

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE SUIVI DES PATIENTES TRAITÉES

PAR

LE MISOPROSTOL ET LA MIFEPRISTONE DANS LA PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES ARRETEES AVANT 14 SEMAINES D'AMENORRHEE (SA)

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

Juin 2025

Version 3- Renouvellement du CPC le 7 juin 2024

<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 251, boulevard Pereire 75017 Paris</p> <p>Tél: 01 70 37 28 00 E-mail: pvfrance@nordicpharma.com</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
CPC	Cadre de Prescription Compassionnelle
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
SA	Semaines d'Aménorrhée

LES CADRES DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) 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 du CPC).

Les médicaments concernés par ce CPC sont :

- Mifegyne 600mg comprimé.
- Mifegyne 200mg comprimé.
- Gymiso 200 µg comprimé.
- MisoOne 400 µg comprimé sécable.

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 AVANT 14 SA

En concertation avec les laboratoires concernés, l'ANSM a élaboré un CPC visant à sécuriser l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées 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 ce CPC 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 du CPC

Prise en charge des grossesses arrêtées 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 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 36 à 48 heures par la prise de misoprostol en deux doses de 400 µg espacées de 4 heures par voie orale.

En l'absence d'expulsion dans les 48 heures suivant la dernière prise de misoprostol, possibilité de renouveler l'administration de misoprostol en 2 prises de 400 µg par voie orale espacées de 4 h. Ne pas dépasser une dose totale de 1200 µg en 24h (soit 3 doses de 400 µg).

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.

L'administration par voie vaginale de comprimés de misoprostol destinés à la voie orale est à proscrire, des événements rares mais graves ont été signalés tel que des chocs toxiques et chocs septiques après administration par voie vaginale de comprimés destinés à la voie orale.

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 12 jours.

Des douleurs pelviennes (contractions, crampes) d'une intensité variable sont également attendues 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 CPC, la mifépristone et le misoprostol sont soumis à prescription médicale (« Liste I ») et réservés 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 CPC**
- Annexe II** **Argumentaire pour l'utilisation de la mifépristone et du misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées avant 14 SA**
- Annexe III** **Note d'information à destination des patientes dans le cadre de la prise en charge des grossesses arrêtées avant 14 SA**
- Annexe IV** **Rappel des modalités de déclaration par les patientes des effets indésirables**
- Annexe V** **Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC**

Annexe I : Modalités de prescription dans le CPC

La mifépristone et le misoprostol dans la prise en charge des grossesses arrêtées avant 14 SA

Avant d'initier un CPC avec de la mifépristone et du misoprostol dans la prise en charge d'une grossesse arrêtée 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 le CPC, le numéro suivant est à votre disposition : 01.70.37.28.00 ou par email : pvfrance@nordicpharma.com

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le CPC, la mifépristone et le misoprostol sont soumis à prescription médicale (« Liste I ») et réservés à l'usage professionnel.

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

Annexe II

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DE LA MIFÉPRISTONE ET DU MISOPROSTOL DANS LA PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES ARRETEES 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>) Euf clair ^a (<i>anembryonic pregnancy/blighted ovum</i>)	Aucun ou métrorragies minimes	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) SG en voie d'expulsion
FC en cours ou inévitable (<i>inevitable miscarriage</i>)	Douleurs, métrorragies d'intensité croissante, col ouvert Expulsion vaginale du produit de conception	
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 AVANT 14 SA

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 dispose d'une AMM dans la prise en charge de la grossesse arrêtée du premier trimestre ; Cervageme ovule avec 1 mg de géméprost, voie vaginale. Ce médicament n'est plus commercialisé depuis mai 2023 du fait de raisons commerciales. En pratique, il était très peu utilisé à l'hôpital.

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. 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 concluent toutes à un avantage de l'association mifépristone + misoprostol comparé au misoprostol seul (6–9). Les principaux résultats de ces études (critères avec une pertinence clinique) sont résumés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Les autorités compétentes internationales ou les sociétés savantes ont également publié des recommandations. Comme présenté dans le *Tableau 1*, ces recommandations reflètent une diversité de pratiques et/ou d'accès aux spécialités pharmaceutiques concernées.

Référence Acronyme (Pays)	Type d'étude	Médicament 1		Délai	Médicament 2		Critère primaire	Principaux critères secondaires
		Dose	Voie		Dose	Voie		
Chu et al, Lancet 2020 MifeMiso (UK) (6,10)	- RCT : 2 bras - Double aveugle - Placebo-control	200mg MIF (n=357) vs PBO (n=354)	O	48h	800µg MIS (n=655)	- V (89%, 585/655) - O (9%, 58/655) - S (2%, 12/655)	Echec d'évacuation spontanée du sac gestationnel (à J7) : 17% (MIF-MIS) vs 25% (PBO-MIS), p=0,043	- Dilatation et aspiration (jusqu'à fin d'hospitalisation) : 17% (MIF-MIS) vs 25% (PBO-MIS), p=0,021 - Durée d'hospitalisation (J) : 27,0 (14,2-340) (MIF-MIS) vs 27,3 (14,4-337) (PBO-MIS) - Dilatation et aspiration (à J7) : 6% (MIF-MIS) vs 5% (PBO-MIS), NS - Renouvellement du MIS : 14% vs 18%, NS
Hamel et al, ECM 2021 Triple M trial (NL) (7)	- RCT : 2 bras - Double aveugle - Placebo-control	600mg MIF (n=169) vs PBO (n=173)	O	36-48h	800µg MIS (n=334) : 2 x 400µg (4h d'intervalle) Si nécessaire, à J4: 2 x 400µg (4h d'intervalle)	O	A 6-8S : Succès d'évacuation spontanée du sac gestationnel : 79,1% (MIF-MIS) vs 58,7% (PBO-MIS), p<0,0001	A 6-8S : - Dilatation et aspiration : 11% (MIF-MIS) vs 29,7% (PBO-MIS), p<0,0001 Renouvellement du MIS : 8,1% (MIF-MIS) vs 15,7% (PBO-MIS), p=0,021 - Hystérocopie opératoire : 6,4% (MIF-MIS) vs 5,2% (PBO-MIS), NS
Hamel et al, PLOS 2022 (8)								- Coût médical moyen : 528,95€ ± 328,93€ (MIF-MIS) vs 663,77€ ± 456,03€ (PBO-MIS), p=0,001 - Différence absolue : 134,82€ [IC95% 50,46-219,18], p=0,003
Stockheim et al, Fertil Steril 2006 (Israel) (9)	- RCT: 2 bras - Simple aveugle	600mg MIF (n=169) vs 800µg MIS (n=173)	O	72h	800µg MIS (n=334) : 2 x 400µg (3h d'intervalle)	O	A 10-14J : Absence de dilatation et aspiration : 65,5% (MIF-MIS) vs 73,6% (MIS-MIS), NS	A 10-14J : - Persistance du sac gestationnel : 10,3% (MIF-MIS) vs 17,5% (MIS-MIS), NS - Evacuation incomplète : 5,2% (MIF-MIS) vs 1,7% (MIS-MIS), NS - Résidu suspect : 17,2% (MIF-MIS) vs 5,2% (MIS-MIS), NS Autres complications : 1,7% (MIF-MIS) vs 1,7% (MIS-MIS), NS

Tableau 1. Résumé des principales études comparant la préparation de l'action du misoprostol (MIS) par de la mifépristone (MIF) versus misoprostol seul, avec ou sans placebo (PBO) : MIF-MIS vs PBO-MIS ou MIS-MIS. La voie d'administration des spécialités pharmaceutique est la voie orale (O). Dans certaines études sus-citées, l'administration du misoprostol a pu se faire par la voie vaginale (V) et sublinguale (S), qui ne sont pas recommandées par le résumé des caractéristiques produit (RCP).

Pays	Terme et méthode	Dose et voie d'administration de la mifépristone et du misoprostol	Commentaire
OMS (2023) (11)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée :</u> 200 mg mifépristone voie orale Puis 24h-48h plus tard, 800µg voie buccale, vaginale ou sublinguale. <u>FC incomplète:</u> 400 µg sublinguale, ou 600 µg orale	
CNGOF (2013) (12)	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
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, 2023) (14)	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 (2023) (15, 16)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée:</u> 200 mg mifépristone voie orale Puis 24-48h plus tard, 800µg voie vaginale, sublinguale ou buccale en une prise (<10SA) ou répété toute les 3h (≥10SA) <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

Tableau 1. Recommandation internationales et nationales en vigueur

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, le CPC concerné est renouvelé pour une durée de 3 ans.

Références bibliographiques :

1. HAS. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) médicamenteuse à la 8ème et à la 9ème semaine d'aménorrhée (SA) hors milieu hospitalier. 2020.
2. Résumé des caractéristiques du produit - GYMISO 200 microgrammes, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69981979&typedoc=R>
3. Résumé des caractéristiques du produit - MISOONE 400 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61240145&typedoc=R>
4. Ordre national des pharmaciens. CNOP. 2023 [cité 26 avr 2024]. Les prescriptions et délivrances hors AMM à l'officine. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/les-prescriptions-et-delivrances-hors-amm-a-l-officine>
5. Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Carles G, Dreyfus M. Fausses couches du premier trimestre : bénéfiques et risques des alternatives thérapeutiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 sept 2014;42(9):608-21.
6. 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.
7. 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)
8. Hamel CC. Economic evaluation of a randomized controlled trial comparing mifepristone and misoprostol with misoprostol alone in the treatment of early pregnancy loss. *PLOS ONE.* 2022;13.
9. Stockheim D, Machtinger R, Wiser A, Dulitzky M, Soriano D, Goldenberg M, et al. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril.* oct 2006;86(4):956-60.
10. Devall A, Chu J, Beeson L, Hardy P, Cheed V, Sun Y, et al. Mifepristone and misoprostol versus placebo and misoprostol for resolution of miscarriage in women diagnosed with missed miscarriage: the MifeMiso RCT. *Health Technol Assess.* 25 nov 2021;25(68):1-114.
11. World Health Organization. Clinical practice handbook for quality abortion care. 2023;
12. 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
13. 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>
14. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. :34.
15. Dunford A, Fyfe R. Combination therapy with mifepristone and misoprostol for the management of first trimester miscarriage: Improved success. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* août 2018;58(4):438-42.
16. FIGO Mifepristone & Misoprostol and Misoprostol Only Dosing Charts 2023 | Figo [Internet]. FIGO; 2023 [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.figo.org/figo-mifepristone-misoprostol-and-misoprostol-only-dosing-charts-2023>

Annexe III : Note d'information destinée à la patiente

A remettre à la patiente avant toute prescription dans le **CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC) DE LA MIFÉPRISTONE ET DU MISOPROSTOL DANS LA GROSSESSE ARRÊTÉE AVANT 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 mifépristone et misoprostol dans 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 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 Cadres de Prescription Compassionnelle (CPC)

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 et vous remettra ce médicament. Il 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 : <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 fausse couche du premier trimestre.

Dans le cadre d'une grossesse arrêtée, votre médecin vous prescrira et vous remettra ce médicament. Il 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 48 h après.

Soit en pratique : –

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

Puis 36 à 48 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 48h qui suivent,

Possibilité d'un renouvellement du misoprostol (**48h 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)

Ne pas dépasser une dose totale de 1200 µg en 24h (soit 3 doses de 400 µg).

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 12 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 <https://signalement.social-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 CPC. 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 contexte du présent CPC.

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 <https://signalement.social-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 contexte du CPC.

Pour les patients :

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 contexte du CPC.

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 <https://signalement.social-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 au Cadre 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 afin de sécuriser 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, le CPC est renouvelé pour 3 ans à compter du 7 juin 2024.

Le CPC 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 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, 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 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.

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 prescripteurs

Les médecins qui décident de prescrire du misoprostol dans le CPC s'engagent à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients associé au CPC 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,

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

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

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

- Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC. 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 : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de la mifépristone et du misoprostol dans le CPC (cf Annexe II).
- Une information à destination des patientes sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC (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 : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, (cf. Annexe IV).

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de ANSM, Nordic Pharma SAS

l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique documents de référence, accès compassionnel / accès précoce, référentiel des spécialités en accès dérogatoire) Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.