

## **CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)**

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

#### **DANS LA PRISE EN CHARGE DES INTERRUPTIONS MEDICALES DE GROSSESSE**

#### **ET DES CAS DE MORT FŒTALE *IN UTERO* AU-DELA DE 14 SA, EN ASSOCIATION A LA MIFEPRISTONE**

Gymiso 200 microgrammes, comprimé  
MisoOne 400 microgrammes, comprimé sécable

**Janvier 2026**

Version 5

<b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b>  143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex  Tél : 33 (0)1 55 87 34 10  E-mail : <a href="mailto:cpc@ansm.sante.fr">cpc@ansm.sante.fr</a>	<b>Laboratoire Nordic Pharma SAS</b> 251, boulevard Pereire 75017 Paris  Tél: 01 70 37 28 00 E-mail: <a href="mailto:pvfrance@nordicpharma.com">pvfrance@nordicpharma.com</a>
---	--

## **ABREVIATIONS**

<b>AAP</b>	autorisation d'accès précoce
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>CNGOF</b>	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CPC</b>	Cadre de Prescription Compassionnelle
<b>CRPV</b>	Centre Régional de Pharmacovigilance
<b>EI</b>	Effet Indésirable
<b>EIG</b>	Effet Indésirable Grave
<b>hCG</b>	Hormone Gonadotrophine Chorionique
<b>IC</b>	Intervalle de Confiance
<b>IMG</b>	Interruption Médicale de Grossesse
<b>MFIU</b>	Mort fœtale <i>in utero</i>
<b>PUT-SP</b>	protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RGPD</b>	règlement général sur la protection des données
<b>RPC</b>	Recommandations pour la Pratique Clinique
<b>RR</b>	Risque Relatif
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhée

## LE CADRE 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 dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (cf Annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

### 1. Médicaments concernés par ce CPC

Les médicaments concernés par ce CPC sont :

Substance active	Misoprostol
Spécialités	Gymiso 200 µg comprimé. MisoOne 400 µg comprimé sécable
Indications de l'AMM	1- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée (voir rubrique 4.2.). 2- Préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.
Pharmacologie	Le misoprostol (analogue de synthèse de la prostaglandine E <sub>1</sub> ) induit une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre ainsi qu'une relaxation du col d'utérus. Les propriétés utérotoniques du misoprostol doivent faciliter l'ouverture du col de l'utérus.

En revanche, il est à noter que la mifépristone est autorisée, dans le cadre de son AMM, dans :

- la préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales (IMG) (au-delà du premier trimestre),
- l'induction du travail lors de mort fœtale *in utero*, lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisées.

Dans l'indication MFIU, l'utilisation séquentielle de la mifépristone avec le misoprostol relève d'un usage hors AMM.

Les informations sur les spécialités concernées par ce CPC (Gymiso et MisoOne) dans le cadre de leur AMM sont consultables dans la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

### 2. Le misoprostol dans l'interruption médicale de grossesse et la mort fœtale *in utero*

En concertation avec le laboratoire concerné, l'ANSM a élaboré un CPC visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation du misoprostol dans la prise en charge des **interruptions médicales de grossesse (IMG) et la mort fœtale *in utero* (MFIU) aux deuxième et troisième trimestres de grossesse.**

Dans ces deux situations, le misoprostol ne dispose pas d'une AMM mais est fréquemment administré consécutivement à la mifépristone (administration séquentielle). Cette administration séquentielle des deux médicaments permet à la fois une diminution des doses nécessaires de misoprostol et une réduction du délai d'expulsion du fœtus, améliorant le vécu des femmes (voir argumentaire en annexe III).

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

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

#### a. Indication dans le CPC

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

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

#### b. Posologie et mode d'administration

Dans les deux indications couvertes par ce protocole de CPC, induction du travail lors de l'IMG ou de MFIU, **une préparation cervicale par la mifépristone** est requise **au minimum 24h** avant l'administration de misoprostol.

**Dans l'indication MFIU**, l'utilisation séquentielle de la mifépristone avec le misoprostol relève d'un **usage hors AMM**. Dans le RCP de MIFEGYNE<sup>i</sup>, la **posologie préconisée** ne concerne que l'utilisation seule de mifépristone et **n'est donc pas adaptée au présent protocole d'une utilisation séquentielle de mifépristone et misoprostol**.

**Dans l'indication IMG**, l'utilisation séquentielle de la mifépristone suivie d'une prostaglandine, telle que le misoprostol, est encadrée par l'AMM de MIFEGYNE qui prévoit une administration de 600 mg de mifépristone avant administration du misoprostol. Toutefois, en pratique clinique, des doses de mifépristone parfois moindre sont utilisées.

Dans le cadre d'une MFIU ou d'une IMG, la posologie de la mifépristone, lorsqu'elle est associée au misoprostol, est à déterminer en fonction de la situation clinique et du degré d'urgence de la prise en charge selon les recommandations professionnelles en vigueur.

**L'argumentaire en annexe de ce protocole reprend les posologies de mifépristone recommandées par les sociétés savantes dans l'IMG et la MFIU.**

Des vomissements moins de 45 minutes après l'administration peuvent entraîner une diminution de l'efficacité de la mifépristone : la prise orale d'une nouvelle dose de mifépristone est recommandée dans ce cas.

#### Misoprostol

L'administration du misoprostol doit avoir lieu entre 24 et 48h suivant la prise de mifépristone.

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

	Dose de misoprostol (µg) per os (buccal, sublingual ou oral)	
Terme de grossesse (en SA)	Utérus non cicatriciel	Utérus cicatriciel

<sup>i</sup> La mifépristone est prise sous forme de dose orale unique de 600 mg (soit 1 comprimé à 600 mg) par jour, pendant deux jours consécutifs.

14-31	Dose initiale de 400 µg renouvelable toutes les 3 à 4h Dose max = 1200 µg en 24h	Dose initiale de 200 µg renouvelable toutes les 4h Dose max = 600 µg en 24h
32-36*	Dose initiale de 200 µg renouvelable toutes les 4h Dose max = 600 µg en 24h	Misoprostol non recommandé

\* au-delà de 31 SA, les méthodes de déclenchement utilisées habituellement sur fœtus vivant sont possibles.

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

### c. Contre-indication

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

### d. Précautions d'emploi

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

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

### e. Grossesse et allaitement

N/A

### f. 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 attendus et nécessitent souvent le recours à des antalgiques.

De rares cas de rupture utérine ont été rapportés lors de l'administration de prostaglandine dans le cadre d'IMG ou MFIU du deuxième ou troisième trimestre, essentiellement chez les femmes multipares ou présentant une cicatrice de césarienne (utérus cicatriciel). L'utilisation concomitante d'utérotoniques, des doses élevées de misoprostol, un âge gestationnel avancé (> 31 SA), sont des facteurs de risque de survenue de ruptures utérines (1).

### g. Conditions de prescription et de délivrance

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



## **ANNEXES**

<b>Annexe I</b>	<b>Modalités de prescription et de recueil de données dans le CPC</b>
<b>Annexe II</b>	<b>Fiche de suivi</b>
<b>Annexe III</b>	<b>Argumentaire pour l'utilisation misoprostol dans l'IMG et la MFIU (après 14 SA)</b>
<b>Annexe IV</b>	<b>Note d'information à destination des patientes dans du CPC</b>
<b>Annexe V</b>	<b>Rappel des modalités de déclaration par les patientes des effets indésirables</b>
<b>Annexe VI</b>	<b>Dispositions législatives et réglementaires relatives au cadre de prescription compassionnelle (CPC)</b>

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

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

Le médecin prescripteur hospitalier :

- prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription du misoprostol dans ce cadre.
- 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 ce 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. Il est rappelé que le patient et/ou ses représentants légaux sont libres d'accepter ou de refuser le traitement.
- Remet à la patiente (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'elle a désignée) la note d'information qui lui est destinée (cf. Annexe IV) ainsi que d'un numéro de téléphone du médecin prescripteur à joindre en cas de complications (douleur etc...).
- Informe, si possible, le médecin traitant/le gynécologue/la sage-femme de la patiente (selon le cas),
- Rédige une ordonnance pour une prescription hospitalière de misoprostol incluant notamment la posologie, le schéma d'administration et la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».
- Motive sa prescription dans le dossier médical de la patiente.
- Si nécessaire, remet à la patiente l'ordonnance pour le dosage du taux plasmatique de  $\beta$ hCG ou convient d'une date pour la visite de contrôle.
- Si nécessaire, rédige une ordonnance pour une prescription d'antalgique incluant la posologie et le mode d'administration.
- Complète la fiche de suivi (Annexe II).

**Modalités de collecte et exploitation des données**

Les données des patientes suivies dans ce CPC seront saisies par le médecin prescripteur dans **un cahier de recueil de données** accessible via une connexion internet sur <https://rtumisoprostol.fr/>. Cette adresse est aussi disponible sur le site internet de l'ANSM, du laboratoire Nordic Pharma et des Vidal box des spécialités Gymiso et MisoOne accessibles via leurs monographies dans le dictionnaire Vidal.

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

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

Le recueil des données sera réalisé par le laboratoire.



Les données colligées seront analysées par les laboratoires tous les ans après le début du CPC (rapports intermédiaires) et à la fin du CPC (rapport final). Ces données feront l'objet de rapports de synthèse périodiques et de leurs résumés rédigés par les laboratoires et transmis à l'ANSM et au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille. Le résumé de ces rapports validé par l'ANSM sera diffusé, sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

### **Traitement des données personnelles**

Seules les données à caractère personnel expressément listées dans le Protocole seront collectées et traitées. Ces données seront exclusivement traitées aux fins indiquées dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients.

#### **Données concernant les médecins prescripteurs :**

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale, à la charge du laboratoire responsable du traitement, telle que prévue aux articles L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique relatifs au dispositif d'accès compassionnel aux médicaments. La collecte, l'enregistrement et le traitement de certaines données nominatives relatives aux médecins prescripteurs (nom, spécialité, adresse postale de l'hôpital, numéros de téléphone, de fax et adresse email professionnelle) est nécessaire pour le suivi du CPC auprès des médecins participants et pour l'établissement du dédommagement prévu au titre du recueil de données sur l'utilisation des médicaments dans un cadre de prescription compassionnelle.

Conformément aux dispositions du Règlement général relatif à la protection des données (RGPD - 2016/679/UE du 27 avril 2016) ainsi que la Loi n°78- 17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée, les médecins prescripteurs sont informés de leur droit d'accès, de rectification, de limitation des données personnelles les concernant enregistrées à l'occasion du CPC.

Les données personnelles sont à destination exclusive de Euraxi Pharma et de Nordic Pharma et sont conservées pendant la durée de renouvellement du CPC plus 3 ans puis sont supprimées.

Il appartient au médecin prescripteur de remettre à chaque patiente, dans le cadre de la prescription compassionnelle, la note d'information destinée à la patiente telle que figurant en annexe du protocole de suivi.

Si la patiente exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le CPC mais sous la responsabilité unique du médecin.

#### **Données concernant les patientes :**

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale, à la charge du laboratoire responsable du traitement, telle que prévue aux articles L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique relatifs au dispositif d'accès compassionnel aux médicaments. La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD).

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

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

L'ensemble des données collectées dans le CPC seront recueillies et analysées de façon pseudonyme pour le compte du Laboratoire et transmises tous les ans à l'ANSM.

Les données de ce CPC sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

En vertu, des dispositions du RGPD et de la Loi « Informatique et Libertés » modifiée précitées, Nordic Pharma est responsable du traitement des données personnelles collectées dans le cadre du suivi des patientes. Euraxi Pharma a la qualité de sous-traitant.

Les données traitées sont conservées en base active dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM, du résumé du dernier rapport de synthèse prévu à l'article R. 5121-74-6 du Code de la Santé Publique. Les données sont ensuite archivées en base intermédiaire pour une période de soixante-dix ans à compter de la date d'expiration de l'autorisation de mise sur le marché.

En application des dispositions du RGPD de la Loi « Informatique et Libertés » modifiée précitées, le médecin informera sa patiente de son droit d'accès, de rectification, de limitation du traitement des données enregistrées à l'occasion de ce CPC. Pour exercer ces droits, la patiente peut adresser une demande à son médecin prescripteur dans la mesure où le laboratoire ne dispose pas de l'identité de la patiente. Si la patiente souhaite néanmoins exercer ses droits directement auprès du laboratoire, ce qui implique la transmission de son identité, elle peut contacter le DPO du laboratoire exploitant les spécialités concernées par ce CPC.

L'information des patientes sur ces droits sera aussi disponible sur la « Note d'information destinée à la patiente » que le médecin remettra à sa patiente.

#### Exercer ses droits :

Les médecins prescripteurs et les patientes peuvent exercer leurs droits, à tout moment, soit directement soit via un tiers (exemple : médecin traitant pour la patiente) auprès de Nordic Pharma – Data Protection Officer - 251 Boulevard Pereire 75017 Paris, France – [info@nordicpharma.com](mailto:info@nordicpharma.com)

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

## Annexe II : Fiche de suivi à remplir par le médecin prescripteur

### Misoprostol dans la prise en charge des interruptions médicales de grossesse et des cas de morts fœtales *in utero* au-delà de 14 SA, en association à la mifépristone

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

#### IDENTIFICATION DE LA PATIENTE

Initiales : (nom) |\_\_|\_\_|\_\_| (prénom) |\_\_|\_\_|

Mois et année de naissance : \_\_/\_\_\_\_

Date de la visite : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

#### CARACTERISTIQUES

Age gestationnel à l'entrée dans le protocole du CPC : |\_\_|\_\_| SA

Patiente nullipare : ☐ Oui ☐ Non

Utérus cicatriciel : ☐ Oui ☐ Non

#### INDICATION

☐ Interruption médicale de grossesse (IMG)

☐ Mort fœtale *in utero* (MFIU)

**TRAITEMENT PAR MIFEPRISTONE** ☐ Oui ☐ Non

Si non, préciser la raison : .....

Date et heure de l'administration : |\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|/20|\_\_|\_\_| à |\_\_\_\_\_| h

Spécialité administrée : ☐ Mifegyne

Dose administrée : |\_\_|\_\_|\_\_| mg.

#### TRAITEMENT PAR MISOPROSTOL

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

Formulation utilisée : |\_\_| comprimé (s) 200 µg (Gymiso),  
|\_\_| comprimé (s) à 400 µg (MisoOne)

Date et heure de la première administration : |\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|/20|\_\_|\_\_| à |\_\_\_\_\_| h

Dose initiale : |\_\_|\_\_|\_\_| µg

Voie d'administration, précisez : .....

Dose de renouvellement 1 :

Dose : |\_\_\_\_\_|.µg

Voie d'administration, précisez : .....

Dose de renouvellement 2 :

Dose : |\_\_\_\_\_|.µg

Voie d'administration, précisez : .....

Dose totale de misoprostol reçue : |\_\_\_\_\_|.µg

## SUIVI

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

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

**AUTRES MEDICAMENTS RECUS DANS LES 48 HEURES :** ☐ Oui ☐ Non

Spécialité 1 : |\_\_\_\_\_| Posologie |\_\_\_\_\_|

Spécialité 2 : |\_\_\_\_\_| Posologie |\_\_\_\_\_|

Spécialité 3: |\_\_\_\_\_| Posologie |\_\_\_\_\_|

## EFFETS INDESIRABLES

☐ Oui\*

☐ non

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

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

Nom du médecin prescripteur : .....  
.....

Spécialité :

Hôpital :

Tél : .....

Fax : .....

Signature et Date (uniquement si fax) :

Cette fiche est à saisir par le médecin prescripteur directement dans un cahier de recueil de données accessible sur <https://rtumisoprostol.fr/>.

Uniquement en cas de dysfonctionnement du portail CPC, vous pouvez retourner cette fiche

par fax au : 02 46 99 03 73

ou

par email au : [rtumisoprostol@euraxipharma.fr](mailto:rtumisoprostol@euraxipharma.fr)

Les informations recueillies dans le CPC sont fondées sur une obligation légale pour Nordic Pharma. Il a pour finalité l'analyse des données médicales de vos patientes et le suivi du CPC auprès des médecins participants. Ces informations font l'objet d'un traitement informatique par la société prestataire Euraxi Pharma mandatée par Nordic Pharma et sont à leur destination exclusive. Elles sont conservées pour la durée de renouvellement du CPC plus 3 ans en base active. En application du Règlement général

relatif à la protection des données (RGPD - 2016/679/UE du 27 avril 2016) et la Loi n°78- 17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation au traitement des données qui vous concernent. Vous pouvez exercer ces droits auprès de Nordic Pharma – Data Protection Officer - 251 Boulevard Pereire 75017 Paris, France – [info@nordicpharma.com](mailto:info@nordicpharma.com) ou auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr>) en cas de violation de vos droits. Pour plus d'information rendez-vous sur le site de Nordic Pharma (<http://www.nordicpharma.fr>).75017 Paris, France

### **Annexe III : Argumentaire pour l'utilisation du misoprostol dans la prise en charge des interruptions médicales de grossesse et les cas de morts fœtales *in utero* au-delà de 14 SA, en association à la mifépristone.**

En France, les IMG sont encadrées par la loi du 17 janvier 1975 définie par l'article L2213-1 modifié le 2/08/2021 « *l'interruption de grossesse peut à toute époque être pratiquée, si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire attestent, après que cette équipe ait rendu son avis consultatif, soit que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la mère, soit qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* ». En 2023, on dénombre 2400 IMG environ<sup>ii</sup>, soit un taux d'environ 3,5 IMG pour 1000 naissances (2).

La MFIU est définie par à un arrêt des battements cardiaques fœtaux diagnostiqués à l'échographie quel que soit l'âge gestationnel. On parle de mort-nés lorsque le fœtus expulsé est âgé de 22 SA ou plus. La mort fœtale *in utero* (MFIU) reste une situation clinique fréquente malgré l'amélioration du suivi des grossesses avec taux d'environ 5,3 décès pour 1000 naissances. En 2023 on dénombrait environ 3500 MFIU (2).

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

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

Les problématiques du déclenchement des IMG et des MFIU répondent à des contraintes différentes de celles du déclenchement artificiel du travail classique sur fœtus vivant. La tolérance fœtale n'est pas un objectif recherché tandis que la meilleure efficacité vs sécurité chez la mère reste une préoccupation. Les méthodes de déclenchement en cas de MFIU ou IMG ont pour **but de réduire la durée de l'expulsion** par les voies naturelles, d'éviter les effets secondaires maternels afin de rendre l'interruption moins traumatisante tant sur le plan physique que psychologique pour les patientes.

La prise en charge des MFIU ou IMG des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse peut être :

- **Chirurgicale (par aspiration ou dilatation/évacuation)** : L'aspiration du contenu utérin est possible pour les IMG précoces (avant 14 SA) (3). L'évacuation chirurgicale (ou dilatation évacuation) est utilisée en France jusqu'à 14 SA dans le cadre des IVG et des évacuations des produits des fausses couches précoces (4). Les recommandations américaines sont les seules à proposer la possibilité de la technique de dilatation-évacuation entre 14 et 24 SA (5). Les risques qu'elle comporte augmentent avec le terme. L'examen fœtopathologique complet est généralement compromis avec la dilatation – évacuation.
- **Chirurgicale (par césarienne)** : à réserver aux cas d'urgences ou impossibilité d'accoucher par voie basse.
- **Médicamenteuse** : déclenchement et accouchement par les voies naturelles (voie basse)

Le choix de la technique dépend de plusieurs facteurs comme l'âge gestationnel, l'indication et la nécessité ou non de réaliser une autopsie ainsi que du choix des parents. Dans tous les cas, le déclenchement du travail avec accouchement par voie basse reste préférable à une césarienne car il évite des cicatrices utérines, permet une meilleure récupération de la patiente et raccourcit le délai avant l'initiation d'une nouvelle grossesse (6).

---

<sup>ii</sup> Les interruptions médicales de grossesse prises en compte sont celles donnant lieu à un accouchement selon la définition retenue en France (durée de grossesse supérieure ou égale à 22 SA OU poids de l'enfant supérieur ou égal à 500g).

**Seule sera détaillée ci-dessous la méthode médicamenteuse de déclenchement d'accouchement en cas d'IMG et MFIU :**

### **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. Pendant la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines (7).

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

En France, la spécialité Mifégyne 200 mg dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1988. Une spécialité dosée à 600 mg est également disponible depuis 2015.

Les recommandations et les consensus d'experts les plus récents proposent une utilisation de la mifépristone, avec des posologies différentes de l'AMM, lorsqu'elle est administrée en séquentiel avec le misoprostol.

- **Dans l'IMG**, la préparation cervicale par mifépristone raccourcit de façon significative la durée du déclenchement par rapport à l'utilisation du misoprostol seul, permettant d'utiliser moins de prostaglandines, réduisant ainsi les effets secondaires et améliorant le vécu des femmes (8–12). La dose **habituellement recommandée est de 200 mg de mifépristone suivie 24-48 h plus tard d'une administration de misoprostol**, cependant, la dose de 600 mg est celle recommandée par l'AMM (1,12,13).
- Dans **la MFIU**, la mifépristone induit à elle seule l'expulsion dans environ 60 % des cas dans les 72 heures suivant la première prise du médicament (14). D'après l'AMM, dans ce cas, l'administration de prostaglandines ou ocytotiques n'est pas nécessaire (7). Cependant, les données de la littérature concernant la prise en charge des morts fœtales des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse ne concernent que des protocoles d'administration séquentielle de mifépristone et misoprostol voir de protocole avec misoprostol seul en cas d'indisponibilité de la mifépristone. Comme pour les IVG, les IMG ou les grossesses arrêtées, l'administration séquentielle de mifépristone et de misoprostol permet de réduire la durée de travail avant expulsion ce qui contribue à améliorer le vécu des femmes (5,6,11,15,16). La plupart des études menées sur lesquelles s'appuient les recommandations ont étudié la dose de 200 mg de mifépristone (6). Très peu de données existent sur une comparaison de l'efficacité et de la tolérance entre la dose de 200 ou 600 mg de mifépristone dans l'indication MFIU. **Il est recommandé d'attendre minimum 24 heures avant l'administration de misoprostol.**

#### ***Autre méthode de préparation cervicale : Les dilateurs mécaniques (osmotiques)***

Les lamineires et les dilapans sont des dispositifs intra-cervicaux permettant une dilatation mécanique du col. Le recours aux lamineires ou aux dilapans pour la préparation cervicale dans le cadre d'une IMG ou d'une MFIU a pour objectif la réduction du délai induction – expulsion (DIE). Leur utilisation varie en fonction des pratiques et du cas clinique. Le CNGOF recommande de ne pas utiliser de façon concomitante ou séquentielle les dilateurs osmotiques avec les prostaglandines (6).

#### ***Cas particulier des IMG : le foeticide***

Dans le cadre d'une interruption médicale de grossesse (IMG) avant la viabilité fœtale, la prise en charge repose sur l'administration de médicaments induisant une action pharmacologique sur l'utérus, entraînant la mort fœtale. Selon les recommandations du CNGOF, un geste de foeticide est préconisé et pratiqué à partir de 24 semaines d'aménorrhée (3).

## 2- L'induction du travail - Les prostaglandines

### Les prostaglandines

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

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

- La sulprostone est un analogue synthétique de la prostaglandine E2. Il agit sélectivement sur l'utérus gravide tant au niveau du col utérin que du myomètre et provoque des contractions utérines qui entraînent l'expulsion du contenu utérin. Au niveau du col, il entraîne une dilatation lente rendant superflue ou facilitant la dilatation mécanique. En France, la sulprostone dispose d'une AMM (Nalador 500 microgrammes, lyophilisat pour usage parentéral) et de plusieurs indications en obstétrique dont l'IMG et la MFIU au cours du deuxième trimestre. Son utilisation reste limitée en raison des conditions de conservation (température inférieure à 8°C) et de son profil de tolérance en particulier sur le plan cardiovasculaire.
- Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il a une action antisécrétoire, cytoprotectrice et entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin.

#### a. Profil de tolérance du misoprostol

Le misoprostol ne possède que peu de contre-indications à l'exception de rares antécédents d'hypersensibilité au produit. Les effets secondaires sont dose-dépendant et se manifestent principalement par les vomissements, les nausées, les diarrhées et les douleurs abdominales (17). Néanmoins, certains effets rares mais graves ont été rapportés dans le contexte d'interruptions de grossesses :

- **Accidents cardiovasculaires** tels qu'arrêt cardiaque, infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère. Pour cette raison, les femmes présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (par exemple âgées de plus de 35 ans avec tabagisme chronique, hyperlipidémie, diabète) ou atteintes d'une maladie cardiovasculaire avérée doivent être traitées avec prudence.
- **Cas de rupture utérine** rarement rapportée après l'administration de prostaglandine pour le déclenchement d'une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre ou le déclenchement du travail en raison de la mort fœtale *in utero* au cours du troisième trimestre. Des ruptures utérines se sont essentiellement produites chez les femmes multipares ou chez les femmes présentant une cicatrice de césarienne, même si des cas de rupture peuvent survenir chez des femmes sans facteurs de risque (18).

#### b. Efficacité du misoprostol dans l'IMG et la MFIU :

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.

Le misoprostol est efficace pour le déclenchement du travail des patientes présentant une mort fœtale *in utero* ou souhaitant réaliser une interruption de la grossesse pour raison médicale au deuxième et troisième trimestre (19,20).

Le misoprostol est largement utilisé dans les indications IMG et MFIU que ce soit en France ou dans de nombreux pays (cf ci-dessous section sur les recommandations internationales). Cependant les protocoles de doses, schéma et voie d'administration varient entre pays et établissements.



Plus le terme de grossesse est avancé, plus l'utérus est sensible à l'action des prostaglandines, avec un risque augmenté d'hyperstimulation/ rupture utérine et de conséquences potentiellement graves dans le cas d'un fœtus vivant. La préparation antérieure par mifépristone permet une diminution des doses de misoprostol.

La dose de misoprostol à administrer varie en fonction du terme et des antécédents de la patiente (ex, présence de cicatrices utérines liées à des césariennes). Cependant, les données scientifiques sur la dose exacte de misoprostol à administrer restent limitées. Cette dernière devra donc être adaptée au cas/ cas.

Globalement, les recommandations internationales et des sociétés savantes de gynécologie préconisent une diminution de la dose de misoprostol pour des âges gestationnels  $\geq 24$  SA (6,8,11,16,21). La dose de misoprostol peut parfois être inférieure à 200  $\mu\text{g}$  (25, 50 ou 100  $\mu\text{g}$ ). Cependant, aucune étude n'a clairement établi la dose optimale à administrer et il convient d'augmenter progressivement la posologie de misoprostol à la recherche de la dose efficace la plus faible possible. La présence d'antécédents d'utérus cicatriciel augmente le risque de rupture utérine, notamment pour les âges gestationnels avancés. Dans ce cas, l'utilisation d'une séquence mifépristone/misoprostol reste possible mais avec des doses de misoprostol au moins divisées par 2 par rapport aux femmes avec des utérus non cicatriciels. De plus, au-delà de 28 ou 32 SA, le risque d'hyperstimulation est augmenté du fait de l'âge gestationnel et l'administration de misoprostol doit être évitée en cas d'utérus cicatriciel. Les méthodes habituelles de déclenchement restent possibles (ex : Oxytocine) (6,11,16,21).

En France, l'âge gestationnel au-delà duquel une réduction de la posologie du misoprostol est nécessaire a été fixée à 32 SA (6). La dose de misoprostol peut être abaissée, en France, jusqu'à 200  $\mu\text{g}$  (Gymiso dosé à 200  $\mu\text{g}$  et MisoOne 400  $\mu\text{g}$  étant sécable en 2 doses égales de 200  $\mu\text{g}$ ).

### 3- Diversité des pratiques et recommandations :

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

Pays	Dose et voie d'administration de misoprostol	Commentaire
<b>OMS<sup>iii</sup> (2023)</b> (9)	<p><b>MFIU :</b>  <b>terme <math>\geq 14</math> SA et <math>\leq 28</math> SA :</b></p> <p>200 mg de mifépristone <i>per os</i> 1 fois, puis 24 à 48 h plus tard,  400 <math>\mu\text{g}</math> misoprostol voie vaginale ou sublinguale toutes les 4 à 6 heures</p> <p><b>Ou</b> en cas d'indisponibilité de la mifépristone  400 <math>\mu\text{g}</math> de misoprostol seul par voie sublinguale ou vaginale toutes les 4 à 6 heures</p> <p><b>IMG après 12 semaines de grossesse :</b></p> <p>200 mg de mifépristone <i>per os</i> 1 fois, puis 24 à 48 h plus tard 400 <math>\mu\text{g}</math> misoprostol voie buccale, vaginale, ou sublinguale toutes les 3 heures*</p>	<p>L'association de la mifépristone au misoprostol est recommandée.</p> <p>* : Possibilité de répéter les doses de misoprostol jusqu'au succès de l'IMG</p> <p>La dose de misoprostol doit être réduite pour les avortements provoqués au-delà de 24 (IMG) ou 28</p>

<sup>iii</sup> <https://srhr.org/abortioncare/chapter-3/abortion-3-4/medical-management-of-induced-abortion-recommendations-27-30-3-4-2/>

	Ou en cas d'indisponibilité de la mifépristone, <b>400 µg</b> de misoprostol seul voie buccale, sublinguale ou, vaginale toutes les 3 heures*	(MFIU) semaines en raison de données limitées.
<b>CNGOF 2024</b> (6)	<p><b>MFIU :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La prise de 200 mg de mifépristone au moins 24 h avant le début du déclenchement. La patiente doit être informée de la possibilité de début de travail après la prise de ce traitement.</li> </ul> <p><b>En cas d'utérus non cicatriciel :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Entre 14 et 31 SA : Un déclenchement par misoprostol <b>400 µg</b> toutes les 4 h par voie orale ou vaginale.</li> <li>– A partir de 32 SA : Les méthodes déclenchement utilisées sur fœtus vivant sont possibles. En cas de déclenchement par misoprostol, la dose maximale préconisée est <b>de 200 µg</b> toutes les 4 h.</li> </ul> <p><b>En cas d'utérus unicatriciel :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La tentative de voie basse est à privilégier dans la majorité des cas après discussion avec la patiente sur la balance bénéfices/risques entre les deux voies d'accouchement (voie basse ou césarienne).</li> <li>➤ Entre 14 et 31 SA : Un déclenchement par misoprostol 200 µg toutes les 4 h par voie orale ou vaginale, sans dépasser la dose de 600 µg/24 h.</li> <li>➤ A partir de 32 SA : Les méthodes de déclenchement utilisées sur fœtus vivant sont possibles.</li> </ul> <p><b>En cas d'utérus multicatriciel :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La voie basse doit être privilégiée dans la majorité des cas.</li> <li>➤ Si celle-ci est choisie, le même protocole que pour l'utérus unicatriciel pourra s'appliquer.</li> </ul> <p><b>IMG :</b></p> <p>Au deuxième trimestre de grossesse, le misoprostol en intravaginal à la dose <b>de 800-2 400 µg/24 h</b> associé à une posologie de <b>mifépristone d'au moins 200 mg</b> et à un délai de <b>24-48 heures</b> entre les deux (NP2) est une alternative possible aux autres thérapeutiques médicamenteuses. La sulprostone et le géméprost** ont cette indication,</p>	
<b>CNGOF (2013)</b> (20)		** le cervageme (géméprost) n'est plus commercialisé en France

	<p>mais leurs contre-indications et les exigences particulières de conservation limitent leur utilisation. Au troisième trimestre entre 28 et 37 SA, aucune prostaglandine n'a l'AMM pour l'IMG ; le misoprostol utilisé dans les mêmes conditions qu'au deuxième trimestre est possible.</p>	
<p><b>FIGO (2023)</b> (11)</p>	<p><b>IMG ≥ 12 SA :</b> Préparation cervicale par 200 mg de mifépristone suivie 24-48h plus tard de misoprostol dont la dose varie selon le terme : 13 à 24 semaines : 400 µg voie vaginale*, sublinguale ou buccale ttes les 3h  25 à 27 semaines : 200 µg voie vaginale*, sublinguale ou buccale ttes les 4h  ≥ à 28 semaines : 50-100 µg par voie vaginale* toutes les 4h OU par voie orale ttes les 2h.</p> <p><b>MFIU ≥ 12 SA :</b> Préparation cervicale par 200 mg de mifépristone suivie 24-48h plus tard de misoprostol dont la dose varie selon le terme : 13 à 24 semaines : 400 µg voie buccale, sublinguale ou vaginale*, toutes les 3h  25 à 27 semaines : 200 µg voie buccale *, sublinguale ou vaginale*, toutes les 4h  ≥ à 28 semaines : 25 -50 µg par voie vaginale* toutes les 4h <b>ou</b> 50-100 µg <i>par voie orale</i> toutes les 2 h</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le misoprostol est SÛR en dessous de 28 semaines, MÊME en cas d'antécédents d'accouchement par césarienne.</li> <li>• Le misoprostol n'est pas recommandé chez les femmes dont l'âge gestationnel est ≥28 semaines et qui ont déjà subi une césarienne.</li> </ul>	<p>Chez les femmes avec un antécédent de césarienne ou d'utérus cicatriciel transmural, les données ne sont pas suffisantes pour recommander le traitement par misoprostol après la 26ème semaine.</p> <p>Pour l'IMG, la mifépristone devrait être associée au misoprostol.</p> <p>* Eviter la voie vaginale en cas de saignement ou d'infection</p>
<p><b>RCOG (2024)</b> (16,22)</p>	<p><b>Medical abortion :</b> From 12 to 24 weeks of pregnancy: Oral mifepristone 200 mg followed 24-48h later by 800µg misoprostol (PV, buccal or sublingual) and if necessary 400 µg misoprostol every 3 hours.</p> <p>24-25 weeks of pregnancy:</p>	

	<p>200mg mifepristone, followed by 400mg misoprostol (vaginal, buccal or sublingual) every 3 hours until pregnancy has passed.</p> <p>25-28 weeks of pregnancy: 200mg mifepristone, followed by 200mcg misoprostol (vaginal, buccal or sublingual) every 4 hours until pregnancy has passed.</p> <p>&gt; 28 weeks of pregnancy 200mg mifepristone, followed by 100mcg misoprostol (vaginal, buccal or sublingual) every 6 hours until the pregnancy has passed (further dose reductions may be needed as pregnancy duration increases).</p> <p><b>MFIU/stillbirth:</b> A single 200 milligram dose of mifepristone is appropriate for this indication [Grade C]., followed by:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24+0–24+6 weeks of gestation – 400 micrograms buccal/sublingual/vaginal/oral of misoprostol every 3 hours;</li> <li>• 25+0–27+6 weeks of gestation – 200 micrograms buccal/sublingual/vaginal/oral of misoprostol every 4 hours;</li> <li>• from 28+0 weeks of gestation – 25–50 micrograms vaginal every 4 hours, or 50–100 micrograms oral every 2 hours [Grade C].</li> <li>• There is insufficient evidence available to recommend a specific regimen of misoprostol for use at more than 28+0 weeks of gestation in women who have had a previous caesarean birth or transmural uterine scar [Grade D].</li> </ul>	
<b>ACOG (2020)</b> (21)	<p><b>MFIU:</b> &lt; 28 weeks of gestation, vaginal misoprostol regardless of cervical Bishop score, typical dosages for misoprostol are 400–600 micrograms vaginally every 3–6 hours. ≥ 28 weeks of gestation, induction of labor should be managed according to usual obstetric protocols.</p> <p>There is high-quality evidence to support the use of mifepristone plus misoprostol for management of pregnancy loss before 20 weeks when compared to misoprostol alone. Data regarding the use of mifepristone as an adjunct to misoprostol for pregnancy loss from 24–28 weeks are more limited. Mifepristone (either 200 or 600 mg orally) can be used as an adjunct to misoprostol for induction of labor in the setting of stillbirth and reduces the time</p>	<p>although high-dose oxytocin infusion also is an acceptable choice</p> <p>Doses less than 400 micrograms have decreased efficacy (misoprostone alone)</p>

	<p>to delivery when compared with misoprostol alone. However, it does not appear to increase overall efficacy of induction. When available, mifepristone can be administered 24–48 hours before initiation of induction with misoprostol.</p> <p>Scarred uterus :</p> <p>&lt; 24 weeks of gestation: Available evidence from randomized trials supports the use of vaginal misoprostol as a medical treatment to terminate nonviable.</p> <p>24-28 weeks of gestation: Further research is required to assess effectiveness and safety, optimal route of administration, and dose, especially in women between 24 weeks and 28 weeks of gestation in whom lower doses of misoprostol (200 micrograms per dose) may be preferred.</p> <p>≥ 28 weeks of gestation undergo induction of labor per standard obstetric protocols for trial of labor after cesarean rather than misoprostol administration.</p>	<p>After mifepristone, repeat doses of misoprostol dose may be decreased to 200 µg</p>
<p><b>Society of Family planning (SFP) US 2024</b> (8)</p>	<p><b>IMG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 14 – 23 SA : 200 mg mifepristone (oral) followed 24-48h later by misoprostol 400 µg every 3 hours (vaginally, sublingually or buccally)</li> <li>- 24 – 28 SA : 200 mg mifepristone (oral) followed 24-48h later by misoprostol 200 µg every 3 hours (vaginally, sublingually or buccally)</li> </ul> <p>There is insufficient evidence to recommend a change in misoprostol regimen for people with more than one prior cesarean in high-resource settings. Expert opinion suggests reducing misoprostol doses at higher gestational durations (at or over 24 weeks of gestation or uterine size). We suggest mifepristone pretreatment when it is available, although this does not eliminate uterine rupture risk. We suggest individualizing care and reduced misoprostol dosing in low-resource settings or at 24 0/7 weeks of gestation or later (or equivalent uterine size)</p>	

## Conclusion

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

## Bibliographie

1. Marret H, Simon E, Beucher G, Dreyfus M, Gaudineau A, Vayssière C, et al. État des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF (texte court). J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 févr 2014;43(2):107- 13.
2. DREES. Indicateurs de santé périnatale [Internet]. 2025 [cité 12 juin 2025]. Disponible sur: [https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/1520\\_indicateurs-de-sante-perinatale/information/](https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/1520_indicateurs-de-sante-perinatale/information/)
3. CNGOF. Interruption Médicale de grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
4. Gitz L, Morel O, Thiebaugeorges O, Sibiude J, Desfeux P, Barranger E. [Termination of pregnancy and intra-uterine fetal death after 14 weeks of pregnancy: Which protocol for induction of labour in 2010?]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). févr 2011;40(1):1- 9.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine in collaboration with, Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, et al. Obstetric Care Consensus #10: Management of Stillbirth: (Replaces Practice Bulletin Number 102, March 2009). Am J Obstet Gynecol. mars 2020;222(3):B2- 20.
6. Garabedian C, Sibiude J, Anselem O, Attie-Bittach T, Bertholdt C, Blanc J, et al. Mort fœtale : consensus formalisé d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 oct 2024;52(10):549- 611.
7. Résumé des caractéristiques du produit - MIFEGYNE 200 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66422290&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
8. Zwerling B, Edelman A, Jackson A, Burke A, Prabhu WTAOM. Society of Family Planning Clinical Recommendation: Medication abortion between 14 0/7 and 27 6/7 weeks of gestation. Contraception. janv 2024;129:110143.
9. Organization WH. Abortion care guideline [Internet]. World Health Organization; 2022 [cité 22 nov 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/349316>
10. RCOG. Best practice in abortion care [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.rcog.org.uk/media/geify5bx/abortion-care-best-practice-paper-april-2022.pdf>
11. FIGO. Mifepristone & Misoprostol Dosing Chart Recommended Regimens 2023 [Internet]. Disponible sur: [https://www.figo.org/sites/default/files/2024-01/FIGO-MifeMiso-Chart-11-2023-FINAL\\_0%20%281%29.pdf](https://www.figo.org/sites/default/files/2024-01/FIGO-MifeMiso-Chart-11-2023-FINAL_0%20%281%29.pdf)
12. CNGOF. Interruptions médicales de grossesses: Processus décisionnel et prise en charge [Internet]. 2008 déc [cité 10 juin 2025]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2008\\_GO\\_041\\_houfflin.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2008_GO_041_houfflin.pdf)
13. Esteve JLC, Gallego FG, Llorente MP, Bermúdez SB, Sala ES, González LV, et al. Late second-trimester abortions induced with mifepristone, misoprostol and oxytocin: a report of 428 consecutive cases. Contraception. 1 juill 2008;78(1):52- 60.
14. Cabrol D, Dubois C, Cronje H, Gonnet JM, Guillot M, Maria B, et al. Induction of labor with mifepristone (RU 486) in intrauterine fetal death. Am J Obstet Gynecol. 1 août 1990;163(2):540- 2.

15. Panda S, Jha V, Singh S. Role of Combination OF Mifepristone and Misoprostol Verses Misoprostol alone in Induction of Labour in Late Intrauterin Fetal Death: A Prospective Study. J Fam Reprod Health. déc 2013;7(4):177- 9.
16. Burden C, Merriel A, Bakhbakhi D, Heazell A, Siassakos D, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of late intrauterine fetal death and stillbirth. BJOG Int J Obstet Gynaecol [Internet]. [cité 7 nov 2024];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.17844>
17. Résumé des caractéristiques du produit - MISOONE 400 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61240145&typedoc=R>
18. Yamamoto A, Jn-Charles P. Uterine rupture with induction using misoprostol for intrauterine foetal death in the second trimester: A case report. Case Rep Womens Health. déc 2024;44:e00671.
19. Clouqueur É, Coulon C, Vaast P, Chauvet A, Deruelle P, Subtil D, et al. Utilisation du misoprostol pour l'induction du travail en cas de MIU ou d'IMG au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse : efficacité, posologie, voie d'administration, effets secondaires, utilisation en cas d'utérus cicatriciel. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 févr 2014;43(2):146- 61.
20. 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](http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_AVIS_misoprostol.pdf)
21. ACOG. Management of Stillbirth [Internet]. 2020 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/obstetric-care-consensus/articles/2020/03/management-of-stillbirth>
22. RCOG. Best practice in abortion care.



## Annexe IV : Note d'information destinée à la patiente

A remettre à la patiente avant toute prescription dans le

**CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC) DU MISOPROSTOL DANS L'INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE ET LA MORT FŒTALE IN UTERO AU DELA DE 14 SA, EN ASSOCIATION A LA MIFEPRISTONE**

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

*Votre médecin vous a proposé un traitement par misoprostol qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (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.*

*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.*

### **Informations générales sur les cadres de Prescription Compassionnelle (CPC)**

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

L'utilisation du médicament et la surveillance de toutes les patientes traitées se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients 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](http://www.ansm.sante.fr)).

### **Confidentialité**

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation du misoprostol lors de votre traitement pour analyse des données médicales. Toutes ces informations confidentielles seront transmises uniquement à la société mandatée par le laboratoire concerné et au laboratoire concerné et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifiée de façon pseudonymisée, par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations régulièrement transmises à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du misoprostol, se font de façon agrégée, sans mention de vos données personnelles.

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale, à la charge du laboratoire responsable du traitement, telle que prévue aux articles L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique relatifs au dispositif d'accès compassionnel aux médicaments. La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD).



En application des dispositions du RGPD et de la Loi « Informatique et Libertés » modifiée précitées, Nordic Pharma est responsable du traitement des données personnelles collectées au cours du traitement et Euraxi Pharma a la qualité de sous-traitant.

Les données de ce CPC sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

Les données traitées sont conservées en base active dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM, du résumé du dernier rapport de synthèse prévu à l'article R. 5121-74-6 du Code de la Santé Publique. Les données sont ensuite archivées en base intermédiaire pour une période de soixante-dix ans à compter de la date d'expiration de l'autorisation de mise sur le marché. A l'expiration de ces délais, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme.

Conformément aux dispositions de la loi précitée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation. Vous pouvez exercer ces droits à tout moment, soit en vous adressant au médecin en charge du traitement, qui reste à votre disposition pour tout complément d'information, soit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix (votre médecin traitant peut être l'intermédiaire entre vous et le médecin en charge du traitement), soit en contactant Nordic Pharma – Data Protection Officer - 251 Boulevard Pereire 75017 Paris, France – [info@nordicpharma.com](mailto:info@nordicpharma.com). Enfin, une réclamation peut être réalisée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Cependant, si vous souhaitez exercer l'un des droits décrits ci-dessus, il conviendrait de vous rapprocher de votre médecin prescripteur. En effet, le laboratoire ne dispose pas de votre identité.

Si vous vous opposez au traitement des informations vous concernant, vous ne pouvez pas être pris en charge dans le cadre de prescription compassionnelle.

## **1. Informations sur le misoprostol**

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

La notice des différents médicaments à base de misoprostol destinés aux patientes est disponible au sein des boîtes de médicaments ainsi que sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. Il est important de noter que cette notice délivre des informations adaptées à l'usage du misoprostol dans le cadre de son autorisation et ne sont donc pas toutes superposables au contexte des interruptions médicales de grossesse et des morts fœtales *in utero* au-delà de 14 Semaines d'Aménorrhées (SA).

Dans le cadre de la prise en charge d'une interruption médicale de grossesse ou de mort fœtale *in utero* au-delà de 14 SA, votre médecin vous prescrira de la mifépristone associée un à deux jours plus tard à du misoprostol. La mifépristone est un antiprogestatif : pendant la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines. Son administration permet donc la maturation du col utérin, l'arrêt de la grossesse avant 24 SA et réduit de manière significative la dose de misoprostol à administrer. Le misoprostol provoque des contractions du muscle de l'utérus et une ouverture du col de l'utérus, ce qui permettra l'expulsion. Les effets surviennent en quelques heures. Dans un premier temps, le médicament augmente les symptômes (crampes abdominales, saignements). Puis il provoque l'expulsion des tissus intra-utérins. Les saignements peuvent durer plusieurs jours.

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

La mifépristone est prise en une seule dose de 200 ou 600 mg par voie orale, suivie 24 à 48 heures plus tard de l'administration de misoprostol. La dose de misoprostol dépend du terme de la grossesse et des antécédents de cicatrices utérines (par exemple césariennes).

	Dose de misoprostol (µg) per os (buccal, sublingual ou oral)	
Terme de grossesse (en SA)	Utérus non cicatriciel	Utérus cicatriciel
14-31	Dose initiale de 400 µg renouvelable toutes les 3 à 4h Dose max = 1200 µg en 24h	Dose initiale de 200 µg renouvelable toutes les 4h Dose max = 600 µg en 24h
32-36*	Dose initiale de 200 µg renouvelable toutes les 4h Dose max = 600 µg en 24h	Misoprostol déconseillé*

\* dans ces situations d'autres méthodes de déclenchement pourront vous être proposées

## 2. Modalités de signalement des effets indésirables par la patiente

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.

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

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

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

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament directement sur le site :

<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](http://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.

L'obligation légale en matière de pharmacovigilance nécessite que Nordic Pharma traite des données personnelles pour détecter, évaluer, comprendre et prévenir les effets indésirables des produits pharmaceutiques. La collecte de données de santé dans le cadre des vigilances sanitaires est nécessaire pour des motifs d'intérêt public. Les données sont à destination du laboratoire concerné, des sous-traitants intervenant dans la gestion de la pharmacovigilance et organismes publics nationaux en charge des vigilances, à l'exception des données directement identifiantes de la personne exposée à l'effet indésirable. Les données sont conservées en base active pendant la durée d'utilisation courante

des données. Elles sont ensuite conservées en archivage intermédiaire pendant soixante-dix ans à compter de la date du retrait du marché du médicament.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification de vos données personnelles ainsi qu'un droit de limitation de ces données. Si vous souhaitez exercer l'un de ces droits, vous pouvez contacter Nordic Pharma, 251 Bd Pereire, 75017 Paris, ou soumettre une réclamation à notre Délégué à la protection des données à notre adresse email: [info@nordicpharma.com](mailto:info@nordicpharma.com). Vous avez également le droit d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de protection des données en contactant la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Pour plus d'information rendez-vous sur site Nordic Pharma (<http://www.nordicpharma.fr>).

## **Annexe V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables**

### Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier 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, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, ou interceptée en précisant la relation avec le médicament impliqué ainsi que tout risque d'erreur identifié,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

### Quand déclarer ?

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

### Comment déclarer ?

#### Pour les professionnels de santé :

Sur le site <https://rtumisoprostol.fr/>, vous pouvez saisir les données des patientes pour ce CPC et effectuer la déclaration d'effets indésirables à l'aide du formulaire Cerfa disponible.

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

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un compte rendu d'hospitalisation, un fax, un courriel ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

#### Pour les patientes :

La déclaration se fait directement sur le site : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/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](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le CPC.

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

#### A qui déclarer ?

Tout effet indésirable complété sur le site du CPC (<https://rtumisoprostol.fr/>) est rapporté automatiquement au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou la patiente.

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

## **ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives**

### **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 un cadre de prescription compassionnelle (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 a été renouvelé pour 3 ans à compter du 1<sup>er</sup> mars 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.

Il s'accompagne 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**

Les médecins qui décident de prescrire du misoprostol dans le CPC s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à ce 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 IV),
- à informer la patiente des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patientes conformément au protocole de suivi.

### **Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

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

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

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

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

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM ([documents de référence – accès compassionnel/accès précoce – Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - CPC en cours](#))) Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

#### Exploitation des données :

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

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