

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTES TRAITÉES PAR LE MISOPROSTOL ET LA MIFEPRISTONE DANS LA PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES ARRETEES AVANT 14 SA

Gymiso 200 microgrammes, comprimé
MisoOne 400 microgrammes, comprimé
Mifegyne 200 mg, comprimé
Mifegyne 600 mg, comprimé

Février 2021

Version 2- 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 251, boulevard Pereire 75015 Paris</p>
--	--

ABREVIATIONS

ACOG	Collège Américain d'Obstétrique et de Gynécologie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
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
FCP	Fausse Couche Précoce
FIGO	Fédération internationale des obstétriciens et des gynécologues
hCG	Hormone Gonadotrophine Chorionique
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
LP	Libération Prolongée
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PO	Per os
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RPC	Recommandations pour la Pratique Clinique
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 V : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

Les médicaments concernés par cette RTU sont :

Mifegyne 600mg comprimé.

Mifegyne 200mg comprimé.

Gymiso 200 µg comprimé.

MisoOne 400 µg comprimé.

1. LA MIFÉPRISTONE

La mifépristone est un stéroïde synthétique à action anti-progestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs. Chez la femme, à des doses supérieures ou égales à 1 mg/kg, la mifépristone antagonise les effets endométriaux et myométriaux de la progestérone.

Au cours du premier trimestre, elle permet la dilatation et l'ouverture du col utérin.

Dans le cadre de l'AMM, la mifépristone est indiquée :

- dans l'interruption volontaire de grossesse en association avec le misoprostol jusqu'à 49 jours d'aménorrhée et en association avec le géméprost jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.
- Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre
- Préparation à l'action des analogues de prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons médicales
- Induction du travail lors de mort fœtale *in utero*

Les indications précises des spécialités concernées (Mifegyne) 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

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1.

Le misoprostol a un effet sur le tonus utérin, entraîne des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utéro-toniques du misoprostol facilitent l'ouverture du col utérin et l'expulsion de débris intra-utérins.

Dans le cadre de l'AMM, le misoprostol est indiqué dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.

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/>

3. LA MIFÉPRISTONE ET LE MISOPROSTOL DANS LES GROSSESSES ARRETEES DU PREMIER TRIMESTRE (AVANT 14 SA)

En concertation avec les laboratoires concernés, l'ANSM a élaboré une RTU visant à sécuriser l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA).

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice/risque de la mifépristone et du misoprostol, est présumé favorable sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles (cf. Argumentaire en Annexe III).

Le traitement par mifépristone sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines et permet la dilatation et l'ouverture du col utérin.

Le traitement par misoprostol induit des contractions utérines et permet l'ouverture du col afin d'accélérer l'expulsion du produit de conception ou du sac gestationnel (SG).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait de la mifépristone et du misoprostol dans le cadre de cette RTU prenne connaissance des résumés 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 grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA).

Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer.

Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol doit toujours être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, y compris chirurgicales.

Contre-indications à l'initiation d'un traitement par la mifépristone et le misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA)

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

Posologie et mode d'administration

La mifépristone est prise sous forme de dose orale unique de 200 ou 600 mg (pour sensibiliser le myomètre aux contractions induites par le misoprostol et permettre la préparation cervicale), suivie dans les 6 à 24 heures par la prise de misoprostol en deux doses de 400 µg espacées de 4 heures par per os.

En l'absence d'expulsion dans les 24 heures suivant la dernière prise de misoprostol, possibilité de renouveler l'administration de misoprostol en 2 prises de 400 µg espacées de 4 h.

En l'absence d'expulsion dans le délai indiqué par le professionnel de santé, il est recommandé à la patiente de consulter afin de connaître la conduite à tenir.

Contre-indications

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

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

Effets indésirables

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

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.

La persistance des douleurs pelviennes et du saignement peut être le signe d'une expulsion incomplète du contenu

utérin. Dans ce cas, un recours à un geste chirurgical complémentaire peut être proposé.

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de cette RTU, la mifépristone et le misoprostol sont soumis à prescription médicale (« Liste I ») et réservé à l'usage professionnel.

Ils ne peuvent donc être délivrés en officine qu'aux médecins, sur présentation d'une commande à usage professionnel.

ANNEXES

- Annexe I** **Modalités de prescription dans le cadre de la RTU**
- Annexe II** **Argumentaire pour l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA)**
- Annexe III** **Note d'information à destination des patientes dans le cadre de la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA)**
- Annexe IV** **Rappel des modalités de déclaration par les patientes des effets indésirables**
- Annexe V** **Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU**

Annexe I : Modalités de prescription dans le cadre de la RTU

(La mifépristone et le misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre (avant 14 SA))

Avant d'initier une RTU avec de la mifépristone et du misoprostol dans la prise en charge d'une grossesse arrêtée du premier trimestre (avant 14 SA)

Le médecin prescripteur :

- Vérifie les critères de prescription.
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer aux 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 la note d'information destinée à la patiente (cf. Annexe V) dans laquelle il a préalablement renseigné les modalités de prise du médicament 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),
- Motive sa prescription dans le dossier médical de la patiente.
- si nécessaire, remet à la patiente une ordonnance d'antalgique.
- Si nécessaire, remet à la patiente l'ordonnance pour réaliser le dosage du taux plasmatique de β hCG ou convient d'une date pour la visite de contrôle.

Pour tout renseignement complémentaire concernant la RTU, le numéro suivant est à votre disposition : 01.70.37.28.00 ou par email : pvfrance@nordicpharma.com ou pharmacovigilance.france@amring.com

Annexe II

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DE LA MIFÉPRISTONE ET DU MISOPROSTOL DANS LA PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES ARRETEES DU PREMIER TRIMESTRE (AVANT 14 SA)

La fausse couche correspond à un arrêt spontané de la grossesse avant le 5^e mois de grossesse. Elle est dite « précoce » si elle a lieu avant 14 semaines d'aménorrhées (fausse couche du premier trimestre).

Une fausse couche spontanée complique 10 à 20 % des grossesses. Au total, il existe plusieurs présentations cliniques de la fausse couche comme le montre le tableau suivant (1):

Critères diagnostiques cliniques et échographiques du stade évolutif d'une fausse couche précoce (FC).

Définitions actuelles (terminologie anglo-saxonne)	Critères cliniques	Critères échographiques
FC retardée ou grossesse arrêtée (<i>delayed or missed miscarriage early fetal or embryonic demise</i>) Œuf clair ^a (<i>anembryonic pregnancy/blighted ovum</i>)	Aucun ou métrorragies minimales	Embryon > 7 mm sans activité cardiaque Ou sac gestationnel (SG) > 25 mm de grand axe sans image embryonnaire ou vésicule vitelline visible Ou embryon < 7 mm, SG < 25 mm sans évolution après un délai d'au moins 7 jours
FC menaçante ou menace de FC (<i>threatened miscarriage</i>)	Métrorragies modérées Col fermé	Présence ou non d'images de décollement ovulaire (hématome sous-chorial)
FC en cours ou inévitable (<i>inevitable miscarriage</i>)	Douleurs, métrorragies d'intensité croissante, col ouvert Expulsion vaginale du produit de conception	SG en voie d'expulsion
FC complète (<i>complete miscarriage</i>)	Disparition des douleurs Diminution des saignements Col fermé	Absence d'images échogènes hétérogènes intra-utérines
FC incomplète ou rétention trophoblastique (<i>incomplete miscarriage</i>)	Persistance de douleurs et de saignements ± Col ouvert	Images intra-cavitaires échogènes hétérogènes représentant des caillots ou des débris déciduaux et trophoblastiques

^a Ancienne terminologie : traduction d'un arrêt de développement précoce du sac gestationnel ou d'une lyse embryonnaire précoce.

Plusieurs facteurs de risque sont associés à la survenue d'une fausse couche comme l'âge maternel (notamment après 35 ans), un IMC maternel supérieur ou égal à 25 kg/m², une consommation excessive de café, d'alcool ou le tabagisme, l'exposition à des champs électromagnétiques à des doses supérieures à 50 Hz, l'exposition à des radiations ionisantes, un antécédent de FCP ou d'IVG, certains troubles de la fertilité, une altération de la réserve ovarienne ou un âge paternel de plus de 45 ans.

Ne seront pas abordés dans ce rapport les méthodes (échographiques) utilisées pour définir précisément les stades évolutifs d'une fausse couche précoce.

LA PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES ARRETEES DU PREMIER TRIMESTRE

Une fois le diagnostic et le stade de la fausse couche établis, plusieurs méthodes thérapeutiques sont envisageables : l'expectative, l'évacuation chirurgicale du produit de conception ou le traitement médical.

Le traitement de référence de la grossesse arrêtée est historiquement chirurgical par aspiration. Cependant, l'abstention (appelée aussi l'expectative) ou le traitement médical sont devenus des alternatives possibles.

La chirurgie :

L'évacuation chirurgicale du contenu utérin permet une prise en charge efficace, radicale et rapide des grossesses arrêtées du premier trimestre, le plus souvent réalisé en ambulatoire et n'imposant pas de surveillance ultérieure particulière, notamment échographique. Les taux de succès (évacuation complète sans geste complémentaire) rapportés dans les études sont élevés, compris entre 95 et 98 %, comme le montre le tableau suivant (1) :

	Avantages	Inconvénients
Chirurgie	Taux de succès élevé ^a (95–98 %) Prise en charge rapide, ambulatoire (1 jour)	Hospitalisation et anesthésie obligatoires Complications opératoires (0–3 %) Synéchies utérines (curetages itératifs, contexte septique)
Misoprostol	Prise en charge ambulatoire Réduction du nombre de gestes chirurgicaux Risques infectieux et hémorragiques non augmentés Facilitation du geste chirurgical si rétention secondaire Risque de consultation en urgence identique	Efficacité inférieure à celle de la chirurgie (> 80 % ^b) Variable selon les modalités d'administration (voie orale, vaginale sublinguale, posologie unique ou répétée), le délai accordé (24 heures–15 jours) et le type de FC (retardée/incomplète) Durée des saignements plus longue, douleurs plus importantes Hospitalisations non programmées plus fréquentes
Expectative	Taux de succès élevé ^a en cas de FC en cours ou incomplète (> 75 %) Évite les complications et les coûts du traitement chirurgical Risques infectieux et hémorragiques non augmentés	Délai d'expulsion variable (3 jours–6 semaines), souvent inacceptable pour les patientes Augmentation du nombre de consultations et de gestes chirurgicaux en urgence

^a Évacuation complète du contenu utérin sans complications à court terme.

^b Voie vaginale ou sublinguale.

L'expectative :

Cette méthode a un taux d'échec plus important que le traitement médical ou chirurgical, avec un risque plus élevé d'aspiration en urgence et une durée des saignements et douleurs pelviennes allongée, sans augmentation du risque infectieux.

Le traitement médical :

En France, une spécialité commercialisée (disponible à l'hôpital) dispose d'une AMM dans la prise en charge de la grossesse arrêtée du premier trimestre ; Cervagem ovule avec 1 mg de géméprost, voie vaginale. Il s'agit d'un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Chez la femme enceinte, 2 à 4 heures après administration vaginale, le géméprost entraîne des contractions utérines amples (50 à 100 mm/Hg), régulières ou non. Au cours du premier et du deuxième trimestre et en dehors de la grossesse, il entraîne une dilatation et un ramollissement du col utérin.

En pratique, cette spécialité serait peu utilisée dans la prise en charge de la FCP du fait de son profil de tolérance (douleurs abdominales fortes).

Le misoprostol est largement utilisé dans la prise en charge de la grossesse arrêtée du premier trimestre que ce soit en France ou dans de nombreux pays (cf données disponibles dans la littérature). Il s'agit également d'un analogue de la prostaglandine E1, utilisé pour son activité utéro tonique et de maturation cervicale puissante. Il a une action anti-sécrétoire, cytoprotectrice et entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin.

Dans la pratique clinique, cet usage reste très variable en termes de posologie, de schéma et de voie d'administration compte-tenu de l'absence d'un protocole harmonisé entre les pays, les établissements et les praticiens.

Les données concernant l'usage de la mifépristone dans les grossesses arrêtées sont plus récentes et conclues toutes par un avantage de l'association mifépristone + misoprostol comparé au misoprostol seul (2–5).

Pays	Dose et voie d'administration de la mifépristone et du misoprostol	Succès ou échec	Commentaires
Schreiber et al 2018 (USA) (2)	"MIFE 200 mg PO + MISO 800 µg PV (4 X 200 µg) 24H later - No placebo - MISO 800 µg PV (4 X 200 µg)"	"Gestational sac expulsion by the first follow-up visit : 83,8% (Mf + MISO) vs 67,1% (MISO) (RR 1.25; 95% CI 1.09–1.43) (p<0,001) Gestational sac expulsion by the second follow-up visit at D8 (1 + 2 doses of MISO) : 89,2% (Mf + MISO) vs 74,5% (MISO) (RR 1.20; 95% CI 1.07–1.33)"	No significant between-group differences in the mean scores for bleeding intensity (1.8 in both groups) or pain (2.7 in both groups).
Sinha et al 2018 (India) (4)	"MIFE 200 mg PO + MISO 800 µg PV 48H later ± Repeat MISO 400 µg PO if no expulsion occurred within 4H (between 1 and 4 doses at 3-hourly interval) Placebo + MISO 800 µg PV 48H later ± Repeat MISO 400 µg PO if no expulsion occurred within 4H (between 1 and 4 doses at 3-hourly interval)"	"At D14: 86,7% (Mf + MISO) vs 57,8% (P + MISO) (p=0,009) Expulsion of POCs within 4H of first dose of 800 µg misoprostol: 65,9% (Mf + MISO) vs 11,4% (P + MISO) (p=0,000) Surgical evacuation: 13,34% (Mf + MISO) vs 42,2% (P + MISO) (p=0,002)	Number of patients developing nausea and vomiting :17.8% (Mf + MISO) vs 42,2% (P+MISO) (p = 0.009). The number of days of bleeding and mean hemoglobin reduction was comparable in both the groups. None of the patients in either group required blood transfusion.
Chu et al 2020 (UK) (3)	MIFE 200mg PO + MISO 800µg PO or PV or SL 48H later	At D7: 17% (Mif + MISO) vs 25% (Placebo + MISO) required surgical intervention	We found no evidence of a between-group difference in the proportions of participants with serious adverse events, which were reported in five (1%) of 357 women in the mifepristone plus misoprostol group and two (1%) of 354 women in the placebo plus misoprostol group.
Hamel et al 2020 Triple M trial (NL) (5)	"MIFE 600mg PO + MISO 400µg PO repeated after 4 h 24h later ± repeat MISO 400µg PO + 400µg PO 4 h later if necessary"	Complete evacuation: Mif + MISO: 79,1% Placebo + MISO: 58,7%	Incidence of serious adverse events was significantly lower in the mifepristone group with 24 (14%) patients affected versus 55 (32%) in the placebo group (p = 0.0005)

Le tableau suivant souligne cette diversité des pratiques et résume les recommandations de pratiques cliniques publiées par les autorités compétentes internationales ou par les sociétés savantes.

Pays	Terme et méthode	Dose et voie d'administration de la mifépristone et du misoprostol	Commentaire
OMS (2018) (6)	Si volume utérin au moment du traitement correspond à un âge gestationnel ≤ 13 semaines → méthode instrumentale ou médicale.	400 µg sublinguale , ou 600 µg orale	
CNGOF (2013) (7)	1 ^{er} trimestre : aspiration > traitement médical	<u>Grossesse arrêtée</u> : 800 µg voie vaginale , éventuellement renouvelé après 24 à 48 h	Prendre en compte la préférence de la patiente dans le choix de la méthode
Suède (2011)	Fausse couche précoce	800 µg voie vaginale , ou 600 µg sublinguale	Administration à domicile si terme ≤ 9 semaines. Suivi J +7 à J+15
Italie (ministère de la santé, 2013)	Fausse couche précoce	<u>FC incomplète</u> : 600 µg per os , ou 400 µg sublingual	Suivi J+15
ACOG (2018) (8)	Fausse couche précoce	200 mg mifépristone voie orale Puis 24h plus tard, 800µg voie vaginale . Renouvelable h+3 si besoin.	Suivi J+7 à J+14
NICE (UK, 2019) (9)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée</u> : 800 µg (voie vaginale ou orale) <u>FC incomplète</u> : 600 (ou 800) µg (voie vaginale ou orale)	Prendre en compte la préférence de la patiente pour la voie d'administration.
FIGO (2017) (10)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée</u> : 800 µg voie vaginale* ou 600 µg sublinguale (tt les 3 h X2 max) <u>FC incomplète</u> : 600 µg PO ou 400 µg sublingual ou 400 – 800 µg voie vaginale* (Prise unique)	* Eviter la voie vaginale en cas de saignement ou d'infection
Allemagne	Fausse couche précoce	Prise en charge chirurgicale uniquement	
Flynn and all (2021) (11)	Secondary analysis of Schreiber et al : MIFE 200 mg PO + MISO 800 µg PV	Gestational sac expulsion and delay between mifepristone and misoprostol: success 54.6% at 0 to 6 hours; 96.6% at 7 to 20 hours; and 87.5% at 21 to 48 hours. 0 and 6 hours (adjusted risk ratio 0.58, 95% CI 0.40–0.85) and 21 to 48 hours (adjusted risk ratio 0.91, 95% CI 0.72–0.99) had a lower risk of success when compared to participants administering 7 to 20 hours after mifepristone.	

Conclusion

Les données disponibles dans la littérature et les pratiques cliniques actuelles sont en faveur d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable de l'association de la mifépristone et du misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre.

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

Références bibliographiques :

1. Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Carles G, Dreyfus M. Fausses couches du premier trimestre : bénéfices et risques des alternatives thérapeutiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 1 sept 2014;42(9):608-21.
2. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *New England Journal of Medicine*. 7 juin 2018;378(23):2161-70.
3. Chu JJ, Devall AJ, Beeson LE, Hardy P, Cheed V, Sun Y, et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 12 sept 2020;396(10253):770-8.
4. Sinha P, Suneja A, Guleria K, Aggarwal R, Vaid NB. Comparison of Mifepristone Followed by Misoprostol with Misoprostol Alone for Treatment of Early Pregnancy Failure: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Obstet Gynaecol India*. févr 2018;68(1):39-44.
5. Hamel C, Coppus S, Berg J van den, Hink E, Seeters J van, Kesteren P van, et al. Mifepristone followed by misoprostol compared with placebo followed by misoprostol as medical treatment for early pregnancy loss (the Triple M trial): A double-blind placebo-controlled randomised trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1 févr 2021 [cité 8 avr 2021];32. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30460-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30460-0/abstract)
6. WHO. WHO | Medical management of abortion [Internet]. World Health Organization; 2018 [cité 8 avr 2021]. 54 p. Disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/medical-management-abortion/en/>
7. CNGOF. État des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF [Internet]. 2013 p. 17. Disponible sur: www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_AVIS_misoprostol.pdf
8. ACOG. Early Pregnancy Loss [Internet]. American College of Obstetricians and Gynecologists; 2018 nov [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/11/early-pregnancy-loss>
9. NICE. Overview | Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management | Guidance | NICE [Internet]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2019 avr [cité 8 avr 2021]. Report No.: NICE guideline [NG126]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>
10. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017;138(3):363-6.
11. Flynn A N, Roe AH, Koelper N, McAllister A, Sammel MD, Schreiber CA. Timing and efficacy of mifepristone pretreatment for medical management of early pregnancy loss. *Contraception*. 2021 Jun;103(6):404-407.

Annexe III : 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 LA MIFÉPRISTONE ET DU MISOPROSTOL DANS LA GROSSESSE ARRÊTÉE DU PREMIER TRIMESTRE**

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 mifépristone et 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 les médicaments, notamment sur ses effets indésirables
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

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 pour la prise en charge de la grossesse arrêtée (avant 14 SA) 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'objectif du traitement par la mifépristone est de sensibiliser les parois de l'utérus aux contractions induites par le misoprostol et permettre la dilatation et l'ouverture du col utérin.

L'objectif du traitement par le misoprostol est d'entraîner une contraction des fibres musculaires des parois de l'utérus et un relâchement du col utérin.

Cette méthode médicamenteuse est associée à un taux de succès élevé mais peut nécessiter dans certains cas le recours à une aspiration.

2. Informations sur la mifépristone

Pour votre information, la mifépristone est un médicament autorisé dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG), dans les interruptions de grossesse pour raisons médicales ainsi que dans l'induction du travail en cas de mort fœtale *in utero*.

La notice destinée aux patientes des différentes spécialités de mifépristone est disponible dans les 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 la mifépristone dans ses différentes indications et ne sont donc pas toutes superposables à celles d'une utilisation dans la fausse couche du premier trimestre.

Dans le cadre d'une grossesse arrêtée, votre médecin vous prescrira ce médicament et vous indiquera comment le prendre.

3. 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 dans les boîtes de médicaments ainsi que sur la base de données publique des médicaments : [publique.medicaments.gouv.fr/](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/). Il est ANSM, Eurodep Pharma, Nordic Pharma SAS

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 fausse couche du premier trimestre.

Dans le cadre d'une grossesse arrêtée, votre médecin vous prescrira ce médicament et vous indiquera comment le prendre.

La dose de mifépristone recommandée est de 600 mg ou 200 mg.

La dose initiale de misoprostol recommandée est de 400 µg renouvelée 4 h plus tard, éventuellement renouvelée 24 h après.

Soit en pratique : –

|_ 1 _| comprimé à 600 mg de Mifegyne ou |_ 1 _| comprimé à 200 mg de Mifegyne

Puis 6 à 24 heures plus tard

Dose initiale : |_ 1 _| comprimé (s) à 400 µg (MisoOne) ou |_ 2_| comprimé (s) à 200 µg (Gymiso)

Renouvelée 4 h plus tard : |_ 1 _| comprimé (s) à 400 µg (MisoOne) ou |_ 2_| comprimé (s) à 200 µg (Gymiso)

En l'absence d'expulsion du produit de conception dans les 24h qui suivent,

Possibilité d'un renouvellement du misoprostol (**24h après la prise précédente**) :

|_ 1 _| comprimé (s) à 400 µg (MisoOne) ou |_ 2_| comprimé (s) à 200 µg (Gymiso)

Renouvelée 4 h plus tard |_ 1 _| comprimé (s) à 400 µg (MisoOne) ou |_ 2_| comprimé (s) à 200 µg (Gymiso)

Le misoprostol provoque des contractions du muscle de l'utérus et une ouverture du col de l'utérus. 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.

Contactez à nouveau votre médecin si les effets du traitement n'ont pas commencé dans les 24 heures suivant la prise du traitement.

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.

La persistance des douleurs pelviennes et du saignement peut être le signe d'une expulsion incomplète du contenu utérin. Dans ce cas, contactez votre médecin qui vous proposera, si nécessaire, un recours à un geste chirurgical complémentaire.

4. Modalités de signalement des effets indésirables par la patiente

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

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ces médicaments soit 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.aansm.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 IV : 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 :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration 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.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-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 doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient. Les coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

ANNEXE V : 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.

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 prescripteurs

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 III),
- 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 »,

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.

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>
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de la mifépristone et du misoprostol dans le cadre de la RTU (cf Annexe II).
- Une information à destination des patientes sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf Annexe III). 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 IV).

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.