

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
(RTU)**

**PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTES TRAITÉES PAR LE
MISOPROSTOL DANS
L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE ET LA MORT FŒTALE *IN UTERO*
AU DELA DE 14 SA**

Gymiso® 200 microgrammes, comprimé
MisoOne® 400 microgrammes, comprimé

Janvier 2021

Version 4 - Renouvellement de la RTU au 1^{er} Mars 2021

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 34 10</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoires :</p> <p>Laboratoire Eurodep Pharma 10 rue Antoine de Saint Exupéry ZAC du Parc de Compans 77290 MITRY MORY</p> <p>Laboratoire Nordic Pharma SAS pour sa filiale Exelgyn 254, boulevard Saint-Germain 75007 Paris</p>
--	--

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
hCG	Hormone Gonadotrophine Chorionique
IC	Intervalle de Confiance
IMG	Interruption Médicale de Grossesse MFIU Mort fœtale <i>in utero</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RPC	Recommandations pour la Pratique Clinique
RR	Risque Relatif
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SA	Semaines d'Aménorrhée

LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf Annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1. LE MISOPROSTOL

Les médicaments concernés par cette RTU sont :

Gymiso® 200 µg comprimé.
MisoOne® 400 µg comprimé.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1.

Dans le déclenchement du travail des femmes présentant une MFIU ou souhaitant réaliser une IMG au deuxième ou troisième trimestre, le traitement par misoprostol, associé à une administration préalable de mifépristone, induit des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin permettant ainsi l'expulsion.

Dans le cadre de l'AMM, le misoprostol est indiqué dans l'interruption volontaire de grossesse, en association avec la mifépristone.

Les indications précises des spécialités concernées (Gymiso® et MisoOne®) dans le cadre de leur AMM sont consultables dans la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

2. LE MISOPROSTOL DANS L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE ET LA MORT FŒTALE IN UTERO

En concertation avec les laboratoires concernés, l'ANSM a élaboré une RTU visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation du misoprostol dans la prise en charge des interruptions médicales de grossesse et la mort fœtale *in utero* (IMG et MFIU au deuxième et troisième trimestres). Dans ces cas, le misoprostol est associé à la mifépristone. En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice/risque du misoprostol, est présumé favorable sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles (cf. Argumentaire en Annexe III).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait du misoprostol dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) notamment pour ce qui concerne les contre-indications, mises en garde, et effets indésirables.

Indication de la RTU

Prise en charge des interruptions médicales de grossesses (IMG) et des cas de morts fœtales *in utero* (MFIU) au-delà de 14 SA en association à la mifépristone.

Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du misoprostol doit toujours être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles.

Posologie et mode d'administration

Un traitement préalable par mifépristone est requis pour la préparation cervicale.

La posologie du misoprostol et son schéma d'administration varient en fonction de l'âge gestationnel et de l'état de l'utérus :

- Entre 14 SA et 31 SA :

- **en cas d'utérus non cicatriciel** la posologie initiale est de 400 µg *per os* (buccale, orale ou sublinguale), renouvelable toutes les 3 à 4 heures si nécessaire. Ne pas dépasser une dose totale de **1200 µg en 24h** (soit 3 doses de 400 µg).
- **en cas d'utérus cicatriciel**, réduire la dose initiale et les renouvellements, au moins en les divisant par deux conformément aux recommandations des sociétés savantes. Ne pas dépasser la posologie de **600 µg en 24h**.

➤ Entre 32 SA et 36 SA :

- **en cas d'utérus non cicatriciel**: réduire la dose initiale et les renouvellements, au moins en les divisant par deux conformément aux recommandations des sociétés savantes. Ne pas dépasser la posologie de **600 µg en 24h**.
- **en cas d'utérus cicatriciel, ne pas utiliser de misoprostol à ce terme avec ces doses.**

En l'absence d'évacuation dans un maximum de 72 heures après la dernière prise de misoprostol l'induction du travail sera réalisée selon les techniques habituellement utilisées.

Contre-indication

Les contre-indications figurant dans les RCP en vigueur des spécialités concernées (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

Précautions d'emploi

Adapter / réduire les doses en cas de terme avancé ou d'utérus cicatriciel (cf rubrique Effets Indésirables).

Les précautions d'emploi figurant dans les RCP en vigueur (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

Grossesse et allaitement

N/A

Effets indésirables

Les effets indésirables figurant dans les RCP en vigueur des spécialités concernées (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) peuvent être observées.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), fièvre, frissons.
- Des saignements d'une abondance et durée variables sont attendus et peuvent durer jusqu'à 15 jours.
- Des douleurs pelviennes (contractions, crampes) d'une intensité variable sont également attendus et nécessitent souvent le recours à des antalgiques.

Une rupture utérine a rarement été rapportée après l'administration de prostaglandine pour le déclenchement d'une interruption de grossesse ou le déclenchement du travail en raison de la mort fœtale in utero au cours du deuxième ou troisième trimestre. Des ruptures utérines se sont essentiellement produites chez les femmes multipares ou chez les femmes présentant une cicatrice de césarienne.

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de cette RTU, le misoprostol est réservé à l'usage hospitalier des médecins spécialistes en gynécologie et obstétrique.

ANNEXES

Annexe I	Modalités de prescription et de recueil de données dans le cadre de la RTU
Annexe II	Fiche de suivi
Annexe III	Argumentaire pour l'utilisation misoprostol dans l'IMG et la MFIU (après 14 SA)
Annexe IV	Note d'information à destination des patientes dans le cadre de la RTU
Annexe V	Rappel des modalités de déclaration par les patientes des effets indésirables
Annexe VI	Dispositions législatives et réglementaires relatives à La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Annexe I : Modalités de prescription et de recueil des données dans le cadre de la RTU

(Misoprostol dans l'interruption médicale de grossesse et la mort fœtale *in utero* au-delà de 14 SA)

Afin d'assurer le suivi des patientes et de colliger les données prévues par le protocole de la RTU, une fiche de suivi devra être remplie et adressée au laboratoire (cf Annexe II).

Avant d'initier une RTU de misoprostol dans la prise en charge des IMG et des MFIU :

Le médecin prescripteur hospitalier :

- Vérifie les critères de prescription.
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer aussi au RCP).
- Informe la patiente (et/ou son représentant légal ou la personne de confiance) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des traitements alternatifs autorisés et disponibles et des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. Le médecin doit s'assurer de la bonne compréhension de ces informations.
- Remet à la patiente la note d'information qui lui est destinée (cf. Annexe IV) ainsi que d'un numéro de téléphone du médecin prescripteur à joindre en cas de complications (douleur etc...).
- Informe, si possible, le médecin traitant/le gynécologue/la sage-femme de la patiente (selon le cas),
- Rédige une ordonnance pour une prescription hospitalière de misoprostol incluant notamment la posologie, le schéma d'administration et la mention « Prescription sous RTU ».
- Motive sa prescription dans le dossier médical de la patiente.
- Si nécessaire, remet à la patiente l'ordonnance pour le dosage du taux plasmatique de β hCG ou convient d'une date pour la visite de contrôle.
- Si nécessaire, rédige une ordonnance pour une prescription d'antalgique incluant la posologie et le mode d'administration.
- Complète la fiche de suivi (Annexe II).

Modalités de recueil des données

Les données des patientes suivies dans le cadre de cette RTU seront saisies par le médecin prescripteur dans **un cahier de recueil de données** accessible via une connexion internet [sur](#) le site internet de l'ANSM, du laboratoire Nordic Pharma et des Vidal box des spécialités Gymiso® et MisoOne® accessibles via leurs monographies dans le dictionnaire Vidal.

Pour tous renseignements complémentaires concernant la RTU, vous pouvez joindre le prestataire, Euraxi Pharma, en charge de la RTU au numéro suivant : 0 800 200 492 (appel gratuit) ou par fax : 02 46 99 03 73.

La saisie des données des patientes par les professionnels de santé est indispensable afin d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce traitement dans l'indication de la RTU et de garantir la sécurité des patientes traitées.

Le recueil des données sera réalisé par les laboratoires.

Les données colligées seront analysées par les laboratoires tous les 6 mois après le début de la RTU (rapports intermédiaires) et à la fin de la RTU (rapport final). Ces données feront l'objet de rapports rédigés par les laboratoires et transmis à l'ANSM. Le résumé de ces rapports validé par l'ANSM sera diffusé sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Protection des données personnelles

Seules les données à caractère personnel expressément listées dans le Protocole seront collectées et traitées. Ces données seront exclusivement traitées aux fins indiquées dans le Protocole.

Données concernant les médecins prescripteurs :

ANSM, Eurodep Pharma, Nordic Pharma SAS

La collecte, l'enregistrement et le traitement de certaines informations nominatives relatives aux médecins prescripteurs (nom, spécialité, adresse postale, numéro de téléphone et adresse email professionnelle) dans le cadre de la RTU sont autorisés en conformité avec le Règlement général relatif à la protection des données (RGPD - 2016/679/UE du 27 avril 2016) ainsi qu'avec la Loi n°78- 17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée. Conformément aux dispositions textes précités, les médecins prescripteurs sont informés de leur droit d'accès de rectification, de suppression des données personnelles les concernant enregistrées à l'occasion de la RTU, ainsi que de leur droit d'opposition au traitement de leurs données à caractère personnel à tout moment.

Données concernant les patientes :

Par ailleurs, la collecte et le traitement d'informations à caractère personnel concernant les patientes dans le cadre de la RTU sont conformes aux dispositions du Règlement général relatif à la protection des données, dit « RGPD » ainsi qu'à la Loi « Informatique et Libertés » modifiée précitées.

Le recours à des données indirectement nominatives (identification des patientes à l'aide d'un code unique aléatoire = pseudonymisation) est justifié par la nécessité de pouvoir effectuer des demandes d'informations complémentaires auprès des médecins concernés après réception et saisie des questionnaires, afin de garantir la qualité des données, de pouvoir effectuer un contrôle en cas de question lors de l'informatisation des données et de permettre aux médecins d'identifier les patientes devant faire l'objet d'un recueil ultérieur de données.

L'ensemble des données collectées dans le cadre de la RTU par les prescripteurs seront recueillies et analysées de façon pseudonyme pour le compte des Laboratoires et transmises tous les 6 mois à l'ANSM.

En vertu, des dispositions du RGPD et de la Loi « Informatique et Libertés » modifiée précitées, Amring SARL et Nordic Pharma sont responsables conjoints du traitement des données personnelles collectées dans le cadre du suivi des patientes Euraxi Pharma à la qualité de sous-traitant.

En application des dispositions du RGPD de la Loi « Informatique et Libertés » modifiée précitées, le médecin informera sa patiente de son droit d'accès, de rectification de suppression, et d'opposition du traitement des données enregistrées à l'occasion de cette RTU.

Exercer ses droits :

Les médecins prescripteurs et les patientes peuvent exercer leurs droits, à tout moment, soit directement soit via un tiers (exemple : médecin traitant pour la patiente) auprès de :

- Nordic Pharma – Data Protection Officer - 254 Boulevard Saint-Germain 75007 Paris, France
- ou
- Amring SARL – Data Protection Officer - 216 Boulevard Saint-Germain 75007 Paris, France.

Enfin, une réclamation peut être réalisée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

**Annexe II : Fiche de suivi à remplir par le médecin prescripteur
Recommandation Temporaire d'Utilisation**

(Misoprostol dans l'interruption médicale de grossesse et la mort fœtale *in utero* au-delà de 14 SA)

Avant toute prescription dans le cadre de la RTU, vous devez remettre à la patiente la « Note d'information destinée à la patiente » présente en annexe IV du protocole.

IDENTIFICATION DE LA PATIENTE

Initiales : (nom) |__|__|__| (prénom) |__|__|

Mois et année de naissance : __ / ____

Date de la visite : __ / __ / ____

CARACTERISTIQUES

Age gestationnel à l'entrée dans le protocole de RTU : |__|__| SA

Patiente nullipare : Oui Non

Utérus cicatriciel : Oui Non

INDICATION

Interruption médicale de grossesse (IMG) Mort fœtale *in utero* (MFIU)

TRAITEMENT PAR MIFEPRISTONE Oui Non

Si non, préciser la raison :

Date et heure de l'administration : |__|__|/|__|__|/20|__|__| à |_____| h

Spécialité administrée : Miffee® Mifegyne®

Dose totale administrée : |__|__|__|__| mg.

TRAITEMENT PAR MISOPROSTOL

La posologie initiale du misoprostol et son schéma d'administration tiennent compte du tableau clinique de la patiente (âge gestationnel, utérus cicatriciel ou non...).

Formulation utilisée : |__| comprimé (s) 200 µg (Gymiso®),
|__| comprimé (s) à 400 µg (MisoOne®)

Date et heure de la première administration : |__|__|/|__|__|/20|__|__| à |_____| h

Dose initiale : |__|__|__|__| µg

Voie d'administration, précisez :

Dose de renouvellement 1 :

Dose : |_____|.µg

Voie d'administration, précisez :

Dose de renouvellement 2 :

Dose : |_____|.µg

Voie d'administration, précisez :

Dose totale de misoprostol reçue : |_____|.µg

SUIVI

Expulsion dans les 24h après la première administration de misoprostol : Oui Non

Délai entre l'induction du travail et l'expulsion : |_____| h |_____| min

AUTRES MEDICAMENTS RECUS DANS LES 48 HEURES : Oui Non

Spécialité 1 : |_____| Posologie |_____|

Spécialité 2 : |_____| Posologie |_____|

Spécialité 13: |_____| Posologie |_____|

EFFETS INDESIRABLES Oui* non

*Si oui, merci de procéder à la déclaration des effets indésirables (cf modalités en annexe V).

*Si oui : ont-ils causé l'arrêt du traitement ? Oui non

Nom du médecin prescripteur : Spécialité :

Hôpital :

Tél :

Fax :

Signature et Date (uniquement si fax) :

En cas de dysfonctionnement du portail RTU, et dans ce cas uniquement, vous pouvez retourner cette fiche

par fax au : 02 46 99 03 73

ou

par email au : rtumisoprostol@euraxipharma.fr

Les informations recueillies dans le cadre de la RTU ont pour finalité l'analyse des données médicales de vos patientes et le suivi de la RTU auprès des médecins participants. Ces informations font l'objet d'un traitement informatique par la société prestataire Euraxi mandatée les laboratoires concernés. En application du Règlement général relatif à la protection des données (RGPD - 2016/679/UE du 27 avril 2016) et la Loi n°78- 17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de suppression et d'opposition au traitement des données qui vous concernent. Vous pouvez exercer ce droit auprès de Nordic Pharma – Data Protection Officer - 254 Boulevard Saint-Germain 75007 Paris, France ou Amring SARL – Data Protection Officer - 216 Boulevard Saint-Germain 75007 Paris, France.

Annexe III

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DU MISOPROSTOL DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE.

L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE ET LA MORT FŒTALE IN UTERO AU DELA DE 14 SA.

En France, au-delà de 14 SA, l'interruption de grossesse est pratiquée pour des raisons médicales, sans restriction de délai pour l'âge de la grossesse. En France, les IMG sont encadrées par la loi du 17 janvier 1975 définie par l'article L2213-1 modifié le 7 juillet 2011: « *l'interruption de grossesse peut à toute époque être pratiquée, si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe ait rendu son avis consultatif, soit que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la mère, soit qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* ».

Par ailleurs, la mort fœtale *in utero* (MFIU) reste une situation clinique fréquente malgré l'amélioration du suivi des grossesses.

Selon les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, le nombre d'IMG en France est estimé à environ 7000 par an en France et le taux de MFIU entre 6 et 7 pour 1000 grossesses.

Ne seront pas abordés dans ce rapport les examens pratiqués dans le cadre du diagnostic prénatal ni le processus décisionnel quant à la réalisation de l'IMG. Seulement l'aspect médical et les spécialités utilisées dans l'IMG seront discutés.

LA PRISE EN CHARGE DES INTERRUPTIONS MEDICALES DE GROSSESSE ET LES MORTS FŒTALES IN UTERO

Les problématiques du déclenchement des IMG et des MFIU répondent à des contraintes différentes de celles du déclenchement artificiel du travail classique. Les différentes méthodes de déclenchement ont pour but de raccourcir la durée de l'expulsion par les voies naturelles, d'éviter les effets secondaires maternels afin de rendre l'interruption moins traumatisante tant sur le plan physique que psychologique pour les patientes.

Il existe deux techniques pour réaliser une IMG ; chirurgicale et médicamenteuse, sans seuil établi pour choisir entre les deux méthodes. Le choix de la technique dépend de plusieurs facteurs comme l'âge gestationnel, l'indication et la nécessité ou non de réaliser une autopsie ainsi que du choix des parents.

La méthode chirurgicale :

Selon *Gitz et al*, l'évacuation chirurgicale est utilisée en France jusqu'à 14 SA dans le cadre des IVG et des évacuations des produits des fausses couches précoces. Dans les IMG, elle est réservée aux termes précoces jusqu'à 14 SA. Elle est également utilisée au deuxième trimestre aux USA notamment. Les risques qu'elle comporte augmentent avec le terme. L'examen fœtopathologique complet est généralement compromis avec la dilatation – évacuation.

La méthode médicamenteuse :

1. La préparation cervicale :

Les anti-progestatifs (miféprisone) :

La miféprisone est un stéroïde de synthèse à action anti-progestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs. Son mécanisme d'action étant le blocage des récepteurs à la progestérone et la potentialisation de l'action des prostaglandines, elle a donc un effet direct sur la maturation cervicale¹.

La préparation par miféprisone raccourcit de façon significative la durée du déclenchement permettant d'utiliser moins de prostaglandines, réduisant ainsi les effets secondaires et améliorant le vécu des femmes.

¹ L. Gitz et al. Termination of pregnancy and intra-uterin foetal death after 14 weeks of pregnancy: which protocol for induction of labour in 2010? Journal de gynécologie-obstétrique et biologie de la reproduction (2011) 40, 1 – 9.
ANSM, Eurodep Pharma, Nordic Pharma SAS

Les effets secondaires sont limités aux troubles gastro-intestinaux, aux crampes abdominales et aux métrorragies. Les contre-indications à la mifépristone sont peu nombreuses : antécédentes d'hypersensibilité au produit, porphyrie, insuffisance surrénale et asthme sévère non équilibré par le traitement.

En France, la spécialité Mifegyne (comprimé de 200 mg de mifépristone) dispose d'une autorisation de mise sur le marché AMM) depuis 1988. Elle est indiquée à la dose de 600 mg par voie orale, 36 à 48 h avant l'administration d'une prostaglandine dans la « préparation à l'action des analogues de prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour des raisons médicales » ainsi que dans « l'induction du travail lors des MFIU ». ².

Les dilateurs mécaniques :

Les lamineuses et les dilapans sont des dispositifs intra cervicaux permettant une dilatation mécanique du col.

Les lamineuses sont des dérivés d'algues séchées et compressés en bâton de 5 cm de long et de diamètres variables. Ils se réhydratent progressivement et augmentent de 3 à 5 fois leur diamètre en 4 à 12 heures.

Les dilapans sont des dilateurs synthétiques hydrophiles qui se gorgent d'eau rapidement passant de 5 à 12 mm en 4 à 8 heures. La durée de pose ne doit pas dépasser 12 heures.

Le recours aux lamineuses ou aux dilapans pour la préparation cervicale dans le cadre d'une IMG ou d'une MFIU a pour objectif la réduction du délai induction – expulsion (DIE). Leur utilisation varie en fonction des pratiques et du cas clinique.

2. Le fœticide :

Dans la prise en charge d'une IMG, lorsque le fœtus n'est pas encore viable, c'est la prise de médicament (et donc une action chimique sur l'utérus) qui entraîne la mort fœtale. Dans le cas contraire, c'est-à-dire à partir de 24 SA selon le CNGOF, un fœticide est réalisé et recommandé.

3. L'induction du travail :

Les prostaglandines

Les prostaglandines sont des eicosanoïdes (acides gras non saturés et oxygénés à 20 carbones). Elles sont synthétisées à partir de l'acide linoléique ou de l'acide arachidonique et ont une action contractile sur le muscle utérin.

Dans les IMG et les MFIU sont utilisés des analogues des prostaglandines (gemeprost, sulprostone, misoprostol), en raison d'une bonne efficacité associée à des effets secondaires modérés en particulier gastro-intestinaux.

Le géméprost est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il entraîne une activité contractile du muscle utérin associée à une dilatation et un ramollissement du col. En France, il dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (Cervagem, 1 mg ovule) et de plusieurs indications en obstétrique dont les IMG au 2ème trimestre et les MFIU. Il est utilisé à la posologie de 1 ovule de 1mg en intra vaginal toutes les 6 heures sans dépasser 5 ovules.

En pratique, cette spécialité est peu ou pas utilisée dans cette indication en raison de ses conditions de conservation (au congélateur) ou de son profil de tolérance.

La sulprostone est un analogue synthétique de la prostaglandine E2. Il agit sélectivement sur l'utérus grévide tant au niveau du col utérin que du myomètre et provoque des contractions utérines qui entraînent l'expulsion du contenu utérin. Au niveau du col, il entraîne une dilatation lente rendant superflue ou facilitant la dilatation mécanique.

En France, la sulprostone dispose d'une AMM (Nalador 500 microgrammes, lyophilisat pour usage parentéral) et de plusieurs indications en obstétrique dont l'IMG et la MFIU au cours du deuxième trimestre. Son utilisation reste limitée en raison des conditions de conservation (température inférieure à 8°C) et de son profil de tolérance en particulier sur le plan cardiovasculaire.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il a une action anti-sécrétoire, cytoprotectrice et entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin.

Il ne possède que peu de contre-indications comme des rares antécédents d'hypersensibilité au produit.

² Résumé des caractéristiques du Produit. Mifégyne 200 mg, comprimé.

Les effets secondaires sont dose dépendant et sont dominés par les vomissements, les nausées, les diarrhées et les douleurs abdominales.

Le misoprostol est efficace pour le déclenchement du travail des patientes présentant une mort fœtale *in utero* ou souhaitant réaliser une interruption de la grossesse pour raison médicale au deuxième et troisième trimestre^{3 4}

Le misoprostol est largement utilisé dans ces indications que ce soit en France ou dans de nombreux pays (cf données disponibles dans la littérature). Son utilisation est souvent associée à une préparation cervicale par mifépristone, mais reste variable en termes de posologie, de schéma et de voie d'administration compte-tenu de l'absence de protocole harmonisé entre les pays et entre les établissements.

Une diminution de la dose de misoprostol est recommandée entre 14 et 31 SA en cas d'utérus cicatriciel ou en cas d'IMG ou de MFIU au-à partir de 32 SA.

Le tableau suivant souligne cette diversité des pratiques et résume les recommandations de pratiques cliniques publiées par l'OMS ou par les sociétés savantes.

Pays	Dose et voie d'administration de misoprostol	Commentaire
OMS⁵ (2018)	<p>MFIU :</p> <p>200 mg de mifépristone <i>per os</i> 1 fois suivie de 400 µg misoprostol voie vaginale ou sublingual toutes les 4 à 6 heures*</p> <p>Ou</p> <p>400 µg de misoprostol seul voie sublingual toutes les 4 à 6 heures*</p> <p>IMG après 12 semaines :</p> <p>200 mg de mifépristone <i>per os</i> 1 fois suivie de 400 µg misoprostol voie buccale, vaginale ou sublingual toutes les 3 heures</p> <p>Ou</p> <p>400 µg de misoprostol seul voie buccale, vaginale ou sublingual toutes les 3 heures</p>	<p>L'association de la mifépristone au misoprostol est recommandée.</p> <p>* : Possibilité de répéter les doses de misoprostol jusqu'au succès de l'IMG</p>
CNGOF (2013)	<p>Mifépristone 200 ou 600 mg en fct du terme, suivie de</p> <p>Misoprostol 800 à 2400 µg /j en prise espacées de 3 à 6h voie vaginale ou orale.</p>	<p>Utiliser la dose minimale efficace. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 100 µg par prise</p>
FIGO (2017)⁶	<p>IMG :</p> <p>13 à 24 semaine : 400 µg voie vaginale*, sublinguale ou buccale ttes les 3h</p> <p>25 à 26 semaines : 200 µg voie vaginale*, sublinguale ou buccale ttes les 4h</p>	<p>Chez les femmes avec un antécédent de césarienne ou d'utérus cicatriciel transmural, les données ne sont pas suffisantes pour recommander le traitement par misoprostol après la 26ème semaine.</p>

³ H.Marret et al. Etat des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF. Journal de la gynécologie Obstétrique et biologie de la Reproduction (2014), 43, 107 - 113

⁴ E Clouqueur et al. Utilisation du misoprostol pour l'induction du travail en cas de MFIU ou d'IMG au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse : efficacité, posologie, voie d'administration, effets secondaires, utilisation en cas d'utérus cicatriciel.

⁵ World Health Organisation (WHO). Medical management of abortion, 2018. P 13

⁶ International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO). Misoprostol only recommended dosages 2017 - <https://www.mhtf.org/2017/06/29/new-figo-guidelines-for-misoprostol-use/>
ANSM, Eurodep Pharma, Nordic Pharma SAS

	<p>27 à 28 semaines : 200 µg voie vaginale*, sublinguale ou buccale ttes les 4h</p> <p>> à 28 semaines : 100 µg voie vaginale*, sublinguale ou buccale ttes les 6h</p> <p>MFIU :</p> <p>13 à 26 semaines : 200 µg voie vaginale*, sublinguale ou buccale ttes les 4 à 6h</p> <p>27 à 28 semaines : 100 µg voie vaginale*, sublinguale ou buccale ttes les 4h</p> <p>> à 28 semaines : 25 µg voie vaginale* ttes les 6h ou 25 µg <i>per os</i> ttes les 2 h</p>	<p>Pour l'IMG, la mifépristone devrait être associée au misoprostol.</p> <p>* Eviter la voie vaginale en cas de saignement ou d'infection</p>
--	--	---

Conclusion

Les données disponibles dans la littérature et les pratiques cliniques actuelles sont en faveur d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable du misoprostol dans la prise en charge *per os* des interruptions médicales de grossesses (IMG) et des cas de morts fœtales *in utero* (MFIU), au-delà de 14 SA, en association avec la mifépristone.

Dès lors, dans l'intérêt des patientes, la RTU concernée est renouvelée pour une durée de 3 ans.

Annexe IV : Note d'information destinée à la patiente

A remettre à la patiente avant toute prescription dans le cadre de la **RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) DE MISOPROSTOL DANS L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE ET LA MORT FŒTALE IN UTERO AU DELA DE 14 SA**

Dans le cas où la patiente est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette note d'information, celle-ci est remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'elle a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par misoprostol dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- *des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)*
- *des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par la patiente.*

Il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1. Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

Le misoprostol, associé à une administration préalable de mifépristone, est disponible dans le déclenchement du travail des femmes présentant une mort fœtale *in utero* (MFIU) ou souhaitant réaliser une interruption médicale de grossesse (IMG) au deuxième ou troisième trimestres dans le cadre d'un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable, et ce même si d'autres traitements sont déjà autorisés et disponibles dans cette indication.

L'utilisation du médicament et la surveillance de toutes les patientes traitées se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patientes traitées dans ce contexte seront collectées et transmises périodiquement à l'ANSM et au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation du misoprostol lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à la société mandatée par les laboratoires concernés et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifiée que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du misoprostol.

En application des dispositions du RGPD et de la Loi « Informatique et Libertés » modifiée précitées, Amring SARL et Nordic Pharma sont responsables conjoints du traitement des données personnelles collectées au cours du traitement et Euraxi Pharma à la qualité de sous-traitant.

Conformément aux dispositions de la loi précitée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du médecin, qui reste à votre disposition pour tout complément d'information.

Vous pouvez exercer ces droits, soit en vous adressant au médecin en charge du traitement, soit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix (votre médecin traitant peut être l'intermédiaire entre vous et le médecin en charge du traitement) soit en contactant :

- Nordic Pharma – Data Protection Officer - 254 Boulevard Saint-Germain 75007 Paris, France
ou
- Amring SARL – Data Protection Officer - 216 Boulevard Saint-Germain 75007 Paris, France.

2. Informations sur le misoprostol

Pour votre information, le misoprostol est un médicament autorisé dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG).

La notice destinée aux patientes des différentes spécialités de misoprostol est disponible au sein des boîtes de médicaments ainsi que sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. Il est important de noter que cette notice délivre des informations adaptées à l'usage de misoprostol dans l'IVG et ne sont donc pas toutes superposables à celles d'une utilisation dans la prise en charge des interruptions médicales de grossesse et des Morts Fœtales *in utero* au-delà de 14 SA.

Dans le cadre de la prise en charge d'une interruption médicale de grossesse ou de mort fœtale *in utero* au-delà de 14 SA, votre médecin vous prescrira ce médicament qui sera associé à de la mifépristone. Ce médicament provoque des contractions du muscle de l'utérus et une ouverture du col de l'utérus, ce qui permettra l'expulsion. Les effets surviennent en quelques heures. Dans un premier temps, le médicament augmente les symptômes (crampes abdominales, saignements). Puis il provoque l'expulsion des tissus intra-utérins. Les saignements peuvent durer plusieurs jours.

La prise en charge aura lieu en milieu hospitalier et sous surveillance médicale.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), fièvre, frissons.
- Des saignements d'une abondance et durée variables sont attendus et peuvent durer jusqu'à 15 jours.
- Des douleurs pelviennes (contractions, crampes) d'une intensité variable sont également attendus et nécessitent souvent le recours à des antalgiques (médicaments pour la douleur). Ces derniers vous seront prescrits par votre médecin.

Une rupture utérine a rarement été rapportée après l'administration de prostaglandine pour le déclenchement d'une interruption de grossesse ou le déclenchement du travail en raison de la mort fœtale *in utero* au cours du deuxième ou troisième trimestre. Des ruptures utérines se sont essentiellement produites chez les femmes multipares ou chez les femmes présentant une cicatrice de césarienne.

La persistance des douleurs pelviennes et du saignement quelques jours après l'expulsion peut nécessiter un traitement par des antalgiques (médicaments contre la douleur). Votre médecin vous remettra une ordonnance pour une prescription d'antalgique incluant la posologie et le mode d'administration.

3. Modalités de signalement des effets indésirables par la patiente

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné ci-dessus ou dans la notice du médicament.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament directement sur le site signalement-sante.gouv.fr, soit à l'aide du formulaire de signalement patients à transmettre au CRPV dont vous dépendez géographiquement (le formulaire et les coordonnées des CRPV sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable).

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le cadre d'une RTU. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, d'abus et d'erreur médicamenteuse dans le cadre de la présente RTU.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

Sur le site rtumisoprostol.euraxi.fr/, vous pouvez saisir les données des patientes pour cette RTU et effectuer la déclaration d'effets indésirables à l'aide du formulaire Cerfa disponible.

Vous pouvez également faire votre déclaration sur le site : signalement.social-sante.gouv.fr/ ou à l'aide du formulaire disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU. En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également dans la fiche de suivi le point concernant l'arrêt de traitement.

Pour les patientes :

La déclaration se fait directement sur le site : signalement.social-sante.gouv.fr/ ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable complété sur le site de la RTU (rtumisoprostol.euraxi.fr) est rapporté automatiquement au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou la patiente.

Si la déclaration a été faite via le portail internet : signalement.social-sante.gouv.fr/, celle-ci a été également automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à

La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable. Dans le cas présent, la RTU est renouvelée pour 3 ans à compter du 1^{er} mars 2021.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire du misoprostol dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer la patiente de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer la patiente des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patientes conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patientes traitées.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM de la spécialité concernée, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

- Une fiche de suivi des patientes dans le cadre de la RTU (cf Annexe II). Cette fiche est disponible en ligne sur le site /rtumisoprostol.euraxi.fr.
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du misoprostol dans le cadre de la RTU (cf Annexe III).
- Une information à destination des patientes sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. La patiente peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU seront recueillies et analysées par la société mandatée par les laboratoires concernés et des rapports de synthèse sont transmis tous les 6 mois à l'ANSM et au CRPV en charge du suivi national (CRPV de Lille). Ces données concernent notamment :

- les caractéristiques des patientes traitées ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

