

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Fausse couches spontanées du premier trimestre (inférieur à 12 semaines de gestation). Traitement médical : techniques, avantages et inconvénients

C. FERTÉ-DELBENDE ^{1, 2}, G. ROBIN ², B. LETOMBE ¹
(Lille)

Résumé

Buts : cette revue de littérature tente de répondre aux questions suivantes : le traitement médical de la fausse couche est-il acceptable ? Quel protocole ? Quelles en sont les conséquences à moyen et à long termes ?

Matériels et méthodes : revue de la littérature sur le traitement médical des fausses couches avant 14 SA, à partir des données publiées dans Pubmed jusqu'à août 2010.

Résultats : le taux de vacuité utérine ne dépend pas de la taille du sac gestationnel ou de l'épaisseur endométriale, mais du stade de la fausse couche. En cas de grossesse non évolutive « silencieuse », le misoprostol par voie vaginale en dose unique semble le traitement médical de choix. L'association à la mifépristone est controversée. Le

Hôpital Jeanne de Flandre - Centre hospitalier de Lille - 2 avenue Oscar Lambret -
59037 Lille cedex

1 - Service de gynécologie médicale, médecine du couple et orthogénie

2 - Service de gynécologie endocrinienne et de médecine de la reproduction

Correspondance : clairdelb@hotmail.com

méthotrexate n'augmente pas le taux de vacuité utérine. L'efficacité de l'attitude expectative dans un délai acceptable est incertaine. En revanche, elle est une alternative tout à fait acceptable au misoprostol en cas de fausse couche en cours.

Conclusion : le traitement médical est acceptable en termes d'efficacité, de tolérance et de conséquence sur la fertilité ultérieure. Il fait prendre un risque modéré de chirurgie non planifiée. La douleur physique et psychologique du couple doit être prise en charge. L'adhésion de la patiente est primordiale.

Mots clés : fausse couche, misoprostol, mifépristone, expectative

Déclaration publique d'intérêt

Nous soussignés, Claire Ferté-Delbende, Geoffroy Robin, Brigitte Letombe, déclarons ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La fausse couche du premier trimestre est un des motifs principaux de consultation aux urgences gynécologiques puisqu'elle complique 10 à 25 % des grossesses cliniques et concerne environ 25 % des femmes au cours de leur vie génitale [1].

Le traitement de référence est resté pendant de nombreuses années la chirurgie, ce qui tenait plus à une habitude historique qu'à un fondement scientifique. En effet, au cours de la première moitié du XX^e siècle, les taux élevés de septicémie et de mortalité liées aux rétentions trophoblastiques, souvent induites par les tentatives clandestines d'interruptions de grossesse, ont abouti à la politique de l'évacuation chirurgicale immédiate chaque fois qu'un diagnostic de fausse couche était posé. Aujourd'hui, ces complications sont rares, et une prise en charge médicale semble possible.

Le diagnostic est évoqué devant des métrorragies ou des douleurs pelviennes lors du premier trimestre de grossesse et sera confirmé par l'absence d'évolutivité échographique, avec éventuellement un contrôle échographique à 7 ou 10 jours du sac gestationnel, qu'il soit embryonné (arrêt de l'activité cardiaque) ou non. En cas de fausse couche infra-clinique, le diagnostic est confirmé biologiquement et correspond à l'absence d'évolutivité du taux d'HCG plasmatique après avoir éliminé une GEU.

Le traitement médical fait référence au traitement par misoprostol et/ou mifépristone, ayant montré leur efficacité dans la gestion de l'interruption volontaire de grossesse, ainsi qu'à l'attitude expectative.

La plupart des études de la littérature ne font pas de différence de traitement en fonction du stade de la grossesse. Le risque d'échec ne semble pas corrélé à la taille du sac gestationnel ou à celle de l'embryon. Cependant, elles ont souvent exclu les patientes présentant des douleurs pelviennes inacceptables ou des hémorragies pour lesquelles un traitement chirurgical semble préconisé en première intention.

I. PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE NON ÉVOLUTIVE « SILENCIEUSE » : ŒUF CLAIR, ABSENCE D'ACTIVITÉ CARDIAQUE (EMBRYON > 5 MM), ABSENCE D'ÉVOLUTIVITÉ DU SAC GESTATIONNEL SUR 1 SEMAINE

I.1. Peut-on raisonnablement proposer l'expectative ?

Intérêt par rapport au traitement médical :

dans la méta-analyse de Sotiriadis, l'attitude expectative permet un taux de vacuité utérine de l'ordre de 39 %, ce qui est 2,77 fois moins efficace que le traitement médical par misoprostol avec ou sans mifépristone associé [2]. Une seule étude de grand effectif retrouve un taux de vacuité important de l'ordre de 76 % [2, 3]. L'efficacité serait moins importante en cas d'œuf clair [4].

Intérêt par rapport à la chirurgie :

le traitement chirurgical est plus efficace, avec un RR de fausse couche incomplète de 5,37 (CI 2,57-11,22) en cas d'attitude expectative. Cependant, si la différence est significative à 2 semaines, elle ne l'est plus à 6 semaines. Le taux de vacuité utérine est proche de 78 % [2].

Avantages :

l'attitude expectative permet d'éviter la chirurgie dans un grand nombre de cas, puisque 83 % des patientes n'auront aucune chirurgie. Contrairement à ce que l'on aurait pu croire, par comparaison à la chirurgie, le taux d'infections pelviennes est significativement moins important (RR 0,29 ; CI 0,09-0,87). Le nombre de jours d'arrêt de travail et le niveau d'anxiété sont équivalents [5].

Inconvénients :

le risque d'une chirurgie secondaire pour évacuation incomplète ou douleur est plus important qu'en cas de traitement chirurgical de première intention (RR de 4,78 ; CI 1,99-11,48) [5]. De plus, les métrorragies modérées ou sévères sont plus abondantes et plus longues (en moyenne 1,59 jours de plus) qu'en cas de traitement médical ou chirurgical. Cependant, elles sont sans risque puisqu'elles n'engendrent pas d'augmentation de curetage en urgence, ni d'hémorragie ou de transfusion [2, 5]. Si le nombre moyen de jours de douleur est identique, l'intensité des douleurs est plus importante par comparaison à la chirurgie, même si elles restent dans les échelles de douleurs minimales à modérées [5]. Par mesure de précaution, l'accès rapide à un service d'urgence gynécologique doit être possible. La vacuité utérine est le plus souvent obtenue dans un délai de 6 semaines. Cette attente peut être difficile à supporter psychologiquement et il est nécessaire de ne pas tarder à faire le diagnostic de fausse couche incomplète.

Au total,

en cas d'expectative, les chances de succès demeurent incertaines dans un délai acceptable, avec un risque élevé de consultation aux urgences pour métrorragies. D'autres alternatives thérapeutiques doivent lui être préférées.

1.2. Intérêt du misoprostol

Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1, stimulant la contraction des cellules myométriales et favorisant l'expulsion du sac gestationnel et l'ouverture cervicale [6].

Intérêt par rapport à un placebo :

le taux de vacuité utérine à 24 h est meilleur avec le misoprostol en dose unique (de 200 à 800 mg) qu'avec un placebo (RR 4,73). S'il est nécessaire de renouveler la dose de misoprostol à 24 h pour fausse

couche incomplète, le taux de vacuité utérine à 48 h et à 7 jours est encore en faveur du misoprostol (RR 5,74 et RR 2,99) [7, 8]. De plus, le taux de chirurgie secondaire lié à l'absence d'évacuation complète est moins important qu'avec un placebo (RR 0,4) [7, 8].

Intérêt par rapport à la chirurgie :

le misoprostol (800 mg en intravaginal répété à 24 h en cas d'inefficacité) permet une évacuation complète de la fausse couche tout en évitant un curetage dans 53 à 82 % des cas [7]. Il permet d'éviter une chirurgie (diminution significative, RR = 0,42) et ses à-côtés : anesthésie et hospitalisation [7]. Il s'agit donc d'une alternative tout à fait pertinente au traitement chirurgical. Ce d'autant que l'épaisseur de l'endomètre à 14 jours n'est pas significativement différente entre la chirurgie et la prise de misoprostol. L'épaisseur endométriale ne prédit pas des chances de vacuité utérine [9].

Posologie et voie d'administration :

concernant la dose de misoprostol, l'utilisation de fortes doses en prise unique tend à être plus efficace (800 mg *versus* 600 mg *versus* 400 mg) mais cette différence n'est pas significative (RR à 0,85, CI 0,72-1). L'utilisation de fortes doses de misoprostol n'augmente pas le risque d'effets secondaires (fièvre, nausée, diarrhée) [7]. Dans la plupart des études, le misoprostol est répété à 24-48 h en cas d'inefficacité.

Trois voies d'administration permettant une absorption rapide sont possibles : per os, sublinguale et vaginale [10]. En cas d'administration vaginale, l'effet semble plus prolongé [10] et est plus efficace que la voie orale (RR = 0,9 ; CI 0,82-0,99) [7]. Cependant, sur les deux études retenues dans la Cochrane de 2006, cette différence d'efficacité est retrouvée en comparant 400 mg oral à 800 mg vaginal, mais ne l'est plus en comparant 800 mg vaginal et oral. La voie orale occasionne moins de vomissements, alors que l'incidence des diarrhées, de douleurs pelviennes et de fièvre est comparable quelle que soit la voie d'administration [7]. Une étude réalisée pour le traitement des fausses couches tardives après 13 SA montre que l'induction de la fausse couche par voie vaginale est plus rapide que par voie orale, avec une différence moyenne de 4 h 10 [7]. L'utilisation d'une solution saline intravaginale pour humidifier le misoprostol ne modifie pas les chances de succès, ni le taux d'effets secondaires [7].

Le taux de vacuité utérine est équivalent, que la voie d'administration soit orale et sublinguale [7]. Cependant la vitesse d'action est plus rapide avec la voie sublinguale [11], mais fait prendre le risque d'une incidence accrue de diarrhée [7]. L'efficacité serait similaire entre

600 mg de misoprostol par voie orale et 400 mg par voie sublinguale. Avec ces posologies, on ne retrouve pas de différence sur les effets secondaires entre les deux groupes [12].

Avantage du misoprostol :

il est peu cher. La différence de prix avec le curetage immédiat est de 192 euros (CI 33-351). Même si on introduit le risque de chirurgie secondaire, le coût est moins élevé avec le misoprostol [13]. De plus, il permet une prise en charge ambulatoire [7]. Il n'existe pas de contre-indication en dehors de l'hypersensibilité connue au produit [7]. Les effets secondaires sont généralement modérés et transitoires : diarrhées (5 à 39 % des cas), nausées (5-18 % des cas). Les vomissements, céphalées et vertiges sont rares. Il n'y a pas d'augmentation significative des effets secondaires par rapport à l'utilisation d'un placebo (nausée, diarrhée, douleur nécessitant des opiacés, transfusion, fièvre, perforation utérine en cas de curetage) [7], ni d'augmentation des douleurs ou de modification de l'hématocrite par comparaison à la chirurgie [7]. Blohm retrouve une plus forte proportion de douleurs nécessitant des antalgiques [8], cependant dans 74 à 82 % des cas, un antalgique palier 1 (paracétamol) est suffisant [12].

Inconvénients :

en cas d'évacuation incomplète, il nécessite un curetage secondaire (47 % des femmes contre 4 % après une chirurgie de première intention) [14]. Le taux de nausées (RR 21,85) et de diarrhée (RR < 40,85) est plus important qu'en cas de chirurgie première. Le misoprostol peut avoir des effets tératogènes en cas d'échec [15].

Au total,

le misoprostol est une alternative tout à fait acceptable à la chirurgie. L'usage semble être la prise unique de 3 ou 4 comprimés à 200 µg en intravaginal. Un contrôle à 24-48 h est possible afin de renouveler la dose en cas d'absence de métrorragies ou de persistance du sac gestationnel. Si la voie vaginale n'est pas envisageable, il semble que la vitesse d'action est plus rapide par voie sublinguale.

1.3. Intérêt de la mifépristone

La mifépristone est un modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone, ayant une activité antagoniste prédominante. Dans les grossesses arrêtées, le trophoblaste est fonctionnel et l'utilisation d'un

traitement anti-hormonal est séduisante car il pourrait être plus performant que les utérotoniques [1].

Cependant, les résultats de la littérature sont contradictoires [7]. Dans l'étude de Lelaidier, le taux de vacuité à 5 jours est significativement plus important avec 600 mg de mifépristone qu'avec un placebo (RR 9,5 ; CI 2,49-36,19) [16]. Alors que dans l'étude de Nielsen, qui compare 400 mg de mifépristone suivis 48 h plus tard de 400 mg de misoprostol par voie orale à l'expectative, le taux de vacuité utérine à 5 jours est similaire (RR 1,08 ; CI 0,9-1,3) ainsi que le taux de satisfaction des patientes à 14 jours [3].

L'utilisation de la mifépristone ne doit pas dépendre du terme de la fausse couche. En effet, son efficacité associée au misoprostol est équivalente que l'on soit avant ou après 63 jours de gestation (9 semaines de gestation) [17].

Par comparaison à la chirurgie, le taux de vacuité utérine est similaire entre le protocole 200 mg de mifépristone + 800 mg de misoprostol, et le traitement chirurgical. On peut donc penser que l'ajout de mifépristone au misoprostol augmente le taux de vacuité utérine. Cependant, même si le taux d'infection secondaire est plus important en cas de curetage, la plupart des patientes ne choisiraient pas ce traitement médical (70 % *versus* 91 %) en raison du risque de douleurs pelviennes plus important [18].

Le taux de vacuité est équivalent, que l'intervalle entre le misoprostol et la mifépristone soit de 0 h, 6 h, 24 h, 36 h, 48 h. Ceci pourrait donc encourager les cliniciens à réduire l'intervalle entre les deux prises pour améliorer l'observance et l'attente des patientes [19].

Au total,

l'association de la mifépristone au misoprostol semble séduisante. Cependant nous manquons d'études pour valider son indication. Le risque de majoration des algies pelviennes est un frein à son utilisation.

1.4. Le méthotrexate augmente-t-il les chances de succès ?

L'injection de 50 mg/m² de méthotrexate avant la prise de misoprostol n'augmenterait pas les chances d'évacuation complète [7, 20].

II. PRISE EN CHARGE DE LA FAUSSE COUCHE INCOMPLÈTE (SOIT LES RÉTENTIONS OVULAIRES ET TROPHOBLASTIQUES)

Les grossesses non évolutives sans métrorragies sont exclues de ce chapitre.

On ne retrouve pas de différence sur le taux de vacuité utérine entre le misoprostol (80-99 %) et la chirurgie (91-100 % d'efficacité), ni sur le risque d'effets secondaires graves (anémie, transfusion, douleur, infection pelvienne, dommages cervicaux) [1]. Il n'y a pas de différence significative entre le misoprostol et l'expectative, même si le délai d'action semble plus long en cas d'expectative. À une semaine et à 14 jours, le taux de vacuité est de 80-81 % avec le misoprostol alors qu'en cas d'expectative, il est de 52 % à une semaine et de 85 % à 15 jours. Aucune de ces deux méthodes ne présente plus d'effets indésirables (pas plus de taux de chirurgie secondaire, de transfusion, de douleurs pelviennes ou d'infection) [1].

Le traitement médical permet d'éviter la chirurgie première (RR = 0,07) mais expose au risque de chirurgie secondaire non planifiée (RR = 6,32) et à une durée de saignement plus importante (en moyenne 2,12 jours de plus) [1].

Au total,

en dehors du contexte hémorragique ou de douleurs pelviennes insupportables nécessitant une évacuation chirurgicale en urgence, le traitement médical semble être le traitement de choix des fausses couches incomplètes. L'expectative semble ici tout à fait acceptable. Si le misoprostol est utilisé, 600 mg en dose unique sont suffisants car ils permettent d'obtenir le même taux de vacuité utérine qu'avec l'administration répétée de doses, pouvant aller jusqu'à 1 200 mg en dose cumulée, avec une meilleure tolérance digestive. La voie vaginale diminue l'incidence des diarrhées, tout en permettant la même efficacité que la voie orale [5].

III. PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTES

III.1. Décision éclairée

Le traitement médical de la fausse couche du premier trimestre est une alternative tout à fait acceptable à la chirurgie. La patiente joue un rôle clé dans la décision thérapeutique puisqu'elle nécessite son adhésion et une bonne compréhension du suivi ambulatoire et du risque de chirurgie non planifiée. La patiente doit pouvoir recourir facilement à un service d'urgence gynécologique.

III.2. Traitement de la douleur physique

Un antalgique de palier 1 ou 2 est en général suffisant [12]. On recommande la prise en systématique, avant l'installation de la douleur. La prescription initiale peut comporter un arrêt de travail si la patiente le désire.

III.3. Existe-t-il un délai nécessaire avant d'envisager une nouvelle grossesse (que le traitement soit chirurgical ou médical) ?

Ce délai conseillé aux patientes doit prendre en compte l'âge de la patiente. En effet, le taux de fausses couches augmente avec l'âge alors que la fertilité diminue. On retrouve 30 % de taux de fausses couches à 40 ans et 50 % chez les plus de 45 ans. Le délai conceptionnel est plus long après une fausse couche qu'avant ou qu'après un accouchement, et cela est plus marqué chez les obèses et les femmes âgées [21]. De manière générale, l'OMS recommande un délai d'au moins 6 mois entre deux grossesses pour diminuer le risque de morbidité et mortalité, maternelle et infantile [22]. En cas de fausse couche lors de la première grossesse, le risque de récurrence est 1,7 fois plus important qu'en cas d'accouchement au-delà de 26 SA (CI 1,5 à 2,0). De même que le risque de prééclampsie est augmenté (x 3,3), ainsi que le risque de métrorragies gravidiques non spécifiques (x 1,3), de déclenchement, d'extraction fœtale et de révision utérine [23]. Cependant, le risque de fausse couche, de GEU, d'avortement tardif, de césarienne, d'accouchement prématuré et de déclenchement serait moins important chez les patientes concevant de nouveau dans les

6 mois après une fausse couche par comparaison aux femmes ayant conçu entre 6 et 12 mois [24].

Il semble qu'il n'y ait pas d'indication à imposer une contraception après une fausse couche. L'exposition précoce à la grossesse pourrait réduire le risque de morbidité maternelle et infantile.

III.4. Risques sur la fertilité

Que le traitement ait été chirurgical ou médical (misoprostol ou expectative), les taux de grossesses cumulées et d'accouchements sont similaires [5, 25, 26]. La plupart des patientes conçoivent dans les 6 à 8 mois [25, 26].

Cependant, peu d'études dans la littérature s'intéressent au taux de synéchies utérines, d'hystérectomies ou de syndrome d'Asherman (adhérences utérines) [5]. Dans l'étude de Graziosi, il semble que le risque de syndrome d'Asherman soit plus important en cas de traitement chirurgical, sans que celui-ci soit prouvé compte tenu du faible effectif de l'étude et de l'incidence faible de cette pathologie [14].

La stratégie de prise en charge des fausses couches ne semble pas avoir d'impact sur la fertilité ultérieure. Cependant, des données complémentaires sont nécessaires pour conclure sur le risque d'infertilité.

III.5. Soutien psychologique

Si la prise en charge des fausses couches est courante pour le praticien, il est important de ne pas la banaliser, au risque d'être perçu comme un manque d'empathie par les patientes.

Les différentes phases de deuil ont pu être observées, à la différence qu'il s'agit ici d'une double perte. La perte réelle de l'embryon ou du fœtus, et la perte symbolique de la réalisation du désir d'enfant et du statut social de parent [27]. Un sentiment de tristesse liée à la perte est présent pour 40 % des femmes et peut avoir des répercussions sur la vie sociale et familiale [27]. La qualité de vie est la plus altérée le 2^e jour après traitement [28]. Entre 20 à 55 % des femmes présentent des symptômes dépressifs [19, 30], 20 à 40 % des symptômes anxieux, 15 % un état de stress post-traumatique avec des symptômes de reviviscence, d'évitement et d'hypervigilance neurovégétative [27]. Une attention particulière doit être portée aux patientes avec antécédents psychiatriques et notamment dépressifs, qui constituent la population à risque [27]. Dans la grande majorité des cas, ces symptômes psychologiques

s'amendent avec le temps (en moyenne en 4 mois) [31]. Si 55 % des femmes en présentent immédiatement, elles ne sont plus que 25 % à 3 mois, 18 % à 6 mois et 10 % à un an [30].

Peu d'études randomisées ont évalué l'intérêt d'un suivi psychologique spécialisé.

Il est important d'être disponible pour ces patientes afin de leur faire prendre conscience de la perte et leur permettre d'exprimer leurs réactions par une écoute empathique. Le soignant doit les dégager de la culpabilité et les informer sur les causes, la fréquence et les conséquences médicales et psychologiques [27, 29, 32]. La grossesse suivante est souvent empreinte d'anxiété, notamment dans les trois premiers mois [31]. Le soutien psychologique et l'écoute en début de grossesse augmenterait le taux de grossesse évolutive chez les femmes ayant présenté des fausses couches à répétition inexplicables [33].

La douleur du partenaire ne doit pas être négligée : 17 % vont présenter des symptômes dépressifs qui, dans la grande majorité des cas, s'amende dans les trois mois [34]. En outre, les hommes bénéficient d'un soutien familial et social moins important que leur partenaire [31].

III.6. Satisfaction des patientes

Le taux de satisfaction des patientes avec le misoprostol est élevé, que ce soit avec la voie orale (86%), vaginale (79-90%) ou sublinguale (79%) [7]. La perception de la douleur est majorée en cas d'échec du misoprostol. Cependant, que le traitement ait été médical ou chirurgical, un pourcentage équivalent de patientes choisirait le même traitement en cas de récurrence [28]. Le taux de satisfaction des patientes est plus important en cas d'efficacité du misoprostol (76%) qu'en cas de chirurgie (58%) ($p < 0,01$) [28].

CONCLUSION

Il est nécessaire de différencier deux contextes cliniques, les arrêts d'évolution et les fausses couches incomplètes, qui vont conditionner les chances de succès.

Le taux de succès du misoprostol dans les fausses couches incomplètes semble plus important que dans les silencieuses [35]. Les

facteurs prédictifs de succès sont la faible parité, l'existence de métrorragies ou de douleur dans les 24 h précédentes, l'ouverture du col ou l'apparition de métrorragies importantes dans les 48 h qui suivent la première prise [36, 37]. Le risque d'échec du misoprostol ne semble pas corrélé à la taille du sac gestationnel ou à celle de l'embryon [38]. L'utilisation de doses plus importantes de misoprostol pourrait être suggérée en cas de fausse couche silencieuse (800 mg), alors que 600 mg suffisent en cas de fausse couche incomplète. Une seconde dose à 24-72 h est possible en cas d'absence de métrorragie ou de persistance du sac gestationnel. Dans les fausses couches silencieuses, l'ajout de la mifépristone pourrait améliorer les chances de succès mais est soumis à controverse. Si le début de l'expulsion commence dans les heures suivant l'administration du misoprostol, la vacuité utérine ne semble pas obtenue avant 7 à 10 jours [35]. Il semble que ce soit le délai au-delà duquel on peut se poser la question d'une alternative thérapeutique.

En cas de fausse couche incomplète, l'attitude expectative est acceptable. Il faut alors attendre au moins quinze jours à trois semaines pour conclure à l'échec et envisager un traitement chirurgical. Le misoprostol permet un délai d'action plus rapide que l'expectative, avec une efficacité comparable. Il est nécessaire de prévenir les patientes du risque de métrorragies modérées persistantes.

Le traitement médical est une alternative tout à fait acceptable à la chirurgie. Elle ne majore pas le risque de complications à court terme, ni à long terme. L'adhésion de la patiente est primordiale pour en assurer le suivi en ambulatoire. Il est possible que le taux de chirurgie secondaire soit majoré dans la littérature, notamment dans les anciennes études. En effet, il est prouvé que l'expérience du traitement médical fait diminuer le taux d'intervention [39, 40].

Bibliographie

- [1] Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD007223.
- [2] Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005 May;105:1104-13.
- [3] Nielsen S, Hahlin M, Platz-Christensen J. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 Aug;106(8):804-7.
- [4] Luise C, Jermy K, May C, Costello G, Collins WP, Bourne TH. Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. *BMJ* 2002 Apr 13;324(7342):873-5.
- [5] Nanda K, Peloggia A, Grimes D, Lopez L, Nanda G. Expectant care *versus* surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2).
- [6] Senior J, Marshall K, Sangha R, Clayton JK. *In-vitro* characterization of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy. *Br J Pharmacol* 1993 Feb;108(2):501-6.
- [7] Neilson JP, Hickey M, Vasquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3.
- [8] Blohm F, Fridén BE, Milsom I, Platz-Christensen JJ, Nielsen S. A randomised double blind trial comparing misoprostol or placebo in the management of early miscarriage. *BJOG* 2005 Aug;112(8):1090-5.
- [9] Reeves MF, Lohr PA, Harwood BJ, Crenin MD. Ultrasonographic endometrial thickness after medical and surgical management of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 2008 Jan;111(1):106-12.
- [10] Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997 Jul;90(1):88-92.
- [11] Kushwah B, Singh A. Sublingual *versus* oral misoprostol for uterine evacuation following early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Jul;106(1):43-5.
- [12] Diop A, Raghavan S, Rakotovo JP, Comendant R, Blumenthal PD, Winikoff B. Two routes of administration for misoprostol in the treatment of incomplete abortion: a randomized clinical trial. *Contraception* 2009 Jun;79(6):456-62.
- [13] Graziosi GC, van der Steeg JW, Reuwer PH, Drogtop AP, Bruinse HW, Mol BW. Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management. *Hum Reprod* 2005 Apr;20(4):1067-71.
- [14] Graziosi GC, Mol BW, Reuwer PJ, Drogtop A, Bruinse HW. Misoprostol *versus* curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial. *Hum Reprod* 2004 Aug; 19(8):1894-9.
- [15] Fonseca W, Alencar AJ, Mota FS, Coelho HL. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet* 1991 Jul 6;338(8758):56.
- [16] Lelaidier C, Baton-Saint-Mleux C, Fernandez H, Bourget P, Frydman R. Mifepristone (RU 486) induces embryo expulsion in first trimester non-developing pregnancies: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 1993 Mar;8(3):492-5.
- [17] Greenland H, Ogunbiyi I, Bugg G, Tasker M. Medical treatment of miscarriage in a district general hospital is safe and effective up to 12 weeks' gestation. *Curr Med Res Opin* 2003;19(8):699-701.
- [18] Niinimäki M, Jouppila P, Martikainen H, Talvensaari-Mattila A. A randomised study comparing efficacy and satisfaction in medical or surgical treatment of miscarriage. *Fertil Steril* 2006 Aug;86(2):367-72.
- [19] Wedisinghe L, Elsandabese D. Flexible mifepristone and misoprostol administration interval for first-trimester medical termination. *Contraception* 2010 Apr;81(4):269-74.
- [20] Autry A, Jacobson G, Sandhu R, Isbill K. Medical management of non-viable early first trimester pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Oct;67(1):9-13.
- [21] Hassan MA, Killick SR. Is previous aberrant reproductive outcome predictive of subsequently reduced fecundity? *Hum Reprod* 2005 Mar;20(3):657-64.

- [22] World Health Organization. Report of a WHO technical consultation on birth spacing, 2005. www.who.int/making_pregnancy_safer/documents/birth_spacing.pdf
- [23] Bhattacharya S, Townend J, Shetty A, Campbell D, Bhattacharya S. Does miscarriage in an initial pregnancy lead to adverse obstetric and perinatal outcomes in the next continuing pregnancy? *BJOG* 2008 Dec;115(13):1623-9.
- [24] Love ER, Bhattacharya S, Smith NC, Bhattacharya S. Effect of interpregnancy interval on outcomes of pregnancy after miscarriage: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BMJ* 2010 Aug 5;341:c3967.
- [25] Graziosi GC, Bruinse HW, Reuwer PJ, Teteringen O, Mol BW. Fertility outcome after a randomized trial comparing curettage with misoprostol for treatment of early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2005 Jun;20(6):1749-50.
- [26] Tam WH, Tsui MH, Lok IH, Yip SK, Yuen PM, Chung TK. Long-term reproductive outcome subsequent to medical *versus* surgical treatment for miscarriage. *Hum Reprod* 2005 Dec;20(12):3355-9.
- [27] Séjourné N, Callahan S, Chabrol H. Psychological impact of miscarriage: a review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008 Sep;37(5):435-40.
- [28] Graziosi GC, Bruinse HW, Reuwer PJ, van Kessel PH, Westerweel PE, Mol BW. Misoprostol *versus* curettage in women with early pregnancy failure: impact on women's health-related quality of life. A randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2340-7.
- [29] Lok IH, Neugebauer R. Psychological morbidity following miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007 Apr;21(2):229-47.
- [30] Lok IH, Yip AS, Lee DT, Sahota D, Chung TK. A 1-year longitudinal study of psychological morbidity after miscarriage. *Fertil Steril* 2010 Apr;93(6):1966-75.
- [31] Conway K, Russell G. Couples' grief and experience of support in the aftermath of miscarriage. *Br J Med Psychol* 2000 Dec;73:531-45.
- [32] Swanson KM. Effects of caring, measurement, and time on miscarriage impact and women's well-being. *Nurs Res* 1999;(48): 288-298.
- [33] Jauniaux E, Farguharson RG, Christiansen OB, Exalto NJ. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reprod* 2006 Sep;21(9):2216-22.
- [34] Kong GW, Chung TK, Lai BP, Lok IH. Gender comparison of psychological reaction after miscarriage-a 1-year longitudinal study. *BJOG* 2010;117(10):1211-9.
- [35] Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for early pregnancy failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 Dec;18(6):581-6.
- [36] Creinin MD, Huang X, Westhoff C, Barnhart K, Gilles JM, Zhang J; National Institute of Child Health and Human Development Management of Early Pregnancy Failure Trial. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 2006 Apr;107(4):901-7.
- [37] Robledo C, Zhang J, Troendle J, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Huang X, Frederick M. Clinical indicators for success of misoprostol treatment after early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 Oct;99(1):46-51.
- [38] Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM; National Institute of Child Health Human Development (NICHD) Management of Early Pregnancy Failure Trial. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005 Aug 25;353(8):761-9.
- [39] Cabezas E. Medical *versus* surgical abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 Dec; 63(1):S141-6.
- [40] Winikoff B, Ellertson C, Clark S. Analysis of failure in medical abortion. *Contraception* 1996 Dec;54(6):323-7.