

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE : 2007

N°25

THÈSE
POUR LE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

Armelle BLOND

Née le 30 Avril 1970 à Paris 16ème

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2007

Titre :

**LIMITES DE LA PRISE EN CHARGE DES FAUSSES COUCHES
SPONTANÉES DU PREMIER TRIMESTRE PAR LE MÉDECIN
GÉNÉRALISTE
REDACTION D'UN PROTOCOLE D'AIDE A LA PRISE EN
CHARGE**

JURY

Président : Pr Henri-Jean PHILIPPE

Directeur de Thèse : Dr Teddy LINET

Membres du Jury : Pr Patrice LOPES

Pr Mohamed HAMIDOU

Dr Agathe MASSEAU

Dr Christophe GIRAUD

Dr Bruno GIRARD

Table des matières

ABREVIATIONS.....	2
TABLE DES MATIERES	1
1) INTRODUCTION.....	4
2) GENERALITES	5
A) DEFINITIONS - TERMINOLOGIE.....	5
B) ÉTILOGIES	5
i) <i>Les étiologies ovulaires :</i>	5
ii) <i>Les étiologies environnementales :</i>	8
3) MATERIEL ET METHODE	9
A) DIAGNOSTIC	9
i) <i>Diagnostic clinique</i>	9
ii) <i>Diagnostic échographique</i>	12
iii) <i>Dosage des hCG</i>	16
B) MOYENS THERAPEUTIQUES	17
i) <i>Le traitement chirurgical</i>	17
ii) <i>Le traitement médical</i>	19
iii) <i>L'expectative</i>	23
C) COMPARAISONS DES MOYENS THERAPEUTIQUES	23
i) <i>Comparaison expectative / curetage</i>	23
ii) <i>Comparaison expectative / misoprostol</i>	24
iii) <i>Comparaison misoprostol / curetage</i>	24
iv) <i>Résultats [18, 30]</i>	25
D) ASPECTS MEDICO-ECONOMIQUES	26
4) RESULTATS	28
A) SIX MOIS D'EXPERIENCE AUX URGENCES GYNECO-OBSTETRIQUE : L'UGO.....	28
i) <i>Exemples de prise en charge médicale:</i>	29

ii) Exemples de prise en charge hospitalière.....	35
iii) Exemple de coopération généraliste/spécialiste :	38
B) INCIDENCE PSYCHOLOGIQUE ET SATISFACTION DES PATIENTES	40
C) PROPOSITION D'UN PROTOCOLE : CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SUSPICION DE FAUSSE-COUCHE AU CABINET MEDICAL.....	41
i) Situation douteuse : protocole 1	43
ii) Grossesse arrêtée ou œuf clair : protocole 2	44
iii) Fausse-couche en cours : protocole 3	45
5) DISCUSSION.....	46
6) CONCLUSION	48
7) ANNEXES.....	49
A) CRITERES DIAGNOSTICS DE WILSON [7]:	49
B) INFORMATION AUX PATIENTES [42].....	50
C) PRECAUTIONS POUR UTILISER LE MISOPROSTOL A DOMICILE [42]	52
8) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53
RESUME	58

Abréviations

AVB : accouchement voie basse.

AC : activité cardiaque.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

DES : diéthylstilboestrol.

FCS : fausse couche spontanée.

GHS : groupe homogène de soins.

IVG : interruption volontaire de grossesse.

LCC : longueur cranio caudale.

SA : semaine d'aménorrhée.

SGIU : sac gestationnel intra utérin.

1) Introduction

La combinaison d'une augmentation globale de la natalité et d'une diminution du nombre de gynécologues obstétriciens amène forcément les médecins généralistes à s'impliquer de façon plus active dans le suivi gynécologique de leurs patientes [1,2].

Le premier motif de consultation aux urgences gynécologiques est représenté par les fausses couches spontanées du premier trimestre qui compliquent 15% des grossesses [3].

Bien que le traitement de référence ait été longtemps chirurgical, depuis quelques années nous nous orientons vers des méthodes moins interventionnistes.

Le diagnostic étant de plus en plus précoce grâce aux progrès de l'échographie pelvienne, une collaboration entre médecins généralistes, échographistes et gynécologues-obstétriciens doit pouvoir permettre une meilleure prise en charge au cabinet médical associant sécurité, efficacité et confort pour les patientes.

Lors de mon dernier semestre d'internat effectué dans le service de gynécologie obstétrique du centre hospitalier universitaire de Nantes, j'ai pu mesurer l'importance de ce motif de consultation en terme de fréquence aux urgences gynécologiques ; ainsi que la faisabilité d'une prise en charge par le médecin généraliste pour un certain nombre d'entre elles.

A travers ce travail, nous essaierons d'établir un protocole d'aide à la prise en charge en ville, le plus conforme possible à l'obligation de moyen qui reste notre priorité, tout en gardant à l'esprit l'optimisation du coût de traitement et l'éviction d'une fréquentation abusive des services d'urgence.

2) Généralités

a) *Définitions - terminologie*

La fausse-couche ou avortement spontané correspond à l'arrêt sans intervention extérieure d'une grossesse avant qu'elle n'ait atteint l'âge de vitalité fœtale soit 22 SA. Le terme d'avortement spontané regroupe en fait plusieurs sous catégories de définitions [4] qu'il convient de préciser :

Avortement complet (complète abortion) : les produits de conception ont été expulsés sans intervention médicale ou chirurgicale.

Avortement incomplet (incomplète abortion) : une partie des produits de conception ont été expulsés mais il persiste des produits de rétention intra utérine (fœtus, placenta ou membranes).

Avortement inéluctable (inévitabile abortion) : le col est dilaté mais les produits de conception ne sont pas expulsés.

Avortement retardé (missed abortion) : grossesse arrêtée sans activité contractile de l'utérus ayant pour but l'expulsion des produits de conception.

b) *Étiologies*

Elles sont de trois types principaux :

i) **Les étiologies ovulaires :**

(1) **Les anomalies chromosomiques**

Elles représentent 70% [5,6] des fausses couches avant 6 SA, 50 % avant 10 semaines d'aménorrhée (SA) et 5 % au-delà de 12 SA [5].

Il s'agit essentiellement d'accidents de la méiose (trisomies, monosomies) ou de la fécondation (triploïdie).

Le risque d'apparition de ces anomalies est dépendant de l'âge maternel (R x 2,3 après l'âge de 30 ans) et du vieillissement des gamètes [5].

(2) L'infection ovulaire

Elle peut entraîner un arrêt spontané de la grossesse. Les agents en cause sont nombreux et variés : listéria monocytogènes, herpès simplex virus, toxoplasma gondii, treponema pallidum, mycoplasma hominis, virus de la rubéole...[4].

(3) Les grossesses gémellaires

Elles représentent 5 % des métrorragies de début de grossesse et seraient expliquées par l'arrêt de croissance d'un jumeau.

(4) Les étiologies maternelles :

Les malformations utérines : congénitales (DES syndrome, utérus cloisonné) ou acquises (fibromes utérins sous muqueux, synéchies utérines) peuvent être diagnostiquées suite à une fausse couche.

Les pathologies endocriniennes : (dysthyroïdie, hyperandrogénie, diabète déséquilibré, maladie cœliaque, hyperhomocystéinémie dans le syndrome des ovaires poly kystiques et la thrombophilie, obésité) seraient responsables d'un endomètre impropre à la nidation [4].

Les maladies auto immunes :

Il s'agit essentiellement des lupus, myasthénie, sclérose en plaque, et syndrome des antiphospholipides. Quelle qu'elle soit, toute maladie auto immune dans sa forme sévère

implique une grossesse à risque et un suivi obstétrical hospitalier. Bien souvent, ces maladies étant déjà connues, les patientes sont directement orientées vers le spécialiste.

Concernant le syndrome des antiphospholipides [7], la majorité des diagnostics est effectué après l'apparition d'une complication sévère (nécrose des surrénales, ...) ce qui laisse à penser que bon nombre de diagnostics précoces ne sont pas effectués.

Devant la simplicité des critères diagnostiques (annexe 1), le médecin généraliste doit être sensibilisé au dépistage de ce syndrome, lorsqu'il se trouve en présence de fausses couches à répétition, surtout depuis l'apparition de prise en charge thérapeutique efficace par les anti-agrégants permettant de conduire de nombreuses grossesses à terme.

Les anomalies immunologiques : les anticoagulants circulants (notamment les anti phospholipides) [4], les allo immunisations contre les antigènes fœtaux d'origine paternelle (mère Rhésus négatif et père Rhésus positif).

La thrombophilie [8,9] : l'association des mutations du gène du facteur V Leiden et du gène du facteur II majore très nettement le risque de fausse couche spontanée. Par contre , concernant le déficit en antithrombine III ou en protéine C aucune relation de cause à effet n'a été mise en évidence.

Le diagnostic se fait surtout devant un terrain personnel et familial de phlébites inexplicées et la présence de : arthralgies, éruptions cutanées, visperrillo,...Le dosage de la protéine S n'a aucun caractère d'urgence. Son taux est physiologiquement élevé au cours de la grossesse, ce qui impliquera tout bilan de fausses couches spontanées répétées à distance de l'accouchement (au moins trois mois après).

Ce bilan nécessite une numération et formule sanguine (recherche d'hyperleucocytose, de thrombocytose) ; un ionogramme sanguin, une créatinémie, une bandelette urinaire (atteinte

rénale par glomérulopathie), un taux de prothrombine, un temps de céphaline activé (allongé par la présence d'une prothrombinase dans la thrombophilie) et la recherche de facteur anti nucléaire.

ii) Les étiologies environnementales :

La consommation régulière de tabac, d'alcool et de substances illicites (cocaïne ...) induirait un risque d'arrêt spontané de la grossesse [4].

Certains médicaments augmentent le risque de fausse couche : misoprostol, rétinoïdes, méthotrexate, anti inflammatoires non stéroïdiens,...[4].

Les traumatismes, les micro traumatismes répétés, les expositions toxiques professionnelles, s'ils peuvent être responsables de fausse couche, sont heureusement beaucoup plus rares.

3) Matériel et méthode

a) *Diagnostic*

i) **Diagnostic clinique**

Il doit résulter de la conduite à tenir devant l'apparition d'un saignement chez une jeune femme en période d'activité sexuelle [6].

Celle-ci impose une rigueur permettant d'aboutir rapidement au diagnostic en évitant les complications graves d'une grossesse extra utérine méconnue.

Trois questions se posent alors :

- 1- les saignements sont ils en rapport avec une grossesse ?
- 2- si oui, la grossesse, est-elle intra-utérine ?
- 3- la grossesse est-elle évolutive ?

(1) **Métrorragies du 1^{er} trimestre sans rapport avec la grossesse**

Une hématurie (bandelette urinaire) ou un saignement d'origine vaginale seront rapidement exclus par l'interrogatoire et l'examen au spéculum, ce dernier permettant de diagnostiquer :

- certains polypes muqueux ou friables
- un ectropion (éversion de la muqueuse endo-cervicale) souvent présent pendant la grossesse et pouvant saigner spontanément ou après un rapport.

L'association cancer du col et grossesse est rare mais non exceptionnelle. C'est pourquoi elle justifie la réalisation d'un frottis cervico-vaginal devant l'apparition de métrorragies post-coïtales chez une patiente mal suivie.

(2) **grossesse extra-utérine**

Il s'agit d'une grossesse implantée en dehors de l'endomètre.

Sa fréquence moyenne est faible, de l'ordre de 1%, mais ses complications peuvent être redoutables (rupture tubaire avec hémopéritoine pouvant conduire au décès maternel). Il est indispensable d'en faire le diagnostic le plus précocement possible.

Lorsqu'une femme en période d'activité génitale présente l'association de métrorragies et de douleurs pelviennes, le diagnostic de grossesse extra-utérine doit être évoqué de principe.

L'interrogatoire va permettre de sélectionner une population à risque :

- Notion d'infertilité.
- Notion de stérilité traitée ou non.
- Antécédents de plastie tubaire.
- Antécédents de salpingite.
- Antécédents d'endométriose.
- Contraception par stérilet ou micro-progestatifs.
- Antécédents de grossesse extra-utérine.
- Tabagisme.

Il va également préciser la durée de l'aménorrhée, l'aspect des dernières règles (brun sépia étant très évocateur d'un processus extra-utérin).

L'examen clinique montre, dans le pire des cas, une patiente en état de choc hypovolémique lié à une rupture tubaire avec un hémopéritoine important. Dans les formes les moins graves, on retrouve des douleurs abdomino-pelviennes avec parfois une irradiation scapulaire liée à l'irritation péritonéale. Le toucher vaginal retrouve le classique « cri du Douglas » et bien souvent aucune masse latéro-utérine n'est palpée.

Le recours aux examens complémentaires est alors indispensable.

Le dosage des hcg et l'échographie endo-vaginale vont permettre pour le premier de dater grossièrement le début de grossesse, et pour le second de constater :

- une vacuité utérine ou la présence d'un pseudo sac gestationnel.
- une masse latéro-utérine.
- un épanchement intra péritonéal.

Néanmoins, aucun signe n'étant pathognomonique, la clinique est variable et trompeuse, alors gardez en tête l'aphorisme du Professeur MONDOR :

« Pensez-y, pensez-y toujours, quand on y pense toujours, on n'y pense pas encore assez ! »

(3) Grossesse intra-utérine

Métrorragies chez une jeune femme en période d'activité génitale avec un retard de règles connu :

Elle consulte pour des métrorragies de sang rouge relativement abondantes.

Elle se plaint de douleurs hypogastriques à type de contraction.

L'examen au spéculum constate des saignements d'origine endo-utérine avec parfois la présence de débris ovulaires dans l'endocol.

Le toucher vaginal est souvent évocateur avec un utérus augmenté de volume et un col perméable à un doigt.

La mobilisation utérine est sensible.

Métrorragie de faible abondance avec un retard de règles méconnu :

Dans ce cas, l'examen clinique seul ne suffira pas à affirmer la grossesse. En effet, celui-ci est souvent normal, l'utérus étant de taille conforme à l'aménorrhée.

On devra donc avoir recours à un dosage des hcg et/ou une échographie endo vaginale selon la structure d'accueil dans laquelle le praticien se trouve.

Il est bien évident qu'aux urgences gynécologiques, une échographie sera pratiquée d'emblée afin d'éliminer une grossesse extra utérine.

Si celle-ci montre une localisation intra utérine avec des images évocatrices, le dosage des hcg s'avèrera totalement inutile.

ii) Diagnostic échographique

Même si l'échographie par voie endo-vaginale doit toujours être associée à l'échographie par voie abdominale, la voie endo-vaginale reste la meilleure si l'on veut optimiser le diagnostic.

Par voie vaginale, le seuil de visibilité est de l'ordre de 4,5 SA ce qui correspond à des taux de hcg de 500 à 1000 mUI/ml alors que par voie abdominale il ne faut rien attendre pour des taux inférieurs à 2500 mUI/ml.

(1) critères échographiques normaux

D'après le collège des enseignants en radiologie de France [10] :

Aspects chronologiques avant la visibilité embryonnaire :

4,5 SA : image liquidienne arrondie excentrée dans l'endomètre épaissi (7- 15 mm) et hyperéchogène. Diagnostic différentiel : glande kystique de l'endomètre ou polype muqueux.

5 SA : image sphérique de 7 à 10 mm .Visible par voie abdominale dans de bonnes conditions d'échogénicité. Elle soulève la ligne cavitaire, la paroi est échogène régulière et distincte de l'endomètre décidualisé (signe de la double couronne échogène).

5,5 SA : ovoïde, de 12 à 15 mm. Interruption de la ligne cavitaire. Diagnostic différentiel : pseudo sac médian sans ligne cavitaire, couronne unique moins échogène, la vésicule ombilicale est visible.Les hcg sont supérieurs à 7000 mUI/ml mais n'ont plus d'intérêt diagnostique immédiat.

Aspects chronologiques après visualisation de l'embryon :

5,5 SA : l'embryon est visible par voie vaginale, il est au contact de la vésicule ombilicale.

6 SA : L'activité cardiaque est visualisée, la longueur cranio caudale est d'environ 4 mm.

7 SA : visibilité de la membrane amniotique

9 SA : visibilité de la vésicule ombilicale refoulée en périphérie après la délimitation longitudinale.

10SA-12SA : effacement du coelome extra embryonnaire.

(2) Critères échographiques de diagnostic des fausses couches

D'après Jauniaux et Col.[11], l'échographie endo vaginale est considérée comme le gold standard dans le diagnostic et la prise en charge des fausses couches. Plusieurs paramètres peuvent être mesurés.

L'épaisseur de l'endomètre :

Diagnostic	Aspect clinique	Aspect échographique
Avortement complet	EE < 15 mm Pas de rétention intra-utérine évidente	Arrêt des douleurs et des saignements
Avortement incomplet	EE > 15 mm Aspect hétérogène du contenu intra utérin	Saignements et/ou douleurs abdominales
Avortement retardé	SGIU > 20 mm sans pôle fœtal ni VV (ou < 20 mm sans modification après contrôle à J7) Ou pôle fœtal > 6mm sans activité cardiaque (ou < 6mm sans modification après contrôle à J7)	Saignements minimes Peu de douleur Diminution des signes sympathiques de grossesse
Hématome intra utérin vaginal	Zones anéchogènes entre le chorion et le myomètre	Peu de saignement

EE= épaisseur de l'endomètre VV= vésicule vitelline SGIU= sac gestationnel intra utérin

Non seulement leur étude permet d'établir une liste de critères diagnostiques sur laquelle il est possible de se baser ; mais en plus l'usage de ces paramètres dans la prise en charge des fausses couches pourrait réduire de façon significative le nombre d'évacuation chirurgicale non indispensables.

Pour eux, la limite d'épaisseur de l'endomètre se situe à 15 mm. Combinée avec l'absence de produit de rétention intra utérin, elles constituent un élément diagnostique d'avortement complet.

La vésicule vitelline (VV) et le sac gestationnel intra-utérin (SGIU) :

Dans une étude plus récente sur 154 femmes [12], la taille et la qualité de la vésicule vitelline (VV) ont été prises en compte : une relation entre VV et SGIU a pu être établie dans 95% des cas :

« Si un embryon vivant n'a pas été détecté par échographie endo vaginale ; la présence d'une VV relativement grande (dans 95% des cas supérieure ou égale à 4.2 mm) même d'aspect échographique normal peut tout de même conduire au diagnostic de fausse couche spontanée puisqu'il est nécessaire que la succession des éléments embryonnaires puisse être mesurée. »

La taille de l'embryon : la longueur cranio caudale (LCC) :

D'après Shan Tang et Col [13], on peut s'appuyer sur les critères diagnostiques échographiques suivants pour différencier les types de fausses couches :

Un embryon dont la LCC > 6 mm sans activité cardiaque (AC) constatée ou un embryon dont la LCC < 6 mm reste inchangée après un contrôle à J7, signe le diagnostic d'une fausse couche spontanée.

Un SGIU > 20 mm sans VV ou un SGIU < 20 mm restant inchangé après un contrôle à J7, signe le diagnostic d'œuf clair.

iii) Dosage des hCG

Hcg ou gonadotrophine chorionique humaine [14] est une hormone glycoprotéique de 37,9 kilo-dalton composée de 2 sous unités alpha et bêta dont la combinaison est nécessaire afin qu'elle soit active.

Elle est sécrétée par le placenta dès sa formation par les cellules du syncytiotrophoblaste et du cytotrophoblaste villositaires. En début de grossesse, le taux de la sous unité bêta prédomine alors que c'est la sous unité alpha qui est présente en fin de grossesse.

L'hcg est détectable dans le sang maternel dès le 10^{ème} jour suivant l'ovulation dès lors que l'implantation a eu lieu.

Entre la 4^{ème} et la 8^{ème} SA son taux double toutes les 48 heures et atteint son maximum à 8 SA. Ensuite, il chute rapidement jusqu'à la 18^{ème} SA et se maintient à environ 5000 mUI/l jusqu'à la fin de la grossesse.

L'hcg disparaît totalement dans les cinq jours qui suivent l'accouchement.

Sur un plan pratique :

- Le taux de hcg sera 2 fois plus élevé dans une grossesse gémellaire.
- Le taux de hcg sera anormalement abaissé dans une grossesse extra-utérine ou une fausse couche spontanée.
- Le taux de hcg sera anormalement élevé dans les maladies trophoblastiques (môle, choriocarcinome).

- Un taux de hcg qui ne double pas toutes les 48 heures témoigne d'un développement anormal de la grossesse (fausse couche, grossesse extra utérine).

En conclusion, la positivité du hcg plasmatique ne témoigne pas de la vitalité de l'embryon ou du fœtus mais simplement de cellules trophoblastiques actives. Leur dosage ne suffit donc pas au suivi d'une grossesse débutante.

Barnhart et Col ont tenté d'établir une corrélation entre décroissance des hcg et valeur prédictive de fausse couche spontanée dans une étude sur 1543 patientes [15].

b) Moyens thérapeutiques

i) Le traitement chirurgical

C'est aujourd'hui l'intervention gynécologique la plus pratiquée en France (jusqu'à 75% des urgences gynécologiques) [16,17].

Initialement utilisé pour prévenir les complications infectieuses et hémorragiques des avortements clandestins, il existe deux méthodes : l'aspiration à la canule ou le curetage.

Il nécessite une hospitalisation de jour et le recours à une anesthésie le plus souvent générale bien que chaque technique soit réalisable sous anesthésie locale.

En terme d'efficacité, il offre des taux de réussite élevés de l'ordre de 97% [18] indépendamment de la méthode choisie.

Il semblerait que l'aspiration soit moins hémorragique et moins douloureuse que le curetage [5].

Parmi les complications de ce type de traitement, il faut noter celles liées à l'anesthésie et celles liées au geste en lui-même.

Il paraît évident que la morbi-mortalité est supérieure avec l'anesthésie générale comparée à l'anesthésie locale.

Concernant le geste chirurgical, l'incidence des complications varie entre 4 et 10% [5]. Elles sont de deux types : les complications immédiates et les complications tardives.

(1) Les complications immédiates

L'infection est la complication la plus fréquente et représente jusqu'à 6 % des cas.

La patiente va présenter un tableau d'endométrite quelques jours après le geste chirurgical.

Quelques cas de rétention post opératoire (1 à 3 % des cas) nécessitent un second geste chirurgical.

Les perforations utérines, qui concernent surtout la face antérieure du corps utérin, sont extrêmement rares (moins de 1%).

(2) Les complications tardives

Les synéchies utérines ou syndrome d'Asherman surviennent dans 15 à 30% des cas mais sont heureusement le plus souvent sans répercussion clinique car elles ne comblent, en fait, que moins d'un tiers de la cavité utérine.

Des synéchies de grades plus sévères peuvent être observées dans des cas de curetages répétés et/ou dans des contextes septiques. Dans ces cas, une infertilité secondaire peut être observée.

Les risques de fausses couches spontanées à répétition, d'accouchements prématurés ou d'anomalies de placentation sont également majorés.

ii) Le traitement médical

Il est représenté par l'utilisation de deux classes médicamenteuses : les antagonistes de la progestérone (la mifépristone ou mifégyne[°]) et les analogues des prostaglandines (le misoprostol ou cytotec[°] / gymiso[°])

(Ne s'agissant pas d'un travail sur les interruptions volontaires de grossesse, nous ne traiterons pas de la mifépristone.)

Depuis 1987, le misoprostol, commercialisé sous le nom de cytotec[°] par les laboratoires pfizer bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement préventif et curatif des ulcères gastroduodénaux.

La pratique courante est différente [19]. En effet il est souvent utilisé dans l'induction médicale de fausses couches au premier et second trimestre, dans la prise en charge des interruptions volontaires de grossesse (IVG), en préparation cervicale avant tout geste endo-utérin au bloc opératoire ou lors de la pose de stérilet.

Et bien que le laboratoire hra pharma ait obtenu en 2003 une AMM pour le misoprostol sous la forme du gymiso[°] pour les interruptions médicales de grossesse et la préparation cervicale avant chirurgie, il n'a jamais été réellement développé dans quelque autre indication par l'industrie pharmaceutique.

De plus sur le plan financier, cette forme est nettement plus onéreuse puisque le coût de 2 cp de gymiso[°] est de 15,37 Euros contre 0,64 Euros pour le cytotec[°].

(1) Pharmacologie du misoprostol [20]

Il s'agit d'un analogue de la prostaglandine E1 plus stable et de durée d'action supérieure aux prostaglandines endogènes.

Sur le plan gastrique, il a un effet mucoprotecteur dû à :

- une stimulation dose-dépendante des sécrétions de bicarbonates et de mucus.
- une augmentation du volume sanguin muqueux, dont la diminution joue un rôle important dans la pathogénie des lésions.
- une stimulation des phospholipides surfactants ainsi que du renouvellement cellulaire.

Sur le plan général, on note quatre types d'effets :

- cardiovasculaire.
- digestif (entérotonique).
- bronchique.
- utérotonique.

Les effets secondaires découlant forcément des effets systémiques :

- crampes utérines, ménorragies, métrorragies, dysménorrhées.
- vertiges et hypotension.
- diarrhées, nausées, vomissements.
- toux grasse.

Les contre indications sont en rapport avec l'AMM :

- hypersensibilité connue au produit.
- femme en période d'activité génitale sans contraception efficace.

(2) Voie d'administration [21]

D'après Zieman et Col [22], le taux plasmatique du misoprostol est variable selon la voie d'administration. Quarante cinq minutes après absorption par voie orale, le taux plasmatique est environ deux fois plus faible que celui mesuré après absorption par voie vaginale.

Danielsson et Col [23] ont montré que si au cours de la première heure la pression intra utérine mesurée en mm de Hg était supérieure dans la voie orale et qu'ensuite elle devenait nettement inférieure à celle mesurée pour la voie vaginale, l'activité utérine ne présentait pas de différence significative au cours de la première heure mais devient très nettement supérieure dans la voie vaginale dès la quatre-vingt dixième minute. Ce qui peut laisser penser que la voie vaginale doit être privilégiée.

D'après Sing et Col [24], le pH intra vaginal ne semble pas montrer de différence significative quant à l'efficacité du misoprostol dans cette voie.

Malgré ces aspects favorables à la voie vaginale, elle a récemment été décriée après la parution d'un article faisant référence à quatre cas de décès moins de sept jours après une IVG médicamenteuse incluant du misoprostol vaginal.

Ces femmes ont présenté un tableau de choc toxique atypique (apyrexie et cultures bactériennes négatives) dont seule l'autopsie a pu déterminer la cause : la présence de *Clostridium Sordelii* a été mise en évidence par immuno histochimie au niveau de l'utérus. Cette parution [25] a conduit le Professeur E E Beaulieu à recommander la voie orale jusqu'à quarante-neuf jours de gestation ou vaginale jusqu'à soixante-trois jours de gestation mais associée, dans ce second cas, de façon systématique à une antibioprofylaxie.

Néanmoins, aucune preuve formelle n'a établi de relation de cause à effet entre le misoprostol et cette vaginose. Il faudrait conduire une étude approfondie afin de connaître sa réelle implication et/ou la relation avec la mifégyne.

(3) Dosage

De nombreuses études ont été menées afin d'optimiser le dosage du misoprostol.

Dans un essai randomisé, Zhang et Col. [3] ont étudié l'administration de 800 microgrammes de misoprostol intra-vaginal chez 652 femmes présentant une fausse couche spontanée avec un âge gestationnel moyen de 7,6 SA. Une seconde cure était proposée à J3 si besoin puis, si le traitement était insuffisant, les auteurs avaient recours à l'aspiration.

Dans le groupe « misoprostol » un taux de réussite global à 84 % a été mis en évidence. L'évacuation complète était obtenue dans 71% des cas et une seconde cure a été nécessaire dans 60% des cas. En comparant les fausses couches incomplètes et les œufs clairs, ils ont pu mettre en évidence un taux de succès plus faible pour le traitement de l'œuf clair.

Dans une communication brève, Vejborg et Col. [26] ont rapporté un très net avantage au dosage de 800 microgrammes versus 400 microgrammes. Ils arrivent également à la conclusion que l'œuf clair répond moins bien au traitement et nécessite des doses répétées.

(4) Surdosage

Malgré tous ces avantages, nous nous devons de rapporter un cas récent d'overdose accidentelle de misoprostol dont l'issue s'est malheureusement avérée fatale [27].

Il s'agit d'une jeune adolescente portugaise nullipare ayant pris l'équivalent de 12 mg de misoprostol en deux jours à visée abortive. Le surdosage a provoqué une ischémie gastro-

intestinale compliquée d'une nécrose gastrique et œsophagienne suivie d'une défaillance multi viscérale. La dose toxique n'est pas connue. Il n'y a pas d'antidote.

Fort heureusement, il ne s'agit que du seul cas de décès par surdosage qui ne serait jamais arrivé si le Portugal avait suivi l'exemple de ses partenaires européens en matière de légalisation de l'avortement.

(5) Conclusion [28,29]

Le cytotec^o présente les avantages d'un coût faible avec une efficacité reconnue, une maniabilité simple et une conservation stable de la molécule à température ambiante.

iii) L'expectative

Elle est représentée par l'attente de l'expulsion des produits de conception sous surveillance simple médicale et échographique et repose donc sur l'évolution naturelle des fausses couches spontanées précoces.

c) Comparaisons des moyens thérapeutiques

Une méta analyse, conduite par Graziosi et col [18], sur la prise en charge des fausses couches spontanées précoces résume les résultats de treize études différentes trouvées dans les bases de données medline et embase.

i) Comparaison expectative / curetage

Trois études ont comparé l'expectative et le curetage.

Le taux d'évacuation complète par expectative était de 71% alors qu'il avoisine les 91.6% par curetage en première intention.

La fréquence des complications était de 5.9% dans les groupes « expectative » contre 9.5% dans les groupes « curetage ». Bien que le taux soit inférieur dans les groupes « expectative », la différence n'est cependant pas significative (odd ratio= 0.46).

Par contre la durée de saignement était comparable dans tous les groupes : de 7.5 à 9.9 jours en moyenne.

ii) Comparaison expectative / misoprostol

Cinq études ont comparé l'expectative au traitement médical par misoprostol.

Le taux d'évacuation complète dans le groupe expectative était de 41% tandis qu'il avoisinait les 79% dans le groupe misoprostol.

La fréquence des complications était plus faible dans le groupe misoprostol que dans le groupe expectative. Néanmoins, la différence n'était pas significative (3.2% versus 4.9 % ; odd ratio=0.54).

Les effets secondaires étaient plus nombreux dans le groupe misoprostol que dans le groupe expectative, mais de la même façon, la différence n'est pas significative comme on aurait pu le croire.

Deux études parmi les cinq ont pris la durée de saignement en considération. Celle-ci s'est avérée comparable avec les deux stratégies.

iii) Comparaison misoprostol / curetage

Cinq études ont comparé le curetage au traitement médical par misoprostol.

Après misoprostol, le taux d'évacuation complète était de 68% en moyenne (40% à 93% selon les études) comparé à 97% en moyenne après curetage (95% à 100% selon les études).

Certaines études ont distingué différents types de fausses couches, permettant ainsi de constater qu'une grande majorité des échecs du traitement par misoprostol concernait les « avortements retardés ou missed abortion » c'est-à-dire les grossesses spontanément arrêtées.

Le nombre de complications était plus faible chez les femmes traitées par misoprostol comparé à celui constaté chez les femmes traitées par curetage en première intention. Néanmoins une nouvelle fois, la différence n'est pas significative (2.6% versus 5% odd ratio=0.62).

Les effets secondaires tels que nausées, diarrhées étaient par contre plus fréquents dans le groupe misoprostol (40% versus 14%).

Concernant la durée de saignement, les résultats furent comparables dans toutes les études.

iv) Résultats [18, 30]

L'aspiration est le traitement ayant le taux d'évacuation complète le plus élevé.

La prise en charge médicale des fausses couches spontanées précoces réduit de 81% à 99% la nécessité d'un recours au curetage tandis que l'expectative offre une fourchette beaucoup plus large allant de 28% à 94% selon les études et le type de fausse couche.

Dans les grossesses arrêtées, le traitement par misoprostol induit de meilleures évacuations complètes que l'expectative bien qu'il comporte plus d'effets secondaires et nécessite un recours plus fréquent aux antalgiques.

Quelque soit le choix thérapeutique, la durée de saignement est environ identique.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, le risque infectieux n'est pas majoré par l'expectative ni par le traitement médical. De plus, les femmes traitées par misoprostol puis par aspiration semblent avoir moins de complications chirurgicales que celles ayant une

aspiration en première intention. Cela pourrait s'expliquer par l'effet dilatateur du misoprostol sur le col utérin permettant ainsi un accès facilité à la cavité endo utérine.

Indépendamment des indications de traitement (types de fausses couches), cette méta analyse établit clairement que le traitement médical réduit significativement le recours à l'aspiration chirurgicale.

d) Aspects médico-économiques

Que l'on consulte aux urgences gynécologiques ou chez son médecin traitant, le coût des premières consultations est le même. La différence réside entre le choix de traitement médical versus chirurgical.

Pour une fausse couche spontanée en cours d'expulsion, comparons les coûts de prise en charge médicale versus chirurgicale.

Pour une prise en charge au cabinet médical, si l'on compte une moyenne de 3 consultations (J0, J2, J4), 3 échographies endo-vaginales et 2 cures de misoprostol on arrive à :

$$\underline{(3 \times 21 \text{ euros}(\text{€})) + (3 \times 33,32 \text{ €}) + (2 \times 1,28 \text{ €}) = 165,52 \text{ €}.$$

D'après l'arrêté du 27 février 2007 [31] fixant pour l'année 2007 les ressources d'assurance maladie des établissements de santé exerçant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie, le coût de séjour hospitalier (GHS) englobe les dépenses liées au patient et celles liées au fonctionnement de l'hôpital non affectable au patient. Dans le cas d'une *dilatation curetage pour affection non maligne* le GHS est de 1209,09 € pour un séjour allant de 1 à 6 jours.

La différence entre prise en charge médicale versus aspiration réalise donc une économie de santé de 1044,38 € en plus d'une moindre monopolisation des structures hospitalières concernées.

4) Résultats

a) *Six mois d'expérience aux urgences gynéco-obstétrique : l'ugo*

Afin de respecter la maquette de stages, mon dernier semestre d'internat s'est déroulé dans le service de gynécologie obstétrique du Pr Henri Jean PHILIPPE.

Ce service accueille en majorité des internes de spécialité et deux internes de médecine générale le plus souvent dont un des rôles principaux consiste à accueillir les patientes en consultation d'urgence gynécologique.

Après une formation à l'échographie endo-vaginale dispensée par les co-internes de spécialités et chefs de clinique, j'ai pu prendre en charge de façon plus autonome l'ensemble des patientes se présentant aux urgences. Très rapidement, un motif de consultation s'est avéré récurrent: la métrorragie du premier trimestre.

Au cours de l'année 2006 l'UGO a reçu **6350 patientes** en consultation de gynécologie dont **51,4%** (soit **3264**) entre le 1er mai et le 30 novembre (durée de mon stage).

Parmi ces **3264** femmes, **923**, soit **28,28%**, ont consulté pour une métrorragie du premier trimestre +/- douleur pelvienne associée.

On peut en dénombrer **839** ayant été suivies cliniquement et échographiquement, **84** ayant nécessité une hospitalisation.

On peut donc considérer que **90,9%** des métrorragies du 1er trimestre peuvent être suivies en dehors d'un service d'urgence puisqu'elles ne nécessitent pas de recours systématique à la chirurgie.

Voici quelques exemples de consultation pour le même motif illustrant le constat fait précédemment:

i) Exemples de prise en charge médicale:

(1) Exemple 1 : métrorragie à 12 SA.

Mme M., 33 ans, consulte le 9/08/2006 pour des métrorragies évoluant depuis le matin sans douleur pelvienne ni autre symptomatologie.

Antécédents : G1P0, date des dernières règles (DDR) le 22/05/2006, groupe sanguin A+.

Examen clinique :

- abdomen souple et indolore,
- au spéculum : col d'aspect macroscopique sain avec des métrorragies à l'issue de l'endocol,
- au toucher vaginal : col long, fermé, postérieur et indolore.

Examens complémentaires :

échographie endo vaginale

- Grossesse intra-utérine évolutive en accord avec le terme.
- Quantité de liquide amniotique normale,
- présence de mouvements actifs fœtaux et d'une activité cardiaque.
- Petite image de décollement péri-ovulaire mesurant 1,2 x3,5 cm.

Conclusion : **petit décollement péri ovulaire sans signe de menace de fausse-couche, repos non strict avec arrêt de travail, retour à domicile. Poursuite du suivi de grossesse en ville.**

(2) Exemple 2 : métrorragies à 5 SA+1 jour.

Le 9/10/2006, Mme B. consulte pour des métrorragies sépia intermittentes évoluant depuis une semaine et devenant rouge depuis le matin.

Antécédents :

- hypercholestérolémie,
- G3P1 (accouchement voie basse en 2004, fausse couche spontannée en 2006, 5 SA+1),
- groupe A+.

Examen clinique :

- au spéculum : col d'aspect macroscopique sain avec des métrorragies de sang rouge à l'issue de l'endocol,
- au toucher vaginal : col long, fermé, postérieur et indolore, culs de sac vaginaux libres, mobilisation utérine indolore.

Examens complémentaires :

échographie endo vaginale

- image anéchogène centrée compatible avec une hématométrie évoquant une image de pseudo sac gestationnel.
- Pas de masse latéro utérine,

- Pas d'épanchement intra péritonéal.
- Les ovaires sont d'aspect échographique normal.

Dosage des hcg à 290 UI/l.

Conduite à tenir :

Cinétique des hcg afin d'éliminer une grossesse extra-utérine, une fausse couche spontanée en cours.

- 9/10/2006 : 290 UI/l
- 11/10/2006 : 340 UI/l
- 13/10/2006 : 96 UI/l
- 20/10/2006 : 6 UI/l

Conclusion : fausse couche spontannée d'évacuation complète.

(3) Exemple de métrorragies à 11 SA+ 3 jours :

Le 3/08/2006, Mme B 35 ans consulte pour métrorragies évoluant depuis 48 heures d'aggravation progressive, d'abondance équivalente à des règles avec présence de quelques caillots associées à des douleurs à type de contraction pelvienne. Sur le plan général, aucune autre symptomatologie.

Antécédents :

- pyélonéphrite,
- G2P1,
- contraception arrêtée depuis 4 mois,
- groupe A+.

Examen clinique :

- abdomen souple, depressible, indolore sans masse anormale.
- au spéculum : col d'aspect macroscopique sans saignement actif à l'issue de l'endocol,
- au toucher vaginal : col long, ouvert à l'orifice externe, culs de sac vaginaux libres, mobilisation utérine sensible.

Examens complémentaires:

échographie endo vaginale

- un utérus de taille et d'écho structure normales
- présence d'une image de rétention intra-utérine mesurant environ 16 mm.
- Pas de masse latéro utérine,
- Pas d'épanchement intra péritonéal.
- Ovaires d'aspect échographique normal.

Conduite à tenir : Devant le tableau de fausse couche spontanée en cours d'expulsion, instauration d'un traitement par 400 microgrammes de misoprostol x 3 par jour pendant 48 heures associé à des antalgiques de pallier 2 avec contrôle échographique dans 48 heures.

Le 5 août 2006 : les métrorragies sont d'abondance modérée avec perte de nombreux caillots sans douleur associée. Sur le plan clinique, au spéculum il n'y a pas de saignement actif à l'issue de l'endocol. L'échographie endo-vaginale montre une vacuité utérine avec un endomètre de 4 mm d'épaisseur. Le reste est similaire à l'échographie précédente.

Conclusion : Expulsion complète d'une fausse couche spontanée après une cure de misoprostol.

(4) Exemple de métrorragies à 7 SA+2 jours :

Le 20/07/2006 Mme H. 20 ans consulte pour métrorragies sépia de faible abondance évoluant de puis 48 heures.

Antécédents :

- hypercholestérolémie,
- tabagisme actif à 10 cigarettes/ jour ;
- G1P0 ;
- groupe A+.

Examen clinique :

- abdomen souple, indolore.
- Ebranlement lombaire indolore.
- Examen vulvaire normal.
- Au spéculum : col et muqueuse vaginale d'aspect macroscopique sain,
- le toucher vaginal est sensible dans son ensemble montrant un col long, fermé, postérieur avec des traces de sang sur le doigtier.

Examens complémentaires :

échographie endo vaginale :

- SGIU avec un embryon de LCC=31 mm correspondant à 5SA+6j,
- l'activité cardiaque est présente, ainsi que la vésicule vitelline.

- Pas de masse latéro utérine,
- Pas d'épanchement intra péritonéal.
- Les ovaires sont d'aspect échographique normal.

A ce jour la grossesse est intra utérine, évolutive ; la patiente a rendez-vous pour l'échographie des 12 SA, elle rentre à domicile.

Le 22/07/2006 Mme H consulte à nouveau devant l'augmentation des douleurs et des saignements.

L'examen clinique est identique à celui de l'avant-veille.

L'échographie montre toujours un SGIU mais cette fois l'embryon est mal visualisé sans activité cardiaque mesurable.

Devant le terme précoce, avant de conclure à une fausse couche spontanée nous convoquons de nouveau la patiente 48 heures plus tard pour contrôles cliniques et échographiques.

Le 24/07/2006 L'échographie montre une image évocatrice de rétention hétérogène de 10 mm au niveau de l'isthme utérin sans SGIU ni embryon. Cette fois ci la patiente est très algique, on prescrit donc des antalgiques de pallier 2.

Le 31/07/2006 la patiente ne saigne plus depuis 48 heures, elle a évacué des caillots et du sang sans traitement par misoprostol. Elle n'est plus algique. L'échographie montre un utérus d'échogénéicité normale avec une ligne de vacuité utérine et un endomètre fin.

Conclusion : **Fausse couche spontanée d'évacuation complète, traitement expectative.**

ii) Exemples de prise en charge hospitalière

(1) Exemple de métrorragies à 10 SA :

Le 19 juin 2006, Mme C. consulte pour des métrorragies abondantes à 10 SA.

Antécédents :

- recto colite hémorragique diagnostiquée à l'âge de 28 ans ;
- G4P2 (2 AVB en 1988 et 2005, IVG en 2000, FCS en 2004) ;
- groupe O+.

Examen clinique :

- abdomen souple, sensible dans son ensemble.
- Instabilité hémodynamique avec TA variant de 11/7 à 9/7.
- Pas de tachycardie.
- Examen vulvaire normal.
- Au spéculum : évacuation de nombreux caillots à la pince.
- Le toucher vaginal est sensible dans son ensemble.

Examens complémentaires :

échographie endo vaginale :

- image évocatrice d'une rétention intra utérine de 17 mm.
- Pas de masse latéro utérine,
- Pas d'épanchement intra péritonéal.

- Les ovaires sont d'aspect échographique normal.

Examens sanguins :

- Déglobulisation de 11,7 g/dl à 9,8 g/dl.

Devant l'instabilité tensionnelle et l'abondance des saignements, la patiente est hospitalisée pour surveillance. Deux jours d'hospitalisation vont suffire à stabiliser la situation, une échographie de contrôle révélera une rétention minime de 12 mm compatible avec un retour à domicile sous supplémentations ferrique et vitaminique (B9 et acide folique).

Conclusion : Fausse couche spontannée hémorragique.

(2) Exemple de métrorragies à 9 SA+1 :

Mme D. , 20 ans, consulte le 20/08/2006 pour des métrorragies de faible abondance évoluant depuis le début de l'après-midi sans douleur pelvienne ni autre symptomatologie associée.

Antécédents :

- G2P0,
- DDR le 17/06/2006,
- groupe sanguin A+.

Examen clinique :

- abdomen souple et indolore,
- au spéculum : col d'aspect macroscopique sain avec des métrorragies à l'issue de l'endocol,
- au toucher vaginal : col long, fermé, postérieur et indolore.

Examens complémentaires :

échographie endo vaginale :

- Grossesse intra-utérine non évolutive
- pas d'activité cardiaque,
- LCC=14mm soit 7 SA+5J)
- . Absence d'épanchement intra péritonéal.
- Ovaires d'aspect échographique normal

Conclusion : grossesse arrêtée à 7SA+5J traitement médical par misoprostol 400 microgrammes x 2par jour pendant 48 heures. Antalgiques et contrôle échographique à J5.

Quatre jours plus tard, la patiente revient pour d'intenses douleurs abdominales.

Nouvel examen clinique

- abdomen douloureux en sus pubien mais souple et sans défense.
- Au spéculum, l'aspect du col est sain.
- Les métrorragies sont peu abondantes et non actives après tamponnement.
- Au toucher vaginal, le col est long, postérieur et tonique, il est ouvert à l'orifice externe et légèrement douloureux à la mobilisation.

Examens complémentaires :

échographie endo vaginale

- utérus de taille et d'échostructure normales mesurant 88x41 mm.
- La muqueuse est épaisse et mesure 16x54 mm sans sac visualisé mais avec une image hétérogène de rétention.
- pas d'épanchement intra péritonéal, ni de masse latéro utérine.

La patiente refuse de reprendre un traitement médical, on organise donc une **aspiration au bloc opératoire en ambulatoire.**

Conclusion : grossesse arrêtée d'évacuation incomplète après une cure de misoprostol ayant nécessité une aspiration au bloc opératoire.

iii) Exemple de coopération généraliste/spécialiste :

Mme R. 39 ans, G7P2 (2 AVB, 2 IVG, 3 FCS), antécédents de salpingite, et de groupe A+ a tout d'abord consulté à La Roche sur Yon pour des métrorragies du 1^{er} trimestre où a été mis en place un monitoring des hcg :

- 22/08 hcg=133 mUI/ml
- 24/08 hcg=155 mUI/ml
- 26/08 hcg=139 mUI/ml
- 28/08 hcg=143 mUI/ml

Le 30/08 elle consulte aux urgences pour douleur en fosse iliaque droite.

Examen clinique :

- abdomen douloureux dans son ensemble avec défense franche en fosse iliaque droite.
- Instabilité tensionnelle variant de 116/69 à 93/54

- tachycardie à 110 battements par minute.
- Au spéculum : métrorragies de sang foncé.
- Le toucher vaginal est sensible dans son ensemble avec le « cri du Douglas ».

Examens complémentaires :

échographie endo vaginale :

- image évocatrice d'un pseudo sac gestationnel au niveau du fond utérin.
- Présence d'une masse latéro utérine droite évocatrice d'un hématosalpinx mesurant 48,1 x 42,4 mm,
- présence d'un épanchement intra péritonéal de 32 mm.
- Pas d'épanchement dans l'espace de morisson.

Examens sanguins :

- Hémoglobine à 12,4 g/dl ;
- hcg = 106 mUI/ml.

Indication d'une coelioscopie en urgence pour grossesse extra utérine droite avec salpingectomie sous anesthésie générale.

Une grossesse extra utérine droite hémorragique de siège isthmique a été visualisée et traitée par salpingectomie. Un hémopéritoine de 100 ml a été évacué. L'intervention s'est déroulée sans incident majeur.

Voilà un exemple typique de coopération généraliste/spécialiste. Toute la première partie de la prise en charge peut bien évidemment être assurée par le généraliste qui fera appel au spécialiste lorsque l'indication devient chirurgicale.

b) *Incidence psychologique et satisfaction des patientes*

D'après Graziosi et Col. [32], sur un ensemble de soixante-quatre femmes présentant une fausse couche spontanée précoce, une majorité d'entre elles préfère le traitement médical par misoprostol si le taux d'évacuation complète dépasse 65%, ce qui est le cas dans leur étude.

De plus, Lee et Col [33] ont montré que 79% des femmes qui avaient bénéficié d'un traitement par misoprostol s'étant soldé par une évacuation complète choisiraient le même traitement si cela s'avérait à nouveau nécessaire.

Concernant la qualité de vie, l'équipe de Nansel et Col [34] a pu montrer qu'indépendamment du traitement, il était primordial de prendre en considération les traumatismes physiques et émotionnels que subissent les patientes et leurs familles :

« La prise en charge idéale suppose de prendre le temps nécessaire à la délivrance d'une information claire et précise concernant la perte de la grossesse, les bénéfices et les risques des différentes options thérapeutiques ; ainsi que l'encadrement et le soutien nécessaires lorsque la patiente a effectué son choix thérapeutique. »

Il est également apparu que l'acceptation du traitement médical était très souvent associée à un faible taux de stress et de dépression, ainsi qu'une qualité de vie meilleure.

Concernant cet aspect de la prise en charge, le praticien libéral offrira forcément une qualité de soins plus appropriée [35], [36]. Il connaît sa patient, sa famille, son vécu, il est donc plus à même d'assurer son encadrement psychologique qu'un interne des urgences qui, en raison d'une suractivité hospitalière, se voit obligé de privilégier les gestes techniques au détriment de l'écoute et du dialogue.

c) Proposition d'un protocole : conduite à tenir devant une suspicion de fausse-couche au cabinet médical.

Que faire devant des métrorragies du premier trimestre [37] associées ou non à des douleurs pelviennes ?

Deux situations se présentent : soit la situation est douteuse et un dosage des hcg s'impose pour affirmer ou infirmer la grossesse ; soit la grossesse est connue et l'intérêt des hcg est inexistant.

Dans les deux cas, il est très important de s'enquérir du rhésus de la patiente.

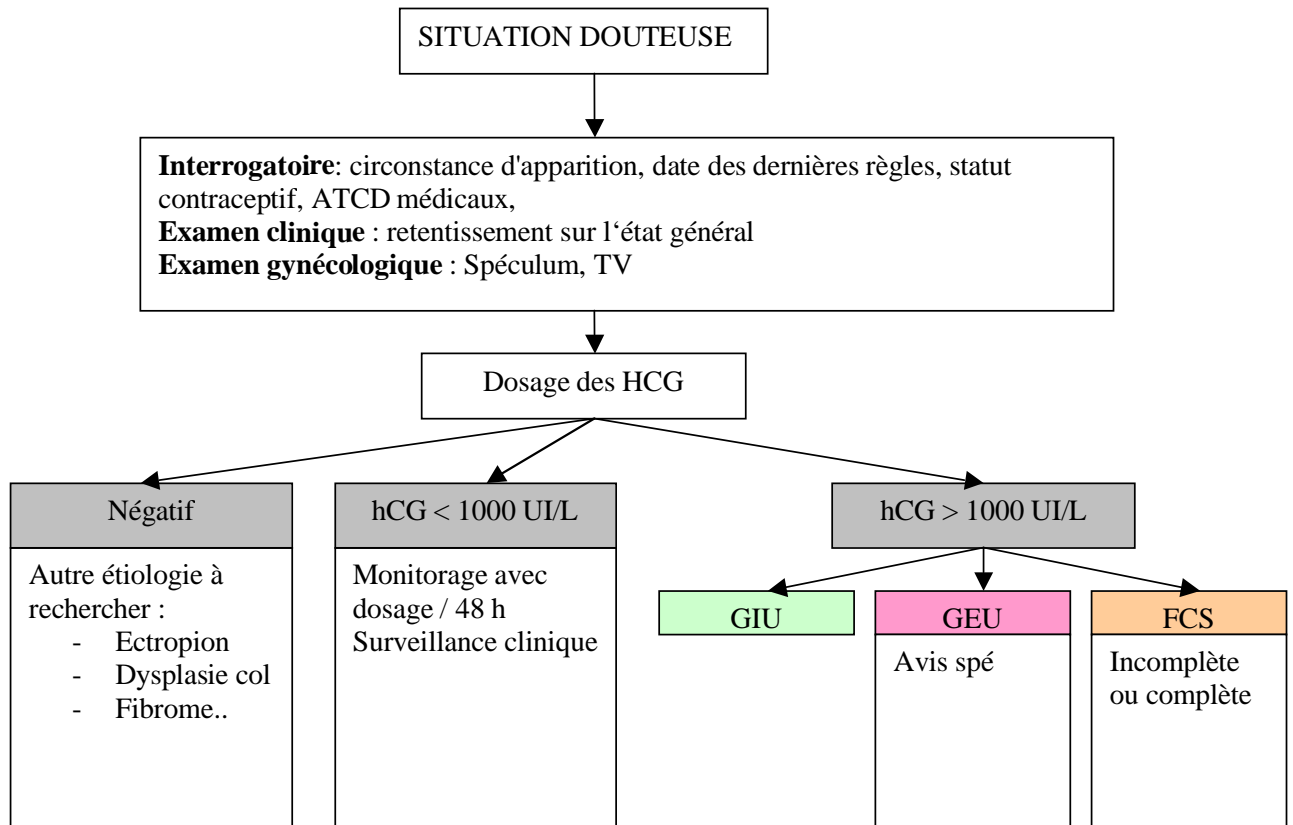
Si celui-ci est positif aucun problème d'allo immunisation foeto maternelle [38], [39] n'est à craindre alors que s'il est négatif la prise en charge est différente.

Dans le cas de doute sur le rhésus ou de rhésus négatif documenté par une carte de groupe sanguin, il est indispensable de prélever des RAI ou agglutinines irrégulières et de procéder **après** à une injection d'anti D commercialisé sous le nom de rhophylac°.

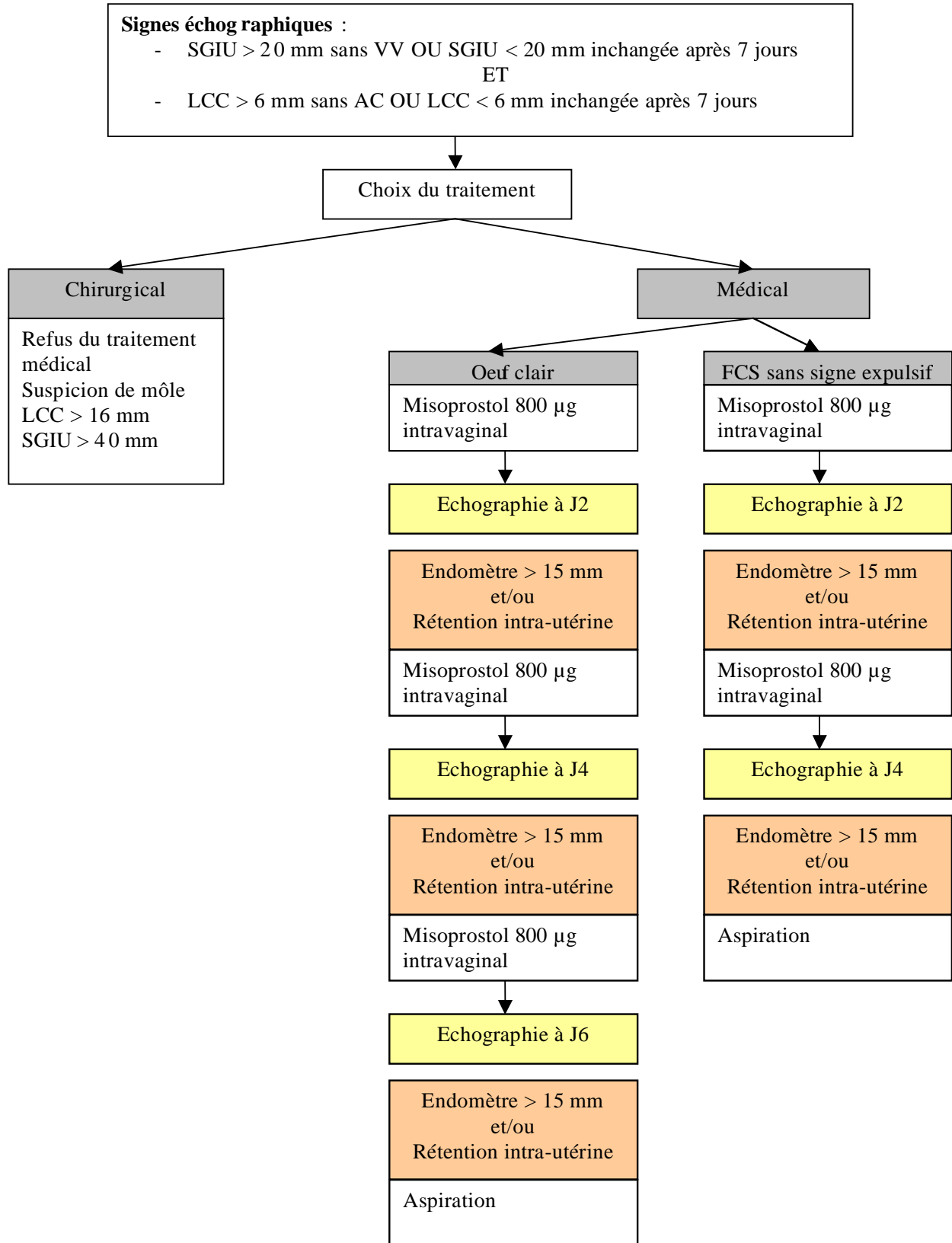
La forme 200 microgrammes couvre 9 semaines alors que la forme 300 microgrammes couvre 12 semaines.

L'injection peut être faite en intra veineux ou intra musculaire mais la première voie augmente la rapidité d'efficacité.

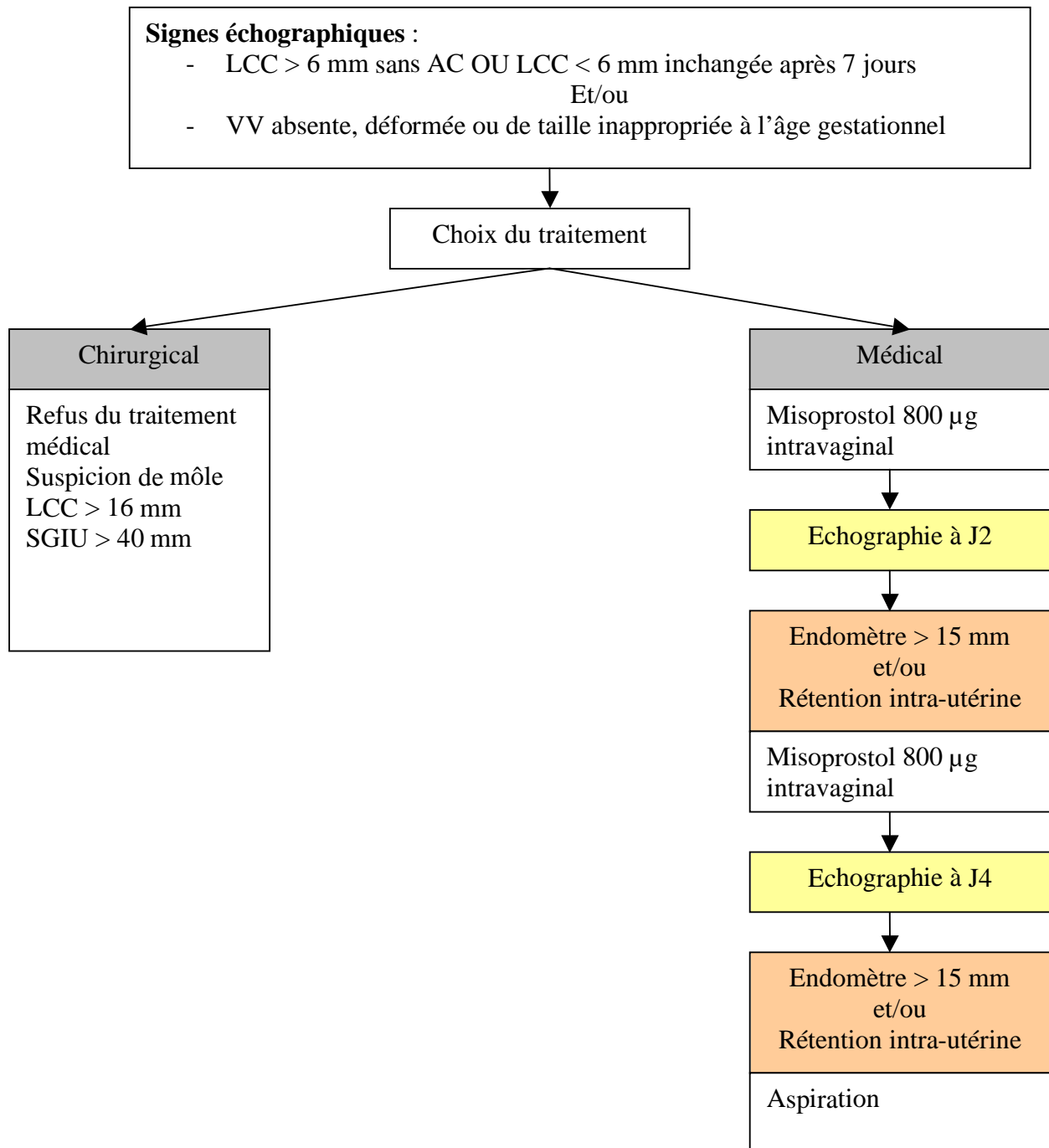
i) Situation douteuse : protocole 1



ii) Grossesse arrêtée ou œuf clair : protocole 2



iii) Fausse-couche en cours : protocole 3



5) Discussion

Lors de mon passage dans le service d'urgences gynécologiques de Nantes, l'utilisation du carnet de procédures en gynécologie obstétrique [40] a montré que les situations cliniques n'étaient pas toujours aussi simples et que l'on adaptait souvent la procédure à la pratique.

L'écriture du protocole a pour objectif d'essayer d'améliorer la prise en charge en ciblant mieux les situations cliniques.

Concernant les hcg, l'absence de procédure a conduit à de nombreux dosages parfois inutiles alors que leur monitoring était régulièrement réalisé selon des modalités différentes (tous les 2 ou 3 jours, avec ou sans échographie associée).

Concernant les critères échographiques, la procédure mentionne : « mesure antéropostérieure des images hyperéchogènes intra-utérines en coupe sagittale » sans distinguer épaisseur de l'endomètre et une éventuelle rétention intra utérine.

Concernant les grossesses arrêtées, la procédure ne fait pas de distinction entre œuf clair et fausse couche spontanée sans signe expulsif alors que les études montrent clairement une différence de prise en charge et d'efficacité du traitement médical entre les deux.

Une étude prospective multicentrique récente [5], conduite sous forme d'un questionnaire rempli pour chaque patiente consultant aux urgences pour une fausse couche spontanée du premier trimestre entre le 1^{er} et le 15 février 2007, a permis de mettre en évidence une grande disparité entre les maternités du grand ouest.

Angers et Nantes présentent une proportion importante de prise en charge médicale.

À l'inverse, Le Mans affiche un taux élevé de curetages.

Les doses de misoprostol administrées varient du simple au double, les indications thérapeutiques n'étant pas toujours très claires.

Concernant sa voie d'administration, bien que l'affsaps nous rappelle que seule la voie orale est recommandée (en rapport avec l'AMM), d'après la littérature, la voie vaginale reste plus performante. Devant les quatre cas de décès par choc septique atypique après misoprostol intra-vaginal, on pourrait donc discuter de l'intérêt d'une antibioprophylaxie systématique. La molécule et son dosage restant à être déterminés et évalués par une étude appropriée.

Peu de protocoles destinés aux médecins généralistes ont été proposés [13, 41].

Les uns étant trop simplistes alors que les autres, trop compliqués incitent plutôt le généraliste à adresser la patiente au spécialiste.

Celui que nous proposons est fondé sur mon expérience d'interne et sur des données de la littérature concernant les critères diagnostics et thérapeutiques.

Il n'a été ni expérimenté ni évalué.

Les statistiques de fréquentation de l'UGO montrent bien la prépondérance de la prise en charge médicale.

Il va donc être nécessaire d'évaluer la pertinence de ce protocole auprès des professionnels libéraux et le « service médical rendu » que l'on peut en attendre concernant la qualité de la prise en charge qui va en découler (efficacité médicale, meilleure orientation selon les structures de soins, satisfaction des patientes) et l'économie de santé pouvant être envisagée.

6) Conclusion

Bien que la place du misoprostol dans la prise en charge immédiate des fausses couches précoces soit encore limitée, les études auxquelles nous avons fait référence montrent bien le contraire.

Il ne s'agit pas d'éliminer le rôle de l'aspiration qui restera toujours nécessaire mais de rendre sa juste valeur à un traitement qui a manifestement fait ses preuves, bien que l'utilisation soit faite hors AMM. Ce type de prise en charge doit désormais ne plus être secondaire et faire partie du rôle du généraliste.

L'évolution du paysage médical nous contraint à organiser les soins différemment.

Envisager un protocole comme celui-ci est également un pas vers une meilleure collaboration entre la ville et l'hôpital.

L'usage nous dira si la pratique médicale s'en verra modifiée ou non.

7) Annexes

a) *Critères diagnostics de Wilson [7]:*

Eléments cliniques :

- 1 ou plusieurs thrombose(s) vasculaire(s) confirmée(s) (artère, veine, ou microcirculation) ; exclure les thromboses veineuses superficielles et les vascularites.
- 1 ou plusieurs mort(s) fœtale(s) avant 10 SA avec fœtus normal.
- 1 ou plusieurs prématurité(s) avant 34 SA par pré éclampsie ou insuffisance placentaire.
- 3 avortements ou plus avant 10 SA (causes anatomiques, hormonales ou chromosomiques exclues).

Eléments biologiques :

- Présence d'anti-cardiolipides IgG et/ou IgM.
- Présence d'anti-coagulant lupique.

DIAGNOSTIC POSITIF = 1 CRITERE CLINIQUE + 1 CRITERE BIOLOGIQUE

b) **Information aux patientes [42]**

FAUSSE COUCHE

Un avortement spontané, plus communément appelé fausse couche, est une interruption spontanée de grossesse caractérisée par la perte du fœtus avant 24 SA.

Une grossesse sur quatre environ se termine par une fausse couche, la majorité d'entre elles survenant au cours des 12 premières semaines.

Un saignement ou un écoulement vaginal est souvent le premier signe d'une fausse couche, parfois accompagné de douleurs abdominales ressemblant aux douleurs de règles.

Un saignement en début de grossesse est un signe de menace de fausse couche mais ne signifie pas obligatoirement que la grossesse évoluera mal.

De nombreuses grossesses sont menées à terme malgré un saignement initial. Une douleur abdominale très importante aiguë unilatérale peut indiquer une grossesse extra utérine. Ce type de grossesse peut être dangereux et doit être rapidement pris en charge par votre médecin.

Lorsqu'un processus de fausse couche est en cours, aucun traitement ne peut l'empêcher.

Lorsque la fausse couche n'est pas complète, votre médecin peut vous proposer 2 types de traitement : chirurgical ou médical.

Dans les 2 cas, il vous proposera celui qui est le mieux adapté à votre situation.

Dans le cas où vous avez conjointement choisi le traitement médical par misoprostol, plusieurs notions doivent rester présentes à votre esprit :

- Après la prise de misoprostol, des saignements et des douleurs vont apparaître.
- Des antalgiques vous sont prescrit. Prenez les **avant** d'avoir mal afin qu'ils puissent être efficaces.
- Des nausées, vomissements, diarrhées frissons peuvent apparaître et sont en général de courte durée.
- Si les saignements sont très abondants : **plus de 2 garnitures par heure pendant plus de 2 heures, si les douleurs ou une fièvre persistent plus de 24 heures il est impératif de consulter votre médecin ou le service d'urgence auquel vous êtes rattaché.**
- Des saignements d'abondance modérée persisteront pendant environ 15 jours

c) Précautions pour utiliser le misoprostol à domicile [42]

- Distance entre le domicile de la patiente et le centre hospitalier référent limité (délai de transport de l'ordre de 1 heure) et possibilité de le rejoindre et/ou de s'y rendre 24h/24.
- Choix du lieu laissé à la patiente.
- Patiente accompagnée par un proche à domicile.
- Précautions particulières d'information de la patiente, notamment sur la conduite à tenir en cas d'hémorragie.
- Evaluation médico-psychosociale des patientes.
- Limitation à 7SA.

8) Références bibliographiques

- [1] Humeau-Aubin Sandrine: Gynécologie et médecine générale : Etat des lieux et perspectives à partir d'une enquête menée auprès de 40 médecins généralistes, 10 résidents et 154 patientes. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine Générale, Nantes 2004.
- [2] RC Rudigoz : Grossesse Diagnostic, surveillance clinique, indication des examens complémentaires, réglementation. Revue du Praticien 1999 ; 49 : 303-10.
- [3] J Zhang, JM Gilles, K Barnhart, MD Creinin, C Westhoff, M M Frederick: A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. New England Journal of Medicine 2005; 353: 761-9.
- [4] Craig P.Griebel , John Halvorsen , Thomas B Golemon ,Anthony A Day: Management of spontaneous abortion. American Family Physician 2005; 72 : 1243-9.
- [5] Le Calvic Sandrine : Prise en charge des fausses couches du premier trimestre : Etat des connaissances et des protocoles appliqués dans les différents hôpitaux des Pays de le Loire. Mémoire de DES de Gynécologie Obstétrique Tours 2007.
- [6] M Dreyfus, A Treisser : Hémorragies du premier trimestre de la grossesse Orientation Diagnostique. Revue du Praticien 1998 ; 48 : 1831-3.
- [7] Pierre-Yves Hatron : Syndrome des anti-phospholipides. Précis de médecine interne Ed masson.
- [8] E Verspyck, V Le Cam-Duchez, J-Y Borg, L Marpeau : Thrombophilies et grossesse. CNGOF mises à jour en gynécologie obstétrique –XXIII-1999.

- [9] Conférence de consensus : Thrombophilie et grossesse ; prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. *Annuaire de médecine interne*. 2003 ; 154 : n°5/6 422-30.
- [10] Site du collège des enseignants en radiologie de France <http://www.imagemed.org>
- [11] E Jauniaux, J Johns and G J Burton: The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obst. Gynec.* 2005 ; 25 : 613-24.
- [12] F Cho, S Chen, M Tai, T Yang: The quality and size of yolk sac in early pregnancy loss. *Australian and New Zealand Jour. of Obstetric and Gynecology* 2006 ; 46 : 413-8.
- [13] Shan Tang & Chung Ho: The use of misoprostol for early pregnancy failure. *Curr. Opin. Obst. Gyn.* 2006 ; 18 : 581-6 .
- [14] Site du Dr Aly Abbara <http://www.aly-abbara.com>: hCG (gonadotrophine chorionique humaine).
- [15] Barhnart and col.: Decline of serum hcg and spontaneous abortion: defining the normal curve. *The American college of obst. and gyn.* 2004 ; 104(5) : 975-981.
- [16] Delacoux des Roseaux Antoine : Prise en charge des fausses couches spontanées précoces : traitement médical par le misoprostol et place du médecin généraliste. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine Générale Caen 2005.
- [17] L de Poncheville H Marret F Perrotin J Lansac G Body : Les avortements spontanés du premier trimestre de grossesse : l'aspiration utérine est elle toujours de mise ? *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2002 ; 30 : 799-806.
- [18] Graziosi , Mol , Ankum , Bruinse: Management of early pregnancy loss. *Inter. Jour. of Gynec. & Obst.* 2004 ; 86 : 337-46.

- [19] RE Ferner: Prescribing licensed medicines for unlicensed indications. Prescribers' Journal 1996 ; 36 (2) : 73-8.
- [20] C Schwarz Blatt : Misoprostol et ses indications en gynécologie.
www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Pdf/Misoprostol.pdf
- [21] A Nigam, V.K. Singh, A. Prakash: Vaginal versus oral misoprostol for mid-trimester abortion. Inter. Jour. of Gynec. & Obst. 2006 ; 92 : 270-1.
- [22] Zieman and col. : Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Obst. & Gyn. 1997 ; 90 : 88-92.
- [23] Danielsson, Marions, Rodriguez, Spur, Wong, Bygdeman. :Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. Obst Gyn 1999 ; 93(2) : 275-280.
- [24] Sing and col. : Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre abortion cervical priming ? Human Reproduction 1999 ;14(6) : 1635-7.
- [25] E.E. Beaulieu: Death from clostridium sordelii after medical abortion. New England J Med 2006 ; 354 : 1645-7.
- [26] TS Vejborg,C Rorbye, L.Nilas: Management of first trimester spontaneous abortion with 800 or 400 microg vaginal misoprostol. Inter. Jour.of Gynec. & Obst. 2006 ; 92 : 268-9.
- [27] A Henriques, Alexandre V. Lourenço, A Ribeirinho , H Ferreira, and L M Garcia: Maternal Death Related to Misoprostol Overdose. Obst and Gyn 2007 ; 109 (2) part 2 .
- [28] Rencontre d'experts sur le misoprostol RHTPGHP : Emploi du misoprostol dans le traitement de l'avortement incomplet et de la fausse couche spontanée. Consensus statement. 9 juin 2004.

- [29] M D Creinin , X Huang , C Westhoff , K Barnhart , JM Gilles , J Zhang: Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obst. & Gyn.* 2006 ; 107(4) : 901-7.
- [30] L.Gronlund, A.L. Gronlund, L. Clewin, B. Andersen, N. Palmgren, O. Lidegaard: Spontaneous Abortion : expectant management , medical treatment or surgical evacuation. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2002 ; 81 : 781-2.
- [31] Xavier Bertrand.: Arrêté du 27 février 2007 fixant pour l'année 2007 les ressources d'assurance maladie des établissements de santé exerçant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. *Journal officiel de la République Française.* texte 17 sur 78 ; mars 2007.
- [32] G C Graziosi , H W Bruinse , P J Reuwer , B W Mol.: Women's preferences for misoprostol in case of early pregnancy failure. *European Jour. of Obst. & Gynec. & Reproductive Biology.* 2006 ; 124 : 184-6.
- [33] Lee DT, Cheung LP,Haines CJ, Chang KP, Chung TK. : A comparison of the psychologic impact and client satisfaction pf surgical treatment with medical treatment of spontaneous abortion : a randomized trial. *Amer. J. Obst. Gyn* 2001 ; 185 : 953-8.
- [34] TR Nansel , F Doyle , MM Frederick , J Zhang : Quality of life in women undergoing medical treatment for early pregnancy failure. *JOGNN* 2005 ; 34 : 473-81.
- [35] Menard Delphine Marie Edith : Suivi de la femme enceinte au premier trimestre par le médecin généraliste. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine Générale Paris VII 2005.

[36] Prevot-Stimec Isabelle : Les attentes des femmes enceintes envers leur médecin généraliste dans le cadre du suivi de grossesse. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine Générale Nantes 2005.

[37] Campus National de Gynécologie Obstétrique. Hémorragie du premier trimestre. item 17 module2 .

[38] CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle. Texte des recommandations pour la pratique clinique 2005.

[39] MH Poissonnier. Immunisation sanguine foeto maternelle Dépistage Prévention.

Revue du Praticien 2000 ; 50 : 1029-1034.

[40] Service de gynécologie obstétrique, médecine fœtale et de la reproduction. Procédures en gynécologie-Obstétrique. CHU Nantes édition octobre 2005.

[41] Devaux Cédric. Le médecin généraliste et les métrorragies au cours du premier trimestre. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine Générale Paris XI 2001.

[42] P Faucher. IVG à domicile. Réalités en gynécologie et obstétrique 2006 ; 114.

RESUME

La prise en charge des fausses couches spontanées précoces n'est plus systématiquement chirurgicale. Six mois d'expérience au service des urgences gynéco-obstétricales de Nantes et une revue de la littérature sur le sujet conduisent aux mêmes conclusions. Le traitement médical en ambulatoire est l'option thérapeutique la plus fréquente. Guidé par une procédure de soins, l'intervention du médecin généraliste peut améliorer cette prise en charge : en réduisant le taux de fréquentation des services hospitaliers, en améliorant les conséquences psychologiques et la satisfaction des patientes, en réduisant le coût des soins. Dans cet objectif, nous proposons un protocole d'aide à la prise en charge des fausses couches spontanées du premier trimestre. Il est fondé sur l'emploi du misoprostol dont la prescription en ville est désormais étendue. L'évaluation du « service médical rendu » de ce protocole devra être établie par étude à réaliser auprès des médecins généralistes libéraux et des gynécologues obstétriciens.

NOM : BLOND

PRENOM : Armelle

Titre de Thèse : Limites de la prise en charge des fausses couches spontanées du premier trimestre par le médecin généraliste. Rédaction d'un protocole d'aide à la prise en charge.

RESUME

La prise en charge des fausses couches spontanées précoces n'est plus systématiquement chirurgicale. Six mois d'expérience au service des urgences gynéco-obstétricales de Nantes et une revue de la littérature sur le sujet conduisent aux mêmes conclusions. Le traitement médical en ambulatoire est l'option thérapeutique la plus fréquente. Guidé par une procédure de soins, l'intervention du médecin généraliste peut améliorer cette prise en charge : en réduisant le taux de fréquentation des services hospitaliers, en améliorant les conséquences psychologiques et la satisfaction des patientes, en réduisant le coût des soins. Dans cet objectif, nous proposons un protocole d'aide à la prise en charge des fausses couches spontanées du premier trimestre. Il est fondé sur l'emploi du misoprostol dont la prescription en ville est désormais étendue. L'évaluation du « service médical rendu » de ce protocole devra être établie par étude à réaliser auprès des médecins généralistes libéraux et des gynécologues obstétriciens.

MOTS-CLES

Fausse couche spontanée, misoprostol, protocole, médecin généraliste,