

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

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

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

**Janvier 2019**

Version 3

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p><b>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</b></p> <p><b>Tél : 33 (0)1 55 87 34 10</b></p> <p><b>E-mail : <a href="mailto:rtu@ansm.sante.fr">rtu@ansm.sante.fr</a></b></p>	<p><b>Laboratoires :</b></p> <p><b>Laboratoire Amring SARL</b> 216, boulevard Saint-Germain 75007 Paris</p> <p><b>Laboratoire Nordic Pharma SAS</b> 254, boulevard Saint-Germain 75007 Paris</p>
--	--

## **ABREVIATIONS**

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>AU</b>	Autorisation Unique
<b>CNGOF</b>	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<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>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RPC</b>	Recommandations pour la Pratique Clinique
<b>RR</b>	Risque Relatif
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhée

## LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

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

### 1. LE MISOPROSTOL

Les médicaments concernés par cette RTU sont :

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

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1.

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

Dans le cadre de l'AMM, le misoprostol est indiqué dans l'interruption volontaire de grossesse, en association avec la mifépristone. Dans ce contexte, le misoprostol est réservé à l'usage professionnel des médecins et sages-femmes conventionnés et habilités à réaliser des IVG médicamenteuses : il n'est ainsi pas délivré aux patientes en officines mais leur est remis en consultation par ces professionnels de santé.

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

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

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

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

#### Indication de la RTU

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

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

#### Posologie et mode d'administration

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

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

- Entre 14 SA et 31 SA :
  - **en cas d'utérus non cicatriciel** la posologie initiale est de 400 µg *per os* (buccale, orale ou sublinguale ), renouvelable toutes les 3 à 4 heures si nécessaire. Ne pas dépasser une dose totale de **1200 µg en 24h** (soit 3 doses de 400 µg).
  - **en cas d'utérus cicatriciel**, réduire la dose initiale et les renouvellements, au moins en les divisant par deux conformément aux recommandations des sociétés savantes. Ne pas dépasser la posologie de **600 µg en 24h**.
  
- Entre 32 SA et 36 SA :
  - **en cas d'utérus non cicatriciel**: réduire la dose initiale et les renouvellements, au moins en les divisant par deux conformément aux recommandations des sociétés savantes. Ne pas dépasser la posologie de **600 µg en 24h**.
  - **en cas d'utérus cicatriciel, ne pas utiliser de misoprostol à ce terme avec ces doses.**

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

### **Contre-indication**

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

### **Précautions d'emploi**

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

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

### **Grossesse et allaitement**

N/A

### **Effets indésirables**

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

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

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

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

### **Conditions de prescription et de délivrance**

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

## ANNEXES

<b>Annexe I</b>	<b>Modalités de prescription et de recueil de données dans le cadre de la RTU</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 le cadre de la RTU,</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 à La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)</b>

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

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

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

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

Le médecin prescripteur hospitalier :

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

#### **Modalités de recueil des données**

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

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

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

Le recueil des données sera réalisé par les laboratoires

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

#### **Protection des données personnelles**

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

Données concernant les médecins prescripteurs :

La collecte, l'enregistrement et le traitement de certaines informations nominatives relatives aux médecins prescripteurs ANSM, Amring SARL, Nordic Pharma SAS

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

Données concernant les patients :

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

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

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

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

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

Exercer ses droits :

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

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

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

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

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

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

**IDENTIFICATION DE LA PATIENTE**

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

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

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

**CARACTERISTIQUES**

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

Patiente nullipare :  Oui  Non

Utérus cicatriciel :  Oui  Non

**INDICATION**

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

**TRAITEMENT PAR MIFEPRISTONE**

Oui  Non

Si non, préciser la raison : .....

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

Spécialité administrée :  Miffée®  Mifegyne®

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

**TRAITEMENT PAR MISOPROSTOL**

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

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

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

Dose initiale : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| µg

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

Dose de renouvellement 1 :

Dose : |\_\_\_\_\_|.µg

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

Dose de renouvellement 2 :

Dose : |\_\_\_\_\_|.µg

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

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

### SUIVI

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

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

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

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

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

Spécialité 13: |\_\_\_\_\_| Posologie |\_\_\_\_\_|

**EFFETS INDESIRABLES**  Oui\*  non

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

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

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

Hôpital :

Tél : .....

Fax : .....

Signature et Date (uniquement si fax) :

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

par fax au : 02 46 99 03 73

ou

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

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

## Annexe III

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### La méthode chirurgicale :

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

##### La méthode médicamenteuse :

###### 1. La préparation cervicale :

###### **Les anti-progestatifs (miféprisone) :**

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action anti-progestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs. Son mécanisme d'action étant le blocage des récepteurs à la progestérone et la potentialisation de l'action des prostaglandines, elle a donc un effet direct sur la maturation cervicale<sup>1</sup>.

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

---

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

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

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

### ***Les dilateurs mécaniques :***

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

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

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

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

## **2. Le fœticide :**

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

## **3. L'induction du travail :**

### ***Les prostaglandines***

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

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

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

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

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

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

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

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

---

<sup>2</sup> Résumé des caractéristiques du Produit. Mifégyne 200 mg, comprimé.

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

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

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

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

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

Pays	Dose et voie d'administration de misoprostol	commentaire
<b>OMS<sup>5</sup> (2012)</b>	<p><u>Entre 14 et 26 SA</u> : 200 mg de mifépristone suivie de  <b>800 µg</b> misoprostol voie <b>vaginale</b> ou  <b>400 µg</b> voie <b>orale</b>.                      (jusqu'à 4 doses suivantes de 400 µg ttes les 3h, voie vaginal ou sublingual)</p> <p><u>Au-delà de 26 SA</u> : dose de misoprostol réduite.</p>	Possibilité d'utiliser du misoprostol seul.
<b>CNGOF (2013)</b>	Mifépristone 200 ou 600 mg en fct du terme, suivie de Misoprostol <b>800 à 2400 µg /j</b> en prise espacées de 3 à 6h voie vaginale ou orale.	Utiliser la dose minimale efficace. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 100 µg par prise
<b>FIGO (2012)<sup>6</sup></b>	<p><u>IMG T2</u> :                      Mifépristone suivie de <b>400 µg</b> voie <b>vaginale</b> ou <b>sublinguale</b> ttes les 3h</p> <p><u>MFIU 13 à 17 semaines</u> :  <b>200 µg vaginal</b> ttes les 6h X4  <u>MFIU 18 à 26 semaines</u> : <b>100 µg vaginal</b> ttes les 6h X4</p> <p><u>MFIU T3</u> :  <b>25 µg vaginal</b> ttes les 6h ou  <b>25 µg per os</b> ttes les 2h</p>	Diviser les doses de misoprostol en deux si utérus cicatriciel

## 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.

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

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

<sup>5</sup> World Health Organisation (WHO). Safe abortion: technical and policy guidance for health systems 2<sup>nd</sup> edition. P 13

<sup>6</sup> International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO). Misoprostol recommended dosages 2012  
 ANSM, Amring SARL, Nordic Pharma SAS

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

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

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

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

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

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

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

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

Le misoprostol 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, le traitement par misoprostol, associé à une administration préalable de mifépristone, dans le cadre d'un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable, et ce même si d'autres traitements sont déjà autorisés et disponibles dans cette indication.

L'utilisation du médicament et la surveillance de toutes les patientes traitées se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patientes traitées dans ce contexte seront collectées et transmises périodiquement à l'ANSM et au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](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. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à la société mandatée par les laboratoires concernés et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifiée que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du misoprostol.

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

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

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

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

## 2. Informations sur le misoprostol

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

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

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

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

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

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

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

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

## 3. Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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

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

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

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

### Qui déclare?

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

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

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

### Que déclarer ?

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

### Quand déclarer ?

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

### Comment déclarer ?

#### Pour les professionnels de santé :

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

Vous pouvez également faire votre déclaration sur le site : [signalement.social-sante.gouv.fr/](http://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 cadre de la RTU. En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également dans la fiche de suivi le point concernant l'arrêt de traitement.

#### Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site : [signalement.social-sante.gouv.fr/](http://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 cadre de la RTU.

### A qui déclarer ?

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

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

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

### **La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)**

#### **Généralités**

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

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

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

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

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

#### **Engagement des médecins**

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

- à informer le patient 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 le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patientes conformément au protocole de suivi.

#### **Protocole de suivi**

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

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

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM de la spécialité concernée, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- Une fiche de suivi des patientes dans le cadre de la RTU (cf Annexe II). Cette fiche est disponible en ligne sur le site [/rtumisoprostol.euraxi.fr](http://rtumisoprostol.euraxi.fr).

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

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

#### Exploitation des données :

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

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

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

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE  
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU  
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du  
Code de la Santé Publique**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV lui permettant d'avoir connaissance de la teneur des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ  
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p><b>Patient traité</b></p> <p>Nom (3 premières lettres) [ ][ ][ ]</p> <p>Prénom (première lettre) [ ]</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [ ] kg Taille [ ] m</p>	<p><b>Date de Naissance</b></p> <p>Jour mois année</p> <p>ou</p> <p>Age [ ] ANS</p>	<p><b>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</b></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [ ] trimestre(s)</p> <p>ou</p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p> <p><small>si séparés, indiquer le date des dernières règles</small></p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	---	--	--

**Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable**

Médicament	Vole d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré : \_\_\_\_\_ Pharmacie qui a délivré le produit : \_\_\_\_\_

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui  non

<p><b>Effet</b></p> <p>Département de survenue [ ][ ]</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [ ] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après</p>	<p><b>Gravité</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p><b>Evolution</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
---	--	--

## Description de l'effet indésirable :

### *Les obligations de signalement.*

Article R.5121.170  
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

### *Les médicaments dérivés du sang.*

Article R.5121-136  
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

### *Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance*

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

**Formulaire de signalement-patient  
d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :  
guide d'utilisation**

**Vous avez pris un ou plusieurs médicaments et vous pensez que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après votre traitement. L'ANSM a mis en place un formulaire, pour vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation. Ce guide vous aidera à remplir le mieux possible ce formulaire. Une fois rempli, vous devrez l'envoyer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire.**

**Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.**

**Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire. De même, si vous le souhaitez, vous pouvez prendre contact avec une association de patients agréée.**

**1- Informations sur le(s) médicament(s) suspecté(s)**

Donnez des informations aussi précises et complètes que possible.

**- Nom du médicament suspecté :**

Précisez le nom exact et complet du médicament que vous avez pris, tel qu'indiqué sur l'emballage, ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable etc.).

Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament. Le signalement ne sera pas pris en compte.

Par exemple : *Médic 500 mg, comprimés*

**- N° de lot :**

Il s'agit d'un numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et qui permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

**- Mode d'utilisation et dose utilisée :**

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont vous avez utilisé le médicament (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour). Ceci, même s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par votre médecin.

**- Dates de traitement : début et fin d'utilisation**

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament. Certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si vous ne vous souvenez plus des dates exactes, mentionnez à minima la durée d'utilisation.

**- Motif de l'utilisation :**

Indiquez la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle vous avez pris ce médicament.

**- Autres médicaments/produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés dans la période précédant la survenue de l'effet indésirable :** qu'il s'agisse de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/produits achetés de votre propre initiative ou qui étaient déjà dans votre armoire à pharmacie. Il est important de les citer parce que :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;
- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements que vous suivez permet également de mieux connaître votre état de santé général, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

## 2- Description de l'effet indésirable

- Utilisez l'encadré pour décrire les manifestations ressenties et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Efforcez-vous d'être très descriptif (exemple : des tâches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements etc.) ; ne désignez pas les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical SAUF si le diagnostic a été clairement posé par votre médecin (exemple : ne dites pas que « vous avez eu un eczéma » si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si vous pensez qu'il s'agit bien de cela.).

Outre l'effet indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas etc.), les soins effectués pour le soulager, l'évolution etc. en étant si possible précis sur le déroulement des événements dans le temps.

Il est recommandé, si vous le pouvez, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

- Indiquez la date de survenue de l'effet indésirable

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi il vous est ensuite demandé d'indiquer le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si vous aviez déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

- Durée de l'effet indésirable et évolution

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si vous avez arrêté le médicament ou non, et l'évolution constatée après l'éventuel arrêt du médicament (s'il s'agit d'un médicament que vous devez prendre tous les jours, n'arrêtez pas votre traitement sans consulter votre médecin).

- Conséquences sur la vie quotidienne

Il est également utile que vous précisez si l'effet indésirable a eu des conséquences sur votre capacité à gérer vos tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez vous, à mener une vie sociale normale etc.

- Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né :

L'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

## 3- Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, vous devez indiquer vos nom et prénom. Néanmoins, sachez que ceux-ci seront considérés comme confidentiels et que seuls vos initiales, âge et sexe seront enregistrés dans la base de données nationale. Ces informations serviront uniquement à vous contacter si besoin (exemple : informations manquantes) ou à vous identifier auprès du professionnel de santé dont vous aurez indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, votre date de naissance ou votre âge, votre sexe, ainsi que votre code postal, sont des informations indispensables.

## 4- Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité.

Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base de données nationale.



N° 15031\*04

**DÉCLARATION PAR LE PATIENT  
D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX  
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<b>Personne ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</b>	<b>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</b>
Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids _____ kg Taille _____ m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ ans <b>Antécédents du patient</b>	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ <div style="background-color: #ffff00; padding: 2px; margin-top: 5px;">                     Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :                 </div> <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) <small>si disponible, indiquer la date des derniers réjets</small> <input type="checkbox"/> par le père	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexée.

<b>Événement indésirable</b>	<b>Evolution</b>
Date de survenue _____ Jour mois année _____ Durée de l'effet _____ ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	<input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles _____ <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...): NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser : _____

### Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
  - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
  - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
  - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).