

## Avis d'experts N° 65 (remplace le N° 15)

**Commission Assurance Qualité**  
Président Prof. Dr Daniel Surbek

### Interruption de grossesse par méthode médicamenteuse au premier trimestre

**Auteurs: S.-C. Renteria, S. von Orelli, H. Huldi, J. Bitzer, S. Tschudin, B. Spencer, M. Singer**

<p><b>1. Contexte</b></p> <p>Il est généralement accepté et pertinent d'offrir aux femmes un accès facilité à l'interruption de grossesse. L'acceptation et la satisfaction avec la technique d'interruption sont les plus élevées lorsque la femme concernée peut choisir entre les deux méthodes disponibles.</p> <p>La mifépristone (RU 486) est un puissant antagoniste de la progestérone, qui exerce son action en se liant aux récepteurs de progestérone. Ce médicament a été autorisé par Swissmedic en Suisse en juillet 1999 sous le nom de Mifégyne®. L'effet abortif de la mifépristone repose sur la compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs.</p> <p>Des études ont révélé une augmentation de son efficacité par l'association séquentielle d'un traitement à base de prostaglandines. Le misoprostol, un analogue de synthèse de la prostaglandine E1, administré par voie orale ou intravaginale, a fait ses preuves et est devenu un standard international. Jusque récemment aucun médicament n'était autorisé expressément pour cette indication en Suisse. Sur la base des données scientifiques existantes, il était raisonnable d'utiliser le misoprostol sous forme de Cytotec® en mode «off label», par voie orale, sublinguale, buccale ou intravaginale. En 2015 Swissmedic a homologué le misoprostol pour l'interruption médicamenteuse d'une grossesse intra-utérine précoce, sous le nom de MisoOne® (400µg de misoprostol); ce produit est disponible sur le marché depuis 2018.</p> <p><b>2. Efficacité, taux de réponse</b></p> <p>La mifépristone est plus efficace aux premiers stades de la grossesse. Il est possible d'utiliser la mifépristone à un âge gestationnel plus avancé et certains pays y recourent avec succès, en se basant sur les données scientifiques disponibles et les guidelines internationales reconnues. En association à des prostaglandines, une efficacité satisfaisante a été démontrée jusqu'à 70 jours d'aménorrhée.</p> <p>Des études ont révélé que le taux de succès du traitement atteint 95 à 96% en cas d'administration jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée révolues, en association à une prostaglandine. L'efficacité tombe à 88% en cas d'administration isolée de misoprostol. L'efficacité diminue légèrement avec l'avancée de l'âge gestationnel. Par conséquent le misoprostol doit toujours être associé à la mifépristone. Après la 7<sup>e</sup> semaine l'administration de misoprostol par voie vaginale est plus efficace et suscite moins d'effets indésirables que la voie orale et buccale. Le misoprostol est hydrophile. Conservé de manière inappropriée, son effet peut diminuer significativement. Ce risque existe lorsque Cytotec® (misoprostol) est extrait du blister par portions ou coupé avec des ciseaux.</p> <p>Les femmes traitées doivent être informées au préalable qu'il y a une persistance de la grossesse dans 1 à 2% des cas et une expulsion incomplète dans 3 à 4%, tout comme pour la méthode chirurgicale. Il est donc nécessaire de vérifier ensuite que l'avortement est complet.</p> <p><b>3. Mifegyne® (mifépristone) et MisoOne® (misoprostol)</b></p> <p>En Suisse, la mifépristone est autorisée sous le nom de Mifegyne® (avec 200 mg de mifépristone) pour les interruptions de grossesse médicamenteuses jusqu'au 49<sup>e</sup> jour suivant la date du premier jour des dernières règles, soit jusqu'à une taille embryonnaire de 8mm (CRL) à l'échographie. Cette autorisation concerne l'administration d'une dose unique de 600mg de mifépristone par voie orale (3 comprimés à 200mg ou 1 cpr. à 600mg), suivie 36 à 48 heures plus tard de 400µg de misoprostol par voie orale.</p> <p>L'homologation de MisoOne® comprend la prise d'une dose unique de 400µg de misoprostol 36 à 48 heures suivant l'administration de 600mg de Mifegyne®. Mais elle est temporairement limitée à une durée d'aménorrhée de 49 jours, ne concerne que les adultes et prévoit uniquement la voie orale. Toutefois la décision d'élargir les utilisations et de proposer aussi l'interruption de grossesse par méthode médicamenteuse au-delà du 49<sup>e</sup> jour d'aménorrhée est laissée à l'appréciation du médecin traitant ou de l'hôpital.</p>	<p>Niveau de preuve</p> <p>la</p>
--	-----------------------------------

Le recours aux prescriptions «off label» demeure une option acceptable sur le plan médical, afin d'offrir à toutes les femmes en âge de procréer un vaste accès, médicalement pertinent, à l'interruption de grossesse médicamenteuse.

#### 4. Contre-indications, effets indésirables

Une suspicion de grossesse extra-utérine constitue une contre-indication à une interruption médicamenteuse de grossesse par Mifégyne®. Il est donc indispensable de réaliser une échographie préliminaire détaillée et de mener des investigations complémentaires en cas de symptômes cliniques suspects. Les grossesses gémellaires ne semblent pas se distinguer des grossesses uniques en termes de saignements et de douleurs. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'un antécédent de césarienne soit associé à des complications accrues. L'administration de la préparation est contre-indiquée en cas d'insuffisance surrénale chronique, d'asthme bronchique sévère et non contrôlé et d'allergie connue à la mifépristone. Les contre-indications à l'emploi de prostaglandines sont également à respecter: hypersensibilité connue au misoprostol ou complications survenues lors d'un traitement antérieur par les prostaglandines. Les effets indésirables susceptibles de se produire sont des troubles vasculaires tels qu'une hypotension et des diarrhées assez sévères.

Aucun effet tératogène n'a certes été démontré pour la mifépristone, en revanche, en lien avec la prise de misoprostol en début de grossesse, pendant la phase de l'organogenèse, des cas isolés d'anomalies du visage, du crâne et des extrémités ont été décrites chez l'enfant. Les femmes doivent être informées de cette éventualité avant l'instauration du traitement.

Une autre contre-indication est le souhait de la femme de recourir à une méthode différente.

#### 5. Conduite à tenir

L'âge gestationnel doit être déterminé par échographie avant l'interruption de grossesse. Cet examen permet en outre d'exclure une GEU. Le groupe sanguin doit également être identifié.

Au cours d'un entretien de conseil la patiente reçoit des informations détaillées sur les possibilités d'interruption de grossesse, médicamenteuse ou chirurgicale, sur le déroulement exact de chaque type d'intervention et sur l'analgésie, les risques et les effets indésirables possibles, les contre-indications et les aspects psychologiques. En soutien au médecin, cet entretien peut être conduit par des personnes spécialisées dans le conseil psychosocial en matière de sexualité ou par des sages-femmes, comme le proposent déjà divers services.

La femme concernée doit avoir la possibilité de demander des précisions et bénéficier d'un soutien dans le cadre de sa prise de décision. D'éventuelles pressions exercées par des tiers sur la décision de la patiente doivent être abordées et si possible écartées. Si, chez des femmes de langue étrangère, des incertitudes se manifestent quant à la compréhension, la décision et le choix de la méthode, il convient de recourir à un/e traducteur/trice indépendant/e. À l'occasion de l'entretien le guide cantonal et un protocole d'information écrit doivent être remis à la femme. En cas de prescription «off label» de misoprostol, il est recommandé d'informer la patiente du contexte d'utilisation off-label et de mentionner qu'un produit homologué, MisoOne®, est disponible sur le marché. Les médecins ne réalisant pas eux-mêmes d'interruptions de grossesse médicamenteuses sont appelés à informer la patiente de l'existence d'autres services à cet effet.

Les dispositions légales pour l'interruption de grossesse non punissable ne prévoient pas de délai de réflexion obligatoire. Comme pour toute autre information, la femme enceinte doit, dans le cadre du conseil médical, disposer de temps pour comprendre le guide cantonal et le protocole d'information, afin d'être en mesure de prendre une décision en connaissance de cause et après avoir évalué sa situation personnelle. Le traitement ne peut débuter qu'après un temps de réflexion adéquat, excepté si la femme a été informée au préalable de manière détaillée par un/e spécialiste et a déjà étudié le guide cantonal. La plupart du temps une préparation individuelle et une appréciation de la situation au sens d'un temps de réflexion personnelle précèdent l'entretien et donc le possible début de l'intervention. Mais si une patiente ne découvre sa grossesse qu'à l'occasion de la consultation, le traitement ne devrait pas débuter le même jour. Le médecin traitant est responsable du respect des prescriptions fédérales (Art. 119-120 du Code pénal) et cantonales (voir aussi le *Manuel pour un entretien de conseil avant interruption de grossesse de la SSGO, Prof. J. Bitzer, Dr A. Schwendke, Dr S. Tschudin*).

Si la patiente opte pour une interruption de grossesse par méthode médicamenteuse, elle se verra administrer Mifégyne® selon le protocole médical, qui garantit que la préparation ne sera pas transmise à d'autres personnes qu'à elle-même. Les patientes Rhésus négatif reçoivent la prophylaxie Rhésus.



IV

la

L'administration systématique d'antibiotiques n'est pas indiquée, mais l'évaluation de possibles facteurs de risque d'infections sexuellement transmissibles doit faire partie de l'entretien de conseil. Toutes les femmes reçoivent des instructions précises sur la marche à suivre et des informations pour savoir à qui s'adresser en cas de saignements abondants ou d'événements imprévus. Toutes les patientes sont informées de la nécessité de confirmer que l'expulsion est complète.

Étant donné que des doses plus faibles de mifépristone se sont également révélées efficaces, dans la pratique Mifegyne® est administré à raison de 200mg (1 cpr.) au minimum sous forme d'une dose unique par voie orale. La prise de mifépristone est suivie, 36 à 48 heures plus tard, par l'administration de 400µg de misoprostol au minimum (1 cpr. de MisoOne® ou 2 cpr. de Cytotec®), à choix par voie sublinguale, buccale ou intravaginale, en association à des analgésiques (AINS) et des antiémétiques. Pour plus de 50% des femmes l'expulsion se produit dans les 2 à 3 heures qui suivent. En l'absence de saignements, le traitement initial par 400µg de misoprostol peut être répété après trois heures déjà: 400µg de misoprostol (1 cpr. de MisoOne® ou 2 cpr. de Cytotec®) par voie sublinguale, buccale ou intravaginale, à nouveau associé à des analgésiques (AINS) et des antiémétiques. En cas de grossesse plus avancée, les médicaments peuvent éventuellement être indiqués à une posologie plus élevée, la dose totale de 800µg de misoprostol ne devant pas être dépassée pour une interruption médicamenteuse de la grossesse en phase précoce.

Un contrôle est effectué après 2 à 3 semaines. L'échographie permet d'exclure avec certitude la persistance d'une grossesse. La mesure du taux sérique de  $\beta$ -HCG ou une détermination qualitative dans les urines par des tests de grossesse spécialement conçus, très sensibles, est une alternative possible. En cas de résultat incertain, une échographie doit être réalisée. En présence de saignements abondants ou persistants (> 3 semaines) ou de douleurs, de fièvre, de leucorrhée suspecte ou de symptômes de grossesse, des investigations complémentaires sont nécessaires. En cas d'épaisseur accrue de l'endomètre à l'échographie, sans symptômes cliniques, il est raisonnable d'attendre pendant une période allant jusqu'à 4 à 6 semaines ou jusqu'aux prochaines règles. Si les résultats sont douteux, la mesure du taux sérique de  $\beta$ -HCG peut être ajoutée. L'évolution connue du taux de  $\beta$ -HCG après une interruption de grossesse doit alors être prise en considération.

## 6. Échec de la méthode

En fonction des critères définis pour parler d'échec de la méthode, les taux de succès de l'interruption de grossesse par méthode médicamenteuse varient. Il est généralement admis que la poursuite de la grossesse constitue un échec de la méthode. Dans ce cas de figure la patiente doit pouvoir accéder au traitement chirurgical. Sur demande explicite de la femme concernée il est possible de répéter la procédure médicamenteuse. Certaines études considèrent néanmoins qu'il y a échec lorsque, en raison de saignements et de suspicion de rétention de tissus, d'autres mesures diagnostiques et thérapeutiques doivent être mises en œuvre, car elles ne signifient pas seulement une perte de temps supplémentaire pour la femme, mais impliquent aussi de l'incertitude. En cas d'expulsion partielle, un nouveau contrôle est à réaliser. La définition de la durée dépend du résultat, des symptômes et de la technique de vérification choisie. Dans certains cas une administration supplémentaire de misoprostol faiblement dosé s'est révélée efficace. Le recours au curetage n'est que très rarement nécessaire.

Si la patiente décide de poursuivre la grossesse en dépit de l'échec de l'interruption, il est recommandé de réaliser rapidement une échographie morphologique, afin d'exclure les malformations liées au misoprostol décrites ci-dessus. Le traitement préconisé aux États-Unis d'administrer des progestatifs fortement dosés juste après la prise de Mifegyne® aux femmes regrettant leur décision, n'a pas plus sa place actuellement. L'information et le conseil compétents, précédant l'intervention, doivent garantir que la décision d'interrompre la grossesse ait été prise sans équivoque avant la prise de Mifegyne®

## 7. Prise en charge, coûts

Il est important que l'interruption médicamenteuse de la grossesse précoce soit accessible à large échelle, dans toutes les régions du pays, de sorte que les femmes concernées aient le choix entre la méthode médicamenteuse et chirurgicale. L'interruption de grossesse médicamenteuse peut se dérouler dans des cliniques de jour, des polycliniques ou des cabinets travaillant en coopération avec des établissements qui disposent de l'expérience nécessaire pour garantir, le cas échéant, un traitement chirurgical secondaire et un service d'urgences 24 heures sur 24.

Lorsque la situation personnelle de la patiente le permet et que la bonne utilisation du médicament est garantie, MisoOne® peut également être pris à domicile de manière autonome. L'instauration du traitement en clinique de jour, polyclinique ou cabinet, où la patiente demeure un certain temps en observation, permet

la

lb, A

un accompagnement et une prise en charge adéquate, ainsi qu'un soulagement modulable des douleurs, avant que la patiente ne rentre chez elle après l'expulsion ou pour achever l'interruption.

Que la patiente fasse l'objet d'une surveillance ambulatoire en clinique ou à son domicile dans un environnement familial, avec un contrôle final et un entretien personnel, ou encore, dans des cas sélectionnés, sous forme de «One Stop Medical Termination of Pregnancy (MToP)», avec une seule consultation médicale, l'aspect décisif est que les soignants prennent en considération les besoins sanitaires et psychosociaux des femmes concernées lors du choix de l'établissement thérapeutique, et que la sécurité soit garantie par la disponibilité individuelle ou par l'intégration dans un réseau médical.

À l'instar des coûts de l'interruption chirurgicale, ceux de l'interruption de grossesse par méthode médicamenteuse sont couverts par l'assurance maladie obligatoire (une exception est toutefois valable pour MisoOne®, état en décembre 2019). La couverture effective des coûts dépend de la franchise individuelle.

## 8. Conseil en matière de contraception

Le conseil contraceptif est partie intégrante de la prise en charge de la femme ou du couple faisant face à une grossesse non désirée. Plus de 90% des femmes ont leur première ovulation un mois déjà suivant une interruption de grossesse au premier trimestre. Un traitement contraceptif oral combiné ou exclusivement à base de progestatifs peut être instauré immédiatement après la prise de misoprostol ou le premier jour de la prochaine menstruation.

Date: 20 mai 2020

Niveau de preuve	Grade de recommandation
<b>Ia</b> Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	<b>A</b> Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
<b>Ib</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	<b>B</b> Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
<b>IIa</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	<b>C</b> On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
<b>IIb</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Le point de bonne pratique</b> Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive
<b>III</b> Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	
<b>IV</b> Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

**Bibliographie:** disponible auprès des auteurs

**Conflits d'intérêts des auteurs:** aucun

*La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.*