



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

ARGUMENTAIRE

Décembre 2010

Les recommandations sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service Documentation – Information des publics
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Méthode de travail	4
1 Méthode Recommandations pour la pratique clinique	4
2 Gestion des conflits d'intérêt	6
3 Réalisation du travail	6
4 Recherche documentaire	6
Argumentaire	10
1 Introduction	10
1.1 Thème et objectifs des recommandations	10
1.1.1 Thème des recommandations	10
1.1.2 Objectifs des recommandations	10
1.2 Patients concernés	10
1.3 Professionnels concernés	10
2 Stratégie médicamenteuse	11
2.1 Évaluation de l'efficacité	11
2.1.1 Recherche du traitement optimal et critères d'évaluation	11
2.1.2 Données d'efficacité sous-tendant l'autorisation de mise sur le marché	27
2.1.3 Répétition de la dose de misoprostol	29
2.1.4 Autres voies d'administration du misoprostol que la voie orale	30
2.1.5 Grossesses de 9 à 14 semaines d'aménorrhée	32
2.2 Évaluation de la tolérance	35
2.3 Acceptabilité de l'IVG médicamenteuse	44
2.4 Conclusions issues du rapport bénéfice/risque/acceptabilité	44
3 Conditions de prise en charge de l'IVG médicamenteuse	46
3.1 Modalités générales	46
3.1.1 Structures de prise en charge des IVG	46
3.1.2 Accueil, organisation	47
3.1.3 Consultations médicales préalables à l'IVG	47
3.1.4 Consultations de prise de médicament	48
3.1.5 Visite de contrôle	48
3.1.6 Évaluation	49
3.2 Prise en charge à domicile de l'IVG médicamenteuse	49
Références	52
Participants	57

Méthode de travail

1 Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite 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 l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la Santé. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

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

1.2 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. 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 sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

1.3 Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

1.4 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier, et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de

la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission *Évaluation des stratégies de santé*).

1.5 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire, et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

1.6 Validation par le Collège de la HAS

Le Collège de la HAS a validé la version finale du rapport et des recommandations et autorisé sa diffusion.

1.7 Diffusion

La HAS met en ligne gratuitement sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.8 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de l'HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publié par la HAS « *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.

2 Gestion des conflits d'intérêt

Les membres du comité d'organisation et du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêt à la HAS. Elles ont été analysées selon les règles établies par la HAS.

3 Réalisation du travail

L'analyse des données publiées et la rédaction a été effectuée en deux temps, d'une part, en 2007, d'autre part, après une actualisation de la recherche bibliographique, fin 2010, avec la participation du même groupe de travail.

4 Recherche documentaire

4.1 Sources d'informations

4.1.1 Bases de données bibliographiques consultées

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Pascal (*Institut national de l'information scientifique et technique*, France) ;
- Banque de Données Santé Publique (*École nationale de santé publique*, France) ;
- *The Cochrane Library* (Royaume-Uni).

4.1.2 Autres sources

- Sites d'organismes français et étrangers regroupant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
 - *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
 - *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA)* ;
 - Bibliothèque Médicale A.F.Lemanissier (France) ;
 - CISMef Bonnes Pratiques (France) ;
 - *CMA Infobase – Clinical Practice Guidelines* (Canada) ;
 - *National Library for Health – Guidelines Finder* (Royaume-Uni) ;
- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Sources réglementaires (AFSSAPS, Journal Officiel, Bulletin Officiel) ;
- Bibliographie des articles et documents sélectionnés.

4.2 Stratégie de recherche

La recherche a consisté en une première phase de recherche de recommandations et d'études d'évaluation technologique sur l'interruption volontaire de grossesse dans les diverses sources mentionnées ci-dessus.

Cette recherche a été complétée par une recherche dans les bases de données *Medline* et *Pascal* qui a porté sur les types d'études et sujets définis avec le chef de projet.

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour *Medline*), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) :

- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Tableau. Stratégie de recherche documentaire dans la base de données Medline.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
IVG médicamenteuse Recommandations		janvier 2000 – juin 2007	7
Étape 1	<i>abortion, induced</i> ET <i>abortifacient agents</i> OU <i>abortifacient agents</i> [action pharmacologique] OU <i>mifepristone</i> "		
ET			
Étape 2	<i>practice guidelines</i> OU <i>guideline</i> OU <i>guidelines</i> OU <i>health planning guidelines</i> OU <i>consensus development conferences</i> OU <i>consensus development conferences, NIH</i>		
IVG médicamenteuse Revue systématique		janvier 2000 – juin 2007	9
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>meta-analysis</i> OU <i>meta-analysis</i> [type de publication] OU <i>review literature</i> OU <i>review literature</i> [type de publication] OU <i>systematic review</i> [titre]		
IVG médicamenteuse Essais contrôlés randomisés		janvier 2000 – juin 2007	133
Étape 1			
ET			
Étape 4	<i>randomized controlled trial</i> [type de publication] OU <i>randomized controlled trials</i> OU <i>single-blind method</i> OU <i>double-blind method</i> OU <i>random allocation</i>		
IVG Acceptabilité des différentes méthodes		pas de limite – février 2008	170
Étape 5	<i>Abortion, Induced</i> ET <i>Patient Acceptance of Health Care</i>		
OU	<i>Abortion, Induced/methods</i> ET <i>Abortion, Induced/psychology</i>		
Étape 6	<i>randomized controlled trial</i> [type de publication] OU <i>randomized controlled trials</i> OU <i>single-blind method</i> OU <i>double-blind method</i> OU <i>random allocation</i>		
IVG médicamenteuse Douleur liée au géméprost		pas de limite – février 2008	54
Étape 7	<i>Abortion, Induced</i> ET <i>gemeprost</i> ET <i>pain</i>		

IVG médicamenteuse		janvier 2000	15
Publications francophones dans Pascal		–	
Étape 8	Avortement provoqué	juin 2007	
ET			
Étape 9	médicament OU mifépristone		

Interruption volontaire de grossesse et misoprostol durant le premier trimestre de grossesse

– Recommandations		06/2007 – 02/2010	2
Etape 1	(("Pregnancy Trimester, First"[Mesh] OR (first[tiab] AND trimester[tiab]) OR 56 days[tiab] OR 63 days[tiab] OR pregnancy[mesh]) OR (Sublingual[tiab] OR Sublingual[tiab] OR oral[ti] OR vagina[tiab]))		
ET			
Etape 2	("Abortion, Induced"[Mesh] OR (medical[Title] AND abortion[Title]) OR (abortion[ti] medically[ti]) AND ("Misoprostol"[Mesh] OR misoprostol[Ti]))		
ET			
Etape 3	(guidelines as topic OR practice guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences, NIH as topic)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de publication OR (recommendation* OR guideline*)/ti		
– Méta-analyses et revues systématiques		06/2007 – 02/2010	32
Etape 1 ET Etape 2			
ET			
Etape 4	meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/type de publication OR (meta-analysis OR meta analysis OR metaanalysis OR systematic* review*)/ti		
– Essais contrôlés		06/2007 – 02/2010	128
Etape 1 ET Etape 2			
ET			
Etape 5	(controlled clinical trials as topic OR randomized controlled trials as topic OR single-blind method OR double-blind method OR random allocation OR cross-over studies)/de OR (controlled clinical trial OR randomized controlled trial)/type de publication OR random*/ti		
– Etudes de cohortes		06/2007 – 02/2010	57
Etape 1 ET Etape 2			
ET			
Etape 6	(cohort studies OR longitudinal studies OR follow-up studies OR prospective studies)/de OR (cohort study OR cohort studies)/ti		

- Autres types d'études	06/2007	114
	02/2010	
Etape 1 ET Etape 2 SAUF Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7		

Nombre références identifiées : 476

Nombres de références analysées : 149

Nombre de références retenues : 109

4.3 Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'au passage en Collège sur les sites internet énumérés ci-dessus.

Les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet : *British Medical Journal* (BMJ), *Journal of the American Medical Association* (JAMA), *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*, la presse quotidienne médicale, paramédicale et l'Agence Presse Médicale (APM).

Argumentaire

1 Introduction

1.1 Thème et objectifs des recommandations

1.1.1 Thème des recommandations

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).

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. Seul 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 213 380 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)¹.

1.1.2 Objectifs des recommandations

Les objectifs de ces recommandations concernant l'IVG médicamenteuse sont de :

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

1.2 Patients concernés

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

1.3 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 Données de la DRESS. <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/er713.pdf>

2 Stratégie médicamenteuse

2.1 Évaluation de l'efficacité

2.1.1 Recherche du traitement optimal et critères d'évaluation

► 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 (4). 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 (5), 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 (6-26) 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 le *Tableau 1* et le *Tableau 2*.

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 autorisée 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).

► **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 ;
- geste endo-utérin à visée hémostatique ;
- intervention pratiquée éventuellement à la demande de la femme.

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 (27). 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 (28). 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 (29). 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 d'un traitement abortif : l'échographie serait moins performante que le dosage plasmatique de bêta-hCG (30).

Tableau 1. Études évaluant l'efficacité de l'association mifépristone – prostaglandine avant 9 SA.

Auteur, année, référence	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 (6) Chine Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Carboprost 1 mg PV	< 8,5 SA (1 571)	91,2	3,9	4,8	≤ 6 (81)	
Ulmann et al., 1992 (7) 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)	
Mc Kinley et al., 1993 (19) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 9 SA (110)	93,6	0,9	5,5	≤ 4 (63,6)	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.
	Mifépristone 600 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 9 SA (110)	93,6	0	6,4	≤ 4 (73,6)	
OMS, 1993 (8) Chine, Cuba, Écosse, Hongrie, Italie, Slovénie, Suède Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Géméprost 1 mg PV	≤ 8 SA (388)	93,8	0,5	4,4	≤ 4 (70)	Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur les différents critères.
	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)	

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur, année, référence	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 (9) France Études non comparatives	1 ^{re} étude : Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (488)	96,9	0,8	2,2	≤ 4 (61)	
	2 ^e 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 (10) 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 (11) 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	3,0	≤ 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	2,0	2,7		
Baird et al., 1995 (12) 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)	

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur, année, référence	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'expulsion en h (% de cas)	Commentaires
Aubény et al., 1995 (13) France Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg	≤ 7 SA (487)	95,5	1,2	3,1	≤ 3 (37,2)	
	Misoprostol 400 µg PO, puis 200 µg PO 3 h plus tard	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 (31) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 600 mg	< 9 SA (130)	86,9	6,9	6,2	-	
	Misoprostol 800 µg PO						
Urquhart et al., 1997 (14) Angleterre, Écosse Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg	< 9 SA (133)	94,7	0,8	4,5	-	
	Misoprostol 800 µg PV						
	Mifépristone 600 mg	≤ 7 SA (337)	95,8				
Winikoff et al., 1997 (15) Chine, Cuba, Inde Étude non randomisée	Géméprost 1 mg	7 – 8 SA (393)	94,7	0,3	4,9	-	
		8 – 9 SA (227, dont, 31 entre 9 et 10 SA)	93,4				
	Mifépristone 600 mg	≤ 8 SA (299)	91,4	-	-	-	
	Misoprostol 400 µg PO						
		≤ 8 SA (250)	84,0	-	-		
		≤ 8 SA (250)	94,8	-	-		

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur, année, référence	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'expulsion en h (% de cas)	Commentaires
Spitz et al., 1998 (16) États-Unis Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg	≤ 7 SA	92,1	1,0	6,9	≤ 4 (49)	
	Misoprostol 400 µg PO	(827)					
		7 – 8 SA (678)	83,0	3,7	11,8		
		8 – 9 SA (510)	77,5	9,0	13,5		
Ashok et al., 1998 (17) Écosse Étude rétrospective	Mifépristone 200 mg	≤ 7 SA	98,5	0,2	1,1	≤ 6 (94)	
	Misoprostol 800 µg PV	(928)					
		7 – 9 SA (1 072)	96,7	0,8	2,4		
Aubény et al., 2000 (18) France Étude randomisée	Mifépristone 600 mg	≤ 7 SA	99,2	0	0,8	≤ 3 (68,3)	
	Misoprostol 400 µg PO,	(118)				≤ 4 (76,6)	
	répété 3 h plus tard si non-expulsion						
	Mifépristone 600 mg	≤ 7 SA	100	0	0	≤ 3 (71,0)	
	Misoprostol 400 µg PV,	(119)				≤ 4 (77,0)	
	répété 3 h plus tard si non-expulsion						

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

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
OMS, 2000 (20) Arménie	Mifépristone 200 mg	≤ 9 SA	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.
	Misoprostol 400 µg PO	(792)					
Australie, Chine, Cuba, Finlande, Géorgie, Hongrie, Inde, Russie, Slovénie, Suède, Tunisie	Mifépristone 600 mg	≤ 9 SA	88,1	1,9	6,1	≤ 3 (49,4)	
	Misoprostol 400 µg PO	(797)					
Schaff et al., 2000 (32) États-Unis	Mifépristone 200 mg	≤ 8 SA	96,4	2,4	2,3	-	Étude non randomisée
	Misoprostol 800 µg PV	(829)					
Bartley et al., 2001 (33) Écosse	Mifépristone 200 mg	≤ 9 SA	96,2	1,8	2,0	≤ 4 – 6 (69,3)	Étude randomisée
	Géméprost 0,5 mg	(453)					
	Mifépristone 200 mg	≤ 9 SA	98,7	0,2	1,1	≤ 4 – 6 (69,6)	
	Misoprostol 800 µg PV	(457)					

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

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
OMS, 2001 (21) Chine, Cuba, Ecosse, Géorgie, Hongrie, Inde, Singapour, Slovénie, 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 (22) 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)	
Schaff et al., 2002 (23) États-Unis Étude randomisée, ouverte	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO + 800 µg PV si non-expulsion à la 1 ^{re} visite	≤ 9 SA (220)	1 ^{re} visite : 83,6 2 ^e visite : 90,9	2 ^e 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-expulsion à la 1 ^{re} visite	≤ 9 SA (269)	1 ^{re} visite : 91,8 2 ^e visite : 94,8	2 ^e visite : 0,7	-	-	
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV + 800 µg PV si non-expulsion à la 1 ^{re} visite	≤ 9 SA (522)	1 ^{re} visite : 96,2 2 ^e visite : 97,7	2 ^e visite : 0,4	-	-	

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

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
OMS, 2003 (24) Chine, Finlande, Hongrie, Inde, Mongolie, Norvège, Roumanie, Singapour, Slovénie, Suède, Vietnam, Étude randomisée	Mifépristone 200 mg	≤ 9 SA	92,3	1,2	4,2	-	
	Misoprostol 400 µg PO, puis 400 µg PO x 2/j pendant 7 j	(740)					
	Mifépristone 200 mg	≤ 9 SA	94,7	0,1	3,3	-	
	Misoprostol 800 µg PV, puis 400 µg PO x 2/j pendant 7 j	(741)					
	Mifépristone 200 mg	≤ 9 SA	93,5	0,3	4,2	-	
	Misoprostol 800 µg PV	(738)					
Shannon et al., 2005 (25) États-Unis Étude non comparative	Mifépristone 200 mg	≤ 7 SA	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.
	Misoprostol 400 µg PO	(354)					

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur, année, référence	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Succès (avortement complet) (%)	Grossesse évolutive (%)	Autres causes d'échec (%)	Délai d'expulsion en h (% de cas)	Commentaires
Shannon et al., 2006 (26) Canada Étude randomisée, ouverte	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO, répété si saignement insuffisant (dose moyenne : 545 µg)	≤ 8 SA (319)	94,7	0	5,0	-	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 saignement insuffisant (dose moyenne : 768 µg)	≤ 8 SA (319)	93,4	0,3	6,0	-	
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV, répété si saignement insuffisant (dose moyenne : 954 µg)	≤ 8 SA (318)	94,3	0	5,0	-	
Coyaji et al., 2007 (34) Inde Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 8 SA (150)	86,4	6,8	6,8	-	
	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO, répété 3 h plus tard	≤ 8 SA (150)	92,0	0,7	7,3	-	

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

Tableau 2. Etudes évaluant l'efficacité de l'association mifépristone 200 mg + misoprostol en fonction de la dose et de la voie d'administration (orale [PO], buccale [BC], sublinguale [SL] ou vaginale [PV]) du misoprostol.

Auteur (année de publication) (référence)	Doses de misoprostol et voies d'administration	Âge gestationnel	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Pays	Délai de prise du misoprostol après la mifépristone	Suivi (modalités)				
Type d'étude	Effectif					
Winikoff et al. (2008) (35) Etats-Unis Randomisée Ouverte Multicentrique (7 centres)	Misoprostol : - 800 µg PO - 800 µg BC 24-36h Pris au domicile 869 ♀ (435 PO vs 434 BC) (> 18 ans ; âge moyen 25,8 et 26,7 ans)	≤ 63J ≤42J : 168 ♀ 43-49J : 250 ♀ 50-56J : 200 ♀ 57-63J : 229 ♀ Suivi à J7 et J14 après mifépristone (échographie transvaginale dans 6 centres ; βhCG dans 1 centre)	BC : 96,2 % PO : 91,3 % p=0,003 En ITT : BC : 96,1 % PO : 91,0 % 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 % PO : 88,8 % (NS) 57-63 J: BC : 94,8 % PO : 85,1% RR 0,9 ; p=0,015	BC : 1,0 % 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 : 0,0 % PO : 2,8 % 57-63 J: BC : 1,7 % PO : 7,9% RR 4,54 [1,0-20,55] p=0,029	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 ^e 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 63J (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 Préférence PO > BC pour un autre Av

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur (année de publication) (référence)	Doses de misoprostol et voies d'administration	Âge gestationnel	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance	Commentaires
Pays	Délai de prise du misoprostol après la mifépristone	Suivi (modalités)			Satisfaction	
Type d'étude	Effectif					
<p>Raghavan et al. (2009) (36)</p> <p>Moldavie</p> <p>Randomisé Ouverte (1 centre)</p>	<p>Misoprostol</p> <ul style="list-style-type: none"> - 400 µg PO - 400 µg SL <p>24h Pris au domicile</p> <p>479 ♀ (239 PO vs 240 SL) (âge moyen 24,6 et 25,0ans)</p>	<p>≤ 63J</p> <p>≤ 49 J : 428 ♀ 50-56 J : 44 ♀ 57-63 J : 6 ♀</p> <p>Suivi à J14 (échographie « si besoin » : 23 à 30 % des cas)</p>	<p>SL : 98,7 % PO : 94,0 % RR 1,05 [1,01-1,09] p=0,006</p> <p>≤ 49 J : SL : 98,6 % PO : 94,9 % RR 1,04 [1,00-1,08] p=0,03</p> <p>50-63 J : SL : 100,0 % PO : 83,3 % RR 1,20 [0,98-1,48] P=0,047</p>	<p>≤ 49 J : SL : 1,4 % PO : 5,0 % RR 0,28 [0,08-0,99] p=0,03</p> <p>50-63 J : SL : 0,0 % PO : 16,7 % P=0,047</p>	<p>Effets secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Satisfaction : SL (95,8 %) > PO (91,4 %) (S) RR 1,05 [1,00-1,10]</p> <p>Acceptabilité des effets secondaires (NS)</p>	<p>Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire (pas de 2^e traitement par misoprostol possible) Grossesse persistante = geste chirurgical nécessaire</p> <p>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</p> <p>Tt de la douleur par paracétamol</p> <p>Préférence PO > SL pour un autre Av (NS)</p>

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur (année de publication) (référence)	Doses de misoprostol et voies d'administration	Âge gestationnel	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Pays	Délai de prise du misoprostol après la mifépristone	Suivi (modalités)				
Type d'étude	Effectif					
Akin et al. (2009) (37) 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)	≤ 56j <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 ≤ 49j SL :92,1 % PO : 96,0 % p=0,39 50-56j SL : 87,5 % PO : 100,0 % 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 Etude 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

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur (année de publication) (référence)	Doses de misoprostol et voies d'administration	Âge gestationnel	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance Satisfaction	Commentaires
Pays	Délai de prise du misoprostol après la mifépristone	Suivi (modalités)				
Type d'étude	Effectif					
Fjerstad et al. (2009) (38) Etats-Unis Etude 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 ^e dose possible de misoprostol après 12-24h en l'absence de saignement (2,4 % des cas) PO : 24h ; BC : 24-48h Pris au domicile Grossesse unique ou multiple 1 627 ♀ (1 349 BC vs 278 PO) (âge moyen 25,8 ans)	≤ 56J (en fait 59J) (21 à 59J ; moyenne 47J) Suivi dans les 15j après mifépristone (3 rappels ; 16 % de perdus de vue) (échographie)	BC : 98,3 % [97,5-99,0] ; 98,4 % [97,6-99,0%] si grossesse unique Grossesse unique : 28-34J : 99,3 % 35-41J : 98,8 % 42-48J : 98,3 % 49-55J : 98,5 % 56-59J : 95,6 % (NS) PO : 96,8 % [94,4-98,8%] ; 96,7 % si grossesse unique. Grossesse unique : 28-34J : 100 % 35-41J : 98,6 % 42-48J : 95,2 % 49-55J : 92,6 % (S)	BC : 0,4 % [0,2-1,0] ; 0,6% avant 44 J vs 0,3% après 44 J (NS)	Pas d'informations	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 42J (à 7 et 8 SA) Pas d'information sur les effets secondaires

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur (année de publication) (référence)	Doses de misoprostol et voies d'administration	Âge gestationnel	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance	Commentaires
Pays	Délai de prise du misoprostol après la mifépristone	Suivi (modalités)			Satisfaction	
Type d'étude	Effectif					
<p>Dahiya et al. (2010) (39)</p> <p>Inde</p> <p>Randomisée Ouverte (1 centre)</p>	<p>Misoprostol</p> <ul style="list-style-type: none"> - 400 µg PO - 400 µg SL <p>24h Pris à domicile</p> <p>93 ♀ (48 PO vs 45 SL) (âge moyen 27,04 vs 27,51 ans)</p>	<p>≤ 56j</p> <ul style="list-style-type: none"> < 35J : 18 ♀ 36-42J : 20 ♀ 43-49 J : 18 ♀ 50-56J : 37 ♀ <p>Suivi à J7 après misoprostol (échographie)</p>	<p>SL :95,5 %</p> <p>PO: 87,5 % (NS)</p>	<p>Avortement incomplet :</p> <p>SL :2,25 %</p> <p>PO: 6,25 %</p> <p>Sac persistant (<i>missed abortion</i>):</p> <p>SL : 4,1 %</p> <p>PO: 2,25 %</p> <p>Grossesse persistante :</p> <p>SL : 0 %</p> <p>PO: 2 %</p>	<p>Effets secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Pas d'information sur la satisfaction selon la voie d'administration</p>	<p>Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire</p> <p>Efficacité SL > PO, mais non significative.</p> <p>Pas de détail sur l'efficacité selon l'âge gestationnel</p> <p>Tt de la douleur par ibuprofène ou paracétamol</p> <p>Plus de nausées et vomissements avec la voie PO</p>

Auteur (année de publication) (référence)	Doses de misoprostol et voies d'administration	Âge gestationnel	Avortement complet (%)	Grossesse évolutive (%)	Tolérance	Commentaires
Pays	Délai de prise du misoprostol après la mifépristone	Suivi (modalités)			Satisfaction	
Type d'étude	Effectif					
<p>von Hertzen et al. (40) – WHO (2010)</p> <p>10 pays *</p> <p>Randomisé Contrôlé Simple aveugle Essai de non-infériorité (3% de marge d'équivalence ; puissance 80 %) (15 centres) stratifié par centres et durée de gestation</p>	<p>Misoprostol IV ou SL, avec 4 bras : - 400 µg PV + plb SL - 400 µg SL + plb IV - 800 µg PV+ plb SL - 800 µg SL + plb IV</p> <p>24h Prise à l'hôpital (surveillance 3h)</p> <p>Grossesse unique</p> <p>3 005 ♀ randomisées ; 2 962 analysées (âge moyen 27 ans) 28,2% de caucasiennes</p> <p>64,3% ≥ 50 j</p>	<p>≤ 63J</p> <p>≤ 49J : 1 072 ♀ 50-56J : 1 041 ♀ 57-63J : 892 ♀</p> <p>Suivi à J15 et J43 après mifépristone (échographie « si besoin »)</p> <p>1,4% de perdus de vue</p>	<p>Non-infériorité selon la voie d'administration : % d'avortements complets non inférieur si SL (92,7 %) vs PV (92,0 %) (NS). La voie SL est plus efficace à 57-63J.</p> <p>Infériorité selon la dose : 400 µg (90,5 %) < 800 µg (94,2%) p < 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> <ul style="list-style-type: none"> - SL : 7,3% - PV : 8,0% <p>% de grossesse évolutive (p=0,21)</p> <ul style="list-style-type: none"> - SL : 1,2% - PV : 1,7% <p>Infériorité selon la dose : % d'échec d'avortement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 400 µg (9,5 %) < 800 µg (5,8%) p < 0,01 <p>% de grossesse évolutive :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 400 µg (2,1 %) < 800 µg (0,8%) p < 0,01 	<p>Effets secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nausées : PV < SL (S) - vomissements : PV < SL (S) ; 400 µg < 800 µg (S) - diarrhées : PV < SL (S) ; 400 µg < 800 µg (S) - céphalées (NS) - fièvre : PV < SL (S) ; 400 µg < 800 µg (S) - frissons : PV < SL (S) ; 400 µg < 800 µg (S) - douleur abdominale : PV < SL (S) ; 400 µg < 800 µg (S) 	<p>Avortement complet = pas de geste chirurgical nécessaire</p> <p>Délai de démarrage de l'avortement plus court par voie SL : 3h vs 4h (S)</p> <p>400 µg est moins efficace que 800 µg jusqu'à 63J.</p> <p>Les voies SL et PV sont aussi efficaces. 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 buccale (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, Slovénie, Suède, Thaïlande, Vietnam.

2.1.2 Données d'efficacité sous-tendant l'autorisation de mise sur le marché

► 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 1*). 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 (7,9,14,16).

► 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 (16,20). 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 (20). 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 9,0 % 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 (19). 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 (8,14,21,22). D'autre part, les taux de grossesse évolutive sont de 0,5 % et 0,3 % avant 8 SA (8), 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 (22).

► 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 1*). Après analyse de ces études, plusieurs institutions, dont l'OMS (35), et sociétés savantes ont recommandé la dose de 200 mg de mifépristone suivie d'une prostaglandine dans les IVG précoces du premier trimestre (2,41-44), 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 (75), 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) (25) et de 89 % (n = 143) (23) avant 7 SA. Les taux de grossesse évolutive étaient de 3,6 % (25) et de 0,8 % (23). 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) (9) et de 92,1 % (16) avant 7 SA. Les taux de grossesse évolutive étaient de 0,8 % (9) et de 1,0 % (16).

Parmi les études contrôlées randomisées, quatre essais comparant les doses de 200 et 600 mg de mifépristone, associées à 1 mg de géméprost (8,22) ou bien 400 µg ou 600 µg de misoprostol *per os* (19,20), 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 (45).

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). 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 -4,0 %, 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 % : -3,0 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 1,0) avec 200 mg de mifépristone, quel que soit l'âge gestationnel jusqu'à 9 SA (1). 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 % : -1,0 % 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®) (20), 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 1,0 % 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. Appliquée aux 92 000 IVG médicamenteuses pratiquées en France en 2006, un taux de grossesse évolutive de 2,6 % (borne supérieure de l'intervalle de confiance) permet de faire

l'hypothèse maximaliste de la poursuite possible d'environ 2 400 grossesses par an. Le même calcul avec l'hypothèse d'un taux de grossesse évolutive de 1 % seulement (différence mesurée par la méta-analyse) aboutit à la poursuite possible d'environ 900 grossesses par an.

Théoriquement, ces grossesses évolutives pourraient être interrompues par une intervention chirurgicale. Ceci est usuel dans les études cliniques où les femmes perdues de vues 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 (46), de 18 % à 30 % dans le cadre d'un réseau ville-hôpital (47,48). 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 (46-48). Ces proportions pourraient être plus élevées dans la pratique des centres d'orthogénie.

Sous l'hypothèse haute d'un taux de perdues 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 (49). 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).

2.1.3 Répétition de la dose de misoprostol

Trois études françaises non comparatives ont évalué une administration légèrement différente et pragmatique du misoprostol (9,13,18) : 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 (9,13) et de 99,2 % avec une dose supplémentaire de 400 µg (18), et de 93,4 % entre 7 et 8 SA, et 86,8 % entre 8 et 9 SA avec une dose supplémentaire de 200 µg (13).

Une étude clinique randomisée en double aveugle (34) 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 % (34).

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 (5).

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 (50).

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 = 2,0 ; IC 95 % : 0,2 à 22,1) (24).

2.1.4 Autres voies d'administration du misoprostol que la voie orale

Des études comparent les diverses voies d'administration possibles du misoprostol autre que la voie orale (voie autorisée par l'AMM avant 7SA pour une posologie de 400 μg de misoprostol) : voie vaginale, voie buccale et voie sublinguale (ces trois voies d'administration ne sont pas autorisées par l'AMM).

► 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 1*).

Une méta-analyse (39) 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 2010 (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 12,18 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 ($p < 0,01$) (31) ; 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 (18). 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 ($p = 0,001$) (18). Cette préférence pour la voie orale a été confirmée par d'autres études (23,26,51).

A 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. 2.2). Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale.

► 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. *tableaux 2 et 3*), notamment récentes (cf. *tableau 2*), chez des femmes d'âge gestationnel allant jusqu'à 9 SA, voire 13 SA (52).

Dans les trois études les plus anciennes (cf. *tableau 3*), la voie sublinguale étaient 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 (46,47), 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

2010 (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 (40) comparant également la voie sublinguale à la voie vaginale, ainsi que la dose de misoprostol (400 µg vs 800 µg), après 200 mg de mifépristone, jusqu'à 9 SA (cf. *tableau 2*). Les deux voies d'administration ne présentaient pas de différence en termes d'avortement complet (92,0 % par voie sublinguale versus 92,7 % par voie vaginale), d'échec d'avortement complet (7,3 % pour la voie sublinguale et 8,0 % 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 11,0 %])). 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 grossesse évolutive, 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).

A partir d'un nombre limitée 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 cependant 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 (22) 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 (36) (cf. *tableau 2*). Dans les deux études randomisées (36,39), 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 94,0 % 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 5,0 % 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(39), 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 2 études (Raghavan et Akin), en contradiction avec les données de la troisième (Dahija). Dans l'étude randomisée de Raghavan, il y avait significativement plus de fièvre et de frisson avec la voie sublinguale ; dans celle de Dahija, plus de nausées et vomissements avec la voie orale. La préférence des femmes allait à la voie orale. La méta-analyse de 2010 (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 (53,54). 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 4,0 % de grossesses évolutives, et 3,7 % entre 7 et 9 SA (53). 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 (54). 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.

► Administration du misoprostol par voie buccale

L'administration du misoprostol par voie buccale 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 buccale ou vaginale (55). Les taux de succès et de grossesse évolutive étaient comparables, respectivement de 94,9 % et 0,9 % pour la voie buccale, et de 93,4 % et 2,0 % pour la voie vaginale. Les taux de satisfaction n'étaient pas statistiquement différents pour la voie buccale (92,0 %) et pour la voie vaginale (94,8 %). La méta-analyse de 2010 (45) reprend cette étude et confirme ces données sans apporter d'informations complémentaires.

Deux études plus récentes (35) (cf. *tableau 2*) ont comparé la voie buccale et la voie orale, dont une étude randomisée (35), utilisant chaque la posologie de 800 µg de misoprostol. La voie buccale 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 buccale versus 91,0 % par voie orale ($p = 0,03$) et taux de grossesse évolutive 1,0 % versus 3,5 % ($p = 0,012$), et, entre 8 et 9 SA, taux de succès 94,8 % par voie buccale 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 buccale, avec significativement plus de douleur, de fièvre et de frissons ; la voie buccale 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 2010 (45) reprend cette étude et confirme ces données sans apporter d'informations complémentaires.

2.1.5 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) (56-62). 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 (62).

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 (63). Mais la vision du fœtus par les femmes est possible, et peut être traumatisante (60,64). L'acceptabilité de la méthode médicamenteuse par les femmes est moins bonne que pour la méthode chirurgicale (59).

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.

Tableau 3. 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	Résultats	
				Succès (avortement complet)	Grossesse évolutive	
Hamoda et al., 2003 (65) 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 (66) 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 93,0 %	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 (52) 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 ^e 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.

2.2 Évaluation de la tolérance

Les données de tolérance sur la séquence mifépristone – prostaglandine observées au cours des études cliniques sont présentées dans les *tableaux 2 et 4*.

► Troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux sont des effets indésirables très fréquents au cours de l'IVG par méthode médicamenteuse. 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 (45). Une étude supplémentaire a confirmé la plus grande fréquence des effets gastro-intestinaux du misoprostol par voie orale (51).

► 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 (29). Des métrorragies abondantes peuvent nécessiter un curetage hémostatique.

► Douleurs abdomino-pelviennes

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 (67,68). Il n'existe pas d'études comparatives sur le traitement antalgique des douleurs abdomino-pelviennes au cours de l'IVG par la séquence mifépristone – prostaglandine. Néanmoins, il apparaît que les douleurs abdomino-pelviennes peuvent être soulagées par un traitement antalgique de palier 1, mais l'intensité des douleurs est imprévisible et peut nécessiter l'utilisation d'un antalgique de palier 2 (4,68). Il arrive même que des antalgiques de palier 3 soient utilisés (12,14,17,31,33,69-71).

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 ($p < 0,001$) (16). 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 (26). Ainsi pour des doses de 400 et 600 µg de misoprostol, les scores étaient respectivement de 5,0 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 ($p < 0,001$) (26). 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 ($p < 0,001$) (23). L'essai récent de l'OMS (40) 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.

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) ($p < 0,0002$) (69). 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) ($p < 0,01$) (71).

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^e heure, et 31 % à la 4^e heure (14). 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 (72,73). Au total, la moitié des femmes souffraient de douleurs modérées à sévères (72).

► Infections pelviennes

Les infections pelviennes sont peu fréquentes au décours d'une IVG médicamenteuse, de l'ordre de 4 à 5 % (74,75), et l'intérêt d'une antibioprophylaxie n'est pas évalué.

Tableau 4. 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 (6) Chine Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Carboprost 1 mg PV	< 8,5 SA (1 572)	-	22	3	-	
Ulmann et al., 1992 (7) 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)	-	-	-	-	
Mc Kinley et al., 1993 (19) Écosse Étude randomisée	Mifépristone 200 ou 600 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 7 SA (110 + 110)	43	21	2	-	
OMS, 1993 (8) 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	
Peyron et al., 1993 (9) 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	

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population :					Douleurs abdomino-pelviennes
		âge gestationnel (SA), taille (n)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Diarrhées (%)	Perdus de vue (%)	
Sang et al., 1994 (11) Chine Étude randomisée	Mifépristone 150 mg Misoprostol 600 µg PO	≤ 7 SA (301)	-	20	22	< 1	
Thonneau et al., 1994 (10) France Étude non comparative	Mifépristone 600 mg Sulprostone 250 µg IM	≤ 7 SA (369)	-	-	-	4	
Baird et al., 1995 (12) 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 (13) 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)					
El-Refaey et al., 1995 (31) Ecosse 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 (14) Angleterre, Écosse Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Géméprost 1 mg	≤ 7 SA (374)					
		7 – 8 SA (408)	-	23	11	-	Douleurs abdominales maximales en intensité et fréquence 2 h après la prise de géméprost : douleurs modérées à intenses dans 56 % des cas.
		8 – 9 SA (235)					

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population :					Douleurs abdomino-pelviennes
		âge gestationnel (SA), taille (n)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Diarrhées (%)	Perdus de vue (%)	
Winikoff et al., 1997 (15) Chine, Cuba, Inde Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 8 SA (299)	-	-	-	< 1	Douleurs abdominales quasiment systématiques, avec des douleurs sévères plus fréquentes au-delà de 7 SA.
		≤ 8 SA (250)	-	-	-	< 1	
		≤ 8 SA (250)	-	-	-	0	
Spitz et al., 1998 (16) États-Unis Étude non randomisée	Mifépristone 600 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 7 SA (859)	61	26	20		
		7 – 8 SA (722)	71	38	23	5	
		8 – 9 SA (540)	72	41	26		
Ashok et al., 1998 (17) Écosse Étude rétrospective	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 7 SA (928)	-	-	-	-	
		7 – 9 SA (1 072)	-	-	-	< 1	
Schaff et al., 1999 (76) États-Unis Étude non randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 800 µg PV	≤ 8 SA (933)	45	26	23		

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

Auteur, année, référence Pays Type d'étude	Traitements	Population : âge gestationnel (SA), taille (n)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Diarrhées (%)	Perdus de vue (%)	Douleurs abdomino-pelviennes
Schaff et al., 2000 (32) États-Unis Étude non randomisée	Mifépristone 200 mg	≤ 8 SA	65	33	20	1	94 % vs 96 %
	Misoprostol 800 µg PV	(829)					
		≤ 8 – 9 SA	64	44	29	2	
		(308)					
Aubény et al., 2000 (18) France Étude randomisée	Mifépristone 600 mg	≤ 7 SA	41	-			
	Misoprostol 400 µg PV, répété si non-expulsion	(119)					
	Mifépristone 600 mg	≤ 7 SA	47	-			
	Misoprostol 400 µg PO, répété si non-expulsion	(118)					
OMS, 2000 (20) Arménie, Australie, Chine, Cuba, Finlande, Géorgie, Hongrie, Inde, Russie, Slovénie, Suède, Tunisie Étude randomisée	Mifépristone 200 mg	≤ 9 SA	67	28	10	2	84,8 % vs 86,1 %
	Misoprostol 400 µg PO	(792)					
	Mifépristone 600 mg	≤ 9 SA	66	28	8	3	
	Misoprostol 400 µg PO	(797)					
Shannon et al., 2005 (25) États-Unis Étude non comparative	Mifépristone 200 mg	≤ 7 SA	Avant miso : 42	Avant miso : 12	Avant miso : 2	-	Douleurs ou crampes abdominales chez 93,2 % des femmes.
	Misoprostol 400 µg PO	(354)	Au total : 67	Au total : 29	Au total : 7		
Arvidsson et al., 2005 (51) Suède Étude randomisée	Mifépristone 600 mg	≤ 7 SA	48	23	6	-	
	Misoprostol 400 µg PO	(48)					
	Mifépristone 600 mg	≤ 7 SA	35	10	2	-	
	Misoprostol 800 µg PV	(49)					

Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse

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., 2006 (26) 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		
Coyaji et al., 2007 (34) Inde Étude randomisée	Mifépristone 200 mg Misoprostol 400 µg PO	≤ 8 SA (150)	1	0	0		Au 4 ^e jour : 15 % des femmes avec douleur modérée à sévère. Au 7 ^e 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 ^e jour : 24 % des femmes avec douleur modérée à sévère (p = 0,032). Au 7 ^e 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.

► **Tolérance de l'administration du misoprostol par voie vaginale et sublinguale**

Depuis 2001, de très rares cas de chocs septiques fatals à *Clostridium sordellii* suite à une utilisation par voie vaginale de misoprostol (hors AMM) faisant suite à une prise de mifépristone, ont été rapportés : 4 cas aux États-Unis (77) et 1 cas au Canada (78). Deux derniers cas sont survenus aux États-Unis, l'un avec infection par *Clostridium perfringens* suite à la prise misoprostol par voie vaginale, l'autre avec infection par *Clostridium sordellii* après prise de misoprostol par voie buccale (79). A 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 (77). Bien que le lien de causalité entre la prise de ce traitement avec les infections à *Clostridium sordellii* n'est pas établi (80), les cliniciens doivent respecter les règles de bon usage des médicaments et connaître cette complication potentiellement fatale (1,81).

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 4*). Les douleurs abdominales sont quasiment systématiques et perçues de façon comparable pour les voies sublinguale et vaginale (52,65,66). 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 (82).

Les études récentes comparant les voies d'administration du misoprostol montrent (cf. *tableau 2*) :

- significativement plus d'effets secondaires (nausées, de vomissements, de diarrhées, de fièvre, de frissons et de douleurs) avec la voie sublinguale par rapport à la voie vaginale ; 53 % des femmes préféraient la voie sublinguale et 47 % la voie vaginale (40) ;
- des résultats contradictoires entre les trois études comparant la voie sublinguale par rapport à la voie orale : deux études (36) montrent significativement plus de fièvre et frissons avec la voie sublinguale, et l'une plus de douleurs, la troisième (39) montre significativement plus de nausées et vomissements avec la voie orale ;
- significativement plus de fièvre, frissons et douleur avec la voie buccale par rapport à la voie orale (35). Les effets secondaires étaient mieux acceptés lorsque la voie orale était utilisée, et la voie orale était préférée.

Tableau 4. 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 (65) 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 (66) 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 (52) 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) : - Mifépristone 200 mg - Misoprostol 600 µg + 800 µg 3 h après, vaginal Dans les deux groupes, si > 9 SA : une 3 ^e dose de misoprostol (400 µg sublingual ou vaginal) 3 h après en cas de non-expulsion	80 % vs 77 % OR = 0,86 (0,49-1,52)	70 % vs 61 % OR = 0,67 (0,41-1,10)	71 % vs 52 % OR = 0,46 (0,28-0,74)	Echelle 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.

OR : odds ratio ; NS : non significatif.

2.3 Acceptabilité de l'IVG médicamenteuse

Dans tous les cas où cela est possible, les femmes doivent pouvoir choisir la méthode, médicale ou chirurgicale (74,75,83).

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 (84-88).

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 (89). Les femmes qui choisissent la méthode médicamenteuse le font principalement pour les raisons suivantes (64,90-93) :

- 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 (90,91,94).

Néanmoins, la méthode médicamenteuse est plus douloureuse et entraîne davantage d'hémorragies que la méthode chirurgicale (64,91). 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 (95). Outre les douleurs, les hémorragies et l'échec de la méthode sont prédictifs d'un refus par les femmes d'une IVG médicamenteuse ultérieure (88).

Ainsi, une étude a été réalisée sur la préférence des femmes quant au choix des méthodes d'IVG (91). 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 (64,90,93,96,97). Ces études ont montré que les scores d'anxiété et de dépression diminuaient après l'IVG (90,96,97). De même, il n'existe pas de pathologie psychologique spécifique au décours d'une IVG (98).

2.4 Conclusions issues du rapport bénéfice/risque/acceptabilité

→ Dans tous les cas où cela est possible, les femmes doivent pouvoir choisir la méthode, médicamenteuse ou chirurgicale, et recevoir une information détaillée. Cette information renforce la satisfaction des femmes après IVG.

Les femmes qui choisissent la méthode médicamenteuse plutôt que la méthode chirurgicale le font essentiellement pour éviter la chirurgie ou l'anesthésie générale et avoir un meilleur contrôle du processus de l'IVG.

→ Tenant compte de l'autorisation de mise sur la marché (AMM) de la Mifégyne[®], la méthode médicamenteuse repose en France sur l'association de l'antiprogestérone mifépristone et d'une prostaglandine, et elle est possible jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée

(SA). Les prostaglandines utilisables sont :

- le misoprostol (Gymiso[®]) par voie orale ;
- le géméprost (Cervagème[®]) par voie vaginale.

Il faut souligner que le géméprost est réservé à l'usage hospitalier et est très peu utilisé en France du fait de l'intensité des douleurs abdomino-pelviennes qui lui sont attribuées (même si les données publiées sont insuffisantes) et des difficultés de stockage (congélation indispensable).

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 grossesses évolutives ou persistantes.

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, mais sont insuffisamment évaluées dans les études cliniques. Néanmoins, il est reconnu que les douleurs augmentent avec l'âge gestationnel et les doses utilisées de prostaglandines.

→ Pour les grossesses de moins de 7 SA (soit au maximum de 49 jours d'aménorrhée), il n'existe pas d'études cliniques comparant l'efficacité de la séquence mifépristone – misoprostol par voie orale avec la séquence mifépristone – géméprost. Les taux de grossesses évolutives sont de l'ordre de 1 % pour les posologies autorisées par l'AMM.

Les séquences de traitement recommandées sont celles de l'AMM de la Mifégyne[®] :

- une prise de 600 mg de mifépristone par voie orale suivie, 36 à 48 h plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie orale ;
- une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie 36 à 48 h plus tard, de 1 mg de géméprost par voie vaginale.

L'utilisation d'une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 36 à 48 h plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie orale (séquence hors AMM) est une pratique rapportée par les praticiens et conduisant à des taux de succès comparables à ceux obtenus avec une posologie de 600 mg de mifépristone, respectivement de l'ordre de 91 % et 93 %². Le taux global de recours à un geste d'aspiration endo-utérine est comparable pour ces deux doses de mifépristone. Néanmoins, il n'est pas exclu que la dose de 200 mg de mifépristone puisse entraîner jusqu'à 2,6 % de grossesses évolutives de plus que la dose de 600 mg, ce qui ferait environ 2 400 grossesses évolutives supplémentaires par an en France. La visite de contrôle après deux semaines prévue par la réglementation française doit permettre d'identifier ces grossesses persistantes, et d'avoir recours dans ce cas à une méthode chirurgicale. Cependant, cette visite de contrôle n'est pas toujours réalisée, et les femmes peuvent ne pas être conscientes de la poursuite de la grossesse, ce qui peut les conduire à dépasser le délai légal de l'IVG chirurgicale (14 SA). Cela pourrait aboutir à la poursuite de grossesses non prévues dont le nombre serait de l'ordre de 150 cas supplémentaires et pourrait atteindre, avec les hypothèses maximalistes, 300 à 400 cas supplémentaires par an en France avec la dose de 200 mg de mifépristone comparativement à celle de 600 mg. Le rapport bénéfice/risque peut de ce fait être moins favorable avec une dose de 200 mg de mifépristone. 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.

→ Pour les grossesses de 7 à 9 SA, le traitement indiqué par l'AMM de la Mifégyne[®] est une prise de 200 mg de mifépristone suivie 36 à 48 h plus tard, de 1 mg de géméprost par voie

² Il est à noter que le taux de succès est un peu plus élevé dans les études françaises, de l'ordre de 95 % avec 600 mg de mifépristone.

vaginale. La dose de 600 mg de mifépristone, également indiquée dans l'AMM de la Mifégyne[®], ne permet pas d'améliorer les taux de succès et de grossesses évolutives.

Les taux de grossesses évolutives obtenus avec la séquence mifépristone – géméprost sont de l'ordre de 0,5 % avant 8 SA et de l'ordre de 1,5 % entre 8 et 9 SA, quelle que soit la dose de mifépristone (200 mg ou 600 mg).

Du fait de la faible utilisation en France du géméprost, le misoprostol est très fréquemment utilisé, hors AMM, entre 7 et 9 SA.

Les taux de grossesses évolutives obtenus avec la séquence mifépristone 600 mg – misoprostol 400 µg par voie orale (utilisé hors AMM entre 7 et 9 SA) sont supérieurs à 2 %. Ce traitement est insuffisamment efficace après 7 SA. Il n'est pas prouvé que la répétition systématique de la dose de misoprostol (non recommandée par l'AMM) augmente l'efficacité de la séquence mifépristone – misoprostol jusqu'à 9 SA.

L'administration de 800 µg de misoprostol (après 200 mg ou 600 mg de mifépristone) par voie vaginale (hors AMM) est plus efficace (taux de grossesse évolutive de moins de 1 %) que par voie orale (hors AMM au-delà de 7 SA), mais entraîne plus fréquemment des douleurs abdomino-pelviennes que la voie orale (mais la voie orale entraîne plus souvent des nausées et des diarrhées que la voie vaginale). De très rares cas de chocs septiques fatals à *Clostridium sordeli* survenus après utilisation de misoprostol par voie vaginale et prise de mifépristone ont été déclarés, sans lien de cause à effet démontré. Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale.

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 buccale (hors AMM) comparable à celle de la voie vaginale (hors AMM), et supérieure celle de la voie orale (hors AMM au-delà de 7 SA) jusqu'à 9 SA. Cependant les données disponibles sont limitées pour ces comparaisons. Les diarrhées, vomissements, fièvres et frissons sont plus fréquents avec la voie sublinguale et buccale qu'avec les voies vaginale et orale. Les douleurs abdomino-pelviennes sont quasiment systématiques et perçues de façon comparable pour les voies sublinguale, buccale et vaginale, et sont supérieures par rapport à la voie orale.

3 Conditions de prise en charge de l'IVG médicamenteuse

3.1 Modalités générales

3.1.1 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 de ville jusqu'à 7 SA. Les médecins des Centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) sont désormais autorisés à pratiquer des IVG médicamenteuses ; certains centres l'étaient déjà à titre expérimental.

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 de ville peut pratiquer des IVG médicamenteuses jusqu'à 7 SA. Il doit justifier d'une expérience professionnelle adaptée et avoir passé une convention avec un établissement de santé autorisé. 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 (99).

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.

3.1.2 Accueil, organisation

Toute femme demandant une IVG doit obtenir un rendez-vous de consultation dans les 5 jours suivant son appel. Plus l'IVG intervient précocement pendant la grossesse et plus le risque de complications est faible. La précocité de réalisation permet également 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 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 ou en hôpital de jour (séjour inférieur à 12 heures).

3.1.3 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, ainsi que sur le temps de réflexion d'une semaine avant la deuxième consultation préalable à l'IVG. 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 (100).

À l'occasion ou préalablement à la deuxième consultation médicale, un entretien d'information, de soutien et d'écoute doit pouvoir être proposé systématiquement 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.

L'âge gestationnel de la grossesse est précisé par l'interrogatoire et l'examen clinique ; 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.

Au cours de la deuxième consultation préalable à pré-IVG, la femme signe un consentement écrit. Cette consultation est l'occasion de proposer, selon le contexte clinique, un dépistage des maladies sexuellement transmissibles, dont l'infection par le VIH, et des frottis cervico-vaginaux de dépistage.

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.

Toutes les femmes doivent disposer d'un groupage sanguin ABO-D.

3.1.4 Consultations de prise de médicament

- La première consultation consiste en la première étape de réalisation effective de l'IVG. Le traitement consiste en la prise de mifépristone.

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.

Le misoprostol est délivré à la femme si celle-ci a choisi de le prendre à domicile. Une prescription d'antalgiques de paliers 1 (ibuprofène ou fénopofène) et 2 (paracétamol associé à l'opium, la codéine ; tramadol seul ou en association avec le paracétamol) lui est également faite dans ce cas.

Une méthode contraceptive est prescrite lors de cette consultation.

- La deuxième consultation de prise de médicament a lieu 36 à 48 h plus tard. Le traitement consiste en la prise de misoprostol ou de géméprost.

Cette deuxième consultation est virtuelle lorsque le misoprostol est pris à domicile. La surveillance durant les 3 heures qui suivent la prise de misoprostol est facultative. En effet, celle-ci a été instaurée à la suite d'effets indésirables cardio-vasculaires graves apparus dans les heures suivant l'administration de sulprostone, prostaglandine actuellement abandonnée (101). Elle peut toutefois se justifier comme accompagnement, à la demande de la femme, mais n'a plus de véritable raison médicale. Il s'agit de soulager la douleur et de répondre aux inquiétudes de la femme (102).

Si la contraception est hormonale, œstroprogestative ou progestative, elle doit être débutée le jour de la prise de prostaglandine.

- La prévention de l'incompatibilité Rhésus doit être réalisée 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.

3.1.5 Visite de contrôle

- La visite de contrôle, étape essentielle du suivi de l'IVG, est prévue entre le 14^e et le 21^e jour post-IVG.
- Le contrôle de l'efficacité de la méthode est absolument obligatoire. Il doit être fait par un examen clinique, et un dosage de bêta-hCG plasmatique ou bien la pratique d'une échographie pelvienne.
- Une IVG chirurgicale 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 vérifiées. 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.

3.1.6 Évaluation

Les IVG doivent être déclarées au moyen d'un Bulletin d'interruption de grossesse. Un recueil national des données concernant l'IVG, accessible aux professionnels, permet une surveillance épidémiologique et l'évaluation des pratiques (103).

3.2 Prise en charge à domicile de l'IVG médicamenteuse

Depuis une dizaine d'années, des 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 (104). 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 (105). 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 3 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 (106). Le taux de succès était de 89,2 % et le taux de grossesse évolutive 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 (107). 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 (108). 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 (47,48,109), soit en médecine de ville (46).

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) (48) ; le misoprostol était éventuellement réadministré en cas de non-expulsion au bout de 2 ou 3 h (47,109). 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 % (47,48,109), les enquêtes d'acceptabilité ont recueilli des taux de satisfactions de 96 à 98 % chez les femmes qui avaient accepté la prise de misoprostol à domicile (48,109). Dans deux de ces études, une hospitalisation en urgence a été nécessaire pour complication hémorragique sévère dans 0,6 % des cas (47,48), et pour rétention partielle dans la troisième étude (109). 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 domicile 2 à 3 jours plus tard, 2 fois 400 µg par voie orale à 3 h d'intervalle (46). 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 (9,13,16,18,20), 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 (9,16). 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 survient à distance de la période d'hospitalisation (6-8,12-14).

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

- distance entre le domicile de la femme et le centre hospitalier référent limitée (délai de transport de l'ordre de 1 h), et possibilité de le joindre ou de s'y rendre 24 h/24 ;
- 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 à la femme contenant les éléments essentiels de son dossier médical, destinée au médecin de l'établissement médical ;
- prise en charge « anticipée » de la douleur à domicile par une prescription d'antalgiques de paliers 1 (ibuprofène ou fénopofène) et 2 (paracétamol associé à l'opium ou la codéine ; tramadol seul ou en association avec le paracétamol). Un arrêt de travail peut être également envisagé par avance ; il est préférable que la femme ne soit pas seule à son domicile lors de l'expulsion ;
- limitation à 7 SA de cette méthode ambulatoire (les douleurs sont plus importantes à des âges gestationnels plus avancés) ;

- importance d'insister sur la nécessité de la visite de contrôle pour vérifier la vacuité utérine, 14 à 21 jours après l'IVG, comportant au minimum un examen clinique, et le recours facilité au dosage plasmatique de bêta-hCG et à l'échographie pelvienne.

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 femme pour qu'elle les prenne à domicile 36 à 48 h plus tard ;
- qu'une prescription systématique d'antalgiques de paliers 1 et 2 (cf. ci-dessus) lui soit faite avant son retour à domicile, 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.

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.

Références

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. Fiala C, Danielsson KG. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 2006;74(1):66-86.
5. Kahn JG, Becker BJ, Maclsa L, Amory JK, Neuhaus J, Olkin I, *et al.* The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000;61(1):29-40.
6. 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.
7. 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;71:278-83.
8. 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.
9. 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.
10. Thonneau P, Fougeyrollas 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;107(4):524-30.
21. World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Lowering the doses of mifepristone and

gameprost for early abortion: a randomised controlled trial. *BJOG* 2001;108(7):738-42.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Akin A, Dabash R, Dilbaz B, Aktun 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.

38. 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.

39. Dahiya K, Mann S, Nanda S. Randomized trial of oral versus sublingual misoprostol 24 h after mifepristone for medical abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2010.

40. von HH, 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.

41. Organisation mondiale de la Santé. Avortement médicalisé : Directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé. Genève: OMS; 2004.

42. National Abortion Federation. Clinical policy guidelines. Washington (DC): NAF; 2007.

43. ACOG. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines of obstetrician-gynecologists. Medical management of abortion. *Obstet Gynecol* 2005;106(4):871-82.

44. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Care of Women Requesting Induced Abortion. Evidence-based Clinical Guideline ed. London: RCOG; 2004.
45. Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 2(CD002855).
46. Dagousset I, Aubény E, Riera-Ponge M, Héraud S. L'IVG médicamenteuse en ville : la gestion au quotidien par des médecins de ville. *Genesis* 2006;118:8-12.
47. 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. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2006;35(5 Cah1):483-9.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Termination of pregnancy at 9-13 weeks' amenorrhoea with mifepristone and misoprostol. *Lancet* 1998;352(9127):542-3.
57. 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.
58. Vyjayanthi S, Piskorowskyj N. Medical termination of pregnancy at 9-12 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(6):669-71.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004;111(7):715-25.
68. Penney G. Treatment of pain during medical abortion. *Contraception* 2006;74(1):45-7.
69. Thong KJ, Dewar MH, Baird DT. What do women want during medical abortion? *Contraception* 1992;46(5):435-42.
70. 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.
71. Svendsen PF, Røbye C, Vejborg T, Nilas L. Comparison of gemeprost and vaginal misoprostol in first trimester mifepristone-induced abortion. *Contraception* 2005;72(1):28-32.
72. 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.
73. Sandstrom O, Brooks L, Schantz A, Grinsted J, Grinsted L, Jacobsen JD, *et al.* Interruption of early pregnancy with mifepristone in combination with gemeprost. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(9):806-9.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. U.S. Food and Drug Administration. Mifeprex (mifepristone) Information 2006. <<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/mifepristone/>> [consulté en 07/2007].
81. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Conclusions de l'évaluation européenne de Mifégyne® dans l'IVG médicamenteuse 2007. <<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/070303.htm>> [consulté en 07/2007].
82. De Nonno LJ, Westhoff C, Fielding S, Schaff E. Timing of pain and bleeding after mifepristone-induced abortion. *Contraception* 2000;62(6):305-9.
83. 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.
84. 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.
85. Harvey SM, Beckman LJ, Satre SJ. Choice of and Satisfaction with Methods of Medical and Surgical Abortion among US Clinic Patients. *Family Planning Perspectives* 2001;33(5):212-6.
86. 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.
87. 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.
88. Teal SB, mpsey-Fanning A, Westhoff C. Predictors of acceptability of medication abortion. *Contraception* 2007;75(3):224-9.
89. Winikoff B. Acceptability of medical abortion in early pregnancy. *Fam Plann Perspect* 1995;27(4):142-8, 185.
90. 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.

91. 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.
92. Honkanen H, von HH. Users' perspectives on medical abortion in Finland. *Contraception* 2002;65(6):419-23.
93. Ho PC. Women's perceptions on medical abortion. *Contraception* 2006;74(1):11-5.
94. 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.
95. Wiebe E. Pain control in medical abortion. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2001;74(3):275-80.
96. 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.
97. 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.
98. Stotland NL. The myth of the abortion trauma syndrome. *JAMA* 1992;268(15):2078-9.
99. 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.
100. Ministère de la santé de la jeunesse et des sports. Interruption volontaire de grossesse. Dossier - guide. Paris: Direction générale de la santé; 2007.
101. Ulmann A, Silvestre L. RU 486: the French experience. *Human reproduction(Oxford Print)* 1994;9:126-30.
102. Faucher P, Hassoun D. Modalités de réalisation des IVG médicamenteuses. In: Faucher P, Hassoun D, ed. Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse. Paris: ESTEM; 2005. p. 81-90.
103. Direction de la Recherche des Etudes de l'évaluation et des Statistiques, Vilain A. Les interruptions volontaires de grossesse en 2004. *Etudes Résultats* 2006;(522).
104. 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.
105. Guengant J-P, Bangou J, Elul B, Ellertson C. Mifepristone-misoprostol medical abortion. Home administration of misoprostol in Guadeloupe. *Contraception* 1999;60:167-72.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Dagousset I, Fourrier E, AUBENY E, Taurelle R. Enquête d'acceptabilité du misoprostol à domicile pour interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2004;32(1):28-33.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)
- Association nationale des centres d'interruption de grossesse et de contraception (ANCIC)
- Réseau entre la ville et l'hôpital pour l'orthogénie (REVHO)
- Association française pour la contraception (AFC)

Groupe de travail

Pr Bruno Carbonne, gynécologie obstétrique, Paris - président du groupe de travail

M. Emmanuel Nouyrigat, Saint-Denis - chargé de projet et chef de projet

Dr Patrice Dosquet, HAS, Saint-Denis – adjoint au directeur de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins

Dr Élisabeth Aubeny, gynécologie médicale, Paris

Dr Bernard Bourreau, gynécologie obstétrique,
Blois

Dr Marie-Laure Brival, gynécologie obstétrique,
Les Lilas

Dr Sophie Eyraud, médecine générale, Le Plessis-
Robinson

Dr Philippe Faucher, gynécologie obstétrique,
Paris

Dr Sophie Gaudu, gynécologie obstétrique, Paris
Camille Thomassin, Afssaps, Saint-Denis

Dr Danielle Hassoun, gynécologie obstétrique,
Paris

Dr Catherine Rey-Quinio, Afssaps, Saint-Denis

Dr Nathalie Trignol, médecine générale, Tours

Groupe de lecture

Dr Joëlle Belaisch-Allart, gynécologie obstétrique,
Sèvres

Dr Georges-Fabrice Blum, gynécologie
obstétrique, Mulhouse

Dr Richard Boghossian, gynécologie obstétrique,
Avignon

Dr Gérard Boutet, gynécologie médicale, La
Rochelle

Dr Paul Cesbron, gynécologie obstétrique, Creil

Dr Isabelle Dagousset, gynécologie médicale,
Paris

Dr Philippe David, gynécologie obstétrique,
Nantes

Dr Annette Delabar, médecine générale, Evry

Dr Lise Duranteau, endocrinologie, gynécologie,
Paris

Pr Ulysse Gaspard, gynécologie obstétrique,
Liège, Belgique

Dr Martine Hatchuel, gynécologie obstétrique,
Paris

Pr Jacques Lansac, gynécologie obstétrique,
Tours

Dr Philippe Lefebvre, gynécologie médicale,
Roubaix

Dr Christophe Lelaidier, gynécologie obstétrique,
Montpellier

Dr Brigitte Letombe, gynécologie médicale, Lille

Pr Patrice Lopes, gynécologie obstétrique, Nantes

Mme Martine Leroy, Planning familial, Nantes

Dr Jean-Claude Magnier, gynécologie médicale,
Paris

Dr Pierre-Yves Mercier, gynécologie obstétrique,
Avranches

Dr Raymonde Moullier, orthogénie, Nantes

Dr Sylvie Osterreicher, médecine générale, Blois

Dr Élisabeth Paganelli, gynécologie médicale,
Tours

M. Jacques Ropers, Afssaps, Saint-Denis

Dr Catherine Soulat, gynécologie médicale, Paris

Dr Françoise Tourmen, orthogénie, Angers

Pr Beverly Winikoff, santé publique,
épidémiologie, NewYork, États-Unis

Dr Laurence Wittke, médecine générale, Saran

Fiche descriptive des recommandations

TITRE	Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique
Objectif(s)	Les objectifs de ces recommandations concernant l'interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse sont de : - définir la stratégie médicamenteuse ; - faire le point sur la prise en charge à domicile.
Professionnel(s) concerné(s)	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.
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : M. Emmanuel Nouyrigat, chargé de projet et chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS ; Dr Patrice Dosquet, adjoint au directeur de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins Secrétariat : Mme Isabelle Le Puil, Mme Laetitia Gourbail Recherche documentaire : Mme Frédérique Pagès, avec l'aide de Mme Muriel Lamas, service documentation et information des publics, HAS (chef de service : Mme Frédérique Pagès).
Participants	Sociétés savantes et associations professionnelles, groupe de travail (président : Pr Bruno Carbonne, gynécologie obstétrique, Paris), groupe de lecture : cf. liste de participants. Les participants au groupe de travail ont communiqué leur déclaration d'intérêts à la HAS.
Recherche documentaire	De janvier 2000 à février 2008. Actualisation octobre-décembre 2010.
Auteurs de l'argumentaire	M. Emmanuel Nouyrigat, HAS Dr Patrice Dosquet, HAS
Validation	Validation par le Collège de la HAS en décembre 2010
Autres formats	Recommandations téléchargeables gratuitement sur www.has-sante.fr