

Année 2014

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HIÊN Héléna Kim-Sa

Née le 26 Septembre 1983 à Montréal (Canada)

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2014

**Faisabilité d'un autotest hCG urinaire semi-quantitatif dans le
suivi de l'IVG médicamenteuse : étude BETINA**

Président de thèse : Professeur CARBONNE Bruno

Directeur de thèse : Docteur HASSOUN Danièle

DES de Médecine Générale

« Il n'est qu'un luxe véritable, c'est celui des relations humaines. »

Saint-Exupéry, *Terre des hommes*

Remerciements

Au Professeur Carbonne,

Pour avoir accepté de présider cette thèse.

Au Docteur Danielle Hassoun,

Pour m'avoir accueillie dans cette aventure, pour vos conseils avisés et votre disponibilité.

Aux Docteurs Bouvattier et Grynberg,

Pour avoir accepté de juger mon travail.

A mon père, qui me manque.

A ma mère, pour ton amour de la vie, ton incroyable disponibilité et ton éternelle confiance.

A mon frère, pour m'avoir appris à rire de moi et de mes faiblesses.

A ma grand-mère Gabrielle, ton « petit docteur » va enfin le devenir, à mon grand-père Lucien, et à mon cousin Martin pour tes prouesses techniques inespérées.

A Maxime, pour ton amour bienveillant et la force qu'il m'a donnée, et à ses parents.

A notre fils Tao, pour tes sourires qui illuminent nos journées et cette belle aventure que tu nous fais débiter.

A mes amis, pour m'avoir portée et supportée pendant toutes ces années.

Un profond merci à Thomas et Emilie bien sûr, Pauline Peter Pan, Yannick, Béné, Pam...

A Pauline mon petit kiwi, je n'aurais voulu démarrer cette aventure médicale avec personne d'autre, et à Matthieu pour ton aide précieuse de la première année jusqu'à la dernière minute.

Une pensée à Constance, William et Gabriel, c'est une chance de vous avoir à nos côtés.

Aux Docteurs Djouab et Atlas, pour m'avoir fait apprécier le travail en centre de santé.

Un merci très spécial au Dr Monié, pour votre générosité et les six mois fabuleux à vos côtés.

Une pensée particulière au Dr Agnès Bernard-Breillat, pour m'avoir fait découvrir ton beau métier en toute simplicité.

Et mille mercis au Dr Mélanie Horoks, pour avoir pensé à moi pour cette thèse, pour avoir accepté d'être mon maître de stage et l'avoir fait avec ton cœur, et pour la chance que tu m'as offerte en me parlant du CMS Chagall. Tu as été la bonne fée de mon parcours.

Aux chefs et enseignants croisés sur le chemin de cet internat, pour votre implication dans ma formation.

Un merci particulier à mon tuteur, le Dr Galam, pour vos encouragements et votre simplicité.

Un clin d'œil à Sylvia et Claire des urgences de Delafontaine, Samia et Pierre du service de diabétologie d'Argenteuil, Benoit et Laure-Marie du service de gynécologie de Pontoise, Valérie et Delphine des urgences pédiatriques du KB... pour votre énergie toujours positive et votre bonne humeur. Je souhaite à tout interne de vous rencontrer.

A mes co-internes, pour tous ces moments, faciles et moins faciles, partagés,

Et tout spécialement à Juliette, Manon et Awatef, vous êtes désormais des amies,

Et bien sûr à Noémie, pour ta disponibilité aux quatre coins de la planète, ta patience face à mes inépuisables questions et tes précieux conseils, dans ma vie professionnelle et dans ma vie personnelle.

Je dois beaucoup à chacun d'entre vous et très sincèrement je vous en remercie.

Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AME : Aide Médicale d'Etat

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation de l'Evaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CDOM : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins

CMU : Couverture Maladie Universelle

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPEF : Centre de Planification et d'Education Familiale

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Catégorie Socio-Professionnelle

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DDR : Date des Dernières Règles

DGS : Direction Générale de la Santé

DM : Données Manquantes

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EI : Effet Indésirable

FDA : Food and Drug Administration

FHV : Forfait Honoraires de Ville

FMV : Forfait Médicaments de Ville

GEU : Grossesse Extra-Utérine

HAS : Haute Autorité de Santé

hCG : Hormone Gonadotrophine Chorionique

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

J : Jour

JA : Jour d'Aménorrhée

ONG : Organisation Non Gouvernementale

PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur

PMI : Protection Maternelle et Infantile

SA : Semaine d'Aménorrhée

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Tables des matières

Introduction

1.	Historique de l'IVG.....	12
1.1.	Grandes dates de l'histoire de l'IVG	12
1.2.	Histoire de l'IVG médicamenteuse	13
1.3.	Evolution épidémiologique en France	13
1.3.1.	Part des IVG médicamenteuses	13
1.3.2.	IVG médicamenteuses hors établissement de santé	14
2.	Une pratique encadrée en France par des lois, des décrets et des circulaires	15
2.1.	Structures de prise en charge des IVG médicamenteuses	15
2.2.	Encadrement spécifique des IVG médicamenteuses hors établissement de santé	16
2.3.	Etapes de l'IVG médicamenteuse.....	18
2.4.	Tarifcation	20
3.	Protocoles médicamenteux, efficacité et tolérance	22
3.1.	Autorisation de mise sur le marché	22
3.2.	Recommandations HAS	23
3.3.	En pratique.....	24
3.4.	Sécurité des molécules.....	25
4.	Problématique de la surveillance de la méthode	26
4.1.	Intérêt de la visite de contrôle.....	26
4.2.	Outils de surveillance disponibles	27
4.2.1.	Clinique	27
4.2.2.	Echographie pelvienne	28
4.2.3.	Dosage plasmatique de l'hCG.....	29
4.3.	Limites de la surveillance actuellement en place	31
4.3.1.	Faible assiduité à la visite de contrôle et importance du nombre de perdues de vue	31
4.3.2.	Remise en cause des outils de surveillance	32
4.3.3.	Remise en cause de la visite de contrôle systématique	33

5.	Argumentaire de l'étude.....	33
5.1.	Vers une simplification de la méthode	33
5.2.	Construction d'un outil théorique.....	34
5.3.	Approche pratique	36
6.	Objectifs de l'étude	37
6.1.	Objectif principal.....	37
6.2.	Objectifs secondaires.....	37

Matériel et Méthode

1.	Type d'étude.....	38
2.	Critères d'évaluation	38
2.1.	Critères d'évaluation principale.....	38
2.2.	Critères d'évaluations secondaires	39
3.	Autotest hCG urinaire semi-quantitatif utilisé	39
3.1.	Principe du test urinaire hCG DUO 5-1000	40
3.2.	Réalisation du test.....	41
3.3.	Lecture et interprétation des résultats.....	41
4.	Population de l'étude.....	43
4.1.	Patientes.....	43
4.1.1.	Détermination de la taille de l'échantillon	43
4.1.2.	Critères d'inclusion	45
4.1.3.	Critères de non-inclusion	45
4.1.4.	Recrutement compétitif	46
4.2.	Médecins participants	46
5.	Déroulement de l'étude	47
6.	Données recueillies	48
6.1.	Anonymisation des données	48
6.2.	Données recueillies à l'inclusion.....	49
6.3.	Données recueillies lors de la visite de suivi.....	49

7.	Monitoring de l'étude	51
7.1.	Mise en place	51
7.2.	Logistique et suivi	51
7.3.	Contrôle de qualité.....	52
7.4.	Stockage et archivage des données.....	52
8.	Analyse statistique.....	53
8.1.	Analyse descriptive.....	53
8.2.	Analyses comparatives	53
9.	Pharmacovigilance	54
10.	Aspects réglementaires.....	55
10.1.	Déclaration au Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) et réglementation relative à la convention financière	55
10.2.	Déclaration au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)	56
10.3.	Loi « Information et Liberté ».....	56
10.4.	Secret professionnel	57
10.5.	Déclaration au Comité de Protection des Personnes (CPP)	57
11.	Aspects financiers	57
12.	Conflits d'intérêts.....	58
13.	Recherche bibliographique.....	58

Résultats

1.	Calendrier de l'étude	59
2.	Lieux de recrutement et médecins participants	60
3.	Caractéristiques des patientes.....	60
3.1.	Âge.....	60

3.2. Situation familiale	61
3.3. Niveau scolaire	62
3.4. Indice de masse corporelle	63
3.5. Antécédents de grossesse	64
3.6. Antécédents d'IVG.....	65
4. Déroulement de l'IVG médicamenteuse	67
4.1. Protocole de réalisation de l'IVG médicamenteuse	67
4.1.1. Confirmation de la grossesse.....	67
4.1.2. Âge gestationnel.....	68
4.1.3. Protocole thérapeutique.....	68
4.2. Protocole de suivi de l'IVG médicamenteuse	69
4.3. Efficacité de l'IVG médicamenteuse.....	72
4.4. Impression d'être encore enceinte (réponses à l'item 3 de l'auto-questionnaire)	75
4.5. Pharmacovigilance.....	75
5. Evaluation de l'utilisation de l'autotest urinaire	76
5.1. Taux de réalisation de l'autotest et respect des modalités de suivi	76
5.2. Evaluation par les patientes de la réalisation de l'autotest (réponses à l'item 5 de l'auto-questionnaire)	76
5.3. Taux d'interprétation correcte	77
5.3.1. Croisement de la réponse à l'item 2 de l'auto-questionnaire et du résultat noté par le médecin sur le questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan ».....	77
5.3.2. Réponses à la question « L'évaluation du test par la patiente est-elle bonne ? » remplies par les médecins sur le questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan ».....	78
5.4. Evaluation par les patientes de la lecture et l'interprétation de l'autotest (réponses à l'item 6 de l'auto-questionnaire)	79
5.5. Analyse de l'utilisation de l'autotest pour les 2 patientes ayant présenté des grossesses évolutives.....	80
5.6. Evaluation par les patientes des explications délivrées pour l'utilisation de l'autotest (réponses à l'item 4 de l'auto-questionnaire).....	81
6. Evaluation par les patientes de l'intérêt d'un contrôle à domicile des résultats de l'IVG médicamenteuse via cet autotest urinaire (réponses à l'item 7 de l'auto-questionnaire).....	83

7.	Evaluation de la fiabilité du test urinaire hCG DUO 5-1000.....	85
7.1.	Respect des modalités de suivi.....	85
7.2.	Résultats des examens.....	85
7.3.	Concordance entre le test urinaire et le dosage plasmatique de l'hCG.....	85
7.4.	Analyse des discordances.....	86
7.5.	Analyse des 2 grossesses évolutives.....	88
7.6.	Caractéristiques de l'autotest.....	89
8.	Informations apportées par les commentaires libres laissés par les patientes sur l'auto-questionnaire et par les médecins sur le questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan ».....	89
8.1.	Problèmes pratiques rencontrés.....	90
8.1.1.	Problème de compréhension de la réalisation de l'autotest.....	90
8.1.2.	Problème technique de réalisation de l'autotest.....	90
8.1.3.	Problème de lecture de l'autotest.....	90
8.2.	Avis des patientes.....	91
8.2.1.	Qualités mentionnées.....	91
8.2.2.	Limites évoquées.....	91
8.3.	Idées d'amélioration.....	91

Discussion

1.	Originalité du sujet.....	92
2.	Méthode.....	93
2.1.	Choix du type d'étude.....	93
2.2.	Choix du protocole de suivi.....	93
2.3.	Choix du test utilisé.....	94
2.4.	Choix de l'objectif principal et de ses critères d'évaluation.....	94
2.5.	Calcul préalable de la taille nécessaire de l'échantillon.....	96
2.6.	Choix des données patientes.....	96
2.7.	Choix des patientes.....	97
2.8.	Choix des données médecins.....	97
2.9.	Choix des questions de l'auto-questionnaire.....	98
2.10.	Choix de l'analyse statistique.....	98

3.	Résultats	99
3.1.	Taille de l'échantillon.....	99
3.2.	Validité externe de l'étude.....	100
3.2.1.	Caractéristiques des patientes.....	100
3.2.2.	Lieu de réalisation des IVG médicamenteuses, médecins participants et recrutement des patientes	102
3.2.3.	Efficacité de l'IVG médicamenteuse	103
3.2.4.	Perdus de vue.....	104
3.3.	Objectifs de l'étude.....	105
3.3.1.	Objectif principal.....	105
3.3.2.	Objectifs secondaires.....	107
3.4.	Analyse des commentaires libres	109
4.	Nouveaux projets de recherche	110
4.1.	Etudier d'autres types d'autotests urinaires.....	110
4.2.	Confirmer les résultats.....	111

Conclusion

Annexes

Figures et Tableaux

Bibliographie

Permis d'imprimer

Résumé

Introduction

1. Historique de l'IVG

1.1. Grandes dates de l'histoire de l'IVG (1)

- **1967** : Adoption de la loi Neuwirth. Elle suspend l'article 3 de la loi de 1920 sur l'interdiction de diffusion de la contraception.
- **21 Décembre 1974** : Adoption de la loi Veil, promulguée le 17 Janvier 1975. Elle suspend partiellement l'article 317 du Code Pénal pour 5 ans, autorisant ainsi l'avortement pour les grossesses jusqu'à 12 SA.
- **30 Novembre 1979** : La loi Veil devient définitive. Elle ne parle plus d'avortement mais d'interruption volontaire de grossesse.
- **1982** : Remboursement partiel de l'IVG par la Sécurité Sociale
- **1993** : Adoption de la loi Neiertz punissant le délit d'entrave à l'IVG
- **2001** : Adoption d'une nouvelle loi sur l'IVG et la contraception permettant de s'adapter aux nouveaux besoins, aux nouvelles pratiques sociales et aux innovations scientifiques de ces dernières années. Elle autorise notamment l'IVG jusqu'à 14 SA, la possibilité pour les mineures de demander une IVG sans autorisation parentale et la réalisation des IVG en dehors des établissements de santé.
- **2004** : Application de la loi de Juillet 2001
- **2013** : Remboursement de l'IVG à 100% pour toutes les patientes par la Sécurité Sociale

1.2. Histoire de l'IVG médicamenteuse (2)(3)(4)

- **1980** : Découverte du RU 486, anti-hormone aux propriétés abortives, par les chercheurs français du laboratoire Roussel-Uclaf
- **1982-1983** : Premières études cliniques en Suisse puis en France
- **1988** :
 - Obtention de l'AMM en France de la mifépristone sous le nom de Mifégyne®
 - Retrait du marché par le laboratoire, peu avant le lancement, devant la menace du boycott international de ses autres produits
 - Retour du laboratoire sur sa décision sur contrainte du ministre de la santé, Claude Evin et signature d'un arrêté en réglementant l'utilisation
- **1992** : Création du laboratoire Exelgyn pour en assurer la commercialisation
- **1997** : Autorisation européenne de mise sur le marché de la mifépristone
- **2000** : Autorisation de la FDA de mise sur le marché américain de la mifépristone
- **2001** : Adoption de la nouvelle loi sur l'IVG et la contraception en France, autorisant la réalisation des IVG médicamenteuses en dehors des établissements de santé
- **2004** : Décrets et arrêtés permettant la mise en œuvre effective de l'IVG médicamenteuse en ville
- **2009** : Décret permettant à la loi de s'appliquer aux centres de santé et aux CPEF

1.3. Evolution épidémiologique en France

1.3.1. Part des IVG médicamenteuses

Le nombre total d'IVG en France est stable depuis plus de 20 ans : il est estimé à un peu plus de 220 000 par an (5).

Après une lente évolution pendant dix ans, de 1988 à 1998, l'IVG médicamenteuse connaît une accélération progressive de son utilisation (Fig. 1) (6). En constante augmentation, elle représente 55% des avortements soit 122 265 IVG en 2011 (5).

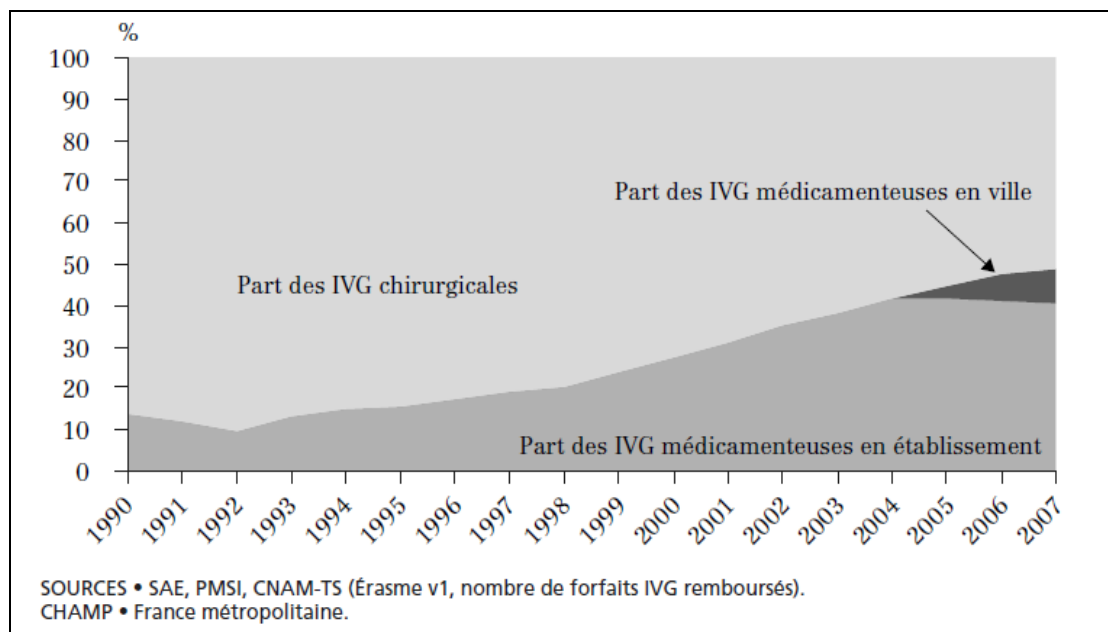


Figure 1. Evolution de la répartition des IVG selon la méthode d'intervention. (6)

1.3.2. IVG médicamenteuses hors établissement de santé

Les IVG médicamenteuses hors établissement de santé progressent depuis 2009. Elles représentent 14% des IVG soit 28 800 en 2011 : 13% en cabinet libéral et 1% en centre de santé et CPEF. Cette hausse est corrélée à une diminution du nombre d'IVG chirurgicales, alors que le nombre d'IVG médicamenteuses en établissement de santé reste stable depuis 2005 (Tab. 1) (5).

Sources • DREES (SAE), CNAM-TS (nombre de forfaits honoraires de ville remboursés dans l'année à partir de 2006).									
En France métropolitaine									
		2 001	2 005	2 006	2 007	2 008	2 009	2 010	2 011
Secteur public	IVG chirurgicales	90 450	77 854	79 244	79 849	77 824	75 729	74 517	71 741
	IVG médicamenteuses	44 550	66 320	67 505	68 019	68 209	68 637	71 190	71 967
Secteur privé	IVG chirurgicales	49 713	36 563	33 676	29 289	26 158	25 292	22 876	21 525
	IVG médicamenteuses	17 467	20 566	20 640	17 952	16 629	16 908	16 279	15 276
Ensemble des établissements	IVG chirurgicales	140 163	114 417	112 920	109 138	103 982	101 021	97 393	93 266
	IVG médicamenteuses	62 017	86 886	88 145	85 971	84 838	85 545	87 469	87 243
IVG médicamenteuses en ville			5 008	14 325	18 273	20 427	22 702	25 747	25 704
IVG médicamenteuses en centres de santé ou CPEF							719	1 376	1 647
IVG médicamenteuses en ville tous régimes								27 026	27 077
IVG médicamenteuses en centres de santé ou CPEF tous régimes								1 429	1 705

Tableau 1. Les IVG selon la méthode et le secteur d'exercice. (5)

Cependant, les IVG médicamenteuses hors établissement de santé sont encore très inégalement réparties sur le territoire. Les deux régions, Ile-de-France et PACA, représentent à elles-seules plus de 50% de celles-ci, alors qu'aucune n'est réalisée en Martinique (5).

2. Une pratique encadrée en France par des lois, des décrets et des circulaires

2.1. Structures de prise en charge des IVG médicamenteuses

La prise en charge des IVG médicamenteuses peut se faire :

- En établissement de santé (public ou privé) :
 - o avec hospitalisation pour les grossesses jusqu'à 9 SA
 - o sans hospitalisation pour les grossesses ≤ 7 SA
- Hors établissement de santé par des médecins libéraux, en centre de santé ou en CPEF pour les grossesses ≤ 7 SA (loi du 4 Juillet 2001 et circulaire du 6 Octobre 2009).

2.2. Encadrement spécifique des IVG médicamenteuses hors établissement de santé

La loi n°2001-588 du 4 Juillet 2001 ouvre la possibilité de pratiquer des IVG médicamenteuses dans le cadre d'une convention conclue entre un praticien installé dans un cabinet de ville, un CPEF, un centre de santé et un établissement de santé dans des conditions fixées par le décret du 3 Mai 2002, par l'arrêté du 23 Juillet 2004 et par la circulaire du 6 Octobre 2009.

1/ Rédaction de la convention

Elle doit être rédigée conformément à la convention type annexée au décret du 3 Mai 2002. Etablie pour une durée de 1 an, elle est renouvelée chaque année par tacite reconduction à la date anniversaire. Elle a une valeur réglementaire et ne peut donc être modifiée. Par contre, elle peut être dénoncée à tout moment, par l'une ou l'autre des parties contractantes.

Une copie de cette convention est transmise, pour information :

- Par le médecin : au Conseil Départemental de l'Ordre des médecins, au Conseil Départemental de l'Ordre des Pharmaciens et à la CPAM
- Par l'établissement de santé : à l'agence régionale de l'hospitalisation et à la DDASS de sa région.

2/ Expérience professionnelle

Les médecins effectuant des IVG médicamenteuses dans le cadre de cette convention doivent justifier d'une expérience professionnelle adaptée :

- Soit par une qualification universitaire en gynécologie médicale ou en gynécologie-obstétrique
- Soit par une pratique régulière des IVG médicamenteuses dans un établissement de santé.

3/ Approvisionnement en médicaments

Les médicaments nécessaires à la réalisation des IVG médicamenteuses sont vendus en pharmacie d'officine exclusivement aux médecins ayant passé convention avec un établissement de santé. Pour se procurer les médicaments, le médecin passe une commande à usage professionnel auprès de la pharmacie d'officine de son choix. Cette commande doit comporter les mentions suivantes :

- Le nom, la qualité, le numéro d'inscription à l'ordre, l'adresse et la signature du praticien ainsi que la date
- Le nom des médicaments et le nombre de boîtes commandées
- La mention « usage professionnel »
- Le nom de l'établissement de santé avec lequel le praticien a conclu une convention ainsi que la date de cette convention.

4/ Obligations de l'établissement de santé

Afin de garantir la qualité et la continuité de prise de charge de l'IVG, l'établissement de santé s'engage à assurer :

- L'accueil éventuel des femmes ayant eu recours à une IVG médicamenteuse en ville pour la prise en charge des complications et des échecs
- La réponse aux demandes d'information et de formation des médecins
- L'évaluation de l'activité relative aux IVG réalisées.

Il est également souhaitable que ces établissements constituent avec les médecins un véritable réseau, les femmes étant orientées vers l'une ou l'autre de ces structures.

2.3. Etapes de l'IVG médicamenteuse

Elles sont précisées dans le Code de Santé Publique (deuxième partie, livre II) et dans la circulaire du 26 Novembre 2004.

La séquence des consultations relatives à l'IVG médicamenteuse dans les établissements de santé et hors établissement de santé est identique. Elle doit être réalisée par un médecin conformément aux recommandations de l'ANAES (HAS maintenant) relatives à ce sujet.

1/ Première consultation (préalable à l'IVG)

- Formulation de la demande d'IVG par la patiente
- Information sur les méthodes d'IVG et sur les risques et effets secondaires potentiels
- Remise à la patiente d'un dossier-guide
- Proposition systématiquement pour les patientes majeures d'un entretien psycho-social réalisé par des professionnels qualifiés. Il est obligatoire pour les femmes mineures.
- Rédaction par le médecin d'une attestation de première consultation médicale
- Si le médecin ne pratique pas les IVG, il se doit d'en informer la patiente et de lui communiquer les noms des praticiens les réalisant.
- Délai de réflexion de 7 jours prévu par la loi avant la deuxième consultation

2/ Deuxième consultation (préalable à l'IVG)

- Confirmation de la demande d'IVG par la patiente
- Vérification de l'âge gestationnel, de l'état médical et psycho-social de la patiente permettant la réalisation d'une IVG médicamenteuse et explications de la procédure
- Signature par la patiente d'un consentement écrit
- Remise à la patiente de plusieurs documents écrits précisant :
 - Le protocole à respecter pour la réalisation d'une IVG médicamenteuse

- La fiche conseils sur les suites normales de l'IVG et les mesures à prendre en cas d'effets indésirables
- Les coordonnées du centre référent ouvert 24h/24h
- Rédaction par le médecin d'une attestation de deuxième consultation médicale
- Invitation à un accompagnement par une personne choisie par la patiente
- Prescription d'antalgiques et vérification de l'existence d'un délai raisonnable pour se rendre dans l'établissement de soin
- Information complète sur la contraception et les IST
- Prescription d'une méthode contraceptive

3/ Troisième consultation (de première prise de médicament)

- Prise de mifépristone par la patiente
- Remise à la patiente d'une fiche de liaison pour le médecin du centre référent et envoi d'une copie de celle-ci et du bulletin statistique à l'établissement de santé (si IVG réalisée en ville)
- Prévention de l'incompatibilité Rhésus chez toutes les femmes Rhésus négatif dans les 72 heures suivant la prise de mifépristone

4/ Quatrième consultation (de deuxième prise de médicament) = 36 à 48 heures plus tard

- Prise de misoprostol. Suivant l'arrêté du 23 Juillet 2004, la prise de misoprostol doit se faire lors d'une consultation médicale. D'après la circulaire du 26 Novembre 2004 de la DGS, en aucun cas les médicaments ne sont remis à la patiente pour une prise ultérieure en dehors du cabinet médical. Cependant les recommandations professionnelles validées par l'ANAES et confirmées par l'HAS en 2011 indiquent que « les comprimés de misoprostol peuvent être confiés à la patiente pour qu'elle les prenne à domicile 36 à 48 heures plus tard ». Si tel est le cas, cette quatrième consultation est alors virtuelle.

5/ Cinquième consultation (visite de contrôle) = entre J14 et le J21 après la prise de mifépristone

- Contrôle de l'efficacité de la méthode. En cas d'échec, orientation vers l'établissement de soin (si IVG réalisée en ville).

- Proposition systématique d'un accompagnement psychologique

- Mise à jour de la fiche de liaison et envoi d'une copie de celle-ci à l'établissement de santé (si IVG réalisée en ville)

2.4. Tarification

Depuis le décret n°2013-248 du 25 Mars 2013, les forfaits concernant les IVG sont pris en charge par l'Assurance Maladie à hauteur de 100%. Le montant de ce forfait dépend du lieu de réalisation de l'IVG. Les prix sont fixés par arrêté ministériel. Ils sont exclusifs de tout dépassement d'honoraires.

1/ En établissement de santé public ou privé avec hospitalisation (arrêté du 23 Juillet 2004)

Le forfait est fixé à 257,91 € en établissement public. Il oscille entre 260,80 € et 269,06 € maximum en établissement privé (en fonction de la méthode de surveillance choisie).

Il comprend :

- Les analyses de laboratoire préalables à l'IVG
- Les 2 consultations de remise des médicaments
- Les médicaments administrés
- La consultation de contrôle avec vérification de l'interruption de grossesse par analyse de biologie ou par échographie.

Il exclut les 2 consultations préalables, facturables en sus.

2/ En établissement de santé (public ou privé) sans hospitalisation = vide juridique.

Les textes réglementaires ne précisent pas quelle doit être la tarification pour une IVG médicamenteuse dans un établissement de soin public ou privé sans hospitalisation.

3/ IVG hors établissement de santé (arrêté du 23 Juillet 2004)

Le prix est fixé à 191,74 €. Ce forfait comprend :

- La seconde consultation médicale préalable (au cours de laquelle la femme enceinte donne son consentement)
- Les deux consultations de délivrance des médicaments
- Les médicaments
- La consultation de contrôle.

Il exclut la première consultation ainsi que les analyses de biologie et les échographies éventuellement nécessaires.

Ce montant est perçu par le médecin de ville au moment de l'administration de la mifépristone. Afin de préserver la confidentialité de l'IVG vis-à-vis de l'entourage de la patiente, le médecin doit porter sur la feuille de soins ou télétransmettre la mention « FHV/FMV » (dans la colonne relative aux actes) accompagnée du montant du forfait (colonne réservée au montant des actes).

La réalisation des IVG médicamenteuses en ville ne permet pas de dispense d'avance de frais, sauf dans les trois cas suivants :

- Bénéficiaires de la CMU complémentaire
- Bénéficiaires de l'AME

- Jeunes filles mineures non émancipées sans consentement parental. Le principe légal de prise en charge anonyme et gratuite des IVG les concernant s'applique aux IVG pratiquées en ville.

3. Protocoles médicamenteux, efficacité et tolérance

3.1. Autorisation de mise sur le marché

La Mifégyne® (mifépristone) obtient l'AMM en France dès 1988 pour les interruptions volontaires des grossesses jusqu'à 7 SA (49 JA).

En 2007, l'AFSSAPS (ANSM maintenant) publie un rapport permettant de modifier le délai d'utilisation et la posologie de cette spécialité (7). Elle peut alors être utilisée dans l'indication suivante : « interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ième} JA ».

Les schémas thérapeutiques ayant l'AMM sont les suivants :

- Jusqu'à 49 JA :
 - o 600mg de mifépristone (soit 3 comprimés de 200mg) en administration orale unique, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 400µg de misoprostol par voie orale ou 1mg de géméprost par voie vaginale
 - o Ou 200mg de mifépristone en administration orale unique, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration de 1mg de géméprost par voie vaginale

- De 50 à 63 JA :

- 200 ou 600mg de mifépristone en administration orale unique, suivie 36 à 48 heures plus tard de 1mg de géméprost par voie vaginale

3.2. Recommandations HAS

L'HAS valide tous les schémas thérapeutiques de l'AMM, à l'exception de celui utilisant une dose de 600mg de mifépristone suivie de l'administration 36 à 48 heures plus tard de 1mg de géméprost par voie vaginale.

L'efficacité du protocole recommandé par l'HAS pour les grossesses ≤ 7 SA, utilisant une dose de 600mg de mifépristone suivie de l'administration 36 à 48 heures plus tard de 400 μ g de misoprostol par voie orale, a largement été étudiée : elle est comprise entre 92 et 97% selon les études (8)(9)(10)(11).

Deux remarques sont néanmoins mentionnées par l'HAS :

- Pour les grossesses ≤ 7 SA : possibilité d'une diminution de la dose de mifépristone à 200mg (à la place de 600mg) (séquence sans AMM). L'efficacité globale est équivalente. Cependant, devant le risque potentiel d'augmentation du nombre de grossesses évolutives, l'HAS recommande aux praticiens d'avertir les patientes de ce risque.
- Pour les grossesses entre 7 et 9 SA : le géméprost, réservé à l'usage hospitalier, est très peu utilisé en France du fait de l'intensité des douleurs abdomino-pelviennes qui lui sont attribuées et des difficultés de stockage (congélation indispensable). L'HAS évoque l'efficacité de l'utilisation des voies d'administration sublinguale ou buccale du misoprostol (hors AMM) pour en assurer le remplacement.

3.3. En pratique

Un grand nombre d'études ont été faites avec une dose de 200mg de mifépristone et différentes doses et voies d'administration du misoprostol. Ces schémas thérapeutiques ont été testés avec la même efficacité et la même sécurité.

En effet, une revue de la littérature, analysant l'efficacité de l'utilisation de 200mg de mifépristone suivie de misoprostol (toutes doses et voies d'administration confondues), a récemment été publiée par Raymond et al. Elle regroupe 120 essais cliniques ce qui correspond à 47 283 femmes traitées dans le monde pour des interruptions médicales de grossesses ≤ 9 SA sur plus de vingt ans. Cette étude retrouve les chiffres suivants : 1,1% de grossesses évolutives et moins de 5% d'interventions chirurgicales secondaires (14).

Quel que soit le protocole utilisé, les études montrent que l'IVG médicamenteuse est globalement très bien tolérée :

- Les effets indésirables à type de saignements, troubles gastro-intestinaux, troubles de la thermorégulation avec fièvre et frissons, et céphalées et malaise, sont considérés comme acceptables dans plus de 80% des cas (11). Seules les douleurs abdomino-pelviennes, bien que d'intensité très variable d'une femme à l'autre, sont jugées invalidantes ou intolérables dans plus de 20% des cas (11)(10).
- Les complications (hémorragie, infection, rétention trophoblastique, échec) sont rares. Les taux varient entre 0 et 2,6% tous schémas thérapeutiques confondus (13)(10)(14)(15)(12). Et les complications graves, c'est-à-dire ayant nécessité une hospitalisation ou une transfusion, sont estimées à moins de 0,4% dans la grande étude de Raymond et al. (14).

3.4. Sécurité des molécules

1/ Mifépristone (Mifégyne®)

La mifépristone, un dérivé de la progestérone puis de la noréthindrone, est un stéroïde de synthèse ayant des propriétés anti-progestérone. Cette molécule bénéficie aujourd'hui d'un recul de plus de 20 ans et sa sécurité a largement été démontrée (16)(13).

Les contre-indications sont rares (2) :

- Insuffisance surrénale chronique
- Allergie connue à la mifépristone ou à l'un des constituants du comprimé
- Asthme sévère non équilibré par le traitement
- Porphyrie héréditaire (en lien avec l'anémie que pourrait entraîner cette maladie).

L'utilisation de la mifépristone reste néanmoins déconseillée (en l'absence de l'existence d'études spécifiques) dans quelques situations (2) :

- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Malnutrition.

Deux précautions d'emploi persistent également dans l'AMM (2) :

- Surveillance de quelques heures chez les femmes à risque cardio-vasculaire lorsque la mifépristone est utilisée en association avec le misoprostol (cette recommandation fait suite à de très rares cas d'accidents cardio-vasculaires graves, tous survenus avec le sulprostone)
- Ajustement thérapeutique d'un éventuel traitement chronique par corticostéroïdes (y compris les corticostéroïdes inhalés dans l'asthme) en cas d'utilisation concomitante, en raison de l'action glucocorticoïde de la mifépristone.

2/ Misoprostol (Cytotec®, Gymiso®)

Seule la spécialité Gymiso® a l'AMM pour l'IVG médicamenteuse. Le Cytotec® (dont la molécule est également le misoprostol) n'a pas l'AMM dans cette indication.

Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1.

Utilisé initialement pour la prévention des ulcères gastriques chez les personnes sous AINS au long cours, ce n'est qu'en 1991 que des chercheurs français montrent son intérêt dans l'avortement précoce. Il s'agit de la prostaglandine la plus étudiée et la plus utilisée dans cette dernière indication (2).

Les contre-indications sont très rares (13) :

- Hypersensibilité au misoprostol ou à l'un des excipients
- Antécédents d'allergie aux prostaglandines.

4. Problématique de la surveillance de la méthode

4.1. Intérêt de la visite de contrôle

Le principal objectif de la visite de contrôle est de s'assurer de l'efficacité du traitement, c'est-à-dire de l'arrêt de la grossesse, de son expulsion complète et de l'absence de complications.

Et une intervention chirurgicale secondaire doit pouvoir être proposée à la patiente :

- Soit en urgence en cas de complication
- Soit sans urgence mais rapidement en cas de grossesse évolutive (ce qui correspond à moins de 1% des cas).

Elle comporte également des objectifs secondaires :

- Réévaluer la contraception
- Evoquer le vécu de l'IVG avec la patiente et proposer un soutien psychologique si besoin.

La visite de contrôle est actuellement considérée par l'HAS comme indispensable et obligatoire pour toutes les patientes (17).

4.2. Outils de surveillance disponibles (17)

Trois outils sont actuellement proposés pour le contrôle de l'efficacité de la méthode :

- La clinique
- L'échographie pelvienne (18)(19)
- Le dosage plasmatique de l'hCG (20)(21).

4.2.1. Clinique

L'état clinique de la patiente lors de la visite de contrôle est un élément essentiel pour évaluer l'efficacité de la méthode.

D'après Faucher et Hassoun, une patiente qui va bien, dont les signes de grossesse ont disparu, ne se plaignant ni de douleurs ni de fièvre, dont les saignements sont modérés ou absents, ayant un utérus de taille normal et ne présentant pas de leucorrhées pathologiques, doit être considérée comme un succès jusqu'à preuve du contraire (2). L'étude américaine de Rossi et al. montre que si la patiente et le médecin pensent tous deux que l'expulsion a bien eu lieu (uniquement sur l'interrogatoire), l'échographie pelvienne ne retrouve pas de sac gestationnel dans 99,1% des cas (22).

A l'inverse, un utérus augmenté de volume, des douleurs pelviennes, des leucorrhées pathologiques, de la fièvre ou une douleur à la mobilisation utérine doit toujours évoquer une complication.

4.2.2. Echographie pelvienne

L'échographie pelvienne est l'examen de référence pour faire un diagnostic certain de grossesse évolutive persistante, de grossesse arrêtée non expulsée ou d'images de rétention.

Cependant, l'interprétation de ces images est parfois difficile, comme par exemple en cas d'endomètre épaissi (défini dans la plupart des études par une mesure ≥ 15 mm dans le sens antéro-postérieur sur le plan sagittal (18)(23)(24)), fréquemment retrouvé après une fausse-couche spontanée ou une IVG médicamenteuse. Par ailleurs, il existe une mauvaise corrélation entre aspect échographique et prédiction d'un échec ou d'un succès (25)(26)(24) car bon nombre de rétentions, en particulier, vont être expulsées spontanément au bout de quelques jours ou de quelques semaines. Le risque principal réside donc dans la réalisation de gestes chirurgicaux inutiles (25)(12) suite à l'inquiétude engendrée par les images visualisées.

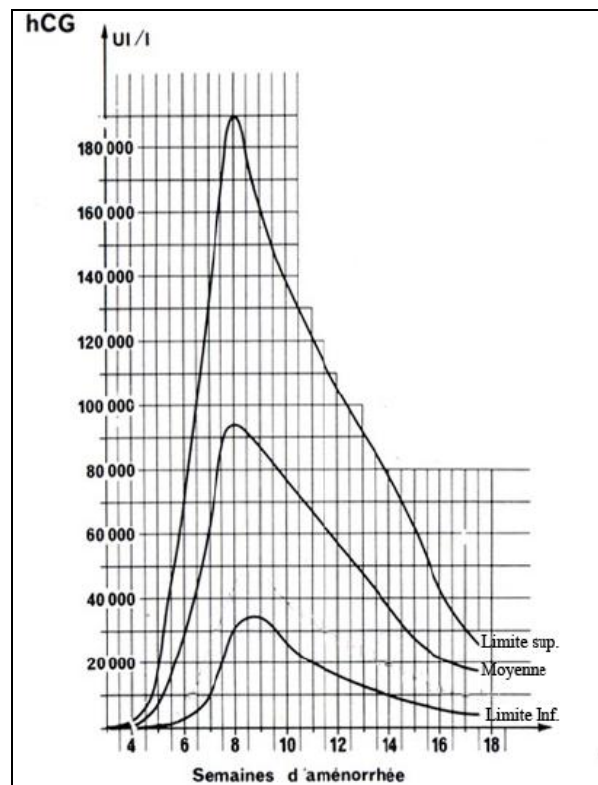
D'autres inconvénients en font discuter son utilisation en première intention :

- Le tarif conventionnel d'une échographie pelvienne est fixé à 56,70 € par la Sécurité Sociale et n'est pas compris dans le forfait de l'IVG médicamenteuse en ville. Elle est remboursée à 70% par la Sécurité Sociale. Le coût restant à la charge de la patiente est donc de 17,01 € (en l'absence de complémentaire santé).
- C'est un examen moins adapté à la pratique de ville pour plusieurs raisons :

- Pas d'échographie systématique en cabinet ou en centre de santé impliquant le plus souvent la nécessité d'une étape intermédiaire avec prise de rendez-vous dans un cabinet de radiologie
- Accessibilité non immédiate à ce type d'examen en ville
- Proportion plus grande de médecins moins expérimentés pour l'interprétation de cet examen pouvant engendrer davantage de gestes chirurgicaux inutiles (27).

4.2.3. Dosage plasmatique de l'hCG

L'évolution naturelle de l'hCG au cours d'une grossesse normale est présentée sur la figure 2.



*Gonadotrophine chorionique humaine plasmatique d'après R. Scholler et coll :
Surveillance hormonale de la grossesse (Encycl. Méd. Chir. Paris, Obstétrique,
5015 A 10, 11, 1980)*

Figure 2. Evolution du taux plasmatique de l'hCG en fonction de l'âge gestationnel. (28)

Deux stratégies de surveillance découlent de plusieurs études analysant la cinétique de l'hCG après utilisation d'un protocole de type mifépristone (200 ou 600mg) puis misoprostol (toutes doses et voies d'administration confondues) (29)(20)(30)(25) :

1/ Comparaison entre le taux initial et le taux résiduel d'hCG

- Une chute du taux d'hCG (par rapport au taux mesuré le jour de la prise de mifépristone) > 90% à J14 de la prise de mifépristone signe le succès de la méthode (20)(29)(30).
- Un taux < 20% du taux initial (mesuré le jour de la prise de mifépristone) entre J6 et J18 est en faveur du succès de la méthode avec une valeur prédictive positive de 99,5% (25).

2/ Dosage unique de l'hCG au moment de la visite de contrôle

Si l'on considère que le taux maximal moyen jusqu'à 9 SA est de 95 000 (compris entre 190 000 et 35 000) d'après la figure 2, une décroissance de plus de 90% retrouve au maximum un taux à 950 à J14 (compris entre 1900 et 350).

Le taux de 1000 UI/L à partir de J14 est alors justifié comme seuil fiable de réussite d'un avortement médicamenteux sans nécessité d'autre examen complémentaire. Cela se vérifie d'ailleurs dans l'étude de Honkanen et al (29).

Si le taux reste élevé, un contrôle échographique ou un nouveau dosage plasmatique de l'hCG quelques jours plus tard doit être réalisé.

Le dosage plasmatique de l'hCG remporte de plus en plus la préférence des professionnels (31)(32) pour les raisons suivantes :

- Méthode simple
- Non opérateur-dépendante

- Coût moindre : le tarif est compris entre 16,74 et 19,77 €, coût de la prise de sang compris, en fonction des laboratoires. Ce dosage est remboursé à 60% par la Sécurité Sociale soit une part restante pour la patiente entre 6,70 et 7,91 € (en l'absence de complémentaire santé).
- Plus adaptée à la pratique de ville en matière d'accessibilité.

Cependant, aucun chiffre de dosage plasmatique de l'hCG ni aucune image à l'échographie ne permet de garantir avec certitude le succès de la méthode. L'état clinique de la patiente reste donc au cœur de la surveillance de la méthode.

4.3. Limites de la surveillance actuellement en place

4.3.1. Faible assiduité à la visite de contrôle et importance du nombre de perdues de vue

Plusieurs études montrent qu'entre 18 et 30% des femmes ne s'astreignent pas à la visite de contrôle (33)(11)(27)(12).

Pour certaines d'entre elles, l'issue de l'IVG médicamenteuse est finalement connue après relance téléphonique ou courrier (34)(12).

Mais la plupart est considérée comme perdue de vue. Le nombre de ces patientes pour lesquelles le résultat de l'IVG est inconnu est non-négligeable : il varie entre 10 et 22% selon les études (34)(33)(12)(27)(11)(35).

4.3.2. Remise en cause des outils de surveillance

Les principaux inconvénients sont les suivants :

1/ Temps et organisation

La réalisation de cette surveillance demande souvent, surtout si elle est effectuée en ville, un passage par un centre de radiologie ou un laboratoire. Cette étape supplémentaire ajoute une nécessité de temps et d'organisation (36).

Si le dosage de l'hCG plasmatique est plus facilement accessible (31) et demande moins d'organisation que la réalisation d'une échographie en ville, le résultat n'est pas immédiat et cette attente peut être mal vécue (37).

2/ Contraintes liées aux examens

Le dosage de l'hCG plasmatique nécessite une prise de sang qui reste un examen invasif (37).

L'échographie pelvienne endo-vaginale est également souvent perçue comme désagréable.

3/ Coût (36)

Le prix de l'examen de contrôle n'est pas compris dans le forfait de l'IVG médicamenteuse en ville. Il est donc à ajouter et n'est pas remboursé à 100% par la Sécurité Sociale. Le coût de cette surveillance s'élève donc entre 6,70 à 17,01 € (en l'absence de complémentaire santé).

Et elle nécessite souvent une avance de frais comprise entre 16,74 et 56,70€.

4.3.3. Remise en cause de la visite de contrôle systématique

La visite de contrôle présente l'inconvénient majeur de contraindre les femmes à revenir sur une expérience difficile, deux à trois semaines après sa fin supposée, alors que cette fin a effectivement eu lieu dans une grande majorité des cas.

Certains auteurs envisagent donc de rendre cette visite de contrôle facultative pour certaines patientes (37)(36)(38)(39). Cette alternative aurait d'ailleurs déjà été expérimentée dans les cliniques de l'ONG Marie Stopes International au Royaume-Uni dans lesquelles 50% des femmes choisiraient de ne pas revenir à la visite de contrôle sans conséquence défavorable a priori (37).

5. Argumentaire de l'étude

5.1. Vers une simplification de la méthode

L'IVG médicamenteuse a désormais fait la preuve de son efficacité, de sa sécurité et de sa tolérance. Son acceptabilité est évaluée entre 92,9 et 98% dans les études françaises (11)(40) et elle recueille d'ailleurs de plus en plus la préférence des patientes (11)(41)(42).

Cependant, elle reste une procédure très encadrée. Devant ce paradoxe, de nombreux auteurs s'interrogent sur la possibilité d'une simplification de la méthode (43)(37)(44)(45), et en particulier d'une simplification de la surveillance (36)(46)(47)(39)(38)(48).

5.2. Construction d'un outil théorique

L'objectif de la surveillance est de pouvoir connaître le résultat de l'IVG médicamenteuse pour toutes les patientes et surtout de ne pas passer à côté d'une grossesse évolutive. Cette éventualité est rare mais justifie de trouver un outil permettant d'en réduire au maximum les risques. Cette surveillance doit ainsi être réalisée par le plus grand nombre même si peu de ses résultats ne nécessiteront d'intervention supplémentaire.

L'outil idéal de surveillance doit donc comporter une sensibilité très élevée (pour ne pas manquer les cas rares existants de grossesses persistantes) et une valeur prédictive négative très élevée (afin de pouvoir arrêter le suivi lorsque le test est négatif).

Pour une réalisation sûre par un maximum de patientes, cet outil doit répondre à des critères de qualité indispensables : fiable et efficace (permettant de diminuer la morbidité), peu coûteux, facile d'accès, simple, reproductible, non invasif (indolore) et sans effet indésirable.

De plus, cette idée d'allègement de la procédure rend possible une approche nouvelle de la surveillance de l'IVG médicamenteuse basée sur l'autonomisation des femmes. En effet, elle permet d'envisager que les patientes deviennent actrices de leur surveillance, ce qui présente un double intérêt :

- une implication plus importante des femmes et donc une meilleure adhésion à la surveillance
- une éducation indispensable par une information exhaustive obligatoire délivrée par le médecin comportant les modalités de réalisation de la méthode et les enjeux de cette surveillance.

Davantage concernées, il est légitime de penser que les femmes seraient plus réceptives aux messages délivrés.

Les objectifs de cet outil sont alors multiples (Fig. 3).

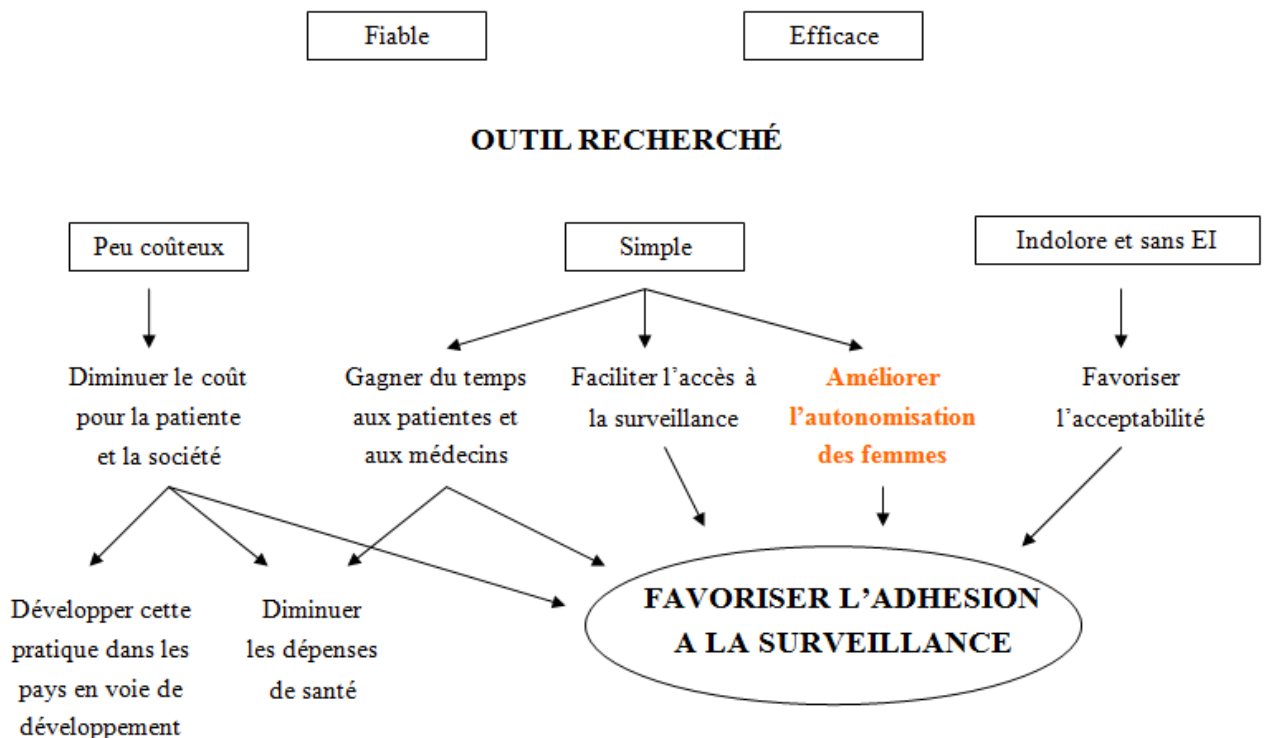


Figure 3. Objectifs de l'outil théorique recherché pour la surveillance des IVG médicamenteuses.

Un tel outil serait également intéressant car il pourrait permettre, dans un second temps, d'envisager, en accord avec certaines femmes, la suppression de la visite de contrôle.

5.3. Approche pratique

Les tests hCG urinaires semi-quantitatifs répondent à plusieurs des principales caractéristiques de l'outil théorique décrit précédemment : simple, peu coûteux, indolore et sans effet indésirable.

Ils ont d'ailleurs déjà été étudiés comme alternative aux outils actuels pour permettre aux patientes, en amont d'un avis médical confirmé, de connaître le résultat de l'IVG médicamenteuse (12)(39)(12)(38)(36)(43)(46). Cependant, aucune n'avait encore été réalisée dans les conditions françaises de prise en charge.

L'étude d'un tel test repose sur les hypothèses suivantes :

1/ Lorsque les mesures sont réalisées par des techniques spécifiques, les concentrations d'hCG dans les urines sont étroitement corrélées à celles mesurées dans le sérum (49)(50). Le dosage quantitatif dans des échantillons soit de sang soit d'urine pouvant être considéré comme fiable pour le diagnostic de grossesse précoce (51)(52), il peut aussi être considéré comme tel pour la surveillance des IVG médicamenteuses (46).

2/ Praticué entre deux et trois semaines après une IVG médicamenteuse, le test hCG urinaire semi-quantitatif utilisé (test DUO 5-1000) permet de distinguer deux situations :

- Un taux de hCG résiduel < 1000 UI/L signifiant l'arrêt de la grossesse
- Un taux de hCG résiduel ≥ 1000 UI/L ne signifiant pas obligatoirement l'échec de la méthode, mais justifiant un examen complémentaire.

3/ Ce test n'a pas pour vocation de se substituer à la visite de contrôle. Cependant, il permettrait d'atteindre les objectifs présentés sur la figure 3, en particulier sensibiliser la patiente sur l'importance du contrôle médicalisé entre J14 et J21.

Dans ce contexte, nous avons proposé une étude visant à décrire en pratique courante en France la faisabilité d'un autotest hCG urinaire semi-quantitatif dans le suivi de l'IVG médicamenteuse.

6. Objectifs de l'étude

6.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'utilisation par les femmes d'un autotest hCG urinaire semi-quantitatif au cours du suivi de leur IVG médicamenteuse via l'analyse de sa réalisation et de son interprétation.

6.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Evaluer la satisfaction des femmes sur le contrôle à domicile de leur IVG médicamenteuse
- Evaluer la fiabilité de l'autotest hCG urinaire semi-quantitatif.

Matériel et méthode

1. Type d'étude

Cette étude a été observationnelle, longitudinale et prospective. Elle a été réalisée en France métropolitaine, auprès de médecins réalisant des IVG médicamenteuses, en ville ou à l'hôpital.

2. Critères d'évaluation

2.1. Critères d'évaluation principale

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, c'est-à-dire l'évaluation de l'utilisation de l'autotest hCG urinaire semi-quantitatif par les patientes, 4 critères répartis en 2 catégories ont été choisis :

- Pour l'évaluation de la réalisation de l'autotest :
 - Taux de réalisation de l'autotest
 - Evaluation de la facilité de réalisation de cet autotest par les patientes via l'analyse des réponses à un auto-questionnaire
- Pour l'évaluation de la lecture et de l'interprétation de l'autotest :
 - Taux d'interprétation correcte
 - Evaluation de la facilité de lecture et d'interprétation de cet autotest par les patientes via l'analyse des réponses à cet auto-questionnaire.

2.2. Critères d'évaluations secondaires

Pour répondre aux objectifs secondaires, 2 critères ont été utilisés :

- Evaluation de la satisfaction des patientes sur le contrôle à domicile de leur IVG médicamenteuse via l'analyse des réponses à l'auto-questionnaire
- Taux de concordance entre le résultat de l'autotest hCG urinaire semi-quantitatif et celui du dosage plasmatique de l'hCG avec son intervalle de confiance à 95%.

Cette concordance a été définie par :

- Un résultat de test urinaire hCG semi-quantitatif < 1000 UI et une valeur de dosage plasmatique de l'hCG < 1000 UI
- Un résultat de test urinaire hCG semi-quantitatif ≥ 1000 UI et une valeur de dosage plasmatique de l'hCG ≥ 1000 UI.

3. Autotest hCG urinaire semi-quantitatif utilisé

L'autotest hCG urinaire semi-quantitatif utilisé est le test urinaire hCG DUO 5-1000 (Fig. 4) fabriqué par Veda Lab et déjà commercialisé. La fiche technique de ce test a été insérée en annexe (Annexe 1).



Figure 4. Test urinaire hCG DUO 5-1000.

3.1. Principe du test urinaire hCG DUO 5-1000

Il s'agit d'un test à résultat rapide et à lecture visuelle, basé sur la détection de l'hCG dans les urines (il peut aussi être utilisé pour la détection de l'hCG dans le sérum).

Ce test est composé d'une cassette plastique contenant deux compartiments ayant des sensibilités différentes :

- Entre 5 et 1000 UI
- ≥ 1000 UI

Il est conçu spécifiquement pour tester le même échantillon en même temps sur ces deux compartiments.

La méthode repose sur une combinaison particulière d'un anticorps monoclonal anti-hCG marqué à l'or et d'un anticorps polyclonal en phase solide pour identifier sélectivement l'hCG présente dans les échantillons analysés, avec une grande sensibilité (Annexe 1).

Au fur et à mesure que l'échantillon traverse le dispositif absorbant, l'anticorps marqué à l'or se lie avec l'hCG pour former un complexe antigène-anticorps. Ce complexe est fixé par l'anticorps anti-hCG dans la zone test en générant une bande de couleur rose. En l'absence d'hCG, aucune bande n'apparaît dans la zone test. Après passage dans la zone test, le mélange réactif continue à migrer sur le dispositif absorbant pour atteindre la zone de contrôle. Les anticorps marqués libres se lient avec les réactifs de la zone de contrôle en produisant une bande de couleur rose, indiquant le bon fonctionnement du test. L'absence de bande dans les zones de contrôle invalide le test.

3.2. Réalisation du test

Chaque cassette plastique était fournie dans un sachet d'aluminium, avec une pipette en plastique permettant de prélever les urines.

Le mode opératoire était le suivant :

- Recueillir un échantillon d'urines dans un récipient propre et sec
- Prélever les urines à l'aide de la pipette en plastique fournie
- Déposer exactement 6 gouttes d'urines dans chacune des alvéoles de la cassette plastique en tenant la pipette verticalement
- Lire les résultats après 10 minutes.

3.3. Lecture et interprétation des résultats

La lecture du résultat se faisait 10 minutes après dépôt du prélèvement, en accord avec les recommandations du fabricant.

Les différents résultats possibles étaient :

- Cas n°1 (Fig. 5) : apparition de 2 bandes = une seule bande dans chacun des 2 compartiments au niveau des zones de contrôle
 - Le test ne détecte aucun taux d'hCG
 - La grossesse est terminée

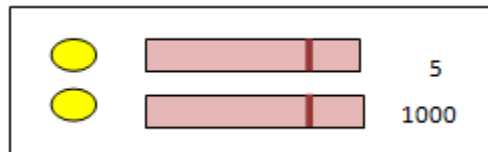


Figure 5. Cas n°1 : le test ne détecte aucun taux d'hCG.

- Cas n°2 (Fig. 6) : apparition de 3 bandes = en plus des deux bandes dans les zones de contrôle, apparition d'une troisième bande dans la zone test pour 5 UI
 - Le test détecte un taux d'hCG compris entre 5 et 1000 UI
 - Ce taux est négligeable et la grossesse est bien terminée



Figure 6. Cas n°2 : le test détecte un taux d'hCG compris entre 5 et 1000 UI.

- Cas n°3 (Fig. 7) : apparition de 4 bandes = en plus des deux bandes dans les zones de contrôle, apparition de deux autres bandes dans les zones tests pour 5 et 1000 UI
 - Le test détecte un taux d'hCG ≥ 1000 UI
 - Un examen complémentaire est nécessaire pour contrôler le résultat de l'IVG

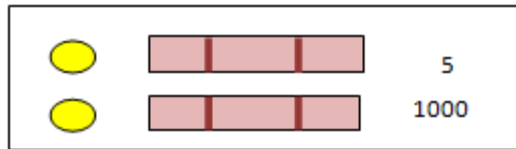


Figure 7. Cas n°3 : le test détecte un taux d'hCG \geq 1000 UI.

- Cas n°4 (Fig. 8) : moins de 2 bandes = aucune bande n'apparaît dans l'une ou les deux zones de contrôle

→ Le test est invalide

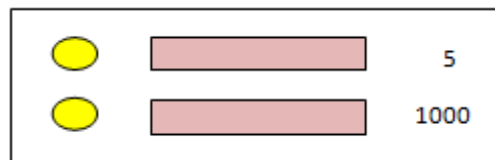


Figure 8. Cas n°4 : le test est invalide.

4. Population de l'étude

4.1. Patientes

4.1.1. Détermination de la taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée pour pouvoir décrire la concordance entre le résultat de l'autotest urinaire semi-quantitatif et celui du dosage plasmatique de l'hCG avec une précision suffisante.

La concordance ayant été estimée autour de 90% dans la série effectuée préalablement par le Dr Hassoun, nous avons émis les hypothèses suivantes sur la répartition des patientes :

- 90% de patientes avec un test urinaire concordant
- 10% de patientes avec un test urinaire non concordant.

Un effectif de 317 patientes nous permettait de décrire des pourcentages de l'ordre de 10 à 20% avec une précision de 3,3 à 4,5% (Tab. 2) :

- Un pourcentage observé de 10% était encadré par un intervalle de confiance de précision de +/- 3,3 [6,7-13,3]
- Un pourcentage observé de 20% était encadré par un intervalle de confiance de précision de +/- 4,5 [15,5-24,5].

Précision	Pourcentage attendu						
	5%	10%	15%	20%	30%	40%	50%
+/- 2,0%	456	864	1219	1537	2017	2185	2390
+/- 2,5%	292	553	786	983	1291	1475	1531
+/- 3,0%	203	384	543	683	896	1024	1064
+/- 3,3%	168	317	450	564	741	847	873
+/- 3,5%	149	282	399	502	659	753	782
+/- 4,0%	114	216	306	384	504	576	599
+/- 4,5%	90	171	242	304	398	455	474
+/- 5,0%	73	138	196	246	323	369	384
+/- 5,5%	60	114	162	203	267	305	317
+/- 6,0%	51	96	136	171	224	256	266

Tableau 2. Intervalle de confiance pour un risque alpha de première espèce à 5% et un effectif minimal nécessaire de 317 patientes.

En tenant compte d'une proportion de données manquantes, de dossiers inexploitable et de patientes non revues à la visite de contrôle de l'ordre de 25 à 30%, le nombre de patientes à inclure avait été porté à 400 patientes souhaitant une IVG médicamenteuse.

4.1.2. Critères d'inclusion

Ont été incluses dans l'étude les patientes réunissant tous les critères suivants :

- Patientes adultes (18 ans et plus) enceintes au jour de l'examen et souhaitant une IVG médicamenteuse
- Patientes acceptant de participer à l'étude après l'information délivrée oralement par le médecin et la remise de la notice d'information
- Patientes acceptant le traitement informatique des données médicales les concernant et informées de leur droit d'accès et de rectification.

4.1.3. Critères de non-inclusion

Les patientes répondant à au moins un des critères suivants n'ont pas été incluses :

- Patientes ayant un terme > 7 SA pour la ville et 9 SA pour les centres hospitaliers
- Patientes présentant une contre-indication à l'IVG médicamenteuse
- Patientes non aptes à remplir un questionnaire
- Patientes refusant de participer à l'étude.

4.1.4. Recrutement compétitif

Les patientes vues consécutivement en consultation et répondant à tous les critères de sélection ont été incluses successivement jusqu'à l'obtention d'une cohorte de 400 patientes.

4.2. Médecins participants

La participation à l'étude BETINA a été proposée à des médecins, hospitaliers et médecins de ville, gynécologues et médecins généralistes, réalisant des IVG médicamenteuses dans leur pratique courante, en Ile-de-France et dans d'autres régions de France.

Afin d'avoir une cohorte représentative de patientes, les 5 centres de recrutement possible ont été sollicités : centres hospitaliers, centres de santé, CPEF, PMI et cabinets privés.

Cependant, le nombre d'IVG effectuées annuellement par ces différents centres est très variable, les centres hospitaliers pouvant réaliser plus de 1000 IVG par an et à l'inverse une grande majorité des cabinets médicaux ayant un recrutement moindre. Cela a eu deux conséquences pour notre étude :

- Pour permettre le recrutement de 400 patientes en 6 mois, la participation de 21 centres a été sollicitée selon la répartition suivante : 6 centres hospitaliers, 2 centres de santé, 2 CPEF, 1 PMI et de 10 cabinets médicaux
- Les centres à forte capacité d'IVG devaient inclure les 30 premières patientes consécutives vues en consultation et répondant à tous les critères d'inclusion, alors que ceux à moindre capacité devaient inclure les 5 premières.

5. Déroulement de l'étude

L'étude étant longitudinale, elle s'est terminée pour chaque centre participant lors de la visite de suivi de la dernière patiente incluse. La durée prévue d'inclusion était de 6 mois et la durée totale de 8 mois, depuis l'inclusion de la première patiente jusqu'au rapport final.

Aucun schéma de réalisation des IVG médicamenteuses n'a été imposé au cours de cette étude. Les médecins sont restés libres de leurs prescriptions et des modalités de suivi. Seuls ont été ajoutés au suivi, l'autotest hCG urinaire semi-quantitatif, un auto-questionnaire +/- le dosage plasmatique de l'hCG en fonction des habitudes des praticiens, la réalisation d'une échographie étant laissée au choix et aux habitudes de ceux-ci. Le contenu habituel des deux consultations au cours desquelles ont été recueillies les données n'a donc pas été modifié. La relation médecin-patiente n'a donc pas été altérée.

Le déroulement de l'étude a été le suivant :

- Le médecin participant a remis une note d'information (Annexe 2) à chaque patiente avant leur inclusion dans l'étude.
- Les patientes répondant aux critères d'inclusion de l'étude ont été recrutées à l'occasion de la consultation pour l'IVG médicamenteuse correspondant à la prise de mifépristone. Au cours de celle-ci, pour chaque patiente incluse, le médecin participant :
 - A complété un questionnaire intitulé « Visite d'inclusion » (Annexe 3)
 - A remis à la patiente un autotest hCG urinaire semi-quantitatif avec une notice d'utilisation (Annexe 4)
 - A remis à la patiente un auto-questionnaire d'évaluation (Annexe 5).

- La patiente a effectué l'autotest à domicile environ 2 semaines après la visite d'inclusion, conformément aux recommandations du médecin, et si possible le même jour que le dosage plasmatique de l'hCG.
- Le médecin a revu la patiente 2 semaines +/- 1 semaine après la visite d'inclusion pour la visite de contrôle. Au cours de celle-ci, le médecin :
 - o A complété le questionnaire intitulé « Visite de Contrôle-Bilan » (Annexe 6)
 - o A récupéré, le cas échéant, l'autotest urinaire effectué par la patiente, l'auto-questionnaire rempli par celle-ci et le résultat du dosage plasmatique de l'hCG.
- Dans le cas où la patiente ne serait pas venue à la visite de contrôle, le médecin a complété la partie du questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan » prévue dans cette situation (Annexe 6).
- Les formulaires de recueil de données (questionnaires « Visite d'inclusion » et « Visite de Contrôle-Bilan » et auto-questionnaires patientes) ont ensuite été renvoyés à la société GECM, sous contrat avec Exelgyn, à l'aide d'enveloppes T fournies aux médecins participants.

6. Données recueillies

6.1. Anonymisation des données

Aucune donnée nominative n'a été recueillie. Seule une numérotation des dossiers-patientes reliée au numéro de centre du médecin a permis le suivi des dossiers.

6.2. Données recueillies à l'inclusion

Les données suivantes ont été recueillies à l'inclusion par le médecin participant sur le questionnaire « Visite d'inclusion » (Annexe 3) :

- Date de la consultation
- Données sociodémographiques : âge, poids, taille, situation familiale, niveau scolaire
- Antécédents : parité, gestité, IVG antérieures
- Confirmation et datation de la grossesse : DDR, échographie, dosage de l'hCG plasmatique
- Consultation du jour : protocole thérapeutique, date recommandée pour la réalisation de l'autotest urinaire et du dosage plasmatique de l'hCG, date prévue de la visite de contrôle.

6.3. Données recueillies lors de la visite de suivi

Les données suivantes ont été recueillies lors de la visite de suivi, 2 à 3 semaines après la visite d'inclusion :

- Par le médecin participant sur le questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan » (Annexe 6) :
 - Date de la consultation
 - Survenue d'effets indésirables
 - Contrôle du résultat de l'IVG : résultat de l'autotest hCG urinaire semi-quantitatif selon le médecin, résultat du dosage de l'hCG plasmatique et/ou de l'échographie, existence d'une expulsion, résultat de l'IVG
 - Evaluation de l'autotest : concordance entre le résultat de l'autotest et celui obtenu par la méthode utilisée pour vérifier l'interruption effective de la grossesse, vérification de l'évaluation faite par la patiente, évaluation de la lecture de l'autotest

- Commentaires libres
- En cas de non venue de la patiente à la visite de contrôle : date, nouvelles de la patiente (raisons de son absence, résultat de l'IVG médicamenteuse)
- Directement par la patiente via l'auto-questionnaire (Annexe 5) :
 - Dates de réalisation de l'autotest urinaire et du dosage plasmatique de l'hCG
 - Réponses aux 7 items suivants :
 - La décision d'interrompre cette grossesse est-elle connue de votre entourage proche (compagnon, famille): oui, non ?
 - Pensez-vous, à la lecture de vos résultats, que la grossesse est bien terminée : oui, non, ne sait pas ?
 - Au moment de faire ce test, aviez-vous l'impression de ne plus être enceinte ? C'est-à-dire que votre corps était « comme avant » la grossesse : oui, non, ne sait pas ?
 - Avez-vous trouvé les explications données suffisantes pour faire le test : suffisantes, en partie suffisantes, insuffisantes ?
 - La réalisation de ce test vous a-t-elle semblé : très facile, facile, difficile ?
 - La lecture et l'interprétation du test vous ont-elles semblé : très facile, facile, difficile, impossible ?
 - Le fait de contrôler vous-même les résultats de l'IVG est-il pour vous : satisfaisant, rassurant, inquiétant, perturbant, ne sait pas ?
 - Commentaires libres.

7. Monitoring de l'étude

7.1. Mise en place

Un numéro de centre a été attribué à chaque médecin participant.

Chacun a reçu l'ensemble des documents nécessaires à sa participation :

- La convention financière en 3 exemplaires : un pour le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins (CDOM), un pour Exelgyn et un pour le médecin
- Un exemplaire du protocole scientifique
- Un cahier de recueil des données de l'étude (Annexe 7) et une note d'information (Annexe 2) (mentions CNIL) pour chacune des patientes incluse
- Une notice d'utilisation de l'autotest hCG urinaire semi-quantitatif (Annexe 4) pour chacune des patientes incluse
- Un « Formulaire global d'Evaluation Efficacité/Tolérance » (Annexe 8) pour chacune des patientes incluse.

Les médecins ayant donné leur accord de participation ont été informés par courrier du démarrage de l'étude.

7.2. Logistique et suivi

La logistique de l'étude a été assurée par la société GECM sous contrat avec Exelgyn :

- Réception et vérification de l'ensemble des documents des médecins participants (documents administratifs et cahiers de recueil de données)
- Demandes d'informations sur les documents envoyés
- Saisie et analyse des données
- Contrôle de qualité.

Avant le début de l'étude, ont été élaborés :

- Une base de données de gestion, spécifique de l'étude, pour en assurer le suivi et permettre d'éditer de façon régulière des états d'avancement
- Un plan de validation des données décrivant de manière détaillée les contrôles à exécuter pour chaque variable ainsi que la liste des corrections évidentes autorisées.

7.3. Contrôle de qualité

Les cahiers de recueil de données ont été vérifiés lors de leur réception (données incomplètes, incohérences, valeurs aberrantes, non-réponses et oublis).

Ils ont ensuite fait l'objet d'une double saisie informatique.

La mise en place de filtres et de masques de saisie a permis de vérifier le respect des critères et des conditions d'inclusion des patientes ainsi que des valeurs aberrantes.

La base de données a été gelée après un contrôle de qualité final.

7.4. Stockage et archivage des données

Les documents originaux ont été stockés dans les locaux de la société GECHEM pendant toute la durée de l'étude, l'accès à ces documents étant restreint aux seules personnes autorisées. A la fin de l'étude, ils ont été préparés en boîtes d'archivages et envoyés à Exelgyn pour archivage pour une durée de 18 mois. La base de données spécifique de l'étude a également été adressée au promoteur. Les médecins participants n'ont pas été tenus d'archiver les documents de l'étude.

8. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel S.A.S.[®] version 9.1 (SASA Institute, NC, Cary, USA).

8.1. Analyse descriptive

Des statistiques descriptives des données recueillies ont été présentées globalement et par sous-groupe.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif, en pourcentage de l'effectif et de chacune des modalités de réponse, et en nombre de données manquantes. Les données manquantes n'ont pas été intégrées dans le calcul des pourcentages.

Les variables quantitatives ont été décrites par les effectifs, la moyenne, l'écart-type, la médiane et les valeurs extrêmes.

8.2. Analyses comparatives

Pour les variables qualitatives, le test du Chi² de Pearson a été utilisé.

Pour les variables quantitatives, ont été utilisés :

- Le test t de Student pour les variables quantitatives gaussiennes
- Le test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour les variables semi-quantitatives ou quantitatives non gaussiennes.

9. Pharmacovigilance

Conformément à la législation en vigueur (Décret n°2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le Code de Santé Publique), tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament pris par une patiente incluse dans l'étude et toute observation concernant l'efficacité ont dû être signalés. Pour cela, un « Formulaire global d'Evaluation Efficacité/Tolérance » (Annexe 8) par patiente incluse, à remplir par le médecin et à retourner au laboratoire Exelgyn, a été prévu à cet effet.

Chaque déclaration a ensuite été suivie d'une enquête.

Rappel des définitions :

- Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit (art. R. 5121-153 du Code de Santé Publique).
- Un effet indésirable grave est un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (art. R. 5121-153 du Code de Santé Publique).

A aussi pu être considéré comme grave toute effet indésirable jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire.

De plus, dans le cas particulier de l'IVG médicamenteuse, ont dû être déclarés :

- Tous les cas de rétention entraînant le recours à un geste chirurgical ou à une prise médicamenteuse supplémentaire
- Tous les saignements anormaux secondaires à la prise de mifépristone/misoprostol
- Tous les cas de grossesse évolutive et particulièrement toute patiente ayant fait le choix de poursuivre sa grossesse malgré la prise médicamenteuse.

10. Aspects réglementaires

10.1. Déclaration au Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) et réglementation relative à la convention financière

Les médecins ayant participé à cette étude ont été rémunérés. A ce titre, dans le respect des articles L.4113-6 et L.4113-9 du Code de Santé Publique, une déclaration a été faite au CNOM avant le début de l'étude par le laboratoire Exelgyn.

Chaque médecin participant a reçu une convention financière en trois exemplaires et a transmis un de ces trois exemplaires à son Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins (CDOM) (articles L.4113-6, L.4113-9, L.4113-10, L.4163-10 du Code de Santé Publique).

Conformément à la loi n°2011-2012 du 29 Décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, le laboratoire Exelgyn a eu l'obligation de rendre public toutes les conventions conclues avec les professionnels de santé ou les associations les représentant, ainsi que tous les avantages en nature ou en espèces consentis à leur égard.

10.2. Déclaration au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

Les données concernant les patientes ont été recueillies de façon strictement non identifiante. Aucun nom de patiente n'a été reporté sur les éléments de l'étude, en particulier sur le cahier de recueil des données. Seul un code, correspondant à un numéro aléatoire attribué à chaque centre participant complété du numéro d'ordre d'inclusion de chaque patiente, a été utilisé. Chaque patiente a été informée par le médecin participant de cette procédure via une note d'information (mention CNIL) (Annexe 2).

Les données nominatives concernant les médecins participants faisant l'objet d'un traitement informatisé, le fichier de l'ensemble des médecins a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

Il n'a existé aucune interconnexion entre la base de données « médecins » (à usage administratif) et la base de données « patientes » (utilisée pour l'exploitation statistique).

Cette étude a été soumise à une autorisation auprès du CCTIRS. Un avis a été rendu le 13 Décembre 2012. Après avis du CCTIRS, une demande d'autorisation auprès de la CNIL a été effectuée avant le début de l'étude.

10.3. Loi « Information et Liberté »

Conformément à la loi « Informatique et Liberté » du 6 Janvier 1978 modifiée, la patiente a été informée de la nature et de l'objectif de l'étude, ainsi que de son droit d'accès, de rectification ou de suppression des données enregistrées à l'occasion de cette étude.

De même, chaque médecin participant a disposé d'un droit d'accès et de rectification du fichier ainsi constitué.

10.4. Secret professionnel

Conformément à l'article R.5120 du Code de Santé Publique, les médecins et toutes les personnes appelées à collaborer à l'étude, ont été tenus au secret professionnel en ce qui concerne les modalités de réalisation, les personnes concernées et les résultats obtenus. Ils ne pouvaient, sans accord du promoteur, donner des informations relatives à l'étude à des personnes n'appartenant pas aux Autorités de Santé.

10.5. Déclaration au Comité de Protection des Personnes (CPP)

Cette étude ne comportait aucune directive concernant la prise en charge des patientes. Elle ne modifiait pas la relation médecin-patiente et n'entraîne donc pas dans le cadre de la loi Huriet Serusclat (dispositions de la loi du 9 Août 2004 relative à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales). Par conséquent, aucun consentement écrit n'a été demandé aux patientes et une demande d'avis au CPP n'a pas été nécessaire.

11. Aspects financiers

L'étude a été financée par le laboratoire Exelgyn. Il a également fourni l'ensemble des autotests utilisés dans l'étude.

Les médecins investigateurs ont été indemnisés de 50 euros par patiente incluse : 30 euros pour la visite d'inclusion et 20 euros pour la visite de contrôle.

12. Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt financier relatif à ce travail.

13. Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été effectuée principalement sur la base PubMed. Les mots-clés utilisés ont été : « medical abortion », « hCG », « ultrasound », « follow-up », « semi-quantitative pregnancy test ».

La recherche bibliographique s'est limitée aux articles publiés en anglais et en français.

Les sites de la Haute Autorité de Santé (HAS), de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi que le site santé du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé ont également été consultés.

Résultats

1. Calendrier de l'étude

Le recueil des données s'est effectué entre le 23 Mai 2013 et le 29 Novembre 2013.

322 patientes ont été incluses entre le 23 Mai et le 30 Octobre 2013, dates des première et dernière visites d'inclusion. Le rythme des inclusions est présenté figure 9. Les visites de contrôle se sont déroulées entre le 14 Juin et le 29 Novembre 2013.

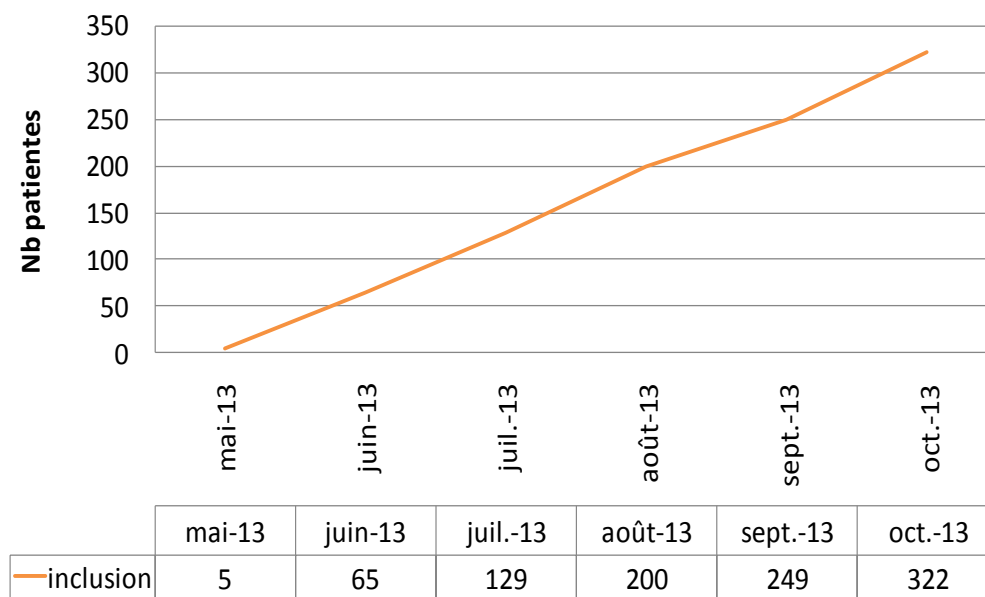


Figure 9. Rythme des inclusions.

2. Lieux de recrutement et médecins participants

17 centres ont été actifs sur les 21 participants : 8 cabinets privés, 6 services hospitaliers, 2 CPEF et 1 CMS. 14 étaient situés à Paris et en Ile-de-France et 3 dans d'autres régions de France (Bordeaux (33), Madeleine (59) et Avignon (83)).

58% des patientes (187/322) ont été recrutés dans les cabinets privés, 34% (109/322) dans les services hospitaliers, 6% (20/322) dans les CPEF et 2% (6/322) dans les centres de santé. Le nombre moyen de patientes incluses par centre a été de 18,9 +/- 19,8 (médiane=10, min=3, max=76). 4 centres ont inclus plus de 30 patientes dont 1 en a inclus 76 à lui seul. A l'inverse, seulement 5 centres ont inclus 5 patientes ou moins.

Parmi les 17 médecins ayant participé, 11 étaient médecins généralistes et 6 gynécologues. 65,5% des patientes (211/322) ont été recrutés par les médecins généralistes et 34,4% (111/322) par les gynécologues.

3. Caractéristiques des patientes

3.1. Âge

L'âge des patientes s'est échelonné entre 18 et 44 ans. La répartition par classe d'âge est présentée figure 10. L'âge moyen a été de 28,1 ans +/- 6,4 (médiane=27).

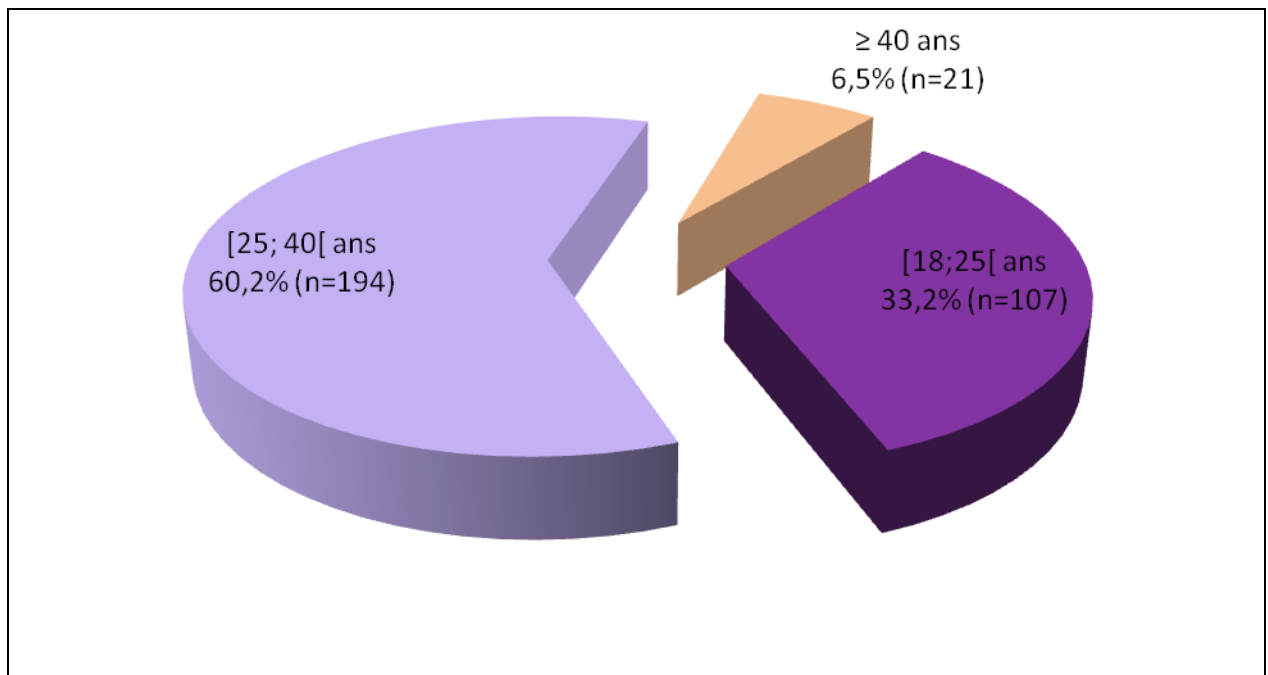


Figure 10. Répartition des patientes par classe d'âge (N=322).

3.2. Situation familiale

La répartition des patientes en fonction de leur situation familiale est présentée figure 11. Cet item n'a pas été renseigné pour 7 des 322 patientes incluses.

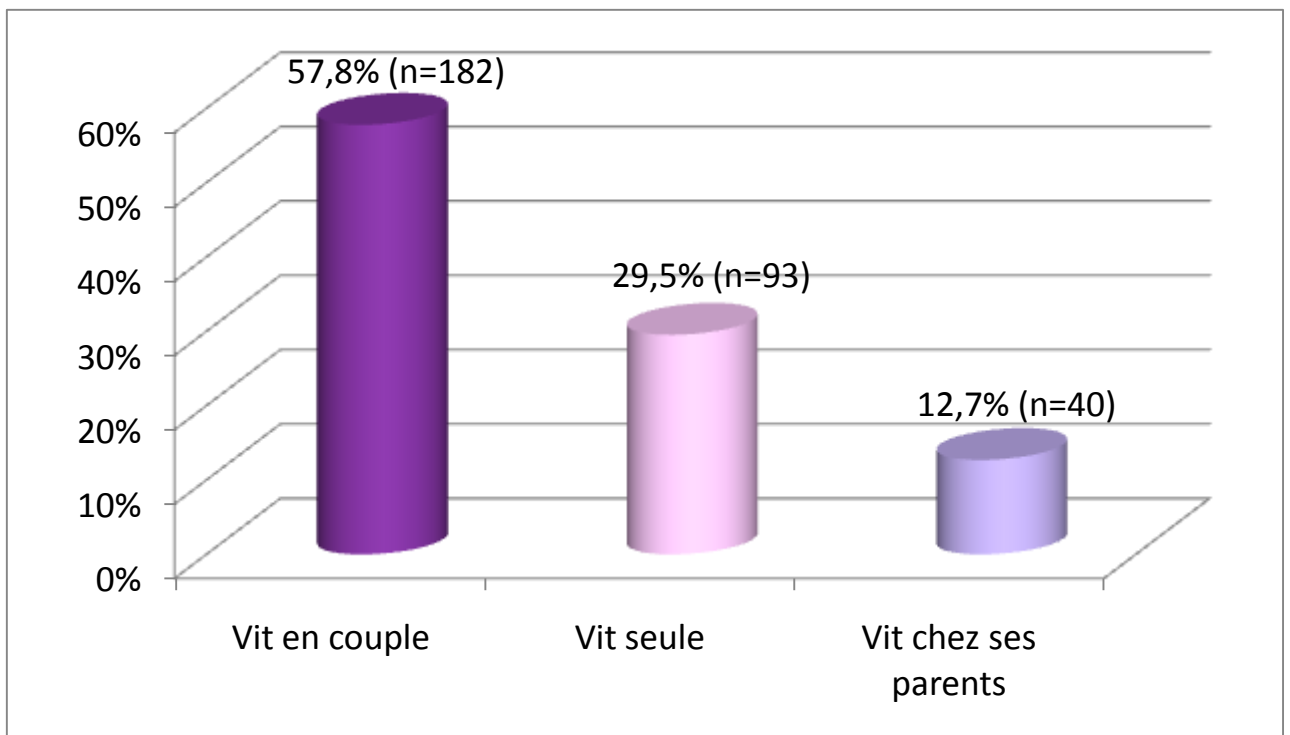


Figure 11. Répartition des patientes en fonction de leur situation familiale (N=315).

78% des patientes ayant répondu à l'auto-questionnaire (139/179) avaient informé leurs proches de leur décision d'interrompre leur grossesse.

3.3. Niveau scolaire

La répartition des patientes en fonction de leur niveau scolaire est présentée figure 12. Cet item n'a pas été renseigné pour 12 des 322 patientes incluses.

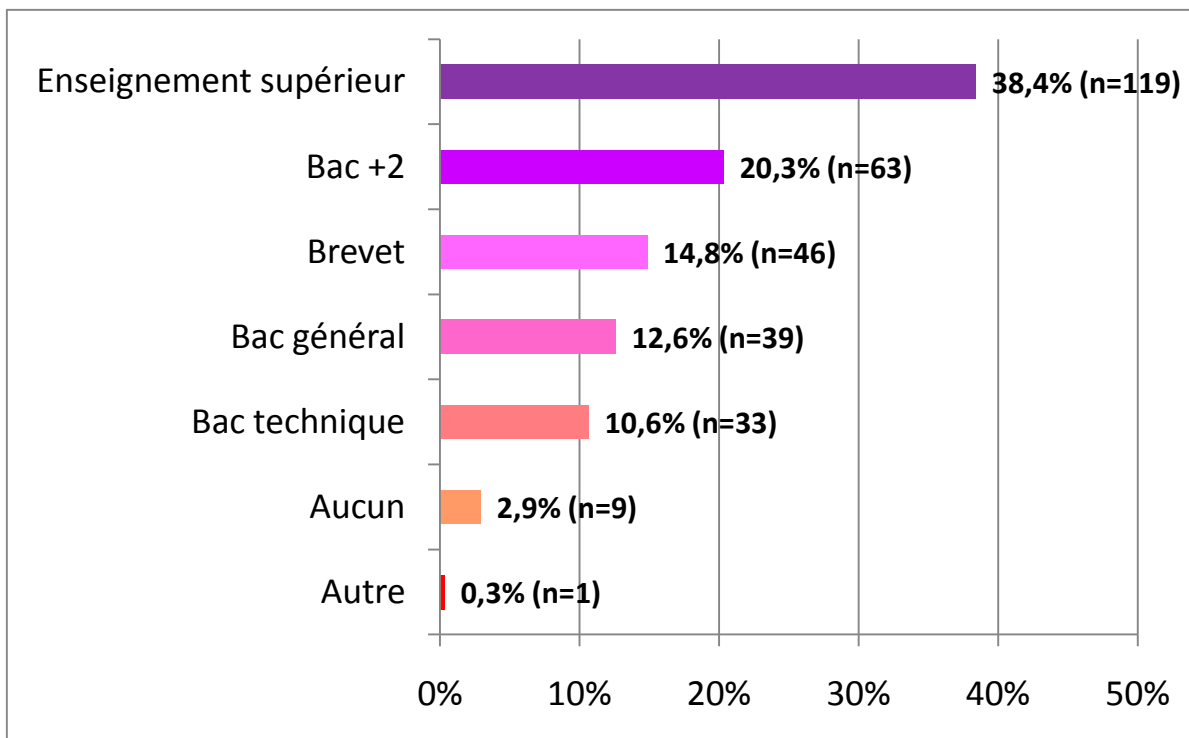


Figure 12. Répartition des patientes en fonction de leur niveau scolaire (N=310).

3.4. Indice de masse corporelle

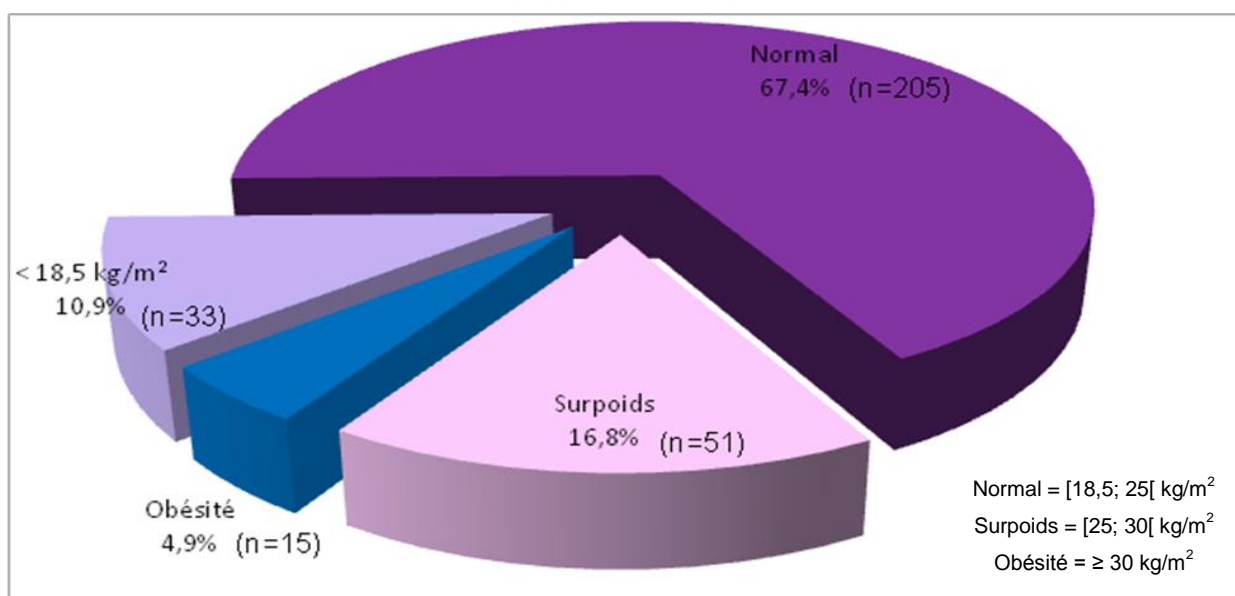


Figure 13. Répartition des patientes selon leur corpulence (N=304).

La corpulence des patientes a été comprise entre 16,18 et 43,03 kg/m². La répartition selon la corpulence est présentée figure 13. L'IMC moyen a été de 22,52 kg/m² +/- 4,37 (médiane=21,41). Cet item n'a pas été renseigné pour 18 des 322 patientes incluses.

3.5. Antécédents de grossesse

61,2% des patientes incluses (197/322) avaient déjà eu au moins une grossesse.

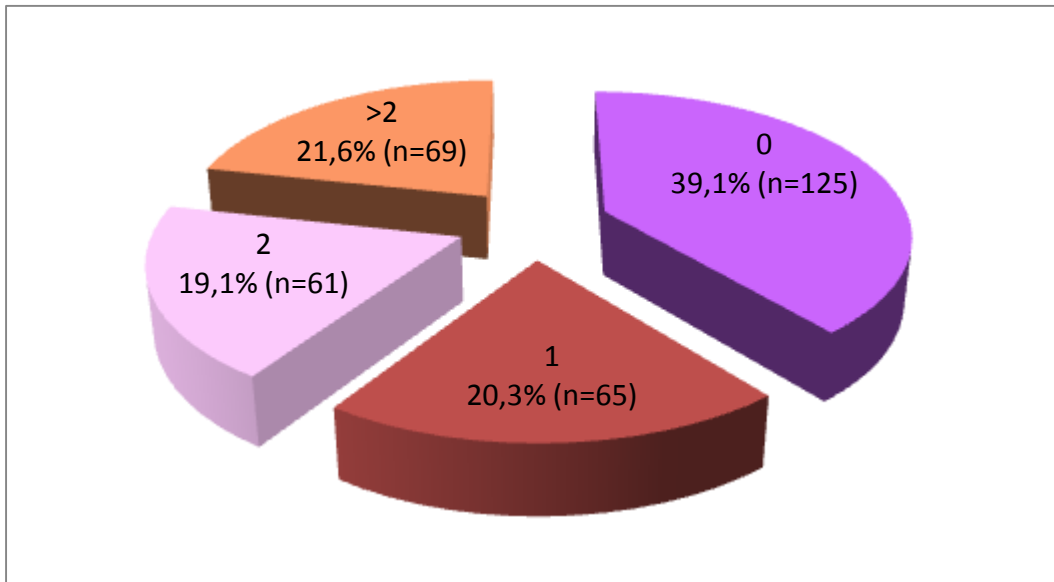


Figure 14. Répartition des patientes en fonction du nombre de grossesses (N=320).

Le nombre de grossesses s'est échelonné entre 0 et 10 et le nombre moyen a été de 1,5 +/- 1,7 (médiane=1). La répartition des patientes en fonction du nombre de grossesses est présentée figure 14. 2 patientes n'ont pas renseigné le nombre exact de grossesses.

Le nombre d'enfants a été compris entre 0 et 6 et le nombre moyen a été de 0,9 +/- 1,2 (médiane=0). La répartition des patientes en fonction du nombre d'enfants est présentée figure 15. 4 patientes n'ont pas renseigné le nombre exact d'enfants.

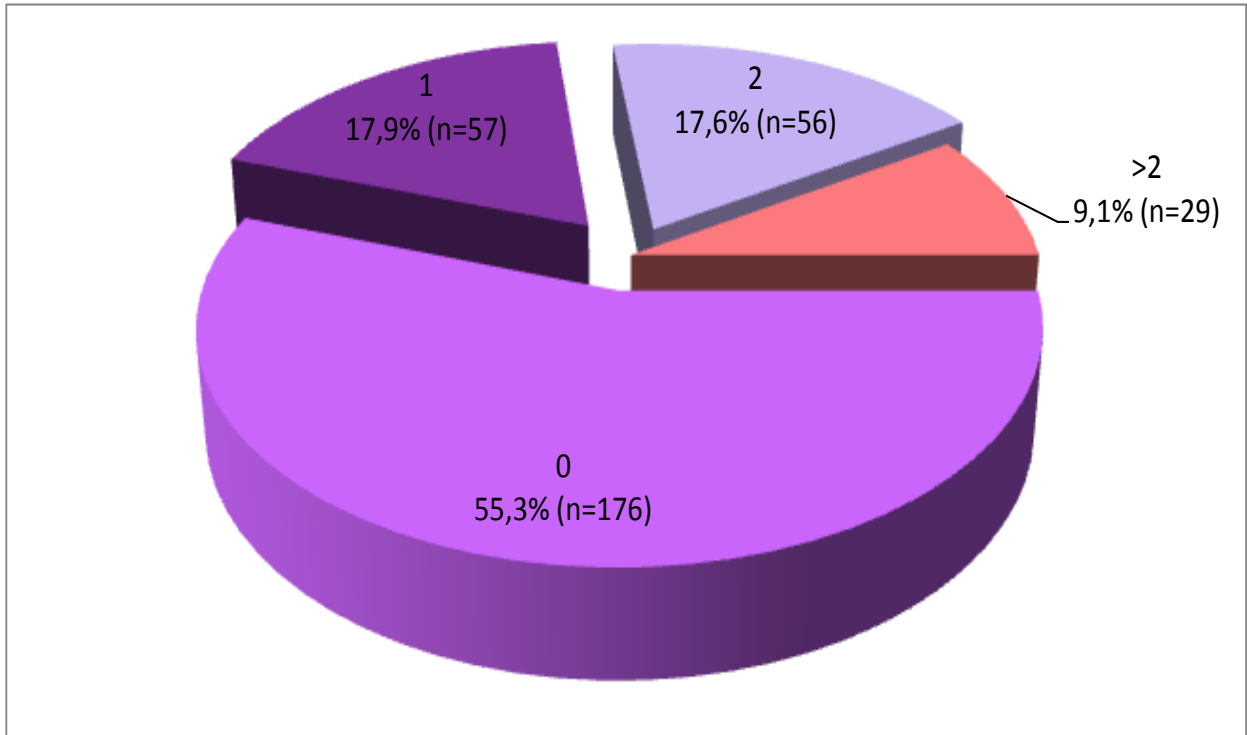


Figure 15. Répartition des patientes en fonction du nombre d'enfants (N=318).

3.6. Antécédents d'IVG

64% des patientes (206/322) n'avaient jamais eu recours à une IVG.

36% (116/322) présentaient au moins un antécédent d'IVG. Les répartitions des patientes ayant eu au moins une IVG en fonction du type et du nombre d'IVG sont présentées successivement tableau 3 et figure 16. 3 données ont été manquantes pour le type d'IVG et 2 pour le nombre exact d'IVG.

IVG médicamenteuse	IVG chirurgicale
Au moins 1 IVG : 21,9% (70/319)	Au moins 1 IVG : 17,9% (57/319)
0 IVG : 78,1% (249/319)	0 IVG : 82,1% (262/319)

Tableau 3. Répartition des patientes ayant eu au moins une IVG en fonction du type d'IVG.

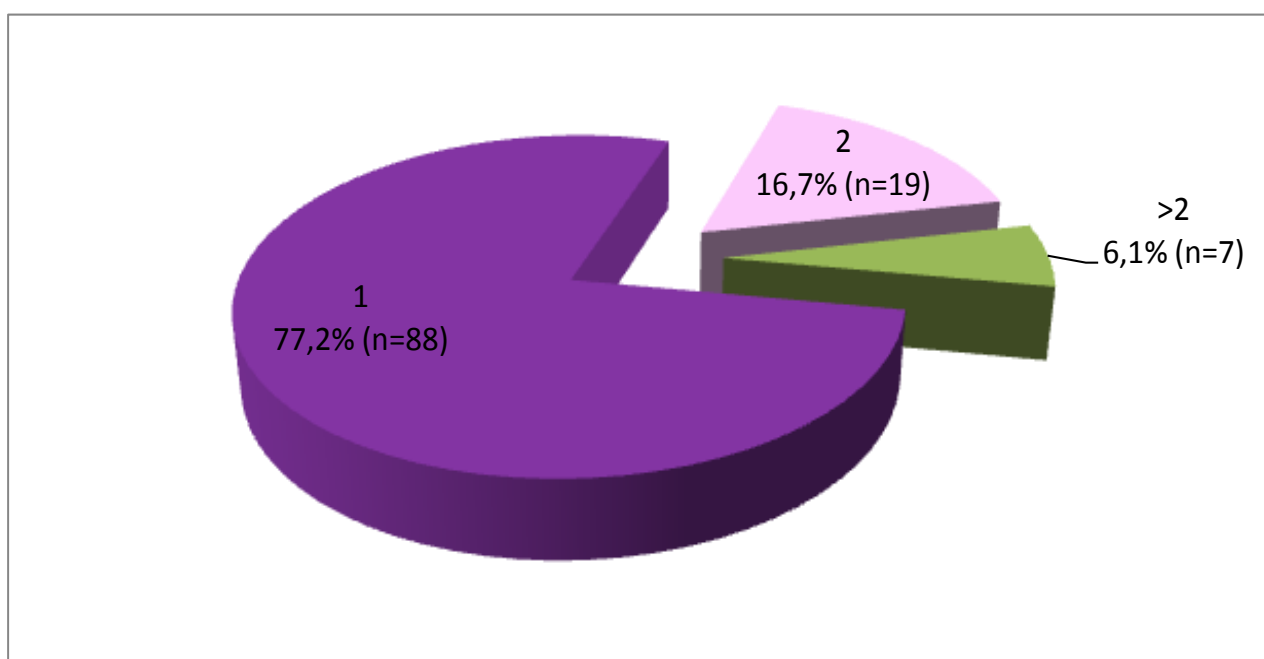


Figure 16. Répartition des patientes ayant eu au moins une IVG en fonction du nombre d'IVG (N=114).

Le nombre d'IVG par patiente s'est échelonné entre 0 et 5 et le nombre moyen a été de 0,5 +/- 0,8 (médiane=0)(N=320, 2 données manquantes).

4. Déroulement de l'IVG médicamenteuse

4.1. Protocole de réalisation de l'IVG médicamenteuse

Aucun protocole, tant pour les doses de médicaments utilisés que pour les modalités de suivi, n'a été imposé au cours de cette étude. Chaque centre est resté libre d'utiliser son protocole habituel.

4.1.1. Confirmation de la grossesse

Toutes les patientes (322/322) ont réalisé une échographie pour la confirmation de leur grossesse. 67% ont effectué un dosage plasmatique de l'hCG (210/314, 8 données manquantes).

Les résultats moyens de ces 2 examens sont présentés tableau 4.

Taux moyen hCG plasmatique (UI/l) (N=208, 2 données manquantes)	Terme échographique moyen (JA) (N=320, 2 données manquantes)
21 029,4 ± 36 202,9	40,2 ± 5,7
Médiane=7 564,0; [46; 234 730]	Médiane=40,0; [28; 64]

Tableau 4. Résultats moyens des examens réalisés pour la confirmation de la grossesse.

La prise de mifépristone a eu lieu en moyenne 3,9 jours +/- 4,2 après la réalisation de l'échographie (médiane=3, min=0, max=19)(N=322) et 7,4 jours +/- 5,2 après la réalisation du dosage plasmatique de l'hCG (médiane=6, min=0, max=28)(N=209, 1 donnée manquante).

4.1.2. Âge gestationnel

Au moment de la prise de mifépristone, les âges gestationnels se sont échelonnés entre 29 JA et 64 JA avec un terme moyen à 44,1 JA +/- 6,2 (médiane=44). Ils ont été calculés soit à partir de la date des dernières règles, soit à partir du terme échographique en JA auquel a été additionné le délai entre l'échographie et la prise de mifépristone.

84,2% (271/322) étaient des grossesses \leq 7 SA, 13,4% (43/322) étaient compris entre 7 et 8 SA et 2,5% (8/322) étaient $>$ 8 SA.

4.1.3. Protocole thérapeutique

La dose de mifépristone prescrite a été de 600mg pour 35,1% des patientes (113/322), de 400mg pour 9,9% (32/322) et de 200mg pour 55,0% d'entre elles (177/322).

L'analogue de la prostaglandine utilisé a été le Cytotec® dans 99,1% des cas (319/322) et le Gymiso® dans 0,9% des cas (3/322).

La dose prescrite a été de 800 μ g pour 86,0% des patientes (277/322), 600 μ g pour 1,9% (6/322) et 400 μ g pour 12,1% (39/322).

La voie buccale a été choisie pour 47,2% d'entre elles (144/305), la voie sublinguale pour 26,9% (82/305) et la voie orale pour 25,9% (79/305). La voie d'administration n'a pas été renseignée pour 17 des 322 patientes incluses.

75,2% des patientes (242/322) ont pris ces comprimés à domicile, 6,5% devant un médecin (21/322) et 18,3% devant un autre professionnel de santé (59/322).

Le délai entre la prise de mifépristone et la date recommandée pour la première prise de l'analogue de la prostaglandine a été de 2 jours dans 93,2% des cas (276/296), 3 jours dans 4,4% des cas (13/296) et 1 jour dans 2,4% (7/296). Il a été inconnu pour 26 patientes.

Les schémas thérapeutiques utilisés sont présentés figure 17.

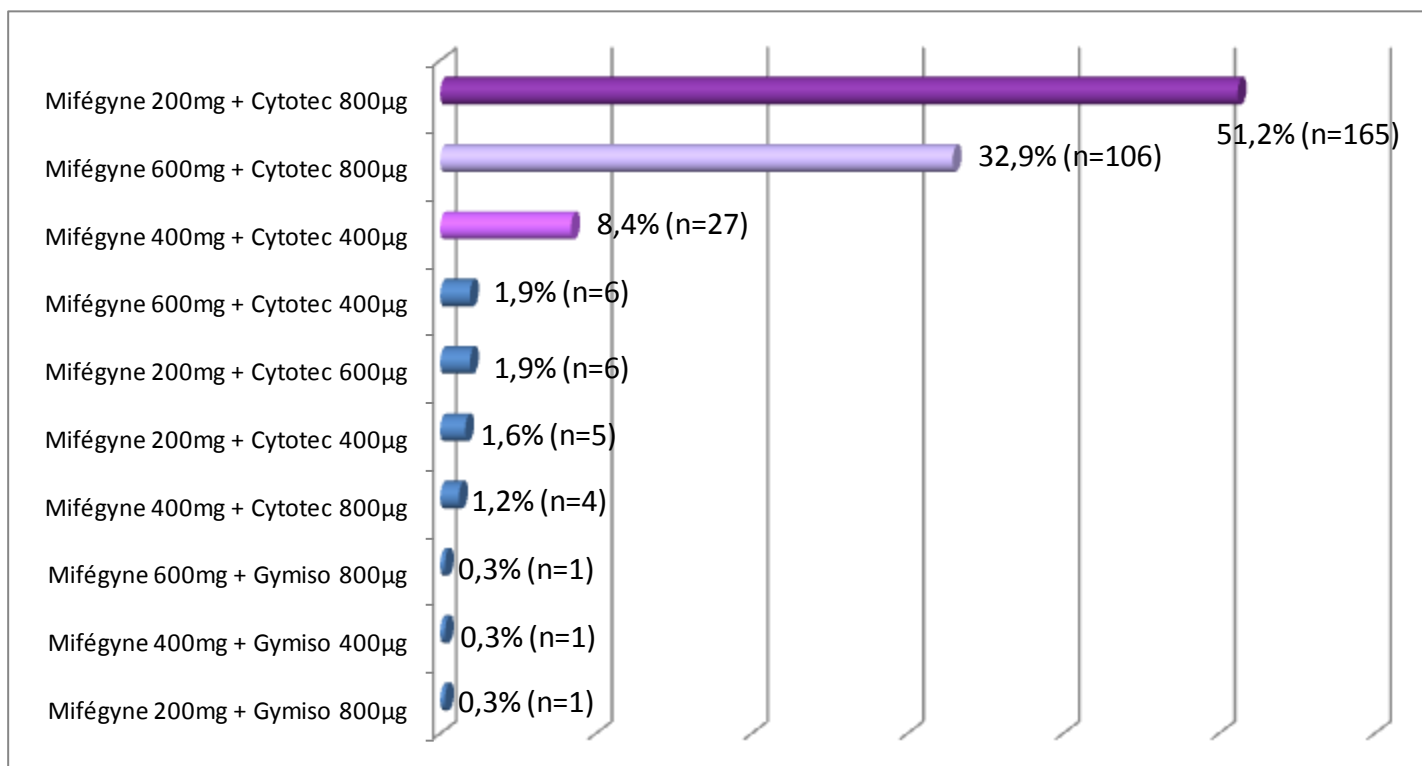


Figure 17. Schémas thérapeutiques utilisés (N=322).

4.2. Protocole de suivi de l'IVG médicamenteuse

Le suivi de l'efficacité de l'IVG comportait un dosage plasmatique de l'hCG et un test urinaire semi-quantitatif hCG DUO 5-1000, si possible effectués le même jour, environ 2 semaines après la prise de mifépristone. Le résultat du dosage, le test urinaire et un auto-

questionnaire devaient être apportés par la patiente lors de la visite de contrôle. La réalisation d'une échographie n'était pas imposée mais laissée au choix et aux habitudes du praticien.

Le suivi des patientes est schématisé figure 18.

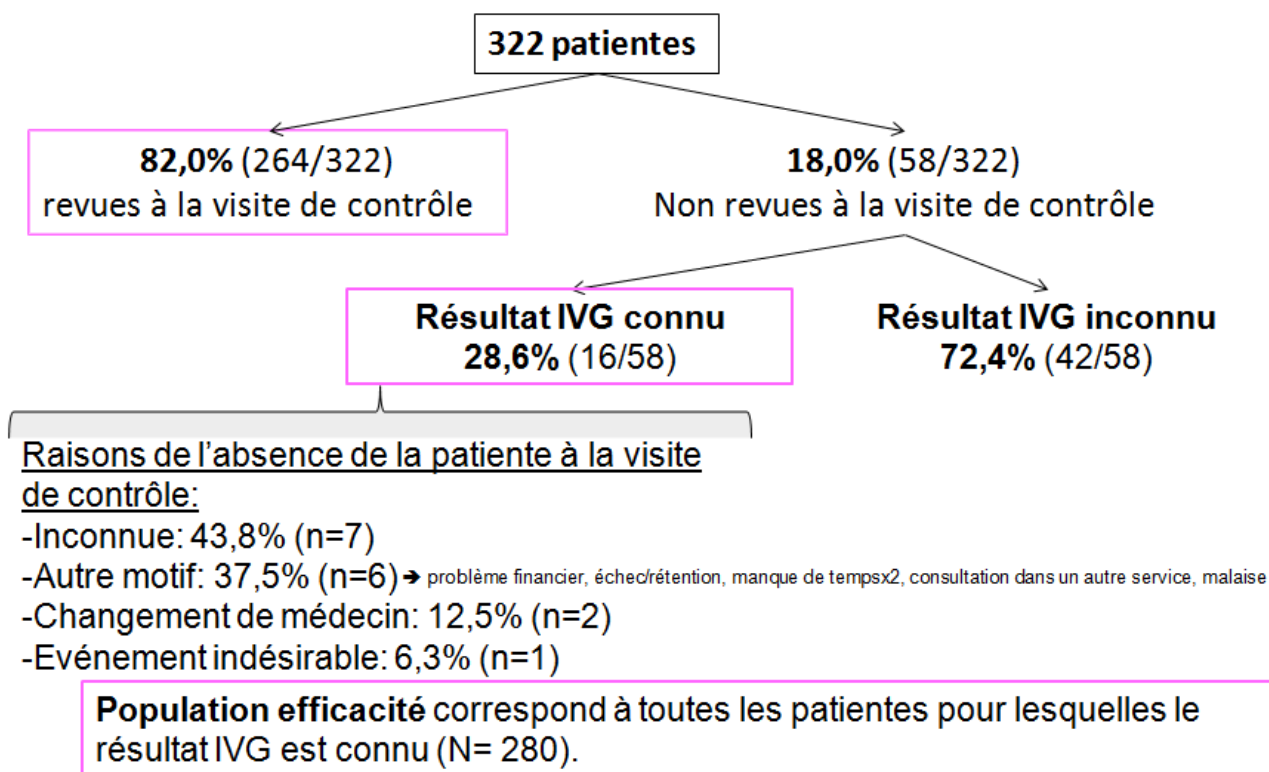


Figure 18. Suivi des patientes.

Le résultat de l'IVG a été inconnu pour 42 patientes. Seulement 2 de ces patientes ont pu être contactées. Les raisons de leur absence de suivi ont été : « voyage » et « enfant hospitalisé ».

Le délai entre la prise de mifépristone et la visite de contrôle s'est échelonné entre 13 et 66 jours. Le délai moyen a été de 20,5 jours +/- 6 (médiane=21). Ce dernier a été calculé sur les patientes revues à la visite de contrôle (N=264).

La prise de mifépristone a été effectuée le jour de la visite d'inclusion sauf pour 5 patientes pour lesquelles le médecin avait précisé une date différente.

Le suivi du protocole de surveillance des patientes revues à la visite de contrôle est présenté figure 19.

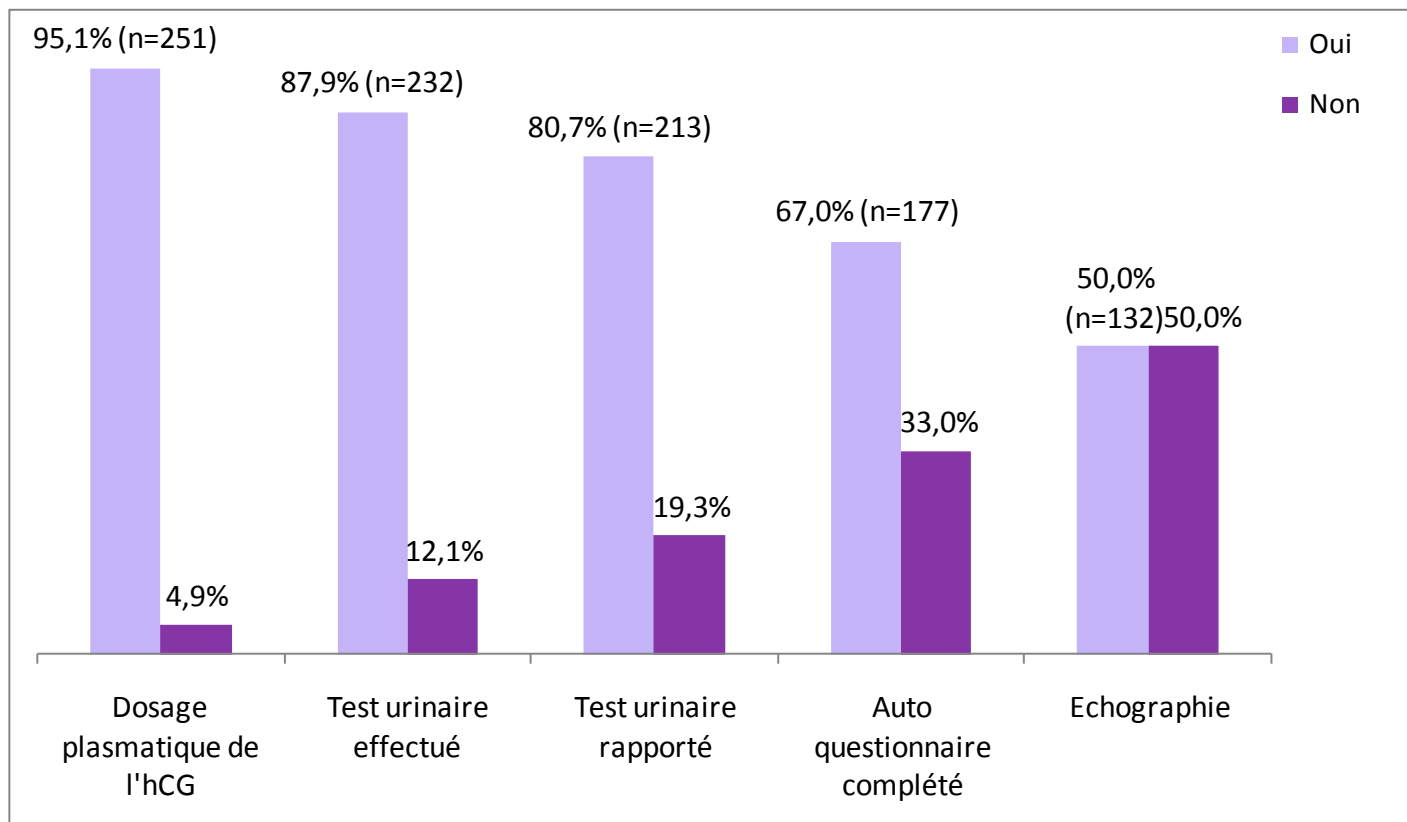


Figure 19. Suivi du protocole de surveillance des patientes revues à la visite de contrôle (N=264).

Les délais moyens entre la prise de mifépristone et la réalisation des examens de surveillance ont été les suivants :

- Dosage plasmatique hCG : 18 jours +/- 4,5 (médiane=18, min=10, max=44)(N=251)
- Test urinaire : 17,9 jours +/- 3,9 (médiane=18, min=10, max=35)(N=232)
- Echographie : 20,5 jours +/- 5 (médiane=21, min=13, max=49)(N=132).

Le test urinaire a été réalisé le même jour que le dosage plasmatique de l'hCG à +/- 1 jour dans 86,2% des cas (193/224) et à plus de 1 jour d'intervalle dans 14% des cas (31/224).

4.3. Efficacité de l'IVG médicamenteuse

Les résultats de l'IVG médicamenteuses ont été classés en 3 catégories :

- Succès
- Echech
- Inconnu

Les succès incluent les succès « secondaires » correspondant aux situations ayant nécessité un traitement médicamenteux complémentaire.

Les échecs regroupent les situations suivantes :

- Rétention ayant entraîné le recours à un geste chirurgical complémentaire
- Rétention avec hémorragie ayant entraîné un geste chirurgical complémentaire
- Grossesse évolutive.

Le taux global d'efficacité, calculé pour la population efficacité, a été de 93,6% (262/280). Le taux d'échec est réparti en 5,7% de rétention (15 rétentions et 1 rétention avec hémorragie) et 0,7% de grossesse évolutive (2/280) (Fig. 20).

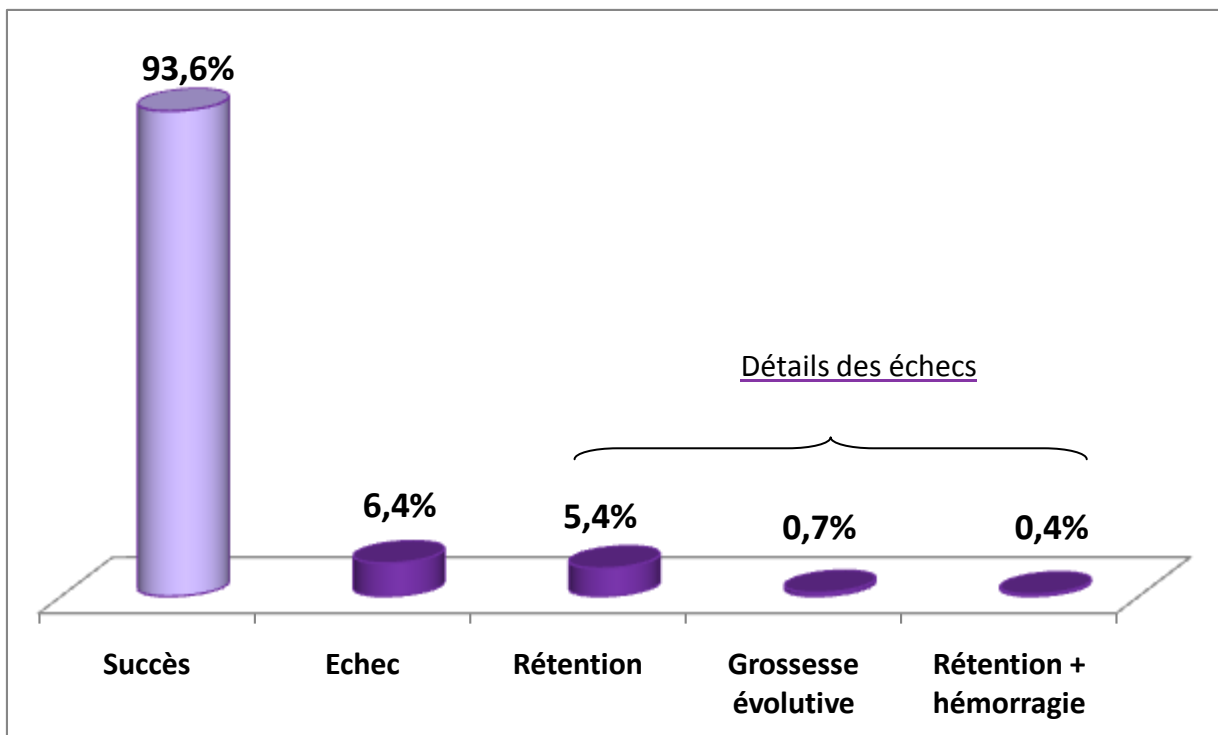


Figure 20. Résultats des IVG pour la population efficacité (N=280).

Les résultats de l'IVG sont présentés dans le tableau 5 en fonction des trois paramètres suivants : type de structure, spécialité du médecin et réalisation ou non d'une échographie de contrôle.

Résultat de l'IVG Modalités de réalisation		N	DM	Succès	Echecs				Comparaison intergroupe
					Grossesse évolutive	Rétention	Rétention + Hémorragie	Echecs totaux	
Type de structure	Hôpital	109	12	93 (95,9%)	1 (1%)	2 (2,1%)	1 (1%)	4 (4,1%)	p = 0,1746 (test exact de Fisher)
	CMS, CPEF ou PMI	26	2	24 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Cabinet privé	187	28	145 (91,2%)	1 (0,6%)	13 (8,2%)	0 (0%)	14 (8,8%)	
Spécialité du médecin	MG	211	27	172 (93,5%)	0 (0%)	12 (6,5%)	0 (0%)	12 (6,5%)	p = 0,9299 (test bilatéral du Chi-2)
	Gynéco	111	15	90 (93,8%)	2 (2,1%)	3 (3,1%)	1 (1,0%)	6 (6,3%)	
Echographie de contrôle	Oui	132	0	115 (87,1%)	2(1,5%)	14 (10,6%)	1 (0,8%)	17 (12,9%)	p < 0,0001 (test exact de Fisher)
	Non	132	0	132 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tableau 5. Résultats des IVG en fonction du type de structure, de la spécialité du médecin et de la réalisation ou non d'une échographie de contrôle.

L'efficacité a été comparable quel que soit le type de structure et quelle que soit la spécialité du médecin ($p > 0,05$ dans les 2 cas).

En revanche, l'efficacité a été significativement moindre lors de la réalisation d'une échographie de contrôle ($p < 0,0001$). La réalisation d'une échographie de contrôle a, en effet, conduit à un diagnostic de rétention dans 21,2% des cas (28/132), à un diagnostic de vacuité utérine dans 72,7% des cas (96/132) et à un autre diagnostic (résidus, débris, hématométrie,...) dans 6,1% des cas (8/132).

4.4. Impression d'être encore enceinte (réponses à l'item 3 de l'auto-questionnaire)

79,8% des patientes (142/178) ont répondu avoir l'impression de ne plus être enceinte, 10,7% (19/178) avoir l'impression d'être encore enceinte et 9,6% (17/178) n'ont pas su répondre. Cet item n'a pas été renseigné dans un seul des questionnaires complétés.

Cette impression a été effectivement bonne pour 78,1% des patientes ayant répondu à l'auto-questionnaire (139/178, 1 donnée manquante) (Tab. 6).

	Succès (164)	Echec (14)
Impression de ne plus être enceinte	134	8
Impression d'être encore enceinte	14	5
Ne sait pas	16	1

Tableau 6. Réponses à l'item 3 de l'auto-questionnaire en fonction du résultat de l'IVG (N=178).

Les 2 patientes ayant présenté des grossesses évolutives ont répondu à cet item mais une seule avait l'impression d'être encore enceinte.

4.5. Pharmacovigilance

2 patientes ont donné lieu à une déclaration à la pharmacovigilance, ce qui correspond à 0,7% d'effets indésirables (2/283). Ces données ont été recueillies pour les patientes revues à la visite de contrôle et pour les patientes non revues mais dont l'investigateur a obtenu des nouvelles, ce qui correspond à 283 patientes (39 données manquantes).

5. Evaluation de l'utilisation de l'autotest urinaire

5.1. Taux de réalisation de l'autotest et respect des modalités de suivi

$$\text{Taux de réalisation} = \frac{\text{Nombre de patientes ayant réalisé l'autotest}}{\text{Nombre de patientes revues à la visite de contrôle}}$$

Le taux de réalisation a été de 87,8% (232/264).

80,7% des patientes revues à la visite de contrôle l'ont rapporté le jour de la consultation (213/264) (Fig. 19).

Le délai recommandé par le médecin pour la réalisation du test s'est échelonné entre 7 et 27 jours avec un délai moyen calculé à 16,9 jours +/- 3,1 (médiane=17)(N=320, 2 données manquantes), et il a été respecté dans 76,1% des cas (175/230, 2 données manquantes).

L'auto-questionnaire a été complété (au moins une donnée) par 55,6% des patientes incluses, ce qui correspond à 179 auto-questionnaires analysés. Cependant, 177 questionnaires ont été complétés par les patientes revues à la visite de contrôle. Pour 2 patientes, l'auto-questionnaire a été reçu en l'absence de visite de contrôle. Et une de ces 2 patientes a déclaré sur l'auto-questionnaire avoir effectué le test urinaire et le dosage plasmatique de l'hCG. Le taux de réalisation globale connue de l'autotest a donc été de 72,4% (233/322).

5.2. Evaluation par les patientes de la réalisation de l'autotest (réponses à l'item 5 de l'auto-questionnaire)

La réalisation de ce test a été considérée comme « facile » ou « très facile » pour 98,9% des patientes ayant répondu à l'auto-questionnaire (177/179).

Il n'a pas existé de différence significative des résultats de l'évaluation de la réalisation de l'autotest en fonction de l'âge ou du niveau scolaire ($p > 0,05$ dans les 2 cas) (Tab. 7).

Caractéristiques des patientes		Réalisation du test urinaire				Comparaison intergroupe
		N	Très facile	Facile	Difficile	
Age	[18 ; 25[ans	54	29 (53,7%)	24 (44,4%)	1 (1,9%)	p = 0,2422 (test de Kruskal-Wallis bilatéral)
	[25 ; 40[ans	112	63 (56,3%)	48 (42,9%)	1 (0,9%)	
	≥ 40 ans	13	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0 (0,0%)	
Niveau scolaire	≤ Brevet	26	13 (50,0%)	13 (50,0%)	0 (0,0%)	p = 0,7764 (test de Kruskal-Wallis bilatéral)
	Bac technique ou général ou Bac +2	67	33 (49,3%)	34 (50,7%)	0 (0,0%)	
	Enseignement supérieur	82	46 (56,1%)	34 (41,5%)	2 (2,4%)	

Tableau 7. Evaluation de la réalisation du test urinaire en fonction de l'âge et du niveau scolaire des patientes.

5.3. Taux d'interprétation correcte

5.3.1. Croisement de la réponse à l'item 2 de l'auto-questionnaire et du résultat noté par le médecin sur le questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan »

L'item 2 de l'auto-questionnaire était : « Pensez-vous, à la lecture de vos résultats, que la grossesse est bien terminée ? ». Les réponses à cet item en fonction du résultat de l'autotest urinaire noté par le médecin sur le questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan » sont présentées tableau 8 (N=160, 17 données manquantes parmi les 177 auto-questionnaires récupérés par les médecins).

Item 2 \ Résultat du test urinaire	< 1000 UI	≥ 1000 UI
Grossesse considérée comme bien terminée à la lecture des résultats du test urinaire	116	12
Grossesse considérée comme non terminée	5	2
Ne sait pas	22	3

Tableau 8. Réponses à l'item 2 de l'auto-questionnaire en fonction du résultat noté par le médecin (N=160).

Quel que soit le résultat du test, 73,8% des patientes (118/160) l'ont interprété correctement, 10,6% (17/160) se sont trompés et 15,6% (25/160) n'ont pas su conclure.

Lorsque le test indiquait un taux < 1000 UI, l'interprétation a été correcte dans 81,1% des cas (116/143). Mais lorsque celui-ci montrait un taux ≥ 1000 UI, le pourcentage d'interprétation correcte a été de 11,8% (2/17) et le taux d'erreurs s'est élevé à 70,6% (12/17).

5.3.2. Réponses à la question « L'évaluation du test par la patiente est-elle bonne ? »

remplies par les médecins sur le questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan »

Une autre façon de vérifier l'interprétation des tests urinaires par les patientes a été d'analyser les réponses à la question « L'évaluation du test par la patiente est-elle bonne ? » remplies par les médecins participants sur le questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan ». La lecture des résultats des 213 tests urinaires rapportés a été jugée « facile » ou « très facile » par le praticien dans 91,1% des cas (125 réponses « très facile » et 69 réponses « facile »).

Parmi les patientes revues à la visite de contrôle, l'évaluation par la patiente a été considérée comme bonne par le praticien dans 89,6% des cas (198/221).

Ces résultats ont été comparables quel que soit l'âge et le niveau scolaire des patientes ($p > 0,05$ dans les deux cas) (Tab. 9).

Caractéristiques des patientes		Evaluation de la patiente considérée comme bonne par le praticien				Comparaison intergroupe
		N	DM	OUI	NON	
Age des patientes revues à la visite de contrôle	[18 ; 25[ans	85	19	55 (83,3%)	11 (16,7%)	p = 0,1447 (test exact de Fisher)
	[25 ; 40[ans	161	23	127 (92,0%)	11 (8,0%)	
	≥ 40 ans	18	1	16 (94,1%)	1 (5,9%)	
Niveau scolaire	≤ Brevet	41	7	30 (88,2%)	4 (11,8%)	p = 0,8963 (test exact de Fisher)
	Bac technique ou général ou Bac +2	109	13	87 (90,6%)	9 (9,4%)	
	Enseignement supérieur	105	21	75 (89,3%)	9 (10,7%)	

Tableau 9. Réponses à la question « L'évaluation du test par la patiente est-elle bonne ? » en fonction de l'âge et du niveau scolaire des patientes.

5.4. Evaluation par les patientes de la lecture et l'interprétation de l'autotest (réponses à l'item 6 de l'auto-questionnaire)

La lecture et l'interprétation de l'autotest ont été considérées comme « facile » ou « très facile » pour 89,0% des patientes (154/173, 6 données manquantes).

Lecture/interprétation du test urinaire		N	DM	Très facile	Facile	Difficile	Impossible	Comparaison intergroupe
Age	[18 ; 25[ans	54	2	15 (28,8%)	29 (55,8%)	5 (9,6%)	3 (5,8%)	p = 0,0176 (test de Kruskal- Wallis bilatéral)
	[25 ; 40[ans	112	4	53 (49,1%)	47 (43,5%)	6 (5,6%)	2 (1,9%)	
	≥ 40 ans	13	0	4 (30,8%)	6 (46,2%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	
Niveau scolaire	≤ Brevet	26	1	6 (24,0%)	17 (68,0%)	1 (4,0%)	1 (4,0%)	p = 0,3100 (test de Kruskal- Wallis bilatéral)
	Bac technique ou général ou Bac +2	67	3	28 (43,8%)	30 (46,9%)	4 (6,3%)	2 (3,1%)	
	Enseignement supérieur	82	2	38 (47,5%)	31 (38,8%)	8 (10,0%)	3 (3,8%)	

Tableau 10. Evaluation de la lecture et de l'interprétation du test urinaire en fonction de l'âge et du niveau scolaire des patientes.

Les résultats de l'évaluation de la lecture et de l'interprétation du test urinaire par les patientes ont été comparables quel que soit leur niveau scolaire ($p > 0,05$) (Tab. 10).

Par contre, une différence significative a existé pour la lecture et l'interprétation du test en fonction de l'âge des patientes ($p = 0,0176$).

5.5. Analyse de l'utilisation de l'autotest pour les 2 patientes ayant présenté des grossesses évolutives

Une seule des 2 patientes a réalisé l'autotest urinaire. Pour celle-ci, les consignes de suivi ont bien été respectées : réalisation de l'autotest à 15 jours de la prise de mifépristone (la veille de

la visite de contrôle) et le même jour que le dosage plasmatique de l'hCG, autotest rapporté à la visite de contrôle et auto-questionnaire complété.

Les résultats concernant son utilisation de l'autotest sont les suivants :

- Réponses de la patiente à l'auto-questionnaire :
 - Réalisation du test : « très facile »
 - Lecture/interprétation : « facile »
 - Explications données : « suffisantes »
 - Grossesse bien terminée à la lecture des résultats du test : « non »
- Réponses du médecin au questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan » :
 - Résultat du test : « ≥ 1000 UI »
 - Evaluation du test par la patiente : « bonne »
 - Evaluation de la lecture du test par le praticien : « très facile ».

5.6. Evaluation par les patientes des explications délivrées pour l'utilisation de l'autotest (réponses à l'item 4 de l'auto-questionnaire)

91,1% des patientes ayant répondu à l'auto-questionnaire (163/179) ont trouvé les explications données suffisantes, 7,8% (14/179) en partie suffisantes et 1,1% (2/179) insuffisantes.

Ces résultats ont été comparables quel que soit l'âge ($p > 0,05$) (Tab. 11).

Par contre, une différence significative a existé en fonction du niveau scolaire ($p < 0,05$) et celle-ci semble concernée les patientes de niveau scolaire supérieur. En effet, ces dernières ont trouvé les explications données suffisantes dans 85,4% des cas, en partie suffisantes dans 13,4% et insuffisantes dans 1,2% alors que les deux autres sous-groupes présentent une

répartition similaire avec un pourcentage d'explications jugées « en partie suffisantes » bien inférieur (Tab. 11).

Evaluation par les patientes des explications données pour faire le test		N	Suffisantes	En partie suffisantes	Insuffisantes	Comparaison intergroupe
Caractéristiques des patientes						
Age des patientes ayant répondu à l'auto-questionnaire	[18 ; 25[ans	54	50 (92,6%)	4 (7,4%)	0 (0,0%)	p = 0,3887 (test de Kruskal-Wallis bilatéral)
	[25 ; 40[ans	112	100 (89,3%)	10 (8,9%)	2 (1,8%)	
	≥ 40 ans	13	13 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Niveau scolaire	≤ Brevet	26	24 (92,3%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	p = 0,0495 (test de Kruskal-Wallis bilatéral)
	Bac technique ou général ou Bac +2	67	65 (97,0%)	2 (3,0%)	0 (0,0%)	
	Enseignement supérieur	82	70 (85,4%)	11 (13,4%)	1 (1,2%)	

Tableau 11. Evaluation des explications délivrées pour l'utilisation de l'autotest en fonction de l'âge et du niveau scolaire des patientes.

6. Evaluation par les patientes de l'intérêt d'un contrôle à domicile des résultats de l'IVG médicamenteuse via cet autotest urinaire (réponses à l'item 7 de l'auto-questionnaire)

L'item 7 de l'auto-questionnaire était de savoir si le fait de contrôler elle-même les résultats de l'IVG à domicile avait été satisfaisant, rassurant, perturbant, inquiétant ou un mélange de ces sentiments.

70,2% (125/178) des patientes ont trouvé la procédure rassurante, satisfaisante ou les deux. A l'inverse, elle a été vécue comme perturbante pour 12,4% d'entre elles (22/178) et inquiétante pour 2,8% (5/178) (Fig. 21). Cet item n'a pas été renseigné dans un seul auto-questionnaire.

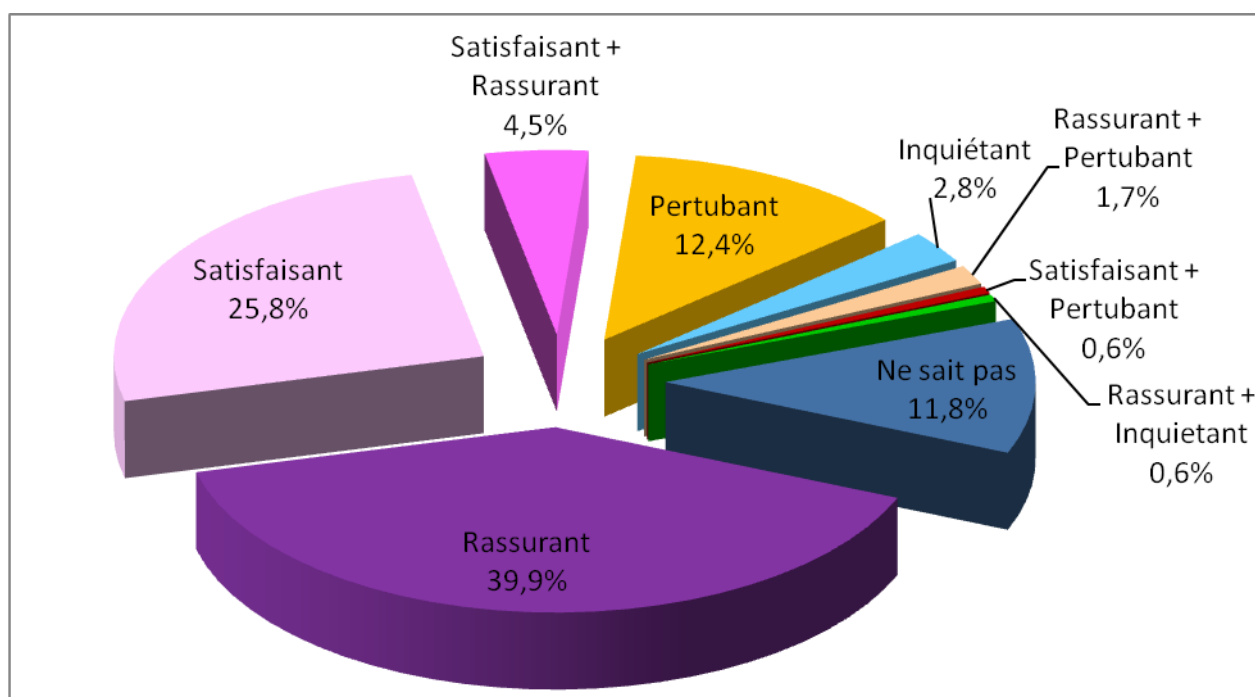


Figure 21. Evaluation par les patientes de l'intérêt du contrôle à domicile des résultats de l'IVG médicamenteuse via l'autotest urinaire (réponses à l'item 7 de l'auto-questionnaire) (N=178).

Cette évaluation a été comparable quel que soit l'âge et le niveau scolaire des patientes ($p > 0,05$) (Tab. 12).

Evaluation par les patientes de l'intérêt d'un contrôle à domicile des résultats de l'IVG		N	DM	Seules modalités cochées : Satisfaisant ou Rassurant	Au moins une modalité cochée : Perturbant ou Inquiétant	Comparaison intergroupe
Caractéristiques des patientes						
Age des patientes ayant répondu à l'auto-questionnaire	[18 ; 25[ans	54	6	40 (83,3%)	8 (16,7%)	p = 0,3773 (test exact de Fisher)
	[25 ; 40[ans	112	15	77 (79,4%)	20 (20,6%)	
	≥ 40 ans	13	1	8 (66,7%)	4 (33,3%)	
Niveau scolaire des patientes ayant répondu à l'auto-questionnaire	≤ Brevet	26	5	17 (81,0%)	4 (19,0%)	p = 0,3684 (test exact de Fisher)
	Bac technique ou général ou Bac +2	67	7	51 (85,0%)	9 (15,0%)	
	Enseignement supérieur	82	10	54 (75,0%)	18 (25,0%)	

Tableau 12. Evaluation par les patientes de l'intérêt d'un contrôle à domicile des résultats de l'IVG médicamenteuse via l'autotest urinaire en fonction de leur âge et de leur niveau scolaire

Pour les 2 patientes ayant présenté des grossesses évolutives :

- La patiente ayant réalisé l'autotest a jugée la procédure « satisfaisante »
- L'autre patiente n'a pas su répondre à cet item (autotest non réalisé).

7. Evaluation de la fiabilité du test urinaire hCG DUO 5-1000

7.1. Respect des modalités de suivi

95,1% des patientes revues à la visite de contrôle avaient réalisé le dosage plasmatique de l'hCG (251/264) (Fig. 19). Et 86,2% des femmes avaient effectué le test urinaire et le dosage plasmatique le même jour à +/- 1 jour (193/224, 8 données manquantes).

7.2. Résultats des examens

Le test urinaire a montré un taux d'hCG < 1000 UI dans 89,2% des cas (198/222, 10 données manquantes).

Le taux moyen du dosage plasmatique a été de 1022,8 UI +/- 6213,4 (médiane=101, min=0, max=90000)(N=251). Il était < 1000 UI pour 87,6% des patientes (220/251).

7.3. Concordance entre le test urinaire et le dosage plasmatique de l'hCG

Le taux de concordance globale entre les 2 tests a été de 93,5% avec un intervalle de confiance à 95% de [89,3%; 96,4%] : 200 tests urinaires sur les 214 rapportés à la visite de contrôle ont été en accord avec les dosages plasmatiques correspondants.

Ce taux passe à 94,5% (173/183, 10 données manquantes) lorsque test urinaire et dosage plasmatique ont été réalisés le même jour à +/- 1 jour avec un IC à 95% de [90,2%; 97,4%].

La concordance a été meilleure pour les dosages plasmatiques < 1000 UI (96,8% (184/190, 30 données manquantes) avec IC à 95% [93,3%; 98,8%]) que pour ceux ≥ 1000 UI (66,7% (16/24, 7 données manquantes) avec IC à 95% [44,7%; 84,4%]).

Elle a également été meilleure lorsque la procédure a été un succès (94,1% (192/204, 58 données manquantes) avec IC à 95% [90,0% ; 96,9%]) que lorsque celle-ci a été un échec (80,0% (8/10, 8 données manquantes) avec IC à 95% [44,4% ; 97,5%]).

Il n'a pas existé de différence significative de la concordance des tests réalisés à +/- 1 jour en fonction de l'âge ou du terme de la grossesse (Tab. 13).

Caractéristiques		Concordance des tests à +/- 1 jour				Comparaison intergroupe
		N	DM	Concordance	Discordance	
Age	[18 ; 25[ans	55	7	45 (93,8%)	3 (6,3%)	p = 0,6565 (test exact de Fisher)
	[25 ; 40[ans	122	1	115 (95,0%)	6 (5,0%)	
	≥ 40 ans	16	2	13 (92,9%)	1 (7,1%)	
Terme	≤ 35 JA	22	1	21 (100,0%)	0 (0,0%)	p = 0,3521 (test exact de Fisher)
	36 à 42 JA	70	5	63 (96,9%)	2 (3,1%)	
	43 à 49 JA	75	1	68 (91,9%)	6 (8,1%)	
	> 49 JA	26	3	21 (91,3%)	2 (8,7%)	

Tableau 13. Concordance des tests réalisés à +/- 1 jour en fonction de l'âge des patientes et du terme de la grossesse.

7.4. Analyse des discordances

14 cas de discordance ont été retrouvés sur les 214 tests urinaires rapportés (Tab. 14 et 15).

Ce nombre diminue à 10 lorsque les 2 tests avaient été réalisés le même jour à +/- 1 jour.

		Test hCG urinaire		Dosage hCG plasmatique		Résultat IVG
Centre	Patiente	Date	Résultat	Date	Taux (UI/l)	
11	051	03/08/13	≥ 1000 IU	02/08/13	31	Succès
16	197	20/06/13	≥ 1000 IU	20/06/13	393	Succès
26	225	16/07/13	≥ 1000 IU	16/07/13	634	Succès
24	246	16/07/13	≥ 1000 IU	16/07/13	62	Succès
26	281	25/09/13	≥ 1000 IU	25/09/13	112	Succès
24	422	16/10/13	≥ 1000 IU	16/10/13	616	Succès (secondaire)

Tableau 14. Cas discordants entre le test urinaire (≥ 1000 UI) et le dosage plasmatique.

		Test hCG urinaire		Dosage hCG plasmatique		Résultat
Centre	Patiente	Date	Résultat	Date	Taux (UI/l)	
18	104	10/09/13	< 1000 IU	07/09/13	2860	Succès
02	121	18/06/13	< 1000 IU	18/06/13	1000	Succès
27	350	28/08/13	< 1000 IU	28/08/13	1181	Rétention entraînant le recours à un geste chirurgical complémentaire
27	373	12/09/13	< 1000 IU	13/09/13	3164	Succès (secondaire)
27	374	10/09/13	< 1000 IU	11/09/13	1607	Rétention entraînant le recours à un geste chirurgical complémentaire
25	382	21/10/13	< 1000 IU	18/10/13	1322	Succès
25	383	24/10/13	< 1000 IU	21/10/13	1274	Succès
23	470	23/10/13	< 1000 IU	21/10/13	1615	Succès (secondaire)

Tableau 15. Cas discordants entre le test urinaire (< 1000 UI) et le dosage plasmatique.

Dans les 6 cas de discordance avec test urinaire ≥ 1000 UI, le dosage plasmatique (réalisé le même jour à +/- 1 jour) était largement inférieur (entre 31 et 634 UI) (Tab. 14).

Parmi les 8 cas de discordance avec test urinaire < 1000 UI (Tab. 15):

- il n'y a eu aucun cas de grossesse évolutive,
- 4 ont été réalisés à plus de 1 jour des dosages plasmatiques,
- 2 des tests réalisés à ± 1 jour ont été considérés comme des rétentions ayant nécessité le recours à un geste chirurgical complémentaire avec des taux plasmatiques de 1181 et 1607,
- 1 seul test réalisé à ± 1 jour du dosage plasmatique a été largement discordant avec un taux plasmatique à 3164 UI mais a été un succès clinique.

7.5. Analyse des 2 grossesses évolutives

Une seule des 2 patientes a réalisé l'autotest urinaire et celui-ci a bien indiqué un taux d'hCG ≥ 1000 UI. Cette patiente avait également réalisé le dosage plasmatique de l'hCG, le même jour que le test urinaire, à 15 jours de la prise de mifépristone. Celui-ci indiquait un taux d'hCG à 90 000 UI. La visite de contrôle a eu lieu le lendemain, soit à 16 jours de la prise de mifépristone et la grossesse évolutive a bien été visualisée à l'échographie.

La patiente qui n'avait pas réalisé l'autotest urinaire, n'avait pas non plus effectué le dosage plasmatique de l'hCG. Elle est venue à la visite de contrôle 22 jours après la prise de mifépristone et la grossesse évolutive a été identifiée grâce à l'échographie réalisée à ce moment-là.

7.6. Caractéristiques de l'autotest

	Echec	Succès
Test urinaire ≥ 1000	VP = 8	FP = 12
Test urinaire < 1000	FN = 2	VN = 192

Tableau 16. Tableau de contingence pour déterminer le succès ou l'échec d'une IVG médicamenteuse (N=214).

Le tableau de contingence établi pour les 214 tests rapportés (Tab. 16) nous a permis de calculer les caractéristiques pour déterminer le succès ou l'échec d'une IVG médicamenteuse:

- Sensibilité = $8/10 = 80,0\%$
- Spécificité = $192/204 = 94,1\%$
- VPN = $192/194 = 99,0\%$
- VPP = $8/20 = 40,0\%$

8. Informations apportées par les commentaires libres laissés par les patientes sur l'auto-questionnaire et par les médecins sur le questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan »

39 patientes et 54 praticiens ont rédigé un commentaire libre. L'ensemble de ces commentaires a été inséré en annexes (Annexes 9 et 10). Ils ont été classés en 3 catégories :

- Problèmes pratiques rencontrés
- Avis des patientes
- Idées d'amélioration

8.1. Problèmes pratiques rencontrés

8.1.1. Problème de compréhension de la réalisation de l'autotest

5 patientes ont signalé la même ambiguïté dans les explications données : le nombre de gouttes à mettre dans chaque alvéole n'était pas clairement expliqué et elles ont, toutes les cinq, hésité entre 3 et 6 gouttes par alvéole.

1 médecin a également signalé qu'une des patientes avait mis un nombre insuffisant de gouttes, ce qui rendu le test ininterprétable.

8.1.2. Problème technique de réalisation de l'autotest

3 patientes et 2 praticiens ont signalé la nécessité de déposer plus de 6 gouttes dans chaque alvéole pour que le test fonctionne.

8.1.3. Problème de lecture de l'autotest

2 patientes et 7 praticiens ont trouvé des résultats douteux, c'est-à-dire avec des traits faiblement marqués.

L'autotest n'a pas fonctionné pour 1 patiente et 2 praticiens (aucune ligne n'est apparue ou un des témoins n'est pas apparu).

1 patiente a signalé la nécessité d'attendre plus de 10 minutes pour lire correctement le test.

1 praticien a rapporté une inadéquation entre le nombre de traits vu par la patiente le jour de la réalisation de l'autotest et celui vu le jour de la visite de contrôle.

8.2. Avis des patientes

8.2.1. Qualités mentionnées

9 patientes ont noté un avis favorable et 2 praticiens ont rapporté un avis favorable de leurs patientes. Les principales qualités mentionnées sont les suivantes : pratique, moins contraignant qu'une prise de sang, facile, simple, rassurant, permettant une obtention rapide des résultats.

8.2.2. Limites évoquées

Les principales limites évoquées sont les suivantes : complexité du test (5 avis dont 2 liés à la difficulté d'interprétation et la peur de se tromper), manque de précision (4 avis), doute sur la fiabilité (4 avis), test contraignant (1 avis).

5 patientes ont précisé avoir ressenti le besoin de réaliser un dosage plasmatique de l'hCG pour être pleinement rassurées et 5 patientes ont mentionné le besoin de montrer le résultat à un médecin et/ou d'effectuer la visite de contrôle.

8.3. Idées d'amélioration

Certaines patientes ont émis des idées d'amélioration de la procédure ou du questionnaire :

- Ajouter dans le kit un récipient pour recueillir les urines (1 avis)
- Développer un autotest urinaire hCG semi-quantitatif sous forme de bandelette urinaire (2 avis)
- Préciser les réponses à l'item 7 de l'auto-questionnaire (2 avis) notamment en ajoutant un choix « première information mais information insuffisante ».

Discussion

1. Originalité du sujet

La force de cette étude réside dans l'originalité de son sujet. En effet, il s'agit de la première étude en France de recherche d'une simplification de la procédure de suivi de l'IVG médicamenteuse. Alors que plusieurs études anglo-saxonnes (36)(47)(39)(38)(12) se sont intéressées à cette problématique, aucune n'avait encore été conduite dans les conditions françaises de réalisation des IVG médicamenteuses, alors même que la France bénéficie d'une des plus grandes expériences dans ce domaine.

Ces études anglo-saxonnes ont testé l'utilisation de tests urinaires semi-quantitatifs selon deux schémas de suivi :

- Avec une visite de suivi (12)(47)(36)
- Seule à domicile mais associée à un suivi téléphonique et avec visite de contrôle facultative (39)(38)

L'équipe de Cameron a aussi interrogé les femmes quant à la possibilité d'une auto-évaluation seule, sans appel téléphonique, utilisant seulement le test urinaire de faible sensibilité associé à des consignes écrites et orales sur les conduites à tenir : 52% des femmes répondent qu'elles choisiraient cette auto-évaluation (38). Mais aucune étude n'a encore été réalisée.

En tant que première étude française, nous avons choisi d'étudier la faisabilité de ce type de test dans les conditions françaises de prise en charge de l'IVG médicamenteuse.

2. Méthode

2.1. Choix du type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle pour évaluer la faisabilité d'un nouvel outil de suivi des IVG médicamenteuses. Le choix de cette méthode nous a paru parfaitement adapté aux objectifs que nous nous étions fixés.

2.2. Choix du protocole de suivi

Aucun schéma de réalisation des IVG médicamenteuses n'a été imposé au cours de cette étude. Seuls ont été ajoutés au suivi, l'autotest hCG urinaire semi-quantitatif, l'auto-questionnaire +/- le dosage plasmatique de l'hCG en fonction des habitudes des praticiens, la réalisation d'une échographie étant laissée au choix et aux habitudes de ceux-ci. Les pratiques des médecins ont donc toujours été respectées, permettant ainsi une analyse dans les conditions réelles de prise en charge des IVG médicamenteuses en France.

Cependant, avec ce protocole, les patientes avaient accès aux résultats du dosage plasmatique de l'hCG, ce qui a pu influencer la lecture et l'interprétation de l'autotest urinaire et les réponses à l'auto-questionnaire. Il aurait donc peut être été préférable que l'évaluation de l'utilisation de cet autotest se fasse en l'absence d'accès aux résultats de l'examen de référence.

2.3. Choix du test utilisé

Le test utilisé dans cette étude a été le test hCG urinaire DUO 5-1000 déjà commercialisé et fabriqué par Veda Lab.

Cependant, ce n'était pas le test initialement choisi. En effet, l'étude prévoyait l'utilisation d'un autre test non commercialisé, avec lequel elle a d'ailleurs démarré. Cette étude-là s'intéressait à la faisabilité d'un autotest urinaire de seuil 2000 UI dans le suivi de l'IVG médicamenteuse et son objectif principal était d'évaluer la concordance entre les résultats de ce nouveau test et le dosage plasmatique de l'hCG en vue d'en envisager la commercialisation. Cependant, elle a rapidement été arrêtée suite aux premiers résultats montrant une fiabilité insuffisante.

Nous avons donc choisi de démarrer une nouvelle étude, celle présentée ici, utilisant un test déjà connu et déjà évalué. Le choix s'est alors porté sur le test hCG urinaire DUO 5-1000 dont la sensibilité et la spécificité étaient évaluées à 100% en comparaison à un test latex du marché (Prognosis de Roche)(Annexe 1). Ce changement de test a eu deux conséquences majeures : une redéfinition de l'objectif principal de l'étude et un retard dans le calendrier prévisionnel.

2.4. Choix de l'objectif principal et de ses critères d'évaluation

Le changement de test n'a pas modifié la nature même de l'étude, qui restait une étude de faisabilité d'un autotest hCG urinaire semi-quantitative dans le suivi de l'IVG médicamenteuse. Il n'a pas non plus modifié la définition du terme « faisabilité » préalablement établi comme l'association des trois paramètres suivants :

- Fiabilité
- Utilisation

- Satisfaction

Cependant, l'importance relative de ces trois paramètres a été réévaluée. En effet, le test utilisé étant déjà commercialisé, le but premier de cette nouvelle étude n'était plus de démontrer la fiabilité d'un nouveau test pour en assurer le développement mais d'en évaluer l'utilisation par les patientes dans l'indication de suivi des IVG médicamenteuses. L'évaluation de l'utilisation de l'autotest a donc été choisie comme objectif principal, celle de la satisfaction des patientes et de la fiabilité de l'autotest comme objectifs secondaires.

Pour répondre à cet objectif principal, nous avons ensuite choisi de définir le terme « utilisation » comme l'addition de deux actions :

- Sa réalisation d'une part
- Sa lecture et son interprétation d'autre part.

Et pour chacune de ces actions, nous avons considéré qu'il était impossible de dissocier une mesure objective d'évaluation du ressenti suscité. C'est pourquoi nous avons choisi un critère d'évaluation composite comprenant :

- Le taux de réalisation des patientes revues à la visite de contrôle et l'évaluation par les patientes de la facilité de réalisation
- Le taux d'interprétation correcte et l'évaluation par les patientes de la facilité de lecture et d'interprétation.

Bien que moins courant que l'évaluation d'un seul critère de jugement, cela nous a semblé plus adapté au contexte de suivi de l'IVG médicamenteuse et donc à l'objectif principal que nous nous étions fixés.

Cependant, ces critères d'évaluation ont été définis après le démarrage de cette seconde étude.

2.5. Calcul préalable de la taille nécessaire de l'échantillon

L'existence de cette première étude explique que la taille de l'échantillon ait été calculée afin de décrire la concordance entre le résultat de l'autotest urinaire et celui du dosage plasmatique de l'hCG avec une précision suffisante, objectif principal initialement défini.

Cependant, nous n'avons pas eu besoin de recalculer une nouvelle taille d'échantillon pour les raisons suivantes :

- L'étude de la fiabilité était quand même un objectif secondaire
- Elle nous paraissait également adaptée à l'étude de l'utilisation de cet autotest.

2.6. Choix des données patientes

Les patientes ont été décrites selon leur âge, leur situation familiale, leur niveau scolaire, leur corpulence, leur nombre d'enfants et leurs antécédents de grossesses et d'IVG antérieures. D'autres données telles que la prise d'une contraception, la catégorie socio-professionnelle (CSP), l'origine géographique ou le type de couverture sociale auraient pu être utiles pour mieux cerner la population étudiée. Cela nous aurait également permis de savoir si certaines sous-populations pouvaient constituer une cible privilégiée pour l'utilisation d'un tel test.

Aussi, deux autres données auraient pu être intéressantes à analyser :

- Les raisons des refus de participation à l'étude
- Pour les patientes revues à la visite de contrôle et n'ayant pas réalisé l'autotest, les raisons de cette non-réalisation.

2.7. Choix des patientes

Nous n'avons pas inclus de patientes mineures. Nous avons, en effet, considéré que cette sous-population ne constituait pas une cible pertinente pour l'évaluation de l'utilisation d'un autotest urinaire permettant un contrôle à domicile de leur IVG médicamenteuse, ces patientes nécessitant plutôt un accompagnement privilégié.

Nous n'avons pas non plus inclus les femmes non aptes à répondre à un questionnaire. Cela a donc exclu les patientes analphabètes ou ne lisant pas bien le français alors que certaines de ces femmes pouvaient être concernées par l'utilisation d'un tel test.

2.8. Choix des données médecins

Seuls la spécialité et le lieu de consultation des médecins participants à l'étude ont été recueillis. Les données telles que l'âge, le sexe, le nombre d'années d'expérience et le nombre d'IVG réalisés par an auraient pu être intéressantes. Cela aurait permis de mieux évaluer la représentativité de notre échantillon de médecins. Aussi, dans sa thèse d'exercice (53), Auvara émet l'hypothèse que certaines caractéristiques des médecins pourraient influencer l'observance à la consultation post-IVG médicamenteuse. En effet, dans son étude, les médecins de moins de 50 ans, ayant moins de 5 ans d'expérience, réalisant moins de 45 IVG médicamenteuses par an ou réalisant eux-mêmes l'échographie de contrôle ont obtenu une meilleure observance.

2.9. Choix des questions de l'auto-questionnaire

L'auto-questionnaire nous a bien permis d'évaluer la facilité de réalisation et d'interprétation de l'autotest par les patientes. Cependant, des améliorations pourraient être apportées :

- Le seul symptôme demandé a été « l'impression d'être encore enceinte ». Il aurait pu paraître intéressant de recueillir les autres symptômes présentés par les femmes tels que les saignements ou la douleur. Cela aurait permis d'évaluer l'apport de l'autotest urinaire dans la prise en charge des complications.
- Aucun item n'était dédié au ressenti des patientes sur la nécessité d'un accompagnement humain complémentaire pour le suivi, quels que soient les résultats des examens demandés : visite de contrôle, suivi téléphonique ou suivi informatique.
- Pour étayer la satisfaction des patientes, un item aurait pu demander aux femmes si elles recommanderaient la réalisation de cet autotest à leurs amies pour le suivi d'une IVG médicamenteuse ou si elles réutiliseraient un autotest urinaire pour le contrôle d'une éventuelle prochaine IVG médicamenteuse.

2.10. Choix de l'analyse statistique

Nous avons choisi de limiter l'analyse comparative à un nombre restreint de données nous intéressant dans une volonté d'améliorer la lisibilité des résultats et de réduire l'exhaustivité de l'étude.

Une analyse multivariée de nombreux paramètres pouvant influencer l'efficacité des IVG médicamenteuses ayant déjà été réalisée par le laboratoire Nordic Pharma dans l'étude aMaYa de plus grande ampleur (35), seuls les résultats de l'IVG en fonction de la spécialité

du médecin, du type de structure et de la réalisation ou non d'une échographie ont été demandés.

Aussi, une analyse comparative des réponses aux questionnaires en fonction de l'âge et du niveau scolaire des patientes a été réalisée. Cependant, il aurait été intéressant d'effectuer cette comparaison pour le taux de réalisation et le taux d'interprétation correcte. Les critères d'évaluation ayant été définis après le démarrage de l'étude, cette analyse n'avait pas été définie dans la méthode.

Les données manquantes n'ont pas été intégrées aux calculs des pourcentages. Ils doivent donc être interprétés avec la réserve que cela implique.

3. Résultats

3.1. Taille de l'échantillon

Les inclusions se sont arrêtées à la 322^{ième} patiente, ce qui a conduit à une population-efficacité de 280 patientes. Ce recrutement est moindre que les 400 patientes prévues pour parvenir à une population de 317 patientes après perte des perdues de vues et déduction des données manquantes et inexploitable. Deux explications peuvent être fournies :

- La faible proportion de perdues de vue dans les résultats intermédiaires était encourageante
- L'existence du retard sur le calendrier prévisionnel représentait une perte financière pour le promoteur.

Le promoteur a donc décidé d'arrêter la nouvelle étude 6 mois après son démarrage et avant l'obtention des 400 patientes prévues.

Aussi, l'envergure de cette étude a été trop limitée pour avoir un nombre significatif de grossesses évolutives. Or la concordance des tests dans cette situation est primordiale puisque le principal enjeu de la surveillance des IVG médicamenteuses est de ne pas passer à côté d'une grossesse évolutive.

Et, sur les deux patientes de l'étude ayant présenté une grossesse évolutive, une seule a réalisé l'autotest urinaire. La valeur de la sensibilité du test dans cette situation est donc à interpréter avec précaution.

Enfin, le nombre de données manquantes pour les différents éléments de suivi des 322 patientes incluses (58 patientes non revues à la visite de contrôle, 89 autotests non réalisés, 143 auto-questionnaires non complétés,...) fait perdre de la puissance à l'étude.

3.2. Validité externe de l'étude

3.2.1. Caractéristiques des patientes

La répartition par âge des patientes de l'étude a été la suivante : 33,2% pour les [18 ; 25[ans, 60,2% pour les [25 ; 40[ans et 6,5% de plus de 40 ans. Selon les données de la DRESS de 2007, 5,9% des femmes ayant eu recours à une IVG avaient entre 15 et 17 ans, 33,2% entre 18 et 24 ans, 53,7% entre 25 et 39 ans et 6,7% 40 ans et plus (54). Le pourcentage de femmes de 25 à 39 ans a donc été plus important dans notre étude d'une proportion correspondant à celle des mineures.

L'âge moyen des patientes de notre étude a été de 28,1 ans. Celui-ci est légèrement supérieur à l'âge moyen des femmes ayant bénéficié d'une IVG dans l'enquête publiée par Vilain dans la Revue Française des Affaires Sociales en 2007 qui était de 27,2 ans (55). Cette différence peut s'expliquer par l'exclusion des mineures de notre étude.

La proportion de patientes vivant en couple a été de 58% dans notre étude. Cette proportion est supérieure à celle décrite par la DRESS pour les femmes ayant eu recours à une IVG en 2007 en France métropolitaine qui était de 45%. Cette différence peut également être expliquée par l'exclusion des mineures de notre étude. Cependant, selon l'enquête Emploi de l'INSEE en 2007, 59% des femmes de 15 à 49 ans de la population générale vivaient en couple (55), ce qui est une proportion similaire à celle retrouvée dans notre étude.

Le niveau scolaire des patientes de notre étude a été sensiblement plus important que celui présenté par la DRESS en 2007 pour les femmes ayant eu recours à une IVG. En effet, 38% des patientes de notre étude avaient un niveau correspondant à l'enseignement supérieur et 18% un niveau inférieur au bac alors que seulement 16% avaient un niveau supérieur à bac +2 et 43% avaient un niveau inférieur au bac dans les données de la DRESS (54). Cette différence peut probablement s'expliquer par la plus forte proportion de patientes incluse dans les cabinets privés dans notre étude.

La proportion de femmes nullipares a été plus importante dans notre étude : 55% contre 47% dans le recensement de la DRESS de 2007 (55).

Par contre, la proportion de femmes ayant présenté au moins un antécédent d'IVG a été sensiblement identique : 36% dans notre étude contre 34%. Il en est de même pour le pourcentage de patientes ayant présenté 2 IVG ou plus : 8% dans notre étude contre 9%.

La DRESS n'a pas publié de données relatives à l'IMC des patientes ayant eu recours à une IVG. Seule l'étude aMaYa, menée en 2011-2012 et dans laquelle 68,9% des 1587 patientes ayant bénéficié d'une IVG médicamenteuse étaient de corpulence normale (IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m²), m'a fourni un point de comparaison (35). Cette proportion est sensiblement comparable aux 67,4% retrouvés dans notre étude.

3.2.2. Lieu de réalisation des IVG médicamenteuses, médecins participants et recrutement des patientes

Selon le rapport de la DRESS publié en 2013, sur les 116 025 IVG médicamenteuses réalisées en France métropolitaine en 2011, 27 077 ont été réalisées en cabinet privé et 1705 en CMS ou CPEF (5). Cela représente respectivement 23,3% et 1,5% des IVG médicamenteuses. Elles sont donc encore majoritairement effectuées à l'hôpital.

Ces chiffres sont très différents de ceux de notre étude. En effet, 58% de notre effectif ont été recrutés en cabinet privé, 8% en CMS ou CPEF et seulement 34% dans les services hospitaliers. Notre échantillon n'est donc pas représentatif de l'ensemble des femmes ayant recours à l'IVG médicamenteuse en France. Cette différence est probablement liée à une mauvaise estimation du nombre de médecins recrutés dans chaque structure ainsi qu'au non-respect du nombre maximal de patientes à inclure. En effet, les médecins à fortes capacités d'IVG devaient inclure un maximum de 30 patientes et ceux à faible capacité un maximum de 5 patientes. Cependant, un médecin libéral a inclus à lui seul 76 patientes, ce qui représente 23,6% de l'ensemble des inclusions. Aussi, 3 autres médecins ont recruté plus de 30 patientes et à l'inverse seulement 5 médecins 5 patientes ou moins. Or cela n'a pas permis d'inclure 400 patientes en 6 mois comme cela avait été prévu. Cela signifie donc que davantage de

médecins auraient dû être recrutés, avec une meilleure répartition des capacités d'IVG de chacun et probablement un nombre maximal de patientes à inclure légèrement supérieur à celui fixé dans la méthode de cette étude.

La plus grande place donnée à la médecine de ville dans notre étude constitue néanmoins un élément intéressant, une procédure de simplification du suivi des IVG médicamenteuses se devant d'être sécuritaire quel que soit le lieu de pratique, aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

Concernant les caractéristiques des médecins, environ 2/3 étaient des médecins généralistes, ce qui correspond à la proportion des médecins réalisant des IVG médicamenteuses en ville (2). Cependant, la pauvreté des données recueillies les concernant ne nous permet pas d'évaluer la représentativité de notre échantillon de médecins.

3.2.3. Efficacité de l'IVG médicamenteuse

L'efficacité globale a été de 93,6%. Ce chiffre est comparable à celui présenté dans les études s'intéressant aux IVG médicamenteuses et dans lesquelles l'efficacité est comprise entre 92 et 98% (36)(35)(27)(11).

L'efficacité de notre étude n'a pas été influencée par la spécialité du médecin (gynécologue ou médecin généraliste). Cela confirme le résultat de l'étude de Gaudu et al. qui ne retrouve pas de différence de fréquence des aspirations secondaires entre les médecins généralistes et les gynécologues lorsqu'un dosage plasmatique de l'hCG a été réalisé pour le contrôle (27).

L'efficacité de notre étude n'a pas non plus été influencée par le type de structure pratiquant les IVG (hôpital, cabinet privé, CPEF, CMS ou PMI). Je n'ai trouvé aucune étude me permettant de comparer ce résultat.

Par contre, lorsqu'une échographie a été utilisée pour contrôler l'efficacité de la méthode, le taux de diagnostic de rétention a été sensiblement plus élevé ainsi que celui de gestes chirurgicaux secondaires. Cela confirme également le résultat de l'étude de Gaudu et al. qui retrouve une différence significative de fréquence des aspirations secondaires lorsque le contrôle de l'IVG est réalisé par échographie plutôt que par dosage plasmatique de l'hCG (27). Cependant, dans notre étude, pour les praticiens habitués à ne réaliser qu'un dosage plasmatique de l'hCG pour contrôler l'issue des IVG médicamenteuses, une échographie n'a été demandée qu'en cas de doute sur l'efficacité de la méthode, et donc dans des situations plus à risques de rétention et de gestes chirurgicaux secondaires.

3.2.4. Perdues de vue

Le pourcentage de perdues de vue s'est élevé à 13% dans notre étude. Ce chiffre est plutôt faible par rapport à la majorité des études pour lesquelles le taux de perdues de vue se situe entre 15 et 20% (34)(33)(12)(27)(11)(38)(36). Cela peut être expliqué par le sujet même de l'étude. En effet, notre étude portant spécifiquement sur la procédure de suivi des IVG médicamenteuses, on peut penser que les patientes acceptant d'être incluses acceptent implicitement de réaliser l'étude jusqu'au bout et donc de revenir à la visite de contrôle ou au moins de communiquer les résultats demandés. Seule l'étude AmaYa dont le sujet n'est pas spécifiquement le suivi des IVG médicamenteuse présente un taux moindre que celui de notre étude à 10,3% (27).

3.3. Objectifs de l'étude

3.3.1. Objectif principal

3.3.1.1. Taux de réalisation de l'autotest

Comme précisé dans les hypothèses préalables à l'étude, ce test n'avait pas pour vocation de se substituer à la visite de contrôle. Nous avons donc choisi de présenter le taux de réalisation de cet autotest parmi les patientes revues à la visite de contrôle et celui est excellent (87,8%).

Cependant, un biais de sélection est possible, les patientes incluses ayant a priori accepté de réaliser ce test au moment de l'inclusion. Les raisons des éventuels refus de participation à l'étude n'ayant pas été analysées, il est possible que certaines patientes ne se soient pas senties capables de le réaliser et aient donc été exclues de l'étude.

3.3.1.2. Evaluation de la réalisation par les patientes

La quasi-totalité (98,9%) des patientes ayant répondu à l'auto-questionnaire ont trouvé la réalisation de l'autotest « facile » ou « très facile ».

Ce résultat est cohérent avec celui retrouvé dans l'étude de Blum et al. qui retrouve un pourcentage de réalisation « facile » ou « très facile » à 91,1% pour un autotest hCG urinaire semi-quantitatif présentant plusieurs seuils (36).

Cette évaluation n'a été influencée ni par l'âge des patientes, ni par leur niveau scolaire.

3.3.1.3. Taux d'interprétation correcte

Presque les 3/4 des patientes (73,8%) ont interprété correctement l'autotest, c'est-à-dire ont associé correctement la lecture de l'autotest ($<$ ou \geq 1000 UI) avec l'arrêt ou la poursuite de leur grossesse.

Cependant, un nombre non négligeable de femmes se sont trompées (10,6%) ou n'ont pas su le lire (15,6%). Aussi, le pourcentage très élevé d'erreurs (70,6%) lorsque l'autotest urinaire indiquait un taux \geq 1000 UI mérite d'être discuté. En effet, cette situation a particulièrement posé des problèmes d'interprétation alors que c'est précisément cette situation que les femmes doivent savoir interpréter pour ne pas passer à côté de l'échec de la méthode.

Aussi, une contradiction existe donc entre ces derniers pourcentages et les explications données considérées comme suffisantes dans une grande majorité des cas (91,1%). Seules les patientes de niveau scolaire supérieur ont semblé plus nuancées avec un pourcentage plus élevé d'explications jugées seulement « en partie suffisantes ».

Trois hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer et améliorer ces résultats, et ce, quel que soit le niveau de compréhension rapporté par les femmes :

- D'une part, la fiche d'information pourrait être travaillée afin d'être plus explicite
- D'autre part, les explications orales n'étaient peut être pas optimales, dépendant des opérateurs et probablement soumises à un manque de temps (l'inclusion dans l'étude étant plutôt chronophage)
- Aussi, un soin particulier devrait être donné à l'interprétation d'un taux \geq 1000 UI

Lorsque l'on compare ce taux d'interprétation correcte (73,8%) avec le taux d'évaluation considérée comme bonne par le praticien (89,6%), on s'aperçoit que les pourcentages ne sont pas identiques. Le taux d'interprétation correcte a été calculé à partir de données objectives (réponses à l'auto-questionnaire et résultat du test urinaire noté par le médecin) alors que

l'évaluation par le praticien a été plus subjective et semble donc moins fiable. Ainsi, ces deux taux n'ont pas été calculés sur le même nombre de patientes (160 vs 221).

3.3.1.4. Evaluation de la lecture et de l'interprétation par les patientes

Une très grande majorité (89,0%) des patientes ayant répondu à l'auto-questionnaire a trouvé la lecture et l'interprétation de ce test « facile » ou « très facile ».

Cette évaluation n'a pas non plus été influencée par le niveau scolaire des patientes.

Par contre, il semble que les femmes de plus de 40 ans et de moins de 25 ans ont eu davantage de difficultés à lire ou à interpréter ce test que les patientes de 25 à 40 ans. Une attention particulière devrait donc être portée dans les explications fournies à ces deux catégories d'âge.

3.3.2. Objectifs secondaires

3.3.2.1. Evaluation par les patientes de l'intérêt d'un contrôle à domicile des résultats de l'IVG médicamenteuse via cet autotest urinaire

Plus de 2/3 des femmes (70,2%) ayant répondu à l'auto-questionnaire ont trouvé la procédure « rassurante » et/ou « satisfaisante ». Les patientes interrogées sont donc globalement très favorables à un contrôle à domicile des résultats de leur IVG médicamenteuse. Et cet avis est indépendant de l'âge et du niveau scolaire de celles-ci.

De plus, il est intéressant de noter que la seule patiente ayant présenté une grossesse évolutive et ayant réalisé l'autotest urinaire, a bien identifié que sa grossesse n'était pas terminée à la lecture de ce test et a indiqué sur l'auto-questionnaire avoir trouvé la procédure « satisfaisante ». La satisfaction des femmes concernant le contrôle à domicile de leur IVG médicamenteuse ne semble donc pas liée au résultat de celle-ci. Cependant, le nombre de

patientes ayant présenté une grossesse évolutive est évidemment trop faible pour pouvoir en tirer des conclusions fiables.

Cette bonne satisfaction des patientes est en accord avec l'étude de Cameron et al. dans laquelle toutes les femmes ayant choisi de réaliser un test urinaire en association avec un suivi téléphonique pour la surveillance de leur IVG médicamenteuse recommanderaient ce suivi à une amie (38).

3.3.2.2. Fiabilité de l'autotest urinaire hCG DUO 5-1000

Le principal enjeu de la surveillance d'une IVG médicamenteuse est de ne pas passer à côté d'une grossesse évolutive. Passer à côté d'une rétention ne remet pas véritablement en cause la qualité du test puisqu'elle n'est pas non plus corrélée ni au niveau de l'hCG, ni aux images échographiques.

Notre étude montre un assez bon taux de concordance entre l'autotest urinaire hCG DUO 5-1000 et le dosage plasmatique de l'hCG. Dans les conditions optimales, c'est-à-dire lorsque les deux tests ont été réalisés le même jour, la concordance a atteint 94,5%. Et surtout, quand une discordance a existé pour un autotest urinaire < 1000 , aucune n'a été un cas de grossesse évolutive.

La seule grossesse évolutive testée de l'étude a bien été identifiée, ce qui confère à l'autotest urinaire hCG DUO 5-1000 une sensibilité de 100% pour repérer une grossesse évolutive. Cette sensibilité est identique à celle retrouvée dans l'étude de Blum et al. pour l'autotest hCG urinaire semi-quantitatif à plusieurs seuils bBest® (36). Cependant, dans ces deux études, un seul cas de grossesse évolutive a été testé et ces résultats ne sont donc pas interprétables.

Bien que non prévues dans la méthode, les caractéristiques de l'autotest pour déterminer le succès ou l'échec d'une IVG médicamenteuse (selon la définition de l'étude, c'est-à-dire l'ensemble des situations regroupant les rétentions ayant nécessité un geste chirurgical complémentaire, les rétentions avec hémorragies ayant nécessité un geste chirurgical complémentaire et les grossesses évolutives) ont été calculées.

La sensibilité de l'autotest urinaire peut paraître insuffisante (80%) avec un nombre de faux négatifs trop important (2 sur 10 échecs). Des améliorations dans ce sens devraient donc être recherchées.

Par contre, la bonne VPN (99,0%) confirme que l'on peut envisager en toute sécurité un arrêt de la surveillance lorsque le test est < 1000 , ce qui en fait un outil intéressant de simplification de la surveillance.

3.4. Commentaires libres

Certaines informations semblent se dégager des commentaires libres :

- Des améliorations toutes simples peuvent être faites dans les explications données :
 - o Le nombre de gouttes d'urines à disposer dans chaque compartiment doit être expliqué de façon plus claire
 - o La possibilité de mettre plus d'urines et d'attendre plus de 10 minutes pour la lecture des résultats doit être évoquée
- Un accompagnement humain physique reste indispensable pour certaines patientes

Cependant, une véritable analyse qualitative avec codage des informations aurait pu être réalisée pour tirer des conclusions avec plus de fiabilité.

4. Nouveaux projets de recherche

Deux voies de recherche se dégagent de cette première étude :

- Etudier d'autres types d'autotests urinaires pour améliorer la surveillance
- Confirmer les résultats pour permettre d'envisager une simplification du suivi.

4.1. Etudier d'autres types d'autotests urinaires

Cette étude a utilisé l'autotest hCG urinaire DUO 5-1000 présentant deux compartiments ayant des sensibilités différentes : entre 5 et 1000 UI et ≥ 1000 UI. Comme nous l'avons montré dans l'introduction, ce seuil de 1000 UI a une justification biologique et clinique.

Et comme nous l'avons montré dans l'étude, la fiabilité de ce test est acceptable.

Cependant, d'autres autotests pourraient constituer des pistes de recherche intéressantes :

- Des autotests à plusieurs seuils permettraient d'améliorer la précision de la surveillance. Celui utilisé dans l'étude de Blum et al. présente également une bonne faisabilité, même si son interprétation semble être influencée par le niveau scolaire des patientes (36). D'autres études sont donc nécessaires pour préciser ces résultats.
- Des autotests de seuil plus élevé, à 2000 UI par exemple, permettraient probablement de refléter davantage la réalité clinique et de diminuer le nombre de faux positifs.
- Des autotests plus pratiques dans leur réalisation, de fonctionnement identique aux tests urinaires de grossesse par exemple, comme suggéré par deux des patientes de notre étude, permettraient de renforcer l'adhésion des patientes.
- Et bien sûr des autotests de fiabilité supérieure permettraient de renforcer la sécurité des patientes.

4.2. Confirmer les résultats

Cette première étude française montre des résultats globalement encourageants en termes d'utilisation, de satisfaction et de sécurité de l'autotest hCG urinaire DUO 5-1000 au cours du suivi de l'IVG médicamenteuse. Mais, comme toute étude et a fortiori première étude, elle présente des imperfections méthodologiques. Elle permet néanmoins de dégager une tendance générale qui est celle d'une bonne faisabilité de ce type d'outil mais qui mérite d'être confirmée par d'autres études de faisabilité :

- De plus grande ampleur, pour que le nombre de grossesses évolutives soit suffisant pour obtenir des résultats significatifs dans cette situation. Cependant, compte-tenu du très faible taux de grossesse évolutive, cela semble néanmoins difficile.
- De méthodologie plus rigoureuse.

La confirmation de ces résultats devrait ainsi permettre, dans un second temps :

- D'envisager les autotests hCG urinaires semi-quantitatifs comme véritable outil de référence dans la surveillance des IVG médicamenteuses
- De s'intéresser à l'utilisation de ces tests dans d'autres schémas de suivi, couplée à un suivi téléphonique ou informatique par exemple, pour permettre d'envisager une visite de contrôle facultative pour certaines patientes.

Conclusion

La France bénéficie d'une des plus grandes expériences en matière d'IVG médicamenteuse puisqu'elle a été le pays précurseur de la méthode dans le monde. Les bons résultats en termes d'efficacité et de sécurité poussent la recherche vers une simplification croissante de la procédure, avec une modification des pratiques et une amélioration de l'autonomisation des femmes. Certaines mesures ont d'ailleurs été récemment adoptées dans ce sens dans la législation française, avec notamment l'ouverture de la méthode à la pratique de ville. Cependant, aucune étude n'avait encore été réalisée en France en vue d'une simplification de la procédure de suivi.

Cette première étude française sur le sujet avait pour objectif d'évaluer la faisabilité de l'autotest urinaire hCG DUO 5-1000 au cours du suivi de l'IVG médicamenteuse.

Le taux de réalisation de cet autotest a été excellent et le taux d'interprétation correcte très bon. L'utilisation d'un tel test a posé peu de problème aux femmes dans l'ensemble. Et leur intérêt pour cet outil est globalement très positif. La grande majorité des tests effectuée par les patientes a indiqué le résultat de l'IVG et la seule grossesse évolutive testée de l'étude a bien été identifiée.

Trois grandes idées ressortent donc de cette étude :

- Bonne utilisation de l'autotest par les femmes
- Satisfaction des patientes
- Sécurité de l'autotest.

Dans ces conditions, cet autotest urinaire présente une bonne faisabilité au cours du suivi des IVG médicamenteuses et ce, quel que soit le type de pratique. Cette idée de simplification de la procédure n'ajoute pas de risque supplémentaire. En outre, l'usage d'un tel test permettrait d'améliorer l'accessibilité à la surveillance et de réduire les coûts inhérents à celle-ci.

Cependant, avant de pouvoir l'envisager comme test de référence, d'autres études de faisabilité, notamment de plus grande ampleur, sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

De plus, le nombre non négligeable de femmes qui se sont trompées ou n'ont pas su interpréter ce test doit pousser les recherches dans le sens d'améliorations :

- Du support des explications fournies aux patientes
- Du contenu délivré par les médecins.

Aussi, afin d'affiner la surveillance, des améliorations pourraient être recherchées :

- Pour augmenter la fiabilité de ce test
- Et/ou pour développer un test de seuil plus élevé ou présentant plusieurs seuils.

Enfin, il serait également intéressant de recueillir l'avis des femmes sur l'importance d'un accompagnement humain dans le suivi de l'IVG médicamenteuse.

En conclusion, proposer un autotest urinaire semi-quantitatif pour la surveillance des IVG médicamenteuses apparaît pertinent, efficace et sûr. Il peut ainsi être considéré comme un support objectif de suivi. Cependant, dans les conditions actuelles, il ne permet d'exclure ni la visite de contrôle, ni la réalisation d'une échographie ou d'un dosage plasmatique de l'hCG.

Aussi, cette étude présente l'intérêt d'ouvrir la porte de la recherche d'une simplification du suivi de l'IVG médicamenteuse en France et pourra ainsi servir de point de départ et de référence à de futures études sur le sujet.

Annexes

- **Annexe 1. Fiche technique du test hCG DUO 5-1000.**
- **Annexe 2. Note d'information patiente.**
- **Annexe 3. Questionnaire « Visite d'inclusion ».**
- **Annexe 4. Notice d'utilisation du test urinaire.**
- **Annexe 5. Auto-questionnaire patiente.**
- **Annexe 6. Questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan ».**
- **Annexe 7. Première page d'un cahier de recueil des données.**
- **Annexe 8. Formulaire global d'Evaluation Efficacité/Tolérance.**
- **Annexe 9. Commentaires libres du questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan ».**
- **Annexe 10. Commentaires libres de l'auto-questionnaire.**

Annexe 1. Fiche technique du test hCG DUO 5-1000.

hCG DUO 5 - 1000

Test de détection rapide et différenciée de l'hCG dans le sérum ou l'urine

I- PRINCIPE

Le test rapide hCG DUO 5 - 1000 est un test qualitatif rapide de détection de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) dans le sérum ou l'urine.

Ce test est conçu spécifiquement pour tester le même échantillon en même temps sur 2 compartiments ayant des sensibilités différentes afin que le professionnel :

- détecte une grossesse très précoce (si concentration en hCG entre 5 et 1000 mUI/mL)
- quantifie la concentration exacte en hCG en utilisant un automate sur un échantillon dilué (si concentration en hCG supérieure à 1000 mUI/mL).

La méthode repose sur une combinaison particulière d'anticorps monoclonal anti hCG marqué à l'or et d'un anticorps polyclonal en phase solide pour identifier sélectivement l'hCG présente dans les échantillons analysés, avec une grande sensibilité.

Au fur et à mesure que l'échantillon traverse le dispositif absorbant, l'anticorps marqué à l'or se lie avec l'hCG pour former un complexe antigène-anticorps. Ce complexe est fixé par l'anticorps anti-hCG dans la zone test en générant une bande de couleur rose. En l'absence d'hCG, aucune bande n'apparaît dans la zone test. Après passage dans la zone test, le mélange réactif continue à migrer sur le dispositif absorbant pour atteindre la zone de contrôle. Les anticorps marqués libres se lient avec les réactifs de la zone de contrôle en produisant une bande de couleur rose, indiquant le bon fonctionnement du test.

II- CONSERVATION ET STABILITÉ

1- Conserver le test rapide hCG DUO 5 - 1000 à température ambiante (+4°C à +30°C) dans son sachet fermé.

2- Ne pas le congeler.

3- Le test rapide hCG DUO 5 - 1000 est stable jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'étiquette extérieure du coffret.

III- PRÉCAUTIONS

1. Ce test est conçu exclusivement pour un usage diagnostique *in vitro* et une utilisation professionnelle.
2. Lire attentivement le mode d'emploi avant d'utiliser ce test.
3. Ne pas utiliser le test après la date de péremption figurant sur l'emballage.
4. Ne pas utiliser un test si son sachet protecteur est endommagé.

IV- PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION DE L'ÉCHANTILLON

a) Sérum

1. L'échantillon de sérum doit être prélevé dans les conditions standards du laboratoire (aseptiquement, de façon à éviter toute hémolyse).
2. Il n'est pas nécessaire de procéder à une centrifugation ou à une filtration du sérum.
3. Si le test est effectué dans les 48 heures qui suivent le prélèvement, l'échantillon doit être conservé au réfrigérateur (+2°C à +8°C).
4. Si le test est ajourné de plus de 48 heures, l'échantillon doit être congelé. L'échantillon congelé doit être complètement décongelé, soigneusement mélangé et ramené à la température ambiante avant de procéder au test. Éviter de répéter les séquences de congélation-décongélation.
5. En cas de turbidité, de viscosité élevée ou de présence de particules dans l'échantillon de sérum, il faut le diluer avec un volume égal (V/V) de solution physiologique (non fournie, mais disponible sur demande) avant de procéder au test.

b) Urine

1. Pour la détection optimale d'une grossesse précoce, il est préférable d'utiliser un échantillon de la première urine du matin car il contient la concentration la plus élevée d'hCG. Il est cependant possible d'utiliser des échantillons d'urine prélevés à n'importe quel moment de la journée.
2. Recueillir l'échantillon d'urine dans un récipient propre et sec.
3. Si le test n'est pas effectué immédiatement, l'échantillon doit être placé au réfrigérateur (+2°C à +8°C) pendant 24 heures maximum. Dans ce cas, ramener l'échantillon à la température ambiante avant de procéder au test.
4. Si le test est ajourné de plus de 24 heures, l'échantillon doit être congelé. L'échantillon congelé doit être complètement décongelé et ramené à la température ambiante avant de procéder au test. Éviter de répéter les séquences de congélation-décongélation.

V- MODE OPÉRATOIRE

1. Ramener les échantillons et le test rapide hCG DUO 5 - 1000 à température ambiante avant l'analyse.
2. Sortir la cassette hCG du sachet aluminium en déchirant au niveau des encoches.
3. Identifier le dispositif en y inscrivant le nom de la patiente ou le numéro de contrôle.
4. Prélever l'urine ou le sérum à l'aide de la pipette en plastique et en la tenant verticalement, déposer exactement 6

MFG-INT/0313/41
MD- 030142 m0 c - Page 1/4
03/2013

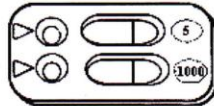
gouttes (200 µL sans bulle d'air) dans chacun des puits échantillon (▷).

5. Lire les résultats après 10 minutes. En cas de résultat négatif, lire le résultat à 20 minutes pour confirmer la négativité. Ne pas interpréter au-delà de 20 minutes.

VI- LECTURE DES RÉSULTATS

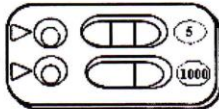
1. Négatif :

Une seule bande colorée apparaît dans la zone de contrôle.



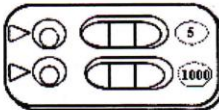
2. Positif :

Deux (2) bandes clairement visibles apparaissent dans la zone test. Deux possibilités :



A. En plus des deux bandes dans les zones de contrôle, une bande clairement visible apparaît dans la zone test pour 5 mUI/mL.

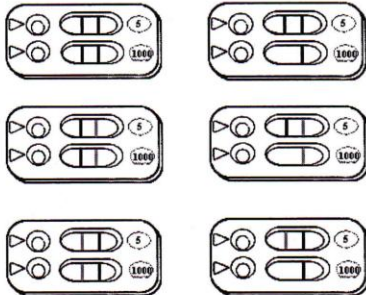
L'échantillon peut être quantifié sans dilution préalable car la concentration en hCG est faible.



B. En plus des deux bandes dans les zones de contrôle, deux bandes clairement visibles apparaissent dans les zones test à 5 mUI/mL et 1,000 mUI/mL. L'échantillon doit être dilué avant d'être quantifié car la concentration en hCG est élevée.

Attention!

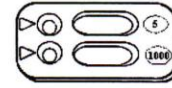
Toutes les possibilités suivantes montrent des résultats positifs même si l'intensité de la bande est différente dans les zones de lecture test et contrôle.



3. Non valide :

Si aucune bande de couleur apparaît dans la zone de

contrôle dans l'un des compartiments, le test n'est pas valide. Dans ce cas, il est recommandé de répéter le test avec une autre cassette ou de prélever un échantillon frais 48 heures plus tard et de procéder à un nouveau test.



VII- CARACTÉRISTIQUES DES PERFORMANCES

a) Exactitude

L'exactitude du test rapide hCG DUO 5-1000 a été déterminée en utilisant le 4^{ème} étalon international n°75/589 de l'O.M.S. comme référence.

Selon les données de calibration, les performances ont été évaluées comme suit :

- Pour le compartiment à 5 mUI (5) : 25 mUI/mL après 5 minutes et 5 mUI/mL après 20 minutes avec les échantillons de sérum et urine.

L'étude sur l'exactitude a été complétée pour les résultats obtenus sur un pool d'urines négatives avec des quantités déterminées de gonadotrophine chorionique humaine après un temps de lecture à 5 minutes.

RÉSULTATS		
Concentration finale de l'hCG du pool (mUI/mL)	Attendus	Observés
0	Négatif	Négatif
25	Positif	Positif
50	Positif	Positif
100	Positif	Positif

- Pour le compartiment à 1000 mUI/mL (1000) : 1000 mUI/mL après 20 minutes sur des échantillons de sérum et urine.

b) Sensibilité et spécificité

- Pour le compartiment à 5 mUI/mL (5) :

Sérum

Une étude a été réalisée sur 122 sérums négatifs et positifs. Ces échantillons ont été testés avec le test rapide hCG DUO 5-1000 et le test Tandem II d'Hybritech en suivant les instructions fournies avec les tests. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

hCG DUO 5-1000		Hybritech Tandem II			Total
		-	+		
			< 10 UI/L	10 UI/L - 20 UI/L	
+	0	2	3	89	94
-	22	5	1	0	28
	22	7	4	89	122

MFG-INT/0313/41
MD- 030142 m0 c - Page 2/4
03/2013

Les résultats montrent une bonne corrélation entre le test rapide hCG DUO 5-1000 et le test Tandem II d'Hybritech :

Pour les échantillons > 20 UI/L, la sensibilité est égale à :
 $\frac{89}{89} \times 100 = 100 \%$

A la limite de détection à 10 mUI/mL (10 minutes) :
 En incluant les échantillons dont la concentration est comprise entre 10 et 20 UI/L, la sensibilité est égale à :
 $\frac{92}{93} \times 100 = 98,9 \%$

En dessous de la limite de détection à 10 mUI/mL (20 minutes) :
 En incluant les échantillons dont la concentration est inférieure à 10 UI/L, la sensibilité est égale à :
 $\frac{94}{100} \times 100 = 94 \%$

La spécificité est égale à :
 $\frac{22}{22} \times 100 = 100 \%$

Urine

Une étude a été réalisée sur un total de 95 urines positives. Ces échantillons ont été testés avec le test rapide hCG DUO 5-1000 et un test latex du marché (Prognosis de Roche) en suivant les instructions fournies avec les tests. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

hCG DUO 5-1000	Prognosis Roche		Total
	+	-	
+	95	0	95
-	0	0	0

La sensibilité calculée à partir des résultats du tableau ci-dessus est égale à :
 $\frac{95}{95} \times 100 = 100 \%$

31 urines négatives collectées auprès de femmes non enceintes ont été testées avec le test rapide hCG DUO 5-1000 et un test rapide du commerce en suivant les instructions fournies avec les tests. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

hCG DUO 5-1000	Test rapide		Total
	+	-	
+	0	0	0
-	0	31	31

La spécificité calculée à partir des résultats du tableau ci-dessus est égale à :
 $\frac{31}{31} \times 100 = 100 \%$

- Pour le compartiment à 1000 mUI/mL (1000) :

Le test à sensibilité 1000 mUI est fabriqué avec les mêmes matières premières que le test à sensibilité 5 mUI et particulièrement avec les mêmes anticorps qui sont les composants critiques du test. Par conséquent, la sensibilité du test a été déterminée en utilisant le 4^{ème} étalon international n°75/589 de l'O.M.S afin de confirmer la bonne calibration du test (voir a) exactitude.

Ce test étant beaucoup moins sensible que celui à 5 mUI avec les mêmes composants, la spécificité du test à 1000 mUI est équivalente à la spécificité du test à 5mUI. C'est particulièrement vrai pour les interférences et les réactions croisées.

c) Effet crochet

Des échantillons de concentrations élevées en hCG (1 000 000 mUI/mL) donnent systématiquement des résultats positifs.

d) Réactions croisées

Les concentrations suivantes d'hormones homologues n'interfèrent pas avec le test rapide hCG DUO 5-1000:

hTSH 1000 µUI/mL OMS 68/38
 hLH 500 mUI/mL OMS 2^{ème} IS 80/552
 hFSH 1000 mUI/mL OMS 1^{er} IS 83/575

Urines provenant de sujets ménopausés :

Une étude a été réalisée en utilisant des échantillons d'urine de 50 femmes non enceintes ou ménopausées. Ces échantillons ont été choisis car les urines de femmes ménopausées interfèrent souvent avec les tests de grossesse à cause de réactions croisées avec d'autres hormones.

L'ensemble des 50 échantillons testés sur 5 jours se sont révélés négatifs avec le test rapide hCG DUO 5-1000.

e) Interférences

Des substances susceptibles de provoquer des interférences ont été ajoutées à de l'urine présentant un taux d'hCG de 0 et 25 mUI/mL. Les concentrations des substances interférentes testées sont en excès par rapport aux concentrations excrétées normalement par le rein après 8 heures.

Dans tous les cas, il n'y a eu aucune interférence avec les résultats attendus du test rapide hCG DUO 5-1000.

Acétaminophène 20 mg/dL
 Albumine 1,4 g/dL
 Ampicilline 20 mg/mL
 Acide Ascorbique 20 mg/dL
 Atropine 20 mg/dL
 Bilirubine 30 mg/mL
 Caféine 20 mg/mL
 Acide gentisique 20 mg/mL
 Glucose 2 g/dL
 Hémoglobine 30 mg/mL
 Paracétamol 20 mg/dL
 Tétracycline 40 ng/mL

f) Répétabilité et reproductibilité

Intra-essai:

La précision intra-essai a été déterminée sur une série de 5 tests en utilisant cinq échantillons contenant 0, 10, 25 mUI/mL, 5 kUI et 500 kUI/litre d'hCG. Les valeurs négatives et positives ont été correctement identifiées dans 100% des analyses.

Inter-essai:

La précision inter-essai a été déterminée en utilisant les cinq mêmes échantillons et avec trois lots de tests différents. Là encore, les valeurs négatives et positives ont été correctement identifiées dans 100% des analyses.

VIII- LIMITES DU TEST

1. L'urine d'hommes sains et de femmes non enceintes montrera normalement des taux indétectables d'hCG au test rapide de grossesse hCG DUO 5-1000.

En dépit de la variabilité des taux d'hCG chez les femmes saines en début de grossesse, le test rapide hCG DUO 5-1000 est généralement capable de confirmer une grossesse au premier jour d'aménorrhée.

2. L'hCG a été retrouvée, non seulement au cours de la grossesse, mais aussi chez des patientes atteintes d'une maladie trophoblastique gravidique et non-gravidique. Comme l'hCG des tumeurs trophoblastiques est la même que celle observée lors d'une grossesse, ces affections, qui regroupent le choriocarcinome et le môle hydatidiforme, doivent être éliminées avant de poser le diagnostic de grossesse.

3. Une grossesse normale ne peut pas être distinguée d'une grossesse ectopique sur le seul taux de l'hCG. De même, une fausse-couche spontanée peut gêner l'interprétation des résultats du test.

4. Une grossesse très précoce, avec une concentration extrêmement basse de l'hCG, peut donner un résultat négatif. Dans ce cas, un autre échantillon doit être prélevé 48 heures plus tard au moins et testé.

5. Les taux d'hCG peuvent rester détectables pendant plusieurs semaines après un accouchement normal, un accouchement par césarienne, un avortement spontané ou un avortement thérapeutique.

6. Certains échantillons de sérum contenant des taux élevés de facteur rhumatoïde (RF), des anticorps hétérophiles ou de Forssman peuvent donner des résultats positifs non spécifiques. Ces patientes doivent être identifiées avant le test.

7. Comme pour n'importe quelle procédure diagnostique, le médecin doit évaluer les données obtenues avec ce test en fonction des autres informations cliniques.

8. La présence d'hydroxyéthyl-cellulose dans la composition du lubrifiant des cathéters urinaires peut entraîner un résultat faux positif avec le test rapide hCG DUO 5-1000 à une concentration supérieure ou égale à 0,1 %.

IX- BIBLIOGRAPHIE

1. Braunstein, G.D., Rasor, J., AdLer, D., Danzer, H., Wade, M.E. and Maclyn, E., Am. J. Obstet. Gynecol., 126, 678-681 (1976).
2. Braunstein, G.D., Vaitukaitis, J.L., Carbone, P.P., and Ross, G.T., Ann. Inter. Med., 78, 39-45 (1973).
3. Morgan, F.J., Canfield, R.E., Vaitukaitis, J.L., and Ross, G.T., Endocrinology, 94, 1601-1606 (1974).

4. Kohler, G. and Milstein, C., Nature, 256, 495-497 (1975).
5. Thompson, R.J., Jackson, A.P., and Langlois, N., Clin. Chem., 32, 476-481 (1986).
6. Engvall, E., Methods in Enzymology, 70, 419-439 (1980).
7. Rasor, J.L., and Braunstein, G.D., Obstet. Gynecol., 50, 553-558 (1977).
8. Lenton, E.A., Neal, L.M., and Sulaiman, R., Fertility and Sterility, 37, 773-778 (1982).
9. Elliott, M.M., Kardana, A. Lustbader, J.W. and Cole L.A. Endocrine, 7, 15-32 (1997).
10. Cola, L.A. Clin. Chem., 43, 2233-2243 (1997).



Limites de température



Consulter la notice d'utilisation



Ne pas réutiliser



Pour usage diagnostique *in vitro*

Fabriqué par VEDALAB -France

MFG-INT/0313/41
MD- 030142 m0 c - Page 4/4
03/2013

Annexe 2. Note d'information patiente.



Betina

INFORMATION PATIENTE

A remettre à la patiente

Madame,

Vous avez consulté votre médecin pour une Interruption Volontaire de Grossesse.

Il vous propose de participer à une étude nationale observationnelle, intitulée « Modalités de prise en charge de l'IVG médicamenteuse. Apport d'un test β -hCG urinaire semi-quantitatif », menée à l'initiative de la société Exelgyn.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer en situation réelle de prise en charge pour IVG médicamenteuse, l'apport d'un test β -hCG urinaire semi-quantitatif via l'analyse de la concordance entre les résultats du test urinaire et le dosage β -hCG sanguin. Cette étude est réalisée auprès de 15 centres spécialistes agréés de l'Interruption Volontaire de Grossesse et doit permettre de constituer une cohorte de 400 patientes.

Elle ne présente aucune contrainte pour vous et ne modifie en rien la prise en charge de vos soins par votre médecin.

En pratique, si vous acceptez de participer, votre médecin vous remettra un test β -hCG urinaire semi-quantitatif permettant de savoir si votre grossesse est toujours en cours. Ce test sera à utiliser idéalement 2 semaines après votre consultation initiale. Il est simple d'emploi et fonctionne selon le principe d'un test de grossesse (Cf. notice d'utilisation). Il vous sera également demandé de compléter un questionnaire remis par votre médecin et portant sur votre perception de l'utilisation de ce test.

Votre médecin complétera un questionnaire comportant des informations sur votre historique médical, la prise en charge et le déroulement de votre Interruption Volontaire de Grossesse, les symptômes éventuels ressentis ainsi que des données d'examen complémentaires recueillies dans le cadre de sa pratique habituelle.

Vous êtes libre de refuser de participer à cette étude et, à tout moment, de ne plus y participer. Votre refus, de même que la non utilisation du test urinaire qui vous a été remis, ne changeront ni votre relation avec votre médecin ni la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Les données vous concernant et recueillies dans le cadre de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé dans des conditions de nature à garantir leur confidentialité par codage et ce, dans le strict respect du secret médical.

Cette étude a été déclarée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL.

Conformément aux dispositions de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, nous vous informons que vous disposez d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification de ces données que vous pouvez exercer à tout moment en vous adressant à votre médecin qui transmettra votre demande.

En vous remerciant de votre attention, nous vous prions d'agréer, Madame, l'expression de toute notre considération.

Le Comité Scientifique

Annexe 3. Questionnaire « Visite d'inclusion ».



N° de patient 025

VISITE D'INCLUSION

Lieu de la consultation : Centre Hospitalier Centre de santé CPEF PMI Cabinet privé

Date de la consultation |_|_|/|_|_|/|_|_|

DONNÉES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DE LA PATIENTE

Age : |_|_| ans

Poids : |_|_|_| kg

Taille : |_|_|_| cm

Situation familiale : Vit en couple Vit seule Vit chez ses parents

Niveau scolaire :

- Aucun Bac +2
 Brevet Enseignement supérieur
 Bac technique Autre, précisez

Bac général Non connu

ANTECEDENTS

La patiente a-t-elle déjà eu des grossesses ? Oui Non

→ Si Oui, précisez : Nombre de grossesses : |_| et Nombre d'enfants : |_|

La patiente a-t-elle déjà eu recours à une IVG ? Oui Non

→ Si Oui, précisez :
→ Nombre total d'IVG : |_|
→ Nombre d'IVG médicamenteuse(s) : |_|
→ Nombre d'IVG chirurgicale(s) : |_|

CONFIRMATION DE LA GROSSESSE

Datation de la grossesse : Date des dernières règles normales : |_|_|/|_|_|/|_|_|

Dosage β -hCG plasmatique : Oui Non

→ Si Oui, Date : |_|_|/|_|_|/|_|_| Taux de β -hCG :IU/L

Examen échographique : Oui Non

→ Si Oui, Date : |_|_|/|_|_|/|_|_| Terme échographique : |_|_| JA

Aucune donnée directement nominative n'est recueillie dans le cadre de cet observatoire

3

CONSULTATION DU JOURPrise de la mifépristone (Mifegyne®) : Dose : mgAnaloge de la prostaglandine prescrit : Cytotec® Gymiso® Cervageme®Date recommandée de la première prise : et Heure : Dose prescrite : µgContexte de la prise : Devant le médecin Devant un professionnel de santé autre que le médecin A domicileVoie d'administration : Orale Buccale Sublinguale Autre, précisez :Date recommandée pour la réalisation du test urinaire :

Il est recommandé de faire le test urinaire le même jour que le test sanguin

Date prévue pour la visite de contrôle :

 Merci d'avoir complété cette fiche d'inclusion et de nous la renvoyer sous enveloppe T.**Pensez à remettre à la patiente son auto-questionnaire et son test urinaire.****N'oubliez pas d'y reporter les dates renseignées ci-dessus.****Rappelez à la patiente de rapporter son test urinaire à la visite de contrôle.**

Annexe 4. Notice d'utilisation du test urinaire.



Betina

NOTICE D'UTILISATION DU TEST URINAIRE

A remettre à la patiente

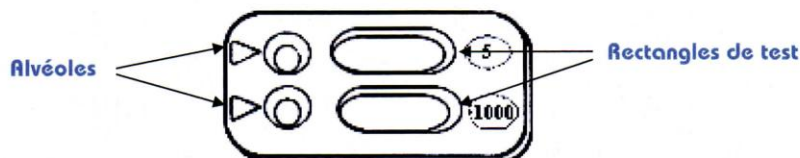
Quand faire le test urinaire ?

Ce test mesure les taux résiduels de l'hormone de la grossesse. Après une interruption de grossesse, l'hormone de la grossesse s'élimine lentement. Vous devez réaliser ce test entre 15 jours et 3 semaines après la prise des médicaments. Si vous faites le test plus tôt, ce taux risque d'être encore important et vous donner l'impression que l'interruption a échouée. À l'inverse, si vous le réalisez trop tard, et dans le cas exceptionnel où l'interruption ne se serait pas bien déroulée, vous retarderiez votre prise en charge.

Comment se présente le test ?

Il comprend une pipette et une plaquette comportant deux alvéoles et deux rectangles de test (schéma 1). Il se lit horizontalement. Les alvéoles permettent de déposer un peu d'urine avec la pipette. Le rectangle de la ligne supérieure détecte un taux d'hormone de la grossesse faible correspondant environ à 5 unités comme indiqué sur l'extrémité droite de la ligne. Le rectangle de la ligne inférieure détecte un taux d'hormone plus important de l'ordre de 1000 unités comme indiqué à droite de la ligne.

Schéma 1



Comment faire le test ?

Recueillir avec la pipette 6 gouttes d'urine du matin dans un récipient propre et sec et les déposer dans chacune des alvéoles. Laisser l'urine diffuser, les rectangles de test se colorent en rose progressivement. Attendez 10 minutes pour lire le test. Une ou deux lignes transversales apparaissent. Les lignes à la droite des rectangles sont des lignes témoins qui indiquent simplement que le test est de bonne qualité. L'apparition des lignes à gauche des rectangles permet de lire le test.

Comment lire ce test ?

Cas N° 1 : Seules les lignes témoins à droite des rectangles apparaissent, le test ne détecte chez vous aucun taux d'hormone résiduel (schéma 2).

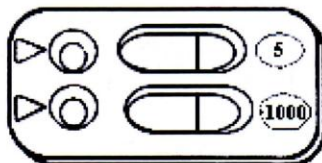


Schéma 2

Selon le test, il est probable que vous n'êtes plus enceinte,
Mais il faut impérativement le faire confirmer par votre médecin avec les résultats de l'examen clinique,
de la prise de sang et/ou de l'échographie.

Cas N° 2 : Le rectangle du haut montre deux lignes, et le rectangle du bas seulement la ligne témoin de droite (schéma 3).

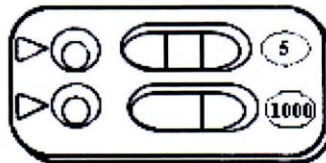


Schéma 3

Selon le test, il est probable que vous n'êtes plus enceinte,
Mais il faut impérativement le faire confirmer par votre médecin avec les résultats de l'examen clinique,
de la prise de sang et/ou de l'échographie.

En effet, Le test détecte chez vous un taux d'hormone de la grossesse résiduel très faible, supérieur à 5 unités mais inférieur à 1000 unités. Ce taux résiduel faible est habituel 15 à 20 jours après l'IVG médicamenteuse.

Cas N° 3 : Les deux rectangles montrent chacun deux lignes. Le test détecte chez vous un taux d'hormone supérieur à 1000 unités (schéma 4).

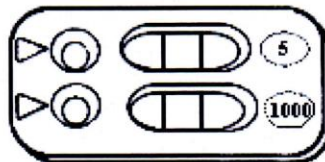


Schéma 4

Le fait qu'il reste des hormones en quantité plus importante peut indiquer l'une ou l'autre des situations suivantes:

1. LE PLUS SOUVENT (98 % des cas) LE TAUX D'HORMONES EST SUPERIEUR A 1000UI MAIS LA GROSSESSE EST TERMINEE, il reste quelques débris.

Il suffit généralement d'attendre les prochaines règles pour que tout rentre dans l'ordre et quelques rares fois il vaut mieux aspirer pour éliminer ces débris. Votre médecin en décidera avec vous lors la visite de contrôle avec les résultats de l'examen clinique, de la prise de sang et/ou de l'échographie.

2. DANS DE RARE CAS (2 %) LA GROSSESSE N'A PAS ETE INTERROMPUE PAR LES MEDICAMENTS, elle se poursuit et un geste chirurgical est indispensable pour l'interrompre. Vous serez prise en charge rapidement par votre médecin pour le réaliser.

Dans toutes les situations, il faut impérativement faire confirmer le diagnostic par votre médecin avec les résultats de l'examen clinique, de la prise de sang et/ou de l'échographie.

Annexe 5. Auto-questionnaire patiente.

AUTO-QUESTIONNAIRE PATIENTE

____/____/____

Ce questionnaire ainsi qu'un test urinaire de grossesse vous ont été remis par votre médecin après la prise du traitement médicamenteux utilisé pour l'interruption volontaire de grossesse. Nous vous remercions d'effectuer le test urinaire et de remplir ce questionnaire **avant votre visite de contrôle**. Ce questionnaire est bien sûr **non identifiant**. Il sera à remettre accompagné du test urinaire à votre médecin lors de la visite de contrôle. **Quelque soit le résultat de lecture du test urinaire que vous obtiendrez, il est indispensable que vous effectuiez la visite de contrôle dont la date vous a été communiquée.**

Code renseigné par le médecin

Date recommandée pour la réalisation du test urinaire : ____/____/____
Jour / Mois / Année

Date prévue pour la visite de contrôle : ____/____/____
Jour / Mois / Année

Date à laquelle vous avez effectué le test urinaire : ____/____/____
Jour / Mois / Année

Date à laquelle vous avez effectué le test sanguin : ____/____/____
Jour / Mois / Année

Si vous n'avez pas effectué de test sanguin, cochez ici :

Pour les questions 1 à 7, veuillez cocher la réponse qui vous semble correcte :

1. La décision d'interrompre cette grossesse est-elle connue de votre entourage proche (compagnon, famille) ?

OUI NON

2. Pensez-vous, à la lecture de vos résultats que la grossesse est bien terminée ?

OUI NON NE SAIT PAS

3. Au moment de faire ce test, aviez-vous l'impression de ne plus être enceinte ? C'est-à-dire que votre corps était « comme avant » la grossesse ?

OUI NON NE SAIT PAS

4. Avez-vous trouvé les explications données suffisantes pour faire le test ?

SUFFISANTES EN PARTIE SUFFISANTES INSUFFISANTES

5. La réalisation de ce test vous a-t-elle semblé ?

TRÈS FACILE FACILE DIFFICILE IMPOSSIBLE

Aucune donnée directement nominative n'est recueillie dans le code de cet observatoire

AUTO-QUESTIONNAIRE PATIENTE



6. La lecture et l'interprétation du test vous ont-elles semblé ?

- TRÈS FACILE FACILE DIFFICILE IMPOSSIBLE

7. Le fait de contrôler vous-même les résultats de l'IMG est-il pour vous ?

- SATISFAISANT RASSURANT PERTURBANT INQUIETANT NE SAIT PAS

Avez-vous quelque chose à ajouter ?

.....
.....
.....
.....

Merci d'avoir pris le temps de compléter ce questionnaire.

Vous pourrez le remettre à votre médecin lors de la visite de contrôle dans l'enveloppe de confidentialité scellée. N'oubliez pas de lui rapporter votre test urinaire.

Aucune donnée directement nominative n'est recueillie dans le cadre de cet observatoire

Annexe 6. Questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan ».



VISITE DE CONTRÔLE - BILAN

Date de la consultation

CONSULTATION

La patiente a-t-elle présenté des effets indésirables ?

Non Oui → Si Oui, Remplir un formulaire global d'évaluation efficacité / tolérance (joint) et l'adresser à l'aide de l'enveloppe T à la société EXELGYN

CONTROLE DU RESULTAT DE LTVG:

Test β -hCG urinaire rapporté par la patiente ? : Oui Non

Résultat du test β -hCG urinaire semi-quantitatif selon le médecin :

Date de réalisation du test par la patiente :

Résultat : < 1000 IU \geq 1000 IU

Dosage β -hCG plasmatique : Date : Taux de β -hCG : IU/L

Examens échographiques :

Non Oui → Si Oui, précisez : Date

Résultat :

Résultat de l'IVG :

Remplir un formulaire global d'évaluation efficacité / tolérance (joint) et l'adresser à l'aide de l'enveloppe T à la société EXELGYN

- Succès
 - Rétention entraînant le recours à un geste chirurgical complémentaire (aspiration - curetage)
 - Hémorragies entraînant le recours à un geste chirurgical complémentaire (aspiration - curetage)
 - Grossesse évolutive
- Précisez :
- Recours à un geste chirurgical complémentaire (aspiration - curetage)
 - Recours à une nouvelle IVG médicamenteuse
 - Désir de la patiente de finalement poursuivre la grossesse
- Autre, précisez

De votre point de vue de praticien, la lecture des résultat du test β -hCG urinaire semi-quantitatif vous a-t-elle semblé ? Très facile Facile Difficile Impossible

L'évaluation du test β -hCG urinaire semi-quantitatif par la patiente est-elle bonne ? Oui Non

Commentaires :

Merci d'avoir complété cette fiche de contrôle et de nous la renvoyer sous enveloppe T.

Figure donnée directement nominative n'est recueillie dans le cadre de cet observatoire

PATIENTE NON REVUE

A COMPLETER DANS LE CAS OU LA PATIENTE N'EST PAS VENUE POUR SA VISITE DE CONTROLE :

Date : | | | | | | | | | |

Avez-vous des nouvelles de votre patiente ?

- Non Oui

→ Si Oui, précisez la raison de son absence lors de la visite de contrôle

- Inconnue
- Déménagement
- Changement de médecin
- Evènement indésirable →
- Autre motif, précisez

Si Oui, Remplir un formulaire global d'évaluation efficacité / tolérance (joint) et l'adresser à l'aide de l'enveloppe T à la société EXELGYN

→ Précisez le résultat de l'IVG médicamenteuse

- Inconnu
- Succès

- Rétention entraînant le recours à un geste chirurgical complémentaire (aspiration - curetage)

Hémorragies entraînant le recours à un geste chirurgical complémentaire (aspiration - curetage)

Grossesse évolutive

→ Précisez : Recours à un geste chirurgical complémentaire (aspiration - curetage)

Recours à une nouvelle IVG médicamenteuse

Désir de la patiente de finalement poursuivre la grossesse

Autre, précisez

Remplir un formulaire global d'évaluation efficacité / tolérance (joint) et l'adresser à l'aide de l'enveloppe T à la société EXELGYN

Merci d'avoir complété cette fiche de bilan et de nous la renvoyer sous enveloppe T

Annexe 7. Première page d'un cahier de recueil des données.



Betina

**Modalités de prise en charge de l'IVG médicamenteuse.
Apport d'un test β -hCG urinaire semi-quantitatif.**

**Cahiers de recueil des données
(kit pour 5 patientes)**

Observatoire longitudinal mené auprès de centres d'orthogénie à l'initiative de la société Exelgyn

Exelgyn

III. MEDICAMENTS ADMINISTRES

Médicament(s) / DCI	Dosage Total	Voie d'administration	Date(s) de traitement(s)	Relation de cause à effet
I. Mifegyne® (mifepristone)	<input type="checkbox"/> 200 mg <input type="checkbox"/> 400 mg <input type="checkbox"/> 600 mg <input type="checkbox"/> Autre : ____ mg	<input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Autre : ____	Jour ____ Mois ____ Année ____ Heure : __H__min Age de la grossesse : __ (Semaines d'aménorrhée) + Jour(s)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu
II. Prostaglandine Nom de marque : ____	Dosage total : ____ Prise 1 : ____ Prise 2 : ____ Prise 3 : ____ Prise 4 : ____	<input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Vaginale <input type="checkbox"/> Buccale <input type="checkbox"/> Sublinguale <input type="checkbox"/> Autre : ____	Jour ____ Mois ____ Année ____ Heure de la prise 1 : __H__min Heure de la prise 2 : __H__min Heure de la prise 3 : __H__min Heure de la prise 4 : H min	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu

IV. AUTRES TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Médicament(s) / DCI	Dosage total	Voie d'administration	Dates de traitement	Indication(s)	Responsabilité suspectée

V. VISITE DE SUIVI

Date : ____ Jour ____ Mois ____ Année ____	<input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Non réalisée
<input type="checkbox"/> Echographie	Date : ____ Jour ____ Mois ____ Année ____	
<input type="checkbox"/> βhCG plasmatique	Date : ____ Jour ____ Mois ____ Année ____	Valeur (IU/ml) : ____
<input type="checkbox"/> βhCG urinaire	Date : ____ Jour ____ Mois ____ Année ____	Valeur (IU/ml) : <input type="checkbox"/> <2000 <input type="checkbox"/> ≥2000

VI. SOURCE

Médecin Autre, précisez : ____

Date : ____ Jour ____ Mois ____ Année ____

Cachet :

Merci d'envoyer ce formulaire rapidement au laboratoire EXELGYN, à l'aide de l'enveloppe T jointe. En cas de besoin de complément d'information, et/ou de grossesse poursuivie après la prise de Mifegyne®, vous pourriez être contacté.

Annexe 9. Commentaires libres du questionnaire « Visite de Contrôle-Bilan ».

Centre	Patiente	Evaluation de la lecture du test par le praticien (1)	Evaluation du test par patiente : bonne ? (2)	Commentaires
01	021	Difficile	Oui	2 EME LIGNE SUR 1000 MAL IDENTIFIE
01	024			A OUBLIE - VA LE FAIRE JOUR DU CONTROLE DIT-ELLE
10	049			ASPIRATION POUR RETENTION LE 23/8/13
11	051	Impossible		TEST FAIT LE 03/08. LA PATIENTE AFFIRME AVOIR VU 1 BARRE A 5 / 1 BARRE A 1000. TEST VU LE 23/08 EN CONSULT 2 BARRES A 5 / 2 BARRES A 1000
04	112			TES URINAIRE NON REALISE JUGE "TROP COMPLIQUE PAR LA PATIENTE
04	115	Très facile	Oui	LA PATIENTE A TROUVE LE TEST "COMPLIQUE"
11	128			PATIENTE SE DIT DEBORDEE PAR SON TRAVAIL, N'A PAS PENSE A FAIRE TEST URINAIRE
21	133	Facile	Oui	MAIS DIFFICILITE CAR DOUTEUX LA 2E BARRE EST LA MAIS TRÈS FINE
01	146	Facile	Oui	DECROISSANCE DES HCG PROGRESSIVE 2522 LE 12/7 PUIS 236 LE 19/7
01	149	Très facile	Non	PAS VRAIMENT BONNE ET FAUSSE CAR AVAIT LES RESULTATS DU TEST SANGUIN
01	150			NE SAIS PAS
08	163	Impossible		N'A PAS RAPPORTER LE TEST U.
08	165			TEST NON VU LA PATIENTE VOUS L'A ADRESSE AVEC LE QUESTIONNAIRE DE RETOUR.
08	167			TEST URINAIRE NON FAIT
08	168	Très facile	Oui	PATIENTE TRÈS CONTENTE
08	169	Très facile	Oui	AUCUN
08	173	Difficile	Non	TEST URINAIRE DOUTEUX SUR LE 1000 U. HESITATION ENTRE 2 OU 1 BARRE
08	176	Difficile	Oui	TEST URINAIRE DOUTEUX POUR LE DOSAGE A 1000 UI (FINALEMENT INTERPRETE NEGATIF).
16	192	Très facile	Oui	RETRAIT DU SAC OVULAIRE AVEC UNE PINCE LONGUETTE AU NIVEAU DU COL UTERIN
16	197	Facile	Oui	RETRAIT AVEC UNE PINCE AU NIVEAU DU COL
28	238	Très facile	Oui	BEAUCOUP PLUS SIMPLE QUE PRISE DE SANG A SES DIRES
28	244	Très facile	Oui	UN PEU CONTRAIGNANT DE COMPTER LES GOUTTES !
26	257			LA PATIENTE N'A PAS FAIT LE TEST A LA MAISON
26	258			BANDELETTE NON RAMENEE / NON FAITE
26	266			TEST NON FAIT PAR LA PATIENTE CAR OUBLI
26	270	Facile	Oui	PREFERERAIT UN SYSTEME TYPE BANDELETTE URINAIRE
26	275	Facile	Oui	BHCG PLASMATIQUE FAIT TOT PAR RAPPORT A LA PRISE DE MEDICAMENT (8 JOURS APRES)
26	278	Impossible		OUBLI DE LA PATIENTE
26	282	Impossible	Non	NON FAIT, OUBLI
26	285	Impossible	Non	RESULTAT NUL CAR LA PATIENTE N'A PAS MIS ASSEZ DE GOUTTES SUR CE TEST
24	302	Difficile		NE SAIT PAS

Centre	Patiente	Evaluation de la lecture du test par le praticien (1)	Evaluation du test par patiente : bonne ? (2)	Commentaires
08	306	Impossible	Oui	TEST N'A PAS FONCTIONNE - PAS DE BARRE APPARUE (TEST RAPPORTE PAR LA PATIENTE TOUT DE MEME)
08	307	Facile		QUELQUES DEBRITS DANS L'UTERUS -> BHCG DE CONTROLE DEMANDE
08	308	Facile	Oui	AUCUN
08	310	Très facile	Oui	AUCUN
08	311			TEST URINAIRE FAIT PAR LA PATIENTE MAIS NON RAPPORTE A LA VISITE DE CONTROLE
08	312			TEST URINAIRE NON FAIT
08	314	Très facile		NE SAIT PAS
08	319			LA PATIENTE AU 31/10 N'AVAIT RIEN FAIT. LUI AVONS DEMANDE DE FAIRE LE BHCG PLASMATIQUE AU + VITE -> FAIT LE 6/11. RESULTATS FAXES (MUS LE 8/11/13). PAR TELEPHONE, NOUS A DIT AVOIR FAIT LE TEST URINAIRE, NOUS L'A EXPLIQUE MAIS NOUS NE L'AVONS PAS VU
08	320	Très facile	Oui	AUCUN
28	339	Très facile	Oui	BILAN SG NON RECU (NON FAIT)
28	342			CLINIQUEMENT SUCCES, MAIS REVENU SANS BILAN ET SANS TEST !!!
28	345	Très facile	Oui	RESULTATS BHCG RECUS APRES AVOIR VU LE TEST QUI ETAIT A PEINE ??? >= 1000
27	348	Impossible		PATIENTE QUI REGRETTE IVG - PAS DE CONTROLE MAUVAISE OBSERVANCE
27	353	Impossible		SOUCCIS D'ASSURANCE MALADIE - N'A PAS FAIT BETA URINAIRE NI BETA SANGUIN
28	401	Très facile	Oui	APRES ECHO A EU REGLES ABONDANTES -> SUCCES
27	436	Difficile	Non	TEST URINAIRE MAL LISIBLE, 1 BARRE A 1000 UI MAIS AUCUNE DE REACTION DU TOUT AU NIVEAU DU 5
23	449	Facile	Oui	LE TEST URINAIRE EST A PEINE SUPERIEUR A 5 U/L ON VOIT PLUTOT UNE OMBRE QU'UN TRAIT SUR LA FENETRE SUPERIEURE
23	453	Facile		IL EXISTE UNE OMBRE SUR LA FENETRE INFERIEURE A GAUCHE (A PEINE ROSEE, A PEINE VISIBLE. LES AUTRES TRAITS SONT NETS)
23	455	Facile	Non	IL A FALLU SUR MES CONSEILS RAJOUTER DE L'URINE POUR AVOIR LES BARRES - TEMOINS A DROITE - SUR LA FENETRE DU BAS, UNE "OMBRE" DEJA SIGNALÉE COMME UNE REACTION FAIBLEMENT POSITIVE (POUR LA PATIENTE).
23	466	Très facile	Oui	TEST ENTIEREMENT NEGATIVE CAR FAIT TARDIVEMENT. CEPENDANT LA PATIENTE A SIGNALÉ UN OMBRE HAUT A GAUCHE, EFFECTIVEMENT A PEINE VISIBLES (POUR 5 U/L)
23	467	Facile	Oui	AUCUNE BARRE A GAUCHE. SOIT TEST GROSSESE NEGATIVE (GROSSESE INTERROMPUE TRES PRECOCEMENT)
23	468	Facile	Oui	A NOUVEAU, IL FAUT RAJOUTER 5 A 10 GOUTTES D'URINES POUR VOIR APPARAÎTRE LES TRAITS, NETS UNE FOIS APPARUS (SELON LA PATIENTE)
23	470	Très facile	Oui	DISCORDANCE ENTRE BHCG PLASMATIQUE (1615 U/I/L) ET TEST BETINA (<1000 U/I/L) MAIS 2 JOURS D'ECART ENTRE LES 2 TESTS ; PAS EU D'ECHOGRAPHIE DE CONTROLE - A EU REPRISE DE CYTOTEC (2 JOURS) ET 2EME RECHERCHE BHCG LE 30.10 RESULTAT SATISFAISANT 231 U/I/L

Annexe 10. Commentaires libres de l'auto-questionnaire.

Centre	Patiente	Avez-vous quelque chose à ajouter ?
01	024	JEN'AI PAS COMPRIS SI IL FALLAIT REPARTIR 6 GOUTTES D'URINE DANS LES 2 ALVEOLES OU SI IL FALLAIT 6 GOUTTES DANS CHAQUE ALVEOLE
12	028	MALGRE LE TEST J'AI ATTENDU LE RESULTAT DE LA PRISE DE SANG POUR ETRE VRAIMENT RASSURE
11	055	QUESTIONNAIRE REMPLI AVEC MEDECIN
18	105	POUR UNE PERSONNE QUI DETESTE LES PRISES DE SANG, CE MOYEN EST UNE VERITABLE AUBAINE.
02	121	TRACE SUR LA LIGNE 1000 ET DONC INCERTITUDE
02	124	TEST EST PRATIQUE ET RASSURANT
21	134	TRES BON TEST
01	146	LE RESULTAT N'ETAIT MALGRE TOUT PAS PROBANT : 2 TRAITS EN HAUT, 1 TRAIT EN BAS, QUI SIGNIFIENT QU'UN TEST SANGUIN OU ECHO DOIVENT ETRE FAIT. DONC LE CONTROLE DU RESULTAT POST IVG A ETE PLUS DIFFICILE A INTERPRETER SEULE.
01	149	IL FAUDRAIT AJOUTER LE RECIPIENT PREVU POUR RECUEILLIR LES URINES DANS LE KIT POUR PLUS DE FACILITE
08	151	LES EXPLICATIONS FOURNIES SONT PAS TRES CLAIRES APRES AVOIR REMPLI LA PIPETTE DE 6 GOUTTES D'URINES JE NE SAVAIS PAS SI JE DEVAIS METTRE 6 GOUTTES DANS CHAQUE ALVEOLE OU 3 GOUTTES POUR 1 ALVEOLE. JE TROUVE CE TEST TRES RASSURANT CAR J'AVAIS QUAND MEME UN DOUTE QUAND A LA FIN DE MA GROSSESSE.
16	195	NON
16	199	DANS LES ESPRITS, UN TEST DE GROSSESSE N'EST PAS FIABLE A 100% ET NE PAS AVOIR A REALISER UNE PRISE DE SANG POUR VERIFIER LE RESULTAT ME SEMBLE PERTURBANT. J'ESPERE CEPENDANT QU'IL SOIT POSSIBLE QU'UNE TELLE PROCEDURE SOIT ACCESSIBLE AU FEMMES DE DEMAIN. ET QU'ELLES AIENT LA CHANCE INFINI DE VIVRE CET EPISODE DE LEUR VIE AUSSI FACILEMENT ET SIMPLEMENT QUE POSSIBLE.
24	208	CONCERNANT LA QUANTITE D'URINE A METTRE : PRECISEZ QU'IL FAUT METTRE 6 GOUTTES D'URINE PAR ALVEOLE SI BIEN SUR C'EST CE QU'IL FAUT FAIRE. PERSONNELLEMENT C'EST CE QUE J'AI FAIT.
27	229	J'AI UN DOUTE CAR DES TRAITS TRES LEGERS SONT APPARUS
27	233	A LA 7E QUESTION, JE MET SATISFAISANT CAR QUELQUE PART C'EST RASSURANT D'AVOIR LE RESULTAT QU'ON ESPERE MAIS MALGRES TOUT PERTURBANT CAR J'AI PEUR DE MAL LIRE OU MAL COMPRENDRE LE RESULTAT - DONC LE PASSAGE CHEZ LA GYNECOLOGUE ME SEMBLE OBLIGATOIRE POUR LE COMPTE RENDU ET LA TRANSPARENCE DU RESULTAT
27	235	NOTICE A COMPLETER / PAS CLAIRE : 6 GOUTTES D'URINE / TROU OU EN TOUT (3 X 2) ?
28	237	MERCI
28	244	LE TEST EST UN PEU COMPLIQUE
24	252	J'EN METS PAS EN DOUTE LA FIAIBILITE DE CE TEST, TOUTEFOIS LE TEST SANGUIN M'A CONFIRME DE MANIERE PLUS PRECISE L'ARRET DE LA GROSSESSE.
26	264	AU SUJET DE LA QUESTION 7, SI CE TEST EST RASSURANT POUR LES QUELQUES JOURS RESTANT AVANT LA VISITE DE CONTROLE, JE NE SERAIS COMPLETEMENT CONFIANTE SUR LE RESULTAT QU'APRES LA VISITE D'UN MEDECIN
26	279	TRES PRATIQUE. JUSTE. PRECISER D'ATTENDRE UN PETIT PEU AVANT LECTURE DU RESULTAT. LA PREMIERE BANDE POUR 5 APPARAISSANT D'ABORD TRES FAIBLE, PUIS SEULEMENT PLUS MARQUEE OU BOUT DE 20 MINUTES. TRES BONNE INITIATIVE !
26	289	UN TEST RASSURANT MAIS IL ME SEMBLE QUE L'ANNONCE DU RESULTAT PAR LE MEDECIN EST MOINS STRESSANT QU'UN TEST REALISE ET INTERPRETE SEULE
24	298	SI CE TEST EST FIABLE, C'EST MIEUX DE SAVOIR TOUT DE SUITE, PLUTOT QUE D'ATTENDRE
08	306	LE TEST N'A PAS FONCTIONNE AUCUNE LIGNE N'EST APPARUE

		Avez-vous quelque chose à ajouter ?
Centre	Patiente	
08	310	CONCERNANT LE POINT 4, PEU CLAIR (6 GOUTTES D'URINE A DEPOSER DANS CHACUNE DES ALVEOLES). POUR QUE LE TEST FONCTIONNE (I.E. QUE LES RECTANGLES DE TEST SE COLORENT EN ROSE) IL FAUT METTRE PLUS DE GOUTTES QUE LE NOMBRE RECOMMANDE
24	328	TEST NON PRECIS.
27	352	NON
27	354	LE RESULTAT ANNONCE PAR UN TEST DE CE TYPE NE ME SEMBLE JAMAIS TRES FIABLE - LA VALEUR CHIFFREED'UN DOSAGE SANGUIN ME FAIRAIT PLUS PRECISE ET PLUS FIABLE ET DONC PLUS RASSURANTE
24	361	TEST EFFECTUE 3 SEMAINE APRES IVG - RAS
25	383	BEAUCOUP MOINS CONTRAIGNANT QUE DEVOIR FAIRE UNE PRISE DE SANG DANS UN LABORATOIRE D'ANALYSES
24	424	J'AI EU L'IMPRESSION QUE CE TEST N'ETAIT PAS REVOLUTIONNAIRE. N'EXISTE-T-IL PAS DEJA DES TESTS TYPE "CLEARBLUE" ?
24	431	[QUESTION 7.] TOUT DEPEND DE LA FIABILITE DU TEST. JE PREFERE ATTENDRE LES RESULTATS DE LA PRISE DE SANG (BIZARREMENT CELA ME SEMBLE "PLUS SUR") - [COMMENTAIRES AUTRES] : TANT QUE LE MEDECIN EST LA POUR CONFIRMER OU INFIRMER LE RESULTAT, CA ME VA.
24	433	POUR LA QUESTION 7, S'IL NE FAUT CHOISIR QU'UNE REPONSE, JE DIRAIS SATISFAISANT, MAIS JE TROUVE LES MODALITES DE REPONSE INSUFFISANTES OU PAS ASSEZ PRECISES
27	436	NON
23	446	LA REALISATION ET LA LECTURE DU TEST ONT ETE FACILES A REALISER MAIS J'AI DU M'Y REPENDRE A DEUX FOIS LA PREMIERE FOIS, LES RECTANGLES DE TEST N'ONT PAS ETE IMPREGNES PAR L'URINE. LA DEUXIEME FOIS, CELA A FONCTIONNE.
23	449	EN CE QUI CONCERNE LA QUESTION N°7, IL CONVIENT D'AJOUTER UN CHOIX SUPPLEMENTAIRE CONSISTANT A DIRE QUE C'EST UNE PREMIERE INFORMATION MAIS ELLE EST PAS SUFFISANTE.
23	452	J'AI PREFERE MONTRER LE TEST AU MEDECIN LE LENDEMAIN
23	467	LA LECTURE DU TEST CORRESPOND A CE QUI EST DANS LA NOTICE
23	468	IL FAUT AJOUTER + DE 6 GOUTTES POUR QUE CELA FONCTIONNE, IL FAUT CHANGER VOS INDICATIONS EN CE SENS. CELA RASSURE GRANDEMENT DE POUVOIR FAIRE CE TEST A LA MAISON.

Figures et Tableaux

Figures

- Figure 1. Evolution de la répartition des IVG selon la méthode d'intervention.
- Figure 2. Evolution du taux plasmatique de l'hCG en fonction de l'âge gestationnel.
- Figure 3. Objectifs de l'outil théorique recherché pour la surveillance des IVG médicamenteuses.
- Figure 4. Test urinaire hCG DUO 5-1000.
- Figure 5. Cas n°1 : le test ne détecte aucun taux d'hCG.
- Figure 6. Cas n°2 : le test détecte un taux d'hCG compris entre 5 et 1000 UI.
- Figure 7. Cas n°3 : le test détecte un taux d'hCG ≥ 1000 UI.
- Figure 8. Cas n°4 : le test est invalide.
- Figure 9. Rythme des inclusions.
- Figure 10. Répartition des patientes par classe d'âge (N=322).
- Figure 11. Répartition des patientes en fonction de leur situation familiale (N=315).
- Figure 12. Répartition des patientes en fonction de leur niveau scolaire (N=310).
- Figure 13. Répartition des patientes selon leur corpulence (N=304).
- Figure 14. Répartition des patientes en fonction de leur nombre de grossesses (N=320).
- Figure 15. Répartition des patientes en fonction de leur nombre d'enfants (N=318).
- Figure 16. Répartition des patientes ayant eu au moins une IVG en fonction du nombre d'IVG (N=114).
- Figure 17. Schémas thérapeutiques utilisés (N=322).
- Figure 18. Suivi des patientes.

- Figure 19. Suivi du protocole de surveillance des patientes revues à la visite de contrôle (N=264).
- Figure 20. Résultats des IVG pour la population efficacité (N=280).
- Figure 21. Evaluation par les patientes de l'intérêt d'un contrôle à domicile des résultats de l'IVG médicamenteuse via l'autotest urinaire (réponses à l'item 7 de l'auto-questionnaire) (N=178).

Tableaux

- Tableau 1. Les IVG selon la méthode et le secteur d'exercice.
- Tableau 2. Intervalle de confiance pour un risque alpha de première espèce à 5% et un effectif minimal nécessaire de 317 patientes.
- Tableau 3. Répartition des patientes ayant eu au moins une IVG en fonction du type d'IVG.
- Tableau 4. Résultats moyens des examens réalisés pour la confirmation de la grossesse.
- Tableau 5. Résultats connus des IVG en fonction du type de structure, de la spécialité du médecin et de la réalisation ou non d'une échographie de contrôle.
- Tableau 6. Réponses à l'item 3 de l'auto-questionnaire en fonction du résultat de l'IVG (N=178).
- Tableau 7. Evaluation de la réalisation du test urinaire en fonction de l'âge et du niveau scolaire des patientes.
- Tableau 8. Réponses à l'item 2 de l'auto-questionnaire en fonction du résultat noté par le médecin (N=160).

- Tableau 9. Réponses à la question « L'évaluation du test par la patiente est-elle bonne ? » en fonction de l'âge et du niveau scolaire des patientes.
- Tableau 10. Evaluation de la lecture et de l'interprétation du test urinaire en fonction de l'âge et du niveau scolaire des patientes.
- Tableau 11. Evaluation des explications délivrées pour l'utilisation de l'autotest en fonction de l'âge et du niveau scolaire des patientes.
- Tableau 12. Evaluation par les patientes de l'intérêt d'un contrôle à domicile des résultats de l'IVG médicamenteuse via l'autotest urinaire en fonction de leur âge et de leur niveau scolaire.
- Tableau 13. Concordance des tests réalisés à +/- 1 jour en fonction de l'âge des patientes et du terme de la grossesse.
- Tableau 14. Cas discordants entre le test urinaire (≥ 1000 UI) et le dosage plasmatique.
- Tableau 15. Cas discordants entre le test urinaire (< 1000 UI) et le dosage plasmatique.
- Tableau 16. Tableau de contingence pour déterminer le succès ou l'échec d'une IVG médicamenteuse (N=214).

Bibliographie

1. Hassoun D. Bienvenue sur le site de l'ANCIC - Association Nationale des Centres d'Interruption de grossesse et de Contraception [Internet]. [cité 13 déc 2013]. Disponible sur: http://www.ancic.asso.fr/textes/ressources/historique_ivg-veil.html
2. Faucher P, Hassoun D. Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse, 2ième édition. De boeck/Estem. 2011. 138 p.
3. Winikoff B, Hassoun D, Bracken H. Introduction and provision of medical abortion: a tale of two countries in which technology is necessary but not sufficient. *Contraception*. avr 2011;83(4):322-329.
4. Olier L. Présentation du dossier. La prise en charge de l'IVG en France : évolution du droit et réalités d'aujourd'hui. *Rev Fr Aff Soc*. 22 juin 2011;n° 1(1):5-15.
5. Vilain A. Les interruptions volontaires de grossesse en 2011. Etudes Résultats DREES [Internet]. juin 2013 [cité 23 nov 2013];(765). Disponible sur: <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er843.pdf>
6. Collet M. Un panorama de l'offre en matière de prise en charge des IVG : caractéristiques, évolutions et apport de la médecine de ville. *Rev Fr Aff Soc*. 22 juin 2011;n° 1(1):86-115.
7. Rapport public d'évaluation - Mifégyne 200mg, comprimé (mifépristone) [Internet]. [cité 13 déc 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/776b24988710e52725e3584edb4cdc2a.pdf
8. Peyron R, Aubeny 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 - *NEJM*199305273282101. *N Engl J Med*. 1993;328(21):1509-13.
9. Aubeny E, Peyron R, Turpin C, 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 [corrected]. *Int J Fertil Menopausal Stud*. déc 1994;40 Suppl 2:85-91.
10. 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(18):1241-1247.
11. Faucher P, Baunot N, Madelenat P. The efficacy and acceptability of mifepristone medical abortion with home administration misoprostol provided by private providers linked with the hospital: a prospective study of 433 patients]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. avr 2005;33(4):220-227.

12. Clark W, Bracken H, Tanenhaus J, Schweikert S, Lichtenberg ES, Winikoff B. Alternatives to a routine follow-up visit for early medical abortion. *Obstet Gynecol.* févr 2010;115(2 Pt 1):264-272.
13. Fiala C, Danielsson K-G. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception.* juill 2006;74(1):66-86.
14. Raymond EG, Shannon C, Weaver MA, Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception.* janv 2013;87(1):26-37.
15. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: A review of the literature. *Contraception.* sept 2004;70(3):183-190.
16. Sitruk-Ware R, Spitz IM. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies. *Contraception.* déc 2003;68(6):409-420.
17. HAS. Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. Recommandations de bonne pratique—décembre 2010,♦. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40:687-92.
18. Acharya G, Haugen M, Bråthen A, Nilsen I, Maltau JM. Role of routine ultrasonography in monitoring the outcome of medical abortion in a clinical setting. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(4):390-4.
19. Markovitch O, Tepper R, Klein Z, Fishman A, Aviram R. Sonographic appearance of the uterine cavity following administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2006;34(6):278-82.
20. Walker K, Schaff E, Fielding S, Fuller L. Monitoring serum chorionic gonadotropin levels after mifepristone abortion. *Contraception.* nov 2001;64(5):271-273.
21. Clark W, Panton T, Hann L, Gold M. Medication abortion employing routine sequential measurements of serum hCG and sonography only when indicated. *Contraception.* févr 2007;75(2):131-135.
22. Rossi B, Creinin MD, Meyn LA. Ability of the clinician and patient to predict the outcome of mifepristone and misoprostol medical abortion. *Contraception.* oct 2004;70(4):313-317.
23. Ardaens Y. Suivi échographique des IVG médicamenteuses. *Réal En Gynécologie-Obstétrique [Internet].* 2010 [cité 27 nov 2013];149. Disponible sur: <http://www.performances-medicales.com/gyneco/Encours/149/09.pdf>
24. Tzeng C-R, Hwang J-L, Au H-K, Chien L-W. Sonographic patterns of the endometrium in assessment of medical abortion outcomes. *Contraception.* juill 2013;88(1):153-159.
25. Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 15 août 2003;109(2):190-195.

26. Cowett AA, Cohen LS, Lichtenberg ES, Stika CS. Ultrasound evaluation of the endometrium after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol.* mai 2004;103(5 Pt 1):871-875.
27. Gaudu S, Crost M, Esterle L. Results of a 4-year study on 15,447 medical abortions provided by privately practicing general practitioners and gynecologists in France. *Contraception.* janv 2013;87(1):45-50.
28. Kamal A. Gonadotrophines Chorioniques Humaines HCG. 2006 [cité 27 nov 2013]; Disponible sur: <http://www.pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/gonadotrophines.pdf>
29. Honkanen H, Ranta S, Ylikorkala O, Heikinheimo O. The kinetics of serum hCG and progesterone in response to oral and vaginal administration of misoprostol during medical termination of early pregnancy. *Hum Reprod.* 9 janv 2002;17(9):2315-2319.
30. Rørbye C, Nørgaard M, Nilas L. Prediction of late failure after medical abortion from serial β -hCG measurements and ultrasonography. *Hum Reprod.* 1 janv 2004;19(1):85-89.
31. Grossman D, Grindlay K. Alternatives to ultrasound for follow-up after medication abortion: a systematic review. *Contraception.* juin 2011;83(6):504-510.
32. Aubeny E. IVG en ambulatoire: les nouvelles recommandations de l'HAS. [cité 24 nov 2013]; Disponible sur: <http://www.performances-medicales.com/gyneco/Encours/159/08.pdf>
33. Hassoun D, Périn I. L'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse dans un centre de planification familiale: L'expérience d'un réseau ville-hôpital de Seine-Saint-Denis. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2006;35(5, Part 1):483-489.
34. Fjerstad M, Sivin I, Lichtenberg ES, Trussell J, Cleland K, Cullins V. Effectiveness of medical abortion with mifepristone and buccal misoprostol through 59 gestational days. *Contraception.* sept 2009;80(3):282-286.
35. Nordic Pharma. Etude aMaya: Etude épidémiologique portant sur les modalités d'administration des thérapeutiques utilisées dans les IVG médicamenteuses en pratique courante dans les centres d'orthogénie. Rapport non publié; 2013.
36. Blum J, Shochet T, Lynd K, Lichtenberg ES, Fischer D, Arnesen M, et al. Can at-home semi-quantitative pregnancy tests serve as a replacement for clinical follow-up of medical abortion? A US study. *Contraception.* déc 2012;86(6):757-762.
37. Clark WH, Gold M, Grossman D, Winikoff B. Can mifepristone medical abortion be simplified?: A review of the evidence and questions for future research. *Contraception.* avr 2007;75(4):245-250.
38. Cameron ST, Glasier A, Dewart H, Johnstone A, Burnside A. Telephone follow-up and self-performed urine pregnancy testing after early medical abortion: a service evaluation. *Contraception.* juill 2012;86(1):67-73.

39. Perriera LK, Reeves MF, Chen BA, Hohmann HL, Hayes J, Creinin MD. Feasibility of telephone follow-up after medical abortion. *Contraception*. févr 2010;81(2):143-149.
40. Provansal M, Mimari R, Grégoire B, Agostini A, Thirion X, Gamberre M. Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse à domicile et à l'hôpital : étude d'efficacité et d'acceptabilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. nov 2009;37(11-12):850-856.
41. Moreau C, Trussell J, Desfreres J, Bajos N. Medical vs. surgical abortion: the importance of women's choice. *Contraception*. sept 2011;84(3):224-229.
42. Garbin O, Vayssiere C, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Consistency of medical abortion efficacy from 5 through 14 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. nov 2006;129(1):36-40.
43. Harper C, Ellertson C, Winikoff B. Could American women use mifepristone-misoprostol pills safely with less medical supervision? *Contraception*. févr 2002;65(2):133-142.
44. Ellertson C, Elul B, Winikoff B. Can women use medical abortion without medical supervision? *Reprod Health Matters*. mai 1997;5(9):149-161.
45. Shannon C, Winikoff B. How much supervision is necessary for women taking mifepristone and misoprostol for early medical abortion? *Womens Health Lond Engl*. mars 2008;4(2):107-111.
46. Grossman D, Berdichevsky K, Larrea F, Beltran J. Accuracy of a semi-quantitative urine pregnancy test compared to serum beta-hCG measurement: a possible screening tool for ongoing pregnancy after medication abortion. *Contraception*. août 2007;76(2):101-104.
47. Godfrey EM, Anderson A, Fielding SL, Meyn L, Creinin MD. Clinical utility of urine pregnancy assays to determine medical abortion outcome is limited. *Contraception*. mai 2007;75(5):378-382.
48. Kaneshiro B, Edelman A, Sneeringer RK, Ponce de Leon RG. Expanding medical abortion: can medical abortion be effectively provided without the routine use of ultrasound? *Contraception*. mars 2011;83(3):194-201.
49. Stenman U-H, Tiitinen A, Alftan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update*. 11 janv 2006;12(6):769-784.
50. Norman RJ, Menabawey M, Lowings C, Buck RH, Chard T. Relationship between blood and urine concentrations of intact human chorionic gonadotropin and its free subunits in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. avr 1987;69(4):590-593.
51. Armstrong EG, Ehrlich PH, Birken S, Schlatterer JP, Siris E, Hembree WC, et al. Use of a Highly Sensitive and Specific Immunoradiometric Assay for Detection of Human Chorionic Gonadotropin in Urine of Normal, Nonpregnant, and Pregnant Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 11 janv 1984;59(5):867-874.
52. Lohstroh PN, Overstreet JW, Stewart DR, Nakajima ST, Cragun JR, Boyers SP, et al. Secretion and excretion of human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *Fertil Steril*. avr 2005;83(4):1000-1011.

53. Auvara C. Thèse de Docteur en Médecine : Observance de la consultation post-IVG médicamenteuse dans la métropole Nice côte d'Azur Enquête de 3 mois auprès de 160 patientes. 2013.
54. Vilain A, Collet M, Moisy M. Les IVG en France en 2007: caractéristiques des femmes, modes et lieux de prise en charge. *L'état Santé Popul En Fr Rapp* 2009-2010. 2010;51-62.
55. Vilain A. Les femmes ayant recours à l'IVG : diversité des profils des femmes et des modalités de prise en charge. *Rev Fr Aff Soc.* 22 juin 2011;n° 1(1):116-147.

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

Le Président de thèse
Université Pierre et Marie Curie - Paris 6
Professeur Bruno Carbonne

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Université Paris Diderot - Paris 7
Professeur Benoît Schlemmer

Date : 12/05/2014



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen

Benoît SCHLEMMER



Résumé

Le protocole de suivi d'une IVG médicamenteuse comprend aujourd'hui la réalisation d'un dosage plasmatique de l'hCG ou d'une échographie et une visite de contrôle. Cependant, l'efficacité et la sécurité de la méthode permettent d'envisager une simplification de ce suivi.

Nous avons mené une étude prospective d'évaluation de la faisabilité d'un autotest urinaire semi-quantitatif, indiquant les seuils d'hCG 5 et 1000 UI, au cours du suivi de l'IVG médicamenteuse. Ce test devait être réalisé 2 à 3 semaines après la prise de mifépristone, le même jour qu'un dosage sanguin de l'hCG, et rapporté à la visite de contrôle. Les données concernant son utilisation et la satisfaction des patientes ont été recueillies via un auto-questionnaire. La concordance entre les 2 examens a également été mesurée.

322 patientes ont été incluses dans 17 centres français de Mai à Octobre 2013. 87,8% des patientes revues à la visite de contrôle ont réalisé ce test. Sa réalisation a été considérée comme « facile » ou « très facile » dans 99% des cas, et sa lecture et son interprétation dans 89%. Cette interprétation a effectivement été correcte pour 74% d'entre elles. L'opinion sur ce test a été favorable à plus de 70%. Le taux de concordance entre test urinaire et dosage sanguin a été de 94,5% dans les conditions optimales et la seule grossesse évolutive testée a bien été identifiée.

Proposer un autotest hCG urinaire semi-quantitatif pour la surveillance des IVG médicamenteuses apparaît pertinent, efficace et sûr. Il constitue un support objectif de suivi mais, dans les conditions actuelles, il ne permet d'exclure ni la visite de contrôle, ni l'échographie ou le dosage plasmatique de l'hCG.

Mots-clefs : IVG médicamenteuse, suivi, autotest hCG urinaire semi-quantitatif, faisabilité, satisfaction, fiabilité