l'aspiration.

Aucune étude ne permet de mettre en évidence une supériorité d'une de ces molécules par rapport à l'autre, tant en ce qui concerne l'efficacité que la tolérance. Le choix de l'une ou de l'autre pourrait reposer plutôt sur des critères d'organisation liés au délai nécessaire entre la prise du produit et l'aspiration (3-4 h avec le misoprostol et 36-48 h avec la mifépristone).

L'efficacité du géméprost est comparable à celle de ces molécules mais sa tolérance est moins bonne et son utilisation semble donc moins justifiée.

### III.2.2. Préparation du col par dilatateurs hydrophiles

Les dilatateurs osmotiques ont commencé à être étudiés dans des essais randomisés au cours des années 70. Parmi les études publiées, on trouve des comparaisons entre dilatateurs synthétiques (Hypan ; Dilapan<sup>®</sup> ; Lamicel<sup>®</sup>), lamineuses végétales et patientes contrôles. Différentes durées d'application ont été évaluées. Les résultats sont rapportés dans le *tableau 9*.

**Tableau 9.** Effets de la préparation du col avant aspiration endo-utérine par dilatateurs hydrophiles.

Auteur, année (réf.) (âge gestationnel)	Produits utilisés	Dilatation de base (mm)	Force requise pour introduire bougie 8 mm (Newton)	Douleur préop. (%)	Effets secondaires digestifs (%)
<b>Welch, 1984</b> <b>(34)</b> (56-98 j)	Contrôle	-	30,8	-	-
	Lamicel® 3-4 h avant	-	14,5*	50	0
<b>Nicolaidès, 1983</b> <b>(35)</b> (70-91 j)	Contrôle		32,4		
	Lamicel® 2 h avant		13,1*		
	Lamicel® 6 h avant		11,2*		
	Lamicel® 12 h avant		10,0*		
	Lamicel® 24 h avant		9,3*		
<b>Darney, 1987</b> <b>(36)</b> (56-77 j)	Contrôle	5,3 +/- 1,7	fréquent		
	Laminaires 3-4 h avant	6.7 +/- 1.0	fréquent	-	-
	Hypan 3-4 h avant	9.4 +/- 1.2	rare	-	-

\*différence significative avec le groupe contrôle. Pas de différence entre les groupes traités.

Tous les types de dilatateurs osmotiques commercialisés, naturels ou synthétiques, sont efficaces pour faciliter l'ouverture du col utérin avant IVG à 8-14 SA.

Dans les essais randomisés, il n'existe pas de différence dans le degré de dilatation obtenu entre les différents types de dilatateurs, naturels ou synthétiques. Les dilatateurs synthétiques ont un effet maximal en environ 4 heures tandis que les laminaires naturelles continuent de se dilater pendant près de 24 heures (36).

### III.2.3. Comparaison dilatateurs hydrophiles/préparation médicamenteuse

Les études comparatives randomisées montrent une supériorité du géméprost par rapport aux laminaires lorsque la durée d'administration est limitée à 3 heures. En revanche, les effets secondaires, notamment digestifs (diarrhée, vomissements, douleur abdominale...), sont plus fréquents avec le géméprost.

Dans une grande étude comparant différentes prostaglandines aux laminaires naturelles, l'OMS (37) a comparé 3 analogues de prostaglandine E, un analogue de PGF2a et l'application d'une laminaire moyenne. Les résultats sont présentés dans le *tableau 10*.

**Tableau 10.** Comparaison des dilatateurs hydrophiles à différents protocoles utilisant les prostaglandines pour la préparation du col avant IVG au 1<sup>er</sup> trimestre.

Auteur, année (réf.) (âge gestationnel)	Produits utilisés	Dilatation de base (mm)	Dilatation complémentaire (%)	Douleur préop. (%)	Effets 2 <sup>d</sup> digestifs (%)	Saignement perop. (ml)	Saignement perop. ¶ (%)	Complic. sévères
<b>Christensen, 1983 (38)</b> (56-84 j)	Laminaire 3-4 h avant	6.1 ± 0.7	-	-	-	59	53	-
	Sulprostone 0,5 mg IM 3-4 h avant	7.4 ± 1.6	-	-	-	34	11*	-
	Géméprost 1 mg vaginal 3-4 h avant	7.4 ± 2.1	-	-	-	20	6*	-
	PGF2a 0,5 mg vaginal 3-4 h avant	6.5 ± 1.6	-	-	-	44	46	-
	PGE2 30 mg vaginal 3-4 h avant	7.9 ± 1.7	-	-	-	28	25*	-
<b>Welch, 1984 (34)</b> (56-98 j)	Lamicel® 3-4 h avant	-	14,5‡	50	0	-	-	-
	Géméprost 3-4 h avant	-	15,6‡	30	16,3*	-	-	-
<b>WHO, 1986 (37)</b> (56-84 j)	Laminaire moyenne 3-4 h avant	6.9 ± 1.5	85.6	0	0.8	67.9 +/- 45.8	16.0	-
	Sulprostone 0,5 mg I.M. 3-4 h avant	7.7 ± 2.2	71.4	10.3	19.1*	57.3 +/- 43.2*	15.9	-
	Géméprost 1 mg vaginal 3-4 h avant	7.4 ± 2.1	76.8	3.2	7.4*	57.5 +/- 56.3	8.0	-
	PGF2a 0,5 mg vaginal 3-4 h avant	6.5 ± 1.8	91.3	0.8	14.1*	54.4 +/- 38.2	5.5	-
	PGE2 30 mg vaginal 3-4 h avant	7.3 ± 1.8	74.2	4.0	16.1*	53.4 +/- 43.7	7.3	-

**Tableau 10 (suite).** Comparaison des dilateurs hydrophiles à différents protocoles utilisant les prostaglandines pour la préparation du col avant IVG au 1<sup>er</sup> trimestre.

Auteur, année (réf.) (âge gestationnel)	Produits utilisés	Dilatation de base (mm)	Dilatation complémentaire (%)	Douleur préop. (%)	Effets 2 <sup>d</sup> digestifs (%)	Saignement perop. (ml)	Saignement perop. ¶ (%)	Complic. sévères
<b>Jürgensen, 1989 (39)</b> (44-90 j)	Dilapan® (n = 20)	8.1 [6-10]	-	20	20	40.0 [5-110]	-	1 infection
	Géméprost (n = 20)	7.0 [5-10]	-	20	0	20.6 [2-70]*	-	2 infections
<b>Darney, 1987 (36)</b> (56-77 j)	Meteneprost 20 mg vaginal 3-4 h avant	5.8 +/- 1.7	fréquent	-	-	-	-	-
	Laminaires 3-4 h avant	6.7 +/- 1.0§	fréquent	-	-	-	-	-
	Hypan 3-4 h avant	9.4 +/- 1.2†	rare	-	-	-	-	-

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne +/- SD ou de médiane [extrêmes] ;

\* significativement différent du groupe laminaire ;

§ significativement différent du groupe meteneprost ;

† significativement différent des groupes laminaire et meteneprost ;

¶ supérieur à 50 ou 100 ml selon les études.

Sur une durée de préparation de 4 heures, Dilapan® et Lamichel® sont aussi efficaces que le géméprost. Le géméprost est associé à plus de douleurs pelviennes et de troubles digestifs que les dilateurs osmotiques. En revanche, les dilateurs sont responsables de douleur à l'insertion. Enfin, les saignements peropératoires sont inférieurs avec l'utilisation du géméprost (39).

#### III.2.4. Conclusion générale sur la préparation cervicale

Les bénéfices immédiats de la préparation cervicale (diminution des difficultés opératoires, et réduction des pertes sanguines) sont considérés par les experts comme importants principalement chez la nullipare entre 9 et 12 SA et pour toutes les patientes (nullipares et multipares) au-delà (7). En revanche, aucune étude n'a permis de valider l'hypothèse d'une diminution des complications à long terme telles qu'une diminution des fausses couches spontanées ou des accouchements prématurés lors de grossesses ultérieures. Toutefois, les effets délétères à long terme de l'IVG sur les grossesses ultérieures n'étant pas démontrés de manière formelle (voir chapitre I), les bénéfices à distance de la préparation cervicale restent hypothétiques.

La préparation cervicale idéale devrait pouvoir se faire sur une durée courte, avec peu d'effets secondaires, et être d'utilisation simple. Aucune des méthodes utilisées ne répond totalement à ces critères. On peut noter en résumé les constatations suivantes.

- Les lamineaires naturelles sont efficaces mais avec un délai d'action de 12 à 24 heures. Elles sont moins efficaces que les prostaglandines sur des délais d'application courts. Elles nécessitent une hospitalisation la veille de l'intervention et leur application est malaisée et inconfortable et nécessite une compétence médicale.
- Les lamineaires synthétiques sont efficaces dans un délai de 4 heures. Leur efficacité est comparable à celle des prostaglandines pour des délais courts et avec moins d'effets secondaires. En revanche, leur application est parfois malaisée et inconfortable et nécessite une compétence médicale.
- Les prostaglandines sont aussi efficaces que les lamineaires, avec des délais d'action courts, de 3 à 4 heures. La seule prostaglandine comparée de manière randomisée aux lamineaires est le géméprost qui est aussi celle qui présente le plus d'effets secondaires. Le misoprostol est efficace pour la préparation cervicale et est bien toléré.
- La mifépristone est aussi efficace que les prostaglandines, avec moins d'effets secondaires digestifs, mais nécessite un délai d'action de 36 à 48 heures.

Les méthodes de préparation cervicale qui représentent le meilleur compromis entre rapidité, efficacité, tolérance, et facilité d'utilisation semblent être les préparations médicamenteuses par :

- misoprostol\* 400 µg, 3 à 4 heures avant aspiration par voie orale ou vaginale ;
- ou mifépristone *per os* 200 mg, 36 à 48 heures avant aspiration.

L'hospitalisation n'est pas nécessaire lors de la préparation médicamenteuse du col du fait de la rareté des effets secondaires (notamment expulsions préopératoires). La possibilité de prise médicamenteuse à domicile est possible.

### III.3. Prévention des complications infectieuses

Une des principales complications de l'IVG chirurgicale est l'infection *post-abortum*. Elle est retrouvée dans 4 à 5 % des IVG par aspiration endo-utérine (40), voire jusqu'à 12 % dans certaines séries (41).

Cette complication est d'autant plus fréquente que le risque de portage d'une infection sexuellement transmissible est plus élevé parmi les femmes ayant recours à l'IVG que dans la population générale. Des taux de portage de *Chlamydia trachomatis* de l'ordre de 5 à 8 % ont été mis en évidence dans des études de dépistage systématique de l'infection au moment de l'IVG en Grande-Bretagne (41-43). La prévalence de la vaginose bactérienne était dans ces mêmes études de 17 % à 28 % (41, 43).

Deux attitudes de prévention de l'infection ont été proposées :

- la réalisation systématique, à l'occasion d'une demande d'IVG, d'un dépistage de l'infection et son traitement (ainsi que des sujets contacts) en cas de positivité ;
- un traitement antibiotique en post-IVG ou une antibioprofylaxie systématique.

De nombreuses études randomisées ont comparé l'antibioprofylaxie à l'administration d'un placebo. D'autres ont comparé la réalisation d'un dépistage systématique suivi du traitement des sujets positifs à l'absence de dépistage (40, 41, 44-47).

---

\* La firme n'a pas fait de demande d'AMM dans cette indication pour ce produit qui a fait la preuve de son efficacité.

Les résultats de 12 essais réalisés avant 1996 ont été étudiés par Sawaya et al. (40) dans une méta-analyse. Au total, en prenant comme critère de jugement de l'infection la fièvre, la réalisation d'une antibioprophylaxie et/ou d'une antibiothérapie systématique post-IVG permet une réduction significative du risque d'infection génitale haute *post-abortum* par rapport aux patientes recevant un placebo : le risque relatif (RR) était de 0,58, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95) de 0,47-0,71.

Le bénéfice de ce traitement se retrouve :

- parmi les patientes considérées à haut risque d'infection *post-abortum* du fait d'un antécédent d'infection génitale haute (RR 0,56 [0,37-0,84]) ;
- parmi les patientes dépistées positives pour *Chlamydia trachomatis* au moment de l'IVG (RR 0,38 [0,15-0,92]).

Contrairement à ce qui aurait pu être attendu, le bénéfice est également significatif chez les patientes à bas risque d'infection *post-abortum* qui sont beaucoup plus nombreuses que les patientes à haut risque :

- patientes sans antécédent d'infection génitale haute (RR 0,65 [0,47-0,90]) ;
- patientes dépistées négatives pour *Chlamydia trachomatis* au moment de l'IVG (RR 0,63 [0,42-0,97]).

Il faut signaler que cette méta-analyse associe des études d'antibioprophylaxie vraie et des travaux où une antibiothérapie postopératoire systématique était réalisée, parfois associée à une antibioprophylaxie.

Une étude randomisée récente (41) a comparé directement les deux pratiques de prévention des infections *post-abortum* : antibiothérapie systématique *versus* dépistage des maladies sexuellement transmissibles (MST) et traitement en cas de positivité, chez 1 672 femmes ayant une IVG chirurgicale. Le groupe traité recevait 1g de metronidazole intrarectal avant l'IVG puis 200 mg de doxycycline par jour pendant 7 jours. Le groupe dépistage-traitement ne recevait les antibiotiques qu'en cas de positivité des prélèvements.

Le taux global d'infections *post-abortum* n'était pas significativement différent entre les deux attitudes, malgré une tendance à la réduction des infections dans le groupe antibioprophylaxie.

En revanche, le taux d'infections *post-abortum* était significativement inférieur chez les patientes du groupe antibiotiques en cas de négativité du dépistage bactériologique. De manière comparable à la méta-analyse de Sawaya et al. (40), le bénéfice de l'antibiothérapie systématique se retrouve donc dans le groupe - numériquement plus important - des femmes à « bas risque » d'infection. Le coût direct pour le système de santé britannique était de 8,17 livres sterling par patiente pour l'antibioprophylaxie et 18,34 livres par patiente pour le dépistage.

La technique de dépistage pourrait avoir un intérêt particulier en santé publique, car elle permet de rechercher les sujets contacts en cas de positivité à *Chlamydia* et de les traiter. À ce titre, il faut signaler l'intérêt de la recherche de *Chlamydia trachomatis* par PCR sur les urines (48). Pourtant, cette approche, en théorie intéressante, paraît difficile à mettre en œuvre en pratique. Outre son coût, déjà abordé, une étude britannique a montré qu'elle n'était pas mise en pratique par les médecins traitants, même lorsqu'elle était recommandée par les sociétés savantes et associations professionnelles (49).

Les données sont donc clairement en faveur de l'antibiothérapie systématique. On note toutefois qu'il ne s'agit pas d'un protocole habituel d'antibioprophylaxie périopératoire puisque le traitement est prescrit pour une durée pouvant atteindre 7 jours. Un bénéfice a été démontré pour des durées plus courtes mais l'éradication d'un germe tel que *Chlamydia* n'est probablement pas complète pour des durées courtes de traitement.

À noter toutefois, qu'aucune étude ne permet d'évaluer d'éventuels bénéfices à long terme de l'antibiothérapie ou d'autres politiques de prévention des infections. La démonstration d'un tel bénéfice impliquerait le suivi à long terme de cohortes importantes de patientes, ce qui n'a pas été réalisé à ce jour.

**En conclusion :** il existe une démonstration de la réduction de la fièvre dans le *post-abortum* soit par recours à l'antibiothérapie systématique post-IVG, soit par une antibioprophylaxie, soit par un dépistage des maladies sexuellement transmissibles et traitement préventif selon les résultats bactériologiques.

L'attitude d'antibioprophylaxie ou d'antibiothérapie systématique donne des résultats supérieurs en terme de réduction des infections dans les groupes à bas risque. Cette attitude est également d'une mise en pratique beaucoup plus facile et d'un meilleur rapport coût-efficacité.

Bien qu'il n'existe pas de démonstration d'un bénéfice à long terme, il paraît souhaitable d'adopter une stratégie de prévention des complications infectieuses qui peut faire appel à :

- une antibiothérapie systématique en cas d'antécédent connu d'infection génitale haute ;
- pour toute autre situation à risque de MST<sup>†</sup> : large indication de prélèvement vaginal suivi de traitement de la patiente et du (des) partenaire(s) en cas de positivité ;
- en l'absence de facteur de risque : les données de la littérature ont montré l'efficacité de l'utilisation des antibiotiques sur la femme post-IVG mais il n'y a pas de données sur les effets bénéfiques à long terme des antibiotiques.

#### IV. INTERRUPTION MÉDICAMENTEUSE DE GROSSESSE

L'interruption médicamenteuse de grossesse est devenue possible avec l'utilisation des prostaglandines depuis les années 70 puis améliorée à la fin des années 80 avec l'apparition des antiprogestérones. D'autres méthodes médicamenteuses sont employées, notamment l'association de méthotrexate et de prostaglandines, principalement dans les pays où les antiprogestérones ne sont pas commercialisés.

---

<sup>†</sup> Il est rappelé que selon les termes de la loi du 23 janvier 1990 et de son décret d'application du 6 août 1992 (loi Calmat), le dépistage et le traitement de certaines MST (chlamydioses, gonococcies, vaginites aiguës) doit être réalisable dans un centre d'éducation et de planification familiale nécessairement associé à un centre d'IVG.

#### IV.1. Choix du traitement

Les principaux traitements médicamenteux proposés dans l'interruption volontaire de grossesse sont les suivants:

- mifépristone seule ;
- prostaglandines seules ;
- association mifépristone-prostaglandines ;
- méthotrexate seul ;
- association méthotrexate-prostaglandines.

Parmi ces traitements, certains ont un intérêt « historique » (mifépristone seule, prostaglandines seules ou méthotrexate seul). Nous ne reviendrons pas en détail sur les études ayant permis de démontrer leurs insuffisances.

Les seuls traitements actuellement proposés pour l'IVG médicamenteuse, parce que permettant des taux de succès jugés acceptables (de l'ordre de 95 % et plus), sont les associations mifépristone-prostaglandines (utilisées largement dans les pays où la mifépristone est commercialisée : France, Grande-Bretagne, Suède, Chine), et éventuellement méthotrexate-prostaglandines dans les pays où la mifépristone n'est pas (encore) commercialisée comme notamment les États-Unis.

##### IV.1.1. Association mifépristone-prostaglandines

Cette association est largement utilisée en France, en Grande-Bretagne et en Chine. L'efficacité semble en grande partie dépendante de l'âge gestationnel de la grossesse et des doses de prostaglandines. Les taux de succès de la méthode avoisinent les 95 % jusqu'à 7 SA. En utilisant les mêmes traitements aux mêmes doses, les taux de succès s'abaissent vers 80 % d'expulsions complètes lorsque l'âge gestationnel atteint 9 SA. En augmentant les posologies, notamment de prostaglandines, le pourcentage de succès de l'expulsion fœtale reste égal ou supérieur à 95 %, même au-delà de 9 SA mais avec un pourcentage de rétentions placentaires allant de 5,7 % à plus de 20 %.

De très nombreux essais randomisés ou non (50-63) ont été réalisés pour définir les doses optimales de mifépristone, de prostaglandines, les délais optimaux entre la prise de mifépristone et celle des prostaglandines et la voie optimale d'administration des prostaglandines. Les résultats de ces essais sont résumés dans les *tableaux 11 et 12*.

Pour les grossesses  $\leq 7$  SA (49 jours) les taux de succès vont de 92 à 98 %, sans différence notable selon que la prostaglandine utilisée est le géméprost ou le misoprostol.

Aubény et Chatellier (63) ont évalué une administration légèrement différente et pragmatique du misoprostol : une première administration de 400  $\mu$ g de misoprostol était suivie d'une seconde 3 heures plus tard, uniquement chez les patientes qui n'avaient pas évacué de produits ovulaires pendant cette période (ce qui représente environ 30 % des patientes). Les taux de succès avec cette séquence étaient de 99,6 % (IC 95 %: 97,3-100 %) au total avec un seul échec sur 236 patientes, chez une patiente traitée *per os*. Cette étude ne met en évidence aucune différence significative en faveur de la voie vaginale, que ce soit pour l'efficacité ou la tolérance. En revanche, 63,3 % des patientes traitées *per os* préféraient cette voie tandis que 0,8 % auraient préféré la voie vaginale. Parmi celles recevant le traitement par voie vaginale, 37,6 % auraient préféré la voie orale et 28,3 % préféraient la voie vaginale ( $p = 0,001$ ).

À 8 et 9 SA (50 à 63 jours), les taux de succès, de 77 à 95 %, tendent à être inférieurs lorsque le misoprostol est utilisé à des doses de 400 µg seulement et par voie orale. Lorsque les doses orales atteignent 600 à 800 µg, les succès restent supérieurs à 90 % entre 7 et 8 SA et s'abaissent à 87 % entre 8 et 9 SA (58). Lorsque la dose de misoprostol atteint 800 µg (par voie vaginale dans toutes les études qui ont utilisé cette dose) les taux de succès étaient élevés quel que soit l'âge gestationnel. Toutefois, ces dernières études ont étudié la tranche d'âge gestationnel 7 à 9 SA sans faire la distinction entre 7-8 et 8-9 SA. Un certain nombre d'études ont comparé des posologies différentes (*tableau 13*).

La tolérance de ces traitements est bonne (*tableaux 14 et 15*). Les principaux effets secondaires sont les nausées et les vomissements. Il n'existe pas de différence significative selon le type de prostaglandines, les doses ou la voie d'administration.

**Tableau 11.** Résumé des essais évaluant l'efficacité de l'association mifépristone-prostaglandines avant 9 SA.

Auteur, année (réf.) Type d'étude	Traitements	Âge gestationnel (n)	Expulsion complète	Expulsion incomplète	Grossesse évolutive	Délai induction-expulsion en h (% de cas)
<b>Wu, 1992 (50)</b> non randomisée	Mifépristone 600 mg Carboprost 1 mg PV	< 8,5 SA (1 572)	91 %	5 %	4 %	≤ 6 (81)
<b>Ulmann, 1992 (51)</b> randomisée	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 7 SA (1 211)	97 %	2 %	< 1 %	≤ 4 (44)
	Mifépristone 600 mg Sulprostone 250 µg IM	≤ 7 SA (11 388)	95 %	3 %	1 %	≤ 4 (57)
<b>WHO, 1993 (52)</b> randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (388)	94 %	4 %	< 1 %	≤ 4 (70)
	Mifépristone 400 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (391)	94 %	4 %	< 1 %	≤ 4 (73)
	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (389)	94 %	4 %	< 1 %	≤ 4 (67)
<b>Peyron, 1993 (53)</b> randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (505)	97 %	2 %	< 1 %	≤ 4 (61)
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg oral + 200 µg 4 h plus tard	≤ 7 SA (390)	96 %	< 1 %	< 1 %	≤ 6 (79)

**Tableau 11 (suite).** Résumé des essais évaluant l'efficacité de l'association mifépristone-prostaglandines avant 9 SA.

Auteur, année (réf.) Type d'étude	Traitements	Âge gestationnel (n)	Expulsion complète	Expulsion incomplète	Grossesse évolutive	Délai induction-expulsion en h (% de cas)
<b>Thonneau, 1994 (54)</b> non randomisée	Mifépristone 600 mg Sulprostone 250 µg IM	≤ 7 SA (369)	93 %	4 %	2 %	≤ 4 (42)
<b>Sang, 1994 (55)</b> randomisée	Mifépristone 150 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 7 SA (301)	94 %	3 %	2 %	≤ 4 (69)
<b>Penney, 1995 (56)</b> non randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 9 SA (360)	96 %	3 %	0 %	≤ 6 (83)
<b>Baird, 1995 (57)</b> randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 0,5 mg PV	≤ 9 SA (391)	97 %	2 %	< 1 %	≤ 4 (54)
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 9 SA (386)	95 %	1 %	2 %	≤ 4 (56)
<b>Aubény, 2000 (63)</b> randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg vaginal+/-répété si non expulsion	≤ 7 SA (119)	100 %	0	0	≤ 4 (76.6)
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg Oral +/- répété si non expulsion	≤ 7 SA (118)	99 %	1 %	0	≤ 4 (77.0)

Seules les études comportant plus de 100 cas ont été mentionnées. PO : *per os* ; PV : *per vaginam* ; IM : intramusculaire.

Les études comparant la voie orale à la voie vaginale ne mettent pas en évidence de différence d'efficacité entre ces deux voies d'administration. En revanche, les patientes préfèrent la voie orale d'administration.

**Tableau 12.** Résumé des études évaluant l'efficacité de l'association mifépristone-prostaglandines en fonction de l'âge gestationnel avant 9 SA.

Auteur, année (réf.)	Traitements	Âge gestationnel (n)	Expulsion complète	Expulsion incomplète	Grossesse évolutive	Délai induction-expulsion en h (% de cas)
<b>Aubeny, 1995 (58)</b>	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg oral+200 µg oral 3 h plus tard	≤ 7 SA (487)	95 %	3 %	1 %	≤ 3 (37)
		7 - 8 SA (380)	93 %	4 %	2 %	
		8 - 9 SA (235)	87 %	6 %	5 %	
<b>Urquhart, 1997 (59)</b>	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg vaginal	≤ 7 SA (374)	95 %	4 %	< 1 %	nc
		7 - 8 SA (408)				
		8 - 9 SA (235)				
<b>Winikoff, 1997 (60)</b>	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg oral	≤ 8 SA (299)	92 %	nc	nc	nc
		≤ 8 SA (250)	84 %	nc	nc	
		≤ 8 SA (250)	95 %	nc	nc	
<b>Spitz, 1998 (61)</b>	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg oral	≤ 7 SA (859)	92 %	5 %	1 %	≤ 4 (49)
		7 - 8 SA (722)	83 %	8 %	4 %	
		8 - 9 SA (540)	77 %	7 %	9 %	
<b>Ashok, 1998 (62)</b>	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg vaginal	≤ 7 SA (928)	98 %	1 %	< 1 %	≤ 6 (94)
		7 - 9 SA (1 072)	97 %	2 %	1 %	

Seules les études comportant plus de 100 cas ont été mentionnées.

**Tableau 13.** Études comparant différentes posologies de mifépristone ou utilisant des doses réduites de mifépristone (200 mg) dans les interruptions volontaires de grossesse du premier trimestre.

Auteur, année (réf.)	Âge gestationnel	Protocole	n	Succès (%)	Conclusions
<b>McKinley, 1993 (64)</b>	< 63 j	Mifépristone 200 mg voie orale 48 h plus tard : 600 µg misoprostol voie orale	110	93.6	La dose de mifépristone peut être réduite de 600 à 200 mg sans perte d'efficacité
		Mifépristone 200 mg voie orale 48 h plus tard : 600 µg misoprostol voie orale	110	93.6	
<b>WHO, 1993 (52)</b>	7-28 j	Mifépristone 200 mg voie orale 48 h plus tard : géméprost 1 mg voie vaginale	388	93.8	Pour les âges gestationnels précoces, une dose de 200 mg de mifépristone est aussi efficace que la dose couramment recommandée de 600 mg, en association avec 1 mg de géméprost par voie vaginale.
		Mifépristone 400 mg voie orale 48 h plus tard : géméprost 1 mg voie vaginale	391	91.8	
		Mifépristone 600 mg voie orale 48 h plus tard : géméprost 1 mg voie vaginale	389	94.3	
<b>Sang, 1994 (55)</b>	< 49 j	Mifépristone 50 mg voie orale puis 25 mg toutes les 12 h (total 150 mg) 48 h plus tard : 600 µg misoprostol voie orale	301	94.4	Les doses de 150 ou de 200 mg de mifépristone ont une efficacité équivalente
		Mifépristone 200 mg voie orale 48 h plus tard : 600 µg misoprostol voie orale	149	94.6	
<b>Baird, 1995 (57)</b>	< 63 j	Mifépristone 200 mg voie orale 48 h plus tard : géméprost 0,5 mg voie vaginale	391	96.7	La dose de 200 mg de mifépristone est efficace avec le géméprost ou le misoprostol pour les grossesses < 63 j
		Mifépristone 200 mg voie orale 48 h plus tard : misoprostol 600 µg voie orale	386	94.6	

Le succès a été défini comme un avortement complet n'ayant pas nécessité d'intervention chirurgicale.

Quatre essais comparatifs (52, 55, 57, 64) ont permis de conclure que la dose de 200 mg de mifépristone était une dose efficace. Le misoprostol et le géméprost ont prouvé leur efficacité en complément de la mifépristone. Le misoprostol est mieux toléré par voie vaginale que par voie orale.

**Tableau 14.** Résumé des études évaluant la tolérance de l'association mifépristone-prostaglandines avant 9 SA.

Auteur, année (réf.)	TRAITEMENTS	Âge gestationnel (n)	Hémorragie abondante	Expulsion avant les PGs	Nausées	Vomissements	Diarrhée	Perdus de vue
<b>Wu, 1992 (50)</b>	Mifépristone 600 mg Carboprost 1 mg PV	< 8,5 SA (1 572)	nc	< 1%	-	22 %	3 %	-
<b>Ulmann, 1992 (51)</b> randomisée	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 7 SA (1 211)	< 1%	-	-	-	-	2 %
	Mifépristone 600 mg Sulprostone 250 µg IM	≤ 7 SA (11 388)	< 1%	-	-	-	-	-
<b>WHO, 1993 (52)</b> randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (388)	nc	-	53 %	24 %	4 %	1 %
	Mifépristone 400 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (391)	nc	-	53 %	23 %	-	1 %
	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (389)	nc	-	53 %	23 %	-	2 %
<b>Peyron, 1993 (53)</b> randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (505)	< 1 %	3 %	43 %	17 %	14 %	3 %
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO + 200 µg 4 h plus tard	≤ 7 SA (390)	0	6 %	40 %	15 %	10 %	3 %
<b>Sang, 1994 (55)</b>	Mifépristone 150 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 7 SA (301)	0	-	-	20 %	22 %	< 1%
<b>Thonneau, 1994 (54)</b>	Mifépristone 600 mg Sulprostone 250 µg IM	≤ 7 SA (369)	0	-	-	-	-	4 %
<b>Penney, 1995 (56)</b>	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 9 SA (360)	nc	1 %	-	-	-	0 %
<b>Baird, 1995 (57)</b> randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 0,5 mg PV	≤ 9 SA (391)	0	-	34 %	12 %	7 %	3 %
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 9 SA (386)	< 1%	-	48 %	22 %	8 %	3 %

**Tableau 14 (suite).** Résumé des études évaluant la tolérance de l'association mifépristone-prostaglandines avant 9 SA.

Auteur, année (réf.)	Traitements	Âge gestationnel (n)	Hémorragie abondante	Expulsion avant les PGs	Nausées	Vomissements	Diarrhée	Perdus de vue
Schaff, 1999 (65)	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 8 SA (933)	< 1%	3 %	45 %	26 %	23 %	
Aubeny, 2000 (63)	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PV+/-répété si non expulsion	≤ 7 SA (119)	0	-		41.2 %		-
randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO +/- répété si non expulsion	≤ 9 SA (118)	0	-		47 %		-

Seules les études comportant plus de 100 cas ont été mentionnées.

L'hémorragie abondante était généralement définie comme nécessitant un geste d'hémostase par curetage.

PO : *per-os* ; PV : *per vaginam* ; IM : intramusculaire.

**Tableau 15.** Résumé des études évaluant la tolérance de l'association mifépristone-prostaglandines en fonction de l'âge gestationnel, avant 9 SA.

Auteur, année (réf.)	Traitements	Âge gestationnel (n)	Hémorragie abondante	Expulsion avant les PGs	Nausées	Vomis-séments	Diarrhée	Perdus de vue
<b>Aubény, 1995 (58)</b>	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg oral + 200 µg oral 3 h plus tard	≤ 7 SA (487)	< 1%					-
		7 - 8 SA (380)	< 1%	2 %	38 %	20 %	11 %	
		8 - 9 SA (235)	3 %					
<b>Urquhart, 1997 (59)</b>	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg vaginal	≤ 7 SA (374)	< 1 %					
		7 - 8 SA (408)		1 %	-	23 %	11 %	-
		8 - 9 SA (235)						
<b>Winikoff, 1997 (60)</b>	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg oral	≤ 8 SA (299)	nc	-	-	-	-	< 1 %
		≤ 8 SA (250)	nc	-	-	-	-	< 1 %
		≤ 8 SA (250)	nc	-	-	-	-	0
<b>Spitz, 1998 (61)</b>	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg oral	≤ 7 SA (859)	3 %	5 %	61 %	26 %	20 %	
		7 - 8 SA (722)	6 %	2 %	71 %	38 %	23 %	5 %
		8 - 9 SA (540)	4 %	< 1 %	72 %	41 %	26 %	
<b>Ashok, 1998 (62)</b>	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg vaginal	≤ 7 SA (928)	< 1 %	3 %	-	-	-	-
		7 - 9 SA (1 072)	< 1 %	< 1%	-	-	-	< 1 %

Seules les études comportant plus de 100 cas ont été mentionnées.

**En conclusion :** l'interruption médicamenteuse de grossesse est efficace jusqu'à 9 SA, permettant des taux d'expulsions complètes de l'ordre de 95 % avec les protocoles les plus efficaces.

Ces résultats sont observés sans différence pour des doses de mifépristone de 200 à 600 mg et pour des délais entre la prise de mifépristone et celle des prostaglandines de 36 à 48 heures. La dose de 200 mg de mifépristone est donc suffisante.

Les doses de prostaglandines vont de 0,5 à 1 mg pour le géméprost, sans différence significative.

Pour le misoprostol, les doses de 400 µg par voie orale ou vaginale sont suffisantes pour des âges gestationnels inférieurs ou égaux à 49 jours pour obtenir des taux d'expulsions complètes de l'ordre de 95 %. La répétition de cette dose de manière pragmatique chez les patientes n'ayant pas expulsé 3 heures après la première dose permet des taux d'expulsions atteignant 99 % à cet âge gestationnel (63). Les patientes préfèrent la voie orale d'administration du misoprostol (63).

Pour les âges gestationnels de 50 à 56 jours, des doses de 600 µg ou 800 µg de misoprostol par voie orale ou vaginale sont nécessaires.

Entre 57 et 63 jours, les doses efficaces sont plutôt de 800 µg. Seule la voie vaginale a été étudiée pour de telles doses de misoprostol et il n'y a pas d'étude randomisée comparant la voie vaginale et la voie orale.

Avec l'utilisation du misoprostol, aucune complication cardio-vasculaire grave n'a été rapportée. Il n'y a pas de contre-indication de la méthode médicamenteuse par une association mifépristone-misoprostol en cas d'âge supérieur à 35 ans et de consommation de tabac.

#### IV.1.2. Association méthotrexate-prostaglandines

Cette association thérapeutique a été particulièrement évaluée aux États-Unis où les anti-progestérones n'étaient pas disponibles jusqu'à présent. Les résultats des seules études randomisées ont été rapportés dans le *tableau 16*.

**Tableau 16.** Efficacité de l'association méthotrexate-prostaglandines dans l'IVG précoce.

Auteur, année (réf.)	Traitements	Âge gestationnel (n)	Expulsion complète	Expulsion incomplète	Grossesse évolutive	Délai induction-expulsion en h (% de cas)
<b>Carbonell, 1998 (66)</b>	MTX 50 mg/m <sup>2</sup> PO Misoprostol 800 µg 3 j + tard (jusqu'à 3 fois)	≤ 9 SA (100)	89 %	1 %	1 %	< 24 (72)
	MTX 50 mg/m <sup>2</sup> PO Misoprostol 800 µg 4 j + tard (jusqu'à 3 fois)	≤ 9 SA (102)	90 %			< 24 (74)
	MTX 50 mg/m <sup>2</sup> PO Misoprostol 800 µg 5 j + tard (jusqu'à 3 fois)	≤ 9 SA (98)	94 %			< 24 (69)
<b>Creinin, 1999 (67)</b>	MTX 50 mg/m <sup>2</sup> IM Misoprostol 800 µg 5-6 j + tard (sec)	≤ 7 SA (126)	95 %	5 %	2 %	< 24 (73)
	MTX 50 mg/m <sup>2</sup> IM Misoprostol 800 µg 5-6 j + tard (humidifié)	≤ 7 SA (122)	92 %	3 %	6 %	< 24 (71)
<b>Carbonell, 1999 (68)</b>	MTX 25 mg/m <sup>2</sup> PO Misoprostol 800 µg 7 j + tard	≤ 7 SA (148)	91 %	-	9 %	6 h +/- 2
	MTX 50 mg/m <sup>2</sup> PO Misoprostol 800 µg 7 j + tard	≤ 7 SA (154)	90 %		10 %	7 h +/- 3

IM : intramusculaire ; PO : *per-os* ; MTX : méthotrexate

Les résultats en termes de pourcentage d'expulsions complètes paraissent sensiblement comparables à ceux de l'association mifépristone-prostaglandines avec cependant des délais entre la prise de méthotrexate et celle des prostaglandines (4 à 7 jours pour les meilleures séries) supérieurs à ceux habituels pour les antiprogestérones. Les délais d'expulsion après administration des prostaglandines sont également supérieurs à ceux observés après mifépristone (6 à 7 heures en moyenne).

Aucune étude randomisée, cependant, n'a comparé directement les deux associations.

Une autre association n'a fait l'objet que d'une étude isolée : le tamoxifène, composé anti-œstrogène associé aux prostaglandines, permettant un taux de succès de 92 % chez 100 femmes traitées (69).

#### IV.1.3. Conclusion

Les associations médicamenteuses de type mifépristone ou méthotrexate associés aux prostaglandines ont fait la preuve de leur efficacité.

Le choix du méthotrexate a été probablement dicté jusqu'à présent par la non-disponibilité des antiprogestérones dans certains pays. En effet, bien qu'il n'existe pas d'essai randomisé comparant ces deux molécules entre elles, les délais d'expulsion observés avec les anti-progestérones sont très inférieurs à ceux obtenus sous méthotrexate.

Par ailleurs, les données concernant la tolérance sont très insuffisantes pour le méthotrexate.

## **IV.2. Prise en charge à domicile de l'IVG médicamenteuse**

### **IV.2.1. Faisabilité**

La prise en charge de l'IVG médicamenteuse se fait uniquement en milieu hospitalier (public ou privé) en France à l'heure actuelle. Quelques études ont évalué la réalisation de l'IVG médicamenteuse par mifépristone et misoprostol à domicile.

Aux États-Unis, une équipe a évalué la faisabilité d'une auto-administration par les patientes avant 56 jours d'aménorrhée de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, 48 heures après la prise orale de 600 mg de mifépristone (70). Les patientes étaient revues après une semaine. Si l'échographie révélait alors une rétention ovulaire, une nouvelle administration de misoprostol était réalisée en hospitalisation. Une expulsion complète a été observée chez 98 % des 166 patientes incluses.

Trois aspirations ont été nécessaires entre 27 et 35 jours après la prise de mifépristone pour des saignements modérés avec des taux de hCG restant élevés. Aucune transfusion n'a été pratiquée. Une patiente a été hospitalisée pour un saignement abondant qui s'est interrompu spontanément sans aspiration avec un utérus vide à l'échographie de contrôle.

Au total, lors de l'évaluation à la visite de contrôle, 96 % des patientes estimaient que la procédure s'était bien déroulée et 90 % considéraient subjectivement l'administration de misoprostol à domicile comme acceptable. Enfin, 87 % choisiraient de nouveau cette méthode par rapport à une méthode chirurgicale si elles étaient confrontées de nouveau à cette situation.

Guengant (71) aboutit aux mêmes conclusions chez 92 patientes avant 49 jours d'aménorrhée recevant 600 mg de mifépristone et 400 µg de misoprostol pour auto-administration 2 jours plus tard aux Antilles françaises. Les taux de succès de 95,4 % et les effets secondaires étaient identiques à ceux observés en hospitalisation avec des taux similaires de patientes perdues de vue à la visite de contrôle prévue 2 semaines après l'IVG.

Quatre patientes (4,4 %) n'avaient pas pris le misoprostol de la manière qui leur avait été prescrite. Une l'avait pris le jour même de l'administration de mifépristone et 3 ne l'ont pris que 3 jours après. Au total, 11 patientes (12 %) ne se sont pas rendues à la visite de contrôle. Certaines ont consulté leur gynécologue habituel ce qui aboutit à un taux de 4,4 % de femmes perdues de vue.

Chez les patientes suivies, 4 ont nécessité un curetage pour saignement modéré mais persistant (1 cas), pour grossesse évolutive (2 cas) et rétention partielle (1 cas).

Un essai s'est particulièrement focalisé sur l'interrogatoire poussé du vécu des patientes ayant eu une interruption médicamenteuse de grossesse avec auto-administration de

800 mg de misoprostol à domicile (72). Plus de 95 % des patientes ont estimé que la prise de misoprostol à domicile était acceptable, leur paraissait plus naturelle, qu'elles n'auraient pas préféré l'option d'être hospitalisées. Le fait que l'IVG puisse se dérouler à domicile était un facteur important du choix de l'IVG médicamenteuse par rapport à une aspiration pour ces patientes.

**En conclusion** : aucune étude randomisée ne permet de comparer la prise de misoprostol en milieu hospitalier à une utilisation à domicile.

Cependant, les études préliminaires suggèrent que l'administration à domicile est considérée subjectivement comme acceptable par les patientes. La fréquence des complications de l'IVG à domicile est comparable à celle des IVG réalisées en milieu hospitalier. Dans les études publiées, aucune des aspirations chirurgicales nécessaires n'a dû être réalisée dans des délais de moins de 4 heures (correspondant à la durée habituelle d'hospitalisation pour les IVG médicamenteuses).

De plus grands nombres de patientes seraient nécessaires pour évaluer les risques éventuels de complications sévères, notamment hémorragiques (plusieurs très larges études portant en tout sur plus de 7 000 patientes sont actuellement soumises à publication).

On peut remarquer qu'avec le protocole mifépristone-misoprostol habituellement utilisé en France (53), seules 60 à 70 % des patientes expulsent les produits de conception pendant les 4 premières heures, soit la durée habituelle de l'hospitalisation ; 85 % expulsent dans les premières 24 heures et 95 % dans les 7 jours (voir paragraphe IV.1.). Environ 2 à 4 % des patientes peuvent justifier une aspiration du fait d'une expulsion incomplète mais seules 0,5 à 1 % le nécessiteront du fait d'une hémorragie et la majorité des hémorragies survient à distance de la période d'hospitalisation (50-53, 57-59).

Il semble donc qu'il soit possible de proposer l'administration ambulatoire de misoprostol. Certaines précautions paraissent cependant nécessaires :

- distance entre le domicile de la patiente et le centre hospitalier référent limitée (délai de transport de l'ordre de 1 heure) et possibilité de le joindre et/ou de s'y rendre 24 h/24 ;
- choix laissé à la patiente du lieu, hôpital ou domicile, de réalisation de l'IVG et patiente accompagnée par un proche à domicile ;
- précautions particulières d'information de la patiente notamment sur la conduite à tenir en cas d'hémorragie ;
- évaluation médico-psychosociale des patientes éligibles pour ce type de procédure ;
- prise en charge « anticipée » de la douleur à domicile (par une prescription faite à la patiente avant son retour à domicile et le cas échéant en collaboration avec le médecin traitant). Un arrêt de travail doit être également envisagé par avance ;
- limitation à 7 SA de cette méthode ambulatoire (le risque hémorragique ne semble pas plus fréquent au-delà, mais l'hémorragie pourrait être plus sévère à des âges gestationnels plus avancés et les douleurs sont également plus importantes) ;
- importance d'insister sur la nécessité de la visite de contrôle, 10 à 15 jours après l'IVG, comportant au minimum un examen clinique et le recours facile à l'échographie pour vérifier la vacuité utérine.

Outre ces précautions, les modalités pratiques de réalisation nécessitent, le jour de la prise de mifépristone à l'hôpital :

- que les comprimés de misoprostol soient confiés à la patiente pour qu'elle les prenne à domicile 36 à 48 heures plus tard ;
- qu'une prescription d'antalgiques autres que le paracétamol soit donnée à la patiente avant son retour à domicile (par exemple AINS en l'absence de contre-indication) ;
- la prévention de l'isommunisation Rhésus chez les femmes Rhésus négatif.

## **V. COMPLICATIONS DE L'IVG ; CRITERES DE CHOIX IVG MEDICAMENTEUSE/IVG CHIRURGICALE**

Les principaux critères qui interviennent dans le choix entre IVG médicamenteuse et IVG chirurgicale sont la satisfaction des patientes, la morbidité propre à chaque technique, l'âge gestationnel de la grossesse, les conséquences à long terme de l'IVG.

### **V.1. Complications immédiates et à moyen terme**

La médicalisation de l'avortement a entraîné une chute spectaculaire des complications et des décès. La mortalité de l'IVG sur 10 ans est passée de 5 à 3 pour 1 million d'IVG entre les années 1975-85 et les années 1985-95. La France fait partie des pays les mieux placés à cet égard. L'INED en 1963 estimait à 332 le nombre annuel de décès pour avortement.

Le nombre annuel absolu de décès par IVG oscille dans les dernières années entre 0 et 2. Le progrès sanitaire de l'environnement des IVG est donc évident.

On peut rappeler que l'OMS estimait en 1994 à 70 000 le nombre annuel de décès sur la planète par complication de l'avortement volontaire (350 décès pour 100 000 avortements) et à 500 le nombre de décès après avortement médicalisé.

La mortalité est d'autant plus faible que l'âge gestationnel est précoce.

Les complications immédiates ont eu la même évolution décroissante, que ce soient les perforations utérines, les hémorragies ou les rétentions partielles avec ou sans infection locorégionale.

Les complications de l'IVG diffèrent selon le type de technique. La plupart des données disponibles sur de grosses séries proviennent d'études sur l'IVG chirurgicale. Aucune étude randomisée n'a comparé les complications propres à chaque technique.

Les principales complications propres à l'IVG chirurgicale sont les déchirures cervicales et les perforations utérines. Les autres complications peuvent se rencontrer quelle que soit la technique employée : les hémorragies, les rétentions ovulaires, les infections et les décès maternels.

#### **V.1.1. Déchirure cervicale**

Ce risque n'excède généralement pas 1 %. Les taux les plus bas sont observés pour les âges gestationnels les plus précoces et lorsque le geste est effectué par un opérateur entraîné. Ces données sont rapportées dans le *tableau 17*.

Il n'y a pas de données dans la littérature permettant d'affirmer que la préparation pharmacologique ou par laminaires du col diminue les déchirures cervicales. Ceci pourrait être dû à la rareté des déchirures et donc à la puissance insuffisante des études qui ont évalué ce critère de jugement (voir paragraphe sur la préparation du col).

Il n'y a pas de cas de déchirure cervicale après IVG médicamenteuse rapporté dans la littérature.

**Tableau 17.** Taux de déchirures cervicales au cours des interruptions de grossesse.

Auteur, année (réf.)	Effectifs	Âge gestationnel (SA)	Taux de déchirures du col
Jacot, 1993 (73)	67 175	< 24 (86 % < 13 SA)	0,3 / 1 000
Schulz, 1983 (14)	15 438	≤ 12	10,3 / 1 000
	6 213	13-20	11,6 / 1 000
Peterson, 1983 (74)	9 916	14-16	11,6 / 1 000
RCGP-RCOG joint study, 1985 (12)	6 105	9-12	1,8 / 1 000
Heisterberg, 1987 (13)	5 851	toutes grossesses	0,8 / 1 000
Hakim-Elahi, 1990 (75)	170 000	1 <sup>er</sup> trimestre	0,1 / 1 000
Ferris, 1996 (76)	83 460	< 13	0,7 / 1 000
Andolsek, 1977 (77)	4 470	7-12	0,6 / 1 000

Ces études sont homogènes pour déterminer un taux faible de complications ; toutefois, les risques entre différentes études varient d'un facteur pouvant atteindre 100. Dans l'étude de Schultz (14), le risque important a été rapporté au nombre élevé de médecins en formation. Le risque diminue dans cette étude en fonction de l'expérience de l'opérateur.

#### V.1.2. Perforation utérine

Le taux de perforations utérines lors de l'interruption de grossesse est de 1 à 4 pour mille. Ce taux est dépendant de l'âge gestationnel de la grossesse et de l'expérience de l'opérateur. Les données sont résumées dans le *tableau 18*.

Dans cette situation également, il n'y a pas de démonstration formelle d'un bénéfice de la préparation cervicale mais les études n'ont pas la puissance requise pour l'évaluation de ce critère de jugement.

Il n'y a pas de déchirure ni de rupture utérine rapportées en cas d'interruption médicamenteuse de grossesse à des âges gestationnels inférieurs ou égaux à 14 SA. Des ruptures utérines ont été rapportées en cas d'interruption médicamenteuse de grossesse à partir du deuxième trimestre de grossesse uniquement (78).

**Tableau 18.** Taux de perforations utérines au cours des interruptions de grossesse.

Auteur, année (réf.)	Effectifs	Âge gestationnel (SA)	Taux de perforations
<b>Beric, 1971 (79)</b>	14 261 curetages	≤ 12	1,2 / 1 000
	22 905 aspirations		0,4 / 1 000
<b>Nathanson, 1972 (80)</b>	26 000	1 <sup>er</sup> trimestre	1,4 / 1 000
<b>Hodgson, 1974 (81)</b>	10 4453	< 14	1,1 / 1 000
<b>Andolsek, 1977 (77)</b>	4 470	7-12	1,3 / 1 000
<b>King, 1980 (82)</b>	11 885	8 238 au 1 <sup>er</sup> trimestre	1,1 / 1 000
<b>Grimes, 1984 (83)</b>	67 175	< 24	0,9 / 1 000
		(86 % < 13 SA)	
<b>RCGP-RCOG joint study, 1985 (12)</b>	6 105	9-12	3,6 / 1 000 (risque diminué par 3 par opérateur expérimenté)
<b>Heisterberg, 1987 (13)</b>	5 851	≤ 9	0,4 / 1 000
		10-12	0,3 / 1 000
		toutes grossesses	0,4 / 1 000
<b>Kaali, 1989 (84)</b>	6 408 + 706 avec cœlioscopie pour ligature tubaire	1 <sup>er</sup> trimestre	1,3 / 1 000
			2,8 / 1 000 suspectées 19,8 / 1 000 après visualisation directe (12 perforations non suspectées)
<b>Hakim-Elahi, 1990 (75)</b>	170 000	1 <sup>er</sup> trimestre	0,09 / 1 000
<b>Lindell, 1995 (85)</b>	84 850	< 18	1,7 / 1 000

### V.1.3. Hémorragies

Le risque hémorragique au moment de l'interruption de grossesse est faible. Le taux d'hémorragies sévères rapportées sur l'ensemble des publications est d'environ 1,5 pour mille interruptions. Ce taux est inférieur pour les interruptions précoces : 1,2 pour mille avant 13 SA et 8,5 pour mille au-delà de 20 SA (86). Toutefois, les définitions de l'hémorragie sévère sont très floues et ne sont généralement pas rapportées dans les statistiques.

L'importance de l'hémorragie en fonction de la technique a été évaluée par Thonneau et al. (9). Cent quatre-vingt-seize patientes ayant une IVG chirurgicale par aspiration avant 12 SA étaient comparées à 185 femmes ayant une IVG médicamenteuse par mifépristone et sulprostone avant 50 jours. La technique utilisée n'était pas randomisée mais relevait uniquement du choix de la patiente. Toutes les patientes avaient un premier prélèvement sanguin avant l'aspiration ou avant la prise de mifépristone et un deuxième prélèvement 14 jours après l'interruption. La baisse moyenne du taux d'hémoglobine était de 0,71 g/dl après IVG médicamenteuse alors qu'il était inchangé dans le groupe aspiration ( $p < 0,0001$ ). Lors de l'analyse multivariée, après ajustement pour les variables techniques d'interruption, âge, parité, situation socio-économique, centre et ethnie, la seule variable indépendamment associée au risque de baisse de l'hémoglobine était la méthode médicamenteuse d'IVG.

Henshaw et al. (87) retrouvent également une augmentation des saignements post-IVG dans le groupe interruption médicale par rapport au groupe interruption chirurgicale.

Cependant, cette différence n'était pas accompagnée d'une chute significative du taux d'hémoglobine.

#### V.1.4. Infection *post-abortum*

L'infection est une complication relativement fréquente de l'IVG par aspiration. Son taux généralement rapporté est de l'ordre de 5 à 6 % mais peut atteindre 10 % des cas dans certaines séries. Ce risque est détaillé dans le paragraphe III.3.

Dans une série de Cameron et al. (88), le taux de patientes recevant des antibiotiques pour suspicion d'endométrite *post-abortum* était moindre en cas d'IVG médicamenteuse par rapport aux IVG chirurgicales ( $p = 0,0001$ ).

D'autres études ne montrent pas de différence dans les taux de fièvre *post-partum* (10).

#### V.1.5. Rétention ovulaire ; échec d'IVG, grossesse évolutive

Ces complications ont été regroupées car, quelle que soit leur présentation clinique, elles aboutissent à la nécessité d'une intervention ou d'une réintervention.

Pour les interruptions chirurgicales, les taux d'échecs nécessitant une réaspiration rapportés par Kaunitz (8), dans une série portant sur 38 090 cas, étaient de 2,3 pour mille interruptions. Les facteurs qui représentaient un risque accru de réintervention étaient :

- la multiparité ;
- les aspirations à des âges gestationnels inférieurs à 7 SA ;
- la réalisation de l'aspiration par un opérateur en formation.

Pour les interruptions médicamenteuses, dans une série portant sur l'évaluation de 2 000 cas d'IVG précoce par mifépristone et prostaglandines, le taux d'aspirations chirurgicales était de 2,5 %. Les raisons étaient une rétention dans 1,4 % des cas, un échec d'aspiration dans 0,4 %, une grossesse évolutive dans 0,6 % et pour exclure une grossesse extra-utérine dans 0,2 % des cas (62).

Selon l'étude de Thonneau (9), les échecs de la technique médicamenteuse étaient de 6 % contre 0,5 % pour l'aspiration. Pour Elul (10), les taux d'échecs de la méthode médicale étaient également plus élevés que pour la méthode chirurgicale (5,2 % *versus* 0 % dans un centre ; 8,6 % *versus* 0,4 % dans un autre centre).

En l'absence d'étude randomisée, la comparaison entre les différentes techniques est difficile, cependant, toutes les publications semblent montrer un plus grand taux d'échecs avec l'IVG médicamenteuse qu'avec l'IVG chirurgicale.

#### V.1.6. Mortalité

La mortalité est un événement extrêmement rare et peu rapporté dans la littérature. Une étude rapporte le taux de mortalité liée aux avortements (comprenant les IVG légales et illégales et les avortements spontanés). Ce risque augmente également avec l'âge gestationnel. Le risque, en 1991 aux États-Unis, de décès par IVG était de 0,8 pour 100 000 IVG (89). Ce risque était de 0,2 pour 100 000 avant 8 SA, de 5,9 pour 100 000 entre 16 et 20 SA et de 16,7 pour 100 000 après 21 SA.

## V.2. Influence de l'âge gestationnel sur les complications

Le taux global de l'ensemble des complications immédiates (déchirure cervicale, perforation utérine, hémorragie, rétention ovulaire) relevées dans une importante étude de cohorte portant sur 83 469 IVG est de 0,7 % (76). Le risque, bien que globalement bas, semble s'élever à mesure que l'âge gestationnel augmente. Ainsi, pour Ferris et al. (76), l'*odds ratio* du risque de complications immédiates entre 9 et 12 SA est de 1,3 (IC 95 % : 1,02-1,63) comparé aux IVG réalisées à des âges gestationnels  $\leq 9$  SA. Entre 17 et 20 SA, l'*odds ratio* passe à 3,3 (IC 95 % : 2,23-5). Pour Buehler et al. (90), à partir d'une autre cohorte de 82 000 interventions, le risque relatif de complications était de 1,42 (IC 95 % : 1,30-1,55) pour chaque intervalle de 2 semaines au-delà de 12 SA. En particulier, le risque relatif d'hémorragie nécessitant une transfusion sanguine était de 1,48 (IC 95 % : 1,33-1,65). En deçà de 12 SA, il n'y avait pas de différence dans la morbidité en fonction de l'âge gestationnel. Ces deux grandes études réalisées en Amérique du Nord en 1985 et en 1996 ne concernaient que des interruptions chirurgicales. Ces données sont colligées dans le *tableau 19*.

Une seule étude portant sur une cohorte relativement modeste ne retrouve pas cette augmentation du risque en fonction de l'âge gestationnel (73).

**Tableau 19.** Morbidité liée à l'IVG en fonction de l'âge gestationnel de réalisation. Sauf mention particulière dans le tableau, les risques relatifs et *odds ratios* mentionnés concernent l'ensemble de la morbidité immédiate (hémorragies, traumatismes utérins, infections...).

Auteur, année (réf.)	n	Type d'étude	Résultats
Grimes, 1984 (83)	67 175	prospective, multicentrique, observation	Risque relatif = 1,4 (IC 95 % : 1,2-1,7) pour chaque intervalle de 2 semaines d'augmentation de l'âge gestationnel
Buehler, 1985 (90)	82 000	prospective, multicentrique, observation	Risque relatif = 1,42 (IC 95 % : 1,30-1,55) pour chaque intervalle de 2 semaines d'augmentation de l'âge gestationnel au-delà de 12 SA.
Étude RCGP/RCOG, 1985 (12)	6 105	prospective, multicentrique, observation	Risque relatif d'hémorragie = 5 à 9-12 SA comparé à $\leq 9$ SA Risque relatif d'hémorragie = 7 à $>12$ SA comparé à $\leq 9$ SA
Fried, 1989 (91)	1 000	prospectif un seul centre	Risque global = 7,6 % après 12 SA 5,1 % avant 12 SA Différence non significative
Jacot, 1993 (73)	3 772	cohorte rétrospective un seul centre	Pas de différence si $< 15$ SA comparé à 15-20 SA
Ferris, 1996 (76)	83 469	cohorte rétrospective multicentrique	<i>Odds ratio</i> = 1,3 (1,02-1,63) à 9-12 SA comparé à $\leq 9$ SA <i>Odds ratio</i> = 3,3 (2,23-5,00) à 17-20 SA comparé à $\leq 9$ SA

## V.3. Conséquences à long terme de l'IVG

Les effets de l'IVG chirurgicale sur la reproduction ultérieure ont été évalués par Hogue et al. (92). Leur étude montre qu'une aspiration endo-utérine unique n'a pas d'incidence sur la

fertilité ultérieure, sur le risque de stérilité, de grossesse extra-utérine, de fausse couche spontanée ou de mort fœtale. Il n'existe pas de données suffisantes pour comparer méthode médicamenteuse et chirurgicale pour ce critère de jugement.

### V.3.1. Risque de fausse couche

Dans une étude de cohorte portant sur près de 5 000 patientes au Danemark, Zhou et al. (93) n'ont pas trouvé de relation entre la réalisation d'une IVG et le risque de fausse couche spontanée ultérieure sur l'ensemble de la population de leur étude. L'*odds ratio* du risque de fausse couche spontanée lors des grossesses suivant l'IVG par aspiration n'était pas significativement augmenté par rapport à une population témoin sans antécédent d'IVG, même en cas d'IVG multiples.

En revanche, il existait une augmentation du risque de fausse couche ultérieure chez les patientes pour lesquelles l'intervalle entre l'IVG et la grossesse suivante était inférieur à 3 mois. Ce risque n'était observé que pour la première grossesse suivant l'IVG (*tableau 20*).

Un des faits les plus importants de cette étude est la constatation que les risques de fausse couche à distance sont indépendants de la méthode d'interruption de grossesse, aspiration ou méthode médicamenteuse.

**Tableau 20.** Risque de fausse couche spontanée après IVG (*odds ratio* ajusté) (d'après Zhou et al., 2000) (93).

Délai entre l'IVG et la grossesse suivante	Première grossesse après l'IVG		Deuxième grossesse après l'IVG		Grossesses ultérieures	
	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %
0-3 mois	4,06*	1,98-8,31	0,45	0,15-1,37	2,93	0,20-42,46
4-6 mois	0,70	0,46-1,07	0,48	0,21-1,12	2,82	0,75-10,62
7-12 mois	1,09	0,83-1,43	0,97	0,61-1,54	1,52	0,67-3,45
13 mois ou +	1,01	0,94-1,09	0,85	0,72-1,01	0,57	0,37-0,89
Globalement	1,02	0,96-1,10	0,84	0,72-0,98	0,80	0,56-1,15

\* différence statistiquement significative.

### V.3.2. Risque d'infertilité

Toutes les études qui ont évalué le risque d'infertilité ultérieure suggèrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque dans les pays où l'IVG est légale (94-96). Pour Daling (95), le

risque relatif d'infertilité tubaire après une interruption de grossesse chirurgicale est de 1,15 (IC 95 % 0,70-1,89). Ce risque n'est pas plus important chez les patientes ayant eu deux IVG ou plus : risque relatif de 1,29 (IC 95 % 0,39-4,20). Il existe une augmentation modérée du risque d'infertilité dans une seule étude (97).

### V.3.3. Risque de prématurité

L'effet des interruptions de grossesse sur le risque ultérieur de prématurité est controversé, certaines études mettant en évidence une association (98, 99) et d'autres pas (100, 101).

## V.4. Satisfaction des patientes

Plusieurs études ont évalué, avec des méthodologies diverses, le degré de satisfaction des patientes selon la technique utilisée.

Une étude (102) s'est attachée à évaluer la satisfaction des patientes bénéficiant d'une IVG médicamenteuse par mifépristone + prostaglandines par rapport à une précédente IVG chirurgicale. Il ne s'agit donc pas d'une étude randomisée de satisfaction mais d'une étude historique chez des patientes ayant été confrontées aux deux méthodes. On peut d'emblée critiquer le fait que la chronologie était toujours IVG chirurgicale en premier et IVG médicamenteuse ensuite et que l'évaluation était faite après la seconde. On peut également suspecter un biais car les patientes étaient toutes volontaires pour une IVG médicamenteuse alors qu'elles n'avaient pas d'alternative au moment où elles avaient eu une IVG chirurgicale (l'essai se déroule en Australie avant autorisation de l'IVG médicamenteuse).

Trente-huit patientes participant à un essai sur l'IVG médicamenteuse (mifépristone 200 ou 400 mg suivis 48 h plus tard de 400 µg de misoprostol) dont 15 ayant déjà eu une IVG chirurgicale ont donc évalué subjectivement leur satisfaction concernant les deux procédures sur une échelle visuelle analogique comportant 5 échelons de 1 (totalement insatisfaites) à 5 (totalement satisfaites).

Le niveau de la douleur était jugé acceptable par 34 femmes. Une seule avait nécessité une analgésie par péthidine et 2 par paracétamol sur 20 patientes. Les patientes qui avaient eu auparavant une IVG chirurgicale ont trouvé que l'approche médicale était plus acceptable. Les facteurs entrant dans la décision des patientes d'avoir une IVG médicamenteuse étaient :

- le coût (gratuit pour l'IVG médicamenteuse dans le cadre de l'essai) ;
- le fait d'éviter une anesthésie (19/38) ;
- le fait d'utiliser une méthode paraissant plus naturelle (25/38) ;
- la peur d'une opération (6/38) ;
- une plus grande autonomie (un meilleur contrôle de la situation).

Une étude (103) a évalué les préférences des patientes *a posteriori*, 2 ans après la procédure réalisée médicalement ou chirurgicalement avant 9 semaines d'aménorrhée. Les patientes qui préféraient une méthode pouvaient la choisir et celles qui n'avaient pas de préférence étaient randomisées vers l'une ou l'autre méthode.

Initialement, les femmes ayant une interruption médicale avaient ressenti plus de douleurs pendant la procédure mais pas après la sortie. De même, il n'y avait pas de différence immédiatement après en ce qui concerne l'anxiété, la dépression ou la sensation de

déévaluation personnelle. Le rapport coût-efficacité était en faveur de la méthode médicamenteuse.

Deux ans plus tard, les patientes étaient recontactées par téléphone. Au total, 40 % des patientes de la cohorte initiale ont pu être interrogées.

- L'abondance et la régularité des règles étaient similaires entre les deux groupes dans les 2 ans suivant l'IVG.
- Il n'y avait pas de différence dans l'issue des grossesses ultérieures entre les deux méthodes (enfant vivant 40 %, fausse couche spontanée 14 %, IVG 29 %, grossesse en cours 17 %). Les effectifs étaient trop faibles pour avoir une idée précise de l'incidence sur la reproduction ultérieure. On note que 74 % de ces grossesses n'étaient pas planifiées.
- Conséquences psychologiques : les perceptions des patientes concernant leur comportement physique, social, la douleur, la vitalité ou l'impression globale de santé n'étaient pas différentes selon les méthodes d'IVG et pas différentes non plus d'une population témoin âgée de 18 à 34 ans.
- Technique souhaitée pour une éventuelle nouvelle IVG : parmi les patientes qui avaient choisi leur méthode d'IVG, seulement 11 % en changeraient en cas de nouvelle IVG. En revanche, celles dont la méthode avait été attribuée par randomisation en changeraient dans 26 % des cas (différence significative à 5 %). La différence portait essentiellement sur les patientes randomisées vers une méthode médicale qui changeraient dans 36 % des cas alors que celles randomisées vers la chirurgie ne changeraient que dans 13 % des cas. Toutes les femmes interrogées considéraient le choix de la méthode comme un point très important et 69 % comme extrêmement important. Les deux méthodes sont donc extrêmement bien tolérées lorsqu'elles sont délibérément choisies. L'aspiration semble mieux tolérée que l'IVG médicamenteuse lorsque la méthode est attribuée au hasard.

Ces dernières constatations sont confirmées par l'étude de Slade et al. (104) qui ont évalué, à 1 mois d'une IVG réalisée médicalement ou chirurgicalement, l'impact émotionnel, la satisfaction, les critères du choix de la méthode.

- À 1 mois de l'interruption, environ un quart des patientes avaient encore des manifestations de grande anxiété, sans différence selon la méthode. Parmi les patientes ayant eu une interruption médicale, celles qui avaient vu le fœtus (56 % d'entre elles) avaient plus de risques d'événements intrusifs : cauchemars, pensées et images désagréables, que celles qui n'avaient pas vu le fœtus ( $p < 0,05$ ).
- Les scores de satisfaction n'étaient pas différents selon la technique employée.
- 92 % des femmes ayant eu une interruption chirurgicale opteraient de nouveau pour cette méthode en cas de nouvelle interruption, dont 77 % souhaitant une anesthésie générale et 16 % une anesthésie locale.
- En revanche, seulement 53 % des femmes ayant eu une interruption médicale feraient de nouveau ce choix. Les raisons du souhait d'une autre méthode étaient le caractère jugé stressant, choquant ou déplaisant de l'interruption médicamenteuse (un tiers des réponses), le sentiment que l'interruption chirurgicale serait moins douloureuse (un quart) et enfin le souhait de ne pas voir le fœtus (18 %).
- Les patientes avaient eu l'impression que la décision de la méthode à utiliser était plutôt prise par le médecin dans 69 % des cas pour l'IVG chirurgicale et dans 28 % des cas pour l'IVG médicale. La possibilité de participer au choix de la méthode d'interruption restait cependant importante pour la majorité des patientes.

Enfin, Bachelot et al. (105) ont montré que le choix des femmes varie en fonction des caractéristiques sociodémographiques, psychologiques et de leur perception des risques liés à la technique.

- Les femmes les plus jeunes choisissent la mifépristone ou une aspiration sous anesthésie générale plutôt que l'anesthésie locale.
- Les femmes de niveau d'études plus élevé préfèrent la mifépristone ou une aspiration sous anesthésie locale.
- Un taux d'échecs plus faible est un critère de choix en faveur de l'aspiration.

## **V.5. Conclusions**

Les complications de l'IVG sont rares mais elles augmentent avec l'âge gestationnel de réalisation, notamment à partir de 12 SA.

Les données publiées ne permettent pas toujours de distinguer les complications des IVG médicamenteuses et celles des IVG chirurgicales. L'IVG médicamenteuse semble grevée d'un taux un peu plus élevé d'hémorragies et d'échecs que l'IVG chirurgicale. À l'inverse elle est dépourvue de risque traumatique cervical ou utérin et semble présenter un moindre risque infectieux.

Les données actuelles suggèrent l'absence de conséquences à long terme de l'IVG hormis en ce qui concerne le risque de fausse couche qui semble augmenté au cours des grossesses survenues dans les 3 mois suivant une IVG. Il n'y a pas d'argument pour penser que ces données soient influencées par la technique utilisée.

La satisfaction des patientes dépend de facteurs multiples. Les patientes qui n'ont pas d'opinion *a priori* ont des chances de mieux tolérer l'aspiration endo-utérine que l'IVG médicamenteuse. En revanche, les patientes qui font le choix de l'interruption médicale restent satisfaites *a posteriori* de cette décision.

Ces données confortent la recommandation d'offrir l'accès au choix entre différentes méthodes par les patientes.

Il semble indispensable de rendre disponible le recours à l'IVG à un âge gestationnel aussi précoce que possible. Plus l'âge gestationnel est avancé, moins il existe de choix possible dans la technique d'IVG et plus le risque de complications augmente.

## **VI. PARTICULARITES DE L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE A 13 ET 14 SEMAINES D'AMENORRHEE**

Les méthodes chirurgicales sont largement utilisées dans certains pays au-delà du premier trimestre de la grossesse (Pays-Bas, États-Unis,...). Cette expérience est réduite en France où la préférence va aux techniques médicamenteuses dans cette situation. En France, l'expérience concernant des âges gestationnels supérieurs à 12 SA provient uniquement des interruptions dites médicales de grossesse (pour malformation ou autre anomalie fœtale grave).

Pour les techniques chirurgicales comme pour les méthodes médicamenteuses, la littérature ne s'est pas intéressée de manière spécifique à la période 13-14 SA et le nombre d'études est très limité par rapport aux âges gestationnels inférieurs à 9 SA.

Quelle que soit la technique adoptée, son utilisation dans le cadre de l'IVG devrait satisfaire à un certain nombre de critères :

- délai court (idéalement compatible avec une hospitalisation de jour) ;
- taux d'échecs faible ;
- bonne acceptabilité pour la patiente ;
- risques imputables à la méthode faibles.

Il existe une abondante littérature récente à niveau de preuve élevé (essais prospectifs randomisés) concernant les méthodes médicamenteuses évaluées en majorité en Grande-Bretagne au cours des dernières années. En revanche, les études concernant les techniques chirurgicales, beaucoup plus utilisées aux États-Unis, sont le plus souvent anciennes et descriptives.

Aucune étude ne concerne précisément la période 13-14 SA.

## VI.1. Méthodes médicamenteuses

Les méthodes médicamenteuses d'interruption de grossesse à la fin du premier trimestre et au-delà ont été particulièrement évaluées en Grande-Bretagne dans le cadre de l'interruption volontaire de grossesse, et dans le cadre de l'interruption médicale de grossesse dans les autres pays.

Les techniques médicamenteuses à cet âge gestationnel font appel aux mêmes molécules qu'à des âges gestationnels plus précoces, essentiellement les prostaglandines (PG) le plus souvent précédées par la prise d'antiprogestérones. La littérature de haut niveau de preuve (essais prospectifs randomisés) est abondante mais il existe un certain nombre de limites à son interprétation dans le cadre de l'IVG dans la période de 13-14 SA :

- aucune étude ne concerne cette période précisément. Toutefois, de nombreuses études concernent des périodes recouvrant partiellement ou totalement celle de 13-14 SA ;
- plusieurs études ne concernent pas l'interruption de grossesse mais l'interruption médicale de grossesse souvent mélangée avec des morts fœtales *in utero* (pour lesquelles on connaît la plus grande facilité d'induction de l'expulsion) ;
- les protocoles comparés d'une étude à l'autre sont parfois radicalement différents alors que les attitudes comparées d'un bras à l'autre de certains essais randomisés sont en revanche assez peu différentes.

En revanche, certaines études descriptives rétrospectives comportent de très grands nombres de cas, ce qui permet de mieux évaluer la fréquence de certaines complications rares.

De plus, la plupart des études publiées sur ce thème ont utilisé des critères de jugement pratiquement identiques :

- délais d'expulsion ;
- taux de succès à 24 h ;
- taux de rétentions placentaires ;
- taux d'effets secondaires ;
- complications...

## VI.1.1. Essais randomisés

Sept essais randomisés (106-112) portant sur les méthodes médicamenteuses d'interruption de grossesse recouvrant la période d'âge gestationnel 13-14 SA ont été identifiés. Les méthodologies employées dans ces différentes publications sont rapportées dans le *tableau 21*. On peut noter trois types de protocoles principaux :

- association mifépristone – prostaglandines vaginales ;
- prostaglandines seules par voie vaginale ;
- prostaglandines vaginales associées à des lamineaires.

**Tableau 21.** Méthodologie des essais randomisés de méthodes médicamenteuses d'interruption de grossesse à des âges gestationnels recouvrant la période 13-14 SA.

Auteur, année (réf.)	Type d'étude	Protocole	Nombre de cas	Âge gestationnel (SA)	Motif	Pays
<b>El-Refaey, 1995 (106)</b>	Essai randomisé	Mifépristone 600 mg + misoprostol 600 µg vag puis 400 µg vag / 3 h	35	13-20	IVG	Écosse
		Mifépristone 600 mg + misoprostol 600 µg vag puis 400 µg oral / 3 h	34			
<b>Armatage, 1996 (107)</b>	Essai randomisé	Géméprost seul 1mg vag. / 3 h	50	12-20	IVG	UK
		Géméprost seul 1mg vag. / 6 h	49			
<b>Jain, 1996 (108)</b>	Essai randomisé	Misoprostol seul 200 µg vag / 12 h	33	12-22	MFIU et IMG	USA
		Misoprostol seul 200 µg vag / 12 h + lamineaires	35			
<b>Thong, 1996 (109)</b>	Essai randomisé	Mifépristone 200 mg + géméprost 0,5 mg vag / 6 h	50	12-19	IVG	Écosse
		Mifépristone 200 mg + géméprost 1 mg vag / 6 h	50			
<b>Webster, 1996 (110)</b>	Essai randomisé	Mifépristone 200 mg + 36 h après misoprostol 800 µg vag puis 400 µg PO / 3 h	35	13-20	IVG	Écosse
		Mifépristone 600 mg + 36 h après misoprostol 800 µg vag puis 400 µg PO / 3 h	35			
<b>Nuutila, 1997 (111)</b>	Essai randomisé	Misoprostol 100 µg vag / 6 h	27	12-24	MFIU et IMG	Finlande
		Misoprostol 200 µg vag / 12 h	26			
		Géméprost 1 mg vag / 3 h	28			
<b>Jain, 1999 (112)</b>	Essai randomisé	Misoprostol seul 200 µg vag / 6 h	47	12-22	MFIU et IMG	USA
		Misoprostol seul 200 µg vag / 12 h	37			

— *Efficacité des méthodes médicamenteuses*

Aucune étude randomisée récente ne compare l'efficacité des prostaglandines seules à l'association antiprogestérone-prostaglandines.

➤ Délai induction-expulsion

Le délai induction-expulsion est le temps séparant la première prise de prostaglandines du moment de l'expulsion fœtale. Ce délai conditionne la durée d'hospitalisation, la patiente n'étant hospitalisée dans aucune des études après la prise éventuelle d'antiprogestérones.

L'analyse des différentes études permet de noter les points suivants.

- Des durées moyennes d'expulsion inférieures à 10 heures, seules compatibles avec une utilisation dans le cadre d'une éventuelle hospitalisation de jour, ne sont obtenues que dans les 3 études utilisant l'association d'un antiprogestérone (mifépristone) à des prostaglandines, le géméprost ou le misoprostol (106, 109, 110).
- Les délais moyens obtenus dans les études utilisant les prostaglandines seules ou en association avec des lamineaires s'échelonnent d'environ 14 heures à 28 heures (*tableau 22*).
- Plus les doses de prostaglandines sont importantes et plus le délai d'expulsion est court.

**Tableau 22.** IVG médicamenteuse dans la période 13-14 SA : délais induction-expulsion fœtale dans les essais randomisés.

Auteur, année (réf.)	Protocole	Médiane du délai induction-expulsion (h)	(extrêmes) ou [IC 95%] ou +/- SD	P
<b>El-Refaey, 1995</b> (106)	Mifépristone 600 mg + misoprostol vag.	6,0	[5,0 – 7,2]	NS
	Mifépristone 600 mg + misoprostol vag puis oral	6,7	[5,8 – 7,6]	
<b>Webster, 1996</b> (110)	Mifépristone 200 mg + misoprostol vag	6,86	[5,78 – 8,15]	NS
	Mifépristone 600 mg + misoprostol vag	6,94	[5,75 – 8,37]	
<b>Thong, 1996</b> (109)	Mifépristone 200 mg + géméprost 1 mg	7,8	[3,5 – 35,0]	NS
	Mifépristone 200 mg + géméprost 0,5 mg	8,4	[1,92 – 34,5]	
<b>Armatage, 1996</b> (107)	Géméprost seul / 6 h	15,0	(11,4 - 28,5)	NS
	Géméprost seul / 3 h	16,0	(11,0 – 26,0)	
<b>Jain, 1999</b> (112)	Misop vag. seul / 6 h	13,8	NC	NS
	Misop vag. seul / 12 h	14,0	NC	
<b>Jain, 1996</b> (108)	Misop vag. seul	15,7	NC	NS
	Misop vag. + laminaires	17,4	NC	
<b>Nuutila, 1997</b> (111)	Géméprost 1 mg / 3 h	14,5	+/- 7,9	0.001
	Misoprostol 100 µg / 6 h	23,1	+/- 12,3	
	Misoprostol 200 µg / 12 h	27,8	+/- 11,8	

N.S. : différence non significative –  $p \geq 0,05$ .

➤ Taux de succès de l'expulsion fœtale

Par taux de succès, toutes les études entendent l'expulsion fœtale, qu'elle soit complète ou non et surtout, qu'elle soit ou non accompagnée de l'expulsion complète du placenta. Les taux de rétentions placentaires sont importants à déterminer car ils conditionnent le nombre de révisions utérines nécessaires (généralement réalisées sous anesthésie générale dans ces études).

L'analyse des différentes études permet de noter les points suivants.

- Des taux de succès de l'expulsion fœtale en 24 heures de 95 % ou plus ne sont obtenus qu'avec l'association d'un antiprogéstérone à des prostaglandines (106, 109, 110). Ces résultats sont résumés dans le *tableau 23*.
- Avec les prostaglandines seules, les taux de succès s'échelonnent de 39 % à 86 % dans les différentes études. L'antiprogéstérone correctement évalué dans les conditions d'une utilisation clinique est la mifépristone (106, 109, 110).

**Tableau 23.** IVG médicamenteuse dans la période 13-14 SA : taux de succès de l'expulsion fœtale dans un délai de 24 h suivant le début de l'administration des prostaglandines.

Auteur, année (réf.)	Protocole utilisé	Taux de succès à 24 h (%)	Révision utérine pour rétention placentaire ou expulsion incomplète	p
<b>El-Refaey, 1995 (106)</b>	Mifépristone 600 mg + misoprostol vaginal	97 %	5,7 %	NS
	Mifépristone 600 mg + misoprostol P.O.	97 %	14,3 %	
<b>Armatage, 1996 (107)</b>	Géméprost vaginal seul / 6 h	73,5 %	75,5 %	NS
	Géméprost vaginal seul / 3 h	74,0 %	58 %	
<b>Jain, 1996 (108)</b>	Misoprostol vaginal seul	69,7 %	30,4 %	NS
	Misoprostol vaginal + lamineaires	68,6 %	31,1 %	
<b>Webster, 1996 (110)</b>	Mifépristone 200 mg + misoprostol vaginal	97,1 %	11,4 %	NS
	Mifépristone 600 mg + misoprostol vaginal	94,3 %	11,4 %	
<b>Thong, 1996 (109)</b>	Mifépristone 200 mg + géméprost 1 mg vaginal	98 %	24 %	NS
	Mifépristone 200 mg + géméprost 0,5 mg vaginal	96 %	18 %	
<b>Nuutila, 1997 (111)</b>	Géméprost vaginal 1 mg/3 h	80 %	57 %	NS
	Misoprostol 100 µg / 6 h	39 %	31 %	
	Misoprostol 200 µg / 12 h	42 %	37 %	
<b>Jain, 1999 (112)</b>	Misoprostol vaginal seul / 6 h	80,9 %	37 %	NS
	Misoprostol vaginal seul / 12 h	86,5 %	53,5 %	

N.S. :  $p \geq 0,05$  – différence non significative.

➤ Apports des essais randomisés concernant l'efficacité

Les remarques suivantes concernent l'efficacité, tant en termes de délais d'expulsion que de taux de succès.

- **Concernant la mifépristone** : la dose de 200 mg 36 à 48 heures avant l'interruption médicale par les prostaglandines permet une efficacité comparable à la dose de 600 mg dans les mêmes conditions (110).
- **Concernant le mode d'administration des PG** : pour les interruptions de la fin du premier trimestre ou du deuxième trimestre de la grossesse, il n'y a pas de différence d'efficacité entre les voies orale ou vaginale (106). Il n'y a pas d'avantage à administrer une deuxième dose de misoprostol par voie vaginale par rapport à la voie orale (110).

- Concernant les doses de prostaglandines nécessaires :
  - avec le géméprost précédé de mifépristone : il n'y a pas d'argument pour préférer une dose de 1 mg de géméprost par voie vaginale à une dose de 0,5 mg en terme d'efficacité (109) ;
  - avec le géméprost seul : des délais de 3 heures ou de 6 heures entre chaque application par voie vaginale de 1 mg de géméprost ne modifient ni les taux de succès ni les délais d'expulsion (107) ;
  - avec le misoprostol seul : des délais de 6 heures ou de 12 heures par voie vaginale ne s'accompagnent pas de modifications significatives de l'efficacité (112).

— *Tolérance*

Les critères de tolérance rapportés dans les études concernent 1) la nécessité de recours à une révision utérine ; 2) les effets secondaires, notamment digestifs ; 3) la douleur au cours de l'interruption de grossesse ; 4) les complications au premier rang desquelles les hémorragies graves (nécessitant une transfusion sanguine) et les ruptures utérines.

➤ Recours à la révision utérine

Au cours des IVG médicales précoces ( $\leq 7$ SA ou  $\leq 49$  jours), l'expulsion ovulaire est le plus souvent complète. Plus l'âge gestationnel avance et plus la possibilité de rétention placentaire après l'expulsion fœtale augmente. Les taux d'expulsions incomplètes et/ou de rétentions placentaires ayant donné lieu à une révision utérine – le plus souvent pratiquée sous anesthésie générale – sont mentionnés dans le *tableau 23*.

Si les différences ne sont pas significatives entre les différents bras au sein de chacune des études randomisées, on peut néanmoins constater des différences très importantes entre études dans la nécessité de recours à la révision utérine. Des différences de pratiques d'un centre à l'autre peuvent entrer pour une large part dans ces différences interétudes. Toutefois, des écarts allant de 5.7 % à plus de 75 % sont observés et peuvent entrer en ligne de compte dans le choix de la méthode.

Ici encore, les taux les plus bas de révisions utérines sont observés pour l'association mifépristone–prostaglandines. Des taux inférieurs à 15 % sont rapportés par El-Refaey (106)) et par Webster (110) pour l'association mifépristone–misoprostol par voie vaginale.

➤ Effets secondaires

Les effets secondaires les plus souvent rapportés dans ces études sont les vomissements. Les principaux effets secondaires et complications sont rapportés dans le *tableau 24*.

**Tableau 24.** Effets secondaires et complications de la méthode médicamenteuse après 12 SA.

Auteur, année (réf.)	Protocole utilisé	Vomissements (%)	p	Douleur nécessitant des morphiniques injectables (%)	p	Hémorragies nécessitant des transfusions (%)	p
<b>El-Refaey, 1995 (106)</b>	Mifépristone 600 mg + misoprostol vaginal	57	NS	57	NS	0	NS
	Mifépristone 600 mg + misoprostol PO	61		61		0	
<b>Webster, 1996 (110)</b>	Mifépristone 200 mg + misoprostol vaginal	60	NS	67.1	NS	3%	NS
	Mifépristone 600 mg + misoprostol vaginal	40		48.6		3%	
<b>Thong, 1996 (109)</b>	Mifépristone 200 mg + géméprost 1 mg vaginal	28	NS	94	NS	0	NS
	Mifépristone 200 mg + géméprost 0,5 mg vaginal	16		82		2%	
<b>Jain, 1999 (112)</b>	Misoprostol vaginal seul / 6 h	9	NS	49	NS	0	NS
	Misoprostol vaginal seul / 12 h	0		49		0	
<b>Armatage, 1996 (107)</b>	Géméprost vaginal seul / 6 h	12	NS	40.8	-	NC	-
	Géméprost vaginal seul / 3 h	18		60.0		NC	
<b>Jain, 1996 (108)</b>	Misoprostol vaginal seul	NC	NS	15.2	NS	0	NS
	Misoprostol vaginal + laminaires	NC		34.3		0	
<b>Nuutila, 1997 (111)</b>	Géméprost vaginal 1 mg / 3 h	46	NS	57	-	NC	-
	Misoprostol 100 µg / 6 h	22		37		NC	
	Misoprostol 200 µg / 12 h	11		31		NC	

N.C. : non communiqué / N.S. :  $p \geq 0,05$  – différence non significative.

➤ Douleur

Un traitement par antalgiques majeurs est utilisé dans une proportion importante de cas dans toutes les études, concernant 15 % à 94 % des cas. Les études ne peuvent cependant pas être comparées les unes aux autres tant la douleur et sa prise en charge peuvent varier pour des raisons culturelles, éthiques ou médicales.

Il n'existe pas de différence dans la nécessité de recours aux antalgiques entre les différentes doses, délais et mode d'administration d'un même produit.

Remarque : aucune étude ne rapporte l'utilisation de l'analgésie péridurale dans cette indication alors que cette méthode est largement répandue en France pour l'interruption médicale de grossesse au-delà du premier trimestre. Si l'on prend en compte dans les essais contrôlés la forte proportion de patientes recevant un antalgique majeur injectable (15 % à 94 % des cas) et la forte proportion de patientes chez lesquelles une anesthésie générale est nécessaire pour une révision utérine (6 % à 75 %), on ne peut que constater l'absence de littérature sur l'analgésie péridurale dans cette indication.

En conclusion, la grande fréquence des douleurs nécessitant une analgésie injectable par opiacés fait poser la question de l'intérêt éventuel d'une analgésie péridurale dans cette situation. Cette question est d'autant plus licite que les révisions utérines chirurgicales, dont la fréquence est non négligeable, pourraient alors être réalisées sous analgésie péridurale.

➤ Troubles digestifs

Les vomissements et la diarrhée sont des symptômes fréquents en cas de traitement par les prostaglandines. Leur fréquence est rapportée dans le *tableau 24*. Toutefois, il faut noter que l'analgésie était réalisée le plus souvent par des morphiniques par voie orale ou injectable et que l'emploi de tels traitements peut être cause des vomissements. Quelques études ont rapporté la fréquence des vomissements avant l'administration d'opiacés.

➤ Complications majeures

Les complications majeures de ces interruptions de grossesse sont les hémorragies graves nécessitant le recours à des transfusions sanguines et les ruptures utérines.

Les complications hémorragiques sont rares et, du fait des effectifs limités dans les études randomisées, leur fréquence ne peut être évaluée de manière fiable. Elle reste cependant faible, concernant 0 ou 1 patiente au maximum par bras de chaque étude (maximum : 3 %). Aucune rupture utérine n'a été rapportée parmi les 7 essais contrôlés cités. Cependant, par protocole, les patientes à haut risque de rupture utérine, du fait d'une cicatrice utérine par exemple, étaient exclues de toutes ces études.

### VI.1.2. Études descriptives

En marge des essais randomisés, les études rétrospectives d'Ashok et al. (113, 114) peuvent avoir un intérêt particulier de par le très grand nombre de cas étudiés suivant un protocole semblant apporter une grande efficacité et une bonne tolérance. Ces auteurs rapportent une expérience portant sur 120 interruptions entre 9 et 13 SA et sur 500 interruptions entre 13 et 21 SA par une association mifépristone-misoprostol identique à celle utilisée dans l'étude randomisée de Webster et al. en 1996 (110).

Le grand nombre de cas étudiés permet :

- une analyse par sous-classes d'âge gestationnel : 79 % des cas étaient entre 13 et 16 SA ;
- une évaluation plus précise de la fréquence de certaines complications rares telles que les transfusions sanguines ou les ruptures utérines.

**Tableau 25.** Méthodologie des études descriptives sur les méthodes médicamenteuses d'interruption de grossesse à des âges gestationnels recouvrant la période 13 – 14 SA.

Auteur, année (réf.)	Type d'étude	Nombre de cas	Âge gestationnel (SA)	Motif	Protocole	Pays
Ashok, 1998 (113)	Descriptive	120	9-13	IVG	Mifépristone 200 mg + misoprostol vag. 800 µg + 400 µg / 3 h	Écosse
Ashok, 1999 (114)	Descriptive	500	13-20	IVG	Mifépristone 200 mg + misoprostol vag. 800 µg + 400 µg / 3 h <i>per os</i>	Écosse

Cette étude (114) montre un taux de succès atteignant 97,3 %. La médiane du délai induction-expulsion était de 6,5 heures, cependant plus courte entre 13 et 16 SA (6,08 heures [IC 95 % 0,75-67,25]) qu'entre 17 et 21 SA (8,67 heures [IC 95 % 2,17-28,17]).

La tolérance de l'interruption médicamenteuse est difficile à apprécier. Vingt-cinq pour cent des patientes n'avaient pas eu d'analgésie, 36 % une analgésie par voie orale et 38 % une analgésie parentérale par opiacés.

Seules 66,4 % des patientes avaient pu être prises en charge dans le cadre d'une hospitalisation de jour.

Le taux de révisions utérines chirurgicales pour rétention placentaire était de 9,4 %, ces interventions étaient réalisées sous anesthésie générale.

Trois patientes (0,6 %) avaient nécessité une transfusion sanguine.

### VI.1.3. Conclusions sur les techniques médicamenteuses

En conclusion, l'interruption médicamenteuse de grossesse est possible à un âge gestationnel de 13-14 SA avec des taux de succès élevés. Cependant, plusieurs points rendent sa réalisation pratique délicate à cet âge gestationnel :

- les délais de réalisation de l'IVG ne sont pas compatibles avec une prise en charge en hôpital de jour ;
- l'utilisation d'antalgiques morphiniques par voie parentérale est nécessaire dans plus d'un tiers des cas ;
- le taux de rétentions placentaires justifiant la réalisation d'une évacuation chirurgicale de l'utérus sous anesthésie générale atteint pratiquement 10 % ;
- la nécessité fréquente d'utilisation d'antalgiques majeurs associée à un taux élevé de gestes chirurgicaux pourrait justifier l'évaluation de l'analgésie péridurale, non étudiée dans cette indication.

## VI.2. Méthodes chirurgicales

Les méthodes chirurgicales sont largement utilisées dans certains pays au-delà du premier trimestre de la grossesse (Pays-Bas, États-Unis,...). Cette expérience est réduite en France ou en Grande-Bretagne où la préférence va aux techniques médicamenteuses dans cette situation.

Les mêmes limitations que pour les méthodes médicamenteuses peuvent être formulées concernant la littérature (pas de concordance exacte de l'âge gestationnel...).

#### VI.2.1. Particularités de la technique chirurgicale à 13 et 14 SA

La technique d'évacuation chirurgicale est différente au-delà de 12 SA par rapport à des âges gestationnels plus précoces. Du fait du volume fœtal, la simple aspiration du contenu utérin n'est pas toujours possible et il peut alors être nécessaire d'avoir recours à des pinces spécifiques. Cette situation justifie l'emploi d'un matériel adapté et un opérateur entraîné.

Cette technique étant utilisée dans certains pays depuis de très nombreuses années, l'évaluation est probablement considérée comme moins nécessaire que pour les méthodes médicamenteuses, plus récentes. De fait, il n'existe pas d'études comparatives ou randomisées concernant les techniques chirurgicales à cet âge gestationnel.

Les seules études randomisées portent sur la préparation du col avant l'intervention.

#### VI.2.2. Préparation du col avant dilatation et évacuation

La dilatation du col qui précède immédiatement l'aspiration endo-utérine dans les techniques chirurgicales est parfois source de complications : traumatisme ou déchirure cervicale, hémorragie, perforation utérine... Plus l'âge gestationnel est avancé et plus la dilatation cervicale devra être importante, augmentant d'autant les risques de complications (voir chapitre V). La préparation du col avant aspiration endo-utérine a pour but de diminuer ces complications.

Les études concernant la préparation du col sont très inhomogènes en ce qui concerne les produits utilisés (méthodes médicamenteuses ou utilisation de dilateurs osmotiques), les critères de jugement de l'efficacité et de la tolérance et surtout les âges gestationnels auxquels ces méthodes ont été mises en œuvre.

##### — *Dilateurs osmotiques*

Les dilateurs osmotiques ont été comparés par certains auteurs à des patientes contrôles sans préparation du col (34, 35) et par d'autres auteurs à une préparation médicamenteuse du col (34).

Ces études concernaient des patientes entre 8 et 14 SA (34) et 8 et 13 SA (35). Ces âges gestationnels incluant la période avant 12 SA, les résultats sont présentés au paragraphe III.2.2. Il n'y a pas d'étude explorant spécifiquement la période de 13 et 14 SA.

Les bénéfices démontrés sont les mêmes qu'à des âges gestationnels plus précoces : augmentation de la dilatation cervicale de base, facilitation de la dilatation mécanique du col et réduction des saignements peropératoires.

##### — *Dilateurs osmotiques synthétiques versus laminaires végétales*

Une étude réalisée aux États-Unis a exploré la préparation du col à des âges gestationnels plus avancés, la technique de dilatation-évacuation étant utilisée dans ce pays jusqu'à des âges gestationnels tardifs. Hern (115) a comparé l'utilisation de *laminaria japonicum* versus Dilapan® chez 1 247 patientes entre 13 et 25 SA. Deux cent quarante-six patientes ont été exclues de l'analyse finale du fait de la nécessité d'applications répétées.

L'efficacité des laminaires naturelles semble supérieure à celle de Dilapan® avec une moindre fréquence de dilatations jugées insuffisantes (par la taille de la première bougie de dilatation rencontrant une résistance) ou nulles. Les laminaires naturelles ont en outre une

moindre fréquence de fracture ou de rétention du matériel (14 cas pour les lamineaires et 33 pour Dilapan<sup>®</sup>).

En revanche, le nombre de complications graves est plus important avec les lamineaires naturelles dans cette étude : 3 embolies amniotiques avec CIVD et transfusion contre aucune pour le Dilapan<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ). On note toutefois une embolie amniotique supplémentaire avec CIVD dans chaque groupe mais sans transfusion. La prise en compte de ces cas rendrait la différence globale non significative. Il n'est pas précisé si ces complications gravissimes ne sont survenues que dans les situations d'âge gestationnel avancé (l'âge gestationnel atteignait 25 SA dans cette série). Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être extrapolés à la période 13-14 SA.

**Tableau 26.** Lamineaires *versus* Dilapan<sup>®</sup> dans la préparation du col avant IVG chirurgicale au-delà de 12 SA d'après Hern, 1994 (115).

Mode de préparation	Hémorragie (n)	p	Infection (n)	p	Dilatation insuffisante ou rétention du dilatateur (n)	p	Embolie amniotique avec CIVD nécessitant une transfusion (n)	p
<b>lamineaires (n = 496)</b>	3		4		14		3	
<b>Dilapan<sup>®</sup> (n = 505)</b>	4	NS	2	NS	33	< 0,05	0	< 0,05

N.S. : différence statistiquement non significative ( $p \geq 0,05$ ) ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

#### — Préparation médicamenteuse du col avant aspiration

Deux études concernant la préparation médicamenteuse comprennent des patientes à des âges gestationnels atteignant 13 SA.

Une étude ancienne concerne la préparation cervicale par de la PGE2 naturelle entre 8 et 13 SA (15). Elle met en évidence une augmentation de la dilatation cervicale de base et une diminution des saignements peropératoires. L'effet est dose-dépendant mais l'application de doses élevées s'accompagne d'effets secondaires, notamment digestifs, plus fréquents.

Une autre étude a évalué l'efficacité de la mifépristone par rapport à un placebo à des âges gestationnels de 10 à 13 SA. La mifépristone permettait une dilatation cervicale de base supérieure au placebo ainsi qu'une dilatation cervicale plus facile et des saignements peropératoires diminués. Ces effets bénéfiques ne s'accompagnaient d'aucune augmentation significative des effets indésirables (17).

Les données de ces études sont résumées au paragraphe III.2.1.

#### — Préparation médicamenteuse du col avant aspiration

En conclusion, comme à des âges gestationnels inférieurs, la préparation cervicale peut bénéficier de techniques osmotiques ou médicamenteuses à 13 et 14 SA. Les deux

techniques permettent d'augmenter la dilatation cervicale de base et de diminuer les pertes sanguines peropératoires.

Le misoprostol, largement étudié jusqu'à 12 SA, n'a pas été évalué à des âges gestationnels plus avancés.

Parmi les traitements évalués à cet âge gestationnel, la mifépristone semble représenter le meilleur compromis efficacité/effets secondaires.

### **VI.3. Conclusions sur la période 13-14 SA**

Les données de la littérature montrent que les techniques médicales et chirurgicales sont utilisables pour la période 13 et 14 SA.

Les techniques médicales sont efficaces, cependant certains points limitent clairement leur utilisation en pratique :

- les délais de réalisation de l'IVG ne sont pas compatibles avec une prise en charge en hôpital de jour dans une forte proportion de cas ;
- les phénomènes douloureux sont intenses ;
- les taux de rétentions placentaires justifiant la réalisation d'une évacuation chirurgicale de l'utérus sous anesthésie générale sont de 5 à 25 % ;
- cette technique mériterait donc d'être envisagée sous anesthésie péridurale du fait des deux points précédents.

Si une telle méthode était décidée, sa mise en œuvre nécessiterait de prévoir une hospitalisation conventionnelle, la disponibilité à tout moment d'une analgésie péridurale et d'envisager la réalisation d'une révision utérine soit systématique, soit décidée d'après une vérification systématique de la vacuité utérine par échographie.

Les techniques chirurgicales sont efficaces et rapides. Leur utilisation s'accompagne d'une augmentation modérée des complications immédiates au-delà de 12 SA par rapport à des âges gestationnels plus précoces. Il n'y a pas d'argument pour suspecter des conséquences à long terme de l'interruption tardive de grossesse. Les techniques chirurgicales nécessitent un opérateur expérimenté comme en témoigne la diminution des complications immédiates en fonction de l'expérience de l'opérateur.

Compte tenu des points précédents, la technique chirurgicale d'interruption de grossesse semble mieux adaptée que les méthodes médicamenteuses pour l'IVG à 13 et 14 SA.

## **VII. ANALGESIE ET ANESTHESIE AU COURS DE L'IVG**

La douleur liée à l'interruption de grossesse a été étudiée dans la littérature, en revanche l'efficacité des traitements proposés est nettement moins évaluée. Les recommandations proposées reposent souvent sur des données anciennes non réactualisées et non confrontées aux dispositions légales relatives à la pratique de l'anesthésie dans notre pays.

### **VII.1. Douleur liée à l'acte**

#### **VII.1.1. Douleur avant l'IVG chirurgicale – Douleur au cours de l'IVG médicamenteuse**

L'administration d'une prostaglandine (misoprostol) engendre des phénomènes douloureux.

Urquhart et al. (59) notent la douleur exprimée verbalement et subjectivement par 975 patientes. Après administration de mifépristone, 54,2 % des patientes signalent une douleur, faible ou modérée dans 95,4 % des cas et sévère dans 4,6 % des cas. Après l'administration de prostaglandines, la douleur est maximale à la 2<sup>e</sup> heure ; 56 % des patientes signalent alors une douleur modérée ou sévère ; à la 4<sup>e</sup> heure seulement 31,2 % des patientes se plaignent. Après la prise de prostaglandines, des morphiniques sont administrés à 28,5 % des patientes dans les 4 heures qui suivent, 29,6 % des patientes reçoivent des antalgiques banals et 41,9 % des patientes ne reçoivent pas d'analgésie. L'efficacité des antalgiques n'est pas évaluée ; des morphiniques sont administrés à 38,1 % des nullipares et à 13,3 % des multipares, 55,9 % des patientes avec dysménorrhée reçoivent des morphiniques contre 23,2 % des patientes sans dysménorrhée.

Ashok et al. (62) rapportent la douleur lors de l'utilisation du misoprostol en vue d'une interruption médicale de grossesse avant le 63<sup>e</sup> jour, dans une série consécutive de 2 000 cas. Les auteurs recueillent la consommation d'antalgiques chez 1 055 patientes, 42 % ne prennent pas d'antalgiques, 46,2 % utilisent des antalgiques par voie orale (paracétamol 500 mg et codéine 10 mg) et 11,9 % nécessitent l'administration de morphine (10 mg) intramusculaire. Dans cette étude l'intensité de la douleur n'est pas évaluée, ni l'efficacité des analgésiques administrés.

Dans une série portant sur 500 interruptions de grossesse entre 13 et 21 SA réalisées à l'aide d'une association de mifépristone et de misoprostol, Ashok et Templeton (114) notent que dans une série de 178 patientes chez qui l'item douleur a été recueilli, 25,8 % des patientes ne demandent pas d'analgésiques, 36 % utilisent des analgésiques par voie orale et 38,2 % des patientes nécessitent l'administration de morphine intramusculaire aux mêmes posologies que précédemment. Là encore, ni l'intensité de la douleur ni l'efficacité des antalgiques ne sont évaluées.

Hall et al. (116), dans une étude prospective randomisée, comparent l'intensité douloureuse avant et après interruption chirurgicale de grossesse sous anesthésie générale chez des patientes recevant ou non une prostaglandine (géméprost) pour préparation cervicale. L'administration de prostaglandine augmente significativement la douleur avant l'IVG chirurgicale : la douleur passe de 0 à 1,5 sur l'échelle visuelle analogique (EVA) ( $P < 0,001$ ), l'implication clinique, compte tenu de la faible intensité douloureuse, n'est pas évidente.

#### VII.1.2. Douleur pendant l'aspiration sous anesthésie locale (AL)

Les techniques d'AL décrites sont le bloc paracervical ou l'infiltration du col utérin et du segment inférieur par un anesthésique local.

Smith et al. (117) évaluent la douleur de l'IVG par aspiration dans une série continue de 2 299 patientes. La majorité des patientes (97 %) expriment une douleur : pour 49 % elle est moins intense que prévue, pour 25 % plus intense et pour 26 % identique à ce qu'elle était prévue. L'intensité de la douleur, évaluée par une échelle verbale à 5 points, est nulle pour 3 % des patientes, faible pour 17 %, modérée pour 46 %, sévère pour 32 % et très sévère pour 2 %. La douleur est jugée plus sévère qu'une douleur de règles ou une céphalée, mais moins sévère qu'une douleur dentaire ou la douleur du travail. Les patientes

les plus jeunes expriment les douleurs les plus intenses. L'âge gestationnel joue un rôle, la douleur étant plus intense avant 8 SA ou après 12 SA. Par ailleurs la douleur est plus intense avec l'utilisation des canules les plus fines ou les plus grosses ; la peur de l'intervention intervient dans la douleur. En revanche la prise de diazépam ne diminue pas les scores douloureux.

Bélangier et al. (118) ont étudié l'intensité douloureuse de l'aspiration sous bloc paracervical chez 109 patientes consécutives. La douleur est évaluée par le questionnaire de McGill, l'échelle verbale et l'échelle visuelle analogique. La majorité des patientes (97 %) expriment une douleur pendant l'acte, celle-ci est en moyenne modérée et décline dans les 30 minutes ; 39 % des patientes ont une douleur faible, 23 % une douleur modérée et 38 % une douleur sévère et très sévère. Les analyses uni et multivariées font apparaître comme facteurs de risque de douleur : un état dépressif avant l'IVG, une anxiété significative, le jeune âge, l'existence d'une dysménorrhée et un utérus rétroversé. Les auteurs insistent sur la recherche de ces facteurs de risque au cours de la consultation avant IVG, et suggèrent qu'il faut savoir proposer à ces patientes, en plus d'une anesthésie locale, des analgésiques systémiques voire une anesthésie générale.

Wiebe (119) compare chez 167 patientes, de façon prospective randomisée, l'efficacité de 2 anesthésiques locaux, et de façon rétrospective celle de 2 techniques d'anesthésie locale en évaluant la douleur après la dilatation du col et après l'aspiration par une échelle visuelle analogique. L'utilisation de lidocaïne tamponnée à l'aide d'une solution de bicarbonate diminue significativement les scores de douleur au moment de la dilatation du col comparée à la lidocaïne non tamponnée ( $4,4 \pm 0,3$  vs  $5,2 \pm 0,3$ ,  $P = 0,036$ ) ; la différence étant inférieure à 1 point sur l'échelle visuelle analogique est probablement peu intéressante sur le plan clinique, de plus les scores de douleur de l'aspiration sont équivalents ( $5,8 \pm 0,3$  vs  $6,2 \pm 0,3$ , NS). L'auteur compare ensuite l'efficacité de l'injection intracervicale de lidocaïne à l'injection plus profonde du même produit dans le muscle utérin ( $n = 183$ ), l'injection profonde diminue significativement le score de douleur de la dilatation du col ( $2,8 \pm 0,3$  vs  $5,2 \pm 0,3$ ,  $P = 0,0001$ ) ainsi que la douleur de l'aspiration ( $5,2 \pm 0,3$  vs  $6,2 \pm 0,3$ ,  $P = 0,018$ ) mais probablement de façon moins intéressante cliniquement.

Wiebe et Rawling (120) étudient de façon prospective randomisée la douleur de l'aspiration (après anesthésie locale réalisée dans les mêmes conditions que précédemment) après administration de 600 mg d'ibuprofène par voie rectale *versus* placebo chez 193 patientes. Dans le groupe ibuprofène, les scores de douleur sont significativement abaissés ( $5,07 \pm 2,75$  vs  $5,85 \pm 2,50$ ,  $P = 0,041$ ) ; compte tenu du faible écart, il est probable que l'implication clinique est faible, ceci tient peut-être au fait que le médicament est administré juste avant l'intervention alors que le délai d'action par cette voie est de l'ordre de 45 à 60 minutes. Parmi les mêmes patientes, sans randomisation, la douleur est évaluée en fonction du délai d'attente après la réalisation de l'anesthésie locale ; les scores de douleur sont équivalents que le délai d'attente soit de 0 minute ( $4,58 \pm 2,20$ ), de 3 minutes ( $3,85 \pm 2,24$ ) ou de 10-20 minutes ( $4,26 \pm 2,74$ ).

Dans une étude randomisée en double aveugle (121), il a été montré que l'anesthésie cervicale, en comparant l'administration de lidocaïne ou de sérum physiologique, engendre une douleur. Les scores de douleur sont équivalents au moment de la dilatation du col

( $36,3 \pm 28,7$  pour la lidocaïne *versus*  $40 \pm 27,2$  pour le sérum physiologique) et immédiatement après l'aspiration ( $59,4 \pm 31,6$  *vs*  $60,6 \pm 27,7$  respectivement). Les patientes reçoivent un morphinique intraveineux avant l'acte si elles le souhaitent (fentanyl 50 µg) dans une proportion équivalente dans les 2 groupes, 34 % dans le groupe lidocaïne et 36 % dans le groupe sérum physiologique. Cette étude est entachée d'un gros biais méthodologique puisque 62 % des patientes recrutées refusent la randomisation, l'étude n'ayant lieu que chez 53 patientes. De plus les écarts-types sont très importants et les valeurs extrêmes ne sont pas indiquées, il est donc probable que certaines patientes ont une douleur peu intense et d'autres une douleur très intense, la proportion des deux extrêmes n'est pas connue. Toutefois cette étude suggère comme celle de Wiebe et Rawling (120) que l'effet de distension du col joue un rôle important dans la genèse de l'analgésie et permet de s'interroger sur l'efficacité de l'anesthésie locale.

Dans une étude non randomisée (122) comparant les scores de douleur des patientes traitées dans des établissements où est pratiquée une sédation intraveineuse et dans d'autres établissements où est pratiquée une sédation orale, les auteurs montrent que la sédation intraveineuse diminue significativement le score de douleur comparée à une administration orale d'analgésique ( $P = 0,001$ ). Toutefois la différence entre les scores de douleur n'est que de 1 point / 10 ; les auteurs mettent en doute l'intérêt clinique.

### VII.1.3. Douleur postopératoire

La douleur est significativement moins intense après aspiration qu'après IVG médicamenteuse (123). Henshaw et al. (87) dans une étude randomisée mettent en évidence, chez 193 patientes, des scores de douleur significativement plus importants à la sortie de l'établissement après IVG médicamenteuse qu'après IVG par aspiration ( $22,9 \pm 14,4$  *vs*  $15,6 \pm 11,1$  mm,  $P = 0,001$ ) ; ceci a aussi été mis en évidence après anesthésie générale lors de l'aspiration (116).

L'administration d'ibuprofène intrarectal diminue significativement la douleur post-opératoire ( $2,81 \pm 2,42$  *vs*  $3,74 \pm 2,47$ ,  $P = 0,009$ ) (120).

Dans une étude randomisée portant sur 140 patientes, Hein et al. (124) montrent que le paracétamol intrarectal, administré au réveil, est inefficace pour diminuer la douleur post-opératoire après aspiration sous anesthésie générale. Si les scores de douleur (échelle visuelle analogique) sont équivalents à 60 minutes ( $1,6 \pm 1,9$  pour le paracétamol *vs*  $1,2 \pm 1,4$  pour le placebo) et au moment de la sortie ( $0,8 \pm 1,3$  *vs*  $0,7 \pm 1,1$ ), ils sont significativement diminués dans le groupe placebo à la 30<sup>e</sup> minute ( $2,1 \pm 1,9$  *vs*  $1,4 \pm 1,7$ ,  $P < 0,05$ ). Les scores recueillis aux différents temps sont très bas, à la limite de la nécessité d'un traitement. On peut donc conclure que le paracétamol ne diminue pas une douleur quasi inexistante dans cette étude.

## VII.2. Anesthésie générale

En France l'anesthésie générale (AG), locorégionale ou la sédation profonde, réalisée par un médecin anesthésiste-réanimateur, est soumise à des dispositions légales (125) qui obligent, pour les actes programmés, à une consultation préanesthésique plusieurs jours avant la réalisation de l'acte, à une visite préopératoire effectuée dans les heures qui précèdent l'acte, à une surveillance peropératoire continue et à un monitoring comportant

un enregistrement continu du rythme cardiaque, un enregistrement de la pression artérielle par appareil automatique et une surveillance de la teneur du sang en oxygène par une oxymétrie de pouls. Le réveil s'effectue dans une salle de surveillance postinterventionnelle où le patient est surveillé par du personnel spécifique (IDE ou IADE). Les IVG, étant des actes programmés, ne dérogent pas à ces dispositions légales lorsqu'elles sont pratiquées sous anesthésie générale ou sédation profonde.

Les produits proposés à ce jour, que l'on fasse appel aux anesthésiques intraveineux type propofol, ou aux anesthésiques halogénés, permettent de réaliser ce type de chirurgie sur le mode ambulatoire.

Les halogénés diminuant le tonus utérin, le risque de saignement relatif à leur utilisation a été étudié.

Hall et al. (126) dans une étude prospective randomisée portant sur 44 patientes subissant une IVG chirurgicale entre 9 et 12 SA montrent que l'utilisation de l'isoflurane (1 %) augmente significativement le saignement. Cela dit, les pertes sanguines, calculées après mesure du contenu en fer par spectroscopie, sont de  $40,4 \pm 26,1$  ml dans le groupe isoflurane *versus*  $18,8 \pm 11,8$  ml dans le groupe propofol ( $P = 0,0011$ ), pour une durée d'intervention moyenne de 4 minutes, et sont sans implication clinique.

L'utilisation du propofol diminue le risque hémorragique comparé au sévoflurane (8 % pour l'induction, puis 2-3 % pour l'entretien). Dans une étude prospective randomisée Nathan et al. (127) comparent la qualité de l'induction de l'anesthésie et du réveil, ainsi que les pertes sanguines, chez 50 patientes. Si la qualité de l'anesthésie et du réveil est équivalente dans les 2 groupes, le volume de l'aspiration est significativement augmenté dans le groupe sévoflurane ( $293 \pm 66$  g, extrêmes 110-800 g *vs*  $108 \pm 8$  g, extrêmes 60-160 g,  $P = 0,004$ ). Aucune patiente ne nécessite de transfusion. Les auteurs concluent que l'utilisation de sévoflurane comme seul agent anesthésique ne peut être recommandée. Les halogénés employés à faible concentration n'augmentent pas de façon cliniquement importante le volume de l'hémorragie.

Pour réduire les pertes sanguines il a été montré, dans une étude prospective randomisée contre placebo (128), que l'ocytocine réduisait le saignement après IVG sous anesthésie générale sans halogéné passant de 24,5 ml dans le groupe placebo à 17,6 ml dans le groupe ocytocine ( $P = 0,02$ ).

### **VII.3. Anesthésie locorégionale**

L'analgésie péridurale (APD) a été proposée comme technique d'analgésie lors des interruptions médicales de grossesse du 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> trimestre, lorsque le travail était induit par des prostaglandines. Dans les quelques études traitant du sujet il n'est pas fait état de la période spécifique 12-14 SA.

Grünstein et al. (129) comparent de façon ni prospective ni randomisée la durée de la procédure abortive, avec et sans analgésie péridurale, chez 30 patientes présentant un avortement spontané (13-22 SA) et chez 9 patientes prévues pour une interruption médicale de grossesse (19-22 SA). Il n'est pas spécifié à qui sont appariées les patientes étudiées. La durée du travail est significativement diminuée dans les groupes APD :  $56,0 \pm$

15,2 *versus* 158,4 ± 55,2 minutes dans les groupes avortement spontané, et 115,6 ± 18,7 *versus* 195,4 minutes dans les groupes interruption médicale de grossesse. Dans les groupes APD, le soulagement de la douleur est rapporté comme satisfaisant dans tous les cas.

Magora et al. (130) rapportent l'utilisation de 2 mg de morphine par voie péridurale pour soulager la douleur lors des avortements du 2<sup>e</sup> trimestre chez 16 patientes (18-23 SA). L'analgésie est efficace dans seulement 63 % des cas. La morphine seule n'est donc pas à recommander dans cette indication précise.

Hoffer et al. (131) évaluent, de façon rétrospective, leur protocole d'interruption thérapeutique de grossesse comprenant le recours à l'APD chez 83 patientes. Le cathéter péridural est installé avant le retrait des laminaires, la rupture artificielle des membranes et l'administration orale de misoprostol. L'injection d'anesthésique local par le cathéter péridural n'est effectuée que lors de l'apparition de contractions utérines ressenties. L'APD est pratiquée chez 95,2 % des patientes (79 / 83), l'APD n'est pas effectuée 3 fois en raison de contre-indication à sa réalisation et 1 fois à cause du refus de la patiente. Le délai moyen d'expulsion est de 3 heures 35 ; il est mentionné une excellente analgésie et aucune complication n'est attribuée à l'APD.

Dailland et al. (132) rapportent, de façon rétrospective, les performances d'une APD mise en place avant la prise de misoprostol lors des interruptions médicales de grossesse (IMG) chez 127 patientes (25,2 ± 5,6 SA). L'APD fait appel à un mélange de bupivacaïne 0.125 % et de sufentanil 0,5 µg.ml<sup>-1</sup>. L'EVA moyenne au cours du travail est de 13,5 ± 4,5 mm (0 – 45 mm), la durée de l'IMG est de 324 ± 144 minutes (124 – 620 minutes) ; l'analgésie est jugée excellente par 98 % des patientes et bonne par les 2 % restants.

Par analogie, à cause de la douleur induite par le déclenchement médicamenteux de l'IVG, il semble raisonnable de proposer une APD, lorsque la méthode médicamenteuse seule est employée pour l'IVG au-delà de 12 SA.

#### **VII.4. Comparaison des complications des différentes techniques d'anesthésie**

Les différentes recommandations proposent en premier lieu l'anesthésie locale en raison de la plus faible incidence des complications. Toutefois les données concernant en particulier la mortalité sous anesthésie générale sont anciennes, avant l'avènement de la surveillance précédemment décrite, et émanent de pays où l'évaluation préopératoire par une consultation d'anesthésie n'est pas la règle, et les données concernant les complications chirurgicales datent d'une période où la dilatation « médicamenteuse » du col n'existait pas. Les données sont contradictoires.

En 1979, Grimes et al. (133) étudiaient les complications sévères survenant chez 54 155 patientes subissant une IVG jusqu'à 12 semaines de grossesse, 17 725 avaient lieu sous anesthésie générale (AG) et 36 430 sous anesthésie locale (AL) avec ou sans sédation intraveineuse. Les complications étaient définies comme suit : arrêt cardiaque, convulsions, choc septique, hémorragie nécessitant transfusion, hypernatrémie, blessures de la vessie, de l'urètre ou du tractus digestif, embolie pulmonaire, phlébite, éviscération après laparotomie. Le risque relatif de complication sévère est équivalent dans les 2 groupes ; le taux de complications sévères était de 0,30 % lors des AL et 0,35 % sous AG. Toutefois des différences significatives existent pour des complications spécifiques. L'AG augmente significativement le risque d'hémorragie utérine (RR : 1,7), de perforation utérine (RR : 2,2), d'hémorragie intra-abdominale (RR : 8,2) et de blessure cervicale (RR :

2,9), avec comme conséquence une augmentation significative du risque de traitements agressifs tels que transfusion (RR : 5), suture cervicale (RR : 3,3) et laparotomie (RR : 4,3). En revanche, l'AL augmente de façon significative le risque d'hyperthermie pendant plus de 24 heures (RR : 2) ou plus de 3 jours (RR : 2,5) et de façon non significative le risque de rétention utérine. Un décès, non détaillé, survient dans le groupe AG, aucun décès n'est constaté dans le groupe AL. Les auteurs soulignent que la plus grande douceur nécessaire à la réalisation des IVG sous AL protège de certaines complications chirurgicales et concluent que les 2 techniques sont sûres et que leurs complications respectives doivent être connues des opérateurs et des patientes.

Peterson et al. (134) ont publié en 1981 le risque de mortalité au cours de l'IVG < 14 SA en fonction de la technique anesthésique. L'étude porte sur le nombre estimé d'IVG entre 1972 et 1977 aux États-Unis. Le taux estimé de décès dus à l'anesthésie est de 0,29/100 000 IVG, alors que le taux estimé de décès d'autres causes est de 0,60/100 000 IVG. Le taux de décès estimés liés à l'AL est de 0,15/100 000 IVG et de 0,58/100 000 IVG lors des AG. La proportion est peu modifiée après ajustement sur l'âge gestationnel ou les pathologies préexistantes. Les causes des décès liés à l'AG sont le surdosage en produits anesthésiques et l'hypoventilation. Il n'est pas fait mention, dans cette étude, des modes de surveillance des AG.

Atrash et al., en 1988 (135), analysent l'évolution de la mortalité liée à l'AG au cours des IVG aux États-Unis entre 1972 et 1985. Le nombre absolu de décès liés à l'AG n'augmente pas, mais la proportion de décès liés à l'AG augmente significativement, passant de 7,7 % en 1972-75 à 16,4 % en 1976-79 et à 29,4 % en 1980-85. La seule cause retrouvée est une ventilation inadéquate responsable d'une hypoxie, et 9 fois sur 24 le décès survient pendant la période de réveil, ce qui indique une surveillance insuffisante. Les auteurs concluent que la généralisation de la surveillance des patientes par oxymétrie de pouls en per et post-opératoire pourrait diminuer ce genre de problème.

Les rapports anglais sur la mortalité maternelle (136-139) font état de 9 décès après interruption de grossesse, 8 sont liés à des complications chirurgicales, 1 est associé à une anesthésie générale chez une patiente asthmatique. Dans ce dernier cas c'est l'organisation de la structure qui est mise en cause.

De Jonge et al. (140), dans une étude prospective randomisée portant sur 141 patientes, comparent l'efficacité et la sécurité d'un curetage réalisé, pour avortement incomplet de moins de 14 semaines de grossesse, soit sous sédation en salle de consultation, soit sous AG en salle d'opération. Il n'y a aucune complication postopératoire parmi les 141 patientes, toutefois le délai entre l'entrée de la patiente et l'intervention est plus court pour la procédure la plus simple (7 heures 15 vs 12 heures 38,  $P < 0,0003$ ) et l'incidence des transfusions (13/73 vs 24/68,  $P < 0,03$ ) ainsi que leur volume (37 unités/73 vs 65 unités/68,  $P < 0,03$ ) sont significativement moins importants dans le groupe sédation. La douleur est évaluée par une échelle verbale à 5 niveaux ; les auteurs observent une absence de douleur ou une douleur faible chez 90,4 % des patientes du groupe sédation et chez 100 % des patientes du groupe AG ( $P < 0,04$ ). De plus le coût est moins important dans le groupe sédation. Des remarques peuvent être faites : le protocole de sédation utilisé ne permettrait pas, en France, son utilisation en dehors d'un bloc opératoire et de la surveillance habituelle de toute anesthésie (midazolam 15 mg), rendant inexportable une partie des

conclusions ; les auteurs attribuent l'importance accrue du saignement lors de l'AG à l'utilisation d'un halogéné (halothane 1 %) alors que la concentration utilisée est réputée sûre, en revanche le délai (1 heure 05 à 70 heures 15) entre l'entrée des patientes et l'évacuation joue probablement un rôle dans la genèse du saignement.

Dans l'étude de Slade et al. (104), parmi les femmes ayant déjà eu une IVG chirurgicale, 77 % opteraient pour une anesthésie générale en cas de nécessité d'une nouvelle IVG. 47 % de femmes ayant eu une IVG médicamenteuse opteraient, en cas de nécessité d'une nouvelle IVG, pour une IVG chirurgicale parce qu'elles pensent pour 25 % d'entre elles que l'IVG chirurgicale serait moins douloureuse.

En France, on sait que l'anesthésie générale était utilisée en 1993 pour 52 % des IVG réalisées dans le secteur public et pour 85 % des IVG effectuées dans les établissements privés (1). Le nombre de décès au cours des IVG n'est pas mentionné. Dans l'analyse des morts maternelles entre 1996 et 1998 (Inserm U 149, données non publiées), 2 décès consécutifs à une IVG ont été enregistrés : la première patiente avait eu une tentative d'IVG dans un pays africain et a été transférée en France avec une septicémie ; pour l'autre patiente il s'agissait d'un auto-avortement qui a aussi entraîné un état septique fatal.

#### **En conclusion**

- L'IVG médicamenteuse est source de douleur, les techniques proposées pour la calmer n'ont pas été évaluées.
- L'IVG sous anesthésie locale est source de douleur chez 97 % des patientes, celle-ci est jugée modérée et elle est bien tolérée par environ 60 % des patientes.
- Les facteurs de risque de survenue d'une douleur intense sont le jeune âge, la peur de l'acte, l'existence d'un utérus rétroversé, des antécédents de dysménorrhée, les âges extrêmes de grossesse et les plus petites ou les plus importantes dilatations du col. Il faut pouvoir offrir à ces patientes des antalgiques efficaces, voire une anesthésie générale.
- L'administration de benzodiazépines est inefficace sur la douleur.
- L'administration d'AINS diminue les scores de douleur per et postopératoire de façon significative.
- Les données concernant les complications anesthésiques sont mal évaluées et mériteraient d'être réactualisées, en particulier celles concernant l'anesthésie générale.
- Concernant les modalités d'anesthésie pour l'acte les patientes doivent pouvoir avoir le choix de la technique anesthésique après information.

## VIII. SYNTHÈSE

Les données répertoriées dans les chapitres ci-dessus permettent de proposer les éléments de synthèse suivants en fonction de l'âge gestationnel.

Âge gestationnel	Techniques chirurgicales	Méthodes médicamenteuses
<b>≤ 7 SA (49 jours)</b>	utilisable anesthésie locale ou générale risque d'échec si non contrôle du produit d'aspiration	utilisable (période de choix pour cette méthode) miféprisone + misoprostol possible à domicile analgésie par antalgiques simples
<b>8-9 SA (50-63 jours)</b>	recommandée préparation médicamenteuse du col recommandée chez la nullipare anesthésie locale ou générale	utilisable mais plus douloureuse (analgésie par morphiniques parfois nécessaire) en hospitalisation
<b>10-12 SA (64-84 jours)</b>	recommandée anesthésie locale ou générale préparation du col recommandée	possible mais délais incompatibles avec hospitalisation de jour analgésie par morphiniques avec résultats insatisfaisants
<b>13-14 SA (85-98 jours)</b>	recommandée préparation du col nécessaire réalisation au bloc opératoire anesthésie générale plutôt que locale opérateur entraîné	possible mais délais incompatibles avec hospitalisation de jour analgésie péridurale souhaitable révision utérine fréquente équipe expérimentée

## REFERENCES

---

1. Nisand I. L'IVG en France. Propositions pour diminuer les difficultés que rencontrent les femmes. Paris: ministère de l'Emploi et de la Solidarité; 1999.
2. Loi n° 75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse. Journal officiel; 18 janvier 1975:1-6.
3. Blayo C. Le point sur l'avortement en France. Population Sociétés 1997;325:1-4.
4. Kaminski M, Crost M. Les interruptions volontaires de grossesse : des caractéristiques stables. Solidarité Santé Études Statistiques 1997;2:85-95.
5. Le Corre M, Thomson E. Les IVG en 1998. Études Résultats 2000;69:1-4.
6. Blayo C. L'évolution du recours à l'avortement en France depuis 1976. Population 1995;3:779-810.
7. World Health Organization. Medical methods for termination of pregnancy. Report of a WHO Scientific Group. Geneva: WHO; 1997.
8. Kaunitz AM, Rovira EZ, Grimes DA, Schultz KF. Abortions that fail. Obstet Gynecol 1985;66:533-7.
9. Thonneau P, Poirel H, Fougereyrollas B, Maria B, Meyer L, Goepp A, et al. A comparative analysis of fall in haemoglobin following abortions conducted by mifepristone (600 mg) and vacuum aspiration. Hum Reprod 1995;10:1512-5
10. Elul B, Ellertson C, Winikoff B, Coyaji K. Side effects of mifepristone-misoprostol abortion versus surgical abortion. Data from a trial in China, Cuba, and India. Contraception 1999;59:107-14
11. WHO Task Force on Prostaglandins for Fertility Regulation N. Vaginal administration of 15-methyl-PGF<sub>2</sub> a methyl ester for preoperative cervical dilatation. Contraception 1981;23:251-9
12. Royal College of General Practitioners, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Induced abortion operations and their early sequelae. J R Coll Gen Pract 1985;35:175-80
13. Heisterberg L, Kringelbach M. Early complications after induced first trimester abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66:201-4
14. Schulz KF, Grimes DA, Cates W. Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. Lancet 1983;1:1182-5
15. MacKenzie IZ, Fry A. Prostaglandin E2 pessaries to facilitate first-trimester aspiration termination. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:1033-7
16. Kajanoja P, Mandelin M, Mäkilä UM, Ylikorkala O, Felding C, Somell C, et al. A gemeprost vaginal suppository for cervical priming prior to termination of first trimester pregnancy. Contraception 1984;29:251-61
17. Urquhart DR, Templeton AA. Mifepristone (RU 486) for cervical priming prior to surgically induced abortion in the late first trimester. Contraception 1990;42:191-9
18. Osmers R, Rath W, Conrad A, Kuhn W. A randomized double blind study of a new ready-for use prostaglandin gel (Org 2436) for cervical ripening prior to first trimester pregnancy termination. Zentralbl Gynakol 1990;112:545-54
19. Ngai SW, Tang OS, Lao T, Ho PC, Ma HK. Oral misoprostol versus placebo for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. Hum Reprod 1995;10:1220-2
20. Henshaw RC, Templeton AA. Pre-operative cervical preparation before first trimester vacuum aspiration: a randomized controlled comparison between gemeprost and mifepristone (RU 486). Br J Obstet Gynaecol 1991;98:1025-30
21. Ngai SW, Yeung KC, Lao T, Ho PC. Oral misoprostol versus mifepristone for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester nulliparous pregnancy: a double blind prospective randomised study. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:1120-3
22. Henry AM, Haukkamaa M. Comparison of vaginal misoprostol and gemeprost as pre-treatment in first trimester pregnancy interruption. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:540-3

23. Schaub B, Fuhrer P, Sainte-Rose D. Étude randomisée sulprostone versus misoprostol dans la préparation cervicale avant IVG chez la nullipare. *J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris)* 1995;24:505-10
24. Sparrow MJ, Tait JD, Stone PR. Vaginal dinoprostone versus oral misoprostol for predilatation of the cervix in first trimester surgical abortion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:64-8
25. Ngai SW, Yeung KC, Lao T, Ho PC. Oral misoprostol versus vaginal gemeprost for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in women in the sixth to twelfth week of gestation. *Contraception* 1995;51:347-50
26. Thomson AJ, Lunan CB, Ledingham M, Howat RC, Cameron IT, Greer IA, et al. Randomised trial of nitric oxide donor versus prostaglandin for cervical ripening before first-trimester termination of pregnancy. *Lancet* 1998;352:1093-6.
27. Fong YF, Singh K, Prasad RN. A comparative study using two dose regimens (200 µg or 400 µg) of vaginal misoprostol for pre-operative cervical dilatation in first trimester nulliparae. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:413-7
28. Singh K, Fong YF, Prasad RNV, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstet Gynecol* 1998;92:795-8
29. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming: is there an optimal evacuation time interval? *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:266-9
30. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Evacuation interval after vaginal misoprostol for preabortion cervical priming: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:431-4
31. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for pre-operative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999;14:2139-42
32. Lawrie A, Penney G, Templeton A. A randomised comparison of oral and vaginal misoprostol for cervical priming before suction termination of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1117-9
33. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SW. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:735-8
34. Welch CC, MacPherson M, Johnson IR, Nicolaides K, Filshie GM. Preoperative dilatation of the first-trimester cervix. A comparison between Lamichel and 16,16-dimethyl-trans-delta2-prostaglandin E1 methyl ester pessaries. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:400-2
35. Nicolaides KH, Welch CC, MacPherson MB, Johnson IR, Filshie GM. Lamichel: a new technique for cervical dilatation before first trimester abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:475-9
36. Darney PD, Dorward K. Cervical dilation before first trimester elective abortion. A controlled comparison of meteneprost, laminaria, and Hypan. *Obstet Gynecol* 1987;70:397-400
37. WHO Task Force on Prostaglandins for Fertility Regulation. Randomized comparison of different prostaglandin analogues and laminaria tent for preoperative cervical dilatation. *Contraception* 1986;34:237-51
38. Christensen NJ, Bygdeman M, Green K. Comparison of different prostaglandin analogues and laminaria for preoperative dilatation of the cervix in late first-trimester abortion. *Contraception* 1983;27:51-61
39. Jürgensen U, Christensen N. Cervagem/Dilapan for preoperative cervical dilatation prior to vacuum aspiration for termination of first-trimester pregnancy. A prospective randomized study. *Contraception* 1989;40:741-9
40. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;87:884-90
41. Penney GC, Thomson M, Norman J, McKenzie H, Vale L, Smith R, et al. A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:599-604
42. Sorensen JL, Thranov I, Hoff G, Dirach J. Early- and late-onset pelvic inflammatory disease among women with cervical Chlamydia trachomatis infection at the time of induced abortion. A follow-up study. *Infection* 1994;22:242-6

- 
43. Blackwell AL, Emery SJ, Thomas PD, Wareham K. Universal prophylaxis for Chlamydia trachomatis and anaerobic vaginosis in women attending for suction termination of pregnancy: an audit of short-term health gains. *Int J STD AIDS* 1999;10:508-13
44. Carlin EM, Smith CD, Heason J, Liu DT, Ahmed JI. A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:287-8
45. Henriques CU, Wilken-Jensen C, Thorsen P, Moller BR. A randomised controlled trial of prophylaxis of post-abortif infection: ceftriaxone versus placebo. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:610-4
46. Wilkinson C, Hamilton-Fairley D. A randomised controlled trial of prophylaxis of post-abortif infection: ceftriaxone versus placebo. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:591-2
47. Uthayakumar S, Tenuwara W, Maiti H. Is it evidence-based practice? Prophylactic antibiotics for termination of pregnancy to minimize post-abortion pelvic infection? *Int J STD AIDS* 2000;11:168-9
48. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Paris: ANAES; à paraître 2001.
49. Harper RL, Maguire HC, Kurt Z. STD and HIV screening in general practice: a survey related to termination of pregnancy in South Thames. *Br J Gen Pract* 1998;48:1083-4
50. Wu S, Gao J, Wu Y, Wu M, Fan H, Yao G, et al. Clinical trial on termination of early pregnancy with RU 486 in combination with prostaglandin. *Contraception* 1992;46 :203-10
51. Ulmann A, Silvestre L, Chemama L, Rezvani Y, Renault M, Aguiillaume CJ, et al. Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU 486) followed by a prostaglandin analogue: study in 16.369 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:278-83
52. WHO Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. *BMJ* 1993;307:532-7
53. Peyron R, Aubény E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993;328:1509-13
54. Thonneau P, Fougéyrollas B, Spira A. Analysis of 369 abortions conducted by mifepristone (RU 486) associated with sulprostone in a french family planning center. *Fertil Steril* 1994;61:627-31
55. Sang GW, Weng LJ, Shao QX, Du MK, Wu XZ, Lu YL, et al. Termination of early pregnancy by two regimens of mifepristone with misoprostol and mifepristone with PG05. A multicentre randomised clinical trial in China. *Contraception* 1994;50:501-10
56. Penney GC, McKessock L, Rispin R, El-Refaey H, Templeton A. An effective, low cost regimen for early medical abortion. *Br J Fam Plan* 1995;21:5-6
57. Baird DT, Suckcharoen N, Thong KJ. Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion. *Hum Reprod* 1995; 10:1521-7
58. Aubény E, Peyron R, Turpin CL, Renault M, Targosz V, Silvestre L, et al. Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40 Suppl 2:85-91
59. Urquhart DR, Templeton AA, Shinewi F, Chapman M, Hawkins K, McGarry J, et al. The efficacy and tolerance of mifepristone and prostaglandin in termination of pregnancy of less than 63 days gestation. UK multicentre study: final results. *Contraception* 1997;55:1-5
60. Winikoff B, Sivin I, Coyaji KJ, Cabezas E, Xiao B, Gu S, et al. Safety, efficacy, and acceptability of medical abortion in China, Cuba, and India: a comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:431-7
61. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med* 1998;338:1241-7
-

62. Ashok PW, Penney GC, Flett GM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod* 1998;13:2962-5
63. Aubény E, Chatellier G. A randomised comparison of mifepristone and self-administered oral or vaginal misoprostol for early abortion. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:171-6
64. McKinley C, Thong KJ, Baird DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Hum Reprod* 1993;8:1502-5
65. Schaff EA, Eisinger SH, Staladius LS, Franks P, Gore BZ, Poppema S. Low-dose mifepristone 200 mg and vaginal misoprostol for abortion. *Contraception* 1999;59:1-6
66. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Fernandez C, Sanchez C. Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. *Contraception* 1998;57:83-8
67. Creinin MD, Carbonell JL, Schwartz JL, Varela L, Tanda R. A randomized trial of the effect of moistening misoprostol before vaginal administration when used with methotrexate for abortion. *Contraception* 1999;59:11-6
68. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Sanchez C. 25 mg or 50 mg of oral methotrexate followed by vaginal misoprostol 7 days after for early abortion: a randomized trial. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47:182-7
69. Mishell DR, Jain JK, Byrne JD, Lacarra MD. A medical method of early pregnancy termination using tamoxifen and misoprostol. *Contraception* 1998;58:1-6
70. Schaff EA, Staladius LS, Eisinger SH, Franks P. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU 486) for abortion. *J Fam Pract* 1997;44:353-60
71. Guengant J-P, Bangou J, Elul B, Ellertson C. Mifepristone-misoprostol medical abortion. Home administration of misoprostol in Guadeloupe. *Contraception* 1999;60:167-72
72. Elul B, Pearlman E, Sorhaindo A, Simonds W, Westhoff C. In-depths interviews with medical abortion clients: thoughts on the method and home administration of misoprostol. *J Am Med Women Assoc* 2000;55:169-72
73. Jacot FR, Poulin C, Bilodeau AP, Morin M, Moreau S, Gendron F, et al. A five-year experience with second trimester induced abortions. No increase in complication rate as compared to the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:633-7
74. Peterson WF, Berry FN, Grace MR, Gulbranson CL. Second-trimester abortion by dilatation and evacuation: an analysis of 11.747 cases. *Obstet Gynecol* 1983;62:185-90
75. Hakim-Elahi E, Towell HM, Burnhill MS. Complications of first trimester abortion. A report of 170.000 cases. *Obstet Gynecol* 1990;76:129 - 35
76. Ferris LE, McMMain-Klein M, Colodny N, Fellows GF, Lamont J. Factors associated with immediate abortion complication. *Can Med Assoc J* 1996;154:1677-85
77. Andolsek L, Cheng M, Hren M, Ogrinc-Oven M, Ng A, Ratnam S, et al. The safety of local anesthesia and outpatient treatment: a controlled study of induced abortion by vacuum aspiration. *Stud Fam Plann* 1977;8:118-24
78. Norman JE. Uterine rupture during therapeutic abortion in the second trimester using mifepristone and prostaglandin. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:332-3
79. Beric BM, Kupresanin M. Vacuum aspiration, using pericervical block, for legal abortion as an outpatient procedure to the 12th week of pregnancy. *Lancet* 1971;2:619-21
80. Nathanson BN. Ambulatory abortion: experience with 26.000 cases. *N Engl J Med* 1972;286:403-7
81. Hodgson JE, Portman KC. Complications of 10.453 consecutive first trimester abortions. A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:802-7
82. King TM, Atienza MF, Burkman RT. The incidence of abdominal surgical procedures in a population undergoing abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:530-3
83. Grimes DA, Schultz KF, Cates WJ. Prevention of uterine perforation during curettage abortion. *JAMA* 1984;251:2108-11
84. Kaali SG, Szigetvari IA, Bartfai GS. The frequency and management of uterine

- perforations during first trimester abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:406-8
85. Lindell G, Flam F. Management of uterine perforations in connection with legal abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:373-5
  86. Office for National Statistics. Legal abortions in England and Wales. London: HMSO; 1998.
  87. Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. A comparison of medical abortion (using mifepristone and gemeprost) with surgical vacuum aspiration. Efficacy and early medical sequelae. *Hum Reprod* 1994;9:2167-72
  88. Cameron ST, Glasier AF, Logan J, Benton L, Baird DT. Impact of the introduction of a new medical methods on therapeutic abortions at the Royal Infirmary of Edinburgh. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1222-9
  89. Koonin LM, Smith JC, Ramick M, Strauss LT, Hopkins FW. Abortion surveillance. United States, 1993 and 1994. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997;46:37-98
  90. Buehler JW, Schultz KF, Grimes DA, Hogue CJ. The risk of serious complications from induced abortion. Do personal characteristics make a difference ? *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:14-20
  91. Fried G, Ostlund E, Ullberg C, Bydgerman M. Somatic complications and contraceptive techniques following legal abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:515-21
  92. Hogue CJ, Cates W, Tietze C. The effects of induced abortion on subsequent reproduction. *Epidemiol Rev* 1982;4:66-94
  93. Zhou W, Olsen J, Nielsen GL, Sabroe S. Risk of spontaneous abortion following induced abortion is only increased with short interpregnancy interval. *J Obstet Gynaecol* 2000;20:49-54
  94. Daling JR, Spadoni LR, Emanuel I. Role of induced abortion in secondary infertility. *Obstet Gynecol* 1981;57:59-61
  95. Daling JR, Weiss NS, Voigt L, Spadoni LR, Soderstrom R, Moore DE, et al. Tubal infertility in relation to prior induced abortion. *Fertil Steril* 1985;43: 389-94
  96. Hernadi Z, Smid I, Lampe L. Impact of pregnancy termination on subsequent fertility. *Acta Med Hung* 1986;43:155-60
  97. Tzonou A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Aravandinos D, Kalandidi A, Margaritis D, et al. Induced abortions, miscarriages, and tobacco smoking as risk factors for secondary infertility. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:36-9
  98. Berkowitz GS. An epidemiologic study of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1981;113:81-92
  99. Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH. Risk factors associated with preterm (< 37+0 weeks) and early preterm birth (< 32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:183-9
  100. Dalaker K, Lichtenberg SM, Okland G. Delayed reproductive complications after induced abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58:491-4
  101. Meirik O, Nygren KG, Bergstrom R, Gunsjo A. Outcome of delivery subsequent to induced vacuum aspiration abortion in parous women. *Am J Epidemiol* 1982;116:415-29
  102. Mamers PM, Lavelle AL, Evans AJ, Bell SM, Rusden JR, Healy DL. Women's satisfaction with medical abortion with RU 486. *Med J Aust* 1997;167:316 -7
  103. Howie FL, Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Medical abortion or vacuum aspiration? Two year follow up of a patient preference trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:829-33
  104. Slade P, Heke S, Fletcher J, Stewart P. A comparison of medical and surgical termination of pregnancy: choice, emotional impact and satisfaction with care. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1288-95
  105. Bachelot A, Cludy L, Spira A. Conditions for choosing between drug-induced and surgical abortions. *Contraception* 1992;45:547-59
  106. El-Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized

- comparison between two misoprostol regimens. *Hum Reprod* 1995;10:475-8
107. Armatage RJ, Luckas MJ. A randomized trial of 2 regimens for the administration of vaginal prostaglandins (gemeprost) for the induction of midtrimester abortion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996;36:296-9
108. Jain JK, Mishell DR. A comparison of misoprostol with and without laminaria tents for induction of second-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:173-7
109. Thong KJ, Lynch P, Baird DT. A randomised study of two doses of gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *Contraception* 1996;54:97-100
110. Webster D, Penney GC, Templeton A. A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol. *Brit J Obstet Gynaecol* 1996;103:706-9
111. Nuutila M, Toivonen J, Ylikorkala O, Halmesmaki E. A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 1997;90:896-900
112. Jain JK, Kuo J, Mishell DR. A comparison of two dosing regimens of intravaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1999;93:571-5
113. Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Termination of pregnancy at 9-13 weeks' amenorrhea with mifepristone and misoprostol. *Lancet* 1998;352:542-3
114. Ashok PW, Templeton A. Nonsurgical mid-trimester termination of pregnancy: a review of 500 consecutive cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:706-10
115. Hern WM. Laminaria versus Dilapan osmotic cervical dilators for outpatient dilation and evacuation abortion: randomized cohort comparison of 1001 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1324-8
116. Hall G, Ekblom A, Persson E, Irestedt L. Effects of prostaglandin treatment and paracervical blockade on postoperative pain in patients undergoing first trimester abortion in general anesthesia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:868-72
117. Smith GM, Stubblefield PG, Chirchirillo L, McCarthy MJ. Pain of first-trimester abortion: its quantification and relation with other variables. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:489-98
118. Bélanger E, Melzack R, Lauzon P. Pain of first-trimester abortion: a study of psychosocial and medical predictors. *Pain* 1989;36:339-50
119. Wiebe ER. Comparison of the efficacy of different local anesthetics and techniques of local anesthesia in therapeutic abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:131-4
120. Wiebe ER, Rawling M. Pain control in abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;50:41-6
121. Miller L, Jensen MP, Stenchever MA. A double-blind randomized comparison of lidocaine and saline for cervical anesthesia. *Obstet Gynecol* 1996;87: 600-4
122. Rawling MJ, Wiebe ER. Pain control in abortion clinics. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60:293-5
123. Johnson N, Priestnall M, Marsay T, Ballard P, Watters J. A randomised trial evaluating pain and bleeding after a first trimester miscarriage treated surgically or medically. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:213-5
124. Hein A, Jakobsson J, Ryberg G. Paracetamol 1 g given rectally at the end of minor gynaecological surgery is not efficacious in reducing postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:248-51
125. Décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le Code de la santé publique (Troisième partie: Décrets). *Journal officiel*;8 décembre 1994:17383.
126. Hall JE, Ng WS, Smith S. Blood loss during first trimester termination of pregnancy: comparison of two anaesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1997;78:172-4
127. Nathan N, Peyclit A, Lahrimi A, Feiss P. Comparison of sevoflurane and propofol for ambulatory anaesthesia in gynaecological surgery. *Can J Anaesth* 1998;45:1148-50

128. Ali PB, Smith G. The effect of syntocinon on blood loss during first trimester suction curettage. *Anaesthesia* 1996;51:483-5
129. Grünstein S, Jaschevatzky OE, Shalit A, Levy Y. Epidural analgesia in midtrimester abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 1976;14:257-60
130. Magora F, Donchin Y, Olshwang D, Schenker JG. Epidural morphine analgesia in second-trimester induced abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:260-2
131. Hoffer MC, Charlier C, Giacalone PL, Zimbris L, Astruc M, Boulot P. Évaluation de l'association RU 486-laminaires-misoprostol-anesthésie péridurale dans les interruptions médicales de grossesse des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres. *J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris)* 1998;27:83-6
132. Dailland P, Lamour O, Belkacem H, Carli P. Évaluation d'un protocole d'analgésie pour les interruptions médicales de grossesse (IMG). *Ann Fr Anesth Réanim* 1999;18:62S
133. Grimes DA, Schultz KF, Cates W, Tyler CW. Local versus general anesthesia: which is safer for performing suction curettage abortions? *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1030-5
134. Peterson HB, Grimes DA, Cates W, Rubin GL. Comparative risk of death from induced abortion at < or = 12 weeks gestation performed with local versus general anaesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:763-8
135. Atrash HK, Cheek TG, Hogue CJ. Legal abortion mortality and general anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:420-4
136. Department of Health. Why mothers die. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-1996. London: HMSO; 1998.
137. Department of Health. Report on confidential enquiries into maternal deaths in th United Kingdom 1991-1993. London: HMSO; 1996.
138. Department of Health. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1988-1990. London: HMSO; 1994.
139. Department of Health. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1985-87. London: HMSO; 1991.
140. De Jonge ET, Pattinson RC, Makin JD, Venter CP. Is ward evacuation for uncomplicated incomplete abortion under systemic analgesia safe and effective? A randomised controlled trial. *S Afr Med J* 1994;84:481-3