

FICHE

Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8ème et à la 9ème semaine d'aménorrhée (SA) hors milieu hospitalier

Validée par le Collège le 9 avril 2020

L'essentiel

- **Réponse rapide n°1** : Dans tous les cas où cela est possible, les femmes doivent pouvoir choisir la méthode d'IVG, médicamenteuse ou chirurgicale, et recevoir une information détaillée.
- **Réponse rapide n°2** : La méthode médicamenteuse repose sur l'association de l'antiprogéstérone mifépristone et d'une prostaglandine le misoprostol (hors AMM).
- **Réponse rapide n°3** : Les séquences de traitement recommandées sont :
 - une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 800 µg de misoprostol par voie orale, sub-linguale ou jugale ;
 - OU
 - une prise de 600 mg de mifépristone par voie orale suivie 24 à 48 h plus tard, de 800 µg de misoprostol par voie orale, sub-linguale ou jugale.
- **Réponse rapide n°4** : L'administration par voie vaginale de comprimés de misoprostol destinés à la voie orale est à proscrire.
- **Réponse rapide n°5** : Les patientes sont informées de la survenue de douleurs importantes dont la prise en charge est anticipée, et de la préconisation de ne pas rester seule à domicile.
- **Réponse rapide n°6** : En cas de COVID-19, l'ibuprofène, antalgique de référence dans l'IVG médicamenteuse, est remplacé par le paracétamol associé à l'opium ou à la codéine.

Contexte

La France est entrée le 14 mars 2020 en stade 3 de l'épidémie de COVID-19. Dans une lettre du 7 avril 2020 le Ministre des Solidarités et de la Santé a saisi la HAS en vue d'élaborer rapidement des recommandations pour la réalisation de l'IVG médicamenteuse hors établissements de santé à la 8^{ème} et 9^{ème} SA et d'analyser la prise en charge de la douleur lors de la réalisation des IVG médicamenteuses, dans ce contexte pouvant modifier les pratiques de la prescription des anti-inflammatoires.

En effet, il est impératif dans la situation épidémique actuelle de garantir une réponse aux demandes d'IVG, dans des conditions ne conduisant pas à dépasser les délais légaux d'IVG, tout en limitant les expositions des patientes et des professionnels au COVID-19, et en ménageant les ressources des établissements de santé.

La HAS élabore ces réponses rapides destinées uniquement à la période d'urgence sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19.

Rappel

Ces réponses rapides ont été élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis (date de publication 10/04/2020). Elles sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données.

Réalisation de l'IVG médicamenteuse en dehors d'un établissement de santé à la 8^{ème} et à la 9^{ème} SA (de 50 à 63 jours d'aménorrhée)

La situation en France hors COVID-19

Selon la réglementation actuelle, la réalisation de l'IVG médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée n'est pas possible en dehors d'un établissement de santé.

L'IVG médicamenteuse à la 8^{ème} et la 9^{ème} semaine d'aménorrhée est possible uniquement en établissement de santé selon le schéma :

- mifépristone 200mg par voie orale,
- suivi 36 à 48 heures après par géméprost 1 mg par voie vaginale. Le géméprost n'est pas utilisable en dehors d'un établissement de santé du fait de ses conditions de conservation.

Les recommandations internationales

Les recommandations internationales identifiées (NICE, RCOG, OMS) concernent les grossesses allant jusqu'à 9 SA ou 10 SA et n'envisagent pas comme en France le cas spécifique des grossesses de 7 à 9 SA.

Le protocole retenu dans toutes ces recommandations pour l'IVG médicamenteuse est (tableau 1) :

- mifépristone 200 mg par voie orale ^{(NICE)(RCOG)(SOGC)(OMS)},
- suivi 24 à 48 heures après ^{(RCOG)(OMS)} ou 36 à 48 heures après ^(NICE) par misoprostol :
 - soit à la dose de 800 µg donné par voie vaginale (NICE)(RCOG)(SOGC)(OMS), buccale (RCOG)(SOGC)(OMS) ou sub-linguale (RCOG)(SOGC)(OMS) ;
 - soit à la dose de 400 µg donnée par voie orale (OMS).

Protocoles proposés pour la réalisation d'une IVG médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée en dehors d'un établissement de santé

Pour permettre la réalisation d'une IVG médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée en dehors d'un établissement de santé, dans le cadre de l'épidémie de COVID-19, deux protocoles sont proposés :

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

OU

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

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

L'ANSM consultée souscrit à ces deux protocoles.

Mise en œuvre de ces protocoles

Contre-indications

Hormis la contre-indication concernant l'utilisation du misoprostol en association à la mifépristone dans l'indication de l'interruption médicale de grossesse de 50 jours à 63 jours d'aménorrhée, les contre-indications figurant dans les RCP en vigueur des spécialités concernées doivent être observées (cf <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>).

Données de tolérance

Les effets d'une interruption médicamenteuse de grossesse, à savoir douleurs abdomino-pelviennes induites par les contractions utérines et saignements prolongés semblables aux règles, sont analogues à ceux d'un avortement spontané. On peut observer des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées. (OMS)

D'après l'argumentaire des recommandations de l'OMS, environ 2 à 5 % des femmes traitées par l'association de mifépristone et de misoprostol nécessiteront une intervention chirurgicale pour traiter un avortement incomplet, interrompre une grossesse qui se poursuit ou pour maîtriser les saignements.

Selon la fiche BUM (HAS 2018), des saignements utérins abondants ont nécessité un curetage hémostatique dans 0 à 5 % des cas selon les études.

Des événements rares mais graves ont été signalés, principalement lors d'utilisations hors AMM de spécialités contenant du misoprostol :

- chocs toxiques et chocs septiques après administration par voie vaginale de comprimés destinés à la voie orale ;
- infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, principalement après des doses supérieures à celles figurant dans l'AMM.

Prise en charge de la douleur

Il est recommandé une prise en charge anticipée de la douleur par une prescription d'anti-inflammatoire non stéroïdien qui peut être systématique ou à la demande (tableau 2). Les AINS sont déconseillés en cas de COVID-19. En raison des risques possibles d'aggravation du COVID-19 avec

l'ibuprofène, antalgique de référence dans l'IVG médicamenteuse, il est proposé de le remplacer par le paracétamol associé à l'opium ou à la codéine.

Précautions lors de l'administration de mifépristone

La mifépristone est déconseillée chez les patientes souffrant de :

- malnutrition ;
- insuffisance hépatique ;
- insuffisance rénale.

Précautions lors de l'administration du misoprostol à domicile (HAS 2010)

La HAS rappelle les précautions lors de l'administration du misoprostol :

- transport de moins d'1 heure entre le domicile de la patiente et l'établissement de santé référent, possibilité de le joindre ou de s'y rendre 24 h/24 ;
- délivrance d'informations à la patiente sur la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables, tels que les hémorragies et la douleur, avec support écrit comportant les références de l'établissement à consulter en cas d'urgence ;
- remise d'une fiche de liaison à la patiente contenant les éléments essentiels de son dossier médical, destinée au médecin de l'établissement médical ;
- prise en charge « anticipée » de la douleur survenant à domicile par une prescription d'antalgiques de palier 1 (ibuprofène ou fénopropène à dose antalgique) et 2 (paracétamol associé à l'opium, ou à la codéine). **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont déconseillés en cas de COVID-19.**
- Un arrêt de travail peut être également envisagé par avance ;
- Il est souhaitable que la patiente ne soit pas seule à son domicile, ce qui justifie une dérogation de déplacement pour l'accompagnant(e).

Compte tenu des effets indésirables du misoprostol, et de son utilisation proposée en dehors de son AMM dans le cadre de cette épidémie, une information de la patiente sur ces risques vasculaires et infectieux et une surveillance de ces risques devront être réalisées par le médecin, notamment chez les patientes ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ou une maladie cardiovasculaire avérée.

Mise en œuvre de l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse chez une femme ayant une suspicion de COVID ou COVID+

Voir les recommandations du CNGOF du 26/03/2020¹

Ressources

Ces réponses rapides évolueront avec le développement des connaissances sur le COVID-19. Elles viennent compléter les sites, documents et guides développés par les sociétés savantes.

Voir toutes les réponses rapides de la Haute autorité de Santé dans le cadre du COVID-19 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168585/fr/toutes-les-reponses-rapides-de-la-has

¹ <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/referentiels-d-origines-diverses/aperçu?path=COVID-19%252FCONTRACEPTION%2B-%2BIVG%2B-%2BCOVID%252FCOVID-IVGM.pdf&i=35657>

Pour les professionnels

- Lien vers le site internet du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français <http://www.cngof.fr/>
- Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Téléconsultation et télésoin https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168867/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-du-covid-19-teleconsultation-et-telesoin
- Lien vers le site de l'ANSM <https://www.ansm.sante.fr/>
- Lien vers le site du ministère des solidarités et de la santé <https://solidarites-sante.gouv.fr/>
- Site internet de la Société de pathologie infectieuse de langue française : https://www.infectiologie.com/fr/actualites/covid-19-nouveau-coronavirus_-n.html
- Collège de la médecine générale (CMG) Coronacllic <https://lecmq.fr/coronacllic/>

Annexes

Tableau 1. Présentation des principales recommandations nationales et internationales sur le protocole de réalisation des IVG médicamenteuses en ville à la 8^{ème} et 9^{ème} SA (de 50 à 63 jours d'aménorrhée)

Organisme	Recommandations
Interruption volontaire de grossesse médicale. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019	Pour les femmes qui ont une IVG médicamenteuse et qui prendront mifépristone jusqu'à 10 SA (10 ⁺⁰ inclus), leur proposer l'option d'une expulsion à domicile après avoir pris le misoprostol. Le misoprostol peut être pris à domicile ou en établissement de santé. Le traitement par misoprostol qui a l'AMM au Royaume-Uni pour les IVG médicamenteuses est : 200 mg de mifépristone par voie orale suivi 36-48 heures après de misoprostol 800 µg par voie vaginale, jusqu'à 63 jours d'aménorrhée inclus
Interruption médicale de grossesse précoce à domicile (en Angleterre). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) - Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH) – British Society of Abortion Care Providers 2016	Grossesses jusqu'à 9 SA + 6 jours (9 ⁺⁶) au moment où la mifépristone est administrée : Protocoles efficaces pour l'IVG médicale : Mifépristone 200 mg par voie orale, suivi 24 à 48 heures après par misoprostol 800 µg donné par voie vaginale, buccale ou sub-linguale Si l'avortement ne se fait pas, une autre dose de misoprostol 400 µg après 3 heures peut être administrée. La mifépristone devrait être prise dans l'établissement certifié. Les femmes devraient être informées que le traitement est plus efficace quand l'intervalle entre mifépristone et misoprostol est de 24-48 heures. Si l'intervalle est plus court, le résultat peut être moindre. Si l'intervalle est plus long, la probabilité de saignement dans l'intervalle peut augmenter.
L'interruption volontaire de grossesse. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) 2016	La dose de 200 mg doit être préférée à celle de 600 mg pour la mifépristone (grade A). Au-delà de 7 SA, les modes d'administration du misoprostol, par voie vaginale, sublinguale ou buccale, sont plus efficaces et mieux tolérés que la voie orale (NP1). Entre 7 et 9 SA, la prise de mifépristone par voie orale sera suivie 24 à 48h plus tard de la prise de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, buccale ou sublinguale éventuellement complétée d'une dose de 400 µg au bout de 3 à 4h (grade A) avec un taux de succès à plus de 98%. Entre 7 et 9 SA, il ne semble pas nécessaire de répéter systématiquement les doses de misoprostol.

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) 2016	L'administration de 200 mg de mifépristone, par voie orale, et de 800 µg de misoprostol, par voie buccale, vaginale ou sublinguale, compte une efficacité se situant entre 87 % et 98 % jusqu'à ce que 63 jours se soient écoulés depuis les dernières menstruations. Le risque de constater une grossesse toujours en cours est inférieur à 3,5 %. (I)
Avortement sécurisé : Directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé. OMS 2013	<p>Pour des grossesses d'âge gestationnel allant jusqu'à 9 semaines</p> <p>La méthode recommandée pour un avortement médicamenteux consiste à donner de la mifépristone suivie 1 à 2 jours plus tard par du misoprostol. (Force de la recommandation : forte. Qualité des preuves selon des essais contrôlés randomisés : moyenne).</p> <p>La mifépristone doit toujours être administrée par voie orale. La dose recommandée est de 200 mg.</p> <p>L'administration de misoprostol est recommandée 1 à 2 jours (24 à 48 heures) après la prise de mifépristone.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Par la voie vaginale, buccale (entre joue et gencive) ou sublinguale, la dose de misoprostol recommandée est de 800 µg. – Par la voie orale, la dose de misoprostol recommandée est de 400 µg.

Tableau 2. Présentation des principales recommandations sur la prise en charge de la douleur

Organisme	Recommandations
CNGOF (2016)	La prise en charge de la douleur par palier d'antalgique est indispensable pour le confort de la femme (accord professionnel). La prise systématique d'ibuprofène n'est pas supérieure à la prise à la demande, mais pour des raisons organisationnelles il pourrait être donné à titre systématique.
(RCOG) - Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH) – British Society of Abortion Care Providers (2019)	Un analgésique doit toujours être proposé et donné si nécessaire. Dans la plupart des cas, des AINS associés à des paroles rassurantes sont suffisantes, mais il est recommandé de donner des informations écrites à la patiente sur la prise en charge de la douleur et lui proposer un analgésique supplémentaire si nécessaire.
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) 2016	<p>L'avortement médical est associé à des saignements (lesquels sont souvent plus abondants que dans le cadre des menstruations régulières) et à des crampes potentiellement graves. (III)</p> <p>Chez les femmes qui connaissent un avortement médical, l'administration prophylactique d'ibuprofène n'offre pas une maîtrise de la douleur supérieure à celle qu'offre le recours à une posologie de type « au besoin ». (I)</p>

Synthèse des données des AMM

Il y a des indications de la mifépristone du 50 au 63^{ème} jour d'aménorrhée.

Les spécialités de misoprostol n'ont pas d'indication au-delà du 49^{ème} jour d'aménorrhée.

En France, il n'y a plus de spécialité de misoprostol administrable par voie vaginale.

Mifépristone (anti-progestérone)

RCP Mifégyne® 200 mg et 600 mg

Mifégyne® est indiquée dans les interruptions médicamenteuses de grossesses intra-utérine évolutive jusqu'à 49 jours d'aménorrhée. Mifégyne® est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 400 µg de misoprostol par voie orale.

Mifégyne® peut être prise en une seule dose de 200 mg par voie orale dans les interruptions médicalementes de grossesse jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, ou de 50 à 63 jours d'aménorrhée, mais associée au géméprost® (qui est à usage hospitalier).

Misoprostol (prostaglandine)

RCP Gymiso® 200 µg voie orale

Gymiso® est indiqué dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée. Gymiso® doit être administré 36 à 48 heures après la prise orale de mifépristone. La posologie de Gymiso® est de 400 microgrammes, soit 2 comprimés en une prise par voie orale.

Gymiso® est contre-indiqué dans l'interruption médicale de grossesse, en association à la mifépristone dans les grossesses de 50 jours d'aménorrhée et plus.

RCP MisoOne® 400 µg voie orale

MisoOne® est indiqué dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée. MisoOne® est pris en une seule dose de 400 microgrammes par voie orale 36 à 48 heures après la prise d'une seule dose de 600 mg de mifépristone par voie orale.

MisoOne® est contre-indiqué dans l'interruption médicamenteuse de grossesse, en association avec de la mifépristone dans les grossesses de plus de 49 jours d'aménorrhée.

Références bibliographiques

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. MIFEGYNE 200 mg, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le : 09/04/2014 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240908.htm>
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. MIFEGYNE 600 mg, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le : 18/12/2015 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0273466.htm>
3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. MisoOne 400 microgrammes, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le : 03/05/2013 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222727.htm>
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. GYMISO® 200 microgrammes, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le : 17/01/2017 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2017.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0290598.htm>
5. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. L'interruption volontaire de grossesse. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: CNGOF; 2016.
http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-lin-ique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2016%252FRPC_2016_IVG.pdf&i=21925
6. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Prise en charge des IVG médicamenteuses à domicile durant l'épidémie de COVID. Paris: CNGOF; 2020.
www.cngof.fr/component/rsfiles/aperçu?path=Clinique/referentiels/COVID-19/CONTRACEPTION-IVG-COVID/COVID-IVGM.pdf
7. Costescu D, Guilbert É, Bernardin J, Black A, Dunn S, Fitzsimmons B, et al. Avortement médical. Directive clinique de la SOGC. J Obstet Gynaecol Can 2016;38(4):390-420.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.04.001>
8. Haute Autorité de Santé. Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_961137/fr/interruption-volontaire-de-grossesse-par-methode-medicamenteuse

9. Haute Autorité de Santé. IVG médicamenteuse : les protocoles à respecter. Fiche de bon usage du médicament. Mise à jour 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/cteval351_fiche_bum_ivg_medicamenteuse.pdf
10. National Institute for Health and Care Excellence. Abortion care NICE guideline London: NICE; 2019.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/resources/abortion-care-pdf-66141773098693>
11. Organisation mondiale de la santé. Avortement sécurisé. Directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé. Deuxième édition. Genève: OMS; 2013.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78413/9789242548433_fre.pdf?sequence=1
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, British Society of Abortion Care Providers, Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Clinical guidelines for early medical abortion at home. London: RCOG; 2019.
<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/early-medical-abortion-at-home-guideline-england.pdf>

Méthode d'élaboration et avertissement

La méthode retenue pour cette réponse rapide est basée sur une synthèse narrative des données disponibles les plus pertinentes, les recommandations nationales et internationales, ainsi que sur une consultation des parties prenantes (par voie électronique).

Ce document a été élaboré collégalement entre la Haute Autorité de santé et un référent du CNGOF.

Validation par le collège de la HAS en date du 9 avril 2020

Liste des participants

HAS : Mme Emmanuelle Blondet, documentaliste HAS, Saint-Denis ; Mme Juliette Chazareng, aide documentaliste HAS, Saint-Denis ; Mme Clémentine Boidin, chef de projet SEM HAS, Saint-Denis ; Mme Claire Brotons, adjointe au chef de service du SEM HAS, Saint-Denis ; Dr Muriel Dhénain, chef de projet SBPP HAS, Saint-Denis

Conseils Nationaux Professionnels et Sociétés savantes : Pr Aubert Agostini, gynécologue-obstétricien, Marseille

Ces réponses rapides sont élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de leur publication, elles sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données.

Ces réponses rapides sont fondées sur ce qui apparaît souhaitable ou nécessaire au moment où elles sont formulées. Elles ne prennent pas en compte les capacités d'approvisionnement en équipements de protection individuelle.