

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE SUIVI DES PATIENTES TRAITÉES PAR LE

MISOPROSTOL DANS

L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (IVG) MEDICAMENTEUSE A LA 8^{ème} ET A LA 9^{ème} SEMAINE D'AMENORRHEE (SA)

Gymiso 200 microgrammes, comprimé

MisoOne 400 microgrammes, comprimé

Mars 2023

Version 2

<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 : cpc@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoire Nordic Pharma SAS</p> <p>251, boulevard Pereire 75017 Paris</p> <p>Tél: 01 70 37 28 00 E-mail: pvfrance@nordicpharma.com</p>
--	---

ABREVIATIONS

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
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
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
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RPC	Recommandations pour la Pratique Clinique
RR	Risque Relatif
SA	Semaines d'Aménorrhée

LES CADRES DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Le Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L.5121-12-1 III du Code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires du CPC).

1. CONTEXTE

Dans le contexte de l'épidémie de COVID-19, le ministère des Solidarités et de la Santé a pris une série de dispositions afin de garantir une réponse aux demandes d'IVG. En effet, durant la pandémie, il est apparu nécessaire de réduire l'exposition des femmes au COVID-19 et soulager les équipes hospitalières, en privilégiant la prise en charge des IVG en ville et par voie de téléconsultation.

Avant ces dispositions, les IVG médicamenteuses réalisées en ville (hors établissement de santé) n'étaient possibles que jusqu'à 7 Semaines d'Aménorrhée [SA] incluses. Ces IVG étaient réalisées par des professionnels de santé médecins et sages-femmes, déjà formés et autorisés à pratiquer des IVG médicamenteuses et donc conventionnés avec un établissement de santé, en suivant les recommandations afin d'assurer la sécurité de la prise en charge. Ces professionnels exercent en cabinet libéral, en centre de santé ou en centre de planification et d'éducation familiale. Au-delà de 7 SA, les IVG médicamenteuses des 8^e et 9^e SA devaient être réalisées en établissement de santé.

L'arrêté du 14 avril 2020 a permis de réaliser la consultation de prise de médicament par téléconsultation (avec délivrance en pharmacie d'officine des médicaments nécessaires) et a allongé les délais d'IVG médicamenteuse de 7 SA à 9 SA en dehors des établissements de santé.

Afin de garantir cet accès, le ministère des Solidarités et de la Santé avait saisi la HAS le 7 avril 2020 afin qu'elle élabore des recommandations pour la prise en charge des IVG médicamenteuses des 8^e et 9^e SA en ville. Dans sa réponse rapide mise en ligne le 9 Avril 2020, la HAS prévoyait l'utilisation exceptionnelle, au vu de la période Covid-19, de spécialités hors Autorisation de mise sur le marché (AMM). Jusqu'à ces recommandations, les IVG médicamenteuses des 8^e et 9^e SA prévoyaient l'utilisation des médicaments suivants : mifépristone (200 ou 600 mg par voie orale) suivie 36 à 48h après par du géméprost (1 mg en ovule). L'utilisation du misoprostol au-delà de 7 SA n'est pas prévu par l'AMM. En pratique, le géméprost est peu ou pas utilisée dans cette indication en raison de ses conditions de conservation (au congélateur) ou de son profil de tolérance (douleurs).

L'arrêté du 15 avril 2020 précité, complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire, a défini le cadre de mise en œuvre des recommandations de la HAS. L'application de ces dispositions a pris fin le 10 juillet 2020.

Puis, du fait de l'évolution de la situation sanitaire, les mêmes dispositions que celles précédemment mises en place ont été reprises par l'arrêté du 7 novembre 2020, modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

Au total, la crise sanitaire liée au Covid-19 a conduit à un état des lieux de l'accès à l'IVG en France. La HAS a publié en mars 2021 une mise à jour de ses recommandations sur l'IVG (cf annexes III, IV et V). Dans ce contexte, à la demande du ministère des Solidarités et de la Santé et après évaluation de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM a élaboré un CPC visant à sécuriser l'utilisation du misoprostol, en association à la mifépristone, dans la prise en charge de l'IVG médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, en établissement de santé ou en ville.

2. LES MEDICAMENTS CONCERNES PAR CE CPC

MisoOne 400 microgrammes, comprimé et Gymiso 200 microgrammes, comprimé.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il 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 :

- 1- L'interruption volontaire de grossesse au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée, en association avec la mifépristone
- 2- La préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

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

En revanche, il est à noter que la mifépristone est autorisée, dans le cadre de son AMM, dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée, soit fin de la 9^{ème} SA.

3. LA MIFEPRISTONE ET LE MISOPROSTOL DANS L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE MEDICAMENTEUSE A LA 8^{ème} ET A LA 9^{ème} SA

Le présent CPC vise à sécuriser l'utilisation du misoprostol, en association à la mifépristone, dans la prise en charge des interruptions volontaires de grossesses médicamenteuses à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée. En effet, il existe un besoin thérapeutique dans cette indication et elle n'est pas couverte par l'AMM du misoprostol.

Le rapport bénéfice/risque de l'association mifépristone /misoprostol, est présumé favorable sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles (cf. Annexe II).

Outre le présent protocole, il est impératif que les médecins et les sages-femmes prescrivant de la mifépristone et du misoprostol dans le cadre de ce CPC prennent 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 du CPC :

Prise en charge des interruptions volontaires de grossesses médicamenteuses à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, en association avec la mifépristone.

Posologie et mode d'administration

Pour permettre la réalisation d'une IVG médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, le protocole est le suivant :

200 mg de mifépristone par voie orale suivi, 24 à 48 h plus tard, de 800 microgrammes de misoprostol en une seule prise, par voie orale, sublinguale ou jugale

ou

600 mg de mifépristone par voie orale suivi, 24 à 48 h plus tard, de 800 microgrammes de misoprostol en une seule prise, par voie orale, sublinguale ou jugale

Pour rappel, l'utilisation du misoprostol par voie vaginale n'est pas recommandée compte tenu du risque potentiel de choc septique.

Des études évaluant une dose de mifépristone à 200mg associée avec le misoprostol par voie transmuqueuse orale ou sublinguale ont montré une non-infériorité par rapport à la dose de 600 mg de mifépristone (cf : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223429/fr/interruption-volontaire-de-grossesse-par-methode-medicamenteuse-mise-a-jour)

Contre-indications

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

Précautions d'emploi

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

Grossesse

Le misoprostol est un agent **tératogène avéré**.

L'échec de l'interruption de grossesse (grossesse évolutive) a été associé à une augmentation d'un facteur 3 des risques de malformations graves chez l'enfant dans le cas de grossesses évolutives exposées à la mifépristone et au misoprostol ou au misoprostol seulement, en comparaison au groupe contrôle (environ 2%). L'exposition prénatale au misoprostol a été associée au syndrome de Mœbius (paralysie faciale congénitale entraînant une hypomimie, des troubles de la succion et de la déglutition et des mouvements oculaires, avec ou sans atteinte des membres) et à la maladie des brides amniotiques (difformités/amputations des membres, en particulier, pied bot, acheirie, oligodactylie, fente labiopalatine) et à des anomalies du système nerveux central (anomalies cérébrales et crâniennes telles qu'anencéphalie, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, anomalies du tube neural).

En conséquence :

- les femmes doivent être informées qu'en raison du risque d'échec de l'interruption de grossesse et du risque pour le fœtus, la visite de contrôle est obligatoire. Cette visite de contrôle doit avoir lieu durant la période de 14 à 21 jours suivant la prise de la mifépristone, pour vérifier par un moyen adéquat (examen clinique, si la consultation est en présentiel, associé à un dosage de β -hCG plasmatique ou un test urinaire semi-quantitatif adapté au suivi de l'IVG médicamenteuse, ou bien à une échographie pelvienne) qu'une expulsion complète a eu lieu et que les saignements vaginaux ont cessé.
- si un échec de la méthode est diagnostiqué à la visite de contrôle (grossesse évolutive viable), et si la patiente est toujours d'accord, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera pratiquée.
- si la patiente désire poursuivre sa grossesse, un suivi attentif de la grossesse avec échographie prénatale portant une attention particulière aux membres et à la tête, doit être mis en place dans un centre spécialisé.

Allaitement

Le misoprostol peut être éliminé dans le lait maternel, les femmes doivent éviter d'allaiter durant le traitement par misoprostol.

Effets indésirables

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

Les effets indésirables les plus fréquents du misoprostol 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

Liste I.

Hors établissements de santé : prescription réservée aux médecins, sages-femmes et centres habilités, conformément à l'article L. 2212-2 du code de la santé publique.

ANNEXES

Annexe I	Modalités de prescription dans le cadre du CPC
Annexe II	Argumentaire pour l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol dans l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée (SA))
Annexe III	Fiche HAS intitulée « Recommandation – Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse». Validée par le Collège le 11 mars 2021
Annexe IV	Fiche HAS intitulée « Argumentaire - Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse ». Validée par le Collège le 11 mars 2021
Annexe V	Fiche HAS : Schéma de synthèse des recommandations
Annexe VI	Note d'information à destination des patientes dans le cadre du CPC
Annexe VII	Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables
Annexe VIII	Dispositions législatives et réglementaires du cadre de prescription compassionnelle (CPC)

Annexe I : Modalités de prescription dans le cadre du CPC

Misoprostol dans l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée (SA)

Avant d'initier un CPC dans l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) :

Le professionnel de santé (médecin ou sage-femme) prescripteur hospitalier ou conventionné :

- 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 professionnel de santé doit s'assurer de la bonne compréhension de ces informations.
- Remet à la patiente la note d'information qui lui est destinée (cf. Annexe VI) ainsi qu'un numéro de téléphone du professionnel de santé prescripteur à joindre en cas de complications (douleur etc...).
- Remet à la patiente une fiche de liaison contenant les éléments essentiels de son dossier médical, qu'elle transmettra au médecin de l'établissement de santé désigné par son professionnel de santé si besoin. Cette fiche de liaison est également transmise à l'établissement de santé par le professionnel de santé.
- Informe, si possible, le médecin traitant/le gynécologue/la sage-femme de la patiente (selon le cas),
- Rédige une ordonnance pour une prescription de mifépristone et de misoprostol incluant notamment la posologie, le schéma d'administration et la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».
- Motive sa prescription et conserve le consentement écrit de la patiente dans son dossier médical.
- Convient d'une date pour la visite de contrôle.
- Si nécessaire, remet à la patiente l'ordonnance pour réaliser une échographie de contrôle, un dosage du taux plasmatique de β hCG ou un test urinaire.
- Si nécessaire, rédige une ordonnance pour une prescription d'antalgique incluant la posologie et le mode d'administration.

Annexe II

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE ET DU MISOPROSTOL DANS L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (IVG) MÉDICAMENTEUSE A LA 8ÈME ET A LA 9ÈME SEMAINE D'AMÉNORRHEE (SA)

En France, L'interruption volontaire de grossesse (IVG) est encadrée par la Code de la santé publique (articles L.2212-1 et suivants et article R. 2212-1 et suivants).

Notamment, l'IVG médicamenteuse est autorisée jusqu'à 7 SA et pratiquée en établissement de santé ou en ville dans le cadre d'une convention conclue entre des professionnels de santé (médecins ou sages-femmes) et des établissements de santé.

Le médecin ou la sage-femme effectuant des IVG par voie médicamenteuse dans le cadre de la convention précitée justifie d'une expérience professionnelle adaptée, soit par une qualification universitaire en gynécologie médicale ou en gynécologie-obstétrique, soit par une pratique régulière des interruptions volontaires de grossesse médicamenteuses dans un établissement de santé, attestée par le directeur de cet établissement sur justificatif présenté par le responsable médical concerné. L'IVG médicamenteuse est strictement encadrée (visites obligatoires, formulaire de consentement éclairé de la patiente et fiche de liaison notamment).

Selon les chiffres de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), la France a enregistré 232 000 IVG en 2019.

« Depuis que la pratique des IVG a été autorisée par voie médicamenteuse en 2001, le nombre des IVG instrumentales n'a cessé de diminuer. La possibilité de pratiquer hors établissements des IVG médicamenteuses à partir de 2005 a contribué à cette évolution. En 2019, ce sont 70 % des IVG qui sont réalisées de façon médicamenteuse, contre 30 % en 2001. »

« L'âge gestationnel n'est disponible que pour les IVG pratiquées en milieu hospitalier. La moitié des IVG réalisées en établissement hospitalier en 2019 concerne des grossesses de moins de 8 semaines d'aménorrhée (moins de 7 pour les médicamenteuses et moins de 10 pour les IVG instrumentales) ».

Dans le contexte de l'épidémie de COVID-19, par une lettre du 7 avril 2020, le Ministre des Solidarités et de la Santé a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS) en vue d'élaborer rapidement des recommandations pour la réalisation de l'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse hors établissements de santé, à la 8ème et à la 9ème semaine d'aménorrhée (SA).

Le 9 avril 2020, la HAS a publié des recommandations *via* une fiche de « Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8ème et à la 9ème SA hors milieu hospitalier » (cf site internet HAS).

L'arrêté du 14 avril 2020, complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire, a défini le cadre de mise en œuvre des recommandations de la HAS. L'application de ces dispositions a pris fin le 10 juillet 2020.

Puis, du fait de l'évolution de la situation sanitaire, les mêmes dispositions que celles précédemment mises en place ont été reprises par l'arrêté du 7 novembre 2020, modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

A l'occasion de la crise sanitaire, un état des lieux des modalités de prise en charge de l'IVG médicamenteuse à la 8ème et à la 9ème semaine d'aménorrhée, en établissement de santé ou en ville dans le cadre d'une convention passée avec un médecin ou une sage-femme, a pu être réalisé.

Les recommandations de la HAS du 9 avril 2020 ont pris en compte les recommandations des sociétés savantes internationales et nationales (en particulier le Collège national des gynécologues et obstétriciens français).

La HAS a mis à jour ces recommandations en date du 11 mars 2021 en concertation avec les sociétés savantes internationales et nationales (en particulier le Collège national des gynécologues et obstétriciens français) (cf annexes III, IV et V).

Dans ce contexte, à la demande du Ministère chargé de la santé et après évaluation de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM a élaboré un CPC visant à sécuriser l'utilisation du misoprostol, en association à la mifépristone, dans la prise en charge de l'IVG médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, en établissement de santé ou en ville dans le cadre d'une convention passée par un médecin ou une sage-femme avec un établissement de santé.

LA PRISE EN CHARGE DE L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (IVG) MEDICAMENTEUSE A LA 8^{ème} ET A LA 9^{ème} SEMAINE D'AMENORRHEE (SA)

1. La préparation cervicale :

Les anti-progestatifs (mifépristone) :

La mifépristone 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 cervicale.

La préparation par mifépristone 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.

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, une seule spécialité est concernée : Mifegyne

La spécialité Mifegyne (comprimé de 200 mg ou de 600 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 l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée.

2. L'induction des contractions utérines :

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 IVG sont utilisés des analogues des prostaglandines (géméprost, 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 (Cervageme 1 mg, ovule) et de plusieurs indications en obstétrique dont les IVG, les rétentions après interruption volontaire de grossesse et les fausses couches spontanées au 1^{er} trimestre. Il est utilisé à la posologie de 1 ovule de 1 mg par voie intravaginale.

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 (douleurs).

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.

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 l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49^e jour d'aménorrhée.

Le misoprostol est largement utilisé dans ces indications que ce soit en France ou dans de nombreux pays. 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 de santé.

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 de l'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) en association avec la mifépristone.

Pour toute information complémentaire :

- Lien vers le site internet du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français <http://www.cngof.fr/>
- Lien vers le site de l'ANSM <https://www.ansm.sante.fr/>
- Lien vers le site du Ministère des Solidarités et de la Santé <https://solidarites-sante.gouv.fr/>
- Lien vers recommandations HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223429/fr/interruption-volontaire-de-grossesse-par-methode-medicamenteuse-mise-a-jour
- Lien vers le document HAS « Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) hors milieu hospitalier ». Validé par le collège le 9 Avril 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse_rapide_ivg_09_04_2020_coiv8.pdf

**Annexe III : Fiche HAS intitulée « Recommandation – Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse».
Validée par le Collège le 11 mars 2021**

Ce document peut être consulté sur le site internet de la HAS :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/reco406_recommandations_ivg_medicamenteuse_mel.pdf

**Annexe IV : Fiche HAS intitulée « Argumentaire - Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse ».
Validée par le Collège le 11 mars 2021**

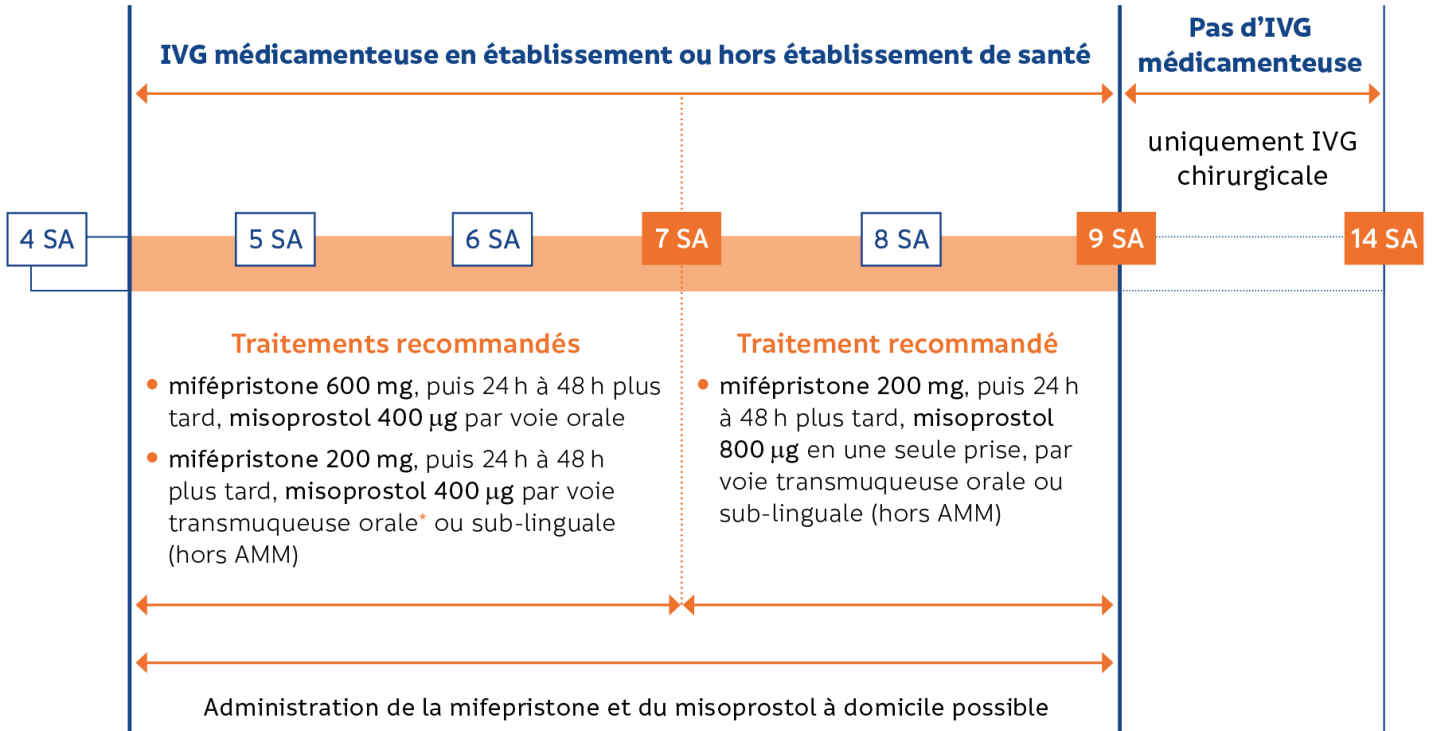
Ce document peut être consulté sur le site internet de la HAS :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/reco406_argumentaire_ivg_medicamenteuse_mel.pdf

Annexe V : Fiche HAS : Schéma de synthèse des recommandations



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



IVG : interruption volontaire de grossesse ; SA : semaines d'aménorrhée.

*voie transmuqueuse orale : les comprimés sont mis en place entre la joue et la gencive et les femmes doivent avaler les fragments résiduels au bout de 30 minutes.

Annexe VI : Note d'information destinée à la patiente

A remettre à la patiente avant toute prescription dans le Cadre de prescription compassionnelle (CPC) DE **MISOPROSTOL DANS L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (IVG) MEDICAMENTEUSE A LA 8^{ème} ET A LA 9^{ème} SEMAINE D'AMENORRHEE (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.

Vous avez choisi l'interruption volontaire de grossesse (IVG) par voie médicamenteuse.

Un professionnel de santé (médecin ou sage-femme) vous a proposé un traitement par misoprostol dans le cadre d'un CPC.

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 cadres de Prescription Compassionnelle (CPC),*
- *des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables,*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par la patiente.*

INFORMATIONS GENERALES SUR LES CADRES DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

Le misoprostol est disponible dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), associé à une administration préalable de mifépristone, 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).

L'INTERRUPTION DE GROSSESSE SE DERoule EN 4 ETAPES

1. Consultation d'information sur l'IVG : confirmation et datation de la grossesse et confirmation de votre demande d'IVG
2. Signature du formulaire de consentement
 - Prise de la **mifépristone** (Mifegyne®) par voie orale : 600 mg ou 200 mg
 - Discussion avec votre médecin des différentes méthodes de contraception régulière possibles
3. 24 à 48h après la prise de la mifépristone, vous allez prendre une dose totale de **800 µg de misoprostol** (Misoone® ou Gymiso®) par voie
 orale sublinguale ou jugale :
le / / à h
 JJ MM AAAA

Ne vous éloignez pas du centre de santé référent où vous devrez vous rendre en cas de problème.

Si vous avez choisi d'adopter une contraception hormonale régulière, elle doit être débutée le jour de la prise de misoprostol ou au plus tard dans les 48 heures qui suivent.

4. **Visite de contrôle obligatoire entre le 14^{ème} et le 21^{ème} jour après la prise du 1^{er} médicament (mifépristone).**

Cette visite est indispensable, pour vérifier que la grossesse est bien interrompue, **notamment en raison des risques de malformations pour le fœtus en cas d'échec de l'IVG si la grossesse se poursuit** et s'assurer que tout va bien pour vous à l'issue de l'IVG.

le / / à h

Pendant la procédure d'IVG, vous allez avoir :

- des contractions utérines, accompagnées possiblement de douleurs et de fatigue, ou des nausées, des vomissements, une diarrhée. C'est pourquoi, il est préférable d'être d'un endroit confortable et de ne pas être seule. N'hésitez pas à prendre les médicaments contre la douleur que votre médecin vous aura conseillés.
- Des saignements vaginaux, sans doute plus intenses que vos règles qui dureront en moyenne 12 jours après la prise du 1^{er} médicament, la mifépristone ; ils deviendront progressivement moins importants. L'embryon peut être expulsé en quelques heures après la prise de misoprostol ou au cours des quelques jours suivants.

CONTACTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN OU SAGE-FEMME SI :

- Vous **vomissez** dans les 30 minutes suivant la prise de misoprostol. Il décidera s'il faut ou non reprendre 1 autre dose.
- Vous avez des **saignements vaginaux anormaux** (durée et/ou quantité de sang perdue), c'est-à-dire si vous avez besoin de plus de 2 serviettes hygiéniques par heure pendant 2 heures et/ou s'ils durent plus de 12 jours.
- **Vous souffrez de douleurs abdominales sévères persistantes malgré la prise de médicament contre la douleur**
- **Vous avez de la fièvre** ou si vous avez froid et que vous frissonnez

En cas d'urgence ou si vous avez des questions, contactez- votre médecin ou sage-femme, sans attendre la visite de contrôle.

VISITE DE CONTROLE 14^e- 21^e JOUR APRES LA PRISE DE LA MIFEPRISTONE

Une visite de contrôle doit avoir lieu entre 14 et 21 jours après la prise de la mifépristone afin de vérifier que la grossesse a bien été interrompue.

Elle peut se faire par plusieurs moyens :

- un examen clinique, si la consultation est en présentiel, associé à
- un dosage de β -hCG plasmatique,
- ou un test urinaire semi-quantitatif adapté au suivi de l'IVG médicamenteuse,
- ou bien à une échographie pelvienne.

Il existe un risque d'échec de la procédure et donc de grossesse évolutive. Ce risque augmente quand le protocole n'est pas respecté.

L'échec de l'interruption de grossesse (grossesse évolutive) suite à la prise des médicaments mifépristone/misoprostol a été associé à un risque 3 fois supérieur de malformations congénitales (à la naissance), en particulier des paralysies faciales et des malformations au niveau de la tête et des membres. Des malformations ont aussi été observées chez des nouveau-nés quand ce médicament a été utilisé seul.

À cause de ce risque de malformations (si la méthode échoue et que la grossesse se poursuit), vous devez obligatoirement revoir votre professionnel de santé dans un délai de 14 à 21 jours après la prise du 1^{er} médicament pour qu'il s'assure que l'interruption de grossesse est bien complète, au cours de la visite de contrôle.

ATTENTION IMPORTANT : Les saignements ne sont pas une preuve d'expulsion complète, au contraire, s'ils persistent au-delà de 12 jours, ils peuvent être le signe d'une interruption incomplète.

En cas d'échec de cette méthode d'IVGM et donc de grossesse évolutive, vous allez devoir décider de mener cette grossesse à terme ou de l'interrompre à nouveau. Tenez compte des informations ci-dessous, lorsque vous prendrez votre décision :

- Si vous décidez d'arrêter la grossesse, votre médecin vous proposera une nouvelle méthode d'interruption.
- Si vous décidez de mener cette grossesse à terme, **il est important de noter que le misoprostol est tératogène, c'est-à-dire qu'il entraîne des malformations sur les fœtus. En raison du risque de malformation du nouveau-né** qui ne peut être exclu, la grossesse devra faire l'objet d'un suivi particulier, avec une surveillance prénatale attentive et des **échographies répétées dans un centre spécialisé** (pour plus d'informations, reportez-vous à la notice patiente et parlez-en à votre praticien).

FERTILITE / CONTRACEPTION

Après une interruption de grossesse, vous retrouvez immédiatement votre fertilité. Une grossesse peut donc survenir dès le premier rapport sexuel sans contraception après une IVG.

Parlez-en à votre médecin afin de déterminer ensemble quelle est, pour vous, si vous souhaitez en adoptez une, la meilleure méthode de contraception régulière et le meilleur moment pour la démarrer.

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES

➔ La notice 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.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, sage-femme, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>
La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre du CPC.

Signalez tout cas de grossesse qui continuerait après la prise de ces médicaments pour l'IVG médicamenteuse, quelle qu'en soit l'issue, au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le même portail de signalement : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>
Pour en savoir plus sur l'IVG, consultez les informations diffusées à votre attention par le Ministère de la Santé sur le site : <https://ivg.gouv.fr/>

Pour plus d'information consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

A TOUT MOMENT, SI VOUS ETES INQUIETE OU SI VOUS AVEZ :

- de la fièvre durant plus de 24 heures
- des douleurs persistantes malgré la prise d'antidouleur
- des saignements importants et persistants (utilisation de plus de 2 serviettes hygiéniques par heure pendant 2 heures)
- un malaise

ou si vous avez une question, quelle qu'elle soit

Contactez votre praticien ou votre centre de santé référent



Praticien prescripteur :

Téléphone :

Centre de santé référent :

Téléphone :

Annexe VII : 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 patientes et les associations agréées de patientes peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

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

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, d'abus et d'erreur médicamenteuse dans le cadre du présent CPC.

Quand déclarer ?

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

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site : <https://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 du CPC.

Pour les patientes :

La déclaration se fait directement sur le site : <https://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 du CPC.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou la patiente. 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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr> celle-ci a été également automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

ANNEXE VIII : Dispositions législatives et réglementaires relatives aux Cadres de Prescription Compassionnelle (CPC)

Généralités

L'article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un CPC 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.

Le CPC a pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament non conforme à son AMM et 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'un CPC 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 d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées.. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le cadre du CPC 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.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Le CPC peut être modifié, suspendu ou retiré par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins ou sages-femmes prescripteurs

Les médecins ou sages-femmes qui décident de prescrire le misoprostol dans le cadre du CPC s'engagent à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patientes associé à ce CPC et 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 VI).

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patientes

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

Ce protocole comporte les documents suivants :

- Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre du CPC dont la posologie et la durée d'utilisation recommandées (cf. Annexe I). Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM de GYMISO et MISOONE, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du misoprostol dans le cadre du CPC (cf. Annexe II).

- Une information à destination des patientes sur les conditions d'utilisation du misoprostol dans le cadre du CPC (cf. Annexe VI). La patiente peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes de médicament et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe VII).

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patientes et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, CPC).

Exploitation des données

Des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM. Ces rapports comportent notamment :

- les caractéristiques des patientes traitées ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans les indications du CPC 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, sont publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).