

PRESTATION DE L'AVORTEMENT
MÉDICAMENTEUX:

UN MANUEL INTRODUCTIF

DEUXIÈME ÉDITION

PRESTATION DE L'AVORTEMENT MEDICAMENTEUX:

UN MANUEL INTRODUCTIF

DEUXIÈME ÉDITION

COLLABORATEURS INITIAUX :

DR. PAUL BLUMENTHAL, DR. SHELLEY CLARK, DR. KURUS J. COYAJI,
DR. CHARLOTTE ELLERTSON, DR. CHRISTIAN FIALA, Ms. THEMBI MAZIBUKO,
DR. VU QUY NHAN, DR. ANDRÉ ULMANN, DR. BEVERLY WINIKOFF

ÉDITEURS INTELLECTUELS:

KATRINA ABUABARA AND JENNIFER BLUM, POPULATION COUNCIL (PREMIÈRE ÉDITION)
HILLARY BRACKEN, GYNUITY HEALTH PROJECTS (DEUXIÈME ÉDITION)

REMERCIEMENTS:

NOUS REMERCIONS LA FONDATION ROCKEFELLER ET SON CENTRE DE BELLAGIO DE NOUS AVOIR PRÊTÉ LEURS LOCAUX POUR LES RÉUNIONS PRÉLIMINAIRES QUI ONT DONNÉ JOUR À CE PROJET. NOS REMERCIEMENTS VONT ÉGALEMENT AU POPULATION COUNCIL POUR SES CONTRIBUTIONS AU COURS DE LA MISE AU POINT DU PRÉSENT GUIDE D'UTILISATION. NOUS EXPRIMONS NOTRE RECONNAISSANCE À LA FONDATION DAVID ET LUCILE PACKARD ET À UN DONATEUR ANONYME, DONT LE FINANCEMENT A RENDU POSSIBLE LA MISE AU POINT DU PRÉSENT GUIDE D'UTILISATION.

NOUS REMERCIONS LES INDIVIDUS CITÉS CI-APRÈS, DE L'ASSISTANCE QU'ILS ONT APPORTÉE À LA MISE AU POINT DE LA
DEUXIÈME ÉDITION:

ERICA CHONG, MELANIE PEÑA, CAITLIN SHANNON, DR. YAEL SWICA



Traduction: Rokhaya Smith

Tous droits de reproduction du contenu intégral réservés à © Gynuity Health Projects, 2009. Le présent ouvrage ne peut être reproduit sans l'autorisation écrite expresse des auteurs. Veuillez contacter Gynuity Health Projects à l'adresse électronique pubinfo@gynuity.org pour toute autorisation de reproduire le présent ouvrage.

Gynuity Health Projects
15 East 26th Street, 8th Floor
New York, NY 10010 U.S.A.
Tél: 1.212.448.1230
Télécopie: 1.212.448.1260
Site web: www.gynuity.org
Courriel: pubinfo@gynuity.org

PREFACE A LA DEUXIEME EDITION

La disponibilité de la prestation de l'avortement médicamenteux s'est vivement accrue depuis la publication de la première édition du guide d'utilisation en 2004. Nous avons rédigé la deuxième édition de *l'Utilisation de l'avortement médicamenteux dans les pays en développement: un manuel introductif* en vue d'intégrer les progrès et les innovations scientifiques majeurs liés à la pratique clinique. Ces changements ont donné suite à l'émergence de protocoles qui peuvent être utilisés dans divers milieux à ressources limitées dans le monde entier. Le nouveau titre *Prestation de l'avortement médicamenteux* reflète ces applications plus diversifiées. Le guide d'utilisation suit le même modèle de chapitre et de sujet que la première édition. La deuxième édition comprend les informations mises à jour concernant les voies d'administration du misoprostol, l'infection et l'avortement médicamenteux, la prestation de l'avortement médicamenteux pour déclencher l'avortement au stade avancé du premier trimestre, la télémédecine et l'avortement médicamenteux. Le guide d'utilisation porte également sur les directives cliniques professionnelles et internationales relatives à la prestation de l'avortement médicamenteux reposant sur le schéma posologique mifépristone-misoprostol et une liste de ressources supplémentaires présentement disponibles.

SOMMAIRE

I.	Introduction	1
II.	Synthèse	3
	• Définition et propriétés de la mifépristone	
	• Efficacité	
	• Innocuité	
	• Acceptabilité	
III.	Décision relative à l'utilisation de l'avortement médicamenteux.....	9
	• Qui peut utiliser l'avortement médicamenteux?	
	• Estimation de l'âge gestationnel en vue de déterminer l'éligibilité	
IV.	Protocoles de l'avortement médicamenteux avec la mifépristone et une prostaglandine	14
	• Dose, voie d'administration et moment choisi pour l'administration	
	• Calendrier des visites cliniques	
	• Prise en charge des effets secondaires et des complications	
	• Suivi	
V.	Counseling et mise à disposition d'informations	24
	• Choix d'une méthode	
	• Triage en vue d'établir l'éligibilité	
	• Préparation de la femme à ce à quoi elle devrait d'attendre	
	• Contraception après l'avortement	
VI.	Introduction de la mifépristone dans de nouveaux milieux	29
	• Formation du personnel	
	• Volets de la prestation de services	
	• Diffusion de l'information	
	• Mythes liés à l'avortement médicamenteux	
	• Lutte contre la réprobation sociale envers l'avortement	
VII.	La mifépristone et le misoprostol pour le déclenchement de l'avortement au stade avancé du premier trimestre.....	36
	• Similarités avec l'avortement médicamenteux au stade précoce	
	• Différences par rapport à l'avortement médicamenteux au stade précoce	

VIII. Là où la mifépristone n'est pas disponible.....	39
• Méthotrexate et misoprostol	
• Le misoprostol seul	
IX. Perspectives d'avenir	45
X. Annexes	47
• Efficacité de la mifépristone et du misoprostol, du méthotrexate et du misoprostol et du misoprostol seul pour l'avortement médicamenteux au stade précoce	
• Liste récapitulative du counseling pour l'avortement médicamenteux	
• Formulaire type de consentement éclairé	
• Participants de la réunion de Bellagio	
• Ressources supplémentaires	
XI. Bibliographie	58

I. INTRODUCTION

Le terme « avortement médicamenteux » fait référence à l'interruption de grossesse à l'aide de médicaments qui déclenchent l'avortement au lieu et place d'une procédure chirurgicale.¹ Bien que l'usage de médicaments pour déclencher l'avortement ait été une idée largement répandue depuis des siècles, c'est seulement au cours des 25 dernières années que l'utilisation au premier trimestre de la grossesse, de schémas posologiques reposant sur l'expérience clinique, est devenue possible. C'est dans les années 70 et 80 que la mifépristone (généralement désignée sous l'appellation de RU-486) a été mise au point en France par des chercheurs étudiant les récepteurs glucocorticoïdes. La première étude clinique du médicament comme agent abortif a été initiée à Genève en 1981. En 1985, les experts cliniques ont indiqué une efficacité accrue de la mifépristone en combinaison avec un analogue de la prostaglandine (presqu'unaniment le misoprostol, à l'heure actuelle). En 1988, la France est devenue le premier pays (en dehors de la Chine) à autoriser l'usage de la mifépristone en combinaison avec un analogue de prostaglandine pour l'avortement au stade précoce. La méthode s'est depuis lors répandue à travers le monde et des millions de femmes l'ont utilisée dans le monde entier.

La mifépristone est actuellement enregistrée dans plus de 40 pays. En 2005, la mifépristone a été incluse dans la Liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Depuis quelques années, plusieurs nouveaux produits analogues à la prostaglandine (le misoprostol) ont fait leur apparition sur le marché, accroissant la disponibilité et réduisant le coût des deux médicaments. De nouveaux schémas posologiques simplifiés accroissent l'acceptabilité de l'avortement médicamenteux auprès des femmes et des prestataires. Ces innovations concourent à aider un grand nombre de femmes à avoir accès à une option d'interruption de grossesse non chirurgicale. L'avortement médicamenteux a le potentiel d'accroître l'accès aux services d'avortement sans risques parce qu'il peut être offert par les prestataires dans les endroits où l'avortement chirurgical pourrait ne pas être sûr ou largement disponible.

La première édition du présent guide d'utilisation (2004) a été le produit d'une réunion qui s'est tenue en juillet 1998 à Bellagio en Italie, où un groupe de chercheurs, de prestataires de santé, d'apôtres de la santé des femmes, de donateurs et de représentants des ministères de la santé, ont discuté du potentiel que présente l'avortement médicamenteux dans l'arène internationale. Après un grand débat, le groupe a atteint le consensus selon lequel un schéma posologique de mifépristone suivie d'une prostaglandine adéquate peut possiblement être fourni d'une manière qui ne présente pas de dangers et qui soit efficace et acceptable pour les femmes dans les pays en développement.² Tirant parti de l'impulsion acquise lors de cette réunion préliminaire,

un petit groupe de spécialistes de l'avortement médicamenteux venant des quatre coins du monde, s'est réuni en juillet 2000 en vue de mettre au point les recommandations à suivre dans les milieux démunis. Le but de cette seconde réunion était de fournir des directives exhaustives, faciles à comprendre à l'intention des nouveaux prestataires et des décideurs du monde entier.

Le guide d'utilisation a fait en 2009 l'objet d'une révision reflétant les récents progrès scientifiques et programmatiques réalisés dans le cadre de l'utilisation du schéma posologique mifépristone-misoprostol pour l'avortement au stade précoce. Le nouveau titre « Prestation de l'avortement médicamenteux » met en évidence la façon dont ces progrès ont encouragé la création de protocoles simplifiés d'avortement médicamenteux qui soient adéquats aussi bien dans les milieux à ressources limitées qu'ailleurs de par le monde.

COMMENT UTILISER CE GUIDE D'UTILISATION

Ce guide d'utilisation est destiné aux prestataires et aux décideurs qui s'intéressent à l'apprentissage des méthodes médicamenteuses d'interruption sans risques de la grossesse au stade précoce. Les informations présentées dans le présent guide d'utilisation sont destinées aux lecteurs qui ont une connaissance de base des services de biologie de la reproduction et de santé des femmes. Le guide d'utilisation pourrait également servir d'initiation à ceux qui n'ont pas de connaissances préalables de l'avortement médicamenteux. Les sujets mentionnés plus d'une fois sont indexés à l'aide de renvois.

II. SYNTHÈSE

Thèmes du chapitre

- Définition et propriétés de la mifépristone
- Efficacité lorsqu'elle est utilisée avec une prostaglandine pour l'avortement médicamenteux précoce
- Innocuité et acceptabilité de la méthode

A. DÉFINITION ET PROPRIÉTÉS DE LA MIFÉPRISTONE

La mifépristone est une antiprogestérone autorisée dans nombre de pays à travers le monde pour l'interruption de grossesse. Dans certains pays européens, la mifépristone est également autorisée pour le ramollissement du col utérin avant les avortements du premier trimestre, le ramollissement du col utérin pour l'avortement du second trimestre et le déclenchement du travail suivant une mort fœtale intra-utérine. Elle fait présentement l'objet d'une étude pour nombre d'autres applications potentielles. La mifépristone bloque les récepteurs de progestérone et lorsqu'elle est prise au stade précoce de la grossesse, l'utérus ne peut plus assurer la croissance de l'embryon. La mifépristone provoque également un accroissement des prostaglandines endogènes et dilate le col de l'utérus, ce qui facilite l'avortement.

Lorsqu'elle est utilisée seule, la mifépristone est caractérisée par une efficacité de 60 à 80 % pour provoquer l'avortement des grossesses de moins de 49 jours d'aménorrhée (DDR). L'association de la mifépristone avec un analogue de prostaglandine accroît l'efficacité du schéma posologique parce que le médicament rend l'utérus plus sensible aux effets de contraction musculaire des prostaglandines. Initialement, la sulprostone (une prostaglandine injectable) et le géméprost (un ovule) étaient utilisés en Europe. La sulprostone a été liée à un nombre d'incidents cardiovasculaires, y compris un infarctus du myocarde fatal et son utilisation a été supplantée par le misoprostol (un analogue de prostaglandine orale). Le géméprost est encore utilisé dans certains cas au cours du second trimestre au Royaume Uni et en Suède. Dans le monde entier, le misoprostol constitue la prostaglandine de choix à utiliser avec la mifépristone en raison de son innocuité, de son faible coût, de sa large disponibilité, de sa stabilité à température ambiante et de son administration facile.³ Le misoprostol peut être administré par voie orale, vaginale, buccale ou sublinguale et est généralement pris 24 à 48 heures après l'ingestion de la mifépristone.

B. EFFICACITÉ

Un avortement médicamenteux réussi est défini comme une interruption de grossesse complète sans le recours à une procédure chirurgicale. L'avortement médicamenteux avec le schéma posologique mifépristone-misoprostol pour les grossesses précoces du premier trimestre est caractérisé par un fort taux de réussite, qui tourne généralement autour de 95 % (voir Annexe A pour les taux de réussite rapportés lors des essais cliniques), bien qu'il soit encore plus fort dans certains systèmes de prestation de services (98,5 % auprès de la Planned Parenthood Federation of America).⁴⁵ L'échec, défini comme le recours à une procédure chirurgicale, peut être le résultat d'une grossesse évolutive, d'une expulsion incomplète, de saignements abondants, de l'avis du prestataire selon lequel le processus médicamenteux devrait se terminer par la chirurgie ou à la demande de la femme. Un peu moins de 5 % des femmes expulsent les produits de conception après la prise de la mifépristone mais avant la prise du misoprostol.⁶ La majeure partie des femmes expulsent dans les 24 heures suivant l'administration du misoprostol, mais le processus peut durer jusqu'à 2 semaines avant de s'achever.

Facteurs pouvant affecter l'efficacité:

- **Âge gestationnel de la grossesse:** L'avortement médicamenteux est moins efficace au fur et à mesure que l'âge gestationnel s'accroît. Les schémas posologiques utilisant le misoprostol par voies buccale, sublinguale et vaginale sont très efficaces à l'âge gestationnel allant jusqu'à neuf semaines d'aménorrhée. Le misoprostol oral est également très efficace à l'âge gestationnel allant jusqu'à huit semaines d'aménorrhée mais baisse légèrement à un âge gestationnel plus avancé (voir Annexe A). La méthode demeure efficace au stade avancé du premier trimestre et nombre de schémas posologiques sont également faisables (voir Chapitre VII).
- **Schéma posologique:** Les schémas posologiques pour l'avortement médicamenteux associant la mifépristone et le misoprostol varient en fonction de la dose, du moment choisi pour l'administration des doses et de la voie d'administration du misoprostol. Bien que l'efficacité des schémas posologiques ne semble pas varier considérablement à un âge gestationnel inférieur à huit semaines d'aménorrhée, les indications disponibles suggèrent que les changements de schémas posologiques peuvent avoir une incidence sur les grossesses de plus de huit semaines d'aménorrhée (voir Chapitre IV, Section A) mais les pratiques des prestataires sont probablement plus importantes que le type de schéma posologique choisi.
- **Prestataire:** Pour les prestataires qui utilisent le même schéma posologique, les taux de réussite varient souvent de manière considérable. Un prestataire peut décider de terminer l'avortement par la chirurgie pour des raisons pratiques lorsqu'elle n'est pas médicalement nécessaire ou peut croire à tort que l'avortement n'est pas complet et

entamer une intervention chirurgicale. Les facteurs qui peuvent inciter un prestataire à entreprendre une intervention chirurgicale comprennent un jugement clinique incorrect, l'impatience du prestataire et une expérience limitée de la méthode. Les prestataires tendent à obtenir de plus forts taux de réussite au fur et à mesure qu'ils se familiarisent davantage avec la méthode parce qu'ils sont désireux d'attendre plus longtemps que le processus d'avortement médicamenteux s'achève.^{7,8} En outre, au fur et à mesure que le personnel acquiert plus de confiance et d'expérience, il est plus habilité à fournir un soutien et le counseling aux femmes qui pourraient autrement solliciter une intervention chirurgicale en dépit d'un souhait latent de subir un avortement sans avoir recours à la chirurgie.

- **Calendrier des visites:** Les protocoles qui impartissent plus de temps entre l'administration du médicament et la visite de suivi et/ou prévoient des visites de suivi multiples peuvent donner des taux de réussite plus forts dans la mesure où l'avortement de certaines femmes n'aboutit pas pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines après la prise des médicaments. Nombre de femmes veulent savoir aussitôt que possible si l'avortement est terminé ; par conséquent, de promptes consultations de suivi pour les femmes qui souhaitent confirmer l'aboutissement du processus d'avortement, pourraient accroître les degrés de satisfaction. Par ailleurs, un suivi excessif pourrait donner lieu à des interventions non nécessaires, ce qui accroîtrait le taux d'insuccès.

C. INNOCUITÉ

L'avortement médicamenteux précoce avec la mifépristone et le misoprostol ne présente absolument pas de dangers. Il existe moins de risques liés aux méthodes d'avortement modernes utilisées de manière adéquate, y compris l'avortement médicamenteux, qu'à la poursuite de la grossesse.^{4,9,10,11,12} Dans le monde entier, des millions de femmes ont utilisé la mifépristone pour l'avortement médicamenteux au stade précoce, et ce, en toute sécurité et avec succès. Aucun des médicaments n'est lié aux effets à long terme sur la santé des femmes.¹³

Préoccupations fréquemment citées liées à l'innocuité:

- **Saignements excessifs:** Les saignements peuvent être mieux pris en charge si les femmes reçoivent le counseling sur ce à quoi elles devraient s'attendre et sur le moment où elles doivent solliciter un traitement en cas de saignements très abondants ou si les saignements persistent pendant une longue durée (voir Chapitre IV, Section C). Les saignements assez abondants pour justifier une transfusion sanguine sont extrêmement rares ; moins d'une femme sur 2 000 qui subit un avortement médicamenteux en fait l'expérience.^{4,14,15}

- **Grossesse extra-utérine:** L'avortement médicamenteux avec la mifépristone n'aggrave ni ne met fin à une grossesse extra-utérine. Une évaluation approfondie avant le traitement et une surveillance étroite pour déceler des symptômes après le traitement, peuvent permettre d'identifier les femmes qui présentent une grossesse extra-utérine afin qu'elles puissent être dirigées pour un traitement approprié.
- **Effets tératogènes:** Un très faible pourcentage de grossesses peut se poursuivre après l'administration du schéma mifépristone-misoprostol. Dans ces cas, si une femme change d'avis à propos de l'avortement ou au cas rare où le clinicien ne diagnostique pas une grossesse évolutive lors d'une visite de suivi, la grossesse pourrait continuer à terme. Bien qu'il soit possible qu'un des médicaments puisse avoir des effets tératogènes sur le fœtus, rien ne permet de penser que la mifépristone cause des malformations. Des anomalies aux membres et une migraine ophtalmoplégique ont été rapportés après l'utilisation du misoprostol mais les données potentielles n'indiquent aucune corrélation avec les anomalies congénitales.¹⁶ Dans l'ensemble, les données sur le misoprostol indiquent un lien possible entre les anomalies congénitales et l'exposition *in utero* au misoprostol durant une brève période vulnérable à un stade très précoce de la grossesse. Alors que le risque relatif de malformations semble réel, des études épidémiologiques ont indiqué que le risque absolu est faible (moins de 10 malformations pour 1 000 naissances vivantes exposées au misoprostol *in utero*).^{17,18} Durant le counseling, il est important d'attirer l'attention de la femme sur la nécessité du suivi et de l'achèvement du processus d'avortement en cas de grossesse évolutive. Toutes les femmes devraient être informées de l'éventualité d'anomalies congénitales si elles choisissent de poursuivre une grossesse à terme après l'exposition au misoprostol.
- **Infection:** Une grave infection suivant l'avortement médicamenteux (définie comme une infection nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse (IV) et une hospitalisation) est rare.¹⁹ Aux États-Unis où il existe un système très efficace de déclaration des événements indésirables suivant un avortement médicamenteux précoce, la fréquence des infections rapportées est d'environ 2 pour 1 000 utilisations.²⁰ Quoiqu'une infection fatale liée à *C. sordellii* et *C. perfringens* ait été rapportée, ce phénomène est extrêmement rare, survenant moins de 0,5 fois pour 100 000 utilisations.^{21,22} Dans la plupart des cas, les infections rapportées suivant l'avortement médicamenteux ne sont pas graves et sont traitées avec une cure unique d'antibiotiques oraux en soins ambulatoires.
- **Fertilité:** L'avortement médicamenteux avec la mifépristone et le misoprostol ne présente aucune incidence sur la fertilité d'une femme.¹³

D. ACCEPTABILITÉ

Dans l'ensemble, des études ont établi que les femmes et les prestataires à travers le monde trouvent l'avortement médicamenteux très acceptable. Par exemple, des études menées en Chine, à Cuba, en Inde, au Vietnam, au Népal, en Afrique du Sud, en Turquie et en Tunisie ont révélé que plus 90 % des femmes étaient « satisfaites » ou « très satisfaites » de leur avortement médicamenteux.^{14,23,24,25,26,27,28,29} Des recherches en France, en Écosse et en Suède indiquent que lorsqu'elles ont le choix, 60 à 70 % des femmes remplissant les conditions requises choisissent les méthodes médicamenteuses d'avortement.^{30,31} Dans une étude ayant interrogé les femmes qui ont subi l'avortement médicamenteux et chirurgical, la majeure partie d'entre elles ont préféré l'avortement médicamenteux à l'avortement chirurgical.³² Il est important de noter que l'opinion qu'une femme a de l'avortement qu'elle a subi, est souvent liée au contexte dans lequel l'avortement est pratiqué.

Tableau 2.1 Avantages et inconvénients des méthodes d'avortement au stade précoce tels que cités par les femmes et les prestataires³³

	Avortement médicamenteux	Avortement chirurgical
Avantages	<ul style="list-style-type: none">• Évite la chirurgie, l'anesthésie• Plus naturel, similaire aux menstruations• Moins douloureux pour certaines femmes• Plus facile pour certaines femmes sur le plan émotif• Peut être pratiqué par le personnel de niveau intermédiaire• La femme peut être plus responsable et plus impliquée	<ul style="list-style-type: none">• Plus rapide• Plus certain• Moins douloureux pour certaines femmes• Plus facile pour certaines femmes sur le plan émotif• Peut être pratiqué par le personnel de niveau intermédiaire dans certains milieux• Sous la responsabilité du prestataire• La femme peut être moins impliquée
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none">• Saignements, crampes, nausées (réelles ou redoutées)• Attente, incertitude• Visites cliniques plus nombreuses ou plus longues selon de protocole• Coût	<ul style="list-style-type: none">• Effractif• Faible risque de blessure utérine ou cervicale• Risque d'infection• Perte de renseignements personnels et d'autonomie

Points récapitulatifs

- Le taux de réussite des avortements médicamenteux avec la mifépristone et le misoprostol au stade précoce du premier trimestre jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée, est fort et tourne généralement autour de 95%.
- Depuis 1988, des millions de femmes utilisent la mifépristone en toute sécurité, efficacement et elles la trouvent très acceptable.

III. DECISION RELATIVE A L'UTILISATION DE L'AVORTEMENT MEDICAMENTEUX

Thèmes du chapitre

- Qui peut utiliser l'avortement médicamenteux?
- Estimation de l'âge gestationnel

A. QUI PEUT UTILISER L'AVORTEMENT MÉDICAMENTEUX?

La plupart des femmes qui sont au stade précoce de leur grossesse sont en mesure de choisir l'avortement médicamenteux avec le schéma posologique mifépristone-misoprostol. Dans la plupart des pays, les instructions d'étiquetage excluent très peu de femmes.

Contre-indications à la prise de mifépristone:

- Grossesse extra-utérine soupçonnée ou masse annexielle non diagnostiquée
- Insuffisance surrénale aiguë
- Corticothérapie concurrente à long terme
- Antécédents d'allergie à la mifépristone
- Troubles hémorragiques ou anticoagulothérapie concurrente (p .ex. médicaments anticoagulants)
- Porphyries héréditaires (hémopathies génétiques rares)

Tout DIU inséré doit être enlevé avant l'administration du médicament.

Contre-indications à la prise du misoprostol:

- Antécédents d'allergie aux prostaglandines, y compris au misoprostol

Auparavant, l'avortement médicamenteux n'était pas recommandé aux femmes âgées de plus de 35 ans qui fumaient également plus de 10 cigarettes par jour. Par la suite, ce critère d'exclusion a été jugé inutile après que le misoprostol a remplacé la sulprostone comme composant de la prostaglandine du schéma posologique. En dépit des contre-indications

liées à l'utilisation de certaines prostaglandines parmi les femmes atteintes d'asthme, l'utilisation de l'avortement médicamenteux avec la mifépristone et le misoprostol n'est pas contre-indiquée parmi les femmes asthmatiques. En fait, contrairement à certaines prostaglandines, le misoprostol détend les muscles lisses de l'arbre trachéobronchique et n'est de ce fait pas connu pour avoir des effets indésirables chez les femmes asthmatiques.

Autres affections à prendre en considération:

- **Anémie sévère:** Bien que les femmes utilisant l'avortement médicamenteux fassent l'expérience de saignements plus prolongés que les femmes ayant choisi l'avortement chirurgical, le volume total de pertes sanguines et la baisse des taux d'hémoglobine sont en général modestes pour les deux méthodes. L'anémie ne constitue pas une contre-indication pour la méthode mais toutes les femmes qui souffrent d'anémie sévère devraient commencer un traitement antianémique aussitôt après en avoir été diagnostiquées.
- **Allaitement:** Rien ne permet de penser que la mifépristone ou les prostaglandines utilisées pour l'avortement médicamenteux sont nuisibles aux nourrissons qui tètent. Étant donné que les doses sont peu nombreuses et qu'elles se métabolisent assez rapidement, il est peu probable qu'une forte quantité de ces médicaments soit trouvée dans le lait maternel. Toutefois, la plupart des médicaments présents dans le sang des femmes passent effectivement dans le lait maternel en faibles quantités. Pour cette raison, il est parfois conseillé aux femmes de jeter le lait maternel produit dans les quatre à six heures suivant la prise de chaque dose de misoprostol.^{34,35}
- **Accès aux soins d'urgence complémentaires:** Bien qu'il soit rare que de graves complications nécessitent un traitement d'urgence et des transfusions sanguines suite à l'avortement médicamenteux, les femmes devraient avoir un accès approprié aux établissements d'urgence complémentaire tout au long du processus d'avortement.

B. ESTIMATION DE L'ÂGE GESTATIONNEL EN VUE DE DÉTERMINER L'ÉLIGIBILITÉ

Les outils suivants peuvent être utilisés pour calculer la durée gestationnelle de la grossesse d'une femme.^{36,37,38}

- **Date des dernières règles menstruelles:** Des études ont montré que la quasi-totalité des femmes étaient capables d'estimer de manière fiable l'âge de leur grossesse (c.-à-d. à +/- 2 semaines de l'évaluation du prestataire à l'aide de l'échographie) en calculant à partir du premier jour de leurs dernières règles menstruelles.^{39,40}

- **Examen physique:** Des prestataires expérimentés peuvent évaluer l'âge gestationnel en effectuant un examen physique en vue d'estimer la taille utérine de la femme. Un soin particulier devrait être pris avec les femmes obèses dans la mesure où il pourrait être difficile de mener un examen précis.
- **Échographie:** L'échographie, telle qu'enregistrée et interprétée par un technologue expérimenté spécialisé en échographie, constitue un outil efficace pour estimer l'âge gestationnel d'une femme mais les autres méthodes d'estimation de l'âge gestationnel sont également acceptables. L'échographie peut permettre de confirmer un diagnostic de grossesse extra-utérine ou multiple au cas où un prestataire le soupçonnerait.

Une estimation précise de l'âge gestationnel n'est pas nécessaire pour l'avortement médicamenteux. L'estimation doit exclure les grossesses de plus de 9 semaines, surtout pour des raisons de prestation de services et administratives. Même après 9 semaines, la méthode a encore une forte probabilité de réussite (voir Chapitre VII).

Facteurs supplémentaires à prendre en considération au moment d'estimer les limites d'âge gestationnel:

- Restrictions légales et des programmes selon le cas
- Régime posologique utilisé pour l'avortement médicamenteux et son efficacité à un âge gestationnel plus avancé
- Souhait des femmes d'avoir un avortement médicamenteux
- Expérience et aisance du prestataire avec la méthode

Avortement médicamenteux et emploi non conforme

Dans les pays où l'autorisation de la mifépristone est indiquée pour l'avortement médicamenteux, l'autorisation stipule le régime posologique et la limite d'âge gestationnel pour lesquels le médicament peut être commercialisé. Cependant, dans nombre de pays, les médicaments autorisés peuvent également être utilisés par diverses voies et pour des indications qui ne figurent pas sur l'enregistrement original. Ceci est désigné sous l'appellation « emploi non conforme. » Selon la United States Food and Drug Administration (FDA) – « le Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques », « De bonnes pratiques médicales et les intérêts supérieurs des patients exigent que les médecins utilisent pour autant qu'ils sachent et selon leur appréciation, des médicaments, produits biologiques et instruments légalement disponibles. Si les médecins utilisent un produit pour une indication ne figurant pas sur l'étiquetage approuvé, il leur incombe la responsabilité d'être bien informés sur le produit, de baser son utilisation sur une logique scientifique inébranlable et sur des données médicales fiables et d'enregistrer les données relatives à l'utilisation et aux effets du produit. » Des enregistrements précédents de la mifépristone ont indiqué l'utilisation de 600 mg de mifépristone et une utilisation limitée de la méthode jusqu'à sept semaines de grossesse (49 jours d'aménorrhée). Des données ultérieures ont démontré que lorsqu'elle est combinée avec des doses vaginale, buccale et sublinguale de misoprostol, une dose réduite de 200 mg de mifépristone était aussi efficace (et moins coûteuse) jusqu'à 63 jours d'aménorrhée. Présentement, la plupart des protocoles dans les cliniques américaines et dans les autres pays permettent un emploi non conforme jusqu'à 63 jours d'aménorrhée avec une dose unique de 200 mg de mifépristone.

Points récapitulatifs

- La plupart des femmes peuvent utiliser la mifépristone pour l'avortement médicamenteux précoce.
- Les protocoles précédents de mifépristone et misoprostol étaient prudents ; les résultats d'innocuité et d'efficacité de nombreux essais cliniques ont permis à un plus grand nombre de femmes étant à un âge gestationnel plus avancé d'avoir accès à la méthode.
- Rien ne permet d'indiquer que la mifépristone cesse d'être efficace ou devient dangereux à un certain âge gestationnel ; elle semble être plus efficace pour les grossesses moins avancées.
- L'âge gestationnel de la plupart des grossesses peut être estimé par les antécédents menstruels et un examen physique.

IV. PROTOCOLES DE L'AVORTEMENT MEDICAMENTEUX AVEC LA MIFEPRISTONE ET LE MISOPROSTOL

Thèmes du chapitre

- Dose, mode et moment de l'administration
- Calendrier des visites
- Effets secondaires et complications
- Suivi

A. DOSE, VOIE D'ADMINISTRATION ET MOMENT CHOISI POUR L'ADMINISTRATION

Bien que le schéma posologique enregistré soit similaire dans la plupart des pays, les normes locales en matière de soins ont introduit des variantes dans nombre de systèmes sanitaires. Chacun de ces schémas posologiques semble être très efficace. Les changements de doses, du moment choisi pour l'administration et du mode d'administration et les données y afférentes font l'objet d'une discussion ci-après.

Dose

- **Dose de mifépristone:** Une faible dose de mifépristone (200 mg) s'est avérée être aussi efficace que la dose de 600 mg initialement utilisée et peut réduire les coûts de manière considérable.^{41,42,43,44}
- **Dose de misoprostol:** La plupart des schémas posologiques recommandés pour l'avortement médicamenteux utilisent 400 à 800 µg de misoprostol. Des doses de 800 µg par voies vaginale et buccale (dans la joue) se sont avérées être très efficaces jusqu'à 63 jours d'aménorrhée. Même des doses de 400 µg se sont avérées être très efficaces jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée lorsqu'elles ont été administrées par voie sublinguale (sous la langue) ou buccale (voir Annexe A). Bien que de plus fortes doses de prostaglandine puissent produire de plus forts taux de réussite et/ou un intervalle de temps moyen plus bref avant l'expulsion, elles sont également liées à des effets secondaires accrus. Certains prestataires estiment qu'une nouvelle dose de misoprostol améliore les taux de réussite pour les femmes qui n'expulsent pas les produits de conception dans les premières 24 heures, présentent un avortement incomplet ou saignent abondamment. Des études au cours desquelles les participantes renouvellent la dose de misoprostol suivant la prise de mifépristone,

tendent à indiquer de plus forts taux d'efficacité que celles au cours desquelles une dose unique de prostaglandine a été administrée aux femmes, mais les résultats sont peu satisfaisants.^{45,46}

Mode d'administration

- **Mifépristone:** L'administration de la mifépristone se fait par voie orale. Rien ne permet d'indiquer que les autres modes d'administration peuvent être plus efficaces ou pratiques.
- **Misoprostol:** Des études ont examiné l'administration du misoprostol par voies orale, vaginale, buccale et sublinguale pour l'avortement médicamenteux. Pour l'administration buccale et sublinguale, il est généralement conseillé aux femmes de conserver les pilules dans la joue ou sous la langue durant 20 à 30 minutes et ensuite, d'avaler tout fragment restant. L'administration buccale, sublinguale et vaginale du misoprostol est caractérisée par une forte efficacité jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée.^{47,48,49,50,51,52,53} Les méthodes de déglutition retardée telles que l'administration buccale et sublinguale, offrent une alternative sûre et efficace à un âge gestationnel plus avancé et pourraient éviter les sensations gênante et déplaisante liées à l'administration vaginale. Il pourrait également exister une différence entre les effets secondaires selon le mode d'administration, ces conclusions pourraient toutefois être confondues par l'effet des diverses formules posologiques.

Moment choisi pour l'administration

- **Âge gestationnel:** L'avortement médicamenteux à base de mifépristone-misoprostol semble être plus efficace au stade précoce de la grossesse. L'efficacité tend à décroître au fur et à mesure que l'âge gestationnel s'accroît mais cette baisse est faible et graduelle.
- **Moment choisi pour l'administration du misoprostol:** La plupart des schémas posologiques recommandés pour l'avortement médicamenteux exigent que les femmes prennent le misoprostol 24 à 48 heures après la prise de la mifépristone. Des études démontrent que la méthode est également concluante lorsque le misoprostol est pris 12 à 72 heures après la prise de la mifépristone.^{54,55} Les schémas posologiques utilisant des intervalles plus brefs (c.-à-d. moins de 12 heures) entre la prise de mifépristone et de misoprostol ou leur administration simultanée, semblent être légèrement moins efficaces.^{56,57,58} L'accroissement du spectre temporel au cours duquel le misoprostol peut être pris, pourrait accroître la flexibilité du schéma posologique, ce qui le rendrait conciliable avec l'emploi du temps des femmes et l'horaire des cliniques.

B. CALENDRIER DES VISITES CLINIQUES

Aux États-Unis et ailleurs, la plupart des avortements médicamenteux nécessitent uniquement deux visites (voir Figure 4.1). Le schéma posologique approuvé aux États-Unis stipule qu'une femme doit effectuer trois visites cliniques : une pour prendre la mifépristone, une seconde (1 à 3 jours après la prise de la mifépristone) pour prendre le misoprostol et une troisième (environ 2 semaines plus tard) pour confirmer l'aboutissement de l'avortement. Toutefois, plusieurs études ont testé l'innocuité et l'efficacité de l'administration du misoprostol à domicile, réduisant de ce fait le nombre de visites cliniques.^{23-25,27-29,59-62} La plupart des femmes jugent cette option préférable et les prestataires peuvent la trouver plus facile et faisable pour la prestation de services. L'administration du misoprostol à domicile est devenue la norme en matière de soins aux États-Unis où plus d'un million de femmes ont utilisé la méthode de cette manière²⁰ et plusieurs autres pays ont également adopté cette option.

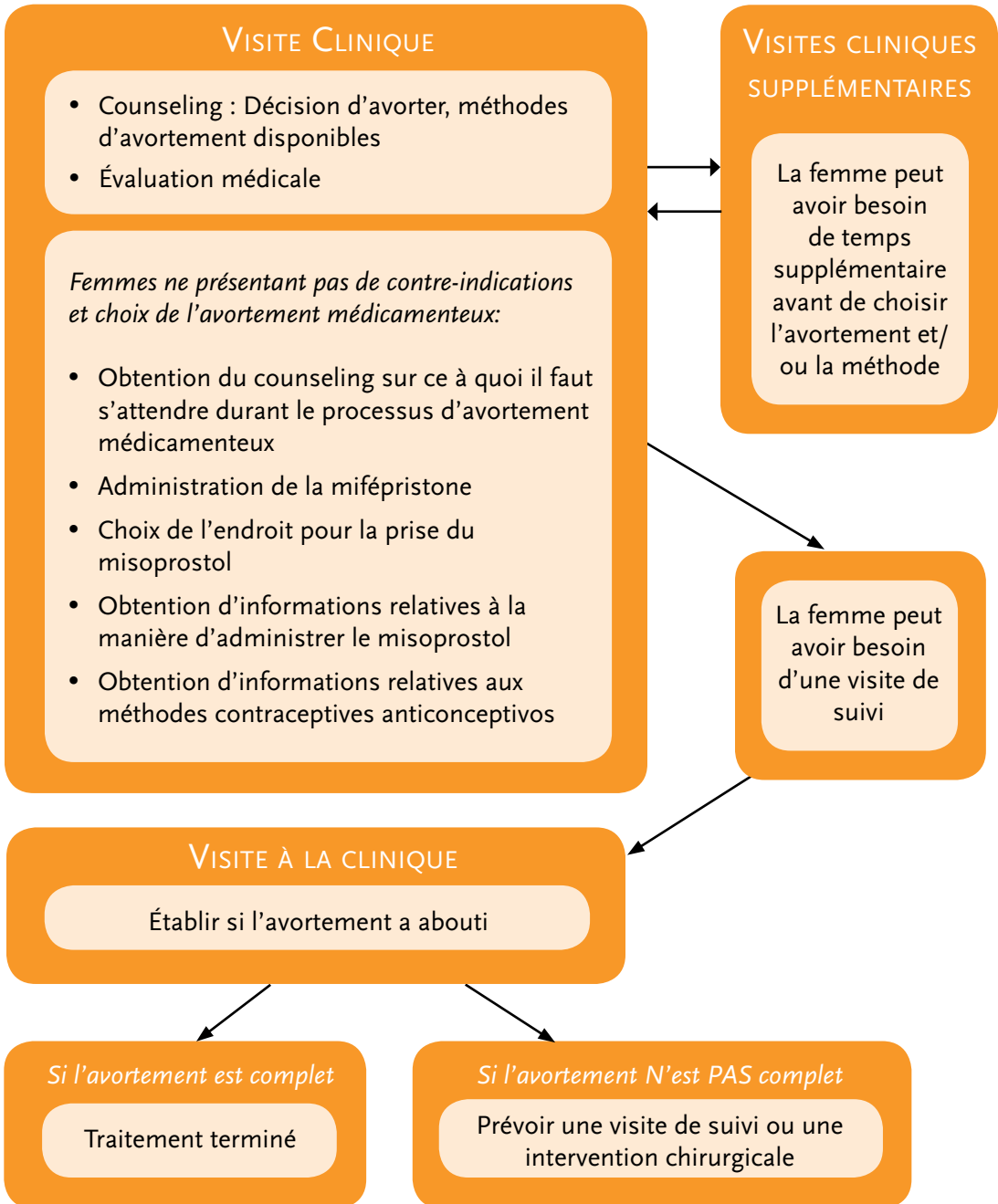
La plupart des schémas posologiques recommandés pour l'avortement médicamenteux exigent que les femmes prennent la mifépristone à la clinique. Cependant, il n'existe aucune donnée qui corroborent la nécessité médicale de prendre la mifépristone sous surveillance médicale directe dans la mesure où elle a peu d'effets secondaires voire aucun pour la plupart des femmes. Les données sur l'utilisation de la mifépristone à domicile sont insuffisantes. Une étude descriptive de l'utilisation aussi bien de la mifépristone que du misoprostol à domicile par des femmes qui ont obtenu les pilules à partir du site web de Women on the Web et se les sont autoadministrées, a rapporté un taux de réussite similaire à ceux rapportés pour les autres soins ambulatoires (93,2%).⁶³

En outre, des chercheurs étudient la façon dont la visite de suivi peut être supprimée ou prise en charge de manières autres que par le biais d'une consultation à une clinique. Les alternatives potentielles comprennent une auto-évaluation des patientes et un test de grossesse peu sensible.⁶⁴ À ce jour toutefois, un test de grossesse efficace n'est pas offert sur le marché et des recherches complémentaires sont nécessaires en vue d'identifier des outils de diagnostic adéquats pour les femmes.⁶⁵

Ce qui suit constitue des scénarios potentiels au cours desquels le nombre de visites augmenterait:

- Une femme se présente à une clinique avec une grossesse non désirée et après avoir reçu des informations relatives à l'avortement chirurgical et l'avortement médicamenteux, elle demande du temps supplémentaire avant de choisir une méthode.

Figure 4.1 Série de visites cliniques normale pour l'avortement médicamenteux



- Une femme retourne à la clinique pour sa visite de suivi de deux semaines et apprend que son avortement n'a pas abouti bien que sa grossesse ne soit pas évolutive. La décision est prise soit d'administrer des doses supplémentaires de misoprostol soit d'attendre simplement pour voir si le processus d'avortement s'achève sans intervention supplémentaire. Une visite de suivi supplémentaire serait recommandée dans les deux cas.

C. PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES ET DES COMPLICATIONS

La plupart des effets secondaires liés à l'avortement médicamenteux sont bien connus et faciles à prendre en charge. À la clinique, la personne s'occupant de la femme (telle que le responsable du counseling, l'infirmière, la sage-femme ou une personne de confiance qualifiée) devrait être en mesure de décrire les effets secondaires éventuels et leur prise en charge et de répondre aux préoccupations des femmes. Dans de rares cas, la présence d'un médecin pourrait être nécessaire en vue de prendre en charge les effets secondaires.

La douleur (liée aux crampes utérines) et les saignements vaginaux constituent les deux effets secondaires courants les plus prévisibles. Ces symptômes sont escomptés dans la mesure où ils font partie du processus d'avortement et ne constituent pas en fait des « effets secondaires. » Soit des comprimés analgésiques, soit une ordonnance d'analgésiques sont fournis aux femmes avant leur départ de la clinique. Elles devraient également être enjointes de solliciter des soins supplémentaires (soit à la clinique, soit dans un établissement d'urgence) au cas elles feraient l'expérience de saignements excessifs (voir définition ci-dessous) ou auraient une fièvre persistante. Veuillez vous reporter au Tableau 4.1 pour une description des effets secondaires courants, des complications et des suggestions relatives à la prise en charge de ces problèmes.

Tableau 4.1 Traitement et prise en charge des effets secondaires et des complications

	Description	Prise en charge
Douleur	<p>Les informations faisant état de la douleur et du besoin ressenti d'analgésiques varient considérablement d'une culture à une autre, d'une clinique à une autre et d'une personne à une autre. Par exemple, dans les endroits où les interruptions de grossesse chirurgicale sont pratiquées sans anesthésie, l'avortement médicamenteux est souvent considéré comme étant presque indolore. Toutefois, la plupart des femmes rapportent au moins une certaine douleur et près de la moitié des femmes ressentent le besoin de prendre des analgésiques. La douleur indique rarement la nécessité d'une intervention chirurgicale et tend à s'estomper rapidement une fois que l'expulsion survient.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bouillotte ou coussin chauffant • Position assise ou allongée confortable • Soutien des amis/de la famille • Musique apaisante, télévision, thé (lorsque c'est disponible) • Paracétamol/acétaminophène • Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène • Opioïdes faibles tels que la codéine (et un des analgésiques suscités)
Saignements	<p>Toutes les femmes dont l'avortement médicamenteux réussit, feront l'expérience de saignements vaginaux. Les saignements sont susceptibles d'être plus abondants et prolongés que les menstruations normales mais en règle générale, ils n'affectent pas négativement les taux d'hémoglobine. Le volume total de pertes sanguines est lié à l'âge gestationnel.⁶⁶ Les saignements sont souvent plus abondants trois à six heures suivant l'administration de la prostaglandine et durent habituellement une semaine ; ils peuvent toutefois durer aussi longtemps qu'un mois pour certaines femmes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Établir durant le counseling pré-avortement des attentes raisonnables sur les saignements • Donner des instructions claires sur la façon de décider si les saignements sont excessifs et fournir la liste des établissements où il faut aller pour des soins supplémentaires
Saignement abondants ou prolongés	<p>Des saignements excessifs ou prolongés causant un changement cliniquement significatif de la concentration de l'hémoglobine ne sont pas habituels.^{49,67,68} Près de 1 % des femmes auront besoin d'une évacuation utérine pour le contrôle hémostatique. Le besoin de transfusion est même plus rare (0,1 % à 0,2 %). La littérature médicale ne fait pas état d'hystérectomie d'hémostase après l'avortement médicamenteux.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • S'il existe des signes de compromis hémodynamique, une solution intraveineuse devrait être administrée • Si les saignements sont particulièrement abondants ou prolongés, une intervention chirurgicale pourrait être nécessaire

Tableau 4.1 (suite)

	Description	Prise en charge
Saignement abondants ou prolongés	Alors qu'il est important d'expliquer à la femme que la plupart des avortements médicamenteux ont lieu sans incident, il est également important d'encourager la femme à appeler son prestataire en cas de saignements excessivement abondants. Le décompte des serviettes hygiéniques (ou l'équivalent local) permettra de mesurer concrètement le volume des saignements. Aux États-Unis par exemple, les femmes sont enjointes d'appeler un prestataire si elles imprègnent deux serviettes hygiéniques de taille super par heure pendant deux heures consécutives.	<ul style="list-style-type: none"> • La transfusion devrait être uniquement pratiquée si elle est à l'évidence médicalement nécessaire
Fièvre/frissons	Le misoprostol peut parfois causer des élévations de température. Ces élévations de température ne durent pas habituellement plus de deux heures environ. Bien que les infections utérines/pelviennes soient rares lorsqu'il s'agit de l'avortement médicamenteux, une fièvre persistante pendant plusieurs jours ou qui commence après l'administration de la prostaglandine pourrait indiquer une infection.	<ul style="list-style-type: none"> • Fournir des antipyrétiques et rassurer la femme • Si la fièvre persiste pendant plus de quatre heures ou survient plus d'un jour après l'administration du misoprostol, la femme devrait être enjointe de contacter la clinique
Nausée et vomissements	La nausée a été constatée chez près de la moitié des femmes subissant un avortement médicamenteux et moins d'un tiers d'entre elles peuvent faire l'expérience de vomissements. Ces symptômes sont habituellement liés à la grossesse et à l'administration d'abortifs médicaux. Ils peuvent apparaître ou s'intensifier après l'administration de la mifépristone et régressent habituellement quelques heures après la prise du misoprostol.	<ul style="list-style-type: none"> • Rassurer les femmes que la nausée et les vomissements sont fréquemment liés à la grossesse et constituent également un effet secondaire éventuel du médicament • Fournir aux femmes des médicaments antinauséux ou antiémétiques pour les symptômes sévères en cas de disponibilité des médicaments
Diarrhée	La diarrhée transitoire survient chez moins d'un quart de l'ensemble des femmes après l'administration du misoprostol. Un traitement est rarement nécessaire dans la mesure où la diarrhée est presque toujours éphémère.	<ul style="list-style-type: none"> • Rassurer la femme que la diarrhée est parfois liée à la prise du misoprostol et qu'elle disparaît rapidement

Tableau 4.1 Traitement et prise en charge des effets secondaires et des complications (suite)

Céphalée et lipothymie ou vertiges	<p>Ces symptômes ont été constatés chez moins d'un quart de l'ensemble des femmes. D'habitude, ils sont spontanément résolutifs et sont mieux pris en charge de façon symptomatique.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rassurer les femmes et leur fournir des analgésiques au besoin
Infection	<p>Une infection grave suite à l'avortement médicamenteux (définie comme étant une infection nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse et une hospitalisation) est rare.¹⁹ Aux États-Unis où il existe un système performant de déclaration des effets indésirables suivant l'avortement médicamenteux précoce, la fréquence des infections rapportées est d'environ 2 pour 1 000 utilisations.²⁰ L'infection fatale liée à <i>C. sordellii</i> et <i>C. perfringens</i> a été rapportée quoique ce phénomène soit toutefois extrêmement rare puisqu'il survient 0,5 fois sur 100 000.^{21,22} Dans leur grande majorité, les infections rapportées suivant l'avortement médicamenteux ne sont pas sévères et sont traitées avec une seule cure d'antibiotiques oraux en soins ambulatoires.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La femme devrait faire l'objet d'une évaluation si une infection est soupçonnée (voir Fièvre) • S'il existe des signes d'endométrite et au cas où l'avortement ne serait pas complet, un avortement chirurgical devrait être pratiqué et des antibiotiques devraient être fournis • Toute infection sévère pourrait nécessiter une hospitalisation et l'administration d'antibiotiques parentéraux • L'administration d'antibiotiques (soit prophylactiquement soit systématiquement au cas par cas) est utilisée dans certains milieux, y compris le Royaume Uni et la Suède et dans des cliniques de Planned Parenthood Federation of America. Toutefois, l'utilisation systématique d'antibiotiques peut ne pas être faisable dans tous les milieux et pour toutes les femmes et n'est pas dénué de ses propres risques d'effets secondaires et d'événements indésirables graves tels que les réactions allergiques graves et fatales. Ni le Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques, ni l'OMS ne recommandent l'utilisation systématique d'antibiotiques pour les procédures d'avortement médicamenteux.

D. SUIVI

Les outils suivants peuvent être utilisés en vue d'évaluer si l'avortement a été réussi ou non.³⁶

- **Examen physique:** Description des symptômes de l'avortement par la femme (se reporter au Chapitre IV, Section C pour les informations relatives aux caractéristiques de la douleur /des saignements) ainsi qu'un examen physique démontrant le retour de l'utérus à sa taille d'avant la grossesse.
- **Échographie:** Un examen échographique peut constituer un outil efficace pour l'évaluation de la réussite si le prestataire a des compétences de la technique. Il est important d'établir la différence entre les coagulum/débris sanguins, un avortement incomplet réel et une grossesse évolutive.⁶⁹ Chez une femme cliniquement en bonne santé, l'évacuation de l'utérus n'est pas indiquée même si l'examen échographique révèle la présence de débris. Comme avec l'avortement spontané, la prise en charge non interventionniste est souvent adéquate pour toutes les grossesses, exception faite de celles évolutives.

Sac gestationnel persistant

Même après un décès fœtal, un sac gestationnel non viable peut demeurer présent dans l'utérus. Si la femme ne présente pas de symptômes d'infection, de saignements préoccupants et souhaite attendre l'expulsion, elle peut le faire. Des doses supplémentaires de misoprostol peuvent provoquer une activité utérine en vue d'expulser les tissus de grossesse.⁷⁰

Prise en charge:

- Envisager l'administration de doses supplémentaires de misoprostol
- Rassurer la femme : En l'absence de signes de danger clinique (p. ex. fièvre, saignements abondants), l'attente de l'expulsion ou la prise d'une autre cure de misoprostol ne présente pas de risques.
- Des recherches sur une dose optimale de misoprostol pour cette indication font l'objet d'une étude.⁷⁰

Baisse de la bêta-hCG sérique après l'avortement médicamenteux

La concentration sérique de la bêta-hCG (gonadotrophine chorionique humaine) s'accroît exponentiellement durant les six premières semaines de la grossesse avec des temps de doublement rapportés d'environ 1,3 à 2 jours.³⁶ Bien que les taux sériques moyens soient caractérisés par une forte corrélation avec l'âge gestationnel au stade précoce de la grossesse, un large éventail de valeurs est compatible avec l'évolution normale de la grossesse à un âge gestationnel précoce. Seules les lectures hors d'un large éventail indiquent un problème, comme le font les lectures en série qui ne changent pas de façon adéquate.

Une lecture unique du taux d'hCG ne peut pas être utilisée pour estimer avec exactitude la date d'une grossesse. Une comparaison des échantillons sériques séquentiels est nécessaire afin d'établir un changement d'hCG. Une baisse des taux sériques d'hCG peut indiquer que la grossesse s'est interrompue. L'accroissement des taux d'hCG peut indiquer une grossesse évolutive. Il est probable que la grossesse soit interrompue si les taux de hCG ont baissé de 50 % en 24 heures.^{71,72} Chez les femmes qui présentent un avortement médicamenteux complet, la concentration sérique de hCG devrait être inférieure à 1 000 UI/L deux semaines suivant l'administration de la mifépristone.⁷³ Le temps mis pour atteindre des taux très faibles (en-dessous de 50 UI/L) est directement lié au niveau initial d'hCG.⁷⁴

Points récapitulatifs:

- Nombre de schémas posologiques associant mifépristone et misoprostol conviennent adéquatement pour l'interruption de grossesse au stade précoce du premier trimestre.
- La grande majorité des femmes effectuent deux visites cliniques au cours de leurs procédures d'avortement médicamenteux. Toutefois, le nombre de visites qu'une femme fait auprès de son prestataire peut varier d'une consultation (une pour l'évaluation médicale, le counseling et l'administration de la mifépristone) à quatre ou plus, selon les circonstances individuelles et le protocole adopté.
- Les femmes s'attendent aux effets primaires (c.-à-d. la douleur et les saignements) et aux effets secondaires et les tolèrent bien.
- Il est important de confirmer que chaque avortement médicamenteux est complet. Cependant, une visite clinique peut ne pas être nécessaire pour confirmer si la procédure est terminée.

V. COUNSELING ET MISE A DISPOSITION D'INFORMATIONS

Thèmes du chapitre

- Choix d'une méthode
- Triage en vue d'établir l'éligibilité
- Préparation des femmes à ce à quoi elles devraient s'attendre
- Contraception après l'avortement

L'information constitue un volet essentiel de l'avortement médicamenteux.^{75,76} Le counseling fournit l'opportunité d'informer les femmes sur ce à quoi elles devraient s'attendre et d'assurer que les femmes connaissent les signaux d'avertissement eu égard au besoin d'aide supplémentaire. L'expérience clinique a prouvé que le counseling pour l'avortement médicamenteux peut être étroitement lié à l'efficacité et à l'acceptabilité de la méthode. Si les femmes sont adéquatement informées de ce à quoi elles devraient s'attendre après la prise des médicaments, elles sont mieux préparées pour la procédure et moins susceptibles de solliciter une procédure chirurgicale médicalement non nécessaire en vue d'achever le processus. En outre, les femmes qui se fient plus à la méthode et l'apprécient, peuvent la trouver plus satisfaisante.

Si les prestataires et les femmes connaissent moins bien les méthodes d'avortement médicamenteux, le counseling pourrait durer plus longtemps qu'avant les avortements chirurgicaux. Au fur et à mesure que les prestataires acquièrent plus d'expérience, le temps nécessaire pour le counseling tend à diminuer. Veuillez vous reporter à l'Annexe B pour une liste récapitulative détaillée du counseling.

A. CHOIX D'UNE MÉTHODE

En cas de disponibilité des méthodes d'avortement médicamenteux aussi bien que chirurgical, une brève description de ces options devrait être donnée aux femmes. Une description simplifiée de l'avortement médicamenteux se trouve ci-après:

L'avortement médicamenteux est une méthode d'avortement qui interrompt la grossesse à l'aide de pilules. Pour utiliser cette méthode, les femmes prennent le premier type de pilule appelée mifépristone en vue de commencer le processus d'avortement. Plus tard, elles prennent une deuxième série de pilules appelées

misoprostol pour achever le traitement à domicile ou à la clinique. Suite à la prise de la deuxième série de pilules, les femmes peuvent faire l'expérience de crampes, de saignements, de nausée, de vomissements et de diarrhée. En règle générale, la plupart de ces effets secondaires disparaissent après quelques heures mais les saignements identiques à des règles abondantes peuvent se poursuivre pendant une semaine ou plus. Des études ont trouvé ce schéma posologique efficace environ 95 % du temps et très acceptables pour la plupart des femmes.

Il est important de fournir des informations exhaustives, exactes et neutres en vue de permettre à chaque femme de choisir la méthode qui soit la plus appropriée pour elle. Les femmes ne devraient pas être contraintes de choisir soit un avortement médicamenteux soit un avortement chirurgical. Les prestataires devraient prendre le temps d'informer la femme qu'il se peut qu'elle doive subir une intervention chirurgicale en vue d'achever la procédure au cas où l'avortement médicamenteux échouerait. Les questions telles que les croyances personnelles, les préférences relatives à la protection des renseignements personnels et le contexte social devraient être prises en considération.

B. TRIAGE EN VUE D'ÉTABLIR L'ÉLIGIBILITÉ

Chaque femme devrait faire l'objet d'un triage en vue d'évaluer son éligibilité pour l'avortement médicamenteux. Il est important du point de vue médical d'établir si la méthode est adéquate ou non pour la femme, y compris qu'une grossesse n'est pas à plus de 9 semaines d'aménorrhée et si la femme présente des contre-indications connues quelconques. De plus, il est utile pour le prestataire de discuter des diverses options disponibles pour chaque femme afin que la femme puisse déterminer si l'interruption de grossesse médicamenteuse convient à ses besoins et à ses attentes. Par exemple, chaque utilisatrice devrait être satisfaite du délai d'attente jusqu'à l'achèvement du processus. La liste qui suit met en relief les sujets qui devraient être inclus dans le triage standard pour l'avortement médicamenteux.

- Les antécédents médicaux (voir Chapitre III, Section A)
- Les caractéristiques individuelles et les préférences personnelles
- Les circonstances sociales : soutien de la famille/du compagnon, responsabilités professionnelles et domestiques
- Accès aux établissements de secours adéquats
- Capacité de retourner à la clinique pour une visite de suivi autant que de besoin et le cas échéant

C. PRÉPARATION DE LA FEMME À CE À QUOI ELLE DEVRAIT S'ATTENDRE

Le counseling permet au prestataire d'aider les femmes à établir des attentes raisonnables sur l'avortement. Les questions qui suivent devraient faire l'objet d'une discussion en vue de faciliter le processus:

- **Mifépristone et misoprostol:** Expliquer ce qu'ils sont, leurs propriétés et comment ils devraient être pris.
- **Administration du misoprostol:** Expliquer la façon dont les femmes devraient prendre les comprimés de misoprostol. Par exemple, pour l'administration buccale (et sublinguale), il est conseillé aux femmes de placer les comprimés de misoprostol dans la cavité de la joue pour la voie buccale (ou sous la langue pour la voie sublinguale) pendant 20 à 30 minutes et d'avaler ensuite tous les fragments de la pilule.
- **Taux de réussite:** Expliquer qu'une intervention chirurgicale sera nécessaire pour 2 à 8 % des femmes. La femme devrait être préparée à achever le processus d'avortement par une procédure chirurgicale en cas d'échec de la méthode médicamenteuse.
- **Compréhension de la méthode:** Il est nécessaire de couper court aux rumeurs ou mettre fin aux idées fausses relatives à la méthode et toutes les questions ou préoccupations de la femme devraient faire l'objet d'un examen approfondi.
- **Attentes relatives aux effets primaires et secondaires:** Discuter de l'intensité de la douleur, du volume des saignements et de l'importance des effets secondaires qui sont fréquemment ressentis.
- **Produits de conception:** Les femmes devraient être informées qu'il est possible quoique pas probable qu'elles voient les produits de conception. Certaines cliniques jugent utile de montrer aux femmes les photos des produits de conception expulsés à divers âges gestationnels afin de leur permettre d'avoir une idée réaliste de ce qu'elles pourraient voir.
- **Complications éventuelles:** Une description détaillée des complications éventuelles ainsi que la manière dont elles peuvent être prises en charge devraient être fournies aux femmes (voir Chapitre IV, Section C). En outre, si c'est faisable dans le contexte local, il se peut que les prestataires veuillent donner aux femmes un numéro de téléphone à appeler au cas où elles auraient des questions ou préoccupations.
- **Soins de suivi:** Bien que la femme puisse croire que son avortement est complet (c.-à-d. si elle croit qu'elle a vu l'expulsion ou si les saignements ont cessé), la meilleure recommandation clinique généralement admise est que la femme devrait retourner

à la clinique pour sa visite de suivi en vue de confirmer que son avortement est complet. Les futurs protocoles peuvent établir des mécanismes par lesquels une femme peut évaluer toute seule le statut de son avortement sans devoir se rendre à une visite clinique supplémentaire à cet effet.⁶⁴ Les tests de grossesse de faible sensibilité et les questionnaires autoadministrés peuvent permettre aux femmes et aux prestataires d'évaluer si des soins supplémentaires sont nécessaires après l'avortement médicamenteux.

- **Coût:** Dans les endroits où les services d'avortement doivent être couverts par la femme, les coûts de chaque méthode d'avortement devront faire l'objet d'une discussion.
- **Consentement éclairé:** Les femmes pourraient devoir signer un formulaire de consentement éclairé selon les réglementations et pratiques locales. Le consentement éclairé devrait comprendre une explication du processus, une déclaration indiquant que les risques, avantages, complications et effets secondaires éventuels ont été expliqués de façon approfondie et que la femme a eu l'opportunité de poser des questions et a reçu des réponses satisfaisantes. Le formulaire de consentement devrait également indiquer que la femme a reçu des informations approfondies relatives aux procédures liées aux soins d'urgence, selon le besoin. Un spécimen du formulaire de consentement éclairé figure à l'Annexe C.

Meilleures et pires caractéristiques de l'avortement médicamenteux telles qu'indiquées par des femmes participant aux études cliniques^{13,23-29}

Meilleures caractéristiques

- Pas de chirurgie et/ou d'injections et/ou d'anesthésie
- Non-effractif
- Naturel, similaire aux règles ou à la fausse couche
- Moins de douleur, crampes
- Plus facile sur le plan émotif, moins effrayant ou traumatique
- Plus facile, plus simple, plus rapide

Pires caractéristiques

- Douleur, crampes (redoutées ou réelles)
- Attente, incertitude, crainte de l'inconnu
- Nausée, vomissements, diarrhée (redoutés ou ressentis)
- Volume des saignements
- Crainte de l'échec, échec avéré
- Dure trop longtemps

D. CONTRACEPTION APRÈS L'AVORTEMENT

La contraception devrait faire l'objet d'une discussion avec chaque femme. Il devrait être rappelé à toutes les femmes que la fertilité revient rapidement après l'avortement au stade précoce du premier trimestre. Pour cette raison, il est crucial que les femmes comprennent le risque ultérieur de grossesse. Les informations relatives à la contraception devraient être fournies lors de la première visite clinique. Les femmes ayant choisi l'avortement médicamenteux peuvent commencer la prise de contraceptifs oraux, injectables et contraceptifs-retards le jour de l'administration du misoprostol. Les préservatifs, gelées et mousses contraceptives, la cape cervicale et le diaphragme devraient être utilisés lors des premiers rapports sexuels. Pour les femmes sollicitant des dispositifs intra-utérins, il est mieux d'attendre jusqu'à ce que leur avortement s'achève avant de procéder à l'insertion. Une méthode contraceptive adéquate dépendra de la disponibilité locale et des besoins et préférences de chaque femme.

Points récapitulatifs:

- Il est crucial de mettre à la disposition des femmes des informations exhaustives en vue d'assurer la réussite, l'innocuité et l'acceptabilité de la méthode.
- La plupart des méthodes contraceptives peuvent être utilisées immédiatement après l'avortement médicamenteux.

VI. INTRODUCTION DE LA MIFEPRISTONE DANS DE NOUVEAUX MILIEUX

Thèmes du chapitre

- Formation du personnel
- Volets de la prestation de services
- Diffusion de l'information
- Mythes liés à l'avortement médicamenteux
- Lutte contre la réprobation sociale envers l'avortement

Les conditions de base de la prestation des services d'avortement médicamenteux comprennent le personnel qualifié et les médicaments requis (mifépristone et misoprostol). Le personnel devrait comprendre des responsables du counseling et des prestataires compétents qui sont capables d'établir l'éligibilité, de confirmer la réussite, de diriger les femmes vers des établissements de soins d'urgence complémentaires et/ou de les leur fournir.

A. FORMATION DU PERSONNEL

Le personnel des établissements qui pratiquent l'avortement médicamenteux devrait être qualifié dans les domaines qui suivent:

- **Protocoles pour l'avortement médicamenteux:** Le personnel devrait bien connaître la mifépristone et le misoprostol et le protocole en usage à la clinique.
- **Counseling:** Le personnel devrait recevoir une formation approfondie sur le counseling pour l'avortement médicamenteux (voir Chapitre V).
- **Estimation de l'âge gestationnel:** Le personnel devrait être capable d'estimer la durée gestationnelle par le biais de l'analyse des antécédents pertinents, des symptômes et d'un examen physique (se reporter au Chapitre III, Section B). Étant donné que l'efficacité de l'avortement médicamenteux ne décroît pas significativement avec chaque jour de durée gestationnelle croissante, il peut ne pas être nécessaire d'estimer l'âge gestationnel avec exactitude. Les essais de laboratoire effectués en vue de détecter les niveaux hormonaux ainsi que l'échographie peuvent permettre de déterminer l'âge gestationnel mais ne sont pas des conditions requises pour la prestation de services.

- **Identification d'anomalies rares de la grossesse:** Le personnel devrait bien connaître les signes avant-coureurs des anomalies rares de la grossesse tels que la grossesse extra-utérine et avec môle hydatiforme. Les prestataires ont une opportunité de diagnostiquer les affections rares à un stade précoce dans la mesure où les femmes qui se présentent pour un avortement médicamenteux sollicitent habituellement des soins au début de leur grossesse. La mifépristone et le misoprostol n'ont aucun effet sur les grossesses extra-utérines et molaires.
- **Détermination de la réussite:** Le statut de l'avortement peut être évalué lors du suivi à l'aide des antécédents et de l'examen clinique (voir Chapitre IV, Section D). Par exemple, si le clinicien est en mesure de déceler une augmentation de la taille utérine compatible avec des semaines supplémentaires de croissance fœtale ou si la femme a des problèmes de saignements prolongés, une intervention supplémentaire est probablement nécessaire.
- **Clarification des valeurs:** La discussion des valeurs avec le personnel peut être utile, notamment dans les cas où certains membres du personnel seraient ambivalents sur la prestation des services d'avortement.

L'expérience a montré que l'utilisation d'études de cas durant la formation est assez utile, notamment lorsqu'il est question de discuter de la prise en charge des effets secondaires et du diagnostic du statut de l'avortement. De plus, les jeux de rôles et les activités de groupe se sont avérés être des moyens extrêmement efficaces de dispenser la formation sur l'éligibilité et le counseling. Plusieurs organismes internationaux ont mis au point

Un cours de formation de base devrait inclure les volets suivants:

- Mifépristone et misoprostol : Pharmacologie et mécanisme d'action
- Éligibilité et contre-indications
- Protocoles pour l'avortement médicamenteux
- Diagnostic de l'avortement complet, de l'avortement incomplet et de la grossesse évolutive
- Prise en charge des effets secondaires et des événements indésirables
- Échographie : Avantages et inconvénients dans divers milieux
- Counseling

un syllabus de formation pour l'avortement médicamenteux (se reporter à l'Annexe E Ressources supplémentaires).

B. VOILETS DE LA PRESTATION DE SERVICES

Les prestataires qui offrent présentement des services de planification familiale, de soins prénatals ou d'autres services de santé génésique peuvent ajouter l'avortement médicamenteux à leurs services actuels. Les prestataires de l'avortement chirurgical peuvent en particulier facilement offrir des services d'avortement médicamenteux une fois qu'ils ont reçu une formation appropriée. Des études ont également montré que l'introduction de l'avortement médicamenteux est faisable dans les milieux qui n'offraient pas de services d'avortement auparavant. Les prestataires peuvent offrir la méthode sans risques et ce, avec efficacité en utilisant les mécanismes d'orientation existants pour la prise en charge de l'avortement spontané et sans entamer une reconfiguration radicale des services.^{26,77}

Médicaments

- **Mifépristone et misoprostol:** Les deux médicaments peuvent être administrés soit à domicile soit à la clinique. Quel que soit l'endroit où les médicaments sont administrés, les femmes devraient faire l'objet d'un counseling prudent sur la façon dont elles doivent prendre chaque médicament et le moment où elles doivent le faire, ainsi que sur les complications potentielles, les effets indésirables prévisibles et la prise en charge de ces phénomènes.

Établissements de soins d'urgence/services d'aiguillage

- **Interruption chirurgicale:** Étant donné que la méthode n'est pas à 100 % efficace, les prestataires de l'avortement médicamenteux devraient être capables de pratiquer l'interruption chirurgicale ou au besoin, de diriger les femmes pour ce faire.
- **Soins d'urgence:** Les femmes doivent savoir où aller pour les soins d'urgence. La plupart des soins complémentaires sont similaires à ceux dont les femmes ont besoin suivant un avortement spontané et plusieurs collectivités disposent d'un établissement sanitaire déjà en place en vue de fournir ces soins.

Volets supplémentaires de la prestation de services

- **Lieu d'attente:** Si le misoprostol est pris à la clinique, il est utile de disposer d'un espace où les femmes peuvent attendre après la prise du médicament. Un nombre suffisant de toilettes devrait être à proximité immédiate. Les lits sont rarement

nécessaires mais des chaises confortables peuvent être utiles. L'idéal serait que les cliniques puissent fournir un espace pour permettre à la personne accompagnante de rester avec la femme durant le processus d'avortement.

- **Échographie:** Tel qu'il a été expliqué ci-dessus, l'échographie peut être utile en vue de déterminer l'âge gestationnel, d'identifier les complications liées à la grossesse et de confirmer que l'avortement est complet lorsque des prestataires compétents en imagerie et en son interprétation sont disponibles.
- **Analgésiques et médicaments antinauséux:** Ces produits peuvent être donnés à l'avance aux femmes selon le besoin en vue d'aider à atténuer les effets secondaires (voir Chapitre IV, Section C).
- **Immunoglobuline anti-D:** Alors que la plupart des directives recommandent l'usage de l'immunoglobuline anti-D pour les femmes de Rhésus négatif qui ont une grossesse de plus de sept semaines, son usage avant sept semaines de grossesse fait l'objet d'un débat. Il est possible qu'il n'existe à ce stade très précoce de la grossesse, peu ou pas d'opportunité d'échange de sang entre la femme et le fœtus.⁷⁸ Des recherches supplémentaires sont nécessaires en vue d'établir avec exactitude lorsque de telles précautions sont nécessaires. Si la norme locale en matière de soins indique l'immunoglobuline anti-D pour les femmes de Rhésus négatif subissant un avortement chirurgical ou spontané, ces soins devraient également être fournis aux femmes subissant un avortement médicamenteux jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

C. DIFFUSION DE L'INFORMATION

Comme avec toutes les nouvelles technologies, la diffusion de l'information est cruciale pour développer le soutien à l'échelle locale et nationale. Les interventions menées à l'échelle internationale indiquent que les stratégies suivantes de diffusion de l'information ont été fructueuses:

- Promotion de la méthode comme une composante des services intégraux de santé génésique.
- Sensibilisation et compréhension accrues que les femmes ont de l'avortement médicamenteux par le biais des médias et des organisations féminines ou groupes de défense des droits des femmes.
- Communication de l'information parmi les prestataires par le truchement des revues médicales.

- Introduction de l'avortement médicamenteux lors des réunions professionnelles à l'échelle locale, nationale et régionale, notamment là où la technologie est relativement inconnue et/ou sous-utilisée.
- Formation des travailleurs de la santé à tous les niveaux, y compris les médecins, les prestataires de niveau intermédiaire, le personnel d'accueil, les responsables du counseling et les préposés au téléphone.
- Crear redes de proveedoras a través de las cuales se puedan intercambiar las experiencias.

D. MYTHES LIÉS À L'AVORTEMENT MÉDICAMENTEUX

Il est important de répondre aux mythes courants concernant la méthode. Certains mythes courants liés à l'avortement médicamenteux et des données probantes se présentent comme suit.

Mythe #1: L'échographie est nécessaire pour tous les services d'avortement médicamenteux.

Nombre de prestataires redoutent d'offrir l'avortement médicamenteux, notamment dans les milieux ruraux où l'échographie pourrait ne pas être disponible. Alors que l'échographie constitue un outil précieux à la fois pour estimer l'âge gestationnel et pour identifier les grossesses extra-utérines, elle n'est pas irremplaçable. Il est utile d'identifier un endroit où les femmes peuvent être dirigées pour un examen échographique, en cas de besoin.

Mythe #2: L'avortement médicamenteux est dangereux parce qu'il ne résout pas les grossesses extra-utérines.

L'avortement médicamenteux est contre-indiqué pour les femmes qui présentent une grossesse extra-utérine dans la mesure où la mifépristone ne peut pas interrompre une grossesse extra-utérine. Les prestataires de l'avortement médicamenteux doivent être qualifiés pour diagnostiquer une grossesse extra-utérine. Une prise de contact à un stade précoce entre les femmes enceintes sollicitant un avortement médicamenteux et les prestataires de santé, crée une opportunité de diagnostiquer l'état de santé plus tôt qu'il n'aurait été possible de le faire si la femme avait choisi de poursuivre sa grossesse.

Mythe #3: Seuls les médecins peuvent pratiquer l'avortement médicamenteux.

Étant donné la nature de l'avortement médicamenteux – les femmes prennent simplement deux séries de pilules par voie orale – des prestataires qualifiés non-

médecins peuvent être des prestataires efficaces de l'avortement médicamenteux. La prestation de l'avortement médicamenteux par des prestataires non-médecins pourrait également accroître le nombre de prestataires et tirer parti des compétences du personnel tel que les infirmiers maïeuticiens. Les cliniciens de niveau intermédiaire jouent un rôle crucial dans la prestation des soins relatifs à la grossesse dans nombre d'endroits, notamment dans les milieux ruraux ou isolés où les médecins sont rares. Selon les indications disponibles, divers prestataires de santé, y compris les sages-femmes et les infirmières spécialisées en soins liés à la grossesse soit pratiquent efficacement la prestation des services d'avortement médicamenteux soit sont dotés des compétences requises pour offrir l'avortement médicamenteux avec une formation complémentaire.⁷⁹

Mythe #4: L'avortement médicamenteux n'est pas approprié pour les femmes dans les zones rurales.

Si un établissement sanitaire offrant l'avortement médicamenteux n'est pas en mesure de fournir des soins complémentaires tels que l'aspiration chirurgicale, l'établissement devrait être sis à une proximité raisonnable d'un centre qui peut fournir ces soins. Par exemple, les hôpitaux ruraux et les établissements de soins de santé primaires peuvent servir de points de convergence et fournir des services complémentaires aux établissements de soins de santé primaires à proximité géographique. Ce système d'aiguillage « en étoile » est fréquemment utilisé à travers une grande partie du monde pour les autres types de prestation de soins de santé.

E. LUTTE CONTRE LA RÉPROBATION SOCIALE ENVERS L'AVORTEMENT

Alors que nombre de pays, en particulier en Afrique subsaharienne et en Amérique Latine, ont des lois strictes en matière d'avortement, il existe presque toujours des circonstances limitées où l'avortement est autorisé. L'idéal serait que les femmes puissent être en mesure de choisir l'avortement soit chirurgical soit médicamenteux si l'avortement est légalement autorisé.

Des suggestions relatives à la promotion de la méthode dans les endroits où l'avortement est fortement désigné à l'opprobre et restreint, se présentent comme suit.

- Souligner que l'avortement ne présente pas de danger pour les femmes.
- Présenter l'idée selon laquelle l'avortement est similaire à la fausse couche.
- La mise en place de services d'avortement médicamenteux a été couronnée de succès dans certains pays qui ont commencé par utiliser le misoprostol pour le traitement de l'avortement incomplet et de l'avortement spontané.

Points récapitulatifs:

- Il est simple et facile de dispenser une formation à l'intention des prestataires en vue d'offrir l'avortement médicamenteux dans presque n'importe quel endroit.
- L'avortement médicamenteux peut être offert sans risques par plusieurs types de prestataires une fois qu'ils ont reçu une formation.
- Il est crucial de diffuser l'information aux femmes et aux prestataires de soins de santé à tous les niveaux.
- Plusieurs obstacles mentionnés eu égard au développement de services d'avortement médicamenteux représentent des mythes.

VII. LA MIFEPRISTONE ET LE MISOPROSTOL POUR LE DECLENCHEMENT DE L'AVORTEMENT AU STATE AVANCE DU PREMIER TRIMESTRE

Au Royaume Uni, l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol pour l'avortement médicamenteux constitue une norme en matière de soins tout au cours du premier trimestre de la grossesse et a été recommandée par le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) – «Collège royal des obstétriciens et gynécologues.»⁸⁰ Les recherches ont corroboré des taux de réussite après neuf semaines d'aménorrhée comparables à ceux de grossesses à un stade plus précoce, avec quelques modifications apportées à la procédure. Toutefois, il n'existe pas d'études comparant directement les résultats de procédures menées à un stade plus précoce par rapport à un stade plus avancé. Par conséquent, l'information qui suit repose sur la comparaison des observations faites à travers plusieurs études.

A. SIMILARITÉS AVEC L'AVORTEMENT MÉDICAMENTEUX PRÉCOCE:

1. **La méthode est efficace dans 90 % des cas.** Les résultats publiés avec l'utilisation de cette méthode au-delà de 9 semaines d'aménorrhée (près de 3 000 cas) démontrent une efficacité cumulative de plus de 93 %.^{81,82,83,84,85,86,87} La plus grande série de cas publiée par Hamoda, et coll., a établi une efficacité décrie insignifiante dans leur série, avec un âge gestationnel croissant : de 97,3 % de réussite parmi les femmes présentant 10 semaines d'aménorrhée à 92,0 % parmi les femmes ayant 13 semaines d'aménorrhée⁸⁷
2. **Le délai d'expulsion est analogue au délai d'expulsion pour l'avortement médicamenteux au stade précoce,** entre 4 et 5 heures en moyenne, par rapport à 3 à 4 heures avec les déclenchements à un stade plus précoce.^{84,87}
3. **En règle générale, les effets secondaires rapportés sont bénins et transitoires.** Comme avec les déclenchements à un stade plus précoce après l'administration du misoprostol, les femmes rapportent souffrir de nausée, de vomissements, de diarrhée, de fièvre, de frissons et de céphalées. La plupart de ces effets secondaires sont passagers et pris en charge au besoin par des médicaments antiémétiques et antidiarrhéiques.
4. **Lorsqu'il leur est donné une option entre l'avortement médicamenteux et l'avortement chirurgical, les femmes sont très satisfaites de la procédure.**^{83,88}

B. DIFFÉRENCES PAR RAPPORT À L'AVORTEMENT MÉDICAMENTEUX AU STADE PRÉCOCE:

1. **La procédure est habituellement pratiquée en clinique.** Les femmes qui se présentent pour un avortement médicamenteux à un stade précoce (jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée) peuvent prendre le misoprostol et avorter par la suite à domicile. Toutes les études et l'utilisation courante de ce traitement au-delà de 9 semaines d'aménorrhée consistent en l'administration du misoprostol soit en clinique soit en soins ambulatoires. Des recherches sont en cours en vue de déterminer si ces procédures ultérieures pourraient être fournies hors du milieu clinique ; seules les procédures en clinique ou en soins ambulatoires sont toutefois recommandées jusqu'à ce que des recherches complémentaires soient menées.
2. **Les femmes prennent habituellement plusieurs doses de misoprostol afin que leur procédure réussisse.** Les schémas posologiques normaux pour l'avortement précoce nécessitent une dose de misoprostol entre 400 et 800 µg en général, prise par une ou plusieurs voies. Pour les femmes subissant un avortement médicamenteux au-delà de 9 semaines d'aménorrhée, des doses en série sont données à des intervalles de 3 à 4 heures jusqu'à ce que la femme ait expulsé le fœtus. Des études indiquent que les femmes prennent en moyenne deux à trois doses. Le schéma posologique recommandé par le RCOG consiste en : 200 mg de mifépristone suivie de 800 µg de misoprostol par voie vaginale 36 à 48 heures plus tard. Après la dose initiale de misoprostol, il est recommandé un maximum de quatre doses supplémentaires de 400 µg par voie orale ou vaginale (selon que la patiente présente des saignements), chaque dose devant être administrée toutes les trois heures.
3. **Le risque de saignements nécessitant une transfusion peut être plus fort parmi les femmes déclenchant l'avortement à l'aide de la mifépristone et du misoprostol au-delà de 9 semaines.** La documentation fait état de 8 transfusions sur environ 3 000 procédures (2,8 pour 1 000 procédures). Ce taux est plus fort qu'avec les déclenchements avant 9 semaines d'aménorrhée, ce qui est d'environ 1 pour 2 000 procédures. Une évolution analogue des complications croissantes liées aux saignements est observée avec les procédures chirurgicales pratiquées à un stade plus avancé.⁸⁹
4. **En règle générale, les femmes ont besoin de plus d'analgésiques qu'avec les déclenchements pratiqués à un stade plus précoce.** Une analyse portant sur plus de 4 000 procédures d'avortement médicamenteux pratiquées entre 5 à 22 semaines d'aménorrhée, a démontré que le besoin d'analgésiques s'est accru de façon significative avec un âge maternel plus faible, une grossesse plus avancée, des intervalles de temps plus longs entre le déclenchement et l'avortement et

avec des doses accrues de misoprostol.⁹⁰ Parallèlement, il existe une variation parmi les cliniques et les prestataires ainsi que parmi les cultures. Malgré tout, la recherche indique que plus de femmes auront besoin d'analgésiques plus forts durant une procédure après 9 semaines d'aménorrhée par rapport aux procédures pratiquées à un stade plus précoce.

Points récapitulatifs:

- L'avortement médicamenteux à base de mifépristone-misoprostol ne présente pas de dangers et est efficace au stade avancé du premier trimestre (10 à 12 semaines d'aménorrhée).
- Les schémas posologiques pour l'avortement médicamenteux à base de mifépristone-misoprostol au stade avancé du premier trimestre utilisent 200 mg de mifépristone suivie de misoprostol 36 à 48 heures plus tard.
- La plupart des schémas posologiques étudiés utilisent plusieurs doses de misoprostol et exigent que les femmes restent à la clinique pour l'administration du misoprostol. Les recherches sur les options en matière de soins ambulatoires sont en cours.

VIII. LA OU LA MIFEPRISTONE N'EST PAS DISPONIBLE

Thèmes du chapitre

- Le méthotrexate et le misoprostol pour l'avortement médicamenteux
- Les avortements à l'aide du misoprostol seul

Schéma posologique	Avantages	Inconvénients
Mifépristone + misoprostol	<ul style="list-style-type: none">• Efficacité > à 95 %• Action rapide	<ul style="list-style-type: none">• La mifépristone peut être coûteuse• Non disponible dans le monde entier
Méthotrexate + misoprostol	<ul style="list-style-type: none">• Efficacité > à 90 %	<ul style="list-style-type: none">• Agit lentement• A le potentiel de causer des malformations fœtales pour les grossesses évolutives
Misoprostol seul	<ul style="list-style-type: none">• Efficace à entre 80 et 90 %• Option la moins coûteuse• Largement disponible	<ul style="list-style-type: none">• Plus d'effets secondaires• Peut être lié aux malformations fœtales pour les grossesses évolutives

A. MÉTHOTREXATE ET MISOPROSTOL

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique, qui interfère avec la réplication de l'ADN. Lorsqu'il est utilisé comme agent abortif, seul ou en association avec une prostaglandine, le méthotrexate peut interrompre avec succès les grossesses intra-utérines et extra-utérines au stade précoce.⁹¹ Pour l'avortement déclenché, l'utilisation d'une prostaglandine complémentaire telle que le misoprostol provoque des contractions utérines, ce qui accélère l'expulsion.^{92,93}

Schémas posologiques

Le méthotrexate et le misoprostol ont été utilisés pour l'avortement médicamenteux jusqu'à 63 jours d'aménorrhée. Le schéma posologique le plus fréquemment utilisé consiste en 50 mg de méthotrexate pris par voie orale, suivi 5 à 7 jours plus tard de 800

µg de misoprostol par voie vaginale. La dose de misoprostol est habituellement répétée après 24 heures si l'avortement ne se produit pas.

Le méthotrexate est présentement disponible à la fois sous forme de solution et de comprimés oraux. La solution peut être soit prise par voie orale soit injectée par voie intramusculaire. Le méthotrexate par voie intramusculaire est administré le plus souvent en une dose corrélée à la surface corporelle de la femme. Des chercheurs ont étudié la possibilité d'administrer le misoprostol 4, 5 ou 6 jours après le méthotrexate et ont conclu l'efficacité de chacun de ces schémas posologiques.^{94,95}

Innocuité

Le méthotrexate est utilisé pour plusieurs indications autres que l'avortement médicamenteux. Le médicament n'est pas connu pour avoir des incidences sur la future fertilité or pour accroître le risque de malformations au cours des grossesses ultérieures.^{96,97,98} Des études pharmacocinétiques indiquent que la dose orale courante de 50 mg ne présente pas de dangers dans la mesure où les taux de sérum sanguin n'atteignent pas des niveaux toxiques soutenus.⁹⁹

Contre-indications du schéma posologique méthotrexate-misoprostol

- Anémie sévère
- Coagulopathie connue
- Maladie évolutive hépatique ou rénale
- Troubles convulsifs non maîtrisés
- Maladie intestinale inflammatoire aiguë

Pour les femmes qui prennent des médicaments contenant de l'acide folique, y compris les vitamines, il pourrait être souhaitable de cesser la prise de ces médicaments durant une semaine suivant l'administration du méthotrexate. Certains cliniciens déconseillent la consommation d'aliments riches en acide folique tels que les légumes à feuilles vertes, le brocoli, les haricots, la levure de bière, les grains entiers, le germe de blé, les oranges et les abats rouges durant deux semaines suivant la prise du méthotrexate mais rien ne permet de penser que de telles précautions soient nécessaires. Étant donné que le méthotrexate est excrété dans le lait maternel, les femmes qui allaitent et ont la capacité de fournir une nutrition alternative à leurs enfants, devraient jeter le lait maternel au cours des 72 heures suivant la prise du méthotrexate.

Tératogénicité

Les femmes devraient être informées des effets tératogènes éventuels du méthotrexate et du misoprostol et recevoir un counseling sur l'importance de l'interruption chirurgicale en cas d'échec de l'avortement médicamenteux. Des rapports isolés faisant état d'une succession d'anomalies parmi les enfants nés de femmes traitées au méthotrexate durant la grossesse indiquent que le méthotrexate est potentiellement tératogène.^{100,101,102} La plupart des rapports sur la tératogénicité liée au méthotrexate concernent de fortes doses utilisées pour la chimiothérapie. Veuillez vous reporter à la Section C du Chapitre II pour des informations relatives au misoprostol et à la tératogénicité.

Efficacité

Le taux de réussite global de l'avortement médicamenteux associant le méthotrexate au misoprostol dont la documentation relative aux essais cliniques fait état, varie de 88 à 97 %^{103,104} (Se reporter à l'Annexe A pour les taux de réussite rapportés dans les essais cliniques). Bien que ces taux puissent être analogues à ceux obtenus avec la mifépristone, l'avortement médicamenteux avec le méthotrexate dure plus longtemps.

Telle que décrite au Chapitre II, l'efficacité de l'avortement médicamenteux est liée au protocole utilisé et à l'expérience du prestataire ; les taux de réussite augmentent lorsque les femmes attendent plus longtemps pour expulser les produits de conception avant d'avoir recours à l'évacuation chirurgicale. On dispose de certaines données qui montrent que le méthotrexate et le misoprostol peuvent être plus efficaces à un âge gestationnel plus précoce. Toutefois, les données ne permettent pas de tirer des conclusions et les études portant sur l'avortement jusqu'à 63 jours d'aménorrhée rapportent des taux de réussite supérieurs à 90 %.^{103,104}

Acceptabilité

83 à 89 % des participantes aux études portant sur l'avortement médicamenteux avec le méthotrexate ont déclaré qu'elles choisiraient à nouveau la même méthode.^{105,106} Une étude qui a comparé l'acceptabilité des schémas posologiques utilisant la mifépristone et le méthotrexate a conclu que l'acceptation était plus forte pour la mifépristone avec des différences significatives relatives à la douleur et au délai d'attente entre les deux médicaments.¹⁰⁷

Effets secondaires et complications

Les effets secondaires de l'avortement médicamenteux associant le méthotrexate au misoprostol sont similaires à ceux ressentis avec les schémas posologiques associant la mifépristone au misoprostol. Une étude comparant les effets secondaires des schémas posologiques de l'avortement médicamenteux utilisant la mifépristone et le méthotrexate a déterminé que les céphalées étaient significativement plus fréquentes après la prise de la

mifépristone et que la diarrhée, la fièvre, les frissons et la cotation des douleurs allant de forte à « pire » étaient significativement plus fréquents après la prise du méthotrexate.¹⁰⁸ La prise en charge des effets secondaires est identique à celle recommandée avec la mifépristone (voir Chapitre IV, Section C pour les recommandations). Les différences des recommandations relatives à l'avortement manqué ou incomplet et à la grossesse extra-utérine font l'objet d'une discussion ci-après.

Avortement manqué ou incomplet

Dans la plupart des protocoles, une grossesse évolutive viable a été définie comme la présence d'une activité cardiaque gestationnelle sur une échographie transvaginale deux semaines suivant l'administration du méthotrexate. Pour une grossesse non viable, une intervention n'est pas nécessaire et l'expulsion peut survenir ultérieurement, en moyenne 22 à 29 jours après la prise du méthotrexate. Aux États-Unis, les recommandations actuelles relatives à l'avortement médicamenteux avec les schémas posologiques au méthotrexate indiquent un délai d'attente de 29 à 45 jours au moins avant d'offrir une évacuation chirurgicale, bien que certaines femmes ne veuillent pas attendre aussi longtemps et puissent solliciter une intervention chirurgicale plus tôt.¹⁰⁹

B. MISOPROSTOL SEUL

L'utilisation du misoprostol seul pour l'avortement constitue une option prometteuse dans les endroits où les schémas posologiques associant la mifépristone au misoprostol ne sont pas disponibles. Des études ont évalué l'efficacité du misoprostol utilisé seul pour les avortements à la fois des premier et second trimestres. Étant donné sa large disponibilité, son faible coût et sa facilité d'utilisation, les femmes à travers le monde ont commencé à utiliser le misoprostol sans surveillance médicale comme moyen de déclencher l'avortement.

Schéma posologique

La plupart des études ont évalué l'efficacité d'une dose de 800 µg de misoprostol répétée jusqu'à trois fois. Un schéma posologique de 800 µg soit par voie vaginale toutes 3 à 12 heures soit par voie sublinguale toutes les trois heures, répété jusqu'à trois fois s'est avéré être efficace (85 %).¹¹⁰

Innocuité

Des millions de femmes ont utilisé le misoprostol (seul ainsi qu'en association avec la mifépristone ou le méthotrexate) pour une interruption de grossesse sans risques.

Rupture utérine

Le misoprostol pourrait augmenter le risque de rupture utérine, notamment pour les grossesses plus avancées et parmi les femmes qui présentent un utérus cicatriciel. Le risque exact de rupture utérine avec l'avortement médicamenteux au stade précoce est

inconnu, toutefois cet incident n'est pas survenu au cours des centaines de milliers d'utilisations consignées des schémas posologiques associant la mifépristone au misoprostol pour l'avortement au stade précoce du premier trimestre. Des données non scientifiques font état de rupture utérine parmi les femmes subissant un avortement médicamenteux au second trimestre et utilisant le misoprostol (à la fois seul^{111,112,113} et avec la mifépristone¹¹²).

Tératogénicité

Bien que certaines études concluent qu'à l'évidence rien ne permet de penser que la tératogénicité^{114,115,116} soit fondée, d'autres ont établi un lien entre les tentatives d'avortement pratiqué dans de mauvaises conditions de sécurité à l'aide du misoprostol et les anomalies congénitales.^{117,118,119,120} Les médecins et les femmes doivent être conscients qu'un avortement manqué en début de grossesse après une exposition au misoprostol pourrait se traduire par un fœtus anormal. Une interruption chirurgicale est recommandée si la grossesse est évolutive suivant l'exposition au misoprostol.

Utilisation clandestine du misoprostol

L'autoadministration du misoprostol pour déclencher l'avortement a été mise en évidence aussi bien dans les endroits où l'avortement est largement disponible que dans les endroits où l'avortement est fortement limité.^{121,122} Ce phénomène a été noté au Brésil depuis les années 1990 et plus récemment dans d'autres pays d'Amérique Latine. L'utilisation du misoprostol en vue de déclencher l'avortement de cette manière semble avoir réduit la mortalité et la morbidité liées à l'avortement.¹²³ De récentes recherches menées aux États-Unis dans trois grands centres urbains, ont déterminé que les connaissances relatives au misoprostol pour l'auto-avortement sont limitées (environ 4 %).¹²⁴

Efficacité

Dans les endroits où la mifépristone n'est pas disponible, l'utilisation du misoprostol seul peut constituer une option adéquate et ce, sans dangers. Dans la plupart des études récentes, les schémas posologiques adéquats affichent des taux de réussite tournant autour du milieu de l'étendue de 80 pour cent (voir Annexe A pour les taux de réussite rapportés dans les essais cliniques).

Acceptabilité

La plupart des études n'enquêtent pas formellement sur l'acceptabilité du misoprostol seul mais les données disponibles laissent penser que l'acceptabilité est forte.

Effets secondaires

Comme avec les autres formes d'avortement médicamenteux, les effets primaires et secondaires les plus fréquemment rapportés concernent les crampes et les douleurs utérines, les saignements et la nausée. La prise en charge des effets secondaires est identique à celle pour l'avortement médicamenteux avec la mifépristone (voir Chapitre IV, Section C).

Voie d'administration

L'administration du misoprostol par voie sublinguale ou vaginale est recommandée. Une étude de grande envergure menée par l'OMS a établi que lorsque le misoprostol est utilisé par voie vaginale, l'intervalle entre les doses pourrait être soit de 3 soit de 12 heures. Avec l'administration par voie sublinguale, le dosage de 3 heures s'est traduit par davantage d'effets secondaires mais l'intervalle du dosage de 12 heures a été lié à une efficacité moindre.¹¹⁰ L'administration buccale est également en cours d'utilisation à cet effet.

Télémédecine, mifépristone et misoprostol

Women on Web représente un service qui utilise la télémédecine en vue d'aider les femmes à avoir accès à la mifépristone et au misoprostol dans les pays où des lois restrictives en matière d'avortement sont en vigueur avec peu ou pas de soins d'avortement sans risques. Suite à une consultation en ligne, les femmes qui présentent une grossesse non désirée de 9 semaines d'aménorrhée au plus, consultent un médecin. En l'absence de contre-indications, la mifépristone et le misoprostol sont envoyés à la femme par courrier.

<http://www.womenonweb.org/>

Points récapitulatifs:

- Dans les endroits où la mifépristone n'est pas disponible, le méthotrexate et le misoprostol constituent des options adéquates pour l'avortement médicamenteux.
- La télémédecine pourrait permettre de rendre l'avortement médicamenteux plus disponible dans les endroits où la mifépristone et le misoprostol ne sont pas disponibles.

IX. PERSPECTIVES D'AVENIR

Les considérables progrès accomplis au cours des dernières années dans le domaine des techniques d'avortement médicamenteux ont rendu possible la mise au point du présent guide d'utilisation. Au bout du compte, nous disposons d'un puissant outil qui peut être largement utilisé en vue d'aider à résoudre un problème difficile et douloureux qui est bien trop fréquent dans la vie de millions de femmes. L'objet du présent guide d'utilisation est de montrer la manière dont la technologie peut être fournie dans les endroits même où les ressources sont rares et les services de santé ne sont pas nécessairement sophistiqués.

La promesse de l'avortement médicamenteux pour assurer l'accès aux services nécessaires, accroître le bien-être et l'autonomie des femmes et améliorer les résultats cliniques ne sera pleinement tenue que lorsque la technologie sera accessible dans tous les endroits où les femmes peuvent choisir d'interrompre une grossesse non désirée. L'usage des suggestions formulées dans ce guide d'utilisation peut permettre de promouvoir le but de faire de l'avortement médicamenteux un choix réel pour un nombre accru de femmes.

Au moment de la conception de la pilule anticonceptionnelle, nous étions bien loin d'imaginer que nous serions également en mesure de faire face au problème de l'avortement avec des médicaments et d'éviter la chirurgie. Mais, nous y sommes effectivement arrivés. Des dizaines de millions de femmes ont utilisé la méthode dans des douzaines de pays et elle est incontestablement sûre, efficace, acceptable et facile à intégrer aux services.

Cependant, nous ne sommes pas au bout du tunnel pour ce qui concerne l'amélioration de la technologie – et notamment la modification et la réorganisation des aspects des services. Par exemple, nous savons à présent qu'un nombre réduit de visites à la clinique est complètement compatible avec l'innocuité et l'efficacité de la méthode. Pour la plupart des femmes et les prestataires, le modèle de prestation de services reposant sur un nombre minimal de visites est également très souhaitable. En conséquence, un des enjeux consiste à persuader les décideurs, les organismes de réglementation, les systèmes de santé et les cliniciens individuels à fournir l'avortement médicamenteux avec le moins de visites possibles.

Nous avons présentement une vaste expérience positive avec les services qui permettent aux femmes de prendre le misoprostol à domicile et de ne pas retourner à la clinique à cet effet. Étant donné que c'est le misoprostol et non la mifépristone qui cause la plupart des effets secondaires incommodes de la méthode, il est logique d'étudier l'idée de

permettre aux femmes de prendre la mifépristone à domicile également. À l'avenir, nous pouvons prendre en considération les procédés qui permettent à une femme d'acheter la mifépristone à la pharmacie (une situation qui existe déjà dans certains endroits), voire de l'avoir à portée de main au cas où elle en aurait besoin ultérieurement.

Étant donné que nombre de femmes se sentent tout à fait bien et tendent à éviter des visites supplémentaires à la clinique après l'avortement, il est nécessaire de mener davantage de recherches sur les moyens d'aider les femmes éligibles à se passer de ces visites après l'aboutissement de leur avortement médicamenteux. Nous savons parfaitement que les femmes sont douées pour déterminer s'il est possible qu'elles nécessitent des soins supplémentaires pour complications médicales et elles devraient avec un counseling adéquat, être en mesure de se présenter spontanément aux établissements à cette fin. Il existe une documentation qui montre que les femmes ne sont pas susceptibles de juger que leur avortement a réussi lorsqu'il n'a pas encore abouti et qu'elles sont plus susceptibles de croire que la grossesse n'a pas été interrompue lorsqu'elle a déjà été interrompue.¹²⁵ À l'avenir, des tests de grossesse abordables à faible sensibilité seront utiles pour aider les femmes à décider du moment où elles pourraient avoir besoin de soins pour une grossesse évolutive suivant l'avortement médicamenteux.

Dans des régions du monde plus développées aussi bien que moins développées, un grand nombre de services qui fournissent l'avortement médicamenteux ont découvert tout seuls que la méthode est simple à fournir et qu'elle peut être fournie très efficacement par les non-médecins. Ces enseignements sont essentiels pour rendre la méthode plus accessible dans les milieux démunis. Un autre enjeu pour l'avenir est de s'assurer que ceux qui organisent les services et élaborent des normes pour les services de santé, connaissent et comprennent le message.

Pour ce qui concerne la science et la technologie elle-même, nous aspirons à un moyen de rendre le processus d'avortement médicamenteux encore plus accommodant pour les femmes, ce qui réduirait les saignements et la douleur, présentement considérés comme étant les conséquences inévitables de l'usage de la méthode. À cette fin, nous avons besoin de nous engager auprès des spécialistes des sciences fondamentales en vue de commencer à étudier d'autres molécules et modes de préparation. Mais, pourquoi pas? Le passé a été productif et riche en enseignements : la technologie existe et elle est efficace. La promesse est considérable pour l'avenir avec des bienfaits pour la santé et la productivité des femmes dans le monde entier. Nous nous réjouissons à la perspective de faire partie de cette évolution passionnante.

X. ANNEXES

Annexe A: Efficacité de la mifépristone et du misoprostol, du méthotrexate et du misoprostol et du misoprostol seul pour l'avortement médicamenteux au stade précoce

Tableau 1 Efficacité de la mifépristone et du misoprostol pour l'avortement médicamenteux au stade précoce

Renvoi	N	Âge gestationnel	Dose de mifépristone (mg)	Première dose de misoprostol (µg)	Doses supplémentaires de misoprostol (µg)	(%) de réussite
Raghavan S, <i>et coll.</i> ⁵¹	240	≤ 63 jours	200	400 par voie sublinguale le 2ème jour		99
	239	≤ 63 jours	200	400 par voie orale le 2ème jour		94
von Hertzen H, <i>et coll.</i> ⁵⁵	529	≤ 63 jours	100	800 par voie vaginale le 3ème jour		93
	534	≤ 63 jours	100	800 par voie vaginale le 3ème jour		91
	531	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 2ème jour		94
	532	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 3ème jour		93
Winikoff B, <i>et coll.</i> ⁵³	421	≤ 63 jours	200	800 par voie buccale le 2ème jour	800 par voie buccale du 8ème au 14ème jour, au besoin	96
	426	≤ 63 jours	200	800 par voie orale le 2ème jour	800 par voie orale du 8ème au 14ème jour, au besoin	91
Coyaji K, <i>et coll.</i> ⁴⁶	147	≤ 56 jours	200	400 par voie orale le 3ème jour		86
	150	≤ 56 jours	200	400 par voie orale le 3ème jour	400 par voie orale 3 heures plus tard	92
Guest J, <i>et coll.</i> ⁵⁸	210	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 1er jour (6 heures après la mifé)	800 par voie vaginale du 3ème au 8ème jour, au besoin	89
	215	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 3ème jour	800 par voie vaginale du 5ème au 10ème, au besoin	96
Creinin MD, <i>et coll.</i> ⁵⁷	554	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 1er jour (0 à 15 min après la mifé)	800 par voie vaginale le 8ème jour, au besoin	95
	546	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 2ème jour	800 par voie vaginale le 8ème jour, au besoin	97

Tableau 1 (suite)

Middleton T, <i>et coll.</i> ¹²⁶	216	≤ 56 jours	200	800 par voie buccale le 2ème au 3ème jour		95
	213	≤ 56 jours	200	800 par voie vaginale le 2ème au 3ème jour		93
Creinin MD, <i>et coll.</i> ⁵⁶	525	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 1er jour (6 à 8 heures après la rnifé)	800 par voie vaginale le 8ème jour, au besoin	96
	531	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 2ème jour	800 par voie vaginale le 8ème jour, au besoin	98
Tang OS, <i>et coll.</i> ⁵²	112	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 3ème jour		94
	112	≤ 63 jours	200	800 par voie sublinguale le 3ème jour		98
von Hertzen H, <i>et coll.</i> ¹²⁷	740	≤ 63 jours	200	800 par voie orale le 3ème jour	400 par voie orale deux fois par jour du 4ème au 10ème jours	92
	741	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 3ème jour	400 par voie orale deux fois par jour du 4ème au 10ème jours	95
	738	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 3ème jour		94
Schaff EA, <i>et coll.</i> ¹²⁸	220	≤ 63 jours	200	400 par voie orale le 3ème jour	800 par voie vaginale du 4ème au 10ème jour, au besoin	91
	269	≤ 63 jours	200	800 par voie orale le 3ème jour	800 par voie vaginale du 4ème au 8ème jour, au besoin	95
	522	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 3ème jour	800 par voie vaginale du 4ème au 8ème jour, au besoin	98
Bartley J, <i>et coll.</i> ¹²⁹	453	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 3ème jour		99
Schaff <i>et coll.</i> ⁴⁷	548	≤ 63 jours	200	400 par voie orale le 2ème jour	400 par voie orale 2 heures plus tard, 800 par voie vaginale du 3ème au 8ème jour, au besoin	95
	596	≤ 63 jours	200	800 par voie vaginale le 2ème jour	800 par voie vaginale du 3ème au 8ème jour, au besoin	99
Schaff EA, <i>et coll.</i> ⁵⁴	734	≤ 56 jours	200	800 par voie vaginale le 1er jour		98
	766	≤ 56 jours	200	800 par voie vaginale le 2ème jour		98
	755	≤ 56 jours	200	800 par voie vaginale le 3ème jour		96

Tableau 1 Efficacité de la mifépristone et du misoprostol pour l'avortement médicamenteux au stade précoce (suite)

Schaff EA, <i>et coll.</i> ⁶⁰	933	≤ 56 jours	200	800 par voie vaginale le 3 ^{ème} jour		97
Spitz I, <i>et coll.</i> ⁶	827	≤ 49 jours	600	400 par voie orale le 3 ^{ème} jour		92
	678	50-56 jours	600	400 par voie orale le 3 ^{ème} jour		83
	510	57-63 jours	600	400 par voie orale le 3 ^{ème} jour		77
Winikoff B, <i>et coll.</i> ¹⁴	1,373	≤ 56 jours	600	400 par voie orale le 3 ^{ème} jour		84-95
Aubeny E, <i>et coll.</i> ¹³⁰	1,108	≤ 63 jours	600	400 par voie orale le 3 ^{ème} jour	200 par voie orale 3 heures plus tard, au besoin	93
Baird DT, <i>et coll.</i> ¹³¹	386	≤ 63 jours	200	600 par voie orale le 3 ^{ème} jour		95
El-Refaei H, <i>et coll.</i> ¹³²	130	≤ 63 jours	600	800 par voie orale le 3 ^{ème} jour		87
	133	≤ 63 jours	600	800 par voie vaginale le 3 ^{ème} jour		95
El-Refaei H, <i>et coll.</i> ¹³³	150	≤ 56 jours	200	800 par voie orale le 3 ^{ème} jour		93
Guo-wei S, <i>et coll.</i> ¹³⁴	149	≤ 49 jours	150	600 par voie orale le 3 ^{ème} jour		95
McKinley C, <i>et coll.</i> ¹³⁵	110	≤ 63 jours	200	600 par voie orale le 3 ^{ème} jour		94
	110	≤ 63 jours	600	600 par voie orale le 3 ^{ème} jour		94
Peyron R, <i>et coll.</i> ¹³⁶	488	≤ 49 jours	600	400 par voie orale le 3 ^{ème} jour		97
	385	≤ 49 jours	600	400 par voie orale le 3 ^{ème} jour	200 par voie orale 4 heures plus tard, au besoin	99

Tableau 2 Efficacité du méthotrexate et du misoprostol pour l'avortement médicamenteux au stade précoce

Renvoi	N	Âge gestationnel	Dose de méthotrexate (mg)	Dose de misoprostol (µg)	Intervalle de dosage	(%) de réussite
Wiebe, <i>et coll.</i> ¹³⁷	154	≤ 49 jours	50 mg/m2 IM	600 par voie vaginale q 24 heures x2	4-6 jours	94
	155	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	600 par voie buccale q 24 heures x2	4-6 jours	90
Creinin, <i>et coll.</i> ¹³⁸	26	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	800 par voie vaginale	3-7 jours	93
Borgatta, <i>et coll.</i> ¹³⁹	1,973	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	800 par voie vaginale q 24 heures x2 au besoin	5-7 jours	84
Carbonell, <i>et coll.</i> ¹⁴⁰	148	≤ 56 jours	25 mg oral	800 par voie vaginale q 24 heures au besoin	7 jours	91
Wiebe, <i>et coll.</i> ¹⁴¹	99	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	Aucune	5-6 jours	83
	256	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	800 par voie vaginale	5-6 jours	89
Carbonell, <i>et coll.</i> ⁹⁴	300	≤ 63 jours	50 mg oral	800 par voie vaginale, répétée à 48 et 96 heures, au besoin	3-5 jours	91
Carbonell, <i>et coll.</i> ¹⁴²	287	≤ 63 jours	50 mg/m2 IM	800 par voie vaginale q 48 heures x3 au besoin (autoadministrée)	3-5 jours	92-93
Wiebe, <i>et coll.</i> ¹⁴³	289	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	750 par voie vaginale	4-5 jours	91
	241	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	600 par voie vaginale q 8 heures x3	4-5 jours	88
	289	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	750 par voie vaginale	4-5 jours	91
	226	≤ 49 jours	60 mg/ m2 IM	750 par voie vaginale	4-5 jours	85
	145	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	500 par voie vaginale	4-5 jours	93
	144	≤ 49 jours	50 mg/ m2 IM	750 par voie vaginale	4-5 jours	90
Creinin, <i>et coll.</i> ¹⁴⁴	99	≤ 49 jours	75 mg IM	800 par voie vaginale	5-6 jours	95
	202	≤ 49 jours	50 mg/m2 IM	800 par voie vaginale	5-6 jours	89
	299	≤ 49 jours	50 mg/ m2 oral	800 par voie vaginale	5-6 jours	91

Tableau 3 Efficacité du misoprostol seul pour l'avortement médicamenteux au stade précoce

Renvoi	N	Age gestationnel	Dose de méthotrexate (mg)	Intervalle de dosage	(%) de réussite
von Hertzen, <i>et coll.</i> ¹¹⁰	512	≤ 63 jours	800 par voie sublinguale	q 3 heures x3	84
	509	≤ 63 jours	800 par voie sublinguale	q 12 heures x3	78
	513	≤ 63 jours	800 par voie vaginale	q 3 heures x3	85
	512	≤ 63 jours	800 par voie vaginale	q 12 heures x3	83
Aldrich, <i>et coll.</i> ¹⁰³	2,444	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	800 par voie vaginale, au besoin	77
Blanchard, <i>et coll.</i> ¹⁴⁵	36	≤ 56 jours	400 par voie orale	q 3 heures x4	39
	24	≤ 56 jours	800 par voie orale	q 6 heures x2	50
	40	≤ 56 jours	600 par voie vaginale		43
	35	≤ 56 jours	800 par voie orale	q 3 heures x2	46
	25	≤ 56 jours	800 par voie vaginale		60
	51	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	800 par voie vaginale à 24 heures au besoin	80
	50	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	q 24 heures x2	66
Borgatta, <i>et coll.</i> ¹⁴⁶	440	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	q 24 heures x2	91
Carbonell, <i>et coll.</i> ¹⁴⁷	452	≤ 63 jours	800 par voie vaginale	q 8 heures (autoadministrée) x3	91
Cheung, <i>et coll.</i> ¹⁴⁸	50	≤ 49 jours	400 par voie sublinguale	q 3 heures x3	86
Singh, <i>et coll.</i> ¹⁴⁹	150	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	400 par voie vaginale q 3 heures jusqu'à x3	85
Jain, <i>et coll.</i> ¹⁵⁰	125	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	q 24 heures jusqu'à x3	88
Tang, <i>et coll.</i> ¹⁵¹	50	≤ 83 jours	600 par voie sublinguale	q 3 heures jusqu'à x5	86
Tang, <i>et coll.</i> ¹⁵²	25	≤ 83 jours	Doses variables par voie sublinguale		93
Zikopoulos, <i>et coll.</i> ¹⁵³	160	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	q 24 heures jusqu'à x3	91
Carbonell, <i>et coll.</i> ¹⁵⁴	300	42-63 jours	1,000 par voie vaginale	q 24 heures jusqu'à x3	93
Carbonell, <i>et coll.</i> ¹⁵⁵	150	63-84 jours	800 par voie vaginale	q 24 heures jusqu'à x3	84
Bugalho, <i>et coll.</i> ¹⁵⁶	103	≤ 42 jours	800 par voie vaginale	800 par voie vaginale 7 jours après, au besoin	92

Tableau 3 (suite)

Ngai, <i>et coll.</i> ¹⁵⁷	80	≤ 63 jours	800 par voie vaginale	q 48 heures jusqu'à x3	75
Velazco, <i>et coll.</i> ¹⁵⁸	150	35-63 jours	800 par voie vaginale	q 24 heures jusqu'à x3	89
Carbonell, <i>et coll.</i> ¹⁵⁹	180	64-91 jours	800 par voie vaginale	q 12 heures jusqu'à x3	85
Esteve, <i>et coll.</i> ¹⁶⁰	720	35-63 jours	800 par voie vaginale	q 24 heures jusqu'à x3	89
Jain, <i>et coll.</i> ¹⁶¹	150	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	q 24 heures x2 + 800 par voie vaginale 8 jours après, au besoin	91
Jain, <i>et coll.</i> ¹⁶²	100	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	800 par voie vaginale 24 heures après, au besoin	88
Ozeren, <i>et coll.</i> ¹⁶³	36	≤ 63 jours	800 par voie vaginale	800 par voie vaginale le 4ème jour, au besoin	58
Tang, <i>et coll.</i> ¹⁶⁴	20	≤ 63 jours	800 par voie vaginale	400 par voie vaginale q 3 heures x4	70
Carbonell, <i>et coll.</i> ¹⁶⁵	120	64-84 jours	800 par voie vaginale	q 24 heures jusqu'à x3	87
Carbonell, <i>et coll.</i> ¹⁶⁶	175	≤ 63 jours	800 par voie vaginale	q 48 heures jusqu'à x3 + 400 à 600 par voie vaginale, au besoin	92
Carbonell, <i>et coll.</i> ¹⁶⁷	141	≤ 69 jours	800 par voie vaginale	q 48 heures jusqu'à x3	94
Bugalho, <i>et coll.</i> ¹⁶⁸	101	35-77 jours	200 par voie vaginale	q 12 heures jusqu'à x4	46
	133	35-77 jours	400 par voie vaginale	q 12 heures jusqu'à x4	66
Creinin, <i>et coll.</i> ¹⁶⁹	61	≤ 56 jours	800 par voie vaginale	800 par voie vaginale 24 heures après, au besoin	47

Annexe B: Liste récapitulative du counseling pour l'avortement médicamenteux

1. Discuter des différences entre l'avortement médicamenteux et l'avortement chirurgical:

Avortement médicamenteux	Avortement chirurgical
<ul style="list-style-type: none">• Fort taux de réussite• Intervention chirurgicale nécessaire pour un faible pourcentage de cas• Évite les procédures effractives• Évite la sédation et l'anesthésie• Les complications graves sont rares• Le délai d'exécution est incertain• Comporte plusieurs étapes• La femme est plus responsable	<ul style="list-style-type: none">• Fort taux de réussite• Un très faible pourcentage pourrait nécessiter une nouvelle évacuation• Insertion d'instruments dans l'utérus• Inclut généralement la sédation avec ou sans l'anesthésie• Les complications sont rares. L'infection causée par l'usage d'instruments chirurgicaux et des blessures à l'appareil génital, peuvent survenir.• Le délai d'exécution est prévisible• Comporte une étape unique• Le prestataire est plus responsable

2. Demander à la femme de choisir la méthode qu'elle désire.
3. Confirmer que la femme est éligible pour l'avortement médicamenteux au cas où elle choisirait cette méthode.
4. S'assurer que toutes les femmes:
 - Sont sûres de leur décision de subir un avortement
 - Ont un âge gestationnel adéquat
 - Sont capables de suivre le protocole thérapeutique
 - Acceptent de se rendre à la visite de suivi, le cas échéant
 - Sont désireuses de subir une procédure chirurgicale, au besoin
 - Sont en mesure d'avoir accès aux soins d'urgence
5. Expliquer le schéma posologique:
 - Donner aux femmes des instructions sur la manière d'administrer le misoprostol et le moment pour ce faire (si l'utilisation à domicile est choisie).
 - Expliquer aux femmes ce à quoi elles devraient s'attendre durant le processus d'expulsion.

6. Décrire les effets secondaires fréquemment ressentis:
 - Saignements vaginaux comparables aux règles abondantes normales, voire plus abondantes
 - Crampes
 - Nausée, vomissements et/ou diarrhée
 - Fatigue
 - Chacun de ces symptômes est normal et ne devrait pas durer très longtemps
 - Constituer des stocks de serviettes hygiéniques (ou l'équivalent local)
7. Décrire la manière de prendre en charge les effets secondaires:
 - Analgésiques
8. Expliquer à quel moment il est nécessaire de contacter la clinique:
 - Douleurs sévères non soulagées par les analgésiques
 - Imprégnation de 2 serviettes hygiéniques très grandes (ou l'équivalent local) au moins, chaque heure durant 2 heures consécutives
 - Fièvre durant 6 heures ou plus
9. Fournir les coordonnées de la personne à contacter à la clinique en cas d'urgence.
10. Fournir des informations relatives à la contraception.
11. S'assurer que la femme quitte la clinique avec ce qui suit:
 - Des comprimés de misoprostol (au cas où le schéma posologique basé sur l'utilisation à domicile serait choisi)
 - Des analgésiques ou une prescription d'analgésiques
 - Une feuille d'instruction qui comprend:
 - Des informations sur la manière d'administrer le misoprostol et le moment pour ce faire (si le schéma posologique reposant sur l'utilisation à domicile est choisi)
 - Une description des effets secondaires et de la manière de les prendre en charge
 - Des instructions relatives au moment où il est indispensable d'appeler la clinique
 - La date et l'heure de la visite de suivi

Annexe C: Formulaire type de consentement éclairé

La procédure d'avortement médicamenteux m'a été expliquée de façon approfondie. Je comprends qu'il me sera donné de la mifépristone à prendre par la bouche à la clinique et que je devrai prendre le misoprostol un à trois jours plus tard. Je comprends qu'il me sera demandé de retourner à la clinique pour une visite de suivi deux semaines suivant ma première visite. Je peux également venir à la clinique à tout autre moment si j'ai des préoccupations ou questions quelconques. Je me rends compte que je peux solliciter et recevoir un avortement chirurgical à tout moment.

Je comprends que nombre de femmes ressentent certains effets secondaires avec l'avortement médicamenteux. Je pourrai avoir de la nausée, des vomissements ou de la diarrhée. Je me rends compte que je ressentirai probablement des douleurs abdominales, des crampes et aurai des saignements. Les saignements pourraient être plus abondants que les saignements habituels de mes menstruations. Je comprends que tous ces effets secondaires sont passagers.

Je suis également consciente que le schéma posologique de l'avortement médicamenteux pourrait ne pas interrompre ma grossesse. J'ai appris que sur cent cas, cela survient environ cinq fois.

Il existe plusieurs informations faisant état d'anomalies fœtales parmi des femmes ayant pris un schéma posologique associant la mifépristone au misoprostol et poursuivi ensuite leur grossesse à terme. En conséquence, en cas d'échec du traitement, je me rends compte qu'il est fortement recommandé que je subisse un avortement chirurgical.

En cas d'urgence médicale ou de toute préoccupation relative à mon avortement médicamenteux, je pourrai appeler _____ au numéro de téléphone: _____.

Je, soussignée, _____ (écrire nom en majuscules), voudrais interrompre ma grossesse avec un schéma posologique de l'avortement médicamenteux. J'ai lu et je comprends le présent formulaire de consentement éclairé. J'ai obtenu une réponse à toutes mes questions et reçu le nom et le numéro de téléphone de la personne que je dois appeler en cas d'urgence.

Signature: _____

Date: _____

Annexe D: Participants de la réunion de Bellagio

Dr. Paul Blumenthal
Professeur de Gynécologie et l'Obstétrique
Directeur, Family Planning Services and
Research
Stanford University
300 Pasteur Drive, HH-333
Stanford, CA 94305-5317

Mme Thembi Mazibuko
Permanent Building
Woodley Street Entrance
Office Suite M6
Kimberley, Afrique du Sud 8300

Dr. Shelley Clark
McGill University
Associate Professor
Stephen Leacock Building, Room 713
855 Sherbrooke Street West
Montreal, Quebec, H3A 2T7

Dr. Vu Quy Nhan
Population Council
2 Dang Dung Street
Ba Dinh District
Hanoi, Vietnam

Dr. Kurus J. Coyaji
K.E.M. Hospital
Rasta Peth
Pune, India 411011

Dr. André Ulmann
HRA – PHARMA
19, rue Frederick LeMaitre
75020 Paris, France

Dr. Charlotte Ellertson*
c/o Ibis Reproductive Health
2 Brattle Square
Cambridge, MA, U.S.A. 02138-3742

Dr. Beverly Winikoff
Gynuity Health Projects
15 East 26th St, 8th Floor
New York, NY, U.S.A. 10010

Dr. Christian Fiala
Gynmed Ambulatorium
Mariahilfer Gürtel 37
A-1150 Vienna, Austria

* décédée

Annexe E: Ressources supplémentaires

Concept Foundation

www.medabon.info

Early Option Pill

www.earlyoptionpill.com

Ibis Reproductive Health - Medication Abortion Website

<http://www.medicationsabortion.com>

International Consortium for Medical Abortion

<http://www.medicalabortionconsortium.org>

Ipas

<http://www.ipas.org>

Misoprostol Org

<http://www.misoprostol.org>

National Abortion Federation (NAF) – Ressources en éducation

<http://www.prochoice.org>

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

<http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/NEBInducedAbortionfull.pdf>

Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques – Étiquette de MIFEPREX™ (mifépristone)

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/20687lbl.pdf

Women on Web

<http://www.womenonweb.org>

Organisation mondiale de la santé - Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems

http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9241590343/en/index.html

Organisation mondiale de la santé – Foire aux questions cliniques relatives à l'avortement médicamenteux

http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9241594845/en/index.html

XI. BIBLIOGRAPHIE

1. Creinin MD. Medical abortion regimens: Historical context and overview. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2000;183:S3-S9.
2. The Population Council. Medical methods of early abortion in developing countries: Consensus statement. *Contraception* 1998;58:257-259.
3. Thong KJ, Baird DT. Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1992;99:1004-1007.
4. Henderson JT, Hwang AC, Harper CC, Stewart FH. Safety of mifepristone abortions in clinical use. *Contraception* 2005; 72(3): 175-8.
5. 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.
6. Spitz IM, Bardin CW, et al. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *New England Journal of Medicine* 1998 Apr 30; 338(18):1241-7.
7. Suhonen S, Heikinheimo O, Tikka M, Haukkamaa M. The learning curve is rapid in medical termination of pregnancy-first-year results from the Helsinki area. *Contraception* 2003;67:223-7.
8. Hedley A, Trussell J, Turner AN, Coyaji K, Ngoc NT, Winikoff B, Ellertson C. Differences in efficacy, differences in providers: results from a hazard analysis of medical abortion. *Contraception* 2004 Feb; 69(2): 157-63.
9. Grimes DA. Risks of mifepristone abortion in context. *Contraception* 2005; 71:161.
10. Castadot R. Pregnancy termination: Techniques, risks, and complications and their management. *Fertility and Sterility* 1986;45:5-17.
11. Frank PI, Kay CR, Scott LM, Hannaford PC, Haran D. Pregnancy following induced abortion: Maternal morbidity, congenital abnormalities and neonatal death. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1987;84:836-842.
12. World Health Organization Scientific Group on Medical Methods for Termination of Pregnancy. Medical methods for termination of pregnancy. WHO technical report series; 871. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
13. Virk J, Zhang J, Olsen J. Medical abortion and the risk of subsequent adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357: 648-53.
14. Winikoff B, Sivin I, Coyaji K, et al. Safety, efficacy and acceptability of medical abortion in China, Cuba and India: A comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1997;176:431-437.
15. Harper C, Winikoff B, Ellertson C, Coyaji K. Blood loss with mifepristone-misoprostol abortion: Measure from a trial in China, Cuba and India. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1998;63:39-49.
16. Schuler L, Pastuszak A, Sanservino TV. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: A prospective, controlled study. *Reproductive Toxicology* 1999;13:147-51.
17. Philip N, Shannon C, Winikoff B. Misoprostol and Teratology: Reviewing the Evidence. Report of a Meeting. The Population Council; 22 May 2002.

18. Tang, OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side effects. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2007 Dec; 99 Suppl2: S 160-7.
19. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature *Contraception*. 2004 Sep; 70 (3): 183-90.
20. Hausknecht R. Mifepristone and misoprostol for early medical abortion: 18 months experience in the United States *Contraception* 2003; 67: 463-465.
21. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J , et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 2352-60.
22. Soper D. Abortion and Clostridial Toxic Shock Syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 110(5): 970-971.
23. Elul B, Hajri S, Ngoc NN, et al. Can women in less-developed countries use a simplified medical abortion regimen? *The Lancet* 2001;357:1402-1405.
24. Karki C, Pokharel H, Kushwaha A, Manandhar D, Bracken H, Winikoff B. Acceptability and Feasibility of Medical Abortion in Nepal. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2009 Apr 3.
25. Kawonga M, Blanchard K, Cooper D et al. Integration medical abortion into safe abortion services: experience from three pilot sites in South Africa. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2008 July; 34(3): 159-64.
26. Mundle S, Elul B, Anand A, Kalyanwala S, Ughade S. Increasing access to safe abortion services in rural India: experiences with medical abortion in a primary health center. *Contraception* 2007 July; 76(1): 66-70.
27. Ngoc NN, Nhan VQ, Blum J, Mai TTP, Durocher J, Winikoff B. Is home-based administration of prostaglandin safe and feasible for medical abortion? Results from a multi-site study in Vietnam. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004;111:814-819.
28. Akin A, Blum J, Ozalp S, et al. Results and lessons learned from a small medical abortion clinical study in Turkey. *Contraception* 2004; 70:401-6.
29. Akin A, Dabash R, Dilbaz B et al. Increasing women's choice in medical abortion: A study of misoprostol 400 mcg swallowed immediately or held sublingually following 200 mg mifepristone. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* June 2009; 14(3): 1-7.
30. Cameron ST, Glasier AF, Logan J, et al. Impact of the introduction of new medical methods on therapeutic abortions at the Royal Infirmary of Edinburgh. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1996;103:122-129.
31. Baird DT. Medical abortion in the first trimester. Best practice & research. *Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2002;16:221-36.
32. Ngoc NTN, Winikoff B, Clark S, et al. Safety, efficacy and acceptability of mifepristone-misoprostol medical abortion in Vietnam. *International Family Planning Perspectives* 1999;25:10-14 & 33.
33. Cates W, Ellertson CE. Abortion. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Guest F, Kowal, D (eds.). *Contraceptive Technology*, 17th Edition. New York: Ardent Media, 1998.
34. Vogel D et al. Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004, 191: 2168-2173.
35. World Health Organization. Frequently asked clinical questions about medical abortion. Geneva: World Health Organization, 2006.

36. Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2000;183:534-543.
37. Bastian LA, Piscitelli JT. Is this patient pregnant? Can you reliably rule out early pregnancy by examination? *Journal of the American Medical Association* 1997;278:586-591.
38. World Health Organization. *Safe Abortion: technical and policy guidance for health systems*. Geneva: World Health Organization, 2004.
39. Ellertson C, Elul B, Ambardekar S, Wood L, Carroll J, Coyaji K. Accuracy of assessment of pregnancy duration by women seeking early abortions. *Lancet* 2000;355:877-881.
40. Blanchard K, Cooper D, Dickson K, Cullingworth L, Mavimbela N, von Mollendorf C, van Bogaert LJ, Winikoff B. A comparison of women's providers' and ultrasound assessments of pregnancy duration among termination of pregnancy clients in South Africa. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007; 114(5): 569-75.
41. McKinley C, Joo Thong K, Baird DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Human Reproduction* 1993;8:1502-1505.
42. World Health Organization. Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost; a multicenter comparison between repeated doses and a single does of mifepristone. *Fertility Sterility* 1991;56:32-40.
43. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Termination of Pregnancy with Reduced Doses of Mifepristone. *British Medical Journal* 1993;307:532-537.
44. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomized trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:524-530.
45. Kahn JG, Becker BJ, Macisaa L, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000;61:29-40.
46. Coyaji K, Krishna U, Ambardekar S, Bracken H, Raote V, Mandlekar A, Winikoff B. Are two doses of misoprostol after mifepristone for early abortion better than one? *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007 Mar;114(3):271-8.
47. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. *Contraception* 2001;64:81-85.
48. Aubeny E, Chatellier G. A randomized comparison of mifepristone and self-administered oral or vaginal misoprostol for early abortion. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2000;5:171-176.
49. El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *New England Journal of Medicine* 1995;332(15):983-987.
50. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SW. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1997;90:735-738.
51. Raghavan S, Comendant R, Digol I, Ungureanu S, Friptu V, Bracken H, Winikoff B. 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: 84-90.

52. 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. *Human Reproduction* 2003;18(11):2315-8.
53. Winikoff B., Dzuba I.G., Creinin M.D., Crowden W.A., Goldberg A.B., Gonzales J., Howe M., Moskowitz J., Prine L., Shannon C.S. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial *Obstetrics and Gynecology* 2008; 112: 1303-10.
54. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, et al. Vaginal misoprostol administered 1,2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 2000; 284:1948-1953.
55. Von Hertzen H., Piaggio G., Wojdyla D., Marions L., My Huong N.T., Tang O.S , Fang A.H., et al. Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomised factorial controlled equivalence trial. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2009; 116: 381-9.
56. Creinin MD, Fox MC, Teal S, Chen A, Schaff EA, Meyn LA. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 103 (5 Pt 1): 851-59.
57. Creinin M.D., Schreiber C.A., Bednarek P, Lintu H., Wagner M.S., Meyn L.A., Medical Abortion at the Same Time Study Trial Group. Mifepristone and misoprostol administered simultaneously versus 24 hours apart for abortion: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 109(4): 885-94.
58. Guest J, Chien P, Thomson M, Kosseim M. Randomised controlled trial comparing the efficacy of same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;114:207-215.
59. Westhoff C, Dasmahapatra R, Schaff E. Analgesia during at-home use of misoprostol as part of medical abortion regimen. *Contraception* 2000; 62:311-314.
60. Schaff EA, Eisinger SH, Stadius LS, Franks P. Low-dose mifepristone 200 mg and vaginal misoprostol for abortion. *Contraception* 1999;59:1-6.
61. Schaff EA, Stadius LS, Eisinger SH, Franks P. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU 486) for abortion. *Journal of Family Practice* 1997;44:353-360.
62. Guengant JP, Bangou J, Elul B, Ellertson C. Mifepristone-misoprostol medical abortion: Home administration of misoprostol in Guadeloupe. *Contraception* 1999;60:167-172.
63. Gomperts R.J., Jelinska K., Davies S., Gemzell-Danielsson K., Kleiverda G. Using telemedicine for termination of pregnancy with mifepristone and misoprostol in settings where there is no access to safe services. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2008; 115(9):1171-5; 1175-8.
64. Clark WH, Gold M, Grossman D, Winikoff B. Can mifepristone medical abortion be simplified? A review of the evidence and questions for future research. *Contraception* 2007 Apr;75(4):245-50.
65. Grossman D, Berdichevsky K, Larrea F, Beltran J. Accuracy of a semi-quantitative urine pregnancy test compared to serum beta-hCG measurement: a possible screening tool for ongoing pregnancy after medication abortion. *Contraception* 2007 Aug;76(2):101-4.
66. Rodger MW, Baird DT. Blood loss following induction of early abortion using mifepristone and a prostaglandin analogue (gemeprost). *Contraception* 1989;40:439-437.
67. Khan JG, Becker BJ, Maclsaac L, et al. The efficacy of medical abortion: A meta-analysis. *Contraception* 2000;61:29-40.

68. National Abortion Federation. Early options: A provider's guide to medical abortion. Washington, DC. National Abortion Federation, 2001.
69. Fielding S, Schaff E, Nam N. Clinicians' perception of sonogram indication for mifepristone abortion up to 63 days. *Contraception* 2002;66:27-31.
70. Reeves MF, Kudva A, Creinin MD. Medical abortion outcomes after a second dose of misoprostol for persistent gestational sac. *Contraception* 2008 Oct;78(4):332-5. Epub 2008 Jul 11.
71. Creinin MD. Change in serum b-human chorionic gonadotropin after abortion with methotrexate and misoprostol. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1996;174:776-778.
72. Walker K, Schaff E, Fielding S, Fuller L. Monitoring serum chorionic gonadotropin levels after mifepristone abortion. *Contraception* 2001;64:271-273.
73. Thonneau P, Fougeryollas B, Spira A. Analysis of 369 abortions conducted by mifepristone (RU486) associated with sulprostone in a French family planning center. *Fertility Sterility* 1994;61:627-631.
74. Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR, Jain JK. Serum beta-human chorionic gonadotropin levels and endometrial thickness after medical abortion. *Contraception* 2001;63:255-256.
75. Breitbart V, Callaway D. The Counseling Component of Medical Abortion. *Journal of the American Medical Women's Association* 2000;55:164-166.
76. Elul B, Pearlman E, Sorhaingo A, Simonds W, Westhoff C. In-depth interviews with medical abortion clients: Thoughts on the method and home administration of misoprostol. *Journal of the American Medical Women's Association* 2000;55:169-172.
77. Seeman L, S Asaria, E ESpey, J Ogbun, S Gopman, S Barnett. "Can mifepristone medication abortion be successfully integrated into medical practices that do not offer surgical abortion?" *Contraception* 76 (2007) 96-100.
78. Fiala C, Fux M, Gemzell Danielsson K. Rh-prophylaxis in early abortion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003 Oct; 82(10): 892-3.
79. Yarnall J, Swica Y, B Winikoff. Non-physician clinicians can safely provide first trimester medical abortion. *Reproductive Health Matters* 2009;17(33): 1-9.
80. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The Care of Women Requesting Induced Abortion*. RCOG 2005: London, UK.
81. Bracken H, Ngoc NT, Schaff E, et al. Mifepristone followed in 24 hours to 48 hours by misoprostol for late first-trimester abortion. *Obstetrics & Gynecology* 2007;109:895-901.
82. Ashok PW, Hamoda H, Flett GMM, Kidd A, Fitzmaurice A, Templeton A. Patient preference in a randomized study comparing medical and surgical abortion at 10-13 weeks gestation. *Contraception* 2005;71:143-8.
83. Ashok PW, Kidd A, Flett GMM, Fitzmaurice A, Graham W, Templeton A. A randomized comparison of medical abortion and surgical vacuum aspiration at 10-13 weeks gestation. *Human Reproduction* 2002;17:92-8.
84. Gouk EV, Lincoln K, Khair A, Haslock J, Knight J, Cruickshank DJ. Medical termination of pregnancy at 63 to 83 days gestation. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1999;106:535-9.
85. Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, 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. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005;112:1102-8.

86. Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. A randomized trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13-20 weeks gestation. *Human Reproduction* 2005;20:2348-54.
87. Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. Medical abortion at 9-13 weeks' gestation: a review of 1076 consecutive cases. *Contraception* 2005;71:327-32.
88. Ashok PW, Hamoda H, Flett GM, Kidd A, Fitzmaurice A, Templeton A. Patient preference in a randomized study comparing medical and surgical abortion at 10-13 weeks gestation. *Contraception* 2005;71(2):143-8.
89. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Human Reproduction Update* 2007 Jan-Feb;13(1):37-52.
90. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Analgesia requirements and predictors of analgesia use for women undergoing medical abortion up to 22 weeks of gestation. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004 Sep;111(9):996-1000.
91. Thoen LD, Creinin MD. Medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Fertility Sterility* 1997;68:727-730.
92. Wiebe ER. Comparing abortion induced with methotrexate and misoprostol to methotrexate alone. *Contraception* 1999;59:7-10.
93. Schaff EA, Penmesta U, Eisinger SH, Franks P. Methotrexate. A single agent for early abortion. *Journal of Reproductive Medicine* 1997;42:56-60.
94. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Fernandez C, Sanchez C. Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. *Contraception* 1998;57:83-88.
95. Moreno-Ruiz NL, Borgatta L, Yanow S, Kapp N, Wiebe ER, Winikoff B. Alternatives to mifepristone for early medical abortion. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 96: 212-218.
96. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1976;125:1108-1114.
97. Walden PAM, Bagshawe KD. Reproductive performance of women successfully treated for gestational trophoblastic tumors. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1976;125:1108-1114.
98. Creinin MD. Conception rates after abortion with methotrexate and misoprostol. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1999;65:183-188.
99. Creinin, MD, Korhn MA. Methotrexate pharmacokinetics and effects in women receiving methotrexate 50 mg and 60 mg per square meter for early abortion. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1997;177:1444-1449.
100. Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF. Methotrexate-induced congenital malformation. *Journal of Pediatrics* 1968;72:790-795.
101. Powell HR, Erket H. Methotrexate-induced congenital malformation. *Medical Journal of Australia* 1971;2:1976-1077.
102. Bawle EV, Conrad JW, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998;57:51-55.
103. Aldrich T, Winikoff B. Does methotrexate confer a significant advantage over misoprostol alone for early medical abortion? A retrospective of 8678 abortions 2007; 114 (5): 555-62.

104. Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1995;333:537-540.
105. Creinin MD, Park M. Acceptability of medical abortion with methotrexate and misoprostol. *Contraception* 1995;52:41-44.
106. Wiebe E, Dunn S, Guilbert E, Jacot F, Lugtig L. Comparison of abortions induced by methotrexate or mifepristone followed by misoprostol. *Obstetrics & Gynecology* 2002;99:813-819.
107. Ibid.
108. Ibid.
109. National Abortion Federation. Recommended guidelines for the use of methotrexate and misoprostol in early abortion. Washington, D.C. The National Abortion Federation 1996.
110. WHO Research Group on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of pregnancy: A randomized controlled equivalence trial. *The Lancet* 2007 369: 1938-46.
111. Chen M, Shih JC, Chiu WT, Hsieh FJ. Separation of cesarean scar during second trimester intravaginal misoprostol abortion. *Obstetrics & Gynecology* 1999;94:840.
112. Phillips K, Berry C, Mathers AM. Uterine rupture during second trimester termination of pregnancy using mifepristone and a prostaglandin. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 1996;65:175-6.
113. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *The Lancet* 1993;8855:1258-1261.
114. Schuler L, Ashton PW, Sanserverino MT. Teratogenicity of misoprostol. *The Lancet* 1992;339:437.
115. Paumgarten FJ, Magalhaes de Souza CA, de Carvalho RR, et al. Embryotoxic effects of misoprostol in the mouse. *Brazilian Journal of Medical Research* 1995;28:355-361.
116. Schuler L, et al. Preliminary report on the first Brazilian teratogen information service SIAT. *Brazilian Journal of Genetics* 1993;16:1085-95.
117. Gonzalez CHG, Vargas FR, Perez A et al. Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *American Journal of Medical Genetics* 1993;47:59-64.
118. Schonhofer PS. Brazil: Misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. *The Lancet* 1991;337:1534-1535.
119. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SMM, Da Paz JA, Huson SM, Holmes LB. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *The Lancet* 1998;351:1624-1627.
120. Patuszak et al. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. *New England Journal of Medicine* 1998;338:1881-5.
121. Barbosa R, Arilha M. The Brazilian experience with cytotec. *Studies in Family Planning* 1993; 24: 236-40.
122. Rosing MA, Archbald CD. The knowledge, acceptability and use of misoprostol for self-induced medical abortion in an urban US population. *Journal of the American Medical Women's Association* 2000; 55(S): S183-5.

123. Harper CC, Blanchard K, Grossman et al. Reducing maternal mortality due to abortion: Potential impact of misoprostol in low-resource settings. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2007; 98(1): 66-69.
124. Grossman D, Otis K, Peña M, Lara D, Veatch M, Winikoff B, Blanchard K. Abortion self-induction among women living in San Francisco, Boston, New York City, and a border city in Texas: A qualitative analysis. Presentation at the Annual Meeting of the American Public Health Association, November 2009.
125. Harper C, Ellertson C, Winikoff B. Could American women use mifepristone-misoprostol pills safely with less medical supervision? *Contraception* 65 (2002) 133-42.
126. Middleton T, Schaff E, Fielding SL, Scahill M, Shannon C, Westheimer E, Wilkinson T, Winikoff B. Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. *Contraception* 2005; 72:328-332.
127. Von Hertzen H, Honkanen, H, Piaggio G, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2003;110:808-818.
128. 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;66:247-250.
129. 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. *Human Reproduction* 2001;16: 2098-2102.
130. Aubény E, Peyron R, Turpin CL, Renault M, Targosz V, Silvestre L, Ulmann A, Baulieu EE. Termination of early pregnancy (up to and after 63 days of amenorrhea) with mifepristone (RU 486) and increasing doses of misoprostol. *International Journal Fertility and Menopausal Studies* 1995;40(Supp 2): 85-91.
131. Baird DT, Sukcharoen N, Thong KJ. Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion. *Human Reproduction* 1995;10: 1521-1527.
132. El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 983-987.
133. 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. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1994;101:792-796.
134. Guo-wei S, Li-ju W, Qing-xiang S, Ming-kun D, Xue-zhe W, Yu-lan L, Li-nan C. Termination of early pregnancy by two regimens of mifepristone with misoprostol and mifepristone with PGO5-a multicentre randomized clinical trial in China. *Contraception* 1994;50: 501-510.
135. McKinley C, Joo Thong K, Baird DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Human Reproduction* 1993; 8: 1502-1505.
136. Peyron R, Aubény E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, Leclerc P, Ulmann A, Baulieu EE. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *New England Journal of Medicine* 1993; 328(21): 1509-1513.
137. Wiebe ER, Trouton K. Comparing vaginal and buccal misoprostol when used after methotrexate for early abortion. *Contraception* 2004; 70(6): 463-466.
138. Creinin MD, Potter C, Holovanis M, Janczukiewicz L, Pymar HC, Schwartz JL, Meyn L. Mifepristone and misoprostol and methotrexate/misoprostol in clinical practice for abortion. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003; 188(3): 664-669.

139. Borgatta L, Burnhill MS, Tyson J, Leonhardt KK, Hausknecht RU, Haskell S. Early medical abortion with methotrexate and misoprostol. *Obstetrics & Gynecology* 2001; 97(1): 11-16.
140. Carbonell Esteve JL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Sanchez C. 25 mg or 50 mg of oral methotrexate followed by vaginal misoprostol 7 days after for early abortion: a randomized trial. *Gynecologic Obstetric Investigation* 1999; 47(3): 182-187.
141. Wiebe ER. Comparing abortion induced with methotrexate and misoprostol to methotrexate alone. *Contraception* 1999; 59(1): 7-10.
142. Carbonell I Esteve JL, Velazco A, Varela L, Cabezas E, Fernandez C, Sanchez C. Misoprostol 3, 4, or 5 days after methotrexate for early abortion. A randomized trial. *Contraception* 1997; 56(3) : 169-174.
143. Wiebe ER. Abortion induced with methotrexate and misoprostol: a comparison of various protocols. *Contraception* 1997; 55(3): 159-163.
144. Creinin MD, Vittinghoff E, Keder L, Darney PD, Tiller G. Methotrexate and misoprostol for early abortion: a multicenter trial. I. Safety and efficacy. *Contraception* 1996; 53(6): 321-327.
145. Blanchard K, Shochet T, Coyaji K, Ngoc NTN, Winikoff B. Misoprostol alone for early abortion: An evaluation of seven potential regimens. *Contraception* 2005; 72(2): 91-97.
146. Borgatta L, Mullally B, Vragovic O, Gittinger E, Chen A. Misoprostol as the primary agent for medical abortion in a low-income urban setting. *Contraception* 2004; 70(2): 121-126.
147. Carbonell JL, Rodriguez J, Velazco A, Tanda R, Sanchez C, Barambio S, Chami S, Valero F, Mari J, de Vargas F, Salvador I. Oral and vaginal misoprostol 800 µg every 8 h for early abortion. *Contraception* 2003; 67(6): 457-462.
148. Cheung W, Tang OS, Lee SW, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 7 weeks gestation. *Contraception* 2003; 68(2): 97-99.
149. Singh K, Fong YF, Dong F. A viable alternative to surgical vacuum aspiration: repeated doses of intravaginal misoprostol over 9 hours for medical termination of pregnancies up to eight weeks. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2003; 110(2): 175-180.
150. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR Jr. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Human Reproduction* 2002; 17(6): 1477-1482.
151. Tang OS, Miao BY, Lee SW, 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. *Human Reproduction* 2002; 17(3): 654-658.
152. Tang OS, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol for medical abortion. *Contraception* 2001; 64(5): 315-317.
153. Zikopoulos KA, Papanikolaou EG, Kalantaridou SN, Tsanadis GD, Plachouras NI, Dalkalitsis NA, Paraskevaidis EA. Early pregnancy termination with vaginal misoprostol before and after 42 days gestation. *Human Reproduction* 2002; 17(12): 3079-3083.
154. Carbonell JL, Rodriguez J, Aragon S, Velazco A, Tanda R, Sanchez C, Barambio S, Chami S, Valero F. Vaginal misoprostol 1000 micrograms for early abortion. *Contraception* 2001; 63(3): 131-136.
155. Carbonell JL, Velazco A, Varela L, Tanda R, Sanchez C, Barambio S, Chami S, Valero F, Aragon S, Mari J. Misoprostol for abortion at 9-12 weeks' gestation in adolescents. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2001; 6(1): 39-45.

156. Bugalho A, Mocumbi S, Faundes A, David E. Termination of pregnancies of <6 weeks gestation with a single dose of 800 microg of vaginal misoprostol. *Contraception* 2000; 61(1): 47-50.
157. Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Human Reproduction* 2000; 15(5): 1159-1162.
158. Velazco A, Varela L, Tanda R, Sánchez C, Barambio S, Chami S, Valero F, Aragón S, Marí J, Carbonell JL. Misoprostol for abortion up to 9 weeks' gestation in adolescents. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2000; 5(4): 227-233.
159. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Sanchez C. Vaginal misoprostol for abortion at 10-13 weeks' gestation. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 1999; 4(1): 35-40.
160. Esteve JL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Cabezas E, Sanchez C. Early abortion with 800 micrograms of misoprostol by the vaginal route. *Contraception* 1999; 59(4): 219-225.
161. Jain JK, Meckstroth KR, Park M, Mishell DR Jr. A comparison of tamoxifen and misoprostol to misoprostol alone for early pregnancy termination. *Contraception* 1999; 60(6): 353-356.
162. Jain JK, Meckstroth KR, Mishell DR Jr. Early pregnancy termination with intravaginally administered sodium chloride solution-moistened misoprostol tablets: historical comparison with mifepristone and oral misoprostol. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1999; 181(6): 1386-1391.
163. Ozeren M, Bilekli C, Aydemir V, Bozkaya H. Methotrexate and misoprostol used alone or in combination for early abortion. *Contraception* 1999; 59(6): 389-394.
164. Tang OS, Wong KS, Tang LC, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of misoprostol in termination of pregnancy at less than 9 weeks of gestation. *Advances in Contraception* 1999; 15(3): 211-216.
165. Carbonell Esteve JL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Tanda R, Sanchez C. Vaginal misoprostol for late first trimester abortion. *Contraception* 1998; 57(5): 329-333.
166. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Fernandez C, Sanchez C. The use of misoprostol for abortion at < or = 9 weeks' gestation. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 1997; 2(3): 181-185.
167. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Fernandez C. The use of misoprostol for termination of early pregnancy. *Contraception* 1997; 55(3): 165-8.
168. Bugalho A, Faundes A, Jamisse L, Usta M, Maria E, Bique C. Evaluation of the effectiveness of vaginal misoprostol to induce first trimester abortion. *Contraception* 1996; 53(4): 244-246.
169. Creinin MD, Vittinghoff E. Methotrexate and misoprostol vs. misoprostol alone for early abortion. A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1994; 272(15): 1190-1195.

Gynuity Health Projects
15 East 26th Street, 8th Floor
New York, NY 10010 U.S.A
Tél: 1.212.448.1230
Télécopie: 1.212.448.1260
Site web: www.gynuity.org
Courriel: pubinfo@gynuity.org

Gynuity
HEALTH PROJECTS