



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**RECOMMANDER**  
LES BONNES PRATIQUES

---

ARGUMENTAIRE

# Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse – Mise à jour

Validé par le Collège le 11 mars 2021

---

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode – Recommandations pour la pratique clinique.

## Grade des recommandations

<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse – Mise à jour</b>
<b>Méthode de travail</b>	Recommandations pour la pratique clinique
<b>Objectif(s)</b>	L'objectif de cette mise à jour des recommandations concernant l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse publiées en 2010 est d'étendre la prise en charge de l'IVG par méthode médicamenteuse en ville jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée.
<b>Cibles concernées</b>	Gynécologues-obstétriciens, gynécologues médicaux, médecins généralistes, sages-femmes et tous les professionnels de santé, du secteur public ou privé, susceptibles d'être impliqués dans la réalisation d'une IVG par méthode médicamenteuse.
<b>Demandeur</b>	Ministre des Solidarités et de la Santé
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Muriel Dhénain, chef de projet, service des bonnes pratiques de la HAS (chef de service : Dr Pierre Gabach) Secrétariat : Mme Laetitia Gourbail
<b>Recherche documentaire</b>	De janvier 2008 à septembre 2020 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique) Réalisée par Mme Emmanuelle Blondet, avec l'aide de Mme Juliette Chazareng (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès)
<b>Auteurs</b>	Mise à jour rédigée par Muriel Dhénain, à partir de l'argumentaire publié en 2010 rédigé par M. Emmanuel Nouyrigat, HAS, et le Dr Patrice Dosquet, HAS
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 11 mars 2021
<b>Actualisation</b>	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
<b>Autres formats</b>	Recommandations et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information

5, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mars 2021 – ISBN : 978-2-11-162631-7

# Sommaire

---

<b>Introduction</b>	<b>6</b>
<b>1. Stratégie médicamenteuse</b>	<b>8</b>
1.1. Évaluation de l'efficacité	8
1.1.1. Recherche du traitement optimal et critères d'évaluation	8
1.1.1.1. Traitement recommandé par l'autorisation de mise sur le marché	8
1.1.1.2. Critères d'évaluation de l'efficacité	9
1.1.2. Données d'efficacité sous-tendant l'autorisation de mise sur le marché	10
1.1.2.1. Grossesses jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée (avant 49 jours d'aménorrhée)	10
1.1.2.2. Grossesses entre 7 et 9 semaines d'aménorrhée (de 50 à 63 jours d'aménorrhée)	10
1.1.2.3. Réduction de la dose de mifépristone avant 7 SA	10
1.1.3. Répétition de la dose de misoprostol	12
1.1.4. Autres voies d'administration du misoprostol que la voie orale	13
1.1.4.1. Administration du misoprostol par voie vaginale	13
1.1.4.2. Administration du misoprostol par voie sublinguale	14
1.1.4.3. Administration du misoprostol par voie transmuqueuse orale	15
1.1.5. Mise à jour pour les grossesses jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée	16
1.1.5.1. Données de la littérature	16
1.1.6. Grossesses de 9 à 14 semaines d'aménorrhée	20
1.2. Évaluation de la tolérance	20
1.2.1.1. Troubles gastro-intestinaux	20
1.2.1.2. Métrorragies	20
1.2.1.3. Douleurs abdomino-pelviennes (mise à jour)	21
1.2.1.4. Infections pelviennes	22
1.2.1.5. Tolérance de l'administration du misoprostol par voie vaginale, sublinguale et transmuqueuse orale	23
1.2.1.6. Risque cardiovasculaire (mise à jour)	23
1.3. Acceptabilité de l'IVG médicamenteuse	24
1.4. Conclusions issues du rapport bénéfice/risque/acceptabilité (mise à jour)	24
<b>2. Conditions de prise en charge de l'IVG médicamenteuse</b>	<b>26</b>
2.1. Modalités générales	26
2.1.1. Structures de prise en charge des IVG	26
2.1.2. Accueil, organisation	26
2.1.2.1. Données de la littérature relatives à la téléconsultation (mise à jour)	27
2.1.2.2. Avis du groupe de travail (mise à jour)	28

2.1.3. Consultations médicales préalables à l'IVG	29
2.1.4. Prise de médicament	30
2.1.5. Visite de suivi	30
2.1.5.1. Données de la littérature	30
2.1.5.2. Avis du groupe de travail (mise à jour)	30
2.1.5.3. Texte mis à jour	30
2.2. Prise en charge à domicile de l'IVG médicamenteuse	31
2.2.1. Mise à jour pour les grossesses jusqu'à 9 SA des données sur la prise en charge à domicile de l'IVG médicamenteuse	33
2.2.2. Avis du groupe de travail (mise à jour)	34
2.2.3. Conclusion (mise à jour)	34
<b>3. Avis des parties prenantes</b>	<b>36</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>47</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>103</b>
<b>Participants</b>	<b>110</b>

# Introduction

## Thème des recommandations

Dans une lettre du 22 septembre 2020, le ministre des Solidarités et de la Santé a saisi la HAS afin que soit examinée la révision du protocole de l'IVG médicamenteuse, que ce soit en ville ou en établissement de santé jusqu'à 9 SA en prenant en compte leurs spécificités respectives.

Il est demandé que le protocole aborde également la possibilité d'accès à la téléconsultation y compris pour la prise de médicament.

Par ailleurs, le ministère de la Santé a saisi l'ANSM :

- pour une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour encadrer et sécuriser la prescription, en dehors des AMM, des spécialités pharmaceutiques à base de mifépristone et celles à base de misoprostol ;
- pour donner un avis sur l'autotest urinaire pour le contrôle de l'IVG.

## Historique

Les modifications du résumé des caractéristiques du produit de la Mifégyne® (mifépristone) en juin 2007, notamment en termes de posologie et conditions d'administration (1), ont amené la direction générale de la Santé à demander à la Haute Autorité de santé d'actualiser la partie concernant l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse des recommandations de l'Anaes « Prise en charge de l'IVG jusqu'à 14 semaines » de mars 2001 (2).

## Données épidémiologiques

En 2005, l'interruption médicamenteuse de grossesse représentait 44 % des 206 000 interruptions volontaires de grossesse (IVG), contre 42 % en 2004 et 38 % en 2003, les autres méthodes étant chirurgicales. Seulement 9 % des IVG médicamenteuses avaient été pratiquées dans le cadre de la médecine de ville en 2005 (3), progressant à 16,5 % en 2006 selon la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, soit 15 277 actes réalisés en ville.

En 2007, le nombre d'IVG était évalué à 209 500 en métropole ; 91 % avaient été pratiquées dans un établissement de santé (dont 75 % réalisées dans un établissement public contre 60 % en 1990 ; 5,3 % des établissements (soit 34, dont 30 publics) ont réalisé 23 % des IVG) et 9 % en ville. La moitié environ des IVG (49 %, 104 556) était réalisée par méthode médicamenteuse (44 % ont été réalisées dans des établissements, 46 % dans le public et 38 % dans le privé). Depuis son autorisation en ville en 2004, près d'une IVG par méthode médicamenteuse sur six (18 273 en 2007) a été réalisée en cabinet libéral (dans  $\frac{3}{4}$  des cas par un gynécologue et dans  $\frac{1}{4}$  par un médecin généraliste).

En 2019, le nombre d'IVG était évalué à 232 200 dont 217 500 en métropole ; 26,5 % des IVG (25 % en métropole soit 55 300) ont été pratiquées en cabinet libéral, dans les centres de santé ou les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF). En 2019, 70 % des IVG ont été réalisées de façon médicamenteuse. Les IVG en établissement de santé sont principalement réalisées dans le secteur public (environ 64 % des IVG en 2019) (4).

## Objectifs des recommandations

Si les objectifs des recommandations publiées en 2010 concernant l'IVG médicamenteuse étaient de :

- ➔ définir la stratégie médicamenteuse ;
- ➔ faire le point sur la prise en charge à domicile ;

l'objectif de cette mise à jour est d'étendre la prise en charge de l'IVG par méthode médicamenteuse en ville jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée.

### **Patients concernés**

Ces recommandations concernent les femmes souhaitant une IVG par méthode médicamenteuse.

### **Professionnels concernés**

Ces recommandations sont destinées aux gynécologues obstétriciens, gynécologues médicaux, médecins généralistes, sages-femmes et tous les professionnels de santé, du secteur public ou privé, susceptibles d'être impliqués dans la prise en charge d'une IVG médicamenteuse.

# 1. Stratégie médicamenteuse

## 1.1. Évaluation de l'efficacité

### 1.1.1. Recherche du traitement optimal et critères d'évaluation

#### 1.1.1.1. Traitement recommandé par l'autorisation de mise sur le marché

Les seuls traitements actuellement proposés pour l'IVG médicamenteuse sont l'association mifépristone – prostaglandine, utilisée dans les pays où la mifépristone est commercialisée (pays de la Communauté européenne, Chine et États-Unis notamment), et éventuellement l'association méthotrexate – prostaglandine ou une prostaglandine seule dans les pays où la mifépristone n'est pas commercialisée (5). Parmi ces médicaments, certains ont un intérêt seulement « historique » (mifépristone seule ou méthotrexate seul).

L'efficacité de l'association mifépristone – prostaglandine est en grande partie dépendante de l'âge gestationnel de la grossesse (6), des doses et de la voie d'administration de la prostaglandine. Les « taux de succès » de la méthode, définis dans les études cliniques par l'obtention d'un avortement complet n'ayant pas nécessité de geste chirurgical, même complémentaire, avoisinent les 95 % jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée (SA), soit au maximum de 49 jours d'aménorrhée. En utilisant les mêmes traitements aux mêmes doses, les taux de succès peuvent s'abaisser jusqu'à 80 % d'expulsions complètes lorsque l'âge gestationnel atteint 9 SA (soit au maximum 63 jours d'aménorrhée). En augmentant les posologies, notamment de misoprostol, le pourcentage de succès de l'expulsion fœtale reste égal ou supérieur à 95 %, même au-delà de 9 SA.

De nombreux essais randomisés ou non (7-27) ont été réalisés pour définir les doses optimales de mifépristone, de prostaglandines, les délais optimaux entre la prise de mifépristone et celle des prostaglandines, et la voie optimale d'administration des prostaglandines chez les femmes avant 9 SA. Les résultats de ces essais sont résumés dans les Tableau 2 et Tableau 3.

Ces études ont évalué l'efficacité de différents traitements, comportant des schémas posologiques variés, des voies d'administration différentes, chez des femmes à divers âges gestationnels. Néanmoins, seule l'association de la mifépristone au misoprostol ou au géméprost est admise par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la Mifégyne® (mifépristone) pour des IVG par méthode médicamenteuse jusqu'à 9 SA. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la Mifégyne® distingue deux périodes pour le schéma d'administration de la mifépristone associée à une prostaglandine (1) :

- jusqu'à 7 SA :
  - une prise de 600 mg de mifépristone suivie, 36 à 48 h plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie orale ou bien de 1 mg de géméprost par voie vaginale,
  - une prise de 200 mg de mifépristone suivie, 36 à 48 h plus tard, de 1 mg de géméprost par voie vaginale ;
- jusqu'à 9 SA : une prise de 600 mg ou 200 mg de mifépristone suivie 36 à 48 h plus tard, de 1 mg de géméprost par voie vaginale.

Il est à noter qu'il n'existe pas d'études cliniques comparant directement l'efficacité de la séquence mifépristone – misoprostol à celle de la séquence mifépristone – géméprost aux posologies indiquées dans les RCP de ces médicaments.



Il faut souligner que le géméprost, réservé à l'usage hospitalier, uniquement administré par voie vaginale, est très peu utilisé en France du fait de l'intensité des douleurs qui lui sont attribuées (cf. 2.2) et des difficultés de stockage (congélation).

#### 1.1.1.2. Critères d'évaluation de l'efficacité

Le critère d'évaluation principal dans les études cliniques est le taux de succès, le succès étant défini comme l'obtention d'un avortement complet n'ayant pas nécessité d'intervention chirurgicale pour une des raisons suivantes : grossesse évolutive ; grossesse arrêtée mais incomplètement expulsée ; intervention pratiquée éventuellement à la demande de la femme ; ou de geste endo-utérin à visée hémotatique.

Ainsi, une intervention chirurgicale constitue un échec de la méthode médicamenteuse quelle que soit la justification du geste chirurgical.

Il apparaît que ce critère d'évaluation utilisé dans les études dépend du jugement clinique et de l'expérience du médecin (28). En effet, l'attitude interventionniste amenant le médecin à réaliser une intervention chirurgicale devant une image échographique de rétention de produits de conception est variable suivant son expérience en matière d'IVG médicamenteuse. Les rétentions peuvent s'éliminer spontanément ultérieurement sans nécessiter d'intervention chirurgicale, même si cette élimination spontanée n'est pas systématique. Il existe des difficultés d'interprétation de l'imagerie échographique devant une expulsion incomplète avec un risque d'intervention chirurgicale chez des femmes sans symptômes cliniquement significatifs (29). Par ailleurs, l'échographie et le dosage plasmatique de bêta-hCG ne permettent pas de distinguer précisément les femmes qui requerront par la suite une intervention chirurgicale pour hémorragie (30). Par conséquent, d'une part, le risque d'aspiration inutile est présent et entraîne une surestimation des échecs de la méthode médicamenteuse d'IVG ; d'autre part, le taux de succès est un critère d'évaluation dépendant du moment du contrôle de l'efficacité de la méthode. Cela implique la nécessité d'une formation optimale des médecins dans ce domaine, afin d'éviter les interventions chirurgicales inutiles en cas de grossesses incomplètement expulsées.

En revanche, utiliser le critère « taux de grossesse évolutive » permet une évaluation de l'échec véritable d'un traitement abortif, contrairement à la somme des situations appelant une intervention chirurgicale. Le critère d'évaluation « taux de grossesse évolutive » ne doit pas être négligé, car il traduit une poursuite de la grossesse, qui conduit à une interruption chirurgicale secondaire, autorisée jusqu'à 14 SA.

Il est à noter qu'une étude a comparé la fiabilité de l'échographie et du dosage plasmatique de bêta-hCG pour confirmer l'efficacité (en prenant comme critère d'efficacité l'absence de geste chirurgical) d'un traitement abortif : l'échographie serait moins performante que le dosage plasmatique de bêta-hCG (31).

## 1.1.2. Données d'efficacité sous-tendant l'autorisation de mise sur le marché

### 1.1.2.1. Grossesses jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée (avant 49 jours d'aménorrhée)

Il n'existe pas d'études cliniques comparant l'efficacité de la séquence mifépristone – misoprostol avec la séquence mifépristone – géméprost. Les taux de succès vont de 92 à 98 %, sans différence notable selon que la prostaglandine utilisée est le géméprost ou le misoprostol (cf. Tableau 2). Les taux de grossesse évolutive varient de 0 à 3,6 %, mais sont de l'ordre de 1 % pour les posologies indiquées dans les RCP (8, 10, 15, 17).

### 1.1.2.2. Grossesses entre 7 et 9 semaines d'aménorrhée (de 50 à 63 jours d'aménorrhée)

#### Séquence mifépristone – misoprostol

Entre 7 et 9 SA, les taux de succès, de 77 à 95 %, tendent à être inférieurs lorsque le misoprostol est utilisé à des doses de 400 µg seulement et par voie orale. De même, les taux de grossesse évolutive s'élèvent dans une fourchette de 3 à 9 % avec cette posologie de misoprostol par voie orale (17, 21). En effet, les taux de succès diminuent en fonction de l'avancement de l'âge gestationnel pour les deux associations de mifépristone (200 ou 600 mg) et misoprostol (400 µg), tandis que les taux de grossesse évolutive augmentent (21). Les taux de succès, groupes confondus, sont de 92,2 % et 89,2 % respectivement avant 6 SA (42 jours d'aménorrhée), et entre 6 et 7 SA (de 43 à 49 jours d'aménorrhée). Mais, entre 7 et 8 SA (de 50 à 56 jours d'aménorrhée), le taux de succès est de 86,7 %, et seulement de 80,3 % entre 8 et 9 SA (de 57 à 63 jours d'aménorrhée). Quant aux taux de grossesse évolutive, groupes confondus, ils sont de 1,4 % avant 6 SA et 1,2 % entre 6 et 7 SA, mais ils augmentent jusqu'à 2,7 % entre 7 et 8 SA et 9 % entre 8 et 9 SA. Les traitements sont donc insuffisamment efficaces après 7 SA.

De même, la mifépristone (groupes 200 et 600 mg confondus) associée à 600 µg de misoprostol permet d'obtenir 97,5 % d'avortements complets avant 7 SA, 91,3 % entre 7 et 8 SA, mais seulement 84,4 % entre 8 et 9 SA (20). Une grossesse évolutive est retrouvée uniquement entre 8 et 9 SA, et représente 3,1 % des cas.

#### Séquence mifépristone – géméprost

Alors que les séquences avec le misoprostol par voie orale sont insuffisamment efficaces après 7 SA, la dose de 1 mg de géméprost administrée par voie vaginale permet d'atteindre des taux de succès compris entre 92 et 94 %, que ce soit en association à 200 ou 600 mg de mifépristone (9, 15, 22, 23). D'autre part, les taux de grossesse évolutive sont de 0,5 % et 0,3 % avant 8 SA (9), et de 1,3 et 1,6 % chez les femmes d'âge gestationnel compris entre 8 et 9 SA, respectivement pour les doses de 200 et 600 mg de mifépristone (23).

### 1.1.2.3. Réduction de la dose de mifépristone avant 7 SA

Un certain nombre d'études ont évalué l'efficacité de la mifépristone à une dose réduite à 200 mg (cf. études avec commentaires dans le Tableau 2). Après analyse de ces études, plusieurs institutions, dont l'OMS (32), et sociétés savantes ont recommandé la dose de 200 mg de mifépristone suivie d'une prostaglandine dans les IVG précoces du premier trimestre (2, 33-36), du fait d'une efficacité (critère « taux d'avortement complet »), d'une tolérance comparable à la dose de 600 mg et d'un coût du médicament trois fois moindre. Les taux de succès obtenus avant 7 SA sont comparables pour les doses

de 200 mg et 600 mg de mifépristone (associée à 400 µg de misoprostol par voie orale), respectivement de l'ordre de 91 % et 93 %. Néanmoins, s'appuyant sur une méta-analyse en non-infériorité (37) l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a conclu, lors d'une réévaluation menée en 2007, qu'une posologie de 200 mg de mifépristone (associée à 400 µg de misoprostol) ne pouvait pas être considérée comme non inférieure à 600 mg sur le critère de poursuite de la grossesse. Du fait de ce risque, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments n'a pas autorisé l'utilisation d'une dose de 200 mg de mifépristone en association au misoprostol avant 7 SA dans l'AMM de la Mifégyne® (1).

Il est possible de considérer les données d'études évaluant la séquence mifépristone 200 mg – misoprostol 400 µg par voie orale de façon non comparative, ou par comparaison à la séquence mifépristone 200 mg – misoprostol par voie vaginale. Ainsi, les taux de succès obtenus étaient respectivement de 91,5 % (n = 324) (26) et de 89 % (n = 143) (24) avant 7 SA. Les taux de grossesse évolutive étaient de 3,6 % (26) et de 0,8 % (24). De même, il est possible de considérer les données des études évaluant la séquence mifépristone 600 mg – misoprostol 400 µg par voie orale de façon non comparative. Dans ce cas, les taux de succès obtenus étaient respectivement de 96,9 % (n = 488) (10) et de 92,1 % (17) avant 7 SA. Les taux de grossesse évolutive étaient de 0,8 % (10) et de 1 % (17).

Parmi les études contrôlées randomisées, quatre essais comparant les doses de 200 et 600 mg de mifépristone, associées à 1 mg de géméprost (9, 23) ou bien 400 µg ou 600 µg de misoprostol per os (20, 21), ont fait l'objet d'une méta-analyse qui a permis de conclure que la dose de 200 mg de mifépristone était une dose aussi efficace que la dose de 600 mg (RR = 1,07 ; IC 95 % : 0,87 à 1,32) sur le taux de succès (38).

Ces données ont été reprises dans une méta-analyse de non-infériorité au cours de la révision du RCP de la Mifégyne® en 2007 (1, 37) . Il a été conclu à la non-infériorité de la dose de 200 mg sur le taux de succès de l'IVG. En effet, la différence de 0,4 % en faveur de la dose de 200 mg (IC 95 % : -1,4 à 2,3), quel que soit l'âge gestationnel jusqu'à 9 SA, était non significative du fait de la supériorité de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (-1,4 %) par rapport à la borne de non-infériorité de -4 %, cette dernière valeur étant jugée comme cliniquement négligeable (1). Avant 7 SA, la différence de -0,5 % en faveur de la dose de 200 mg (IC 95 % : -3 à 1,9) était également non significative. Les taux de succès étaient donc comparables pour des doses de 200 mg et 600 mg de mifépristone (1).

En revanche, il n'en est pas de même pour les taux de grossesse évolutive. En effet, la même méta-analyse a montré un taux de grossesse évolutive supérieur de 0,4 % (IC 95 % : -0,3 à 1) avec 200 mg de mifépristone, quel que soit l'âge gestationnel jusqu'à 9 SA (1, 37). Ceci a été confirmé par des méta-analyses faites selon l'âge gestationnel, avant ou après 7 SA, avec respectivement des différences de 0,6 % (IC 95 % : -0,2 % à 1,3 %) et 0,2 % (IC 95 % : -1 % à 1,3 %). La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % dépasse dans tous les cas la limite de 0,5 % jugée comme étant la différence cliniquement négligeable. En conséquence, il n'a pas pu être considéré qu'une dose de 200 mg de mifépristone était non inférieure sur le taux de grossesse évolutive à une dose de 600 mg de mifépristone en association à 400 µg de misoprostol (1).

Ces méta-analyses regroupent deux études portant sur l'association mifépristone – misoprostol et deux études portant sur l'association mifépristone – géméprost, avec des posologies différentes. Si l'on observe plus précisément les résultats de l'étude dans laquelle une dose de 400 µg de misoprostol est utilisée (posologie du RCP du Gymiso®) (21), on retrouve des taux de succès comparables entre les doses associées de 200 et 600 mg de mifépristone : 89,3 % et 88,1 % respectivement (RR = 0,9 ; IC 95 % : 0,7 à 1,2), quel que soit l'âge gestationnel jusqu'à 9 SA. Les taux de grossesse évolutive sont respectivement de 2,8 % (IC 95 % : 1,8 à 4,2) et de 1,9 % (IC 95 % : 1,1 à 3,1) pour les doses de 200 et 600 mg de mifépristone, quel que soit l'âge gestationnel jusqu'à 9 SA. Au cours de la

réévaluation menée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, l'observation des données avant 7 SA a permis de trouver des taux de succès de 90,6 % et 90,7 %, et des taux de grossesse évolutive de 1,8 % et 0,8 % respectivement avec les doses de 200 et 600 mg de mifépristone. Cette différence de 1 % sur les taux de grossesse évolutive a un intervalle de confiance à 95 % allant de -0,5 à 2,6 %. La limite supérieure (2,6 %) dépasse encore la valeur de 0,5 % jugée comme étant la différence cliniquement négligeable.

Théoriquement, ces grossesses évolutives pourraient être interrompues par une intervention chirurgicale. Ceci est usuel dans les études cliniques où les femmes perdues de vue sont peu nombreuses, et la grossesse évolutive est alors détectée lors d'une consultation de contrôle. Néanmoins, dans la réalité, il existe un nombre non négligeable de femmes qui ne se présentent pas à la consultation de contrôle : 7 % dans une étude en médecine de ville (39), de 18 % à 30 % dans le cadre d'un réseau ville-hôpital (40, 41). Après relance, respectivement 1 % des femmes en ville et de 9 % à 22 % en réseau ville-hôpital ont finalement été considérées comme perdues de vue (39-41). Ces proportions pourraient être plus élevées dans la pratique des centres d'orthogénie.

Sous l'hypothèse haute d'un taux de pertues de vue de 22 %, environ 530 grossesses persisteraient à cette étape parmi les 2 400 grossesses persistantes possibles avec la dose de 200 mg de mifépristone dans l'hypothèse d'une différence de taux de grossesse évolutive de 2,6 % (et 200 grossesses dans l'hypothèse d'une différence de 1 %). Ce chiffre doit être modulé selon la capacité des femmes à reconnaître l'expulsion du sac gestationnel. Ainsi, une étude diagnostique américaine indique que, parmi les femmes en situation d'échec de la méthode médicamenteuse (traitées par 200 mg de mifépristone, suivi de 800 µg de misoprostol par voie vaginale 6 – 8 h ou bien 23 – 25 h plus tard), 69 % pensent à tort avoir expulsé leur sac gestationnel (42). Par conséquent, en tenant compte à chaque étape de l'hypothèse la plus défavorable, il ne peut pas être exclu que l'utilisation de la dose de 200 mg de mifépristone au lieu de 600 mg induise une augmentation annuelle pouvant aller jusqu'à 360 cas supplémentaires de grossesses évolutives après le délai légal (14 SA) de l'IVG (seulement 150 cas supplémentaires environ dans l'hypothèse d'une différence de taux de grossesse évolutive de 1 % avec 200 mg de mifépristone).

### 1.1.3. Répétition de la dose de misoprostol

Trois études françaises non comparatives ont évalué une administration légèrement différente et pragmatique du misoprostol (10, 14, 19) : après une prise de 600 mg de mifépristone, une première administration de 400 µg de misoprostol par voie orale était suivie d'une seconde de 200 µg ou 400 µg 3 à 4 heures plus tard selon les études, uniquement chez les femmes qui n'avaient pas évacué de produits ovulaires pendant cette période. Les taux de succès avec cette séquence étaient avant 7 SA de 95,5 %, de 98,7 % avec une dose supplémentaire de 200 µg (10, 14) et de 99,2 % avec une dose supplémentaire de 400 µg (19), et de 93,4 % entre 7 et 8 SA, et 86,8 % entre 8 et 9 SA avec une dose supplémentaire de 200 µg (14).

Une étude clinique randomisée en double aveugle (43) n'a pas montré de différence significative sur le taux de succès entre les femmes avant 8 SA traitées par 200 mg de mifépristone suivi d'une prise de 400 µg de misoprostol per os (n = 147), et les femmes qui ont pris une seconde dose de misoprostol 3 h plus tard (n = 150). En revanche, le taux de grossesse évolutive a diminué significativement de 6,8 à 0,7 % (43).

Cependant, une méta-analyse n'a montré de différence significative après répétition de la dose de misoprostol ni sur le taux de succès, ni sur le taux de grossesse évolutive, avant 9 SA (6).

Une revue systématique portant sur les études évaluant la répétition des doses de misoprostol après la prise de mifépristone a conclu qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité par rapport à une seule administration de misoprostol, sur le taux de succès (44).

Une étude randomisée en double aveugle a montré en particulier qu'il n'y avait pas de différence significative sur les taux de grossesse évolutive entre un groupe sans répétition de dose de misoprostol (n = 741 ; 0,3 %) et un groupe prenant 400 µg de misoprostol per os deux fois par jour pendant une semaine (n = 738 ; 0,1 %), après prise de 200 mg de mifépristone et administration vaginale de 800 µg de misoprostol (RR = 2 ; IC 95 % : 0,2 à 22,1) (25).

#### 1.1.4. Autres voies d'administration du misoprostol que la voie orale

Des études comparent les diverses voies d'administration possibles du misoprostol autres que la voie orale (voie autorisée par l'AMM avant 7 SA pour une posologie de 400 µg de misoprostol) : voie vaginale, voie transmuqueuse orale (*encore appelée buccale ou jugale*)<sup>1</sup> et voie sublinguale (ces trois voies d'administration ne sont pas autorisées par l'AMM).

##### 1.1.4.1. Administration du misoprostol par voie vaginale

Lorsque le misoprostol était utilisé à la dose de 800 µg par voie vaginale, les taux de succès étaient élevés dans les études, quel que soit l'âge gestationnel, de 93,5 % à 98,7 % avant 9 SA avec un taux de grossesse persistante de moins de 1 %, lorsque le misoprostol est utilisé après 200 mg de mifépristone ; l'administration par voie vaginale apparaît plus efficace que par voie orale (cf. Tableau 2).

Une méta-analyse (38) sur deux études (avec 200 ou 600 mg de mifépristone) a mis en évidence une efficacité supérieure de la dose de 800 µg de misoprostol par voie vaginale par rapport à la voie orale, sur le taux de succès jusqu'à 9 SA (RR = 4,41 ; IC 95 % : 2,32 à 8,38). Ces données sont confirmées par l'actualisation de cette méta-analyse en 2011 (45): la voie orale expose à un risque d'échec d'avortement complet supérieur à la voie vaginale (RR = 3,05 ; IC 95 % : 1,98 à 4,70). Les nausées et les diarrhées surviennent plus fréquemment avec la voie orale (RR = 1,13 et IC 95 % de 1,02 à 1,25 pour les nausées et RR = 1,80 et IC 95 % de 1,49 à 2,18 pour les diarrhées). En particulier, une étude randomisée, reprise par cette méta-analyse, a montré un taux de grossesse évolutive de 6,9 % dans le groupe 800 µg de misoprostol par voie orale contre 0,8 % pour la voie vaginale chez des femmes avant 9 SA ayant pris 600 mg de mifépristone (p < 0,01) (46) ; le taux de succès était de 94,7 % pour la voie vaginale contre 86,9 % pour la voie orale.

Une étude randomisée n'a mis en évidence aucune différence significative en faveur de l'utilisation de la voie vaginale pour le misoprostol, mais cette étude autorisait la répétition de prise de misoprostol en cas de non-expulsion (19). Par ailleurs, 63,3 % des femmes traitées per os préféraient cette voie tandis que 0,8 % préféraient la voie vaginale. Parmi celles recevant le traitement par voie vaginale, 37,6 % préféraient la voie orale et 28,3 % préféraient la voie vaginale (p = 0,001) (19). Cette préférence pour la voie orale a été confirmée par d'autres études (24, 27, 47).

À partir d'un nombre limité d'études, la voie intravaginale apparaît donc plus efficace que la voie orale. Cependant, des complications infectieuses fatales ont été rapportées après absorption de 200 mg de mifépristone suivie de l'administration vaginale (hors AMM) de comprimés de misoprostol (cf. 1.2.1.5). Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale même si le lien de causalité entre ces infections et la voie d'administration n'est pas totalement établi.

<sup>1</sup> Les comprimés sont mis en place entre la joue et la gencive et les femmes doivent avaler les fragments résiduels au bout de 30 minutes.

#### 1.1.4.2. Administration du misoprostol par voie sublinguale

L'utilisation du misoprostol par voie sublinguale après 200 mg de mifépristone a fait l'objet de plusieurs études cliniques (cf. Tableau 3 et Tableau 4), notamment récentes (cf. Tableau 3), chez des femmes d'âge gestationnel allant jusqu'à 9 SA, voire 13 SA (48).

Dans les trois études les plus anciennes (cf. tableau 3), la voie sublinguale était comparée à la voie vaginale ; la posologie de misoprostol était à chaque fois différente selon l'étude : 600 µg, 800 µg ou 1 000 µg au total pour les femmes d'âge gestationnel inférieur à 9 SA. Jusqu'à 9 SA (49, 50), aucune grossesse évolutive n'a été constatée avec le misoprostol administré en sublingual, ce qui n'a pas été toujours le cas pour la voie vaginale. Ces deux études montraient que, associé à la mifépristone (200 mg), le misoprostol administré par voie sublinguale a une efficacité élevée, comparable à la voie vaginale. La méta-analyse de 2011 (45) sur ces deux études confirme ces données sans apporter d'informations complémentaires.

Un essai randomisé de non-infériorité publié en 2010, multicentrique, portant sur 3 005 femmes, a été réalisé sous l'égide de l'OMS (51) comparant également la voie sublinguale à la voie vaginale, ainsi que la dose de misoprostol (400 µg versus 800 µg), après 200 mg de mifépristone, jusqu'à 9 SA (cf. Tableau 3). Les deux voies d'administration ne présentaient pas de différence en termes d'avortement complet (92 % par voie sublinguale versus 92,7 % par voie vaginale), d'échec d'avortement complet (7,3 % pour la voie sublinguale et 8 % pour la voie vaginale ; différence de risque entre la voie sublinguale et la voie vaginale = -0,7 % (IC 95 % : [-2,6 à 1,2 %], p = 0,47)), et de grossesse évolutive (1,2 % pour la voie sublinguale et 1,7 % pour la voie vaginale ; p = 0,21). La différence se creusait en faveur d'une plus grande efficacité de la voie sublinguale entre 8 et 9 SA, sans être significative cependant (différence de risque entre la voie sublinguale et la voie vaginale = -3,7 % (IC 95 % : [-9,1 à 1,7 %])). La dose de 400 µg apparaissait significativement moins efficace que la dose de 800 µg en termes d'avortement complet (90,5 % avec 400 µg versus 94,2 % avec 800 µg, p < 0,01), d'échec d'avortement complet (9,5 % avec 400 µg et 5,8 % avec 800 µg ; différence de risque entre 400 µg et 800 µg = 3,7 % (IC 95 % : [1,8 à 5,6 %], p < 0,01)), et de grossesse évolutive (2,1 % avec 400 µg et 0,8 % avec 800 µg ; p < 0,01). Ce résultat avec 800 µg est cohérent avec les études plus anciennes concernant l'administration vaginale. L'efficacité de la dose de 400 µg diminuait avec l'âge gestationnel (différence de risque d'avortement incomplet significative entre 8 et 9 SA : 5,7 (IC 95 % : [0,4 à 11 %])). Le taux de grossesse évolutive était globalement de 1,9 % avec la voie sublinguale et 2,4 % avec la voie vaginale ; il atteignait 3,5 % et 5,8 % en cas d'administration respectivement sublinguale et vaginale entre 8 et 9 SA. La voie intravaginale s'accompagnait de moins d'effets secondaires, significativement moins de nausées, de vomissements, de diarrhées, de fièvre, de frissons et de douleurs ; 53 % des femmes préféraient la voie sublinguale et 47 % la voie vaginale. Cette étude est donc en faveur d'une efficacité équivalente des voies sublinguale et vaginale du misoprostol, employé après 200 mg de mifépristone, quel que soit l'âge gestationnel, en termes de succès et de nombre de grossesses évolutives, mais au prix d'effets secondaires plus nombreux avec la voie sublinguale. La dose de 800 µg de misoprostol, en particulier en termes de grossesse évolutive, est plus efficace que 400 µg, dont l'efficacité diminue nettement avec l'âge gestationnel. L'usage de 400 µg devrait conduire à une surveillance accrue des femmes qui recevraient cette dose (renforcer l'information sur la nécessité de la visite de contrôle).

À partir d'un nombre limité d'études et en particulier l'étude récente de l'OMS ci-dessus, la voie sublinguale et la voie vaginale d'administration du misoprostol, après prise de 200 mg de mifépristone, paraissent d'efficacité proche, quel que soit le terme de la grossesse, avec cependant des effets secondaires plus nombreux avec la voie sublinguale. Il faut toutefois tenir compte de la posologie utilisée du misoprostol. En cas d'utilisation de 400 µg de misoprostol, le taux de grossesse évolutive

augmente avec la durée de la grossesse (le taux observé entre 8 et 9 SA dans l'étude ci-dessus est nettement supérieur à celui observé en cas d'utilisation de 1 mg de géméprost (23) que l'AMM recommande).

Trois autres études récentes, ayant des effectifs limités, comparaient la voie sublinguale et la voie orale avec 400 µg de misoprostol, après 200 mg de mifépristone, à 8 ou 9 SA (52) (cf. Tableau 3). Dans les deux études randomisées (52, 53), la voie sublinguale apparaissait plus efficace en termes de taux de succès et de grossesse évolutive. Ce résultat est significatif dans l'étude randomisée de Raghavan sur l'ensemble de l'étude (succès dans 98,7 % des cas avec la voie sublinguale versus 94 % avec la voie orale,  $p = 0,006$ ) et avant 7 SA (succès : 98,6 % avec la voie sublinguale versus 94,9 % avec la voie orale,  $p = 0,03$  ; grossesse évolutive 1,4 % avec la voie sublinguale versus 5 % avec la voie orale,  $p = 0,03$ ) ; la voie sublinguale paraît plus efficace, mais non significativement, entre 7 et 9 SA, mais l'effectif est très petit (6 femmes seulement) et il n'est pas possible de conclure dans cette période. Dans l'étude randomisée de Dahiya (53) la voie sublinguale paraissait plus efficace que la voie orale, mais non significativement, sur le taux de succès (95,5 % versus 87,5 %) et le taux de grossesse évolutive (0 % versus 2 %). Dans cette étude, on ne disposait pas d'information selon la durée de la grossesse et son effectif était restreint. L'étude d'Akin, non randomisée, montrait des résultats opposés. Les effets secondaires étaient plus importants avec la voie sublinguale dans deux études (Raghavan et Akin), en contradiction avec les données de la troisième (Dahiya). Dans l'étude randomisée de Raghavan, il y avait significativement plus de fièvre et de frissons avec la voie sublinguale ; dans celle de Dahiya, plus de nausées et vomissements avec la voie orale. La préférence des femmes allait à la voie orale. La méta-analyse de 2011 (45) retient l'étude de Raghavan et confirme ces données sans apporter d'informations complémentaires.

Les données disponibles, peu nombreuses et contradictoires, issues de trois études ayant d'importantes limites en termes de méthode et de résultats disponibles, orientent vers une efficacité possiblement supérieure de la voie d'administration sublinguale du misoprostol par rapport à son administration orale. D'autres études sont souhaitables pour confirmer cette orientation.

Par ailleurs, deux autres études ont évalué l'efficacité de la répétition de doses de misoprostol par voie sublinguale, sans prise préalable de mifépristone (54, 55). La première, une étude pilote chez 50 femmes jusqu'à 12 SA traitées par au maximum 5 doses de 600 µg de misoprostol toutes les 3 h, a conduit à un total de 4 % de grossesses évolutives, et 3,7 % entre 7 et 9 SA (54). La deuxième était une étude randomisée en double aveugle comparant l'efficacité de 3 doses de 800 µg de misoprostol administrées par voie sublinguale ou vaginale, toutes les 3 h ou toutes les 12 h, chez 2 046 femmes jusqu'à 9 SA (55). Les taux de grossesse évolutive obtenus étaient de 5,7 et 9,2 % pour la voie sublinguale, et 3,9 et 4,9 % pour la voie vaginale, respectivement aux rythmes de 3 h et 12 h. Ces taux élevés de grossesse évolutive dans les deux études montrent que le misoprostol ne doit pas être utilisé seul.

#### 1.1.4.3. Administration du misoprostol par voie transmuqueuse orale

L'administration du misoprostol par voie transmuqueuse orale est également étudiée.

Une étude randomisée, en ouvert, a été menée chez 429 femmes avant 8 SA traitées par 200 mg de mifépristone, suivi 1 à 2 jours plus tard par 800 µg de misoprostol administré par voie transmuqueuse orale ou vaginale (56). Les taux de succès et de grossesse évolutive étaient comparables, respectivement de 94,9 % et 0,9 % pour la voie transmuqueuse orale, et de 93,4 % et 2 % pour la voie vaginale. Les taux de satisfaction n'étaient pas statistiquement différents pour la voie transmuqueuse orale (92 %) et pour la voie vaginale (94,8 %). La méta-analyse de 2011 (45) reprend cette étude et confirme ces données sans apporter d'informations complémentaires.

Deux études plus récentes (32) (cf. Tableau 3) ont comparé la voie transmuqueuse orale et la voie orale, dont une étude randomisée (32), utilisant chaque fois la posologie de 800 µg de misoprostol. La voie transmuqueuse orale apparaissait globalement plus efficace en termes de taux de succès et de grossesse évolutive que la voie orale. Ce résultat est significatif dans l'étude randomisée de Winikoff, de manière globale et entre 8 et 9 SA : globalement, taux de succès 96,1 % par voie transmuqueuse orale versus 91 % par voie orale ( $p = 0,03$ ) et taux de grossesse évolutive 1 % versus 3,5 % ( $p = 0,012$ ), et, entre 8 et 9 SA, taux de succès 94,8 % par voie transmuqueuse orale versus 85,1 % par voie orale ( $p = 0,015$ ) et taux de grossesse évolutive 1,7 % versus 7,9 % ( $p = 0,029$ ). Dans cette étude, les effets secondaires étaient plus importants avec la voie transmuqueuse orale, avec significativement plus de douleur, de fièvre et de frissons ; la voie transmuqueuse orale s'accompagnait de dysgueusie. L'acceptation était meilleure avec la voie orale et la préférence des femmes allait à la voie orale. La méta-analyse de 2011 (45) reprend cette étude et confirme ces données sans apporter d'informations complémentaires.

### 1.1.5. Mise à jour pour les grossesses jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée

#### 1.1.5.1. Données de la littérature

##### Essais cliniques

###### *Administration du misoprostol par voie transmuqueuse orale*

Trois études ont été identifiées (57-59) (cf. Tableau 5).

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a été menée chez 1 115 femmes jusqu'à 9 SA traitées par mifépristone 200 mg, suivi 36 h à 48 h après de misoprostol par voie transmuqueuse orale à la dose de 400 µg ou 800 µg (57). Le taux de succès était similaire dans les deux groupes, 96,4 %, et les taux de grossesse évolutive étaient comparables, 1,4 % pour la dose de 400 µg et 0,9 % pour la dose de 800 µg. Les taux de satisfaction n'étaient pas différents, 95,6 % pour la dose de 400 µg et 96,2 % pour la dose de 800 µg. Les effets secondaires de type vomissements et fièvre/frissons étaient significativement plus fréquents pour la dose de 800 µg.

Une étude randomisée en ouvert a comparé chez 539 femmes jusqu'à 9 SA la voie transmuqueuse orale et la voie sublinguale en utilisant misoprostol 400 µg 24 h après la prise de mifépristone 200 mg (58). Les taux de succès et de grossesse évolutive étaient similaires dans les deux groupes (buccal 97,1 %, sublingual 97,4 % ; 1,5 % dans les deux groupes). Les taux de satisfaction ainsi que les effets secondaires n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a comparé chez 90 femmes jusqu'à 9 SA la voie transmuqueuse orale et la voie sublinguale en utilisant 800 µg de misoprostol 48 h après la prise de mifépristone 200 mg (59). Il n'y avait pas de différence significative sur la proportion de femmes ayant de la fièvre dans les 4 h suivant la prise de misoprostol (critère de jugement principal). Les résultats suggèrent que la voie sublinguale tend à être associée à davantage d'effets indésirables que la voie transmuqueuse orale (différence significative uniquement sur les frissons).

**En conclusion**, les résultats de ces trois études randomisées, chez des femmes jusqu'à 9 SA ayant reçu du misoprostol après la prise de mifépristone 200 mg, n'ont pas permis de conclure :

- sur l'effet de misoprostol par voie transmuqueuse orale à la dose de 400 µg par rapport à la dose de 800 µg sur le taux de succès, de grossesse évolutive et sur la satisfaction des femmes (57). Cependant, les effets secondaires de type vomissements et fièvre/frissons étaient significativement plus fréquents pour la dose de 800 µg ;



- sur l'effet de misoprostol 400 µg par voie transmuqueuse orale comparé à la voie sublinguale sur les taux de succès, de grossesse évolutive, et sur la satisfaction des femmes (58) ;
- sur l'effet de misoprostol 800 µg par voie transmuqueuse orale comparé à la voie sublinguale sur la proportion de femmes ayant de la fièvre dans les 4 h suivant la prise de misoprostol (59). Cependant, la voie sublinguale tendait à être associée à davantage d'effets indésirables que la voie transmuqueuse orale (différence significative uniquement sur les frissons).

#### *Délai entre l'administration de mifépristone et l'administration de misoprostol*

Trois études ont comparé une administration de misoprostol avec un délai < 8 h après la mifépristone à une administration avec un délai de 36 h à 48 h (60-62) (cf. Tableau 6).

Les résultats de deux études randomisées suggèrent que :

- le misoprostol administré avec un délai de 6 h après la mifépristone est significativement moins efficace qu'après un délai de 36 h à 48 h (taux de succès : 96 % contre 89 % ; RR 0,92 IC 95 % 0,84-0,98), les douleurs abdominales sont significativement moins acceptables (RR 0,90, IC95 % 0,81-0,99) et les frissons sont significativement plus fréquents chez des femmes jusqu'à 9 SA ayant reçu misoprostol 800 µg par voie vaginale après mifépristone 200 mg (60) ;
- le misoprostol administré avec un délai de 2 h comparé à un délai de 48 h après la mifépristone a tendance à s'accompagner d'un taux de succès plus faible (76 % contre 90 %) et d'un taux de grossesse évolutive plus élevé (8 % contre 0 %), chez des femmes jusqu'à 8 SA ayant reçu misoprostol 400 µg par voie orale après mifépristone 600 mg (61).

Une étude randomisée en ouvert a comparé misoprostol 400 µg par voie vaginale administré simultanément ou 48 h après 200 mg de mifépristone chez 200 femmes jusqu'à 9 SA (62). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ni sur le taux de succès (administration simultanée : 96 %, après un délai de 48 h : 95 %) ni sur les effets secondaires.

Une étude randomisée en ouvert a comparé misoprostol 800 µg par voie vaginale administré simultanément ou 24 h après 200 mg de mifépristone chez 1 100 femmes jusqu'à 9 SA (63). Les résultats suggèrent que le misoprostol administré simultanément avec la mifépristone est non inférieur en termes de taux de succès au misoprostol administré après un délai de 24 h ( $p = 0,003$ ). Les effets secondaires étaient plus importants lors de l'administration simultanée avec significativement plus de nausées, de diarrhée, de fièvre et de frissons. Quatre femmes du groupe administration de misoprostol différée à 24 h, ayant une aménorrhée de 50 jours ou plus, ont reçu une transfusion sanguine. Cinq femmes de chaque groupe ont eu une infection pelvienne aiguë.

Une étude randomisée a comparé misoprostol 400 µg par voie vaginale administré 24 h ou 48 h après mifépristone 200 mg par voie orale chez 200 femmes de moins de 9 SA (64). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ni sur le taux de succès (administration à 24 h : 94 % contre 95 % après un délai de 48 h) ni sur les effets secondaires. Les résultats ne permettent pas de conclure.

### **Méta-analyses**

Une revue systématique publiée en 2020 a évalué l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité de différents schémas de traitement par mifépristone 200 mg suivi de misoprostol, pour une interruption médicamenteuse de grossesse chez des femmes jusqu'à 63 jours d'aménorrhée (65). Compte tenu de la diversité des doses, des voies et des délais d'administration, peu d'essais ont été poolés. Les critères de jugement principaux étaient le taux d'avortement complet et le taux de grossesse évolutive. Les critères secondaires étaient : la tolérance (EIG : hospitalisation, transfusion, intervention chirurgicale, décès), le délai d'expulsion, les effets secondaires (saignement, douleur, vomissement), la satisfaction des femmes.

➔ Dose de misoprostol. Six essais randomisés ont comparé misoprostol 800 µg et 400 µg, administré par la même voie.

- Voie transmuqueuse orale. Le misoprostol 400 µg était associé à un taux de grossesse évolutive significativement plus faible (RR 0,16 IC 95 % 0,08–0,31) et à un taux de succès significativement plus élevé (RR 1,23 IC 95 % 1,16-1,30) que le misoprostol 800 µg (niveau de preuve modéré) (57). L'étude de Chong *et al.* suggérait des différences non significatives sur ces critères entre ces deux doses de misoprostol (57).
- Voie orale. Le misoprostol 800 µg était associé à un taux de grossesse évolutive significativement plus faible que le misoprostol 400 µg (RR 0,10 IC 95 % 0,01-0,80) (niveau de preuve faible) (43). D'autres études ont trouvé un taux de succès de l'IVG comparable entre misoprostol 800 µg en une prise, et deux prises de misoprostol 400 µg (RR 0,94 IC 95 % 0,89-0,99) (niveau de preuve modéré) (24, 66).
- Voie sublinguale. Le misoprostol 800 µg était associé à un taux de grossesse évolutive significativement plus faible que le misoprostol 400 µg (RR 3,44 IC 95 % 1,14-10,40) (niveau de preuve modéré) (51).

Les auteurs ont conclu que la dose de 800 µg de misoprostol était plus efficace que la dose de 400 µg.

- Délai entre la prise de mifépristone et celle de misoprostol. Huit essais randomisés ont été inclus dans les méta-analyses :
  - misoprostol 800 µg voie vaginale, < 8 h/24-48 h (60, 63) ;
  - misoprostol 400-800 µg voie vaginale, 24 h/48 h (64, 67, 68) ;
  - misoprostol 400 µg voie vaginale, simultanée/24 h (62, 69) ;
  - misoprostol 400 µg voie orale, < 8 h/48 h (61).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le taux de grossesse évolutive ou sur le taux de succès<sup>2</sup>. Les auteurs ont conclu que bien qu'il n'y ait pas de différence significative sur le délai entre la prise de mifépristone et celle de misoprostol, et étant donné le niveau de preuve des études incluses modéré à très faible, les résultats suggèrent qu'un délai de 24 h est efficace.

➔ Voie d'administration du misoprostol après mifépristone. Treize essais randomisés ont été inclus dans les méta-analyses.

- Un traitement par misoprostol 800 µg par voie orale était associé à un taux de grossesse évolutive significativement plus élevé que par voie vaginale (RR 6,70 IC95 % 1,88-23,86 ; niveau de preuve modéré, 3 essais (24, 46, 72)) et que par voie transmuqueuse orale (RR 3,61 IC 95% 1,20-10,80 ; niveau de preuve faible, 1 essai (32)).
- Des traitements par misoprostol 800 µg par voie sublinguale et par voie vaginale étaient associés à un taux de succès similaire (RR 0,99 IC 95 % 0,92-1,07 ; niveau de preuve modéré, 1 essai (51)). Il y avait peu ou pas de différence sur le taux de succès chez des femmes ayant reçu le misoprostol 800 µg par voie transmuqueuse orale comparé à la voie sublinguale (RR 0,98 IC 95% 0,73-1,33 ; niveau de preuve très faible, 1 essai (59)) ou à la voie vaginale (RR 1 IC 95 % 0,87-1,15 ; niveau de preuve faible, 1 essai (56))<sup>3</sup>. En l'absence de

<sup>2</sup> Les résultats de la revue Cochrane de Kulier *et al.* sur le délai entre la prise de mifépristone et la prise de misoprostol suggéraient (45) : délai de 36-48 h supérieur à délai < 6 h sur le taux de succès (2 essais (60, 70)) ; délai 24 h supérieur à délai ≤ 6 h sur le taux de succès (2 essais (63, 71)).

<sup>3</sup> Globalement, les résultats de la méta-analyse d'Abubeker sur la voie d'administration sont similaires à ceux de la revue Cochrane de Kulier *et al.* publiée en 2011 (45) : misoprostol PV supérieur à PO, mais sur un critère différent (taux de grossesse évolutive) ; misoprostol BC supérieur à PO (mais uniquement sur le taux de grossesse évolutive) ; misoprostol SL pas différent de PV, mais

différence significative entre les différentes voies d'administration, et étant donné le niveau de preuve des études incluses modéré, faible ou très faible, proposer différentes voies d'administration est une option acceptable pour une IVG médicamenteuse.

## Recommandations nationales et internationales

Les recommandations internationales identifiées (NICE, OMS, RCOG, SOGC) concernent les grossesses jusqu'à 9<sup>+6</sup> SA (73), 10<sup>+0</sup> SA (74) ou moins de 12 SA (75) et n'envisagent pas comme en France le cas spécifique des grossesses de 7 à 9 SA (76, 77).

Le protocole retenu dans toutes ces recommandations pour l'IVG médicamenteuse est (cf. Tableau 7) :

- mifépristone 200 mg par voie orale (NICE)(OMS)(RCOG)(SOGC) (CNGOF) de préférence à 600 mg (CNGOF) ;
- suivi 24 à 48 heures après (NICE)(OMS)(RCOG)(CNGOF) par misoprostol :
  - à la dose de 800 µg donné par voie vaginale (NICE)(OMS)(RCOG)(CNGOF)(SOGC), transmuqueuse orale (OMS)(RCOG)(CNGOF)(SOGC) ou sublinguale (OMS)(RCOG)(CNGOF)(SOGC) ;
  - éventuellement complété par 400 µg 3 à 4 heures plus tard (RCOG)(CNGOF) en l'absence d'expulsion.

En France, les spécialités de misoprostol disponibles ont une AMM uniquement pour la voie orale.

Pendant l'épidémie de Covid-19, en 2020 en France, les IVG médicamenteuses hors milieu hospitalier ont pu être réalisées de 7 à 9 semaines d'aménorrhée (78, 79) selon le protocole suivant (80) :

- une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 800 µg de misoprostol par voie orale, sublinguale ou jugale ;

OU

- une prise de 600 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 800 µg de misoprostol par voie orale, sublinguale ou jugale.

Deux dosages différents d'utilisation pour la mifépristone sont laissés au choix des prescripteurs, afin de ne pas modifier leurs pratiques.

## Avis du groupe de travail (mise à jour)

- Le groupe de travail n'est pas en faveur de l'utilisation du géméprost compte tenu de ses effets secondaires.
- Le protocole qui fait consensus pour le GT pour une IVG médicamenteuse **jusqu'à 7 SA** en établissement de santé ou hors établissement de santé est le suivant :

une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie transmuqueuse orale (hors AMM) ou sublinguale (hors AMM).

- Le protocole qui fait consensus pour le GT pour une IVG médicamenteuse **entre 7 et 9 SA** en établissement de santé ou hors établissement de santé est le suivant :

une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 800 µg de misoprostol en une seule prise par voie transmuqueuse orale ou sublinguale.

---

retiennent une autre étude (51) ; misoprostol BC pas différent de PV. Pour la comparaison misoprostol SL et PO, avec la prise en compte de l'essai de Dahiya en plus de celui de Raghavan 2009, la différence n'est plus significative.

Jusqu'à 9 SA, en établissement de santé, l'IVG médicamenteuse peut être proposée avec ou sans hospitalisation.

### 1.1.6. Grossesses de 9 à 14 semaines d'aménorrhée

Les médicaments abortifs ne sont autorisés par l'AMM que jusqu'à 9 SA.

Il existe néanmoins des études avec des schémas de traitement variés qui montrent l'efficacité de cette méthode, avec des taux de succès de 92 à 95 %, mais souvent au prix d'une répétition des doses de prostaglandine et de douleurs prolongées (cf. 2.2) (81-87). Il est à noter que, dans une de ces études, le taux de succès de 95 % est également atteint chez des femmes entre 12 et 14 SA, mais avec une exploration utérine (évacuation utérine manuelle immédiatement après l'expulsion) dans 37 % des cas (87).

Par ailleurs, il est vrai qu'une étude n'a pas montré de différence significative entre la méthode médicamenteuse et la méthode chirurgicale sur les scores d'anxiété, de dépression et d'estime de soi chez des femmes entre 10 et 13 SA (88). Mais la vision du fœtus par les femmes est possible et peut être traumatisante (85, 89). L'acceptabilité de la méthode médicamenteuse par les femmes est moins bonne que pour la méthode chirurgicale (84).

Parallèlement, l'IVG médicamenteuse entre 9 et 14 SA requiert certaines contraintes d'organisation (2) :

- ➔ une hospitalisation conventionnelle doit être prévue ;
- ➔ une analgésie péridurale doit pouvoir être disponible à la demande ;
- ➔ une révision utérine doit être réalisée en fonction du contrôle échographique de la vacuité ou non de l'utérus.

## 1.2. Évaluation de la tolérance

Les données de tolérance sur la séquence mifépristone – prostaglandine observées au cours des études cliniques sont présentées dans les Tableau 3 et Tableau 8.

### 1.2.1.1. Troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux sont des effets indésirables très fréquents au cours de l'IVG par méthode médicamenteuse (cf. Tableau 3). Une méta-analyse a montré que les nausées et les diarrhées étaient plus fréquentes avec le misoprostol administré par voie orale par rapport à la voie vaginale (38). Une étude supplémentaire a confirmé la plus grande fréquence des effets gastro-intestinaux du misoprostol par voie orale (47). Une méta-analyse suggère que les diarrhées étaient plus fréquentes avec la voie transmuqueuse orale par rapport à la voie vaginale (à partir d'un essai) et les nausées plus fréquentes avec la voie transmuqueuse orale par rapport à la voie orale (à partir d'un essai) (45).

Un essai suggère que les nausées, vomissements et diarrhées étaient plus fréquents avec le misoprostol par voie sublinguale par rapport à la voie vaginale (50).

### 1.2.1.2. Métrorragies

Les métrorragies, témoin de l'effet du traitement médical, accompagnent toujours l'expulsion et surviennent souvent dans les 3 à 4 h suivant la prise de prostaglandine, mais elles ne sont pas une preuve d'expulsion complète. Elles peuvent aussi survenir à distance de l'expulsion des produits de conception, au-delà de 30 jours après la prise de mifépristone (30). Des métrorragies abondantes peuvent nécessiter un curetage hémostatique.

### 1.2.1.3. Douleurs abdomino-pelviennes (mise à jour)

Les douleurs abdomino-pelviennes induites par les contractions utérines sont quasiment systématiques, quel que soit le traitement, mais sont insuffisamment évaluées dans les études cliniques. Ainsi, l'évaluation de la douleur, souvent estimée dans les études par la consommation d'antalgiques, est difficile étant donné la variabilité de leur usage qui dépend davantage des habitudes locales de prise en charge de la douleur que de la tolérance des femmes à la douleur (5, 13, 15, 18, 46, 66, 90-94).

#### Misoprostol

Selon une étude réalisée chez 2 121 femmes, traitées par 600 mg de mifépristone puis 400 µg de misoprostol par voie orale, les douleurs d'intensité sévère (définies comme invalidantes ou empêchant une activité normale) ont été statistiquement plus fréquentes au-delà de 7 SA : 43 % chez les femmes avec moins de 7 SA, 53 % entre 7 et 8 SA, et 54 % entre 8 et 9 SA ( $p < 0,001$ ) (17). Une deuxième étude a également montré une augmentation des scores de douleur en fonction de l'âge gestationnel lorsque le misoprostol (400 ou 600 µg) était pris par voie orale, après une prise de 200 mg de mifépristone (27). Ainsi, pour des doses de 400 et 600 µg de misoprostol, les scores étaient respectivement de 5 et 5,4 avant 6 SA, 6,4 et 6,5 entre 6 et 7 SA, et 5,8 et 6,1 entre 7 et 8 SA ( $p < 0,007$  et  $p < 0,013$  respectivement).

Dans cette étude, la dose de 800 µg de misoprostol par voie vaginale était plus douloureuse que les doses de 400 et 600 µg de misoprostol par voie orale, avec un score de 6,7 contre 5,8 et 6,1 respectivement ( $p < 0,001$ ) (27). De même une autre étude, chez 1 011 femmes avec moins de 9 SA traitées par 200 mg de mifépristone, a montré que les crampes abdominales étaient plus fréquentes avec la dose 800 µg de misoprostol par voie vaginale qu'avec 400 ou 800 µg par voie orale : 97 % contre 87 % et 92 % respectivement ( $p < 0,001$ ) (24). L'essai récent de l'OMS (51) montre que les douleurs abdominales sont plus fréquentes avec 800 µg de misoprostol qu'avec 400 µg, et en cas d'administration par voie vaginale que par voie sublinguale.

**Mise à jour.** Quatre études évaluant la prise en charge de la douleur associée à l'IVG par la séquence mifépristone-misoprostol ont été identifiées (95-98) (cf. Tableau 9).

Les résultats de deux études randomisées suggèrent que :

- l'effet de l'ibuprofène 1 600 mg par voie orale pris à l'apparition de la douleur est supérieur à l'effet du paracétamol 2 g par voie orale sur le soulagement de la douleur, chez des femmes ( $n = 108$ ) jusqu'à 7 SA ayant reçu misoprostol 400 µg par voie orale 36 à 48 h après mifépristone 600 mg (95). La différence moyenne de diminution de la douleur, mesurée sur une échelle numérique avant/après antalgiques, a été de 2,7 avec le paracétamol contre 4,8 avec l'ibuprofène ( $p < 0,0001$ ). La proportion de femmes qui ont demandé un antalgique de 2<sup>e</sup> ligne (dipyronne par voie orale) a été de 26,5 % après paracétamol contre 6,2 % après ibuprofène ( $p = 0,005$ ) ;
- l'effet de l'ibuprofène 800 mg par voie orale pris en traitement préventif de la douleur (en même temps que misoprostol 400 µg par voie orale 36 à 48 h après mifépristone 600 mg) est supérieur à l'effet d'un placebo pour prévenir la survenue de douleurs importantes évalué sur la prise d'un antalgique supplémentaire, chez des femmes ( $n = 61$ ) jusqu'à 7 SA (96). La proportion de femmes qui ont demandé un antalgique de 2<sup>e</sup> ligne (dipyronne par voie orale) a été de 38 % après ibuprofène contre 78 % après placebo ( $p = 0,001$ ).

Les résultats de deux études randomisées n'ont pas permis de conclure :

- sur l'effet d'un traitement préventif de la douleur par ibuprofène 800 mg par voie orale toutes les 4 à 6 h, débuté 1 h avant la prise de misoprostol, par rapport à une prise si besoin à l'apparition de la douleur, chez 228 femmes jusqu'à 9 SA ayant reçu misoprostol 800 µg par voie transmuqueuse orale 1 à 2 jours après mifépristone 200 mg (97). Les moyennes des scores de

douleur maximale évaluée sur une échelle numérique ont été de 7,1 en traitement préventif et 7,3 en traitement si besoin (différence non significative). La proportion de femmes qui ont demandé un antalgique de 2<sup>e</sup> ligne a été de 52 % dans le groupe traitement préventif et 43 % dans le groupe à la demande ;

- sur l'effet d'un traitement par oxycodone 10 mg par voie orale pris à l'apparition de la douleur comparé à un placebo, chez 170 femmes jusqu'à 10 SA ayant reçu ibuprofène 800 mg par voie orale, débuté 1 h avant la prise de misoprostol (800 µg par voie transmuqueuse orale), puis toutes les 8 h si nécessaire (98). Il n'y avait pas de différence significative sur la douleur maximale ressentie dans les 24 h suivant la prise de misoprostol, évaluée sur une échelle numérique, entre le traitement par ibuprofène + oxycodone et ibuprofène + placebo.

## Géméprost

Malgré l'insuffisance de données publiées, le groupe de travail réuni par la HAS souligne la plus grande intensité des douleurs abdomino-pelviennes induites par la prise de géméprost, comparativement au misoprostol administré par voie orale ou vaginale. Il est vrai qu'une étude randomisée chez des femmes avant 9 SA, utilisant une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm, a abouti à un score médian de douleur de 64 mm dans le groupe géméprost (1 mg ; n = 94) contre 41 mm dans le groupe misoprostol (600 µg par voie orale en une prise ; n = 86) ( $p < 0,0002$ ) (93). Dans cette étude, la dose de mifépristone, qui était de 50, 200, 400 ou 600 mg, n'était pas corrélée à l'intensité de la douleur évaluée. Aussi, une étude de « comparaison historique » de deux séries de femmes avant 9 SA a montré que la fréquence des douleurs modérées à sévères était de 72 % avec 1 mg de géméprost (après 600 mg de mifépristone, n = 410) contre 60 % avec 800 µg de misoprostol par voie vaginale (après 200 mg de mifépristone, n = 423) ( $p < 0,01$ ) (94).

Une étude non randomisée chez 1 018 femmes avant 9 SA, traitées avec la séquence mifépristone 600 mg – géméprost 1 mg, a montré des douleurs modérées à intenses dans 56 % des cas à la 2<sup>e</sup> heure, et 31 % à la 4<sup>e</sup> heure (15). Enfin, deux autres études chez des femmes avant 8 SA (n = 64 et 80), traitées par la même séquence, ont mis en évidence des douleurs d'intensité sévère 3 h après la prise du géméprost dans un quart des cas (99, 100). Au total, la moitié des femmes souffraient de douleurs modérées à sévères (99).

## Avis du groupe de travail (mise à jour)

Il y a un consensus du groupe de travail sur les points suivants :

- ➔ information claire, loyale et adaptée sur la douleur qui peut varier en intensité d'une femme à une autre ;
- ➔ prise en charge systématique de la douleur :
  - prescription d'un antalgique de palier 1 (par exemple ibuprofène) à prendre systématiquement avant ou en même temps que le misoprostol, ou à la demande, dans le respect du résumé des caractéristiques du produit,
  - et prescription d'un antalgique de palier 2 à prendre si besoin, dans le respect du résumé des caractéristiques du produit.

### 1.2.1.4. Infections pelviennes

Les infections pelviennes sont peu fréquentes au décours d'une IVG médicamenteuse, de l'ordre de 4 à 5 % (101, 102), et l'intérêt d'une antibioprophylaxie n'est pas évalué.

### 1.2.1.5. Tolérance de l'administration du misoprostol par voie vaginale, sublinguale et transmuqueuse orale

Depuis 2001, de très rares cas de chocs septiques fatals à *Clostridium sordellii* à la suite d'une utilisation par voie vaginale de misoprostol (hors AMM), faisant suite à une prise de mifépristone, ont été rapportés : 4 cas aux États-Unis (103) et 1 cas au Canada (104). Deux derniers cas sont survenus aux États-Unis, l'un avec infection par *Clostridium perfringens* à la suite de la prise de misoprostol par voie vaginale, l'autre avec infection par *Clostridium sordellii* après prise de misoprostol par voie transmuqueuse orale (105). Deux cas supplémentaires de chocs septiques fatals à *Clostridium sordellii* ont été rapportés après l'administration de misoprostol par voie vaginale (106). À chaque fois, il s'agit d'un sepsis d'une symptomatologie clinique inhabituelle. Outre des symptômes initiaux identiques aux effets indésirables du misoprostol, peuvent s'ajouter une tachycardie, une hypotension, des œdèmes, une hémococoncentration, une forte hyperleucocytose et une absence de fièvre (103). Bien que le lien de causalité entre la prise de ce traitement et les infections à *Clostridium sordellii* ne soit pas établi (107), les cliniciens doivent respecter les règles de bon usage des médicaments et connaître cette complication potentiellement fatale (1, 108).

La comparaison des effets indésirables des voies d'administration sublinguale et vaginale du misoprostol montre une plus grande fréquence des diarrhées, vomissements, dysgueusie et frissons avec la voie sublinguale (cf. Tableau 10). Les douleurs abdominales sont quasiment systématiques et perçues de façon comparable pour les voies sublinguale et vaginale (48-50). Une étude évaluant l'apparition de crampes abdominales chez 2 030 femmes traitées par 200 mg de mifépristone, puis 800 µg de misoprostol par voie vaginale, a montré que la quasi-totalité des femmes souffraient de crampes abdominales 12 h après la prise du misoprostol (109).

Les études récentes comparant les voies d'administration du misoprostol montrent (cf. Tableau 3) :

- ➔ significativement plus d'effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, frissons et douleurs) avec la voie sublinguale par rapport à la voie vaginale ; 53 % des femmes préféraient la voie sublinguale et 47 % la voie vaginale (51) ;
- ➔ des résultats contradictoires entre les trois études comparant la voie sublinguale par rapport à la voie orale : deux études (52) montrent significativement plus de fièvre et frissons avec la voie sublinguale, et l'une plus de douleurs, la troisième (53) montre significativement plus de nausées et vomissements avec la voie orale ;
- ➔ significativement plus de fièvre, frissons et douleurs avec la voie transmuqueuse orale par rapport à la voie orale (32). Les effets secondaires étaient mieux acceptés lorsque la voie orale était utilisée, et la voie orale était préférée.

### 1.2.1.6. Risque cardiovasculaire (mise à jour)

Des évènements cardiovasculaires rares mais graves, tels que des infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux, ont été signalés lors d'utilisations hors AMM (800 µg, par voie vaginale) de spécialités contenant du misoprostol, chez des femmes ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (en particulier tabagisme). (110-112).

Dans le cadre de l'épidémie de Covid-19, compte tenu des effets indésirables du misoprostol et de son utilisation proposée en dehors de son AMM, la HAS a recommandé qu'une information de la femme sur les risques vasculaires et infectieux et une surveillance de ces risques soient réalisées par le médecin, notamment chez les femmes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire ou une maladie cardiovasculaire avérée.

### 1.3. Acceptabilité de l'IVG médicamenteuse

Dans tous les cas où cela est possible, les femmes doivent pouvoir choisir la méthode, médicale ou chirurgicale (101, 102, 113).

L'importance d'une information complète de la femme par les professionnels de santé, en particulier sur les effets indésirables tels que les hémorragies et la douleur, est à souligner. Cette information permet d'augmenter la satisfaction des femmes, notamment en diminuant l'écart entre leurs attentes et l'expérience vécue réellement (114-118).

Le choix d'une méthode ou de l'autre est une question de préférence individuelle. Dans la plupart des études qui offrent le choix de la méthode, 60 à 70 % des femmes optent pour la méthode médicamenteuse (119). Les femmes qui choisissent la méthode médicamenteuse le font principalement pour les raisons suivantes (89, 120-123) :

- ➔ l'évitement de la méthode chirurgicale et, en particulier, de l'anesthésie générale ;
- ➔ la conscience, l'implication et un meilleur contrôle du processus de l'IVG ;
- ➔ une technique moins invasive et plus naturelle ;
- ➔ une technique plus discrète.

Les femmes qui ont connu les deux techniques d'IVG préfèrent jusqu'aux trois quarts d'entre elles la méthode médicamenteuse (120, 121, 124).

Néanmoins, la méthode médicamenteuse est plus douloureuse et entraîne davantage d'hémorragies que la méthode chirurgicale (89, 121). Par ailleurs, il est certain que la satisfaction des femmes est supérieure chez celles qui n'ont pas connu de douleurs sévères au cours de l'IVG : 90 %, contre 70 % ( $p < 0,01$ ), choisiraient encore la méthode médicamenteuse (125). Outre les douleurs, les hémorragies et l'échec de la méthode sont prédictifs d'un refus par les femmes d'une IVG médicamenteuse ultérieure (118).

Ainsi, une étude a été réalisée sur la préférence des femmes quant au choix des méthodes d'IVG (121). Ces 363 femmes ont été traitées par 600 mg de mifépristone et 1 mg de géméprost. Les résultats ont montré que 22 % des femmes avant 9 SA randomisées dans le groupe de la méthode médicamenteuse changeraient pour la méthode chirurgicale si elles devaient à nouveau avorter. L'acceptabilité de la méthode chirurgicale était supérieure à celle de la méthode médicamenteuse au-delà de 7 SA. En revanche, les femmes de moins de 7 SA opteraient encore pour la méthode médicamenteuse, pour 92 % d'entre elles.

Enfin, des études sur le retentissement psychologique de l'IVG ne montrent pas de différence chez les femmes entre les méthodes médicamenteuse et chirurgicale sur les scores d'anxiété, de dépression et de détresse psychologique (89, 120, 123, 126, 127). Ces études ont montré que les scores d'anxiété et de dépression diminuaient après l'IVG (120, 126, 127). De même, il n'existe pas de pathologie psychologique spécifique au décours d'une IVG (128).

### 1.4. Conclusions issues du rapport bénéfice/risque/acceptabilité (mise à jour)

- ➔ En l'absence de contre-indication médicale, les femmes doivent pouvoir choisir la méthode de l'IVG, médicamenteuse ou chirurgicale, jusqu'à 9 SA et recevoir une information détaillée. Cette information renforce la satisfaction des femmes après IVG.

Tenant compte de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la Mifégyne<sup>®</sup>, la méthode médicamenteuse repose en France sur l'association de l'antiprogestérone mifépristone et d'une



prostaglandine, le misoprostol. L'efficacité de la méthode médicamenteuse s'évalue selon deux critères (cf. annexe) :

- le taux de succès, le succès étant défini comme l'obtention d'un avortement complet sans nécessité d'intervention chirurgicale, quelle qu'en soit l'indication ;
- le taux de grossesse évolutive ou persistante.

L'IVG médicamenteuse peut être réalisée jusqu'à 9 SA, en établissement de santé, ou hors établissement de santé par un médecin ou une sage-femme ayant un contrat avec une structure et une expérience professionnelle adaptée (cf. 2.1.1).

- **Pour les grossesses de moins de 7 SA** (soit au maximum de 49 jours d'aménorrhée), la séquence mifépristone – misoprostol par voie orale est associée à des taux de grossesse évolutive de l'ordre de 1 % avec les posologies autorisées par l'AMM. Depuis, des études ont montré l'efficacité et la sécurité de cette séquence avec une dose de mifépristone moindre et le misoprostol par voie transmuqueuse orale ou sublinguale.

Ainsi, les séquences de traitement recommandées sont les suivantes :

- une prise de 600 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie orale ;
- une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie transmuqueuse orale ou sublinguale (hors AMM).

Administration par **voie transmuqueuse orale** (encore appelée *voie buccale ou jugale*) : les comprimés sont mis en place entre la joue et la gencive et les femmes doivent avaler les fragments résiduels au bout de 30 minutes.

Le géméprost, compte tenu de ses effets secondaires, n'est plus recommandé.

- **Pour une IVG médicamenteuse entre 7 et 9 SA**, en établissement de santé ou hors établissement de santé, il est recommandé :
- une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 800 µg de misoprostol par voie transmuqueuse orale ou sublinguale (hors AMM).

Les études évaluant l'efficacité du misoprostol, après 200 mg de mifépristone, selon sa voie d'administration sont en faveur d'une efficacité de la voie sublinguale (hors AMM) et transmuqueuse orale (hors AMM) comparable à celle de la voie vaginale (hors AMM), et d'une efficacité des voies vaginale et transmuqueuse orale supérieure à celle de la voie orale (hors AMM au-delà de 7 SA) jusqu'à 9 SA.

Compte tenu des autres voies d'administration possibles et en raison de très rares cas de chocs septiques fatals à *Clostridium sordellii* survenus après utilisation de misoprostol par voie vaginale, il n'est pas recommandé d'utiliser la voie vaginale.

De plus, des événements cardiovasculaires rares mais graves ont été signalés lors d'utilisations hors AMM (800 µg par voie vaginale) de spécialités contenant du misoprostol, chez des femmes ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (tabagisme).

## 2. Conditions de prise en charge de l'IVG médicamenteuse

### 2.1. Modalités générales

#### 2.1.1. Structures de prise en charge des IVG

La prise en charge de l'IVG médicamenteuse peut se faire soit en établissement de santé (public ou privé) avec ou sans hospitalisation, soit hors établissement de santé par des médecins et sages-femmes<sup>4</sup> jusqu'à 9 SA, en cabinet libéral, en centre de planification et d'éducation familiale (CPEF) et en centre de santé...

Les différentes structures de prise en charge des IVG doivent être en nombre suffisant dans chaque département pour permettre un accueil correct et dans des délais rapides de toutes les femmes demandeuses. Ces structures fonctionnent chaque semaine, sans interruption, pendant toute l'année, et s'organisent de façon à pouvoir prendre en compte les recommandations médicales, techniques, sociales et psychologiques exprimées ci-dessous.

Les structures de prise en charge des IVG sont soit intégrées dans un établissement de soins ayant un service de gynécologie-obstétrique ou de chirurgie, soit en convention avec un établissement disposant d'un plateau technique permettant de prendre en charge l'ensemble des complications de l'IVG.

Les établissements de santé pratiquent des IVG médicamenteuses jusqu'à 9 SA et des IVG chirurgicales jusqu'à 14 SA.

Un médecin ou une sage-femme dans le cadre de son activité en cabinet de ville, dans un CPEF ou dans un centre de santé, peut pratiquer des IVG médicamenteuses jusqu'à 9 SA. En dehors d'un établissement de santé, les praticiens doivent justifier d'une expérience professionnelle adaptée et avoir passé une convention<sup>5</sup> avec un établissement de santé autorisé (129). Un livret d'information à l'intention des médecins édité par le ministère de la Santé décrit les modalités de prises en charge de l'IVG médicamenteuse en médecine de ville (130).

Il est indispensable que chaque structure de prise en charge des IVG dispose d'au moins un échographe avec sonde vaginale ou réfère les femmes à une structure pouvant effectuer une échographie.

L'activité d'orthogénie entre dans le cadre d'un projet de service auquel adhèrent tous les membres du personnel qui participent à cette activité. Le personnel de ces structures doit bénéficier d'une formation spécifique à cette activité.

#### 2.1.2. Accueil, organisation

Toute femme demandant une IVG doit obtenir un rendez-vous de consultation dans les 5 jours suivant son appel. La précocité de réalisation permet un choix plus large de techniques utilisables. L'accès à l'IVG doit donc être simple et rapide.

Chaque établissement de santé prenant en charge des IVG doit disposer d'une ligne téléphonique dédiée à cette seule activité, connue et largement diffusée. En dehors des heures ou jours de présence

<sup>4</sup> Les compétences des sages-femmes ont été étendues à la pratique des interruptions médicamenteuses de grossesse en 2016 (129).

<sup>5</sup> Guide IVG hors établissement de santé à l'attention des médecins (voir annexe 2 convention type)

<https://ivg.gouv.fr/ivg-medicamenteuse-hors-etablissement-de-sante.html>

du personnel, un message téléphonique clair et précis apporte les réponses les plus utiles sur le fonctionnement de l'unité et les principales démarches à effectuer.

Un accueil et un secrétariat opérationnels doivent permettre d'apporter les principales réponses aux demandes des femmes, l'orientation vers les consultations préalables, l'information sur les modalités de l'IVG. Cet accueil et ce secrétariat sont signalés avec précision à l'entrée, ainsi qu'à l'intérieur de l'établissement de soins.

Sauf cas exceptionnel, les IVG doivent être réalisées en ambulatoire (séjour inférieur à 12 heures).

### 2.1.2.1. Données de la littérature relatives à la téléconsultation (mise à jour)

La téléconsultation<sup>6</sup> a pour objet de permettre à un professionnel médical<sup>7</sup> de donner une consultation à distance à un patient (131). La téléconsultation est réalisée par vidéo-transmission. Elle répond aux mêmes exigences que l'exercice médical en présentiel.

#### *Études*

Six études ont été identifiées (132-137) (cf. Tableau 11)

Une étude de cohorte prospective aux États-Unis a estimé l'effet et l'acceptabilité de l'IVG comportant une téléconsultation comparée à une consultation en présentiel (132). L'organisation de l'IVG comportait : une première visite au centre de planification pour datation de la grossesse par échographie (par un technicien formé), l'information de la femme sur l'IVG et le recueil du consentement. La deuxième visite se déroulait au centre de planification pour la consultation avec le médecin soit en présentiel soit par téléconsultation (dans les centres non pourvus en médecin). Dans les deux cas, la mifépristone était prise sous supervision du médecin pendant la consultation et le misoprostol 800 µg par voie transmuqueuse orale était pris à domicile 24 h à 48 h après la mifépristone. Au total, 578 femmes jusqu'à 9 SA ont été incluses, 22 % ont été perdues de vue. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de succès, le taux de grossesse évolutive, les événements indésirables et la satisfaction globale. Une femme du groupe téléconsultation a reçu une transfusion sanguine. Même si elles étaient satisfaites de la visioconférence, 25 % des femmes du groupe téléconsultation ont déclaré qu'elles auraient préféré être dans la même pièce que le médecin. Cette préférence est associée à un âge plus jeune (18-25 ans), une scolarité moins longue (moins 12 ans) et à la nulliparité. Deux études de cohorte rétrospective ont été publiées par la même équipe avec une organisation sur le même modèle que celui décrit dans l'étude initiale (133, 134).

Une autre étude descriptive aux États-Unis a décrit un service d'IVG médicamenteuse par téléconsultation sans passer par une visite au centre de planification et dans laquelle la prise des médicaments n'est pas supervisée (135).

Deux études rétrospectives en population ont décrit à partir des données de *Women on Web* un service de soins d'IVG en ligne (136, 137). La femme remplit un formulaire de consultation en ligne. Le formulaire est analysé par le médecin mais il n'y a pas de consultation médicale au sens propre du terme.

#### *Recommandations nationales et internationales*

Le NICE propose d'offrir les évaluations d'une interruption de grossesse par téléphone ou appel vidéo pour les femmes qui préfèrent (74).

Selon l'ACOG, les médicaments pour l'interruption de grossesse peuvent être fournis de façon sûre et efficace par télémédecine avec un haut niveau de satisfaction des femmes (138).

<sup>6</sup> Les actes de télémédecine sont des actes médicaux réalisés à distance, au moyen d'un dispositif utilisant les technologies de l'information et de la communication. La téléconsultation est l'un des actes de télémédecine.

<sup>7</sup> Médecin ou sage-femme.

En 2016, le CNGOF envisageait le recours à la télémédecine dans le suivi après une interruption de grossesse médicamenteuse afin de s'assurer de l'efficacité du traitement (77).

#### *Dispositions particulières prises dans le cadre de l'épidémie de Covid-19*

En France, la téléconsultation a été autorisée dans le cadre de l'IVG pendant le confinement lié à l'épidémie de Covid-19 (78, 79).

« Si la femme le souhaite et si le professionnel de santé le propose et le considère possible, l'ensemble des consultations nécessaires aux IVG médicamenteuses peuvent être réalisées par téléconsultation par les médecins et les sages-femmes, selon le schéma suivant :

- une téléconsultation d'information et de remise des ordonnances ;
- une consultation de prise du médicament arrêtant la grossesse (antiprogestérone). En cas de téléconsultation, la femme pourra aller chercher le médicament en officine, en lien avec le médecin ou la sage-femme. Le deuxième médicament (prostaglandine) doit être pris 36 h à 48 h après le premier ;
- une téléconsultation de contrôle dans les 14 à 21 jours qui suivent. »

Le CNGOF considère que (139) :

- ➔ la téléconsultation est acceptable pour une consultation pré-IVG. Elle permet de préparer l'IVG médicamenteuse à domicile et de programmer la consultation présenteielle si nécessaire ;
- ➔ si la femme vient directement en consultation sans avoir au préalable eu de téléconsultation, la consultation pré-IVG et la demande d'IVG se feront dans un même temps ;
- ➔ lors de la demande de consultation pour une IVG, comme en présentiel, il est recommandé de vérifier l'absence de contre-indications. Cette téléconsultation permettra : un premier tri sur le bilan pré-IVG à faire (bilan sanguin, documents administratifs), les possibilités de méthode (IVG médicamenteuse ou IVG chirurgicale), l'information à la patiente classique, la contraception post-IVG ;
- ➔ au terme de cette téléconsultation, les différentes ordonnances et documents administratifs à remplir pourront être transmis de manière dématérialisée à la patiente ou aux soignants et pharmacien si besoin ;
- ➔ lors de la consultation post-IVG, une téléconsultation est acceptable pour le suivi d'une IVG médicamenteuse. Elle pourra avoir lieu 10 à 15 jours après la prise des médicaments ;
- ➔ remarques :
  - l'ensemble des prescriptions peut être fait par voie dématérialisée vers la patiente ou le soignant,
  - ces propositions ne modifient pas les mesures spécifiques pour la prise en charge des mineures en termes de confidentialité et de gratuité.

#### 2.1.2.2. Avis du groupe de travail (mise à jour)

La possibilité est donnée aux professionnels de réaliser la totalité des consultations en téléconsultation y compris pour la prise des médicaments.

Les consultations sont réalisées en présentiel. Elles peuvent être réalisées en téléconsultation pour une ou l'ensemble des consultations, avec l'accord de la femme et si le médecin ou la sage-femme le juge possible. Quand les professionnels réalisent la totalité de la procédure en téléconsultation, les médicaments sont alors délivrés par la pharmacie d'officine choisie par la femme. La téléconsultation permet d'augmenter et de diversifier l'offre de soins.

### 2.1.3. Consultations médicales préalables à l'IVG

La séquence des consultations relatives à l'IVG médicamenteuse dans les établissements de santé et hors établissement de santé est identique. Lors de la **première consultation** préalable à l'IVG, des informations claires et précises sont apportées à la femme sur la procédure et sur ce qu'il peut se passer lors de l'expulsion, sur la possibilité de visualiser le sac gestationnel, jusqu'à 7 SA, et l'embryon, plus particulièrement entre 7 et 9 SA.

Les métrorragies, témoin de l'effet du traitement médical, surviennent dans les 3 à 4 h suivant la prise de prostaglandine, mais ne sont pas une preuve d'expulsion complète.

Les douleurs abdomino-pelviennes induites par les contractions utérines sont quasiment systématiques. Il est reconnu que la douleur augmente avec la parité, l'âge gestationnel et les doses utilisées de prostaglandines.

Le professionnel doit informer la femme d'un risque possible de poursuite de grossesse – insister sur la nécessité du contrôle après deux semaines prévu par la réglementation française – et de l'obligation d'avoir, dans ce cas, recours à une méthode chirurgicale si l'interruption de grossesse est toujours le choix de la femme.

Outre cette information orale, les professionnels mettent à la disposition des femmes des documents d'information écrits tels que le guide édité par le ministère de la Santé<sup>8</sup> (140).

Il est recommandé de s'assurer de la bonne compréhension du protocole par la femme, en particulier si elle est mineure.

Il est recommandé à l'occasion de cette première consultation de rechercher des violences conjugales (141).

À l'occasion de la demande d'IVG, un entretien d'information, de soutien et d'écoute (entretien psychosocial) doit pouvoir être proposé systématiquement par le médecin ou la sage-femme et réalisé pour les femmes qui souhaiteraient en bénéficier. Il est obligatoire pour les femmes mineures. L'entretien doit être confié à des professionnels qualifiés pour cet accompagnement et pour l'identification de difficultés psychosociales.

Il n'existe plus de délai de réflexion<sup>9</sup> minimal entre les deux consultations, sauf si la femme a un entretien psychosocial. Après cet entretien, la femme a un délai de réflexion de 48 heures avant de remettre son consentement.

L'âge gestationnel de la grossesse est précisé par l'interrogatoire et l'examen clinique. En secteur hospitalier, le recours à une échographie pelvienne doit être possible sur place lors de la consultation. En médecine de ville, le recours à une échographie doit être possible dans un délai rapide soit sur place, soit chez un échographiste, correspondant habituel du médecin ou de la sage-femme.

Au cours de la **deuxième consultation** préalable à l'IVG, la femme signe un consentement écrit. Il peut être recueilli en présentiel ou envoyé par voie dématérialisée s'il s'agit d'une téléconsultation. Cette consultation est l'occasion de proposer un dépistage des infections sexuellement transmissibles, dont le dépistage du *Chlamydiae* selon les recommandations en vigueur, et un prélèvement cervico-utérin de dépistage si besoin.

<sup>8</sup> Le guide IVG à l'attention des femmes <https://ivg.gouv.fr/le-guide-ivg.html>

<sup>9</sup> L'obligation légale du délai de réflexion de 7 jours a été supprimée par la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé <https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000029589477/>

Le mode de contraception ultérieure est abordé et éventuellement prescrit dès la visite précédant l'IVG. Il est utile de tenter de comprendre les raisons de l'échec de la contraception actuelle ou de son absence.

Bien que les études aient montré qu'une allo-immunisation est un risque théorique jusqu'à 10 SA, une prophylaxie de l'allo-immunisation rhésus chez les femmes rhésus négatif reste recommandée en France. Toutes les femmes doivent donc disposer d'un groupage sanguin ABO-D ; une détermination est suffisante. L'absence de groupe ne doit cependant pas retarder la prise en charge de l'IVG.

#### 2.1.4. Prise de médicament

Mifépristone et/ou misoprostol sont délivrés à la femme par le professionnel en présentiel ou par la pharmacie d'officine, dans le cadre d'une procédure en téléconsultation (cf. 2.1.2).

→ **La prise de mifépristone** est la première étape de réalisation effective de l'IVG.

Une fiche de conseils sur les suites normales de l'IVG est remise à la femme ainsi qu'un numéro de téléphone à appeler en cas d'urgence.

→ La douleur pouvant varier en intensité d'une femme à une autre, il est important de donner une information claire, loyale et adaptée, et une prescription systématique d'antalgiques de paliers 1 AINS (par exemple, ibuprofène) et 2 (par exemple, paracétamol associé à l'opium, la codéine). **La prise de misoprostol** a lieu 24 à 48 h plus tard, associée au traitement antalgique adapté.

La prise de misoprostol en établissement de santé et/ou en centre de santé, quand cela est possible, doit être proposée à la femme et présentée comme un accompagnement. Il s'agit de soulager la douleur et de répondre aux inquiétudes de la femme (142).

Si la contraception choisie est hormonale, elle est débutée le jour de la prise de prostaglandine ou au plus tard dans les 48 h qui suivent.

La prévention de l'incompatibilité rhésus est actuellement préconisée chez toutes les femmes rhésus négatif par une injection de 200 µg d'immunoglobulines anti-D par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Cette prévention doit être faite au plus tard dans les 72 h qui suivent les saignements. En cas d'IVG médicamenteuse à domicile, il est recommandé de faire l'injection lors de la prise de mifépristone.

#### 2.1.5. Visite de suivi

##### 2.1.5.1. Données de la littérature

Le RCOG et le NICE recommandent de proposer aux femmes qui ont une IVG médicamenteuse (par mifépristone-misoprostol) l'option d'une évaluation à distance (par exemple, par téléphone ou textos) comme alternative au suivi clinique (73, 74), et l'utilisation d'un test urinaire de grossesse semi-quantitatif pour s'assurer de l'absence de grossesse évolutive.

##### 2.1.5.2. Avis du groupe de travail (mise à jour)

L'utilisation d'un test urinaire semi-quantitatif est possible.

##### 2.1.5.3. Texte mis à jour

→ La visite de suivi a pour objectif de vérifier le succès de l'IVG. Elle est à prévoir entre le 14<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour post-IVG pour une grossesse de localisation bien déterminée.

→ Le contrôle de l'efficacité de la méthode est fortement recommandé. Il peut être fait par un examen clinique, si la consultation est en présentiel, associé à un dosage de β-hCG

plasmatique ou un test urinaire semi-quantitatif adapté au suivi de l'IVG médicamenteuse ou bien à une échographie pelvienne.

- Une aspiration endo-utérine est nécessaire en cas d'échec de l'IVG médicamenteuse.
- L'adéquation de la contraception par rapport aux besoins de la femme, sa compréhension et sa bonne utilisation doivent être discutées. Le cas échéant, un dispositif intra-utérin peut être mis en place, uniquement en cas de preuve de la vacuité utérine.
- Un accompagnement psychologique peut être proposé.

## 2.2. Prise en charge à domicile de l'IVG médicamenteuse

Plusieurs études ont évalué la réalisation de l'IVG médicamenteuse par mifépristone et misoprostol à domicile.

La première, aux États-Unis, a évalué la faisabilité d'une auto-administration par les femmes avant 8 SA de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, 48 h après la prise orale de 600 mg de mifépristone (143). Les femmes étaient revues après une semaine. Si l'échographie pelvienne révélait alors une rétention ovulaire, une nouvelle administration de misoprostol était réalisée en hospitalisation. Une expulsion complète a été observée chez 98 % des 166 femmes incluses, et aucune grossesse évolutive n'a été constatée. Trois aspirations ont été nécessaires entre 27 et 35 jours après la prise de mifépristone pour des saignements modérés avec des concentrations de bêta-hCG restant élevées. Aucune transfusion n'a été pratiquée. Une femme a été hospitalisée pour un saignement abondant qui s'est interrompu spontanément sans aspiration avec un utérus vide à l'échographie de contrôle. Au total, lors de l'évaluation à la visite de contrôle, 96 % des femmes estimaient que la procédure s'était bien déroulée et 90 % considéraient subjectivement l'administration de misoprostol à domicile comme acceptable. Enfin, 87 % disaient qu'elles choisiraient de nouveau cette méthode par rapport à une méthode chirurgicale si elles étaient confrontées de nouveau à cette situation.

Une deuxième étude, en Guadeloupe, a abouti aux mêmes conclusions chez 92 femmes avant 7 SA recevant 600 mg de mifépristone et 400 µg de misoprostol pour auto-administration 2 jours plus tard, et éventuellement 200 µg supplémentaires en l'absence de saignement 6 à 12 h plus tard (144). Le taux de succès de 95,4 %, le taux de grossesse évolutive de 2,2 % et les effets indésirables étaient comparables à ceux observés habituellement en hospitalisation. Quatre femmes (4,4 %) n'avaient pas pris le misoprostol de la manière qui leur avait été prescrite. Une l'avait pris le jour même de l'administration de mifépristone et trois ne l'ont pris que 3 jours après. Au total, 12 % des femmes ne se sont pas rendues à la visite de contrôle, dont certaines ont consulté leur gynécologue habituel, ce qui aboutit à un taux de 4,4 % de femmes perdues de vue.

Une étude a été réalisée au Vietnam chez 1 601 femmes avant 8 SA traitées par 200 mg de mifépristone et 400 µg de misoprostol par voie orale deux jours plus tard, dont près de 90 % ont choisi l'auto-administration du misoprostol à domicile (145). Le taux de succès était de 89,2 % et le taux de grossesse évolutive de 2,8 % pour l'ensemble des femmes. Aucune femme n'a connu de complication sévère ni de transfusion sanguine. Lors de la visite de contrôle, 83,7 % des femmes de l'étude étaient satisfaites ou très satisfaites de l'IVG médicamenteuse. Parmi les femmes qui avaient choisi l'auto-administration de misoprostol à domicile, 96,1 % indiquaient qu'elles choisiraient à nouveau cette méthode. À l'inverse, 38,5 % des femmes ayant pris le misoprostol en établissement de santé changeraient pour la prise au domicile.

Dans une étude en Tunisie chez 321 femmes avant 8 SA, 240 d'entre elles (74,8 %) ont choisi de prendre 400 µg de misoprostol à domicile, 48 h après la prise de 200 mg de mifépristone à la clinique (146). Le taux de succès obtenu à domicile était de 96,7 %, avec un taux de grossesse évolutive de

1,7 %. Les raisons du choix de l'administration de misoprostol à domicile étaient la confidentialité, la facilité et le confort au regard de la diminution du nombre de visites à la clinique.

Une étude franco-suédoise a été menée chez 130 femmes (100 Suédoises et 30 Françaises) qui ont choisi l'auto-administration de deux doses de 400 µg de misoprostol à domicile à 24 h d'intervalle, 24 h après une prise de mifépristone à l'hôpital (147). Les taux de succès et de grossesse évolutive étaient respectivement de 98 % et inférieur à 1 %. Aucune complication sévère n'a été observée. Lors de la visite de contrôle, 93 % des femmes de l'étude étaient satisfaites ou très satisfaites de l'IVG médicamenteuse, et 98 % indiquaient qu'elles prendraient le misoprostol à domicile pour une éventuelle future IVG.

En France métropolitaine, quatre études ont montré l'efficacité et l'acceptabilité de l'IVG médicamenteuse pratiquée sans hospitalisation, soit dans le cadre d'un réseau ville-hôpital (40, 41, 148), soit en médecine de ville (39).

Ces études ont évalué le protocole suivant : prise de mifépristone (600 mg) à l'hôpital suivie d'une auto-administration de misoprostol à domicile (400 µg) (41) ; le misoprostol était éventuellement réadministré en cas de non-expulsion au bout de 2 ou 3 h (40, 148). Les femmes incluses dans ces études étaient toutes volontaires pour prendre le misoprostol à domicile. Alors que les taux de succès obtenus étaient de l'ordre de 94-95 % et les taux de grossesse évolutive inférieurs à 1 % (40, 41, 148), les enquêtes d'acceptabilité ont recueilli des taux de satisfaction de 96 à 98 % chez les femmes qui avaient accepté la prise de misoprostol à domicile (41, 148). Dans deux de ces études, une hospitalisation en urgence a été nécessaire pour complication hémorragique sévère dans 0,6 % des cas (40, 41), et pour rétention partielle dans la troisième étude (148). Ces études montrent que l'IVG médicamenteuse peut être réalisée en toute sécurité en ville, notamment avec auto-administration du misoprostol au domicile de la femme.

L'étude réalisée par des gynécologues médicaux en ville a porté sur 170 femmes avant 7 SA traitées par 600 mg de mifépristone, puis par auto-administration de misoprostol à domicile 2 à 3 jours plus tard, 2 fois 400 µg par voie orale à 3 h d'intervalle (39). Le taux de succès obtenu était de 98,2 %, le taux de grossesse évolutive était de 0,6 %. Aucune hospitalisation en urgence n'a été enregistrée ni de consultations supplémentaires pendant le traitement, et les femmes ont apprécié ce mode de prise en charge de l'IVG.

On peut remarquer qu'avec le protocole de 600 mg de mifépristone et 400 µg de misoprostol par voie orale (10, 14, 17, 19, 21), 30 à 70 % des femmes expulsent les produits de conception pendant les 3 premières heures, soit la durée habituelle de l'hospitalisation, et 75 à 85 % expulsent dans les premières 24 heures (10, 17). Il existe donc un risque d'expulsion sur le trajet du retour d'une femme à son domicile, même après une période de surveillance de 3 heures. Environ 2 à 4 % des femmes peuvent justifier une aspiration du fait d'une expulsion incomplète, mais seules 0,5 à 1 % le nécessiteront du fait d'une hémorragie, et la majorité des hémorragies surviennent à distance de la période d'hospitalisation (7-9, 13-15).

**En conclusion**, il apparaît dans les études que l'administration du misoprostol à domicile est considérée comme acceptable par les femmes. La fréquence des complications de l'IVG à domicile (hémorragies sévères) est comparable à celle des IVG réalisées en milieu hospitalier. Dans les études publiées, aucune des aspirations chirurgicales nécessaires n'a dû être réalisée dans des délais de moins de 4 h, correspondant à la durée habituelle d'hospitalisation pour les IVG médicamenteuses. En cas de prise en dehors du domicile, il existe un risque d'expulsion sur le trajet du retour de la femme. Il est donc possible de proposer l'administration de misoprostol à domicile.



## 2.2.1. Mise à jour pour les grossesses jusqu'à 9 SA des données sur la prise en charge à domicile de l'IVG médicamenteuse

*Études évaluant l'interruption médicamenteuse de grossesse avec l'auto-administration de misoprostol à domicile après la prise supervisée à l'hôpital de mifépristone 200 mg par voie orale*

Trois études ont été identifiées. Elles ont inclus des femmes jusqu'à 63 JA (149-151) (cf. Tableau 12).

Une étude randomisée en ouvert, au Népal, a évalué chez 184 femmes l'effet d'une auto-administration à domicile et d'une administration à l'hôpital par du personnel formé de misoprostol 800 µg par voie vaginale 24 h après la prise de mifépristone. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de succès (hôpital 86,9 % contre domicile 89,1 %), le taux de grossesse évolutive (nul dans les deux groupes), les métrorragies, les douleurs abdomino-pelviennes et les effets indésirables hormis les nausées plus fréquentes dans le groupe hôpital ; pas de différence non plus sur la satisfaction et l'acceptabilité générale de l'intervention. Une femme aux antécédents de multiples grossesses et multipare a eu une hémorragie qui a nécessité un curetage chirurgical en urgence.

Une étude prospective norvégienne a évalué, chez 1 018 femmes, les conséquences de la mise en œuvre d'une administration à domicile de misoprostol 800 µg par voie vaginale 36 h à 48 h après la prise de mifépristone. Le taux d'expulsion complète observé a été de 93,6 % et le taux de grossesse évolutive de 0,3 %. Le risque d'intervention chirurgicale était plus élevé chez les femmes avec un âge gestationnel de 56 à 63 JA comparé à un âge de moins de 49 JA (OR 2,06 ; IC95 % 1,08–3,92). La cause la plus fréquente d'intervention chirurgicale était des métrorragies prolongées. Une transfusion sanguine a été nécessaire chez une femme, et quatre femmes ont eu une aspiration chirurgicale en raison de métrorragies abondantes. Le risque de métrorragies abondantes/très abondantes augmentait avec l'âge gestationnel (OR 1,43 ; IC95 % 1,06–1,93). Les femmes ayant déjà eu une grossesse ont ressenti moins de douleurs que les femmes nullipares (OR 0,27 ; IC95 % 0,19 – 0,38). Au total, 95,8 % des femmes étaient satisfaites d'être restées à domicile.

Une étude observationnelle a comparé chez 700 femmes, en Inde, l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité d'une auto-administration à domicile ou d'une administration à l'hôpital de misoprostol 800 µg ( $\pm$  400 µg en l'absence de métrorragies dans les 4 h) par voie sublinguale, vaginale ou orale selon le protocole de la clinique, 48 h après la prise de mifépristone. Le lieu d'administration du misoprostol était décidé en fonction du protocole de l'IVG et de la possibilité des femmes d'aller à l'hôpital dans l'éventualité de complications. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur le taux de succès (domicile 94,2 %, hôpital 94,4 %), le taux de grossesse évolutive (domicile 0,9 %, hôpital 1,1 %). Une hémorragie nécessitant une transfusion ou des substituts de plasma a été rapportée dans chaque groupe. La proportion de femmes satisfaites de l'IVG n'était pas différente entre les deux groupes (domicile 95,2 %, hôpital 96,7 %).

### *Revue systématique*

Une revue systématique a comparé l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité d'une interruption médicamenteuse de grossesse auto-administrée par rapport à son administration par un professionnel de santé, quel que soit l'établissement (152). Deux essais contrôlés randomisés et 16 études de cohorte prospectives avec un groupe contrôle concomitant ont été inclus. Ils ont porté sur 11 043 femmes qui ont eu une IVG jusqu'à 9 SA ( $\leq$  9 SA 5 études,  $\leq$  8 SA 10 études,  $\leq$  7 SA 5 études,  $\leq$  5 SA 1 étude). L'intervention a consisté principalement en une prise de mifépristone en présence du professionnel de santé puis une administration de misoprostol sans la supervision du professionnel de santé (par exemple, à domicile).

Sur le taux de succès, il n'y avait pas de différence significative entre l'auto-administration et l'administration par un professionnel de santé d'une part à partir de deux essais randomisés (n = 919 ; RR :

0,99 IC 95 % 0,97 - 1,01) et d'autre part à partir de 16 études non randomisées (n = 10 124 ; RR : 0,99 IC 95 % 0,97-1,01).

Sur le taux de grossesse évolutive, il n'y avait pas de différence significative entre l'auto-administration et l'administration par un professionnel de santé d'une part dans un essai randomisé (n = 735 ; 1,4 % contre 0,8 % ; RR : 1,69 IC 95 % 0,41-7,02) et d'autre part dans 11 études non randomisées (n = 6 691 ; 1,7 % contre 0,8 % ; RR : 1,28 IC 95 % 0,65-2,49).

Dans les deux essais contrôlés randomisés, il n'a pas été rapporté de complications nécessitant une intervention chirurgicale, et dans trois études non randomisées, la différence de fréquence des complications entre l'auto-administration et l'administration par un professionnel de santé n'était pas significative (n = 2 452 femmes ; 4,4% contre 2,6 % ; RR : 2,14 IC 95 % 0,80-5,7).

### *Recommandations nationales et internationales*

Les recommandations internationales s'accordent sur l'administration possible du misoprostol à domicile dans le cadre d'une interruption médicamenteuse de grossesse (73, 74, 138).

Pour l'OMS, la prise des deux médicaments mifépristone et misoprostol sans supervision directe est possible si la femme a une information précise et l'accès à un fournisseur de soins, qu'elle le veuille ou en ait besoin à n'importe quelle phase du processus (153). De la même façon, selon le CNGOF, compte tenu de son innocuité et vu le taux de satisfaction des femmes, la prise de mifépristone à domicile doit être facilitée (77).

## **2.2.2. Avis du groupe de travail (mise à jour)**

Les deux médicaments, mifépristone et misoprostol, doivent pouvoir être pris à domicile dans le respect du protocole à un moment adapté à l'emploi du temps de la femme et pas obligatoirement devant le professionnel de santé.

Le délai de transport d'une heure entre le domicile de la femme et le centre hospitalier référent peut refléter des situations très différentes en fonction du moyen de transport et de la géographie de la région. Aussi, le groupe de travail propose d'évaluer la possibilité pour la femme de gagner ou de joindre rapidement 24 h/24 un établissement de santé qui puisse prendre en charge les complications de l'IVG.

## **2.2.3. Conclusion (mise à jour)**

L'administration de misoprostol à domicile est possible jusqu'à 9 SA, mais certaines précautions sont nécessaires :

- ➔ évaluer la possibilité pour la femme de gagner ou de joindre rapidement 24 h/24 un établissement de santé qui puisse prendre en charge les complications de l'IVG ; si les conditions de sécurité ne sont pas réunies (isolement géographique ou social...), privilégier l'hospitalisation ou une alternative à l'hospitalisation ;
- ➔ choix laissé à la femme du lieu de réalisation de l'IVG, hôpital ou domicile ;
- ➔ délivrance d'informations à la femme sur la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables, tels que hémorragies et douleur, avec support écrit comportant les références de l'établissement à consulter ;
- ➔ remise d'une fiche de liaison<sup>10</sup> à la femme contenant les éléments essentiels de son dossier médical, destinée au médecin de l'établissement médical ;

<sup>10</sup> Guide IVG hors établissement de santé à l'attention des médecins (voir annexe 3 modèle fiche de liaison)

- prise en charge « anticipée » de la douleur à domicile par une prescription systématique d'analgésiques de paliers 1 (ibuprofène) et 2 (paracétamol associé à l'opium ou la codéine) ;
- un arrêt de travail peut être également envisagé ;
- il est recommandé que la femme ne soit pas seule à son domicile lors de l'expulsion ; si cela n'est pas possible, privilégier l'IVG en hospitalisation ou une alternative à l'hospitalisation ;
- rappeler la nécessité de la visite de suivi pour vérifier la vacuité utérine, 14 à 21 jours après l'IVG ;
- la prévention de l'iso-immunisation rhésus chez les femmes rhésus négatif par une injection de 200 µg d'immunoglobulines anti-D par voie intraveineuse ou intramusculaire au plus tard dans les 72 heures qui suivent les saignements.

### 3. Avis des parties prenantes

Commentaires sur la forme	
Éléments (+)	Éléments (-)
<p>CMG</p> <p>Plan clair</p> <p>Travail nécessaire et essentiel</p>	<p>Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)</p> <p>Chapitre sur les consultations pas du tout clair et adapté</p> <p>CMG</p> <p>Manque de schémas de synthèse concernant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la prise médicamenteuse selon l'âge de la grossesse</li> <li>- les conseils à délivrer aux patientes</li> </ul> <p>La question de la téléconsultation devrait être plus travaillée si elle fait partie de la reco, ajouter si possible une partie dédiée</p> <p>Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)</p> <p>Lourdeur du texte liée à la façon de procéder : reformuler des phrases écrites antérieurement</p>
<b>1. Stratégie médicamenteuse</b>	
<p>Commentaires :</p> <p>Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)</p> <p>Dans la première phrase il faudrait rajouter à la suite de En l'absence de contre-indication médicale et selon le terme de la grossesse, les femmes...</p> <p>CMG</p> <p>Si le géméprost est peu utilisé, plutôt en parler en toute fin du paragraphe « à titre indicatif », ou ne pas en parler du tout</p>	
<b>1.1 Grossesses de moins de 7 SA</b>	
<p>Commentaires :</p> <p>Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)</p> <p>Proposition : L'administration du misoprostol avant 7 SA peut être orale, buccale ou sublinguale.</p> <p>Argumentaire : les études comparant voie orale, buccale ou sublinguale comprenaient des grossesses de moins de 7 SA et plus. On ne comprend donc pas la différence d'indication entre avant 7 SA et après. D'autre part, cela serait plus simple en termes d'organisation et de message pour les soignants.</p> <p>Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)</p> <p>Pourquoi laisser seulement la voie orale dans la partie :</p>	

La séquence de traitement recommandée est la suivante :

Rajouter après voie orale, sublinguale ou buccale

Comme entre 7 et 9 SA puisque c'est plus efficace et que c'est ce que tout le monde fait

L'argumentaire sur le risque d'augmentation de grossesse évolutive en cas de prise de 200 de mifépristone plutôt que 400 ne tient pas debout : il est écrit que le taux de recours à l'aspiration endo-utérine est comparable pour ces 2 doses de mifépristone. Néanmoins il n'est pas exclu... Jusqu'à 2,6 % de grossesses évolutives de plus

Si c'était le cas il y aurait plus d'aspirations donc ce n'est pas logique.

Il faut revoir ce paragraphe.

Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)

Nous pensons qu'il faut introduire la possibilité de misoprostol buccal ou sublingual aussi pour les < ou = 7 SA si c'est possible pour les 7/9 SA (bien que ces voies d'administration soient effectivement hors AMM, mais c'est valable quel que soit le terme -> 9 SA)

« Par conséquent, le professionnel se doit d'informer la patiente d'un risque possible de poursuite de grossesse, de l'obligation d'avoir dans ce cas recours à une méthode chirurgicale si l'interruption de grossesse est toujours désirée et de l'absolue nécessité du contrôle après deux semaines prévu par la réglementation française. »

Nous pensons que cela n'est pas un discours permettant l'autonomie des femmes

Nous proposons : « Par conséquent, le professionnel se doit d'informer la patiente d'un risque possible de poursuite de grossesse et d'insister sur l'intérêt du contrôle entre J14 et J21 prévu par la réglementation française » ou : « la nécessité dans ce cas d'avoir recours à une méthode chirurgicale si l'IVG est toujours désirée, le renouvellement de la technique médicale pouvant être proposé mais semblerait moins efficace »

## 1.2 Grossesses de 7 à 9 SA

Commentaires :

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

On ne comprend pas le « ou » entre les deux recos. Le lecteur doit donner son avis sur ces deux propositions ou ces deux recos sont proposées ?

La phrase : « Il ne semble pas nécessaire de prendre 400 µg de misoprostol supplémentaire 3 à 4 h plus tard. » s'applique aux deux protocoles proposés ? Si c'est le cas, il faut le préciser.

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)

Commentaires :

Je ne trouve pas logique l'argumentaire sur les voies d'administration.

Ok pour les phrases disant que les voies sublinguale et buccale sont équivalentes à la voie vaginale. Que les voies vaginales et buccales supérieures à la voie orale.

Par contre la phrase suivante est mal tournée, je vous propose : compte tenu de l'équivalence d'efficacité de la voie vaginale avec les voies sublinguale et buccale et du très faible risque mais gravissime de chocs septiques fatals à Clostridium sordellii comme survenus avec l'utilisation de misoprostol par voie vaginale, il n'est pas recommandé d'utiliser la voie vaginale mais de privilégier la prise sublinguale et buccale.

Pour les risques cardiovasculaires ce serait bien de donner les doses de misoprostol ayant entraîné ces risques.

Il serait bien de rajouter que les femmes doivent bénéficier d'une information spécifique à ce terme de la grossesse sur l'augmentation des douleurs pelviennes, l'augmentation des saignements et l'augmentation du taux d'échec par rapport à une grossesse < à 7 SA. De plus elles peuvent être amenées à voir l'œuf et l'embryon, ce qui peut être source de traumatisme. Le minimum à faire est une information à ce déroulement différent.

CMG

Il y a 2 schémas recommandés, un avec 200 mg l'autre avec 600 mg de mifépristone qui sont mis au même niveau. N'y a-t-il aucun schéma à choisir de façon préférentielle ?

Difficile en tant que médecin de choisir au hasard...

Par ailleurs, faire plutôt une partie 1.3 : effets secondaires et informations à donner aux patientes réunissant les infos des 1.1 et 1.2

Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)

« Les taux de grossesse évolutive obtenus avec la séquence mifépristone 600 mg-Miso 400... Ce traitement est insuffisamment efficace après 7 SA. » Cette phrase semble être un reliquat de l'ancien texte qui recommandait le géméprost. Elle est discordante avec le reste et devrait être enlevée.

Nous souhaiterions rajouter que la prise de 800 mg de misoprostol se fait en une fois et qu'il faudrait mettre en avant l'intérêt de la voie sublinguale et buccale en cas de vomissement (contrairement à la voie orale qui déjà est moins bonne et en plus augmente le risque d'inefficacité en cas de vomissement)

## 2. Conditions de prise en charge de l'IVG par méthode médicamenteuse

### 2.1 Modalités générales

#### 2.1.1 Structures de prise en charge des IVG

Commentaires :

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

À propos des IVG médicamenteuses effectuées en milieu hospitalier. Il faut préciser quel est le cadre de l'IVG médicamenteuse en externe. S'il s'agit d'une IVG médicamenteuse en ville, il faut le préciser.

À propos des IVG médicamenteuses faites en CPEF, il est nécessaire de préciser dans quel cadre. Le CPEF a le droit de faire des IVG médicamenteuses que s'il existe une convention liant le CPEF à l'hôpital (à vérifier dans la loi). Si cela est le cas, les médecins et sages-femmes pratiquant les IVG médicamenteuses au sein du CPEF doivent-ils avoir une convention nominative avec l'hôpital ? À l'inverse, s'il n'existe pas de convention entre le CPEF et l'hôpital, un médecin ou une sage-femme ayant une convention avec l'hôpital pour un autre type d'exercice peut-il faire des IVG médicamenteuses au sein de ce CPEF ?

La phrase « médecin ou sage-femme de ville » doit être reformulée car de nombreux médecins et sages-femmes ont plusieurs types d'activité. De même, le terme « de ville » porte à confusion. Il faudrait dire « les médecins et sages-femmes dans le cadre de leur activité en cabinet de ville ».

CMG

La première phrase est très lourde et à revoir

Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)

Concernant les conditions de prise en charge des IVG par méthode médicamenteuse,

les médecins et sages-femmes des centres de santé ne sont pas cités -> à ajouter

### 2.1.2 Accueil, organisation

Commentaires :

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

Il existe un flou, comment est facturée une IVG médicamenteuse externe ayant ses consultations à l'hôpital ? (cf. plus bas « autre commentaire »)

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)

Si la prise des médicaments peut aussi se faire en téléconsultation, qui délivre les médicaments ? le pharmacien ?

La phrase : Si possible les consultations sont en présentiel...

Me semble mal écrite je pense que l'idée était de dire qu'il faut favoriser le présentiel (la relation humaine a de la valeur quand même)

Donc plutôt : il est préférable de réaliser au moins une consultation en présentiel mais la téléconsultation est possible si c'est un choix de la femme ou s'il existe un problème d'accès à l'IVG.

Quid de la signature du consentement si tout en téléconsultation ?

CMG

Concernant la téléconsultation, ajouter « il est dans ce cas préférable que le médecin pratiquant l'IVG ait déjà vu la patiente et ait accès à son dossier médical, la consultation en présentiel par ce médecin devrait être possible à tout moment »

Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)

« Sauf cas exceptionnel, les IVG en établissements de santé doivent être réalisées en hôpital de jour » (séjour inférieur à 12 h).

On ne dit plus « hôpital de jour » mais ambulatoire.

Parle-t-on uniquement des IVG avec hospitalisation ? La phrase donne l'impression que toutes les IVG en établissement de santé se font en hospitalisation et se font à domicile que dans les « cas exceptionnels »

Proposition de reformulation : « Lorsque la femme décide de réaliser l'IVG médicamenteuse en hospitalisation dans un établissement de santé, elle doit se dérouler en ambulatoire »

Concernant le mode de consultation « Si possible les consultations sont en présentiel ou en téléconsultation si c'est un choix... »

C'est un peu confus de mettre « si possible » et « si c'est un choix ».

Proposition de reformulation : « Les consultations se déroulent en présentiel ou en téléconsultation, selon le choix de la femme et l'éventuelle difficulté d'accès à l'IVG »

### 2.1.3 Consultations médicales

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)

Commentaires : je ne comprends pas bien la séparation consultations préalables à l'IVG et consultations de prise des médicaments car ça se regroupe puisque souvent on donne les médicaments lors de la 2<sup>e</sup> consultation de la patiente.

Sinon elles ont combien de consultations !!!! 2 consultations préalables et 2 consultations pour la prise des médicaments... de plus on ne fait jamais de consultation pour la prise de misoprostol quand c'est à domicile. Il faut changer le mot consultation quand il s'agit de la prise des médicaments.

Voilà ma proposition pour la procédure :

1<sup>re</sup> consultation préalable à l'IVG : il faut mettre en avant la datation, l'information sur les méthodes avec le choix de la méthode possible, la proposition de l'entretien social, la remise du livret guide, la programmation de l'IVG, la proposition du dépistage du cancer du col de l'utérus si non à jour, la proposition systématique de dépistage des IST, l'information des méthodes contraceptives, prescription du groupe sanguin si absence de carte de groupe sanguin.

Du coup mettre le paragraphe sur l'écho à cet endroit avant la 2<sup>e</sup> consultation car la femme doit avoir son écho pour la 2<sup>e</sup> consultation.

Lors de la 2<sup>e</sup> consultation : confirmation par la femme de son souhait d'interrompre la grossesse avec signature du consentement et prise de mifépristone. Alternative : remise de la mifépristone pour une prise plus adaptée à l'emploi du temps de la femme dans le respect du protocole expliqué à la femme. Prescription d'antalgiques et de la contraception si souhaitée. Injection de rhophylac si rhésus négatif.

La prise du misoprostol se fait 24 à 48 heures après la prise de mifépristone soit en hospitalisation soit à domicile (dans ce cas les comprimés seront remis à la femme lors de la 2<sup>e</sup> consultation lors de la prise de mifépristone ou avec le ou les comprimés de mifépristone si la patiente choisit de décaler la prise pour des raisons d'organisation pratique).

CMG

Un schéma de synthèse résumant les consultations préalables de façon simple et synthétique serait bienvenu

Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)

« et sur ce qu'il peut se passer lors de l'expulsion plus particulièrement entre 7 et 9 SA »

Proposition de précision : « en particulier sur la possibilité de visualiser l'embryon lors des IVG réalisées au-delà de 7 SA »,

« soit chez un échographiste correspondant habituel du médecin ou de la sage-femme. » : A-t-on le droit déontologiquement d'orienter vers un confrère en particulier (risque de collusion) et surtout de l'écrire dans des recommandations ?

Nous proposons : « soit chez un échographiste habitué à l'échographie de datation dans le cadre d'IVG et dans le respect de la nomenclature (codification NGAP = IPE correspondant à « vérification échographique pré-IVG ») »

### 2.1.3. Consultations de prise de médicament

Commentaires :

CMG

Qu'est-ce qu'une consultation « virtuelle » ? téléconsultation ? appel téléphonique ?

Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)



supprimer « cytologie cervico-utérine de dépistage », à remplacer par « prélèvement cervico-utérin de dépistage du cancer du col de l'utérus » (on ne fait plus de cytologie en 1<sup>re</sup> intention après 30 ans selon les dernières recommandations)

### On propose le dépistage du col et le bilan des IST, mais quelle prise en charge... ?

Pourquoi le fénoprophène est-il cité ? Non seulement il ne semble apparaître dans aucune étude présentée dans les annexes, en plus il n'est plus remboursé, et enfin il semble avoir une mauvaise balance bénéfique/risque selon

la revue *Prescrire* • Octobre 2020 • tome 40 n° 444 • Page 741

FÉNOPROFÈNE (NALGÉSIC®). En France, la spécialité Nalgésic®, à base de fénoprophène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) autorisé dans les douleurs légères à modérées, n'est plus remboursable par la Sécurité sociale depuis juillet 2020. Cette spécialité reste accessible sur prescription médicale, et agréée aux collectivités. Ce déremboursement fait suite à une demande de la firme (1). Remboursable ou non, le fénoprophène n'est pas un AINS à retenir. Par rapport aux autres AINS, il expose à davantage de néphrites interstitielles, avec syndromes néphrotiques. Selon le résumé des caractéristiques (RCP), la néphrite interstitielle est précédée « d'une fièvre, d'arthralgies, d'un rash cutané, d'une oligurie (...) pouvant évoluer vers une anurie », et un arrêt précoce du médicament « peut permettre une guérison » (2,3). En somme, il est préférable de choisir un autre AINS : l'ibuprofène (Brufen® ou autre), sans dépasser 1 200 mg par jour ; ou le naproxène (Naprosyne® ou autre) (4). ©Prescrire

Sources 1- *Journal officiel* du 2 juillet 2020. 2- "Fénoprophène : de retour mais à éviter" *Revue Prescrire* 2006 ; 26 (273) : 420. 3- ANSM "RCP-Nalgésic" 23 octobre 2017 : 7 pages. 4- "Douleur nociceptive d'intensité modérée chez un adulte" *Premiers Choix Prescrire*, actualisation avril 2019 : 5 pages

Idem pour le tramadol qui n'est cité dans aucune étude, et qui n'est pas forcément l'opioïde de premier choix avec un doute sur une mortalité accrue

(cf. revue *Prescrire*, document en annexe)

«→ La première consultation... Une méthode de contraception est prescrite lors de cette consultation »

Pourrait être reformulé pour être moins dirigiste (comme plus haut d'ailleurs, dans le 2.1.3. où il est écrit : « le mode de contraception ultérieur est abordé et éventuellement prescrit... »)

On pourrait reformuler : « Si une contraception a été choisie/en cas de besoin d'une contraception, elle est prescrite lors de cette consultation »

Groupage sanguin : peut-on préciser qu'une seule détermination suffit ? en référence à l'arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immuno-hématologie érythrocytaire NOR : SSAP1803010A

*Art. 4. – La détermination du phénotypage érythrocytaire est effectuée sur la base d'une seule réalisation sur un seul échantillon sanguin. Par dérogation, dans le cadre d'un contexte transfusionnel avéré, une seconde détermination est faite par le laboratoire de biologie médicale du site présumé de délivrance ou par un laboratoire de biologie médicale dont le système permet une transmission électronique des données d'identification du patient et des résultats au site de délivrance. Lorsqu'une seconde détermination est effectuée, l'échantillon sanguin est prélevé par un professionnel différent de celui de la première détermination. L'échantillon sanguin peut aussi être prélevé par le même professionnel que celui qui a effectué la première détermination dès lors qu'il l'effectue lors d'un deuxième acte de prélèvement, impérativement indépendant du premier et comprenant une nouvelle vérification de l'identification du patient. Les conditions de réalisation des examens de biologie d'immuno-hématologie érythrocytaire figurent dans l'annexe du présent arrêté.*

En pratique, nous ne devrions faire qu'une seule détermination aux patientes sans délivrer de carte de groupe, la 2<sup>e</sup> détermination serait réalisée en cas d'intervention. En pratique, nous observons des professionnels qui exigent « la carte de groupe avec les 2 déterminations », ce qui retarde parfois la prise en charge des femmes.

Page 12 avant-avant-dernier paragraphe : « la surveillance médicale durant les 3 heures... » Pour préciser de quel type de surveillance on parle

Page 12 : la prévention de l'incompatibilité rhésus... au lieu de « doit être réalisée » on pourrait mettre « est actuellement préconisée » (car elle est discutable)

Page 12 : « Si la contraception est hormonale, œstroprogestative ou progestative, elle doit être débutée le jour de la prise de prostaglandine. »

On pourrait remplacer le « doit » par « peut »

Peut-on rajouter : « S'il s'agit d'un implant sous-cutané à l'étonogestrel, celui-ci peut être posé dès la prise de mifépristone »

### 2.1.3 Visite de suivi

Commentaires :

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)

La visite de suivi, étape essentielle pour vérifier la réussite de l'IVG...

Un examen ou un bilan clinique ??? c'est quoi un bilan clinique

Il vaut mieux être clair : « Il peut être fait par un examen clinique couplé soit au dosage de l'hCG plasmatique soit à la réalisation d'une échographie pelvienne. »

Une aspiration chirurgicale endo-utérine : c'est toujours chirurgical une aspiration

Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)

2<sup>e</sup> flèche « Le contrôle... est obligatoire »

à remplacer par « indispensable » ou « essentiel »

Suivi par hCG urinaires : pourquoi préconiser cette méthode uniquement « quand l'accès à un laboratoire est compliqué » ?

Nous proposons « L'utilisation d'un test urinaire est possible si le taux initial d'hCG le permet (nous pensons aux grossesses avec un faible taux initial d'hCG) et si la femme préfère cette méthode » ou « suivi par un test d'hCG urinaires adapté à la prise en charge des IVG médicamenteuses »

Page 13 : « Une IVG aspiration chirurgicale est nécessaire en cas d'échec de l'IVG médicamenteuse »

Est-ce un avis d'expert ou bien cela a-t-il été étudié et prouvé ? Certains professionnels redonnent la méthode médicamenteuse après échec notamment en cas de grossesse très précoce, à la demande de la femme, cela fonctionne... (avis d'expert)

### 2.2 Prise en charge à domicile

Commentaires :

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

Il est nécessaire de rappeler que les informations délivrées à la patiente concernant l'adresse de l'hôpital pour une prise en charge en urgence font partie des informations que le médecin ou la sage-femme délivre déjà dans le cadre de son engagement au sein de la convention ville-hôpital.

Dans la section annexe 1 « Critères d'efficacité »

Aucune mention n'est faite de l'évaluation du vécu de la patiente. Cet élément est primordial car il n'existe pas d'étude française sur l'IVG médicamenteuse en externe jusqu'à 9 SA et la douleur est un élément très différent d'une culture à l'autre. Il est important d'informer le soignant qu'il est nécessaire d'évaluer le vécu et la douleur ainsi que le regret d'avoir choisi « domicile ». Il s'agit d'éléments de qualité de suivi d'un soin médical en général et plus spécifiquement dans ce cadre.

Il faut donner une information sur la conduite à tenir en cas de grossesse évolutive après échec d'IVG médicamenteuse diagnostiquée après 14 SA. Indiquer qu'il n'y a pas d'indication systématique d'interruption en raison d'un risque fœtal.

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)

Je ne comprends pas la phrase : « En cas de prise en dehors du domicile, il existe un risque d'expulsion sur le trajet du retour au domicile de la patiente. Il est donc possible de proposer l'administration de misoprostol à domicile. »

Je pense que vous voulez parler des expulsions après les 3 heures de surveillance en milieu hospitalier ??? mais ça n'a rien à faire dans ce paragraphe puisqu'il parle de l'IVG à domicile. Pas besoin d'argumenter que l'on peut faire l'IVG à domicile.

Je propose d'enlever totalement cette phrase.

Pour le fait de ne pas être seule à domicile, j'aurais remplacé « il est préférable » par « recommandé ».

Importance d'insister sur la nécessité de la visite de suivi ; ...

Je vous propose : comportant un examen clinique avec dosage d'hCG ou réalisation d'une échographie pelvienne.

En cas de téléconsultation pour la visite de suivi, le dosage d'hCG est indispensable et le praticien jugera de la nécessité d'une consultation physique selon le résultat ou les symptômes de la femme.

CMG

Pour le domicile notamment, il aurait été judicieux qu'il soit proposé une « fiche conseil à donner aux patientes » résumant les infos principales à donner

Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)

même remarque pour le fénoprophène

Page 13 : « évaluer la possibilité de la femme de se rendre 24 h/24 dans un établissement de santé »

On peut comprendre qu'elle doit pouvoir s'y rendre par ses propres moyens mais cela sous-entendrait que l'on exclut toutes les femmes qui n'ont pas de voiture. Or il existe peu d'endroits où les transports en commun qui desservent domicile/hôpital fonctionnent 24 h/24 et il est normal de recourir au Samu et aux transports médicalisés adaptés au type d'urgence

Nous proposons de compléter par « par ses propres moyens ou par des moyens médicaux » ou « la possibilité de se rendre ou de joindre 24 h/24 un établissement de santé qui puisse prendre en charge les complications de l'IVG »

Dans les pages 12 et 13 concernant la prise de médicaments, il n'est mentionné nulle part la possibilité de délivrance des médicaments par les pharmaciens d'officine, ce qui est pourtant incontournable si tout le parcours médical se fait en téléconsultation.

Est-ce du ressort des recommandations HAS ou de l'ordre des procédures autorisées par la DGS ?

Il semble alors souhaitable que cela soit précisé dans la rubrique 2.1. 4 consultations de prise des médicaments.

Page 14 : « importance d'insister sur la nécessité de la visite de contrôle suivi pour vérifier la vacuité utérine, 14 à 21 jours après l'IVG, comportant au minimum un dosage d'hCG plasmatiques ou urinaires adapté ou une échographie

Supprimer ex. clinique car ce n'est pas contributif et c'est impossible en distanciel !!!

Page 14 : 2.2

Outre ces précautions, les modalités pratiques de réalisation nécessitent, le jour de la prise de mifépristone : → que les comprimés de misoprostol soient confiés à la patiente pour qu'elle les prenne à domicile 24 à 48 heures plus tard ; Si on donne mife et miso le même jour cette phrase est mal tournée.

→ qu'une prescription systématique d'antalgiques anticipée de paliers 1 et 2 (cf. ci-dessus) soit faite à la patiente, en lui expliquant bien comment les utiliser ;

→ la prévention de l'iso-immunisation rhésus chez les femmes rhésus négatif par une injection de 200 µg d'immunoglobulines anti-D par voie intraveineuse ou intramusculaire.

## Autres

Commentaires :

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

HAS/Cnam

Il est absolument nécessaire que ces recommandations s'accompagnent d'une fiche de synthèse en association avec la Cnam concernant la facturation si on désire que ces recommandations soient acceptées, diffusées et correctement appliquées pour le bénéfice des patientes.

Concernant l'évaluation du succès : il est nécessaire que l'auto-test urinaire soit pris en charge au même titre que l'hCG de contrôle (laisser le choix, soit l'un ou l'autre en termes de facturation) sinon ce sera un frein à la diffusion de ce test qui permet une facilitation de la réalisation de l'IVG médicamenteuse pour la patiente par rapport au dosage hCG (pas de déplacement au laboratoire, geste moins agressif).

Concernant les IVG médicamenteuses en externe en milieu hospitalier : il existe un flou lorsqu'une IVG médicamenteuse est faite en externe mais que les soins sont faits en consultation à l'hôpital. Comment facturer cette IVG ? comme une IVG hors établissement de santé ?

Concernant les IVG médicamenteuses en ville : il est important que l'ensemble des caisses régionales appliquent les règles concernant le « partage » du forfait avec le radiologue et biologiste afin que la patiente n'ait pas de surcoût à régler.

Concernant l'IVG en général :

1/ Il faut absolument intégrer dans le forfait IVG le dépistage MST qui est recommandé par... la HAS pour toute femme ayant une IVG. En effet, cette politique de dépistage des MST risque d'être un échec comme la précédente si la patiente doit régler cet examen ou s'il n'est pas confidentiel.

2/ Il faut rappeler la possibilité d'anonymat pour mineure ou majeure lors de la facturation qui est très mal connue.

Convention ville-hôpital

Il est peut-être nécessaire au niveau légal de réactualiser les conventions ville-hôpital déjà signées des médecins et sages-femmes qui ne comprennent que l'IVG avant 7 SA.

Évaluation/recherche

Il me semble important qu'à travers ces recommandations, la HAS et le groupe de travail encouragent la réalisation d'évaluation de l'IVG médicamenteuse en indiquant les points essentiels à étudier : vécu des femmes françaises, qualité de l'antalgie proposée, optimisation du protocole médicamenteux...

Il me semble important de « profiter » de ce groupe de travail pour y associer cette fiche de synthèse avec la Cnam ainsi que la mise à jour des conventions ville-hôpital et motiver les soignants pour l'évaluation si on veut un travail complet et pratique à disposition des soignants pour un bénéfice pour les patientes.

Sinon félicitations pour ce travail, c'est une super avancée !

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)

Ce serait bien de proposer un consentement type, une fiche de liaison type et une fiche d'information type sur les conseils de déroulement (effets secondaires des médicaments, CAT en cas de saignement abondant, etc.)

CMG

Concernant la question de la téléconsultation, il aurait été intéressant de plus travailler la question : déroulé et format de la téléconsultation souhaités, cadre nécessaire (possibilité de se rendre au cabinet du médecin, médecin connu de la patiente, visite présentielle possible...)

Association nationale des centres d'IVG et de contraception (ANCIC)

L'IVG médicamenteuse sur grossesses de localisation indéterminée, sans échographie, serait à proposer dans les recommandations

Annexe 1. Critères d'évaluation de l'efficacité de la méthode d'IVG

Le taux de succès est un critère d'évaluation qui dépend :

- du moment du contrôle suivi de l'efficacité de la méthode ;
- de la technique de contrôle suivi (examen clinique avec (supprimer) dosage de  $\beta$ -hCG plasmatique ou échographie pelvienne, ou hCG urinaire) ;
- de l'expérience des médecins, en particulier en matière d'interprétation d'images échographiques post-IVG. Cela implique la nécessité d'une formation optimale des médecins dans ce domaine afin d'éviter les interventions chirurgicales inutiles en cas de grossesses incomplètement expulsées.

Le critère d'évaluation « taux de grossesse évolutive » ne doit pas être négligé car il traduit une poursuite de la grossesse, qui conduit à une interruption chirurgicale secondaire, possible jusqu'à 14 SA.

Le taux de grossesse évolutive augmente en fonction de l'âge gestationnel et dépend de la nature (?) et de la dose de la prostaglandine utilisée. Dernière page : la liste du groupe de travail et des relecteurs n'est pas à jour.

AFPSSU

Je vous remercie vivement pour votre demande d'avis à l'intention de l'Association française pour la promotion de la santé dans l'environnement scolaire et universitaire (AFPSSU) au sujet des modifications des recommandations pour l'IVG médicamenteuse. Nous notons que, dans les groupes de travail, les spécialistes présents sont surtout des gynécologues obstétriciens, mais nous n'avons pas noté la présence de professionnels spécialisés dans les tranches d'âge les plus jeunes, médecins de l'adolescence et médecins scolaires. Or les IVG posent des problèmes spécifiques aux plus jeunes en termes d'autonomie, de confidentialité, d'accès aux soins, de soutien psychologique, de recueil des plaintes, de suivi des soins, de relais contraceptif.

Il n'est pas dans les missions de l'AFPSSU de se prononcer sur les procédures cliniques mais son rôle est de prendre la santé des jeunes, ici la jeune fille, dans sa globalité. Notre réponse devra donc considérer l'IVG de la jeune – très jeune – fille en amont et en aval du processus d'interruption de la grossesse et tenir compte de son environnement personnel, familial, social en gardant l'objectif qu'elle puisse poursuivre ses études. Dans les établissements scolaires, les infirmières de l'Éducation nationale jouent un rôle essentiel dans l'écoute, le respect de la confidentialité et la médiation auprès des enseignants durant les absences obligatoires pour le soin, et surtout le conseil pour la suite des soins et la reprise de la contraception.

Nous avons pu constater que les modifications présentes mettent l'accent sur l'accessibilité et l'efficacité du protocole médicamenteux, et nous craignons, dans ce contexte, que la très jeune patiente ne soit pas à même de se saisir de ces avantages, en raison d'un accompagnement insuffisant durant tout le protocole de traitement. Cet accompagnement est indispensable pour la gestion des manifestations douloureuses, des suites de l'acte, *a fortiori* de son échec. Ce qui paraît aujourd'hui devoir être un accès plus facile à un protocole de soins médicamenteux peut, dans le cas de la très jeune fille, si elle est démunie, isolée ou non soutenue, être, au contraire, un facteur d'éloignement et donc augmenter les non-recours à une IVG précoce. Certaines régions, de par leur géographie, majorent ce risque d'éloignement, c'est le cas des territoires d'outre-mer, de la Guyane en particulier, où les distances à parcourir sont le premier obstacle. En revanche, le système des téléconsultations, nouvellement préconisé, est déjà expérimenté avec succès dans cette région française pour d'autres actes médicaux.

En conclusion, il nous paraît important d'insister sur l'information éclairée, l'accompagnement dans le choix des modalités de l'acte d'IVG et la facilitation de l'accès à l'IVG. L'infirmière scolaire et/ou de la sage-femme scolaire lorsqu'un poste est créé ont un rôle essentiel à jouer pour le respect de la confidentialité, l'orientation vers le meilleur parcours de soins possible et, comme pour les adultes, une attention particulière devra être accordée à la prise en charge de la douleur...

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Méthode de travail	48
Annexe 2.	Recherche documentaire	51
Annexe 3.	Tableaux des études	54

## Annexe 1. Méthode de travail

### Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture) et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

#### *Choix du thème de travail*

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

#### *Coordination du projet*

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.



Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

#### *Groupe de travail*

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- ➔ des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- ➔ des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- ➔ et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

#### *Rédaction de l'argumentaire scientifique*

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

#### *Rédaction de la version initiale des recommandations*

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

#### *Phase de lecture auprès des parties prenantes*

La phase de lecture est organisée sous forme de consultations des parties prenantes (organisations professionnelles, associations de patients ou d'usagers, institutionnels, etc. concernés par le thème), le thème ayant une composante organisationnelle. Les parties prenantes à solliciter sont définies lors de la phase de cadrage ; la liste des parties prenantes peut être complétée au cours du projet.

Un questionnaire ouvert portant sur le texte des recommandations et l'argumentaire scientifique est envoyé à chaque partie prenante. La réponse transmise par chaque partie prenante représente l'avis officiel de l'organisation, association ou institution interrogée. Les réponses des parties prenantes sont mises en ligne dans un document annexe.

#### *Version finale des recommandations*

Les commentaires des parties prenantes sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et la(les) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (page 2).

#### *Validation par le Collège de la HAS*

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

#### *Diffusion*

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

### **Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables [sur le site unique DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home](https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home).

### **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

## Annexe 2. Recherche documentaire

### Bases de données bibliographiques automatisées

- ➔ Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- ➔ The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- ➔ Science Direct (Elsevier).

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / Sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références
<b>Recommandations</b>			
Étape 1	<p>("Abortion, Induced"[Majr:NoExp] OR "Mifepristone"[Majr] OR "Abortifacient Agents"[Majr:NoExp]) OR (mifepristone [title] or abortifacient [title] or (medical and abortion) [title] or (drug and abortion) [title] Or (medical termination pregnancy) [title] OR misoprostol [title])</p> <p>AND</p> <p>Guideline* or recommend* Or consensus Or guidance[title]</p>	01/2019-09/2020	14
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>			
Étape 2	<p>("Abortion, Induced"[Majr:NoExp] OR "Mifepristone"[Majr] OR "Abortifacient Agents"[Majr:NoExp]) OR (mifepristone [title] or abortifacient [title] or (medical and abortion) [title] or (drug and abortion) [title] Or (medical termination pregnancy) [title] OR misoprostol [title])</p> <p>AND</p> <p>"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" [title/abstract]</p>	01/2008-09/2020	48
<b>Essais contrôlés randomisés</b>			

Étape 3	<p>("Abortion, Induced"[Majr:NoExp] OR "Mifepristone"[Majr] OR "Abortifacient Agents"[Majr:NoExp]) OR (mifepristone [title] or abortifacient [title] or (medical and abortion) [title] or (drug and abortion) [title] Or (medical termination pregnancy) [title] OR misoprostol [title])</p> <p>AND</p> <p>"Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] Or random*[title]</p>	01/2008-09/2020	120
<b>Nombre total de références obtenues</b>		<b>182</b>	

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet.

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet : *Annals of Internal Medicine*, *JAMA Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *JAMA*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Presse Médicale*.

Les sites internet internationaux des sociétés pertinentes cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

*Adelaide Health Technology Assessment*

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

*Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña*

*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia*

*Agency for Healthcare Research and Quality*

*American College of Obstetricians and Gynecologists*

*Alberta Heritage Foundation for Medical Research*

*Alberta Health Services*

*American College of Physicians*

*American Medical Association*

*Australian Government – Department of Health and Ageing*

*Blue Cross Blue Shield Association – Technology Evaluation Center*

Bibliothèque médicale Lemanissier

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

*Centers for Disease Control and Prevention*

*California Technology Assessment Forum*

Centre fédéral d'expertise des soins de santé

CISMeF

*CMAInfobase*

Collège des médecins du Québec

*Cochrane Library Database*

*Centre for Review and Dissemination database*

Collège national des gynécologues et obstétriciens français

*Department of Health (UK)*

*ECRI Institute*

Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision

*Euroscan*

*GIN (Guidelines International Network)*

Haute Autorité de santé

*Horizon Scanning*

*Institute for Clinical Systems Improvement*

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Institut national de veille sanitaire

*Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*

*Iowa Healthcare collaborative*

*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*

*National Horizon Scanning Centre*

*National Health and Medical Research Council*

*National Health committee*

*National Institute for Health and Clinical Excellence*

*National Institutes of Health*

*New Zealand Guidelines Group*

*Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA*

*Ontario Health Technology Advisory Committee*

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

*Singapore Ministry of Health*

*West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*

*World Health Organization*

## Critères de sélection des articles

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou en anglais :

- ➔ recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) ;
- ➔ revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse ;
- ➔ essais contrôlés randomisés ou non dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- ➔ études de cohorte ou études comparatives dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

## Résultats

Nombre de références identifiées : 319

Nombre de références analysées : 203

Nombre de références retenues : 157

## Annexe 3. Tableaux des études

### Table des tableaux

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire .....	51
Tableau 2. Études évaluant l'efficacité de l'association mifépristone – prostaglandine avant 9 SA....	55
Tableau 3. Études évaluant l'efficacité de l'association mifépristone 200 mg + misoprostol en fonction de la dose et de la voie d'administration (orale [PO], transmuqueuse orale [BC], sublinguale [SL] ou vaginale [PV]) du misoprostol.....	64
Tableau 4. Études évaluant l'efficacité du misoprostol par voie sublinguale associé à la mifépristone avant 13 SA.....	71
Tableau 5. Mise à jour – Études évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association mifépristone 200 mg + misoprostol en fonction de la dose et de la voie d'administration (transmuqueuse orale [BC], sublinguale [SL]) du misoprostol .....	72
Tableau 6. Mise à jour – Études évaluant l'efficacité de l'association mifépristone + misoprostol en fonction du délai entre la prise de mifépristone et la prise de misoprostol.....	75
Tableau 7. Mise à jour – Recommandations nationales et internationales sur le protocole de réalisation des IVG médicamenteuses en ville jusqu'à 9 SA.....	79
Tableau 8. Études évaluant la tolérance de l'association mifépristone – prostaglandines avant 9 SA.....	81
Tableau 9. Mise à jour – Études évaluant la prise en charge de la douleur associée à l'interruption médicamenteuse de grossesse.....	87
Tableau 10. Études évaluant la tolérance du misoprostol par voie sublinguale associé à la mifépristone avant 13 SA.....	93
Tableau 11. Mise à jour – Études évaluant l'efficacité de la téléconsultation lors d'une IVG médicamenteuse.....	95
Tableau 12. Mise à jour – Études évaluant l'auto-administration de misoprostol à domicile.....	100

**Tableau 2. Études évaluant l'efficacité de l'association mifépristone – prostaglandine avant 9 SA**

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'expulsion en h (% de cas)	Commentaires
Wu et al., 1992 (7) Chine Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Carboprost 1 mg PV	< 8,5 SA (1 571)	91,2	3,9	4,8	≤ 6 (81)	Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur les différents critères. Cependant, le taux de succès diminue avec l'augmentation de l'âge gestationnel.  Aucune grossesse évolutive n'est rapportée pour un âge gestationnel < 7 SA, quelle que soit la dose de mifépristone.
Ulmann et al., 1992 (8) France Étude randomisée	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 7 SA (1 211)	96,5	0,4	3,1	≤ 4 (44,1)	
	Mifépristone 600 mg Sulprostone 250 µg IM	≤ 7 SA (11 388)	95,4	1,2	3,4	≤ 4 (55,8)	
McKinley et al., 1993 (20) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 9 SA (110)	93,6	0,9	5,5	≤ 4 (63,6)	
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 9 SA (110)	93,6	0	6,4	≤ 4 (73,6)	
OMS, 1993 (9) Chine, Cuba, Écosse, Hongrie, Italie, Slovaquie, Suède Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (388)	93,8	0,5	4,4	≤ 4 (70)	
	Mifépristone 400 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (391)	94,1	0,5	4,1	≤ 4 (73)	
	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (389)	94,3	0,3	3,6	≤ 4 (67)	

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'expulsion en h (% de cas)	Commentaires
Peyron et al., 1993 (10) France Études non comparatives	1 <sup>re</sup> étude : Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (488)	96,9	0,8	2,2	≤ 4 (61)	
	2 <sup>e</sup> étude : Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO, puis 200 µg 4 h plus tard	≤ 7 SA (385)	98,7	0,3	1	≤ 6 (79)	
Thonneau et al., 1994 (11) France Étude non comparative	Mifépristone 600 mg Sulprostone 250 µg IM	≤ 7 SA (369)	93,2	2,2	4,6	≤ 4 (42)	
Sang et al., 1994 (12) Chine Étude randomisée	Mifépristone 50 mg PO puis 25 mg toutes les 12 h (150 mg au total) Misoprostol 600 µg PO 48 h plus tard	≤ 7 SA (301)	94,4	1,7	3	≤ 4 (69)	Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur les différents critères.
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 600 µg PO 48 h plus tard	≤ 7 SA (149)	94,6	2	2,7		
Baird et al., 1995 (13) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 0,5 mg	≤ 9 SA (391)	96,7	0,3	2	≤ 4 (54)	Le taux de grossesse évolutive est supérieur dans le groupe mifépristone – misoprostol (p < 0,01) ; dans 8 cas sur 9, l'âge gestationnel était supérieur à 7 SA.  Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur le taux de succès.
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 9 SA (386)	94,6	2,3	1	≤ 4 (56)	



Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Gros- sesse évo- lutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'ex- pulsion en h (% de cas)	Commentaires
Aubény et al., 1995 (14) France Étude non randomi- sée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO, puis 200 µg PO 3 h plus tard	≤ 7 SA (487)	95,5	1,2	3,1	≤ 3 (37,2)	
		7-8 SA (380)	93,4	1,6	4,2		
		8-9 SA (235)	86,8	5,1	5,5		
El-Refaey et al., 1995 (46) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 800 µg PO  Mifépristone 600 mg Misoprostol 800 µg PV	< 9 SA (130)	86,9	6,9	6,2	-	
		< 9 SA (133)	94,7	0,8	4,5	-	
Urquhart et al., 1997 (15) Angleterre, Écosse Étude non randomi- sée	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg	≤ 7 SA (337)	95,8				
		7-8 SA (393)	94,7	0,3	4,9	-	
		8-9 SA (227, dont, 31 entre 9 et 10 SA)	93,4				

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'ex- pulsion en h (% de cas)	Commentaires
Winikoff et al., 1997 (16) Chine, Cuba, Inde Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 8 SA Chine (299)	91,4	-	-	-	
		≤ 8 SA Cuba (250)	84	-	-		
		≤ 8 SA Inde (250)	94,8	-	-		
Spitz et al., 1998 (17) États-Unis Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (827)	92,1	1	6,9	≤ 4 (49)	
		7-8 SA (678)	83	3,7	11,8		
		8-9 SA (510)	77,5	9	13,5		
Ashok et al., 1998 (18) Écosse Étude rétrospective	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 7 SA (928)	98,5	0,2	1,1	≤ 6 (94)	
		7-9 SA (1 072)	96,7	0,8	2,4		

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'ex- pulsion en h (% de cas)	Commentaires
Aubény et al., 2000 (19) France Étude randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO, répété 3 h plus tard si non-expulsion	≤ 7 SA (118)	99,2	0	0,8	≤ 3 (68,3) ≤ 4 (76,6)	
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PV, répété 3 h plus tard si non-expulsion	≤ 7 SA (119)	100	0	0	≤ 3 (71) ≤ 4 (77)	
OMS, 2000 (21) Arménie, Australie, Chine, Cuba, Finlande, Géorgie, Hongrie, Inde, Russie, Slovaquie, Suède, Tunisie Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 9 SA (792)	89,3	2,8	5,8	≤ 3 (47,9)	Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur les différents critères.
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 9 SA (797)	88,1	1,9	6,1	≤ 3 (49,4)	
Schaff et al., 2000 (67) États-Unis Étude non randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 8 SA (829)	96,4	2,4	2,3	-	
		≤ 8-9 SA (308)	93,8	1	3,3	-	

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'expulsion en h (% de cas)	Commentaires
Bartley et al., 2001 (92) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 0,5 mg	≤ 9 SA (453)	96,2	1,8	2	≤ 4-6 (69,3)	
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 9 SA (457)	98,7	0,2	1,1	≤ 4-6 (69,6)	
OMS, 2001 (22) Chine, Cuba, Écosse, Géorgie, Hongrie, Inde, Singapour, Slo- vénie, Suède, Zambie Étude randomisée	Mifépristone 50 mg Géméprost 0,5 mg	≤ 8 SA (249)	84,7	4,4	9,2	-	La dose de 50 mg de mifépristone est moins efficace que la dose de 200 mg.
	Mifépristone 50 mg Géméprost 1 mg	≤ 8 SA (325)	89,8	2,2	8,1	-	La dose de 0,5 mg de géméprost tend à être moins efficace que celle de 1 mg, mais il n'y a pas de différence significative entre les deux doses de géméprost.
	Mifépristone 200 mg Géméprost 0,5 mg	≤ 8 SA (325)	91,7	0,6	6,1	-	
	Mifépristone 200 mg Géméprost 1 mg	≤ 8 SA (325)	92,9	0,6	5,2	-	
OMS, 2001 (23) Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 1 mg	8-9 SA (449)	92,4	1,3	4,2	≤ 4 (71,3)	Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur les différents critères.
	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg	8-9 SA (447)	91,7	1,6	5,2	≤ 4 (72,9)	

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Popula- tion : âge gesta- tionnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'expulsion en h (% de cas)	Commentaires
Schaff et al., 2002 (24) États-Unis Étude rando- misée, ouverte	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO + 800 µg PV si non-ex- pulsion à la 1 <sup>re</sup> visite	≤ 9 SA (220)	1 <sup>re</sup> visite : 83,6 2 <sup>e</sup> visite : 90,9	2 <sup>e</sup> visite : 0,9	-	-	Sur le taux de succès, la dose de 200 mg de mifépristone en association avec le misoprostol par voie vaginale est plus efficace qu'avec le misoprostol par voie orale, jusqu'à 9 SA.  L'analyse statistique n'a pas porté sur le taux de grossesse évolutive.
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PO + 800 µg PV si non-ex- pulsion à la 1 <sup>re</sup> visite	≤ 9 SA (269)	1 <sup>re</sup> visite : 91,8 2 <sup>e</sup> visite : 94,8	2 <sup>e</sup> visite : 0,7	-	-	
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV + 800 µg PV si non-ex- pulsion à la 1 <sup>re</sup> visite	≤ 9 SA (522)	1 <sup>re</sup> visite : 96,2 2 <sup>e</sup> visite : 97,7	2 <sup>e</sup> visite : 0,4	-	-	
OMS, 2003 (25) Chine, Fin- lande, Hon- grie, Inde, Mongolie, Nor- vège, Rouma- nie, Singapour, Slovénie, Suède, Viet- nam Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO, puis 400 µg PO x 2/j pendant 7 j	≤ 9 SA (740)	92,3	1,2	4,2	-	
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV, puis 400 µg PO x 2/j pendant 7 j	≤ 9 SA (741)	94,7	0,1	3,3	-	
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 9 SA (738)	93,5	0,3	4,2	-	

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Popula- tion : âge gesta- tionnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Gros- sesse évo- lutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'expulsion en h (% de cas)	Commentaires
Shannon et al., 2005 (26) États-Unis Étude non comparative	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (354)	91,5	3,6	4,6	-	Sur le taux de succès, la dose de 200 mg de mifépristone paraît aussi efficace qu'une dose de 600 mg, en association avec 400 µg de misoprostol par voie orale, jusqu'à 7 SA.  Sur le taux de grossesse évolutive, la dose de 200 mg de mifépristone paraît moins efficace qu'une dose de 600 mg.
Shannon et al., 2006 (27) Canada Étude rando- misée, ouverte	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO, répété si saigne- ment insuffisant (dose moyenne : 545 µg)	≤ 8 SA (319)	94,7	0	5	-	Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur les différents critères.
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 600 µg PO, répété si saigne- ment insuffisant (dose moyenne : 768 µg)	≤ 8 SA (319)	93,4	0,3	6	-	
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV, répété si saigne- ment insuffisant (dose moyenne : 954 µg)	≤ 8 SA (318)	94,3	0	5	-	

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'expulsion en h (% de cas)	Commentaires
Coyaji et al., 2007 (43) Inde	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 8 SA (150)	86,4	6,8	6,8	-	
Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO, répété 3 h plus tard	≤ 8 SA (150)	92	0,7	7,3	-	

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

**Tableau 3. Études évaluant l'efficacité de l'association mifépristone 200 mg + misoprostol en fonction de la dose et de la voie d'administration (orale [PO], transmuqueuse orale [BC], sublinguale [SL] ou vaginale [PV]) du misoprostol**

Auteur (année de publication) (référence) Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délai de prise du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel Suivi (modalités)	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Winikoff et al. (2008) (32) États-Unis Randomisée Ouverte Multicentrique (7 centres)	Misoprostol : 800 µg PO 800 µg BC  24-36 h Pris au domicile  869 ♀ (435 PO vs 434 BC) (> 18 ans ; âge moyen 25,8 et 26,7 ans)	≤ 63 J ≤ 42 J : 168 ♀ 43-49 J : 250 ♀ 50-56 J : 200 ♀ 57-63 J : 229 ♀  Suivi à J7 et J14 après mifépristone (échographie transvaginale dans 6 centres ; β-hCG dans 1 centre)	BC : 96,2 % PO : 91,3 % p = 0,003  En ITT : BC : 96,1 % PO : 91 % RR 1,06 [1,02-1,09] p = 0,003  ≤ 42 J : BC : 98,7 % PO : 97,8 % (NS)  43-49 J : BC : 96,4 % PO : 94,7 % (NS)  50-56 J : BC : 95,7 %	BC : 1 % PO : 3,5 % RR = 3,71 [1,24-11,07] p = 0,012  ≤ 42 J : BC : 1,3 % PO : 2,2 % (NS)  43-49 J : BC : 0,7 % PO : 0,9 % (NS)  50-56 J : BC : 0 % PO : 2,8 %	Effets secondaires : - nausées (NS) - vomissements (NS) - diarrhée (NS) - céphalées (NS) - vertiges (NS) - faiblesse (NS) - fièvre & frissons : BC > PO (S) - douleur : PO (29,6 %) < BC (38,6 %) p = 0,006  Satisfaction globale élevée (NS). Satisfaction si av. complet : PO > BC (S)	Avortement complet = pas de geste chirurgical (2 <sup>e</sup> traitement par misoprostol possible)  Grossesse persistante = geste chirurgical nécessaire  Diminution d'efficacité PO et BC selon l'âge gestationnel  Plus grande efficacité de la voie BC globalement (S) et entre 57 et 63 J (S)  Tt symptomatique toujours proposé des douleurs, diarrhées et nausées  Douleur « acceptable » dans les deux groupes (NS)  Moins de douleur si PO (S)  Plus de fièvre et frissons si BC (S)  Acceptation des effets indésirables : PO (78,5 %) > BC (72,1 %) (S)  Goût amer si BC



PO : 88,8 % (NS)

57-63 J

BC : 94,8 %

PO : 85,1 %

RR 0,9 ; p = 0,015

57-63 J

BC : 1,7 %

PO : 7,9 %

RR 4,54 [1,0-20,55]

p = 0,029

Préférence PO > BC pour un autre  
av.

Auteur (année de publication) (référence) Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délai de prise du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel Suivi (modalités)	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Raghavan et al. (2009) (52)  Moldavie  Randomisée Ouverte (1 centre)	Misoprostol 400 µg PO 400 µg SL  24 h Pris au domicile  479 ♀ (239 PO vs 240 SL) (âge moyen 24,6 et 25 ans)	≤ 63 J ≤ 49 J : 428 ♀ 50-56 J : 44 ♀ 57-63 J : 6 ♀  Suivi à J14 (échographie « si besoin » : 23 à 30 % des cas)	SL : 98,7 % PO : 94 % RR 1,05 [1,01-1,09] p = 0,006  ≤ 49 J : SL : 98,6 % PO : 94,9 % RR 1,04 [1,00-1,08] p = 0,03  50-63 J : SL : 100 % PO : 83,3 % RR 1,20 [0,98-1,48] p = 0,047	≤ 49 J : SL : 1,4 % PO : 5 % RR 0,28 [0,08-0,99] p = 0,03  50-63 J : SL : 0 % PO : 16,7 % p = 0,047	Effets secondaires : - nausées (NS) - vomissements (NS) - céphalées (NS) - vertiges (NS) - faiblesse (NS) - douleurs (NS) - fièvre & frissons : SL > PO (S) RR 1,53 [1,09-2,14] - saignement (NS)  Satisfaction : SL (95,8 %) > PO (91,4 %) (S) RR 1,05 [1,00-1,10]  Acceptabilité des effets secondaires (NS)	Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire (pas de 2 <sup>e</sup> traitement par misoprostol possible)  Grossesse persistante = geste chirurgical nécessaire  Diminution d'efficacité de la voie PO selon l'âge gestationnel  Plus grande efficacité de la voie SL globalement (S) et avant 49 J  Très petit effectif de la classe 50-63 J et différence d'efficacité non significative  Tt de la douleur par paracétamol  Préférence PO > SL pour un autre av. (NS)

Auteur (année de publication) (référence) Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délai de prise du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel Suivi (modalités)	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Akin et al. (2009) (154)  Turquie  Comparatif non randomisé (4 centres)	Misoprostol 400 µg PO 400 µg SL  48 h Pris en établissement ou au domicile  207 ♀ (161 PO vs 48 SL) (âge moyen 31 ans)	≤ 56 J  < 43 J : 139 ♀ 43-49 J : 48 ♀ 50-56 J : 10 ♀  Suivi à J14 (échographie très souvent)	SL : 91,3 % PO : 96,3 % RR 0,95 [0,86-1,04] p = 0,23  ≤ 49 J SL : 92,1 % PO : 96 % p = 0,39  50-56 J SL : 87,5 % PO : 100 % p = 0,40	Grossesse persistante : SL : 2,2 % PO : 1,9 % p = 0,23  Avortement incomplet : SL : 4,3 % PO : 1,2 % p = 0,21	Effets secondaires : - nausées (NS) - vomissements (NS) - douleurs : SL (84,8 %) > PO (58,4 %) (p < 0,01) - fièvre & frissons : SL (39,1 %) > PO (16,1 %) (p < 0,01)] - saignement (NS)  Satisfaction : PO (63,5 %) > SL (39,1 %) (p < 0,01)	Grossesse persistante = geste chirurgical nécessaire  Étude en contradiction en termes d'efficacité de la voie SL avec les autres études récemment publiées, mais il ne s'agit pas d'une étude randomisée  Satisfaction PO > SL

Auteur (année de publication) (référence) Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délai de prise du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel Suivi (modalités)	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Fjerstad et al. (2009) (155)  États-Unis  Étude rétrospective Multicentrique (10 centres)	Misoprostol 800 µg PO 800 µg BC  - ≤ 49 J : 800 µg PO ou BC - 50-56 J : 800 µg BC  2 <sup>e</sup> dose possible de misoprostol après 12-24 h en l'absence de saignement (2,4 % des cas)  PO : 24 h ; BC : 24-48 h  Pris au domicile  Grossesse unique ou multiple  1 627 ♀ (1 349 BC vs 278 PO)  (âge moyen 25,8 ans)	≤ 56 J (en fait 59 J)  (21 à 59 J ; moyenne 47 J)  Suivi dans les 15 j après mifépristone (3 rappels ; 16 % de perdues de vue)  (échographie)	BC : 98,3 % [97,5-99] ; 98,4 % [97,6-99%] si grossesse unique  Grossesse unique : 28-34 J : 99,3 % 35-41 J : 98,8 % 42-48 J : 98,3 % 49-55 J : 98,5 % 56-59 J : 95,6 % (NS)  PO : 96,8 % [94,4-98,8 %] ; 96,7 % si grossesse unique  Grossesse unique : 28-34 J : 100 % 35-41 J : 98,6 % 42-48 J : 95,2 % 49-55 J : 92,6 %  (S)	[1,0] ; 0,6 % avant 44 J vs 0,3 % après 44 J (NS)	Pas d'information	Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire  Pas de comparaison entre les groupes Efficacité PO > BC si < 35 J Diminution significative d'efficacité de la voie orale après 42 J (à 7 et 8 SA)  Pas d'information sur les effets secondaires

Auteur (année de publication) (référence) Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délai de prise du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel Suivi (modalités)	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Dahiya et al. (2010) (53)  Inde  Randomisée Ouverte (1 centre)	Misoprostol 400 µg PO 400 µg SL  24 h Pris à domicile  93 ♀ (48 PO vs 45 SL) (âge moyen 27,04 vs 27,51 ans)	≤ 56 J < 35 J : 18 ♀ 36-42 J : 20 ♀ 43-49 J : 18 ♀ 50-56 J : 37 ♀  Suivi à J7 après misoprostol (échographie)	SL : 95,5 % PO : 87,5 %  (NS)	Avortement incomplet : SL : 2,25 % PO : 6,25 %  Sac persistant (missed abortion) : SL : 4,1 % PO : 2,25 %  Grossesse persistante : SL : 0 % PO : 2 %	Effets secondaires :  - nausées : PO (41,7 %) > SL (15,5 %) (S)  - vomissements : PO (20,8 %) > SL (6,6 %) (S)  - diarrhées (NS)  - céphalées (NS)  - vertiges (NS)  - fatigue (NS)  - crampes (NS)  - saignement (NS)   Pas d'information sur la satisfaction selon la voie d'administration	Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire  Efficacité SL > PO, mais non significative  Pas de détail sur l'efficacité selon l'âge gestationnel  Tt de la douleur par ibuprofène ou paracétamol  Plus de nausées et vomissements avec la voie PO

Auteur (année de publication) (référence) Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délai de prise du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel Suivi (modalités)	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
<p>von Hertzen et al. (51) – WHO (2010)</p> <p>10 pays *</p> <p>Randomisé</p> <p>Contrôlé</p> <p>Simple aveugle</p> <p>Essai de non-infériorité (3 % de marge d'équivalence ; puissance 80 %)</p> <p>(15 centres) stratifié par centre et durée de gestation</p>	<p>Misoprostol PV ou SL, avec 4 bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 400 µg PV + plb SL</li> <li>- 400 µg SL + plb PV</li> <li>- 800 µg PV + plb SL</li> <li>- 800 µg SL + plb PV</li> </ul> <p>24 h</p> <p>Prise à l'hôpital (surveillance 3 h)</p> <p>Grossesse unique</p> <p>3 005 ♀ randomisées ; 2 962 analysées</p> <p>(âge moyen 27 ans)</p> <p>28,2 % de Caucasiennes</p> <p>64,3 % ≥ 50 J</p>	<p>≤ 63 J</p> <p>≤ 49 J : 1 072 ♀</p> <p>50-56 J : 1 041 ♀</p> <p>57-63 J : 892 ♀</p> <p>Suivi à J15 et J43 après mifépristone (échographie « si besoin »)</p> <p>1,4 % de pertues de vue</p>	<p>Non-infériorité selon la voie d'administration :</p> <p>% d'avortements complets non inférieur si SL (92,7 %) vs PV (92 %) (NS). La voie SL est plus efficace à 57-63 J.</p> <p>Infériorité selon la dose : 400 µg (90,5 %) &lt; 800 µg (94,2 %) p &lt; 0,01. 400 µg est d'autant moins efficace que l'âge gestationnel augmente. 400 µg moins efficace quels que soient l'âge, la parité, les ATCD d'IVG, et l'âge gestationnel.</p>	<p>Non-infériorité selon la voie d'administration : % d'échec d'avortement non inférieur : (p = 0,47)</p> <p>SL : 7,3 %</p> <p>PV : 8 %</p> <p>% de grossesse évolutive (p = 0,21)</p> <p>SL : 1,2 %</p> <p>PV : 1,7 %</p> <p>Infériorité selon la dose :</p> <p>% d'échec d'avortement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 400 µg (9,5 %) &lt; 800 µg (5,8 %) p &lt; 0,01</li> </ul> <p>% de grossesse évolutive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 400 µg (2,1 %) &lt; 800 µg (0,8 %) p &lt; 0,01</li> </ul>	<p>Effets secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nausées : PV &lt; SL (S)</li> <li>- vomissements : PV &lt; SL (S) ; 400 µg &lt; 800 µg (S)</li> <li>- diarrhées : PV &lt; SL (S) ; 400 µg &lt; 800 µg (S)</li> <li>- céphalées (NS)</li> <li>- fièvre : PV &lt; SL (S) ; 400 µg &lt; 800 µg (S)</li> <li>- frissons : PV &lt; SL (S) ; 400 µg &lt; 800 µg (S)</li> <li>- douleur abdominale : PV &lt; SL (S) ; 400 µg &lt; 800 µg (S)</li> </ul>	<p>Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire</p> <p>Délai de démarrage de l'avortement plus court par voie SL : 3 h vs 4 h (S)</p> <p>400 µg est moins efficace que 800 µg jusqu'à 63 J</p> <p>Les voies SL et PV sont aussi efficaces</p> <p>La voie vaginale s'accompagne de moins d'effets secondaires</p> <p>53 % préfèrent la voie SL et 47 % la voie PV</p>

ITT : analyse en intention de traitement ; PV : voie intravaginale (per vaginam) ; SL : voie sublinguale (pilules sous la langue) ; BC : voie transmuqueuse orale (pilules dans le sillon jugal) ; PO : voie orale (pilules avalées) ; av. : avortement ; plb : placebo ; Tt : traitement ; NS : non significatif ; S : significatif ; [...] : intervalle de confiance à 95 %

\* Chine, Cuba, Géorgie, Inde, Mongolie, Roumanie, Slovaquie, Suède, Thaïlande, Vietnam.

**Tableau 4. Études évaluant l'efficacité du misoprostol par voie sublinguale associé à la mifépristone avant 13 SA**

Auteur, année, référence Pays	Type d'étude	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Traitement	Critères d'évaluation		Commentaires	
				Résultats			
				Succès (avortement complet)	Grossesse évolutive		
Hamoda et al., 2003 (49) Écosse	Non randomisée, comparative	< 9 SA n = 149	- n = 96 (7,1 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 600 µg, sublingual - n = 53 (7,7 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 800 µg, vaginal	98,9 % vs 96,2 % OR = 3,7 (0,3-41)	0 % vs 0 %	Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur les différents critères.	
Tang et al., 2003 (50) Chine	Randomisée, double aveugle	< 9 SA n = 224	- n = 112 (29 ≤ 7 SA ; 83 > 7 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 800 µg, sublingual - n = 112 (26 ≤ 7 SA ; 86 > 7 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 800 µg, vaginal	Total : 98,2 % vs 93,8 %, ≤ 7 SA : 100 % vs 96,2 % > 7 SA : 97,6 % vs 93 %	Total : 0 % vs 2,7 % ≤ 7 SA : 0 % vs 0 % > 7 SA : 0 % vs 2,7 %	Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur les différents critères.	
Hamoda et al., 2005 (48) Écosse	Randomisée, ouverte	< 13 SA n = 340	- n = 158 (53 ≤ 9 SA ; 105 > 9 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 600 µg + 400 µg 3 h après, sublingual - n = 156 (69 ≤ 9 SA ; 87 > 9 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 600 µg + 800 µg 3 h après, vaginal  Dans les deux groupes, si > 9 SA : une 3 <sup>e</sup> dose de misoprostol (400 µg sublingual ou vaginal) 3 h après en cas de non-expulsion	Total : 98,1 % vs 97,4 %, ≤ 9 SA : 100 % vs 98,6 % > 9 SA : 97,1 % vs 96,6 %	Total : 1,3 % vs 0 %, ≤ 9 SA : 0 % vs 0 % > 9 SA : 1,9 % vs 0 %	Il y a significativement plus d'avortements complets avec la voie sublinguale jusqu'à 9 SA.  Il y a plus de grossesses évolutives avec la voie sublinguale au-delà de 9 SA, mais aucune avant 9 SA.	

**Tableau 5. Mise à jour – Études évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association mifépristone 200 mg + misoprostol en fonction de la dose et de la voie d'administration (transmuqueuse orale [BC], sublinguale [SL]) du misoprostol**

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délai de prise du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel (SA), taille (n) Suivi (modalités)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Chaï, 2013 (59) Hong Kong Étude randomisée en double aveugle	Misoprostol Pcb SL + 800 µg BC 800 µg SL + Pcb BC 48 h Pris au centre de planning familial (surveillance 4 h) Grossesse unique Recrutées : 102 ♀, randomisées : 90 ♀, analysées : 90 ♀ (45 BC vs 45 SL) Âge moyen : BC 28,6 vs SL 26,7 ans	≤ 9 SA  ≤ 49 J : BC 22 ♀ SL 26 ♀ 50-63 J : BC 23 ♀ SL 19 ♀  Suivi à J15 (échographie pelvienne) Suivi à J43 (retour des menstruations)	BC : 95,6 % SL : 97,8 % (NS)  ≤ 49 J : BC : 100 % SL : 100 % 50-63 J : BC : 91,3 % SL : 94,7 %	BC : 0 % SL : 2,2 %  ≤ 49 J : BC : 0 % SL : 0 % 50-63 J : BC : 0 % SL : 5,3 %	Fièvre dans les 4 h après la prise de misoprostol : BC : 22,2 % SL : 37,8 % NS Température moyenne : BC : 35,5°C SL : 37,7°C NS Frissons : BC : 55,6 % SL : 91,1 % p = 0,0001 Autres effets indésirables plus fréquents dans le groupe SL mais différence NS (douleurs abdominales, nausées, vomissements, céphalées, diarrhées, vertiges) Métrorragies à J15 : BC : 66,7 % ; SL : 73,3 % (NS)	Critère de jugement principal : proportion de femmes ayant de la fièvre (température > 38 °C) dans les 4 h après misoprostol Critère secondaire : avortement complet : pas de geste chirurgical nécessaire La voie sublinguale tend à être associée à davantage d'effets indésirables que la voie transmuqueuse orale (différence significative uniquement sur les frissons) Il n'y a pas de différence significative sur le taux de succès Taux de succès de 100 % dans les deux groupes pour les grossesses ≤ 49 JA Satisfaction : non abordée



<p>Chong, 2012 (57) Géorgie, Vietnam Étude randomisée en double aveugle</p>	<p>Misoprostol 400 µg BC + Pcb 800 µg BC 36 h à 48 h Pris à la clinique ou à domicile Randomisées : 1 122 ♀ Analysées : 1 115 (Exclusions : 6 ♀ perdues de vue ; 1 ♀ n'a pas pris misoprostol) Âge moyen : 27,4 ans BC400 vs 27,9 ans BC800</p>	<p>Géorgie ≤ 9 SA Vietnam : de 8 à 9 SA BC400 : 555 ♀ BC800 : 560 ♀ Prise à domicile : Géorgie : 95 % Vietnam : 2 ♀ Suivi à J12 à J15 (échographie : 37 % Géorgie, 90 % Vietnam) Avortement incomplet 84 ♀ : – Dose supplémentaire de misoprostol/ocytocine : 47 ♀ – Attente une semaine : 36 ♀ – Geste chirurgical 1 ♀</p>	<p>BC400 : 96,4 % BC800 : 96,4 % RR : 1 (0,98-1,02) (NS) ≤ 42 J : BC400 : 98,8 % (164/166) BC800 : 95,8 % (159/166) (NS) 43-49 J : BC400 : 97,2 % (106/109) BC800 : 96,2 % (100/104) (NS) 50-56 J : BC400 : 94,3 % (182/193) BC800 : 98,5 % (201/204) (p&lt;0,05) 57-63 J : BC400 : 95,4 % (83/87) BC800 : 93 % (80/86) (NS)</p>	<p>BC400 : 1,4 % BC800 : 0,9 % RR : 1,61 (0,53-4,9) (NS) ≤ 42 J : BC400 : 0,6 % BC800 : 1,2 % (NS) 43-49 J : BC400 : 0 % BC800 : 0 % (NS) 50-56 J : BC400 : 2,6 % BC800 : 0,5 % (NS) 57-63 J : BC400 : 2,3 % BC800 : 2,3 % (NS)</p>	<p>Vomissement : BC400 : 16 % BC800 : 22 % (p &lt; 0,001) Fièvre/frissons : BC400 : 26 % BC800 : 33 % (p &lt; 0,001) Autres effets indésirables : plus fréquents dans le groupe BC800 mais différence NS (nausées, douleurs abdominales, céphalées) Vertiges plus fréquents dans le groupe BC400 mais NS Pas d'évènement indésirable grave Satisfaction BC400 : 95,6 % vs BC800 : 96,2 % (NS) Effets secondaires acceptables BC400 : 86 % vs BC800 : 84,7 % (NS)</p>	<p>Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire Pas de différence apparente entre les deux groupes sur le taux de succès Davantage de vomissements, fièvre/frissons avec la dose de 800 µg Le nombre de sujets nécessaires a été recalculé après une analyse intermédiaire réalisée après inclusion de 383 femmes en Géorgie en raison du trop peu de femmes ayant un âge gestationnel &gt; 50 JA. Au Vietnam, inclusion limitée aux femmes de 50 à 63 JA. Traitement de la douleur si nécessaire par paracétamol (prescription au Vietnam ; 4 cp remis à la ♀ en Géorgie)</p>
<p>Raghavan, 2010 (58) Moldavie Étude randomisée en ouvert</p>	<p>Misoprostol 400 µg BC 400 µg SL 24 h</p>	<p>≤ 9 SA ≤ 49 J : BC 239 ♀ SL 234 ♀</p>	<p>BC : 97,1 % (264/272) SL : 97,4 % (260/267)</p>	<p>BC : 1,5 % SL : 1,5 % (NS) Non disponible en fonction de</p>	<p>Pas de différence significative entre les deux voies sur les effets indésirables déclarés par les femmes Satisfaction (mesurée au cours d'un entretien)</p>	<p>Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire Pas de différence entre les deux groupes sur le taux de succès</p>

Pris à l'hôpital ou à domicile		(NS) RR : 1, IC 95 % 0,97-1,03	l'âge gestationnel	BC : 93,3 % ; SL : 95,8 %	Pas de différence significative sur les effets indésirables ni sur la satisfaction
Randomisées : 550	50-56 J : BC 27 ♀ SL 29 ♀	≤ 49 J : BC : 96,6 % SL : 97,8 % (NS)		(NS) Douleurs tolérables ou très tolérables BC : 80,6 % ; SL : 83,2%	
BC : 277 ♀ SL : 273 ♀	Analysées : 539			(NS)	Traitement de la douleur par paracétamol
BC : 272 ♀ SL : 267 ♀	57-63 J : BC 11 ♀ SL 10 ♀	50-63 J : BC : 100 % SL : 94,6 % (NS)		Métrorragies acceptables ou très acceptables : BC : 94,8 % ; SL : 91,7%	
(Perdues de vue : 11)	Suivi à J15 (échographie si diagnostic incertain). Si avortement incomplet proposition attente une semaine ± misoprostol 400 µg même voie qu'initiale			(NS)	
Âge moyen : 25 ans	Si avortement incomplet à J21, proposition d'un geste chirurgical			Pas de complications sérieuses (hospitalisations) rapportées	

**Tableau 6. Mise à jour – Études évaluant l'efficacité de l'association mifépristone + misoprostol en fonction du délai entre la prise de mifépristone et la prise de misoprostol**

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délai d'administration du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel (SA), taille (n) Suivi (modalités)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Verma, 2017 (62) Inde Étude randomisée en ouvert	Misoprostol 400 µg PV Simultanée (S) 48 h (48 h)  Médicaments contre la douleur et les nausées donnés aux femmes Sélectionnées : 1 410 Randomisées : 200 ♀ Analysées : 200 ♀	≤ 9 SA  ≤ 8 SA S : 90 ♀ 48 h : 85 ♀  > 8 SA : S : 10 ♀ 48 h : 15 ♀  Groupes comparables pour l'âge, la parité, l'âge gestationnel et les antécédents d'IVG  Suivi : J14 (échographie transvaginale)	ITT S : 96 % 48 h : 95 % (NS)	-	Pas de différence significative entre les deux protocoles sur les effets indésirables déclarés par les femmes (nausées, vomissements, diarrhées, frissons, céphalées, vertiges)  Il n'y a pas eu d'hémorragie nécessitant une transfusion sanguine	Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire  Pas de calcul a priori du nombre de sujets nécessaires  Pas de différence entre les deux groupes sur le taux de succès
Tendler, 2015 (61) Israël Étude randomisée	Misoprostol 400 µg PO 2 h	≤ 55 JA	Fragments résiduels : 1 <sup>re</sup> visite :	Activité cardiaque fœtale 1 <sup>re</sup> visite :	-	Échec de l'IVG : présence d'une activité cardiaque fœtale, d'un sac gestationnel, ou nécessité d'un curetage après misoprostol

	<p>48 h</p> <p>Après mifépristone 600 mg</p> <p>Randomisées : 100 ♀</p> <p>Analysées : 100 ♀</p> <p>Âge moyen : 2 h : 27 ans ; 48 h : 26,6 ans</p>	<p>Suivi échographie transvaginale à 1<sup>re</sup> visite 48 h et à 2<sup>e</sup> visite 3 sem. après mifépristone</p> <p>Si épaisseur endomètre &gt; 15 mm ou saignement persistant misoprostol 400 µg ou curetage</p>	<p>2 h : 26 %</p> <p>48 h : 10 %</p> <p>(p = 0,031)</p> <p>2<sup>e</sup> visite :</p> <p>2 h : 24 %</p> <p>48 h : 10 %</p> <p>(p = 0,054 ; NS)</p>	<p>2 h : 20 %</p> <p>48 h : 0 %</p> <p>(p = 0,031)</p> <p>2<sup>e</sup> visite :</p> <p>2 h : 8 %</p> <p>48 h : 0 %</p> <p>(p = 0,118 ; NS)</p>	<p>Succès : utérus vide à la 1<sup>re</sup> ou à la 2<sup>e</sup> échographie</p> <p>Tendance à un taux de succès plus faible après un intervalle de 2 h (non significative)</p> <p>Effets secondaires non abordés</p> <p>Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	
<p>Verma, 2011 (64)</p> <p>Inde</p> <p>Étude randomisée</p>	<p>Misoprostol 400 µg PV</p> <p>24 h</p> <p>48 h</p> <p>Après mifépristone 200 mg</p> <p>Randomisées : 200 ♀</p> <p>(24 h : 100 ♀ ; 48 h : 100 ♀)</p> <p>Âge moyen : 28 ans</p>	<p>&lt; 9 SA</p> <p>Suivi J15 (échographie transvaginale)</p>	<p>ITT</p> <p>(analysées : 24 h : 100 ; 48 h : 100)</p> <p>24 h : 94 %</p> <p>48 h : 95 %</p> <p>(NS)</p>	-	<p>Seuls effets indésirables vus dans l'étude :</p> <p>Vomissements :</p> <p>24 h : 9 %</p> <p>48 h : 19 %</p> <p>(NS)</p> <p>Diarrhée :</p> <p>24 h : 3 %</p> <p>48 h : 2 %</p> <p>(NS)</p>	<p>Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire</p> <p>Pas de différence significative entre les deux groupes sur le taux de succès</p> <p>Pas de différence significative sur les effets indésirables</p> <p>Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires</p>
<p>Creinin, 2007 (63)</p> <p>États-Unis</p> <p>Étude randomisée</p> <p>4 sites</p> <p>Essai de non-infériorité</p>	<p>Misoprostol 800 µg PV</p> <p>Auto-administration</p> <p>À l'hôpital ou à domicile</p> <p>15 minutes (simultané) (S) (à l'université)</p>	<p>≤ 9 SA</p> <p>Suivi J6 à J8 après mifépristone (échographie transvaginale). En l'absence d'avortement, proposition misoprostol 800 µg PV et 2<sup>e</sup> visite</p>	<p>S : 95,1 %</p> <p>24 h : 96,9 %</p> <p>(non-infériorité p = 0,003)</p> <p>≤ 49</p> <p>S : 95,5 %</p> <p>24 h : 98,3 % (NS)</p>	-	<p>Nausées :</p> <p>S : 58 %</p> <p>24 h : 51 % (p = 0,04)</p> <p>Vomissements :</p> <p>S : 31 %</p> <p>24 h : 31 % (NS)</p> <p>Diarrhée :</p> <p>S : 35 %</p> <p>24 h : 26 %</p>	<p>Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire</p> <p>Le taux de succès après l'administration simultanée de misoprostol était non inférieur au taux de succès de l'administration à 24 h</p> <p>Les nausées, vomissements, diarrhée, frissons étaient significativement plus fréquents lors de l'administration simultanée.</p> <p>Traitement de la douleur par ibuprofène ou paracétamol initialement et si nécessaire</p>

	<p>23-25 h (24 h) (à domicile)</p> <p>Après mifépristone 200 mg PO</p> <p>Randomisées : 1 128</p> <p>(S : 567 ; 24 h : 561)</p> <p>Perdues de vue : 26</p> <p>Analysées : 1 100</p> <p>(S : 554 ; 24 h : 546)</p>	<p>En l'absence d'avortement à J12 à 16 proposition d'avortement chirurgical ou attente une semaine</p>	<p>50-56 JA</p> <p>S : 94,3 %</p> <p>24 h : 95,3 % (NS)</p> <p>57-63 JA</p> <p>S : 95,3 %1</p> <p>24 h : 96,6 % (NS)</p>		<p>(p = 0,002)</p> <p>Fièvre/frissons :</p> <p>S : 69 %</p> <p>24 h : 56 % (p &lt; 0,001)</p> <p>Évènements indésirables graves :</p> <p>Transfusion : 4 ♀ (du groupe 24 h ; 50, 51, 57, 63 JA)</p> <p>Grossesse hétérotopique : 1 ♀ (groupe S)</p> <p>Infection pelvienne aiguë : 5 ♀ dans chaque groupe (dont une après une aspiration pour avortement incomplet)</p>	<p>par codéine, oxycodone ou paracétamol-hydrocodone.</p>
<p>Guest, 2007 (60)</p> <p>Royaume-Uni</p> <p>Étude randomisée en ouvert</p>	<p>Misoprostol 800 µg PV</p> <p>6 h</p> <p>36 h à 48 h</p> <p>Après mifépristone 200 mg</p> <p>Prise à l'hôpital (surveillance 4 à 6 h pour le groupe 36-48 h)</p> <p>Randomisées : 450 ♀</p>	<p>≤ 9 SA</p> <p>♀ ≥ 16 ans</p> <p>6 h : 225 ♀</p> <p>36-48 h : 225 ♀</p> <p>Suivi J2 à J7 (échographie)</p>	<p>Taux de succès :</p> <p>6 h : 79 % (165/210)</p> <p>36-48 h : 92 % (197/215)</p> <p>Taux de succès global :</p> <p>6 h : 89 % (187/210)</p> <p>36-48 h : 96 % (207/215)</p> <p>(RR = 0,92</p>	<p>6 h : 2 %</p> <p>36-48 h : 1 %</p>	<p>Frissons :</p> <p>6 h : 15 %</p> <p>36-48 h : 8 %</p> <p>(RR = 2,03, IC 95 % 1,09-3,77)</p> <p>Nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, vertiges (NS)</p> <p>Acceptabilité :</p> <p>– Douleurs abdominales moins acceptables dans le groupe 6 h (6 h : 78 % vs 36-48 h :</p>	<p>Critère de jugement principal :</p> <p>– Taux de succès :</p> <p>1. Absence de sac gestationnel à la 1<sup>re</sup> échographie J2 à J7 après mifépristone</p> <p>2. Pas d'autre intervention médicale ou chirurgicale nécessaire après la dose initiale de misoprostol PV</p> <p>– Taux de succès global : pas de geste chirurgical nécessaire</p> <p>Misoprostol PV 6 h après mifépristone est moins efficace qu'après 36 h à 48 h jusqu'à 63 J</p>

Analysées : 425 ♀  
(6 h : 210 ♀ ; 36-48 h : 215 ♀)

Âge moyen : 6 h :  
27,5 ans ; 36-48 h :  
24,4 ans

IC 95% 0,84-0,98)

87 % ; RR = 0,90,  
IC 95 % 0,81-0,99)  
– Durée du processus  
plus courte plus ac-  
ceptable (6 h : 97 %  
vs 36-48 h : 90 % ;  
RR = 1,07, IC 95 %  
1,02-1,14)

Pas de différence sur les effets secondaires  
sauf les frissons significativement plus fré-  
quents après 6 h

Acceptabilité des douleurs abdominales si-  
gnificativement moindre après un délai de  
6 h mais une durée plus courte du proces-  
sus était significativement plus acceptable

Pas de détail sur l'efficacité selon l'âge ges-  
tationnel

Traitement de la douleur par diclofénac et  
dextropropoxyphène-paracétamol

**Tableau 7. Mise à jour – Recommandations nationales et internationales sur le protocole de réalisation des IVG médicamenteuses en ville jusqu'à 9 SA**

Auteur (année de publication) (référence)	Titre	Population : âge gestationnel (SA)	Traitement		Autres recommandations
			Dose, voie	Délai mifépristone-misoprostol	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019) (74)	Soins liés à l'avortement	≤ 10 SA + 0 jour (10 <sup>+0</sup> )	Mifépristone 200 mg PO Misoprostol 800 µg PV	24-48 heures généralement	Le misoprostol peut être pris à domicile ou en établissement.  Misoprostol dans l'indication de l'IVG à l'AMM au Royaume-Uni pour : – 400 µg PO comme dose initiale pour une interruption médicamenteuse de grossesse jusqu'à 49 JA, 36 à 48 h après mifépristone 600 mg PO ; – 800 µg PV comme dose initiale pour une interruption médicamenteuse de grossesse jusqu'à 63 JA, 36 à 48 h après mifépristone 200 mg PO
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) – Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH) – British Society of Abortion Care Providers 2016 (73)	Interruption médicale de grossesse précoce à domicile (en Angleterre)	≤ 9 SA + 6 jours (9 <sup>+6</sup> )  lors de l'administration du premier médicament	Mifépristone 200 mg PO Misoprostol 800 µg PV, BC, SL  + 400 µg 3 h plus tard si non-expulsion	24 à 48 heures	La mifépristone devrait être prise dans un établissement certifié.
World Health Organization; 2018 (75)	Prise en charge médicale de l'avortement	< 12 SA	Mifépristone 200 mg PO Misoprostol 800 µg PV, SL, BC	1 à 2 jours	Il est recommandé un intervalle minimum de 24 h entre la prise de mifépristone et celle de misoprostol.  Notes : la combinaison mifépristone-misoprostol est recommandée car elle est plus efficace (que misoprostol seul).  Des doses répétées de misoprostol peuvent être proposées si nécessaire pour obtenir un avortement complet. Pas de recommandations sur le nombre maximum de doses de misoprostol.

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) 2016 (77)	L'interruption volontaire de grossesse	< 7 SA	Mifépristone 200 mg de préférence ou 600 mg, PO Misoprostol 400 µg, PO, BC, SL, PV*, éventuellement renouvelé après 3 h	24 à 48 heures	L'IVG médicamenteuse réalisée avec la dose de 200 mg de mifépristone associée au misoprostol est efficace à tout âge gestationnel.
		7 à 9 SA	Mifépristone 200 mg de préférence ou 600 mg, PO Misoprostol 800 µg, PV*, BC, SL, éventuellement complété de 400 µg 3 à 4 h plus tard		
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) 2016 (156)	Avortement médical	≤ 70 jours d'aménorrhée	Mifépristone 200 mg PO Misoprostol 800 µg BC, PV, SL	Non précisé	

\* En France, il n'y a pas de spécialité de misoprostol administrable par voie vaginale. L'administration par voie vaginale de comprimés de misoprostol destinés à la voie orale est à proscrire (80).



**Tableau 8. Études évaluant la tolérance de l'association mifépristone – prostaglandines avant 9 SA**

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Diarrhées (%)	Perdus de vue (%)	Douleurs abdomino-pelviennes
Wu et al., 1992 (7) Chine Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Carboprost 1 mg PV	< 8,5 SA (1 572)	-	22	3	-	
Ulmann et al., 1992 (8) France Étude randomisée	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 7 SA (1 211)	-	-	-	2	
	Mifépristone 600 mg Sulprostone 250 µg IM	≤ 7 SA (11 388)	-	-	-	-	
McKinley et al., 1993 (20) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 200 ou 600 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 7 SA (110 + 110)	43	21	2	-	
OMS, 1993 (9) Chine, Cuba, Écosse, Hongrie, Italie, Slovénie, Suède Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (388)	53	24	4	1	Douleurs abdominales présentes chez 94,1 % des femmes (groupes confondus).
	Mifépristone 400 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (391)	53	23	-	1	
	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (389)	53	23	-	2	

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Diarrhées (%)	Perdus de vue (%)	Douleurs abdomino-pelviennes
Peyron et al., 1993 (10) France Études non comparatives	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (505)	43	17	14	3	
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO + 200 µg 4 h plus tard	≤ 7 SA (390)	40	15	10	3	
Sang et al., 1994 (12) Chine Étude randomisée	Mifépristone 150 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 7 SA (301)	-	20	22	< 1	
Thonneau et al., 1994 (11) France Étude non comparative	Mifépristone 600 mg Sulprostone 250 µg IM	≤ 7 SA (369)	-	-	-	4	
Baird et al., 1995 (13) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 0,5 mg PV	≤ 9 SA (391)	34	12	7	3	
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 9 SA (386)	48	22	8	3	
Aubény et al., 1995 (14) France Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg oral + 200 µg oral 3 h plus tard	≤ 7 SA (487)	38	20	11	-	
		7-8 SA (380)					
		8-9 SA (235)					

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Diarrhées (%)	Perdus de vue (%)	Douleurs abdomino-pelviennes
El-Refaey et al., 1995 (46) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 800 µg PO	< 9 SA (130)	70	44	36	-	
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 800 µg PV	< 9 SA (133)	60	31	18	-	
Urquhart et al., 1997 (15) Angleterre, Écosse Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg	≤ 7 SA (374)					Douleurs abdominales maximales en intensité et fréquence 2 h après la prise de géméprost : douleurs modérées à intenses dans 56 % des cas.
		7-8 SA (408)	-	23	11	-	
		8-9 SA (235)					
Winikoff et al., 1997 (16) Chine, Cuba, Inde Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 8 SA (299)	-	-	-	< 1	
		≤ 8 SA (250)	-	-	-	< 1	
		≤ 8 SA (250)	-	-	-	0	
Spitz et al., 1998 (17) États-Unis Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (859)	61	26	20	5	Douleurs abdominales quasiment systématiques, avec des douleurs sévères plus fréquentes au-delà de 7 SA.
		7-8 SA (722)	71	38	23		
		8-9 SA (540)	72	41	26		

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Diarrhées (%)	Perdus de vue (%)	Douleurs abdomino-pelviennes
Ashok et al., 1998 (18) Écosse Étude rétrospective	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 7 SA (928)	-	-	-	-	
		7-9 SA (1 072)				< 1	
Schaff et al., 1999 (157) États-Unis Étude non randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 8 SA (933)	45	26	23		
Schaff et al., 2000 (67) États-Unis Étude non randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 8 SA (829)	65	33	20	1	94 % vs 96 %
		≤ 8-9 SA (308)	64	44	29	2	
Aubény et al., 2000 (19) France Étude randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PV, répété si non-expulsion	≤ 7 SA (119)	41	-			
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO, répété si non-expulsion	≤ 7 SA (118)	47	-			
OMS, 2000 (21) Arménie, Australie, Chine, Cuba, Finlande, Géorgie, Hongrie, Inde, Russie, Slovaquie, Suède, Tunisie Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 9 SA (792)	67	28	10	2	84,8 % vs 86,1 %
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 9 SA (797)	66	28	8	3	

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Diarrhées (%)	Perdus de vue (%)	Douleurs abdomino-pelviennes
Shannon et al., 2005 (26) États-Unis Étude non comparative	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (354)	Avant miso : 42 Au total : 67	Avant miso : 12 Au total : 29	Avant miso : 2 Au total : 7	-	Douleurs ou crampes abdominales chez 93,2 % des femmes
Arvidsson et al., 2005 (47) Suède Étude randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (48)	48	23	6	-	
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 7 SA (49)	35	10	2	-	
Shannon et al., 2006 (27) Canada Étude randomisée, ouverte	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO répété si saignement insuffisant (dose moyenne : 545 µg)	≤ 8 SA (319)	Avant miso : 23 Au total : 40	Avant miso : 9 Au total : 20	Avant miso : 4 Au total : 18	-	Augmentation significative des scores de douleurs abdominales avec la dose de misoprostol : 5,8, 6,1 et 6,7 respectivement (p < 0,001).  Avec le misoprostol par voie orale : augmentation significative des scores de douleurs abdominales avec l'âge gestationnel.
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 600 µg PO répété si saignement insuffisant (dose moyenne : 768 µg)	≤ 8 SA (319)	Avant miso : 29 Au total : 47	Avant miso : 7 Au total : 25	Avant miso : 4 Au total : 26		
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV répété si saignement insuffisant (dose moyenne : 954 µg)	≤ 8 SA (318)	Avant miso : 25 Au total : 42	Avant miso : 7 Au total : 24	Avant miso : 5 Au total : 20		

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Diarrhées (%)	Perdus de vue (%)	Douleurs abdomino-pelviennes
Coyaji et al., 2007 (43) Inde Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 8 SA (150)	1	0	0		Au 4 <sup>e</sup> jour : 15 % des femmes avec douleur modérée à sévère. Au 7 <sup>e</sup> jour : 4 % des femmes avec douleur modérée à sévère.
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO, répété 3 h plus tard	≤ 8 SA (150)	1	0	2		Au 4 <sup>e</sup> jour : 24 % des femmes avec douleur modérée à sévère (p = 0,032). Au 7 <sup>e</sup> jour : 10 % des femmes avec douleur modérée à sévère (p = 0,006).

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

Miso : misoprostol ; PO : per os ; PV : per vaginam ; IM : intramusculaire.

**Tableau 9. Mise à jour – Études évaluant la prise en charge de la douleur associée à l'interruption médicamenteuse de grossesse**

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Doses d'antalgiques, voie Effectif	Taille (n) Âge gestationnel (SA) Protocole d'IVG (doses, voies d'administration, délai de prise) Suivi (modalités)	Effet sur la douleur	Avortement complet (%) Grossesse évolutive (%)	(%) Tolérance Satisfaction	Commentaires
Livshits, 2009 (95) Israël Étude randomisée en double aveugle En traitement de la douleur	Paracétamol 4 cp 500 mg PO vs Ibuprofène 4 cp 400 mg PO À l'apparition de la douleur En l'absence de soulagement de la douleur : dipyron 2 cp 500 mg PO  Randomisées : 120 Analysées : 108 Exclus : 8 pas d'analgésie, 4 questionnaires mal remplis  Âge : 18 à 35 ans	Paracétamol 49 ♀ Ibuprofène 59 ♀  ≤ 7 SA . misoprostol 400 µg PO pris à l'hôpital 36-48 h après . mifépristone 600 mg  Évaluation de la douleur par échelle numérique (0 absence – 10 la plus sévère)  Suivi : échographie à J10-J14	Douleurs abdominales après misoprostol : 118/120 Douleurs ≥ 7 : 96/120 (80 %) Score moyen de douleur avant les antalgiques : P : 8,35 vs I : 8,2 (NS) Délai d'apparition de la douleur : P : 1,05 h vs I : 0,87 h (NS) Score douleur moyen après les antalgiques : P : 5,67 vs I : 3,41 (p < 0,0001) Différence moyenne de diminution du score douleur après antalgiques : P : 2,7 vs I : 4,8 (p < 0,0001) Proportion de femmes qui ont demandé un antalgique de 2 <sup>e</sup> ligne : P : 26,5 % vs I : 6,2 % (p = 0,005)	P : 83,7 % I : 91,5 % (NS)  -	Céphalées (25 %), vertige (32 %), nausées (64,7 %), vomissements (22 %), frissons (27,4 %) et fièvre (3,8 %) (NS)	Critères de jugement principal : taux de soulagement de la douleur Échec de l'IVG : nécessité d'un geste chirurgical (curetage ; hystéroscopie le mois suivant) Randomisation (liste générée par ordinateur, enveloppes cachetées) Insu : non détaillé Suivi identique pour les 2 groupes Effet ibuprofène sur le soulagement de la douleur supérieur au paracétamol Dose d'ibuprofène administrée supérieure à la dose quotidienne indiquée dans le RCP (2020) (1 200 mg/j) Dipyron n'a plus d'AMM en France

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Doses d'antalgiques, voie Effectif	Taille (n) Âge gestationnel (SA) Protocole d'IVG (doses, voies d'administration, délai de prise) Suivi (modalités)	Effet sur la douleur	Avortement complet (%) Grossesse évolutive (%)	(%) Tolérance Satisfaction	Commentaires
Avraham, 2012 (96) Israël Étude randomisée en double aveugle contre placebo En prévention de la douleur	Ibuprofène 2 cp 400 mg PO  vs Placebo  Prise simultanée avec le misoprostol En l'absence de soulagement de la douleur : dipyron 1 g PO  Randomisées : 61 Analysées : 61 Âge : 18 à 45 ans	Ibuprofène : 29 ♀ Placebo : 32 ♀  ≤ 7 SA . misoprostol 400 µg PO pris à l'hôpital (surveillance 6 h) 36-48 h après . mifépristone 600 mg  Évaluation de la douleur par échelle numérique (0 absence – 10 la plus sévère) Suivi : échographie à J10 à J14  2 <sup>e</sup> dose de misoprostol pour 2 femmes dans chaque groupe	Douleurs abdominales après misoprostol : 79,3 %  Nécessité d'un antalgique supplémentaire : I : 38 % (11/29) Pcb : 78 % (25/32) (p = 0,001)	I : 89,6 % (26/29) Pcb : 93,7 % (30/32) (NS)  -	Durant la surveillance : céphalées, nausées, vertige, saignement, frissons (NS)  Vomissements I : 3,5 % vs Pcb : 15,8 % (p < 0,02)	Critère de jugement principal : nécessité d'un antalgique supplémentaire Échec de l'IVG : nécessité d'un geste chirurgical Pas de calcul a priori du nombre de sujets nécessaires Randomisation (liste générée par ordinateur, enveloppes cachetées) Insu : non détaillé Suivi identique pour les 2 groupes L'ibuprofène a un effet supérieur au placebo pour prévenir la survenue de douleurs importantes (évaluées sur la nécessité d'un antalgique supplémentaire) Dipyron n'a plus d'AMM en France



Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Doses d'antalgiques, voie Effectif	Taille (n) Âge gestationnel (SA) Protocole d'IVG (doses, voies d'administration, délai de prise) Suivi (modalités)	Effet sur la douleur	Avortement complet (%) Grossesse évolutive (%)	(%) Tolérance Satisfaction	Commentaires
Raymond, 2013 (97) États-Unis Étude randomisée 3 sites Traitement/prévention	Ibuprofène cp 800 mg PO  Thérapeutique (TH) :  Toutes les 4-6 h en cas de besoin à débiter au commencement de la douleur  vs  Prophylactique (PR) :  Prise 1 h avant misoprostol puis toutes les 4-6 h pendant 48 h (quelle que soit la douleur)  (au moins 12 comprimés dispensés aux femmes)  Pas plus de 3 200 mg/24 h  Prescription d'une association paracétamol + codéine ou hydrocodone si la douleur n'était pas	PR : 111 ♀ TH : 117 ♀  ≤ 9 SA  34-49 JA : PR : 64 ♀ TH : 76 ♀ 50-56 JA : PR : 32 ♀ TH : 30 ♀ 57-63 JA : PR : 15 ♀ TH : 11 ♀  . misoprostol 800 µg BC pris à domicile, 1 à 2 jours après  . mifépristone 200 mg  Évaluation de la douleur par échelle	Nombre médian de comprimés d'ibuprofène pris : PR : 9 vs TH : 4 (p < 0,001) Observance (/ toutes les consignes) : PR : 80 % vs TH : 85 % Moyenne des scores de douleur maximale : PR : 7,1 (sd : 2,5) vs TH : 7,3 (sd : 2,2) (NS) Différence moyenne estimée (ajustée par site) : -0,17 (-0,78-0,44) Prise d'antalgiques autres que ceux de l'étude : PR : 52 % vs TH : 43 % (NS)  Score de douleur maximale indépendamment associé à un âge plus jeune, à des crampes plus importantes lors des menstruations, et à des douleurs attendues importantes pour cette IVG	Avec le traitement prescrit initialement : PR : 96 % vs TH : 98 % (NS)  Avortement sans geste chirurgical : PR : 97,2 % vs TH : 98,3 % (NS)	Maux d'estomac ou brûlures d'estomac : PR : 20 % vs TH : 23 % (NS) Nausées ou vomissements : PR : 38 % vs TH : 50 % (p = 0,049) Vertiges : PR : 9 % vs TH : 20 % (p = 0,02) Éruption : 2 % vs 3 % (NS)  Satisfaction : satisfaites ou très satisfaites de l'IVG : PR : 110/111 et TH : 116/117	Critère de jugement principal : moyenne des scores de douleur maximale par groupe  Randomisation (liste générée par ordinateur, enveloppes opaques ouvertes consécutivement)  Pas de différence significative sur la douleur entre le traitement prophylactique et le traitement si nécessaire  Dose d'ibuprofène administrée supérieure à la dose quotidienne indiquée dans le RCP (2020) (1 200 mg/j)

<p>soulagée par les médicaments de l'étude</p> <p>Randomisées : 250 (PR : 123 ♀ vs TH : 127 ♀)</p> <p>Analysées : 228</p> <p>Âge médian : 25 ans (16 à 44)</p>	<p>numérique (0 absence – 10 la plus sévère)</p> <p>Suivi selon le protocole standard d'IVG du site (éventuellement par téléphone)</p>			
--	--	--	--	--

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Doses d'antalgiques, voie Effectif	Taille (n) Âge gestationnel (SA) Protocole d'IVG (doses, voies d'administration, délai de prise) Suivi (modalités)	Effet sur la douleur	Avortement complet (%) Grossesse évolutive (%)	Tolérance (%) Satisfaction	Commentaires
Colwill, 2019 (98) États-Unis Étude randomisée en double aveugle contre placebo En traitement de la douleur	Ibuprofène + oxycodone 10 mg PO 1 cp vs Ibuprofène + placebo  Oxycodone/placebo pris à l'apparition de la douleur  Toutes les femmes ont reçu : . Ibuprofène 800 mg à débiter 1 h avant la prise de misoprostol et toutes les 8 h si nécessaire (9 cp remis à la femme) . Ondansétron cp 4 mg si nécessaire (6 cp remis à la femme) . Une prescription de 6 cp d'oxycodone 5 mg PO 1 cp toutes les 4 h si nécessaire  Recrutées : 512 ♀	Ibuprofène : 85 ♀ Placebo : 85 ♀  ≤ 10 SA 0/7 < 7 SA OX : 48 ♀ Pcb : 47 ♀  7-10 SA OX : 37 ♀ Pcb : 38 ♀  . misoprostol 800 µg BC pris à domicile 24-48 h après . mifépristone dose non précisée  Surveillance automatisée par un service de messagerie par textos à 6 h et 24 h après la prise de misoprostol (H0)	Score maximal de douleur : ITT OX : 8 (2-10) Pcb : 8 (1-10) (NS)  Durée de la douleur maximale : OX : 1 h vs Pcb : 0,75 h (NS)  Proportion ♀ ayant rapporté un score maximal douleur ≥ 7 : OX : 58 % vs Pcb : 60 % (NS)  Nombre de cp d'ibuprofène consommés : OX : 2 (0-9) vs Pcb : 2 (0-7) (NS)  Proportion ♀ ayant pris l'oxycodone supplémentaire : OX : 40 % vs Pcb : 48 % (NS)  Nb de cp d'oxycodone supplémentaires consommés : OX : 2 (1-6) vs Pcb : 2 (1-6) (NS)  Proportion ♀ satisfaites de la prise en charge de la douleur : OX : 65 % vs Pcb : 62 % (NS)	-	Nausées ou vomissements OX : 65 % vs Pcb : 59 % (NS)	Critère de jugement principal : douleur maximale ressentie dans les 24 h après misoprostol  Randomisation (liste générée par ordinateur, assignation non détaillée)  Suivi identique pour les 2 groupes  Perdus de vue à 24 h : 2  Pas de différence significative sur la douleur maximale ressentie entre le traitement par ibuprofène + oxycodone et ibuprofène + placebo

Randomisées : 172 ♀ Analysées : 170 ♀  Âge : 27 ans	notifiée par la ♀ aux investigateurs Évaluation de la douleur par échelle numérique (0 absence – 10 la plus sévère)  Visite de suivi : J21 150/172 ♀ (85 %)	Proportion ♀ ayant pris les antalgiques étudiés : OX : 68 % vs Pcb : 77 % (NS)		
--	---	--	--	--

Tableau 10. Études évaluant la tolérance du misoprostol par voie sublinguale associé à la mifépristone avant 13 SA

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Traitements	Nausées	Vomissements	Diarrhées	Douleurs abdomino-pelviennes	Commentaires
Hamoda et al., 2003 (49) Écosse Étude non randomisée	< 9 SA n = 149	- n = 96 (7,1 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 600 µg, sublingual - n = 53 (7,7 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 800 µg, vaginal	79 % vs 78 % OR = 0,9 (0,4-2,2)	57 % vs 37 % OR = 0,4 (0,2-0,9)	32 % vs 41 % OR = 0,4 (0,2-0,9)	Échelle visuelle analogique (score de 0 à 100) : - douleur globale (score médian) : 50 vs 46 (NS) - douleur la plus intense : 63 vs 58 (NS)	Il y a significativement plus de vomissements, diarrhées et dysgueusies (76 % vs 39 %) par voie sublinguale.  Il y a significativement plus de céphalées par voie vaginale (34 % vs 11 %).
Tang et al., 2003 (50) Chine Étude randomisée, en double aveugle	< 9 SA n = 224	- n = 112 (29 ≤ 7 SA ; 83 > 7 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 800 µg, sublingual - n = 112 (26 ≤ 7 SA ; 86 > 7 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 800 µg, vaginal	53,6 % vs 32,1 % (p < 0,05)	36,6 % vs 12,5 % (p < 0,05)	40,2 % vs 16,1 % (p < 0,05)	99,1 % vs 96,4 % (NS)	Il y a significativement plus de nausées, vomissements, diarrhées, frissons (29,5 % vs 8,9 %) et fièvre (39,3 % vs 2,7 %) par voie sublinguale.
Hamoda et al., 2005 (48) Écosse Étude randomisée, en ouvert	< 13 SA n = 340	- n = 158 (53 ≤ 9 SA ; 105 > 9 SA) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 600 µg + 400 µg 3 h après, sublingual - n = 156 (69 ≤ 9 SA ; 87 > 9 SA) :	80 % vs 77 % OR = 0,86	70 % vs 61 % OR = 0,67	71 % vs 52 % OR = 0,46	Échelle visuelle analogique (score de 0 à 100) : - douleur globale (score médian) : 60 vs 55 (NS) - douleur la plus intense : 76 vs 73 (NS)	Il y a significativement plus de diarrhées, frissons (84 % vs 64 %) et dysgueusies (71 % vs 32 %) par voie sublinguale.  La fatigue est présente dans 81 et 82 % des cas respectivement.

- Mifépristone 200 mg	(0,49-1,52)	(0,41-1,10)	(0,28-0,74)
- Misoprostol 600 µg + 800 µg 3 h après, vaginal			
Dans les deux groupes, si > 9 SA : une 3 <sup>e</sup> dose de misoprostol (400 µg sublin- gual ou vaginal) 3 h après en cas de non-expulsion			

OR : odds ratio ; NS : non significatif

Tableau 11. Mise à jour – Études évaluant l'efficacité de la téléconsultation lors d'une IVG médicamenteuse

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délaï de prise du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel (SA), taille (n) Suivi (modalités)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Grossman, 2011 (132) États-Unis Étude de cohorte prospective 6 centres de planning familial (Iowa)	IVG par téléconsultation (4 sites) (T) IVG en présentiel (P) (1 site) 1 site offrait les deux possibilités (T ou P) Misoprostol 800 µg BC 24 h à 48 h après la prise de mifépristone 200 mg PO Vues : 1 118 ♀ ≥ 18 ans Incluses : 578 (T 281 ♀ P 297 ♀) Perdues de vue : 22 % (T 58 ♀ P 71 ♀) Analysées : 449	≤ 63 JA T : 223 ♀ P : 226 ♀ Âge gestationnel : ≤ 49 JA : T = P = 63 % 50-56 JA : T 24 % ; P 22 % 57-63 : T : 13 % P : 15 % (NS) Suivi dans les 2 semaines après la prise de mifépristone (échographie pelvienne) Si avortement incomplet, il est proposé : attente supplémentaire, prise de misoprostol, aspiration	T : 98,7 % P : 96,9 % (NS)	T : 2 ♀ P : 2 ♀	Évènements indésirables (admission aux urgences) : 2,5 % (NS) Transfusion sanguine : 1 ♀ du groupe téléconsultation Satisfaction globale : très satisfaites : T : 94 % P : 88 % (NS après ajustement) Recommanderaient le service à une amie : T : 90 % P : 83 % (OR ajusté : 1,72 (IC95 % : 1,26-2,34) Facteurs qui ont influencé leur choix de la clinique : - aussi précoce que possible : très important pour 94 % - proche du domicile : très important pour T :	– 1 <sup>re</sup> visite au centre de planification : âge gestationnel déterminé par échographie (par un technicien formé), information de la femme sur l'IVG, recueil du consentement – 2 <sup>e</sup> visite au centre de planification : consultation avec un médecin : - en présentiel : revue du dossier médical et discussion avec la ♀. Si la ♀ est retenue pour une IVG médicamenteuse, le médecin lui donne la mifépristone qu'elle avale, lui remet les comprimés de misoprostol et lui donne les derniers conseils - par téléconsultation : le dossier médical et l'image échographique sont chargés sur un serveur sécurisé. Un médecin a une discussion avec la ♀ par vidéoconférence. Si la ♀ est retenue pour une IVG médicamenteuse, il lui est remis au cours de la consultation la mifépristone et le misoprostol. Elle avale la mifépristone sous surveillance du médecin qui lui donne aussi les derniers conseils par vidéoconférence – 3 <sup>e</sup> visite : visite de suivi Avortement complet : pas de geste chirurgical nécessaire Étude non randomisée 22 % de perdues de vue

					69 % et P : 58 % (p = 0,02) 25 % des femmes du groupe téléconsultation auraient préféré être dans la même pièce que le médecin. Cette préférence est associée à un âge plus jeune (18-25 ans), une scolarité moins longue (moins 12 ans) et à la nulliparité.	
Gomperts, 2014 (136) Brésil Étude en population à partir des données de <i>Women on Web</i> (WoW – organisation canadienne à but non lucratif qui propose des soins d'avortement en ligne)	Ont contacté WoW entre 01/01/2011 et 31/12/2011 : 2 104 ♀ Ont complété le formulaire de consultation : 1 401 ♀ Ont poursuivi leur demande : 602 ♀ Ont déclaré avoir reçu et pris les médicaments : 370 ♀  Il est conseillé aux femmes jusqu'à 9 SA de prendre : Mifépristone : 200 mg PO suivi 24 h après par Misoprostol 800 µg SL	≤ 9 SA Résultats de l'IVG connus pour : 307 ♀ ≤ 9 SA : 207 ♀ 10 à 12 SA : 71 ♀ ≥ 13 SA : 29 ♀  Suivi : évaluation par courriel à 5 semaines	76,9 %	2 % (7)  ≤ 9 SA : 4 10 à 12 SA : 1 ≥ 13 SA : 2	Geste chirurgical : 64 ♀ (21 %)  ≤ 9 SA : 40 (19 %) 10 à 12 SA : 11 (16 %) ≥ 13 SA : 13 (44 %) (p = 0,006)  Parmi ces 64 femmes, 27 (42 %) n'avaient pas de signes de complication avant de voir un médecin pour confirmer l'arrêt de la grossesse.	La femme remplit un formulaire de consultation en ligne comportant 25 questions (âge, parité, moyen de contraception, antécédents médicaux et traitement en cours). L'âge de la grossesse est évalué à partir de la date des dernières règles ou une échographie. En l'absence de contre-indications (parmi lesquelles ne pas pouvoir rejoindre un hôpital dans les 60 minutes), mifépristone et misoprostol sont envoyés à la femme.  Femmes informées par courriel : - de l'utilisation des médicaments et incluant une description ; - des signes pouvant indiquer une complication et nécessitant un recours aux soins ; et conseillées de faire un test de grossesse 3 semaines après ou d'avoir une échographie pour confirmer l'arrêt de la grossesse  Si la femme admet qu'elle est réellement enceinte de plus de 12 SA après avoir reçu les médicaments, elle reçoit un courriel d'information sur les risques d'une IVG médicamenteuse tardive et des dispositions à prendre.



	+ 400 µg SL 4 h plus tard					Assistance en ligne disponible 7 jours/7
Grossman, 2017 (133) États-Unis (Iowa) Étude de cohorte rétrospective	IVG en présentiel (P) (5 sites) : 10 405 ♀ IVG par téléconsultation (T) (13 sites) : 8 765 ♀	-	-	-	Total des événements indésirables (admission à l'hôpital ; transfusion sanguine ; traitements reçus aux urgences) (2008 – 2015) : 49 P : 0,32 % (0,11-0,29) T : 0,18 % (0,23-0,45) Différence 0,13% (IC95 % -0,01% - 0,28) (p = 0,07) Admission à l'hôpital : P : 0,07 % T : 0,12 % (NS) Transfusion sanguine : P = T = 0,07 % (NS) Traitements reçus aux urgences : P : 0,13 % T : 0,21 % (NS) Pas de décès ni de chirurgie (sans inclure l'aspiration)	L'IVG par téléconsultation comporte : une évaluation par le personnel du centre de planification familiale (histoire de la maladie, hémoglobinémie, examen physique et échographie). Le médecin hors site revoit à distance les données, a une discussion par vidéo avec la femme, et détermine si elle est une candidate à l'IVG médicamenteuse. Une femme n'est pas retenue pour une IVG médicamenteuse si elle a une anémie sévère, ou une autre contre-indication. Si elle est retenue, mifépristone et misoprostol sont administrés à distance. Les femmes reçoivent les conseils habituels et le suivi pour évaluer le résultat de l'IVG. Facteurs de confusion non pris en compte dans l'analyse (facteurs démographiques et âge gestationnel) IVG par téléconsultation non inférieure à l'IVG en présentiel sur les événements indésirables
Aiken, 2017 (137) République d'Irlande et Irlande du Nord	Ont contacté WoW entre 01/01/2010 et 31/12/2012 : 2 150 ♀ Ont annulé leur demande ou perdu contact	À la date de la demande : < 7 SA : 78 % 7-9 SA : 22 %	94,7 % (93,1 % à 96%) < 7 SA :	-	Effets indésirables (disponible pour 987 ♀)	– Pour faire une demande d'IVG, la ♀ remplit sur le site WoW un formulaire de consultation qui est analysé par un médecin. Si les critères sont remplis, celui-ci fait une prescription selon les recommandations de l'OMS. Mifépristone et misoprostol sont envoyés par courrier à la ♀. Instructions en

<p>Étude en population à partir des données de <i>Women on Web</i></p>	<p>ou pas de médicaments envoyés : 514 ♀</p> <p>Mifépristone-misoprostol envoyés à 1 636 ♀</p> <p>1023 ♀ ont pris mifépristone-misoprostol</p> <p>Suivi disponible pour : 1 000 ♀</p>	<p>Pour la plupart des femmes, prise des médicaments dans les 15 jours suivant la consultation</p>	<p>95,4 % (93,7 % à 96,8 %</p> <p>7-9 SA : 92,2 % (87,9 % à 95,4 %)</p>		<p>Traitement pour un effet indésirable : 3,1 %</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibiothérapie : 2,6 %</li> <li>- Transfusion sanguine : 0,7 %</li> </ul> <p>Complication potentiellement grave nécessitant un recours aux soins :</p> <p>Saignement : 5,2 %</p> <p>&lt; 7 SA : 4,3 %</p> <p>7-9 SA : 8,2 %</p> <p>(p = 0,02)</p> <p>Fièvre &gt; 39° ou écoulement vaginal : 1,7 %</p> <p>Douleur persistant plusieurs jours après IVG : 2,4 %</p>	<p>temps réel sur l'utilisation des médicaments, aide et soutien avant et après l'IVG par une équipe d'assistance polyglotte spécialement formée. Les ♀ sont invitées à partager leur expérience 4 semaines après.</p> <p>Avortement complet : pas de geste chirurgical nécessaire</p>
<p>Kohn, 2019 (134) États-Unis (Alaska, Idaho, Nevada, Washington)</p> <p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>IVG en présentiel (P) (5 sites) : 5 214 ♀</p> <p>IVG par téléconsultation (T) : 738 ♀</p> <p>26 sites</p>	<p>Âge gestationnel : P : 48,9 JA</p> <p>T : 50,4 JA (NS)</p> <p>Suivi jusqu'à 45 jours après mifépristone : P : 74,9 %</p> <p>T : 60,3 %</p> <p>Échographie ou test β-hCG à 1-2 semaines après mifépristone</p>	<p>-</p>	<p>P : 1,8 %</p> <p>T : 0,5 %</p> <p>OR : 0,23 (IC95 % : 0,14-0,39)</p> <p>Aspiration : P : 4,5 %</p> <p>T : 1,4 %</p> <p>OR : 0,28 (IC95 % : 0,17-0,46)</p>	<p>Total des événements indésirables (admission à l'hôpital ; transfusion sanguine ; traitements reçus aux urgences) (2017 – 2018) : 17</p> <p>Dans le groupe T : une transfusion sanguine</p> <p>Dans le groupe P : chirurgie pour grossesse extra-utérine</p>	<p>L'IVG par téléconsultation a comporté : une évaluation en présentiel par le personnel du centre de planification familiale (échographie, analyses de biologie médicale, éducation, conseil et expression du consentement éclairé) avant la consultation avec le médecin en présentiel ou par vidéoconférence (prise de mifépristone à la vue du médecin). Misoprostol pris 48 h après, administré au centre ou prescrit avec les autres médicaments.</p> <p>Résultats ajustés sur l'âge gestationnel</p> <p>Résultats limités par le nombre de pertues de vue dans le groupe téléconsultation (40 %)</p>

		Davantage de nul- lipares dans le groupe T			(n = 2); transfusion sanguine (n = 4); ad- mis à l'hôpital (n = 4)	
Raymond 2019 (135) États-Unis (6 sites dans 4 États : New York, Hawaii, Ore- gon, Maine) Étude descriptive	Ont eu un entretien de sélection entre 05/2016 et 12/2018 : 433 ♀  Ont eu une évaluation avec un clinicien : 268 ♀  Colis envoyé : 248 ♀  Ont déclaré avoir pris au moins un médicament : 207 ♀  60 % des femmes étaient des îles d'Hawaii  - Mifépristone 200 mg PO suivi 48 h après par  - Misoprostol : 800 µg BC ou PV  + 800 µg BC ou PV en l'absence de saigne- ment dans les 24 h	≤ 70 JA  Résultats de l'IVG connus : 188 ♀ /248 (76 %)  Suivi 7 à 14 jours après envoi du co- lis par contact avec le clinicien : 217 ♀	94 % (177/188)	-	Aspiration chirurgi- cale : 6 %  EIG : 1 %  (1 ♀ hospitalisée après crise comitiale après une aspiration chirurgicale ; 1 ♀ hos- pitalisée pour anémie sévère 6,3 g/d)  Accueillies aux ur- gences : 16 (7 %) dont 14 pour saigne- ment et/ou douleurs  Accueillies en consul- tation : 11 (5 %)  Avantages du service (159 répondantes) : commodité (77 %), in- timité (45 %), commu- nication avec le personnel de l'étude : 39 %	Service direct d'IVG médicamenteuse par télécon- sultation (sans passer par une consultation en pré- sentiel)  Évaluation par visioconférence avec un clinicien de l'étude donnant les conseils standard pré-IVG et ex- pliquant la procédure et le coût.  Le clinicien enregistre les données démographiques et médicales.  Si la femme n'a pas déjà eu une échographie et un groupe rhésus, le clinicien oriente la femme vers les structures adaptées pour la réalisation de ces tests et il en reçoit les résultats.  La femme et le clinicien conviennent d'un plan pour évaluer les résultats de l'IVG en utilisant l'échogra- phie, le dosage d'β-hCG, ou un test urinaire de gros- sesse.  Si la femme est éligible, le site lui envoie un colis con- tenant : mifépristone-misoprostol ; des antalgiques, antiémétiques, antibiotiques et contraceptifs ou une prescription de ces médicaments ; une feuille d'ins- truction qui décrit l'utilisation des médicaments, les symptômes attendus et les effets indésirables, le plan de suivi et les procédures d'urgence.  Critères d'inclusion : absence de contre-indication et si le clinicien estime que la femme sera capable de recevoir et de prendre la mifépristone à ≤ 70 JA  Critères d'exclusion : femmes rhésus négatif

Tableau 12. Mise à jour – Études évaluant l’auto-administration de misoprostol à domicile

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Doses de misoprostol et voies d'administration Délai de prise du misoprostol après la mifépristone Effectif	Âge gestationnel (SA), taille (n) Suivi (modalités)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Shrestha, 2014 (149) Népal Étude randomisée en ouvert	Auto-administration à domicile de misoprostol 800 µg PV (DOM) Ou à l'hôpital administration de misoprostol 800 µg PV par le personnel formé (et retour à domicile après 1/2 heure d'attente) (HOP) 24 h après la prise supervisée à l'hôpital de mifépristone 200 mg PO Traitement préventif de la douleur par nimésulide (AINS) à répéter si besoin Randomisées : 188 ♀ Perdues de vue exclues de l'analyse Analysées : 184 ♀ (DOM : 92, HOP : 92) Âge moyen : 27 ans	< 63 JA  < 49 JA : HOP : 59 DOM : 58 50-63 JA : HOP : 33 DOM : 34  Suivi : échographie après J14 2 <sup>de</sup> dose de misoprostol 400 µg PV si avortement incomplet	HOP : 86,9 % DOM : 89,1 % (NS)	HOP : 0 % DOM : 0 %	Une femme (aux antécédents de 10 grossesses et 8 enfants) a eu une hémorragie qui a nécessité un curetage chirurgical en urgence  Douleurs avant prise de misoprostol : 0 %  Absence de douleurs : 4 %  Pas de différence significative entre les deux groupes sur les métrorragies ; les douleurs abdomino-pelviennes ; les effets indésirables sauf les nausées (HOP : 16,3 % versus DOM : 5,4 % ; p = 0,009) ; satisfaction et acceptabilité générale de l'intervention	Avortement complet : pas de geste chirurgical nécessaire Essai en ouvert  Pas de différence entre les deux groupes sur le taux de succès
Lokeland, 2014 (150) Norvège Étude prospective	Auto-administration à domicile de misoprostol 800 µg PV 36 h à 48 h Après la prise supervisée par une infirmière à l'hôpital de mifépristone 200 mg PO	≤ 63 JA  < 49 JA : 436 ♀ (42,8 %) 49-55 JA : 310 (30,5 %)	93,6 % (92,1-95,1)	0,3 % (0,04-0,6) 3 ♀ dont 2 entre 56 et 63 JA	Intervention chirurgicale : 50 ♀ (4,9 %) < 49 JA : 18 ♀ (4,1 %) 49-55 JA : 10 (3,2 %) 56-63 JA : 22 (8,1 %)	Avortement complet = sans consultations non prévues  Pas de randomisation

	<p>Traitement préventif de la douleur PO par diclofénac 50 mg + paracétamol 600 mg + codéine 30 mg</p> <p>Incluses : 1 018 ♀</p> <p>Pas de limitation du temps de trajet du domicile à l'hôpital</p> <p>Une seule consultation en externe prévue à l'hôpital</p> <p>Conseil à la ♀ d'être accompagnée le jour de l'administration de misoprostol</p> <p>Appel téléphonique de l'infirmière le jour de l'administration de misoprostol (évaluation douleur, saignement)</p> <p>Perdus de vue : 48 ♀ (4,7 %)</p>	<p>56-63 JA : 270 (26,5 %)</p> <p>Âge gestationnel médian : 50 JA (35-63)</p> <p>7 % des femmes résidaient à plus de 1 heure de l'hôpital</p> <p>Suivi : par téléphone</p>			<p>Risque d'intervention plus élevé chez les ♀ avec un âge gestationnel de 56 à 63 JA comparé à &lt; 49 JA (OR 2,06 ; IC95 % 1,08-3,92)</p> <p>Cause la plus fréquente d'intervention chirurgicale : métrorragies prolongées : 32 ♀/50 (&lt; 49 JA : 16 ♀ ; 49-55 JA : 6 ♀ ; 56-63 JA : 10 ♀)</p> <p>Transfusion sanguine nécessaire chez une femme (Hb : 6,4 g/100 ml)</p> <p>Aspiration nécessaire pour métrorragies abondantes : 4 ♀ (&lt; 49 JA : 1 ♀ ; 56-63 JA : 3 ♀), une sur les quatre réalisée le jour de la prise de misoprostol</p> <p>Augmentation du risque de métrorragies abondantes/très abondantes avec l'âge gestationnel (n = 977) :</p> <p>&lt; 49 JA : 35,3 % / 5 %</p> <p>49-55 JA : 38 % / 11 %</p> <p>56-63 JA : 40,4 % / 11 %</p> <p>OR 1,43 IC95 % 1,06-1,93</p> <p>Les ♀ ayant eu ≥ 1 grossesse ont ressenti moins de douleurs que les ♀ nulipares (n = 983 ; OR 0,27 ; IC95 % 0,19-0,38)</p> <p>Acceptabilité : 95,8 % des ♀ étaient satisfaites d'être restées à domicile</p>	
<p>(151)</p> <p>Analyse secondaire d'une étude randomisée</p> <p>Inde</p>	<p>Le lieu d'administration du misoprostol n'était pas randomisé. C'est le choix des femmes recrutées (en fonction du protocole de l'IVG et de la possibilité des ♀ d'aller à l'hôpital si complications)</p>	<p>≤ 63 JA</p> <p>Suivi : J10 à J15 après mifépristone</p>	<p>DOM : 94,2 %</p> <p>HOP : 94,4 %</p> <p>(NS)</p>	<p>DOM : 0,9 %</p> <p>HOP : 1,1 %</p> <p>(NS)</p>	<p>Intervention chirurgicale :</p> <p>DOM : 4,9 %</p> <p>HOP : 4 % (NS)</p> <p>Effets indésirables (n = 623 ♀)</p> <p>DOM : 18,6 %, HOP : 12,6 % (p = 0,038)</p>	<p>Avortement complet : pas de geste chirurgical nécessaire</p> <p>Pas de différence significative sur le taux de succès, le taux de grossesse évolutive</p>

<p>Auto-administration à domicile de misoprostol 800 µg (DOM)</p> <p>ou</p> <p>Administration à l'hôpital de misoprostol 800 µg (et retour à domicile après 4 à 6 h d'attente) (HOP)</p> <p>48 h après la prise à l'hôpital de mifépristone 200 mg PO</p> <p>Voie d'administration du misoprostol :</p> <p>SL (55 %), PV (17 %) ; PO (28 %)</p> <p>En l'absence de saignement dans les 4 h, administration d'une dose supplémentaire de misoprostol 400 µg</p> <p>n = 731 ♀ (DOM : 342 ; HOP : 389)</p> <p>Perdus de vue : groupe DOM : 9 ♀</p> <p>N'ont pas pris le misoprostol : DOM : 2 ♀ ; HOP : 14 ♀</p> <p>Changement du lieu d'administration du misoprostol par rapport au lieu prévu : 8 ♀</p> <p>Analysées : 700 ♀ (DOM : 327 ; HOP : 373)</p>	<p>Visite à domicile ou entretien téléphonique</p> <p>Résultat de l'avortement évalué cliniquement (HOP) ou par les ♀ avec un test de grossesse peu sensible (DOM)</p>	<p>Saignement abondant : DOM : 7,2 %, HOP : 3,6 %</p> <p>Douleurs abdominales sévères : DOM : 5,9 %, HOP : 4,2 %</p> <p>Fièvre : DOM : 7,6 %, HOP : 6,3 %</p> <p>Évènements indésirables graves : hémorragie nécessitant une transfusion ou des substituts de plasma : 1 femme dans chaque groupe (0,3 %)</p> <p>Satisfaction par rapport à l'IVG : DOM : 95,2 %, HOP : 96,7 % (NS)</p> <p>Préférence sur le lieu d'administration du misoprostol (dans l'éventualité d'une prochaine IVG) : DOM : 9,7 % opteraient pour l'hôpital HOP : 20,4 % opteraient pour le domicile (p = 0,0002)</p>	<p>et les évènements indésirables graves</p>
--	--	--	--

# Références bibliographiques

---

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mifégyne 200mg, comprimé (mifépristone). Rapport public d'évaluation. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007.
2. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge de l'interruption volontaire de grossesse jusqu'à 14 semaines. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2001.
3. Vilain A. Les interruptions volontaires de grossesse en 2005. *Etudes et Résultats* 2008;624.
4. Vilain A, Allain S, Dubost CL, Fresson J, Rey S. Interruptions volontaires de grossesse : une hausse confirmée en 2019. *Etudes et Résultats* 2020;1163.
5. Fiala C, Danielsson KG. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 2006;74(1):66-86.
6. Kahn JG, Becker BJ, Maclsaal L, Amory JK, Neuhaus J, Olkin I, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000;61(1):29-40. [http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(99\)00115-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(99)00115-8)
7. Wu S, Gao J, Wu Y, Wu M, Fan H, Yao G, et al. Clinical trial on termination of early pregnancy with RU 486 in combination with prostaglandin. *Contraception* 1992;46:203-10.
8. Ulmann A, Silvestre L, Chemama L, Rezvani Y, Renault M, Aguilhaume CJ, et al. Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU 486) followed by a prostaglandin analogue. Study in 16,369 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(4):278-83. <http://dx.doi.org/10.3109/00016349209021052>
9. World Health Organization Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. *BMJ* 1993;307(6903):532-7.
10. 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. *N Engl J Med* 1993;328:1509-13.
11. Thonneau P, Fougereyrolas B, Spira A. Analysis of 369 abortions conducted by mifepristone (RU 486) associated with sulprostone in a french family planning center. *Fertil Steril* 1994;61:627-31.
12. Sang GW, Weng LJ, Shao QX, Du MK, Wu XZ, Lu YL, et al. Termination of early pregnancy by two regimens of mifepristone with misoprostol and mifepristone with PG05. A multicentre randomised clinical trial in China. *Contraception* 1994;50(6):501-10.
13. Baird DT, Suckcharoen N, Thong KJ. Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion. *Hum Reprod* 1995;10:1521-7.
14. Aubény E, Peyron R, Turpin CL, Renault M, Targosz V, Silvestre L, et al. Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40(Suppl 2):85-91.
15. Urquhart DR, Templeton AA, Shinewi F, Chapman M, Hawkins K, McGarry J, et al. The efficacy and tolerance of mifepristone and prostaglandin in termination of pregnancy of less than 63 days gestation. UK multicentre study: final results. *Contraception* 1997;55(1):1-5.
16. Winikoff B, Sivin I, Coyaji KJ, Cabezas E, Xiao B, Gu S, et al. Safety, efficacy, and acceptability of medical abortion in China, Cuba, and India: a comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(2):431-7. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70511-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70511-8)
17. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med* 1998;338:1241-7.
18. Ashok PW, Penney GC, Flett GM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod* 1998;13(10):2962-5. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/13.10.2962>
19. Aubény E, Chatellier G. A randomised comparison of mifepristone and self-administered oral or vaginal misoprostol for early abortion. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:171-6.
20. McKinley C, Thong KJ, Baird DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Hum Reprod* 1993;8:1502-5.
21. World Health Organization Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. *BJOG* 2000;107(4):524-30.
22. World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Lowering the doses of mifepristone and gemeprost for early abortion: a randomised controlled trial. *BJOG* 2001;108(7):738-42.
23. World Health Organization Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation. Medical abortion at 57 to 63 days' gestation with a lower dose of mifepristone and gemeprost. A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(5):447-51.
24. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200 mg for abortion up to 63 days of pregnancy. *Contraception* 2002;66(4):247-50.
25. World Health Organization, von Hertzen H, Honkanen H, Piaggio G, Bartfai G, Erdenetungalag R, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after

- mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy. *BJOG* 2003;110(9):808-18.
26. Shannon CS, Winikoff B, Hausknecht R, Schaff E, Blumenthal PD, Oyer D, et al. Multicenter trial of a simplified mifepristone medical abortion regimen. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):345-51.  
<http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000152003.94320.59>
27. Shannon C, Wiebe E, Jacot F, Guilbert E, Dunn S, Sheldon WR, et al. Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial. *BJOG* 2006;113(6):621-8.
28. Hedley A, Trussell J, Turner AN, Coyaji K, Ngoc NT, Winikoff B, et al. Differences in efficacy, differences in providers: results from a hazard analysis of medical abortion. *Contraception* 2004;69(2):157-63.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2003.11.010>
29. 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.
30. Rorbye C, Norgaard M, Nilas L. Prediction of late failure after medical abortion from serial beta-hCG measurements and ultrasonography. *Hum Reprod* 2004;19(1):85-9.
31. Fiala C, Safar P, Bydgeman M, Gemzell-Danielson K. Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109(2):190-5.
32. Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, Crowden WA, Goldberg AB, Gonzales J, et al. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112(6):1303-10.  
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818d8eb4>
33. Organisation mondiale de la santé. Avortement médicalisé : directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé. Genève: OMS; 2004.  
[https://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe\\_abortion/9789241548434/fr/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9789241548434/fr/)
34. National Abortion Federation. Clinical policy guidelines. Washington (DC): NAF; 2007.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of abortion. ACOG practice bulletin. *Obstet Gynecol* 2005;106(4):871-82.
36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The care of women requesting induced abortion. London: RCOG; 2004.  
<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/the-care-of-women-requesting-induced-abortion/>
37. Lièvre M, Sitruk-Ware R. Meta-analysis of 200 or 600 mg mifepristone in association with two prostaglandins for termination of early pregnancy. *Contraception* 2009;80(1):95-100.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2009.01.011>
38. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 1.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002855.pub3>
39. Dagousset I, Aubéy E, Riera-Ponge M, Héraut S. L'IVG médicamenteuse en ville : la gestion au quotidien par des médecins de ville. *Genesis* 2006;118:8-12.
40. Hassoun D, Perin 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 Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35(35):483-9.
41. Faucher P, Baunot N, Madelenat P. Efficacité et acceptabilité de l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse pratiquée sans hospitalisation dans le cadre d'un réseau ville-hôpital : étude prospective sur 433 patientes. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(4):220-7.
42. Rossi B, Creinin MD, Meyn LA. Ability of the clinician and patient to predict the outcome of mifepristone and misoprostol medical abortion. *Contraception* 2004;70(4):313-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2004.04.005>
43. Coyaji K, Krishna U, Ambardekar S, Bracken H, Raote V, Mandlekar A, et al. Are two doses of misoprostol after mifepristone for early abortion better than one? *BJOG* 2007;114(3):271-8.
44. Gallo MF, Cahill S, Castleman L, Mitchell EM. A systematic review of more than one dose of misoprostol after mifepristone for abortion up to 10 weeks of gestation. *Contraception* 2006;74(1):36-41.
45. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; Issue 11: CD002855.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002855.pub4>
46. El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder T, Templeton A, a. Induction of abortion with mifepristone (RU486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995;332(15):983-7.
47. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123(1):87-91.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.02.019>
48. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomised controlled trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation. *BJOG* 2005;112(8):1102-8.
49. Hamoda H, Ashok PW, Dow J, Flett GM, Templeton A. A pilot study of mifepristone in combination with sublingual or vaginal misoprostol for medical termination of pregnancy up to 63 days gestation. *Contraception* 2003;68(5):335-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2003.07.004>



50. Tang OS, Chan CC, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation. *Hum Reprod* 2003;18(11):2315-8.
51. von Hertzen H, Huong NT, Piaggio G, Bayalag M, Cabezas E, Fang AH, et al. Misoprostol dose and route after mifepristone for early medical abortion: a randomised controlled noninferiority trial. *BJOG* 2010;117(10):1186-96.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02636.x>
52. Raghavan S, Comendant R, Digol I, Ungureanu S, Friptu V, Bracken H, et al. Two-pill regimens of misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' gestational age: a randomized controlled trial of sublingual and oral misoprostol. *Contraception* 2009;79(2):84-90.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2008.09.001>
53. Dahiya K, Mann S, Nanda S. Randomized trial of oral versus sublingual misoprostol 24 h after mifepristone for medical abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(1):59-63.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-010-1590-2>
54. Tang OS, Miao BY, Lee SWH, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2002;17(3):654-8.
55. von Hertzen H, Piaggio G, Huong NT, Arustamyan K, Cabezas E, Gomez M, et al. Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomised controlled equivalence trial. *Lancet* 2007;369(9577):1938-46.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60914-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60914-3)
56. Middleton T, Schaff E, Fielding SL, Scahill M, Shannon C, Westheimer E, et al. Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. *Contraception* 2005;72(5):328-32.
57. Chong E, Tsereteli T, Nguyen NN, Winikoff B. A randomized controlled trial of different buccal misoprostol doses in mifepristone medical abortion. *Contraception* 2012;86(3):251-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2011.12.012>
58. Raghavan S, Comendant R, Digol I, Ungureanu S, Dondiu I, Turcanu S, et al. Comparison of 400 mcg buccal and 400 mcg sublingual misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' LMP: a randomized controlled trial. *Contraception* 2010;82(6):513-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.05.013>
59. Chai J, Wong CY, Ho PC. A randomized clinical trial comparing the short-term side effects of sublingual and buccal routes of misoprostol administration for medical abortions up to 63 days' gestation. *Contraception* 2013;87(4):480-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2012.09.022>
60. Guest J, Chien PF, Thomson MA, Kosseim ML. Randomised controlled trial comparing the efficacy of same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol. *BJOG* 2007;114(2):207-15.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01179.x>
61. Tendler R, Bornstein J, Kais M, Masri I, Odeh M. Early versus late misoprostol administration after mifepristone for medical abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(5):1051-4.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3722-1>
62. Verma ML, Singh U, Singh N, Sankhwar PL, Qureshi S. Efficacy of concurrent administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy. *Hum Fertil* 2017;20(1):43-7.  
<http://dx.doi.org/10.1080/14647273.2016.1243817>
63. Creinin MD, Schreiber CA, Bednarek P, Lintu H, Wagner MS, Meyn LA. Mifepristone and misoprostol administered simultaneously versus 24 hours apart for abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):885-94.  
<http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000258298.35143.d2>
64. Verma ML, Singh U, Singh N, Shankhwar P, Srivastava D. Efficacy of misoprostol administration 24 hours after mifepristone for termination of early pregnancy. *Indian J Med Sci* 2011;65(12):511-7.  
<http://dx.doi.org/10.4103/0019-5359.109900>
65. Abubeker FA, Lavelanet A, Rodriguez MI, Kim C. Medical termination for pregnancy in early first trimester (<= 63 days) using combination of mifepristone and misoprostol or misoprostol alone: a systematic review. *BMC Womens Health* 2020;20(1):142.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12905-020-01003-8>
66. El-Refaey H, Templeton A. Early abortion induction by a combination of mifepristone and oral misoprostol. A comparison between two dose regimens of misoprostol and their effect on blood pressure. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(9):792-6.
67. Schaff EA, Fielding SL, Eisinger SH, Stadalius LS, Fuller L. Low-dose mifepristone followed by vaginal misoprostol at 48 hours for abortion up to 63 days. *Contraception* 2000;61(1):41-6.
68. von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Marions L, My Huong NT, Tang OS, et al. Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomised factorial controlled equivalence trial. *BJOG* 2009;116(3):381-9.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02034.x>
69. Goel A, Mittal S, Taneja BK, Singal N, Attri S. Simultaneous administration of mifepristone and misoprostol for early termination of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(6):1409-13.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-1881-2>
70. Creinin MD, Schwartz JL, Pymar HC, Fink W. Efficacy of mifepristone followed on the same day by misoprostol for early termination of pregnancy: report of a randomised trial. *BJOG* 2001;108(5):469-73.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00117.x>

71. Creinin MD, Fox MC, Teal S, Chen A, Schaff EA, Meyn LA, et al. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):851-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000124271.23499.84>
72. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. *Contraception* 2001;64(2):81-5. [http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(01\)00229-3](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-7824(01)00229-3)
73. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, British Society of Abortion Care Providers, Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Clinical guidelines for early medical abortion at home. London: RCOG; 2019. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/early-medical-abortion-at-home-guideline-england.pdf>
74. National Institute for Health and Care Excellence. Abortion care. NICE guideline London: NICE; 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/resources/abortion-care-pdf-66141773098693>
75. World Health Organization. Medical management of abortion. Geneva: WHO; 2018. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/medical-management-abortion/en/>
76. Haute Autorité de Santé. Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_961137/fr/interruption-volontaire-de-grossesse-par-methode-medicamenteuse](https://www.has-sante.fr/jcms/c_961137/fr/interruption-volontaire-de-grossesse-par-methode-medicamenteuse)
77. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. L'interruption volontaire de grossesse. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: CNGOF; 2016. <https://ansfl.org/document/cngof-2016-livg-medicamenteuse/>
78. Arrêté du 14 avril 2020 complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. *Journal Officiel* 2020;15 avril 2020.
79. Arrêté du 7 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. *Journal Officiel* 2020;8 novembre 2020.
80. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8ème et à la 9ème semaine d'aménorrhée (SA) hors milieu hospitalier. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse\\_rapide\\_ivg\\_09\\_04\\_2020\\_coiv8.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse_rapide_ivg_09_04_2020_coiv8.pdf)
81. Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Termination of pregnancy at 9-13 weeks' amenorrhea with mifepristone and misoprostol. *Lancet* 1998;352(9127):542-3.
82. Gouk EV, Lincoln K, Khair A, Haslock J, Knight J, Cruishank DJ. Medical termination of pregnancy at 63 to 83 days of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(6):535-9.
83. Vyjayanthi S, Piskorowskyj N. Medical termination of pregnancy at 9-12 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(6):669-71.
84. Ashok PW, Kidd A, Flett GM, Fitzmaurice A, Graham W, Templeton A. A randomized comparison of medical abortion and surgical vacuum aspiration at 10-13 weeks gestation. *Hum Reprod* 2002;17(1):92-8.
85. Largeaud M, El Guindi W, Perotti F, Montoya Y, Carles G, Seve B. L'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse de 9 à 14 semaines d'aménorrhée. Étude prospective de 105 cas à Saint-Laurent-du-Maroni (Guyane Française). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33:119-24.
86. Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. Medical abortion at 9-13 weeks' gestation: a review of 1076 consecutive cases. *Contraception* 2005;71(5):327-32.
87. 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* 2006;129(1):36-40.
88. Ashok PW, Hamoda H, Flett GM, Kidd A, Fitzmaurice A, Templeton A. Psychological sequelae of medical and surgical abortion at 10-13 weeks gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(8):761-6.
89. Slade P, Heke S, Fletcher J, Stewart P. A comparison of medical and surgical termination of pregnancy: choice, emotional impact and satisfaction with care. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(12):1288-95. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10007.x>
90. Honkanen H, Piaggio G, von Hertzen H, Bartfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielson K, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. II. Side effects and women's perceptions. *BJOG* 2004;111(7):715-25.
91. Penney G. Treatment of pain during medical abortion. *Contraception* 2006;74(1):45-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2006.03.002>
92. Bartley J, Brown A, Elton R, Baird DT. Double-blind randomized trial of mifepristone in combination with vaginal gemeprost or misoprostol for induction of abortion up to 63 days gestation. *Hum Reprod* 2001;16(10):2098-102.
93. Thong KJ, Dewar MH, Baird DT. What do women want during medical abortion? *Contraception* 1992;46(5):435-42.
94. Svendsen PF, Rorbye C, Vejborg T, Nilas L. Comparison of gemeprost and vaginal misoprostol in first trimester mifepristone-induced abortion. *Contraception* 2005;72(1):28-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2004.11.010>
95. Livshits A, Machtinger R, David LB, Spira M, Moshe-Zahav A, Seidman DS. Ibuprofen and paracetamol for

- pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. *Fertil Steril* 2009;91(5):1877-80.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.084>
96. Avraham S, Gat I, Duvdevani NR, Haas J, Frenkel Y, Seidman DS. Pre-emptive effect of ibuprofen versus placebo on pain relief and success rates of medical abortion: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2012;97(3):612-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.041>
97. Raymond EG, Weaver MA, Louie KS, Dean G, Porsch L, Lichtenberg ES, et al. Prophylactic compared with therapeutic ibuprofen analgesia in first-trimester medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):558-64.  
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829d5a33>
98. Colwill AC, Bayer LL, Bednarek P, Garg B, Jensen JT, Edelman AB. Opioid analgesia for medical abortion. *Obstet Gynecol* 2019;134(6):1163-70.  
<http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000003576>
99. Somell C, Ölund A. Induction of abortion in early pregnancy with mifepriston in conjunction with gemeprost. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72(1):39-42.
100. Sandstrom O, Brooks L, Schantz A, Grinstead J, Grinstead L, Jacobsen JD, et al. Interruption of early pregnancy with mifepristone in combination with gemeprost. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(9):806-9.
101. Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. A comparison of medical abortion (using mifepristone and gemeprost) with surgical vacuum aspiration. Efficacy and early medical sequelae. *Hum Reprod* 1994;9(11):2167-72.
102. Rorbye C, Norgaard M, Nilas L. Medical versus surgical abortion efficacy, complications and leave of absence compared in a partly randomized study. *Contraception* 2004;70(5):393-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2004.06.004>
103. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med* 2005;353(22):2352-60.
104. Sinave C, Le TG, Blouin D, Leveille F, Deland E. Toxic shock syndrome due to *Clostridium sordellii*: a dramatic postpartum and postabortion disease. *Clin Infect Dis* 2002;35(11):1441-3.
105. Cohen AL, Bhatnagar J, Reagan S, Zane SB, D'Angeli MA, Fischer M, et al. Toxic shock associated with *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* after medical and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2007;110(5):1027-33.  
<http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000287291.19230.ba>
106. Meites E, Zane S, Gould C. Fatal *Clostridium sordellii* infections after medical abortions. *N Engl J Med* 2010;363(14):1382-3.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1001014>
107. U.S. Food and Drug Administration. Mifeprex (mifepristone) Information [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2006.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020687s020lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020687s020lbl.pdf)
108. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Conclusions de l'évaluation européenne de Mifégyne® dans l'IVG médicamenteuse [En ligne]. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007.
109. De Nonno LJ, Westhoff C, Fielding S, Schaff E. Timing of pain and bleeding after mifepristone-induced abortion. *Contraception* 2000;62(6):305-9.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(00\)00181-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(00)00181-5)
110. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Gymiso® 200 microgrammes, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2017.  
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0290598.htm>
111. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. MisoOne 400 microgrammes, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. Saint-Denis: ANSM.  
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222727.htm>
112. La Revue Prescrire. Misoprostol : des accidents cardiovasculaires graves, même après une seule prise. *Prescrire* 2015;35(376):108-10.
113. Howie FL, Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Medical abortion or vacuum aspiration? Two year follow up of a patient preference trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(7):829-33.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb12028.x>
114. Harper C, Winikoff B, Ellertson C, Coyaji K. Blood loss with mifepristone--misoprostol abortion: measures from a trial in China, Cuba and India. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63(1):39-49.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292\(98\)00102-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(98)00102-7)
115. Harvey SM, Beckman LJ, Satre SJ. Choice of and satisfaction with methods of medical and surgical abortion among us clinic patients. *Fam Plann Perspect* 2001;33(5):212-6.
116. Slade P, Heke S, Fletcher J, Stewart P. Termination of pregnancy: patients' perceptions of care. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2001;27(2):72-7.
117. Abdel-Aziz E, Hassan IM, Al-Taher H. Assessment of women's satisfaction with medical termination of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(4):429-33.  
<http://dx.doi.org/10.1080/01443610410001685592>
118. Teal SB, Dempsey-Fanning A, Westhoff C. Predictors of acceptability of medication abortion. *Contraception* 2007;75(3):224-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2006.10.008>
119. Winikoff B. Acceptability of medical abortion in early pregnancy. *Fam Plann Perspect* 1995;27(4):142-8, 85.
120. Urquhart DR, Templeton AA. Psychiatric morbidity and acceptability following medical and surgical methods

- of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(4):396-9.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13431.x>
121. Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration. Women's preferences and acceptability of treatment. *BMJ* 1993;307(6906):714-7.
122. Honkanen H, von Hertzen H. Users' perspectives on medical abortion in Finland. *Contraception* 2002;65(6):419-23.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(02\)00295-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(02)00295-0)
123. Ho PC. Women's perceptions on medical abortion. *Contraception* 2006;74(1):11-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2006.02.012>
124. Rorbye C, Norgaard M, Nilas L. Medical versus surgical abortion: comparing satisfaction and potential confounders in a partly randomized study. *Hum Reprod* 2005;20(3):834-8.
125. Wiebe E. Pain control in medical abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74(3):275-80.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292\(01\)00453-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(01)00453-2)
126. Henshaw R, Naji S, Russell I, Templeton A. Psychological responses following medical abortion (using mifepristone and gemeprost) and surgical vacuum aspiration. A patient-centered, partially randomised prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73(10):812-8.
127. Lowenstein L, Deutchsh M, Gruberg R, Solt I, Yagil Y, Nevo O, et al. Psychological distress symptoms in women undergoing medical vs. surgical termination of pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28(1):43-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2005.07.006>
128. Stotland NL. The myth of the abortion trauma syndrome. *JAMA* 1992;268(15):2078-9.
129. Décret n°2016-743 du 2 juin 2016 relatif aux compétences des sages-femmes en matière d'interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse et en matière de vaccination. *Journal Officiel* 2016;5 juin 2016.
130. Ministère de la santé et des solidarités, Direction générale de la santé. L'Interruption volontaire de grossesse en médecine de ville. Livret d'information à l'intention des médecins. Paris: Ministère de la santé et des solidarités; 2006.
131. Haute Autorité de Santé. Qualité et sécurité des actes de téléconsultation et de téléexpertise. Guide de bonnes pratiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/guide\\_teleconsultation\\_et\\_teleexpertise.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/guide_teleconsultation_et_teleexpertise.pdf)
132. Grossman D, Grindlay K, Buchacker T, Lane K, Blanchard K. Effectiveness and acceptability of medical abortion provided through telemedicine. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):296-303.  
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318224d110>
133. Grossman D, Grindlay K. Safety of medical abortion provided through telemedicine compared with in person. *Obstet Gynecol* 2017;130(4):778-82.  
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002212>
134. Kohn JE, Snow JL, Simons HR, Seymour JW, Thompson TA, Grossman D. Medication abortion provided through telemedicine in four U.S. states. *Obstet Gynecol* 2019;134(2):343-50.  
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003357>
135. Raymond E, Chong E, Winikoff B, Platais I, Mary M, Lotarevich T, et al. TelAbortion: evaluation of a direct to patient telemedicine abortion service in the United States. *Contraception* 2019;100(3):173-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2019.05.013>
136. Gomperts R, van der Vleuten K, Jelinska K, da Costa CV, Gemzell-Danielsson K, Kleiverda G. Provision of medical abortion using telemedicine in Brazil. *Contraception* 2014;89(2):129-33.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2013.11.005>
137. Aiken ARA, Digol I, Trussell J, Gomperts R. Self reported outcomes and adverse events after medical abortion through online telemedicine: population based study in the Republic of Ireland and Northern Ireland. *BMJ* 2017;357:j2011.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j2011>
138. American College of Obstetricians and Gynecologists, Creinin MD, Grossman DA. Medication abortion up to 70 days of gestation: ACOG Practice Bulletin, Number 225. *Obstet Gynecol* 2014;136(4):e31-e47.  
<http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000004082>
139. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Prise en charge des IVG médicamenteuses à domicile durant l'épidémie de COVID. Paris: CNGOF; 2020.  
[http://aphp.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/268/files/2020/04/CNGOF\\_PEC-IVG-medicamenteuse\\_20200326.pdf](http://aphp.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/268/files/2020/04/CNGOF_PEC-IVG-medicamenteuse_20200326.pdf)
140. Direction générale de la santé. Interruption volontaire de grossesse. Dossier - guide. Paris: Ministère de la santé de la jeunesse et des sports; 2007.  
[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide\\_interruption\\_volontaire\\_de\\_grossesse.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_interruption_volontaire_de_grossesse.pdf)
141. Haute Autorité de Santé. Repérage des femmes victimes de violences au sein du couple. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3104867/fr/reperage-des-femmes-victimes-de-violences-au-sein-du-couple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3104867/fr/reperage-des-femmes-victimes-de-violences-au-sein-du-couple)
142. Faucher P, Hassoun D. Modalités de réalisation des IVG médicamenteuses. Dans: Faucher P, Hassoun D, ed. Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse. Paris: ESTEM; 2005. p. 81-90.
143. Schaff EA, Stadalius LS, Eisinger SH, Franks P. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU 486) for abortion. *J Fam Pract* 1997;44:353-60.
144. Guengant JP, Bangou J, Elul B, Ellertson C. Mifepristone-misoprostol medical abortion: home administration of misoprostol in Guadeloupe. *Contraception* 1999;60(3):167-72.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(99\)00074-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(99)00074-8)

145. Ngoc NT, Nhan VQ, Blum J, Mai TT, Durocher JM, Winikoff B. Is home-based administration of prostaglandin safe and feasible for medical abortion? Results from a multisite study in Vietnam. *BJOG* 2004;111(8):814-9.

146. Hajri S, Blum J, Gueddana N, Saadi H, Maazoun L, Chelli H, et al. Expanding medical abortion in Tunisia: women's experiences from a multi-site expansion study. *Contraception* 2004;70(6):487-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2004.06.012>

147. Clark WH, Hassoun D, Gemzell-Danielsson K, Fiala C, Winikoff B. Home use of two doses of misoprostol after mifepristone for medical abortion: a pilot study in Sweden and France. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10(3):184-91.

148. Dagousset I, Fourrier E, Aubeny E, Taurelle R. Enquête d'acceptabilité du misoprostol à domicile pour interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32(1):28-33.

149. Shrestha A, Sedhai LB. A randomized trial of hospital vs home self administration of vaginal misoprostol for medical abortion. *KUMJ* 2014;12(47):185-9. <http://dx.doi.org/10.3126/kumj.v12i3.13715>

150. Lokeland M, Iversen OE, Engeland A, Okland I, Bjorge L. Medical abortion with mifepristone and home administration of misoprostol up to 63 days' gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(7):647-53. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12398>

151. Iyengar K, Klingberg-Allvin M, Iyengar SD, Paul M, Essen B, Gemzell-Danielsson K. Home use of misoprostol for early medical abortion in a low resource setting:

secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(2):173-81. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12815>

152. Gambir K, Kim C, Necastro KA, Ganatra B, Ngo TD. Self-administered versus provider-administered medical abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;Issue 3:CD013181. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013181.pub2>

153. World Health Organization. Health worker roles in providing safe abortion care and post-abortion contraception. Geneva: WHO; 2015. [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe\\_abortion/abortion-task-shifting/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/abortion-task-shifting/en/)

154. Akin A, Dabash R, Dilbaz B, Aktün H, Dursun P, Kiran S, et al. Increasing women's choices in medical abortion: a study of misoprostol 400 microg swallowed immediately or held sublingually following 200 mg mifepristone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009;14(3):169-75. <http://dx.doi.org/10.1080/13625180902916020>

155. 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* 2009;80(3):282-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2009.03.010>

156. Costescu D, Guilbert É, Bernardin J, Black A, Dunn S, Fitzsimmons B, et al. Avortement médical. Directive clinique de la SOGC. *JOGC* 2016;38(4):390-420. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.04.001>

157. Schaff EA, Eisinger SH, Staladius LS, Franks P, Gore BZ, Poppema S. Low-dose mifepristone 200mg and vaginal misoprostol for abortion. *Contraception* 1999;59:1-6.

# Participants

---

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Association nationale des centres d'interruption de grossesse et de contraception (ANCIC)\*

Collège de la médecine générale (CMG)\*

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)\*

Collège national des sages-femmes de France (CNSF)\*

\* Organismes ayant proposé des noms d'experts

Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique et gynécologie médicale (CNPGO et GM)

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)\*

Union nationale des associations familiales (UNAF)

## Groupe de travail

Muriel Dhénain, Saint-Denis - chef de projet

Dr Jean-Paul Benezech, gynécologie obstétrique, Albi

Dr Nicole Bornsztein, médecine générale, Évry

Dr Sylvain Bouquet, médecine générale, Lamastre

Dr Danielle Hassoun, gynécologie obstétrique, Paris

Dr Emmanuelle Lhomme, unité d'orthogénie et de planification familiale, Paris

Mme Patricia Pietri, sage-femme, Bastia

Dr Nathalie Rae, gynécologie médicale, Bordeaux

Dr Marie Sicot, gynécologie médicale, Grenoble

## Parties prenantes

Les parties prenantes suivantes ont été consultées pour avis :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Association française de promotion de la santé scolaire et universitaire (AFPSSU)\*

Association nationale des centres d'interruption de grossesse et de contraception (ANCIC)\*

ATD Quart monde

Caisse nationale de l'assurance maladie\*

Collège de la médecine générale (CMG)\*

Collège de la pharmacie d'officine et pharmacie hospitalière (CPOPH)

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)\*

Collège national des sages-femmes de France (CNSF)

(\*) Cette partie prenante a rendu un avis officiel

Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique et gynécologie médicale (CNPGO et GM)

Direction de la sécurité sociale

Direction générale de l'offre de soins

Direction générale de la cohésion sociale\*

Direction générale de la santé\*

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)\*

Le planning familial

Réseau entre la ville et l'hôpital pour l'orthogénie (REVHO)\*

Union nationale des associations familiales (UNAF)

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

