



Université
de Toulouse

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2019

THESES 2019 TOU3 2016

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par :

MARTIN Axelle

**EFFICACITE ET SECURITE D'UTILISATION DE MISOPROSTOL DANS LES
FAUSSES COUCHES PRECOCES**

8 avril 2019

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Edouard Gairin

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Edouard Gairin
1er assesseur : EXPOSITO Manon
2ème assesseur : GUIGUI Nathan

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019**

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie
---------------	-------------

Remerciements

Au Professeur Jean-Edouard Gairin qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse et président de jury. Vos cours de pharmacologie de 4^{ème} année sont à l'origine de mon envie de travailler en pharmacovigilance, je vous en suis très reconnaissante.

A Manon Exposito et Jérémie Magnaud qui m'ont recrutée au sein du laboratoire Amring et si chaleureusement accueillie. Merci pour vos conseils éclairés, votre bonne humeur et vos encouragements. Sans vous, cette thèse n'aurait pas vu le jour.

A Nathan, mon binôme et ami d'enfance sans qui j'aurais abandonné cent fois la préparation du concours pendant cette douloureuse année 2000. Tu m'as soutenue et m'a obligée à m'accrocher, je ne l'ai jamais oublié. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A ma maman qui, pendant toutes mes études de pharmacie, par solidarité, n'allait pas se coucher temps que je continuais de réviser. Merci de ton soutien indéfectible et pardon pour toutes ces heures de sommeil perdues. Ta force m'inspire.

A Bénédicte et David, mes chers « frères Malabar », pour votre bienveillance fraternelle et votre humour.

Merci à tous les 3 de former autour de moi ce cocon encourageant et réconfortant.

A mes chères tantes qui ont tremblé pour moi à chaque examen.

A ceux qui me conseillaient depuis des années de faire ma thèse « parce qu'après ce sera trop difficile de s'y remettre », comme vous aviez raison !

A mes chers amis qui m'écoutent parler de médicaments depuis si longtemps et font l'effort de s'y intéresser.

A Vincent, pour son amour, sa patience et ses encouragements qui m'ont porté de la préparation du concours à cette thèse.

A Charles et Augustin, mes petits lionceaux, en espérant qu'ils seront fiers de leur maman.

A la petite fille que j'étais et qui jouait à la pharmacienne en collant des gommettes sur son cahier d'écolière.

A Papa, qui me manque.

Effacité et sécurité
du misoprostol dans la
prise en charge des
fausses couches
précoces

Table des matières

Introduction	9
1. Les fausses couches en France	10
A. Définitions	10
B. Facteurs de risque des fausses couches	13
C. Symptômes et diagnostic de la fausse couche	18
D. Epidémiologie des fausses couches précoces	20
E. Prise en charge actuelle des fausses couches précoces.....	21
i. La chirurgie.....	21
ii. L'expectative.....	23
iii. Le traitement médical.....	25
2. Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) de misoprostol dans les fausses couches précoces	27
A. Cadre général des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU).....	27
B. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de misoprostol dans les fausses couches précoces (avant 14 SA) :	30
3. Cadre général de la Pharmacovigilance	32
A. Définitions	32
B. Finalité de la pharmacovigilance	33
C. Organisation de la pharmacovigilance et cadre législatif	35
D. Obligations.....	36
E. Origine de la pharmacovigilance	37
4. Efficacité du misoprostol dans les fausses couches précoces (<14 SA)	38
A. Pharmacodynamie et indications du misoprostol	39
B. Voies et doses d'administration du misoprostol.....	41
C. Administration préalable de mifepristone	49
D. Autres facteurs influençant l'efficacité du misoprostol.....	51
E. Aspect médico-économique	52
F. Comparaison du misoprostol à la chirurgie.....	52

5. Sécurité d'utilisation du misoprostol dans les fausses couches précoces	54
A. Risque de saignements.....	56
B. Risque cardiaque.....	56
C. Risque d'infection.....	57
D. Risque de choc anaphylactique.....	58
E. Risque de malformation congénitale	59
F. Fertilité	60
G. Comparaison du misoprostol et de la chirurgie	60
Conclusion.....	62
Références bibliographiques	63
ANNEXES	72

LISTE D'ABBREVIATIONS

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CNGOF : Collège national des gynécologues obstétriciens français

CRPV : Centre régional de Pharmacovigilance

EMA : European medicine agence

FC : Fausse couche

FCP : Fausse couche précoce

HCG : Human chorionic gonadotropin

LLC : longueur cranio-caudale

NICE : National institute for health and care excellence

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PO : Per os

PSUR : Periodic safety update report

PV : Pharmacovigilance

RCOG : Royal college of obstetricians and gynaecologists

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SA : Semaine d'aménorrhée

TOLERANCE ET EFFICACITE DU MISOPROSTOL EN CAS DE FAUSSE COUCHE AU PREMIER TRIMESTRE

Introduction

En France, il est estimé qu'environ 10 à 20% des grossesses font l'objet d'une fausse couche précoce et qu'une femme sur quatre sera concernée durant sa période d'activité génitale (1).

La fausse couche précoce est le plus souvent vécue douloureusement par une patiente. C'est pourquoi il convient que le praticien soit en mesure de lui proposer une prise en charge adaptée, rapide, efficace et sûre, permettant une convalescence courte et sans conséquence.

Il existe actuellement 3 méthodes dans la prise en charge des fausses couches : la chirurgie qui est la méthode actuelle de référence, l'expectative ainsi que le traitement médical avec le misoprostol. Le misoprostol n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication des fausses couches. Cependant il est très largement utilisé dans la pratique clinique courante par les gynécologues dans les fausses couches précoces.

Afin d'encadrer cette utilisation « hors-Autorisation de Mise sur le Marché » du misoprostol dans les fausses couches précoces, l'ANSM a mis en place depuis mars 2018, conjointement avec les deux laboratoires français qui commercialisent le misoprostol, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) qui est une procédure dérogatoire temporaire exceptionnelle qui permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice-risque du médicament est présumé favorable. Grâce à ce dispositif temporaire l'ANSM a donc souhaité donner un cadre réglementaire temporaire de prescription en dehors de l'autorisation de mise sur le marché pour l'utilisation de misoprostol dans les fausses couches précoces afin de sécuriser son utilisation dans cette indication non approuvée et recueillir des informations notamment de pharmacovigilance.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de mes activités de pharmacien pharmacovigilant au sein d'un des laboratoires titulaire d'AMM de misoprostol en France.

Nous analyserons dans cette thèse la place du misoprostol dans la prise en charge des fausses couches précoces, son efficacité ainsi que sa sécurité d'utilisation.

1. Les fausses couches en France

A. Définitions

Une fausse couche précoce (FCP) est l'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine de moins de 14 semaines d'aménorrhée. La survenue d'une fausse couche précoce complique plus de 10 % des grossesses. (1) (2)

Une fausse couche précoce pour grossesse arrêtée se définit par un embryon de plus de 5 mm sans activité cardiaque ou un sac gestationnel sans évolutivité à plus de 5 jours d'intervalle, ou un embryon inférieur à 5 mm avec un sac gestationnel inférieur à 20 mm sans évolution à 7 jours. (1) (3) La mesure du sac gestationnel doit être réalisée par la moyenne de trois mesures orthogonales (deux dans le plan sagittal et une dans le plan transversal).

Dans le cas d'une fausse couche incomplète, on observe une persistance du matériel intra-utérin à l'échographie.

Devant l'absence de consensus international concernant la terminologie des différentes pertes de grossesse, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a dû réaliser conjointement avec une vingtaine de professionnels, une méthode pour obtenir les définitions suivantes des pertes de grossesse (2) :

Tableau 1 : définition des pertes de grossesse :

Une grossesse intra-utérine (GIU) est une grossesse implantée dans la cavité utérine (cicatrice de césarienne exclue)
Une grossesse ectopique souvent appelée « grossesse extra-utérine » (GEU) est une grossesse implantée en dehors de la cavité utérine : cornuale, cervicale, sur cicatrice de césarienne, tubaire, ovarienne ou abdominale
Une grossesse intra-utérine d'évolution incertaine correspond, en échographie endovaginale, à un sac gestationnel < 25 mm (moyenne de 3 mesures orthogonales) sans embryon ou à un embryon ayant une LCC < 7mm sans activité cardiaque
Une grossesse intra-utérine d'évolution certaine est une grossesse intra-utérine avec un embryon présentant une activité cardiaque
Une fausse couche est l'expulsion spontanée du contenu utérin, avant 22 SA, sans

présager de son caractère complet ou incomplet
Une grossesse arrêtée précoce est un arrêt de développement (stagnation de la taille du sac gestationnel et/ ou de la longueur crano-caudale et/ ou disparition d'une activité cardiaque) <14 SA
Une fausse couche précoce (FCP) est l'expulsion spontanée d'une grossesse intrautérine < 14 SA
Une fausse couche précoce complète est définie comme étant une fausse couche précoce pour laquelle il y a une vacuité utérine échographique et une absence de symptômes cliniques (saignements ou douleurs)
Une fausse couche précoce incomplète est définie comme étant une fausse couche précoce avec persistance de matériel intra-utérin à l'échographie
Des fausses couches précoces à répétition sont définies par une histoire de 3 fausses couches précoces (ou plus) consécutives <14 SA
Une fausse couche tardive (FCT) est l'expulsion spontanée d'une grossesse ≥ 14 SA et < 22 SA
Une menace de fausse couche tardive (MFCT) est définie devant des modifications cervicales \pm des contractions utérines ≥ 14 SA <22 SA
Une mort foetale <i>in utero</i> (MFIU) est l'arrêt spontané de l'activité cardiaque ≥ 14 SA. Le moment de l'arrêt de l'activité cardiaque peut être pré-partum (avant la mise en travail), per partum (pendant le travail) ou parfois indéterminé

On peut classer les échecs précoces de la grossesse selon les étapes successives de l'évolution naturelle d'une grossesse dont le développement s'est arrêté.

Celle-ci aboutit dans la majorité des cas à l'expulsion spontanée et complète du produit de FCS de manière retardée par rapport à la mort embryonnaire. Chaque étape du processus évolutif de la FCS se traduit par des critères cliniques et échographiques plus ou moins spécifiques et correspond à une stratégie thérapeutique distincte.

Tableau 2 - Critères diagnostiques cliniques et échographiques du stade évolutif d'une fausse couche spontanée précoce (FCS).
Clinical and echographic diagnostic criteria of the evolutive stage of an early pregnancy failure.

Définitions actuelles (terminologie anglo-saxonne)	Critères cliniques	Critères échographiques
FCS retardée ou grossesse arrêtée (<i>delayed or missed miscarriage, early fetal or embryonic demise</i>) Œuf clair (<i>anembryonic pregnancy/blighted ovum</i>)	Aucun ou Métrorragies minimales	Embryon > 5mm sans activité cardiaque ou Sac gestationnel (SG) > 20mm de grand axe sans image embryonnaire ou vésicule vitelline visible ou Embryon < 5mm, SG < 20mm sans évolution à 7 jours
FCS menaçante ou menace de FCS (<i>threatened miscarriage</i>)	Métrorragies modérées Col fermé	Présence ou non d'images de décollement ovulaire (hématome sous-chorial) ou de trophoblaste hétérogène et irrégulier
FCS en cours ou inévitable (<i>inevitable miscarriage</i>)	Douleurs, métrorragies d'intensité croissante, col ouvert Expulsion vaginale du produit de conception	SG hypotonique en voie d'expulsion ou Images hétérogènes intra-utérines
FCS complète (<i>complete miscarriage</i>)	Disparition des douleurs Diminution des saignements Col fermé	Vacuité utérine définie par une épaisseur antéro-postérieure intra-utérine < 15mm ou Absence d'images échogènes hétérogènes intra-utérines
FCS incomplète ou rétention trophoblastique (<i>incomplete miscarriage</i>)	Persistance de douleurs et de saignements +/- col ouvert	Images intra-cavitaires échogènes hétérogènes représentant des caillots ou des débris déciduaux et trophoblastiques

L'échographie par voie vaginale est essentielle dans le diagnostic et la définition du stade évolutif de la fausse couche spontanée. En effet, elle permet la confirmation précoce du diagnostic de grossesse arrêtée, dès l'existence du sac gestationnel (SG) supérieur à 15 mm de grand axe sans écho-embryonnaire mesurable ou sans vésicule vitelline visible ou en présence d'un SG supérieur à 20 mm contenant un embryon de plus de 5 mm sans activité cardiaque.

Après son expulsion spontanée ou provoquée par un traitement médical, le caractère complet ou incomplet d'une fausse couche spontanée peut être estimé en échographie endovaginale par la mesure des images hyperéchogènes endo-utérines évoquant la présence de caillots, de débris déciduaux ou d'une éventuelle rétention de matériel trophoblastique.

B. Facteurs de risque des fausses couches

Age maternel

Le taux de fausse couche précoce varie avec l'âge maternel. Il est stable entre 20 et 40ans (4) avec un minimum inférieur à 10 % des grossesses chez les femmes de 22ans. Il atteint 20 % pour un âge maternel de 35 ans, 40 % à 40ans et dépasse les 70 % après 45 ans dans une étude de cohorte issue d'un registre danois ($n=634\ 272$). Dans une population ayant au moins un antécédent de fausse couche précoce ($n=325$), le taux de fausse couche est de 25 % avec un sur-risque lié à l'âge maternel. (5)

Cette accentuation est à mettre en relation avec l'augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques. C'est en étudiant les enfants porteurs de trisomie 13, 18 et 21, ainsi que les fœtus porteurs d'autres trisomies, que l'origine majoritairement maternelle des aneuploïdies a été démontrée. Selon Hassold (6), 93 % des trisomies 18 sont d'origine maternelle, 95 % des trisomies 21 et 100 % des trisomies 16. De plus, ces anomalies surviennent plus particulièrement durant la première division méiotique, et l'âge maternel est à ce jour le seul facteur étiologique reconnu dans la survenue de ces anomalies de nombre de chromosomes dans les ovocytes : la non-disjonction méiotique et les phénomènes de séparation prématurée des chromatides sœurs durant la première division méiotique. (7) (8)

Poids maternel

La relation entre un indice de masse corporelle (IMC) extrême et le risque augmenté de fausse couche précoce est discuté.

Pour un IMC supérieur ou égal à 25kg/m^2 , la méta-analyse de Metwally et al. (9) ($n=8403$) retrouvait une augmentation du risque de fausse couche avant 20 semaines d'aménorrhée quel que soit le mode de conception. Ces données étaient confirmées par l'étude de cohorte de Lashen et al. comparant 1644 femmes obèses ($\text{IMC}>30\text{kg/m}^2$) à 3288 femmes présentant un poids normal (IMC entre 19 et $24,9\text{kg/m}^2$), appariées en fonction de leur âge, qui montrait un risque significativement augmenté de FC avant 12 SA en cas d'IMC de plus de 30kg/m^2 . (10)

L'étude de Helgstrand et al. qui est étude de cohorte danoise avec analyse multivariée ($n=23\ 821$), ne retrouvait pas de variation du risque de fausse couche précoce en cas d'IMC inférieur à $18,5\text{kg/m}^2$. (11)

Mode de vie et toxiques (tabac, alcool, café)

Niveau socio-éducatif

Le niveau socio-éducatif n'a pas été retrouvé comme facteur de risque. (12)

Café

Le café augmente le risque de fausse couche pour une consommation dépassant 200 mg/j selon l'étude de Weng et al. étude prospective de cohorte ($n = 1\ 063$). (13)

Tabac

La méta-analyse de Leonardi-Bee ne retrouvait pas d'augmentation du risque de fausse couche précoce (14) alors que celle de Waylen et al. ($n = 1899$) retrouvait un risque multiplié par 2. (15)

Alcool

La consommation d'alcool ne semblait pas avoir d'influence si elle était arrêtée dès le diagnostic de la grossesse. (12) Elle augmentait le risque de fausse couche en cas de consommation au moins hebdomadaire, d'autant plus lorsque la consommation était journalière. Ce risque est aussi lié à la quantité d'alcool consommée comme le montre l'étude de cohorte danoise avec analyse multivariée de Henriksen et al. (16) ($n = 430$ couples), à partir de 10 verres d'alcool par semaine pour la mère et pour le père, ainsi que l'étude de cohorte de Kesmodel et al. ($n = 24\ 679$), à partir de 5 verres par semaine. (17)

Cocaïne

Une étude prospective a évalué l'effet de la consommation du tabac et de la cocaïne sur le risque de fausse couche (avant 22 SA). Au total, sur les 1266 patientes ayant accepté de participer à l'étude, dont 400 patientes ont eu une fausse couche, il n'a pas été retrouvé de relation significative du risque de fausse couche avec l'exposition à la cocaïne. (18)

Cannabis

Aucune étude n'a été faite pour mettre en relation la consommation de cannabis et la survenue de fausse couche précoce.

Alimentation

Dans l'alimentation, seule la consommation quotidienne de fruits et de légumes frais dans les 3 mois précédant et suivant le début de grossesse diminuerait le risque de fausse couche précoce. La consommation de viande, rouge ou blanche, de poisson, d'œufs, de produits diététiques, de soja, de substituts au sucre ou de chocolat

n'influencerait pas ce risque. Mais la méthodologie de l'étude cas-témoins de Maconochie et al. ne permet pas de préciser la quantité et la fréquence de consommation de ces aliments. (12)

Activité physique

Une activité physique intense ne semble pas influencer le risque de fausse couche. (12)

Exposition aux pesticides et polluants

Une étude cas-témoins ($n=184$) retrouvait l'exposition au DDT (pesticide organochlorique) comme facteur de risque de fausse couche précoce. (19)

Exposition aux champs magnétiques

Une étude chinoise prospective récente, de type exposée–non exposée ($n=413$), a évalué l'effet de l'exposition aux champs magnétiques en mettant le seuil à 50Hz [= 50 ondes/seconde] et, après régression logistique sur les potentiels facteurs confondants, elle ne retrouvait pas d'association significative entre une exposition au champ magnétique et le risque de fausse couche précoce. Mais une association a été retrouvée pour des doses supérieures à 50Hz. (20)

Exposition à des irradiations

Une étude de cohorte avec analyse multivariée ($n=284$) a évalué le risque de fausse couche précoce chez des femmes exposées aux radiations ionisantes par le fait de travailler dans un service de radiologie ou de médecine nucléaire. Les niveaux de bêta-émissions étaient conformes aux recommandations internationales (Health and Safety Executive, 2000). Les niveaux de radiations estimés sur la période étudiée étaient en dessous de 10 mSv par an, aucune des femmes exposées n'a reçu de dose supérieure à celle recommandée par la réglementation internationale, soit 20 mSv par an ou 100 mSv, sur une période de 5ans. Cette étude retrouvait un risque 3 fois plus importantes de fausse couche. (21)

Les facteurs psychologiques (stress et dépression) sont significativement associés à un risque accru de récurrence de fausse couche. La dépression et l'anxiété sont des symptômes fréquents après une fausse couche (chez 10 à 50% des femmes dans les premiers mois suivants), mais à distance de l'évènement, les femmes ayant fait l'expérience d'une fausse couche présentent des scores de dépression et/ ou d'anxiété identiques à ceux de la population générale. L'impact d'une fausse couche sur le

déroulement des grossesses ultérieures peut se traduire par une majoration transitoire des symptômes anxieux, dépressifs et de stress post-traumatique, notamment au premier trimestre. Le retentissement psychologique en cas de fausse couche ne serait pas influencé par les modalités de prise en charge de la fausse couche (expectative, aspiration, misoprostol). Une politique de réassurance par consultations répétées avec réalisation d'une échographie en cas de fausse couche à répétition est associée à une diminution de la prévalence des récives de fausse couche du premier trimestre. (2)

Antécédents gynéco-obstétricaux

Fausse couche

Un antécédent de fausse couche précoce augmente le risque de survenue d'une nouvelle fausse couche précoce, d'autant plus que le nombre de fausses couches précoces augmente. (12) Ces résultats sont confirmés par l'étude de Brigham et al. (22) qui observait que ce risque augmentait aussi avec l'âge maternel. Cette même étude mettait en évidence que les chances d'obtenir une naissance vivante étaient de plus de 70 % jusqu'à 30 ans quel que soit le nombre d'antécédents de fausse couche et à 35 ans pour moins de 4 antécédents de fausse couche.

Interruption volontaire de grossesse

Un antécédent d'interruption volontaire de grossesse semble augmenter le risque de fausse couche précoce. (12)

Prééclampsie :

Un antécédent de prééclampsie ne modifie pas le risque de fausse couche précoce. (12)

Naissance d'un enfant vivant à terme :

Une précédente grossesse avec enfant né vivant diminuerait le risque de fausse couche. (12)

Infertilité :

L'existence de troubles de la fertilité semble augmenter le risque de fausse couche précoce, principalement en cas de pathologie tubaire. (12) Une réserve ovarienne altérée est un facteur de risque de fausse couche précoce. Le syndrome des ovaires

polykystiques n'est pas non plus un facteur de risque selon la méta-analyse comprenant des études rétrospectives de Heijnen et al. Sur 1152 patientes. (23)

Les traitements de l'infertilité dont l'insémination intra-utérine, avec sperme de conjoint ou sperme de donneur, semblent aussi augmenter le risque de fausse couche précoce. (12) Le don d'ovocyte n'entraîne pas d'augmentation du risque de FC selon la méta-analyse de Jungheim et al. (24)

Une durée d'obtention de la grossesse de plus de trois mois semble s'accompagner d'un sur-risque de fausse couche précoce. Cette augmentation du risque de fausse couche était d'autant plus marquée que la durée d'obtention de la grossesse était longue. (12)

Une réserve ovarienne altérée a été définie par l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) en 2011 comme un compte de follicules antraux (CFA) $<5-7$ et un dosage de l'hormone anti-müllérienne $<0,5-1,1$ ng/mL. Les anomalies ovocytaires, résultat d'une non-disjonction méiotique et de phénomènes de séparation prématurée des chromatides sœurs, sont signe d'une mauvaise qualité ovocytaire. Leur augmentation est à mettre en relation avec l'altération de la réserve ovarienne observée chez les patientes de plus de 40 ans. Il est connu depuis de nombreuses années qu'une réserve ovarienne altérée chez une femme âgée de plus de 40ans, est associée à une mauvaise qualité ovocytaire en relation avec une augmentation significative du risque d'aneuploïdie embryonnaire et donc de fausse couche. (25) Très récemment, un lien a d'ailleurs été montré entre l'altération de la réserve ovarienne et le risque d'aneuploïdie dans les grossesses obtenues. (26) Ceci ne fait que confirmer une donnée déjà connue selon laquelle :

- un CFA altéré (compte des follicules antraux), soit une réserve ovarienne altérée, indépendamment de l'âge féminin, est associé à un risque plus important de fausse couche
- une femme jeune présentant une réserve ovarienne altérée (post-chirurgicale ou ovaire unique congénital) a significativement plus de risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21. (27)

L'antécédent et le nombre de naissances vivantes, le délai avec la précédente grossesse n'étaient pas retrouvés comme facteur de risque de fausse couche précoce. (12)

Éléments de la grossesse en cours :

Les données de la littérature ne permettent pas d'établir un lien entre vaginose bactérienne et fausse couche précoce. Néanmoins, sur 218 femmes ayant eu un prélèvement vaginal avant 14 SA, il a été montré que la présence d'une infection bactérienne vaginale est associée à un sur-risque de fausse couche avec un risque significativement augmenté en présence de *G. vaginalis*, *U. urealyticum* et *M. hominis* (28). À l'opposé, une autre étude, réalisée chez 1216 femmes ayant eu un prélèvement vaginal avant 10 SA, retrouvait une prévalence de l'infection bactérienne vaginale à 14,5 % et une absence d'association entre une infection bactérienne vaginale et le risque de FC (<12 SA). (29)

Âge paternel :

Une étude de cohorte historique européenne (30) ($n=3174$) retrouvait un risque de fausse couche précoce significativement plus élevé chez un couple composé d'une femme âgée de 35 ans et plus et d'un homme âgé de 40 ans et plus par rapport à un couple composé d'une femme du même âge et d'un homme âgé de 35 à 39 ans, résultat confirmé par l'étude de Maconochie et al. (12) avec une association entre un âge paternel de plus de 45ans et le risque de fausse couche, sans influence de sa consommation d'alcool ou de tabac.

En conclusion, les facteurs de risque associés à la survenue d'une fausse couche précoce sont l'âge maternel (notamment après 35 ans), un IMC maternel supérieur ou égal à 25 kg/m², une consommation excessive de café, le tabagisme, une consommation excessive d'alcool, l'exposition à des champs magnétiques à des doses supérieures à 50 Hz et à des radiations ionisantes, un antécédent de fausse couche précoce, d'interruption volontaire de grossesse, certains troubles de la fertilité et plus particulièrement l'altération de la réserve ovarienne et un âge paternel de plus de 45 ans.

C. Symptômes et diagnostic de la fausse couche

Les principaux symptômes ressentis par la patiente en cas de survenue d'une fausse couche précoce sont des saignements vaginaux et une douleur pelvienne, y compris crampes ou contractions. Ce sont des symptômes qui peuvent être communs aux grossesses normales, grossesses ectopiques et grossesses molaires.

Avant d'initier une prise en charge, il convient de poser le diagnostic de fausse couche. En effet, le traitement d'une fausse couche avant une confirmation de diagnostic peut avoir des conséquences délétères telles que l'interruption d'une grossesse normale, des complications de la grossesse, ou des anomalies congénitales. Par conséquent, une évaluation minutieuse est nécessaire pour faire un diagnostic définitif. Conjointement avec un examen des antécédents médicaux, un examen physique, une échographie et un dosage sérique de beta-HCG sont très utiles pour poser un diagnostic certain.

L'échographie, si elle est disponible, est l'examen recommandé pour vérifier la présence d'une grossesse intra-utérine viable. Dans certains cas, le diagnostic de fausse couche est facile à poser et requiert peu de tests ou explorations. Par exemple le diagnostic de fausse couche peut être posé avec certitude chez une femme avec une grossesse intra-utérine documentée sous échographie qui ultérieurement va présenter des saignements vaginaux et un utérus vide à l'examen échographique. Dans d'autres cas, le diagnostic de fausse couche n'est pas aussi clair. Cela dépend des circonstances cliniques et parfois un seul dosage sérique de beta-HCG ou un examen échographique ne sont pas suffisants pour confirmer le diagnostic de fausse couche.

L'échographie endo-vaginale permet de détecter plus précocement l'activité cardiaque fœtale et l'apparition des différentes structures embryonnaires (sac gestationnel, vésicule vitelline et pôle embryonnaire) par rapport à l'échographie sus-pubienne. En cas de doute sur la localisation ou l'évolutivité d'une grossesse à l'échographie sus-pubienne, la réalisation d'une échographie endo-vaginale est recommandée.

L'échographie par voie vaginale est essentielle dans le diagnostic et la définition du stade évolutif de la fausse couche spontanée. Elle permet la confirmation précoce du diagnostic de grossesse arrêtée, dès l'existence d'un sac gestationnel supérieur à 15 mm de grand axe sans écho-embryonnaire mesurable ou sans vésicule vitelline visible ou en présence d'un sac gestationnel supérieur à 20 mm contenant un embryon de plus de 5 mm sans activité cardiaque. Compte tenu des possibilités d'erreurs de mesures, il est préférable d'attendre au moins une semaine avant d'envisager toute intervention lorsque le sac gestationnel mesure entre 15 et 20 mm sans image embryonnaire visible ou lorsque l'embryon mesure moins de 5 mm et n'a pas d'activité cardiaque visible (dans cette situation, jusqu'à 30% de grossesses évolutives ultérieurement), la croissance embryonnaire et du sac gestationnel devant être normalement d'un millimètre par jour entre cinq et sept semaines d'aménorrhée. (1)

Chez une patiente asymptomatique, la présence d'une activité cardiaque embryonnaire est un facteur pronostique rassurant avec une diminution du risque absolu de fausse couche spontanée de 9 à 0,5% entre six et neuf semaines d'aménorrhée.

A l'inverse, il existe des critères péjoratifs prédictifs de fausses couches spontanées imposant un contrôle échographique : fréquence cardiaque inférieure à 85 bpm, sac gestationnel trop petit ou trop grand par rapport à la taille de l'embryon, vésicule vitelline supérieure à 6 mm.

Devant les métrorragies ou des douleurs pelviennes en début de grossesse, une échographie pelvienne est recommandée pour permettre le diagnostic de localisation et d'évolutivité de la grossesse. (2)

Le caractère complet ou incomplet d'une fausse couche spontanée peut être estimé en échographie endovaginale par la mesure des images hyperéchogènes endo-utérines évoquant la présence de caillots, de débris déciduaux ou d'une éventuelle rétention de matériel trophoblastique.

La mesure antéropostérieure des images échogènes endo-utérines sur une coupe sagittale est privilégiée par la plupart des auteurs pour estimer l'importance de la rétention trophoblastique ou définir le caractère complet d'une fausse couche spontanée définie habituellement par une mesure inférieure à 15 mm. Cette valeur seuil est cependant controversée et ne semble pas être prédictive de l'absence de geste chirurgical secondaire effectué pour saignements persistants. Pour évoquer une rétention trophoblastique, il semble préférable de tenir compte de la présence intra-utérine d'images échogènes hétérogènes interrompant la ligne de vacuité utérine et associée à des saignements persistants et abondants.

D. Epidémiologie des fausses couches précoces

Les fausses couches du premier trimestre surviennent en moyenne dans 15% des grossesses. Leur fréquence est certainement sous-estimée car il est difficile de comptabiliser le nombre d'avortements très précoces survenant avant ou au moment des règles et passant inaperçu. (3)

Les études épidémiologiques ne permettent pas d'avoir des données précises sur la mortalité in utero du fœtus du fait de l'absence de consensus sur la définition des pertes de grossesse, en fonction des âges gestationnels. En effet, la mortalité du fœtus à un terme précoce est un événement extrêmement difficile à repérer, avec des imprécisions notamment pour distinguer la mort fœtale in utero (MFIU) de la fausse couche tardive (FCT).

E. Prise en charge actuelle des fausses couches précoces

La fausse couche précoce est le plus souvent vécue douloureusement par une patiente. C'est pourquoi il convient que le praticien soit en mesure de lui proposer une prise en charge médicale, adaptée, rapide, efficace et sûre, permettant une convalescence courte et sans conséquence sur la fertilité ultérieure. Il est bien évident que le personnel soignant et même non soignant doit être formé afin de prendre en charge avec le plus de sensibilité possible la femme qui vient de faire une fausse couche. (31)

Une fois le diagnostic de grossesse arrêtée certain, le traitement de référence reste actuellement l'évacuation chirurgicale du produit de conception. (1)

Depuis les années 90, des alternatives telles que l'expectative ou le traitement médical par le misoprostol sont envisageables afin d'améliorer la satisfaction des patientes, de diminuer les complications et les coûts engendrés par les techniques chirurgicales. (3) (32) (33)

Il est communément admis que les critères pour identifier une expulsion complète de grossesse sont l'absence de sac gestationnel ainsi qu'une épaisseur de l'endomètre inférieure à 30 mm.

La découverte d'une grossesse au développement arrêté impose une prise en charge chirurgicale ou médicale dont les avantages (bénéfices) et inconvénients (risques), largement évalués par plusieurs études comparatives randomisées, doivent être clairement exposés et expliqués à la patiente afin que celle-ci puisse prendre part à la décision thérapeutique.

En 2012, le RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) et le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ont établi des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des fausses couches précoces afin de préciser la place de chaque alternative en fonction des différentes situations cliniques. (34)

i. La chirurgie

L'évacuation chirurgicale du contenu utérin consiste en une aspiration ou un curetage.

L'évacuation chirurgicale du contenu utérin permet une prise en charge efficace, radicale et rapide des fausses couches du premier trimestre, le plus souvent réalisée en ambulatoire et n'imposant pas de surveillance ultérieure particulière, notamment échographique. Les taux de succès (évacuation complète sans geste complémentaire) rapportés dans les études sont élevés, compris entre 95 et 98 %. (1): ils demeurent significativement plus élevés qu'après un traitement médical par le misoprostol, quelles que soient ses modalités d'administration. (35)

Les risques de complications à court terme sont modérés lorsque le geste est effectué par un opérateur entraîné, à l'aide d'une canule d'aspiration, dans de bonnes conditions d'anesthésie (éventuellement locale) et après une préparation cervicale par du misoprostol (400 µg par voie vaginale ou orale, trois à quatre heures avant le geste) : infection utérine (0 à 6 %) dont le risque n'est pas diminué par la réalisation d'une antibioprophyllaxie, hémorragie excessive (0 à 3 %), déchirure cervicale ou perforation utérine (0 à 2 %) et décès (0,5/100 000).

Les risques de complications tardives liées aux synéchies utérines (syndrome d'Asherman) sont surtout à craindre en cas de curetages répétés ou de contexte septique. La découverte de synéchies utérines dans les douze mois suivant le traitement chirurgical d'une fausse couche précoce est fréquente, environ dans 20 % des cas. Le risque de synéchies utérines et leur sévérité augmente significativement au-delà de deux fausses couches et de deux traitements chirurgicaux. La réalisation d'une hystéroscopie diagnostique après une FCP n'est recommandée qu'en présence de signes cliniques (aménorrhée, hypoménorrhée) évoquant des synéchies utérines.

D'après les recommandations (34) lorsque la situation clinique est appropriée, pour une prise en charge chirurgicale, il faut donner le choix à la patiente entre une aspiration manuelle sous anesthésie locale en ambulatoire ou une prise en charge chirurgicale dans une salle d'opération sous anesthésie générale.

Tableau 3 - Modalités thérapeutiques d'une fausse couche spontanée précoce (FCS). Avantages et inconvénients de chaque méthode.
Therapeutic options of an early miscarriage. Advantage and disadvantage of each method.

	Avantages	Inconvénients
Chirurgie	Taux de succès élevé ^a (95–98 %) Prise en charge rapide, ambulatoire (1 jour)	Hospitalisation et anesthésie obligatoires Infections (0–6 %) Complications opératoires (0–3 %) Synéchies utérines (curetages itératifs, contexte septique)
Misoprostol	Prise en charge ambulatoire Réduction du nombre de gestes chirurgicaux Risques infectieux et hémorragiques non augmentés	Efficacité inférieure à celle de la chirurgie (≥ 80 % ^b) Variable selon les modalités d'administration (voie orale, vaginale sublinguale, posologie unique ou répétée), du délai accordé (24 heures–15 jours) et du type de FCS (retardée/incomplète) Durée des saignements plus longue Douleurs plus importantes

	Facilitation du geste chirurgical si rétention secondaire	
Expectative	Taux de succès élevé ^a en cas de FCS en cours ou incomplète (> 75 %) Évite les complications et les coûts du traitement chirurgical Risques infectieux et hémorragiques non augmentés	Délai d'expulsion variable (3 jours–6 semaines), souvent inacceptable pour les patientes Augmentation du nombre de consultations et de gestes chirurgicaux en urgence

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

[b] Voie vaginale ou sublinguale.

Le tableau ci-dessus résume les avantages et les inconvénients de chaque méthode. Le traitement chirurgical par aspiration d'une grossesse arrêtée, réalisée au bloc opératoire et sous anesthésie est plus efficace que le traitement médical par misoprostol. Les risques de complications à court terme, traumatiques, hémorragiques et infectieuses sont très rares et comparables entre les deux techniques. Les risques de complications tardives liés aux synéchies utérines sont surtout à craindre en cas de curetages répétés ou de contexte septique. Il existe également plus de risques d'infertilité secondaire, de fausses couches à répétition et, en cas de grossesse évolutive, d'accouchements prématurés et de placenta praevia ou accreta. (35)

ii. L'expectative

Il s'agit d'une approche de prise en charge durant laquelle aucun médicament n'est administré dans le but de voir si l'expulsion se fait naturellement. (34)

L'évolution naturelle d'une fausse couche spontanée du premier trimestre aboutit le plus souvent à l'expulsion spontanée et complète sans majoration des risques hémorragiques ou infectieux par rapport aux autres alternatives thérapeutiques.

Cependant, les chances de résolution spontanée d'une grossesse arrêtée asymptomatique demeurent incertaines (25 à 84 %), dans des délais prolongés (2 à 6 semaines) souvent inacceptables pour les patientes et avec des risques élevés (28 à 80 %) de consultation et de geste chirurgical non programmé (généralement pour persistance d'une rétention ou à la demande de la patiente).

Dans une méta-analyse de la Cochrane Database (36) ayant comparé une simple expectative au traitement chirurgical, les risques d'évacuation incomplète étaient significativement augmentés à deux semaines (quatre études, 1263 femmes) et dans un délai de six à huit semaines (trois études, 430 femmes) en cas d'expectative par rapport au traitement chirurgical par aspiration immédiate. En cas d'expectative, le risque d'avoir recours à un traitement chirurgical non programmé était significativement augmenté (cinq études, 1454 femmes par rapport au traitement chirurgical). Le besoin en transfusion sanguine était également significativement augmenté (trois études, 1205 femmes, 1. Le risque d'infection du post-abortum était similaire entre les deux groupes (0 à 10 %, sept études, 1514 femmes).

Cette méthode est souvent limitée aux fausses couches du premier trimestre à cause d'un manque de données sur cette méthode au deuxième trimestre ainsi qu'à cause de préoccupations concernant les hémorragies. C'est une méthode à utiliser pendant 7 à 14 jours en 1^{ere} intention chez les femmes qui ont un diagnostic confirmé de fausse couche.

Jusqu'à 8 semaines de grossesse, l'expectative est une méthode efficace pour l'expulsion complète chez environ 80% des femmes. (37)

Cette méthode dans la prise en charge des grossesses arrêtées a un taux d'échec plus important que le traitement médical ou chirurgical, avec un risque plus élevé d'aspiration en urgence et une durée des saignements (pouvant nécessiter une transfusion) et douleurs pelviennes allongée, sans augmentation du risque infectieux. C'est pourquoi le CNGOF ne recommande pas cette méthode pour les grossesses arrêtées. (2)

Il est important de prévenir la patiente qu'une chirurgie sera nécessaire si l'expulsion complète n'est pas réussie.

D'après les recommandations, (34) il est conseillé d'utiliser la méthode expectative pendant 7 à 14 jours en premier lieu lorsqu'une fausse couche est diagnostiquée mais il est recommandé d'explorer une autre technique de prise en charge que l'expectative si la présence d'une infection est évidente, si la femme est à risque plus élevé de survenue d'hémorragie (coagulopathie par exemple), si elle a eu une précédente expérience traumatique associée à la grossesse ou si l'expectative n'est pas une technique acceptable par la patiente.

Dans le cas où les saignements et les douleurs n'ont pas débuté (suggérant que le processus de d'expulsion n'a pas commencé) ou si les saignements et les douleurs persistent ou augmentent, il est recommandé de refaire une échographie et de discuter avec la patiente de toutes les options possibles (poursuivre l'expectative, traitement médical, traitement chirurgical) afin qu'elle puisse faire un choix éclairé.

Si la résolution des saignements et de la douleur indique que la fausse couche est

résolue durant les 7 à 14 jours d'expectative, il est conseillé à la patiente de faire un test de grossesse urinaire 3 semaines après et de faire une prise en charge personnalisée si le test est positif.

Cependant, dans la pratique au quotidien, il arrive que la méthode expectative ne représente pas une méthode acceptable pour la patiente qui souhaite une prise en charge rapide de cette fausse couche.

iii. Le traitement médical

Le misoprostol est largement utilisé par les gynécologues dans la prise en charge d'une fausse couche.

Il s'agit d'un analogue synthétique de la prostaglandine E1.

Aux doses recommandées, le misoprostol entraîne des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utérotoniques du misoprostol devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion de débris intra-utérins.

Le misoprostol n'a pas d'AMM dans l'indication fausse couche. Cependant le misoprostol est indiqué dans deux indications en France. La première indication est la suivante :

- Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.
Dans ce cas misoprostol est administrée par voie orale 36 à 48h après la prise orale de mifépristone. La posologie est de 400 microgrammes.
Dans ce contexte des indications autorisées, 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 directement délivré aux patientes en officines mais leur est remis en consultation par ces professionnels de santé.

La seconde indication du misoprostol est la suivante :

- Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.
Dans ce cas misoprostol est administré par voie orale 3 à 4h avant l'intervention chirurgicale à la dose de 400 microgrammes.

Le misoprostol est largement utilisé en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge de la fausse couche du premier trimestre, que ce soit en France ou dans de nombreux pays, bien que cette indication n'ait pas fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit d'un analogue de la prostaglandine E1, utilisé pour son activité utéro tonique et de maturation cervicale puissante. Il a une action anti- sécrétoire, cytoprotectrice et entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les objectifs de ce traitement médical sont d'induire des contractions utérines et de permettre l'ouverture du col afin d'accélérer l'expulsion du produit de conception ou sac gestationnel.

Dans la pratique clinique, le misoprostol est utilisé très largement dans les fausses couches selon des protocoles très divers en termes de posologie et de voie d'administration compte-tenu de l'absence d'un protocole harmonisé entre les pays, les établissements et les praticiens. Ces pratiques seront détaillées plus bas dans une partie développant l'efficacité de misoprostol. Si l'expulsion est incomplète malgré l'utilisation de misoprostol, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer.

En cas de fausse couche, l'évacuation chirurgicale du produit de conception est le traitement le plus efficace et le plus rapide (31). Cependant, en fonction de la situation clinique, le traitement médical par misoprostol ou la simple expectative peuvent être envisagés sans majorer les risques de complications hémorragiques et infectieuses. La technique médicamenteuse serait une alternative efficace et sûre au traitement chirurgical, les taux de succès étant corrélés négativement à l'âge gestationnel.

Le médicament CYTOTEC® (misoprostol) était peu utilisé dans ses indications autorisées gastriques mais faisait l'objet d'une utilisation hors autorisation (c'est-à-dire hors AMM) en gynécologie-obstétrique, notamment dans l'interruption volontaire de grossesse, la fausse couche précoce, l'interruption médicale de grossesse, la mort fœtale *in utero* et le déclenchement de l'accouchement. Le laboratoire commercialisant CYTOTEC® a décidé d'arrêter sa commercialisation en France à compter du 1^{er} mars 2018. Ainsi, afin d'assurer la continuité de la prise en charge des femmes, l'ANSM a établi, en collaboration avec les laboratoires commercialisant GYMISO® et MISOONE®, (les deux spécialités contenant du misoprostol encore sur le marché français mais n'ayant une AMM que dans l'intervention volontaire de grossesse et la maturation du col utérin) des recommandations d'utilisation temporaire (RTU) dans la prise en charge des fausses couches précoces (avant 14 SA).

Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, cette recommandation temporaire d'utilisation (RTU) initiée par l'ANSM va permettre de donner un cadre à l'utilisation hors AMM de misoprostol notamment dans les fausses couches précoces et permettre ainsi d'obtenir des informations supplémentaires en vue d'évaluer la balance bénéfice-

risque d'utilisation de misoprostol dans les fausses couches précoces. Le but étant à terme d'envisager que les laboratoires déposent un dossier de mise sur le marché, l'utilisation dans les fausses couches précoces devenant ainsi une indication autorisée de façon permanente dans le cadre d'une AMM.

2. Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) de misoprostol dans les fausses couches précoces

Le misoprostol étant largement utilisé par les gynécologues depuis de nombreuses années dans les fausses couches sans avoir d'autorisation de mise sur le marché, l'ANSM, en concertation avec les deux laboratoires commercialisant en France misoprostol (Laboratoire Amring pour GYMISO® et le Laboratoire Nordic Pharma pour MISOONE®), a élaboré une Recommandation Temporaire d'Utilisation visant à encadrer et sécuriser l'utilisation du misoprostol dans la prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA).

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

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

Une Recommandation Temporaire d'Utilisation étant une procédure dérogatoire exceptionnelle relativement récente, il convient d'en présenter le cadre général.

A. Cadre général des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

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.

Une RTU est élaborée par l'ANSM lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

- il existe un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existe pas

d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM

- et le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable, à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité.

Il s'agit d'un dispositif d'encadrement temporaire ne pouvant excéder 3 ans (mais renouvelable).

Le bon usage d'un médicament repose donc notamment sur le respect de son AMM. Cependant, certains médicaments sont prescrits en dehors de l'AMM, soit pour répondre à un besoin de santé publique non assuré dans le cadre d'une AMM existante, soit pour assurer l'accès du médicament à certains sous-groupes de patients peu étudiés ou non ciblés dans le dossier d'enregistrement ayant fondé l'AMM.

La RTU répond à un double objectif : d'une part, elle vise à sécuriser l'utilisation des médicaments prescrits dans un cadre non conforme à leur AMM, en objectivant leur intérêt thérapeutique au regard des risques auxquels ils exposent les patients ; d'autre part, elle garantit la mise en place par le laboratoire concerné d'un suivi des patients traités dans ce cadre dérogatoire à l'AMM. Elle constitue ainsi un levier pour améliorer la connaissance du médicament dans l'utilisation considérée (dans notre cas : la fausse couche) et incite le laboratoire à déposer une demande d'extension d'indication.

La sécurité d'emploi d'un médicament est assurée par un rapport positif entre les bénéfices et les risques de son utilisation dans l'indication considérée. Ce rapport positif fonde l'Autorisation de Mise sur le Marché dont le cadre est défini par le résumé des caractéristiques du produit. L'usage d'un médicament en dehors des indications validées par l'AMM peut exposer l'utilisateur à un rapport bénéfice-risque mal établi, voire défavorable en cas de bénéfices inconnus ou non évalués. (38)

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé introduit la possibilité d'encadrer des utilisations en dehors du cadre de l'AMM par des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) pour des médicaments bénéficiant déjà d'une AMM en France. Le décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques en précise les conditions d'élaboration par l'ANSM.

Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) sont à distinguer des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), car les spécialités pharmaceutiques concernées par une RTU bénéficient déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans une autre indication thérapeutique que celle de la RTU et sont donc d'ores et déjà commercialisées en France.

De même, l'utilisation de spécialités dans le cadre d'une RTU ne peut se substituer à un essai clinique, seul destiné à apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament. Les RTU prévoit l'obligation d'un suivi des patients assuré par le(s) laboratoire(s) concerné(s).

Lorsqu'elle décide d'engager la procédure d'élaboration d'une RTU, l'ANSM procède en deux étapes successives : la collecte des informations nécessaires à l'instruction puis l'expertise scientifique de ces informations.

La collecte des informations se fait auprès du laboratoire à qui elle demande de lui transmettre dans un délai de 3 mois toute information utile et notamment les données cliniques et non cliniques permettant de contribuer à l'évaluation de l'efficacité et la sécurité du médicament utilisé dans la situation identifiée, l'estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France.

L'ANSM évalue ensuite le rapport bénéfice/risque présumé de la situation pouvant relever d'une RTU à partir des données dont elle dispose et des données recueillies auprès du laboratoire. (38)

Si l'évaluation effectuée par l'ANSM permet de présumer que le rapport entre le bénéfice présumé et les effets indésirables encourus est favorable, l'ANSM élabore un projet de RTU avec en annexe le protocole de suivi définissant les modalités de recueil des données et de suivi des patients, portant sur les données d'efficacité, de sécurité et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Le suivi de la RTU doit comporter :

- au moins un critère permettant d'évaluer le bénéfice thérapeutique du médicament ;
- le recueil des effets indésirables ;
- des données relatives aux conditions réelles d'utilisation.

Des rapports périodiques de synthèse des données collectées sur les patients durant cette RTU sont régulièrement envoyés à l'ANSM par le ou les laboratoires commercialisant ces produits.

La mise en place et le financement d'un suivi des patients traités dans le cadre d'une RTU constituent une obligation légale pour le laboratoire.

Les RTU sont rendues publiques sur le site internet de l'ANSM et sont envoyées aux Ordres professionnels et sociétés savantes concernées qui ensuite informeront leurs adhérents de l'existence de cette RTU, de la mise en place d'un suivi des patients et de la nécessité de remplir une fiche de recueil de suivi dans le cadre de la RTU qui sera destinée au laboratoire.

B. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de misoprostol dans les fausses couches précoces (avant 14 SA) :

Misoprostol fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation depuis mars 2018 à la suite du retrait du marché du CYTOTEC® (misoprostol) du laboratoire Pfizer. CYTOTEC® était très largement utilisé par les gynécologues et notamment dans les fausses couches alors qu'il n'avait l'AMM que dans des indications gastriques (traitement de l'ulcère gastrique, traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS, traitement préventif des lésions gastriques et duodénales).

Également en mars 2018, deux autres RTU avec misoprostol ont été mises en place par l'ANSM: une RTU dans la prise en charge des interruptions médicales de grossesse ainsi qu'une autre RTU dans la prise en charge de cas de mort fœtale in utero au-delà de 14 semaines d'aménorrhées. Nous ne discuterons pas dans cette thèse de ces deux autres RTU.

En mettant en place ces RTU, l'ANSM a donc souhaité donner un cadre légal temporaire à l'utilisation de misoprostol dans les fausses couches précoces afin de sécuriser son utilisation dans cette indication non approuvée et recueillir des informations notamment de pharmacovigilance sur misoprostol dans le traitement des fausses couches précoces. Un besoin thérapeutique non couvert ainsi qu'un rapport bénéfice risque de misoprostol dans cette indication présumé favorable, ont constitué les deux conditions nécessaires à l'élaboration d'une RTU par l'ANSM.

Dans le cadre de cette RTU, le misoprostol est soumis à prescription médicale (« Liste I ») et réservé à l'usage professionnel. Il ne peut donc être délivré en officine qu'aux médecins, sur présentation d'une commande à usage professionnel. Il n'est jamais délivré en officine à la patiente. Contrairement à l'utilisation dans le cadre de l'AMM dans l'interruption volontaire de grossesse, les sages femmes ne peuvent pas délivrer misoprostol dans le cadre de la RTU fausse couche.

La posologie initiale préconisée par le protocole est de 400 µg per os, éventuellement renouvelée toutes les 3 heures si nécessaire. Il ne faut pas dépasser une dose totale de 2400 µg par 48h. En l'absence d'expulsion dans le délai indiqué par le professionnel de santé, il est recommandé à la patiente de consulter afin de connaître la conduite à tenir. (cf. Annexe I)

La RTU offre un cadre réglementaire de prescription effectuée en dehors de l'AMM : dans ce cadre, le prescripteur doit informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament.

L'ANSM s'assure de la sécurité du médicament utilisé dans le cadre d'une RTU, notamment à partir des données collectées dans le cadre du suivi des patients et de celles issues de la pharmacovigilance. Un suivi classique de pharmacovigilance avec remontée au laboratoire des cas spontanés de pharmacovigilance est mis en place dans le cadre de cette RTU.

Cependant, contrairement aux deux autres RTU dans l'interruption médicale de grossesse et la mort fœtale in utero, il n'y a pas de fiche de suivi particulier à remplir par le professionnel de santé dès qu'il prescrit misoprostol à une patiente pour une fausse couche.

Cette fiche de suivi particulier dans le cadre des deux autres RTU détaille l'âge gestationnel de la grossesse, la dose initiale administrée, les doses supplémentaires administrées le cas échéant, la voie d'administration choisie, l'indication de la RTU, le délai d'expulsion du contenu utérin après la prise, l'existence ou non d'effet indésirable suite à la prise de misoprostol.

Il est difficile d'assurer un suivi des patientes ayant été prises en charge pour une fausse couche « en ville », en effet elles ne restent pas en observation comme par exemple pour les morts fœtales in utero où la patiente est en observation jusqu'à expulsion. Ainsi l'ANSM n'a pas mis dans le cadre de la RTU fausse couche de fiche de suivi à disposition des praticiens qu'ils peuvent remplir avec des informations telles que l'âge gestationnel, la dose administrée, la survenue d'effets indésirables et qu'ils envoient ensuite au laboratoire. De plus en comptant les fiches reçues au laboratoire, il aurait été possible d'estimer le nombre de patients traités par misoprostol dans cette indication hors AMM de fausse couche. En effet, dans le cadre d'une utilisation hors AMM d'un médicament il est par définition très difficile de quantifier cette utilisation puisque le laboratoire n'a pas de moyen de connaître l'indication envisagée par le médecin prescripteur.

L'ANSM n'ayant pas pu mettre en place de fiche de suivi spécifique, si la patiente présente des effets indésirables suite à l'utilisation de misoprostol dans les fausses couches, le laboratoire, dans le cadre du suivi de pharmacovigilance classique, peut recevoir une déclaration d'effet indésirable soit d'un professionnel de santé » (ayant prescrit le médicament à l'origine des effets indésirables ou ayant constaté les effets indésirables sans forcément avoir fait la prescription) soit de la patiente elle-même.

Le laboratoire doit répondre aux obligations en matière de pharmacovigilance,

notamment d'informer l'ANSM de toute nouvelle donnée de nature à modifier le rapport bénéfice/risque.

Avant de considérer l'efficacité de misoprostol dans les fausses couches précoces ainsi que sa sécurité d'utilisation, il est intéressant de présenter quelques notions élémentaires de pharmacovigilance pour comprendre de quelle façon se fait l'évaluation de la sécurité d'utilisation d'un médicament.

3. Cadre général de la Pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés aux articles L.5121- 1 et R.5121-150 du CSP.

Cette activité s'exerce pour les médicaments bénéficiant d'une AMM, pour les médicaments en développement ainsi que les médicaments bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). (38)

A. Définitions

Effet indésirable :

Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

Effet indésirable inattendu :

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations contenues dans le RCP.

Effet indésirable grave :

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une

hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) :

Dispositif dérogatoire à l'AMM permettant de sécuriser, dans le cadre d'une recommandation élaborée par l'ANSM, une prescription non conforme à l'AMM sous certaines réserves : absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, rapport entre les bénéfices et les risques présumé favorable et mise en place d'un suivi défini par un protocole de suivi et d'information.

Usage hors AMM (off label use)

Usage non conforme à une autorisation de mise sur le marché (AMM)

B. Finalité de la pharmacovigilance

La raison d'être de la pharmacovigilance qui est une surveillance permanente du médicament tout au long de sa commercialisation, se trouve dans les limites de la connaissance des risques au moment de la délivrance de l'AMM.

En effet, lors de l'obtention de son AMM, le médicament en question a prouvé son efficacité lors d'essais cliniques qui sont effectués sur un nombre limité de patients (pour des raisons de coût), sur une population dont sont exclus des populations particulières comme par exemple les enfants, les patients âgés (pour des raisons éthiques) sauf si ces populations particulières font l'objet d'une analyse particulière lors de ces essais ou sont étudiés dans un essai clinique.

Dans la majorité des cas, les essais cliniques sont réalisés sur un nombre restreint de patients (quelques centaines voire quelques milliers) alors que lorsque le médicament sera mis sur le marché il sera utilisé par un nombre beaucoup plus important de patients qui eux même présenteront des pathologies associées ou des traitements concomitants. Si le nombre de personnes étudiées offre une puissance statistique suffisante pour évaluer l'efficacité dans un essai clinique, il reste bien inférieur à la population totale.

Dans les conditions des essais cliniques, il est admis que les effets indésirables fréquents sont plus facilement observés.

En effet, les effets indésirables rares, dont la fréquence est comprise entre 1/1.000 et 1/10.000, ainsi que les effets indésirables très rares, dont la fréquence est, elle, inférieure à 1/10.000, ont une probabilité très faible de survenir au cours des essais cliniques et d'être caractérisés. Les essais ne durent au plus que quelques années, les effets indésirables à long terme et ceux résultant d'un usage chronique sur plusieurs années ne seront pas mis en évidence. Enfin, les usages différents tels que les prescriptions hors AMM, le mésusage et le détournement de l'usage idéal étudié ne sont pas envisagés.

Pour toutes ces raisons, et même si la méthodologie des essais cliniques permet d'établir des études au design solide et aux résultats fiables et riches, les informations permettant d'évaluer le rapport bénéfices/risques du médicament restent incomplètes au moment de l'autorisation de mise sur le marché. La pharmacovigilance est d'ailleurs considérée comme la phase IV des essais cliniques : la phase d'études post-autorisation. D'après l'article R. 5121-150 du code de la santé publique, la pharmacovigilance concerne l'ensemble des médicaments dotés d'une AMM, d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). La surveillance permet d'identifier des effets indésirables non identifiés dans les phases d'essais cliniques avant l'AMM.

C'est pourquoi il est nécessaire d'évaluer la sécurité du médicament en vie réelle tout au long de la vie du médicament. Ainsi, utilisé par un grand nombre de patients, les effets indésirables rares des médicaments pourront apparaître et être rapportés. De plus des populations à risques pourront être identifiées lorsque le médicament est utilisé « à grande échelle » contrairement aux études cliniques.

L'évaluation des risques du médicament commence en phase pré-clinique et clinique, mais il ne faut jamais oublier qu'elle se poursuit après la mise sur le marché. Un médicament obtient son Autorisation de Mise sur le Marché parce que sa balance bénéfice / risque est positive et le but de la pharmacovigilance est de s'assurer tout au long de la vie du médicament que cette balance bénéfice-risque du médicament reste toujours positive en tenant compte des nouvelles données obtenues sur ce médicament après l'AMM.

Une organisation est mise en place afin de pouvoir identifier, faire remonter aux autorités et analyser de nouveaux signaux afin de ne pas perdre de vue l'objectif essentiel de la pharmacovigilance : garantir la sécurité du patient qui utilise ce médicament.

Si nécessaire, des études complémentaires sont réalisées et le cas échéant des mesures correctives sont mises en place afin de réduire ces risques.

C. Organisation de la pharmacovigilance et cadre législatif

La pharmacovigilance repose sur :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- L'enregistrement dans une base de données et l'évaluation de ces informations
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne: lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, dite « loi médicament », le décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 transpose la directive européenne 2010/84/UE en droit français).

La directive 2010/84/UE modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE, a renforcé le cadre légal pour la surveillance des médicaments dans l'Union européenne.

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance:

Elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage.

Elle assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance.

Le système national s'intègre dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments.

Le système de pharmacovigilance implique les professionnels de santé, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les entreprises ou organismes exploitant les

médicaments ainsi que les patients et associations agréées de patients, coordonné par l'ANSM.

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance définissent la manière dont les professionnels de santé, les CRPV, les autorités sanitaires et titulaires d'AMM et/ou les organismes ou entreprises exploitant un médicament ou produit doivent remplir leurs obligations. Elles définissent également la manière dont les patients et associations de patients participent au système de pharmacovigilance.

D. Obligations

Les médecins, chirurgiens dentistes, sages femmes, pharmaciens ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend. (Cf. Annexe II)

Cependant tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit peut également en faire la déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance dont il dépend. La déclaration est immédiate.

Ces professionnels de santé peuvent également faire la déclaration auprès du laboratoire pharmaceutique.

Les patients et associations de patients peuvent désormais déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé.

Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- une source identifiable (le notificateur)
- un patient identifiable
- le nom du produit suspecté et le numéro de lot (indispensable pour la traçabilité du médicament dérivé du sang)
- la nature de l'effet indésirable.

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments dans un but de prévention et de réduction des risques et au besoin prendre des mesures appropriées.

Ce service est placé en permanence sous la responsabilité d'une personne qualifiée justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Ces déclarations sont ensuite validées, évaluées et enregistrées par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dans une base informatique située à l'ANSM qui coordonne l'ensemble du système.

Ces trois activités : signalement, évaluation, et transmission des effets indésirables, permettent d'identifier les risques médicamenteux.

Le titulaire d'AMM doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès des autorités et notamment :

- Déclaration immédiate des effets indésirables graves dans un délai de 15 jours et depuis le 22 Novembre 2017 les cas non graves dans un délai de 90 jours aux autorités compétentes
- Envoi de rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance appelés PSUR (Periodic Safety Update Report) contenant l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies sur le plan national et international par le laboratoire pendant la période considérée, ils sont élaborés par le laboratoire titulaire de l'AMM du médicament selon une périodicité précise afin de faire un bilan à un instant donné du rapport bénéfice risque de ce médicament et s'assurer qu'il est toujours positif au fil du temps : tous les effets indésirables rapportés sur la période sont colligés, analysés, rapportés au nombre de boîtes vendues sur la période afin d'évaluer le profil de sécurité de ce médicament.
- Surveillance hebdomadaire de la littérature,
- Réponse aux demandes des autorités,
- Transmission de toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament,
- Demande de modification de l'information sur le médicament,
- Proposition de plan de gestion des risques.

E. Origine de la pharmacovigilance

« Primum non nocere » d'Hippocrate illustre le fait que les effets indésirables des médicaments sont une préoccupation ancienne de la part des médecins, cependant la naissance de la pharmacovigilance s'est faite progressivement au fil du temps et au fil d'histoires dramatiques.

En 1847, un obstétricien découvrit les propriétés du chloroforme mais dès 1853 des médecins rapportèrent des accidents asphyxiques liés au chloroforme. Dans les

années 1890, près de 40 ans après les premières descriptions de décès liés au chloroforme (syncope chloroformée), ce produit fut abandonné pour revenir à l'usage de l'éther. En 1956, le thalidomide fut commercialisé en Allemagne comme antitussif puis antiémétique, après des tests chez les rongeurs. Des cas de phocomélie ou d'agénésie des membres furent décrits chez des nouveau-nés. Les études de tératogenèse animale, qui avaient toutes été réalisées chez des rongeurs, seront complétées par d'autres espèces, notamment le lapin, avec la mise en évidence très claire du potentiel tératogène du produit. En 1961, des médecins suspectèrent le thalidomide consommé pendant la grossesse. Plus de 10 000 malformations furent enregistrées principalement en Europe, en Australie et au Canada. En 1971, le scandale du diéthylstilbestrol (Distilbene) apporta un nouveau regard sur la pharmacovigilance : les effets indésirables médicamenteux peuvent survenir à distance, ou chez la génération suivante (cancers génitaux chez les filles de mères exposées pendant la grossesse).

En France, suite à une initiative de la Direction de Ministère de la Santé, les Ordres des médecins et des pharmaciens, les centres anti-poisons et le syndicat national de l'industrie pharmaceutique créèrent le centre national de pharmacovigilance. La liste des scandales liés à des effets indésirables de médicaments pourrait être encore longue (coxibs, benfluorex etc...).

D'où l'intérêt d'une mise en place d'un système robuste de remontée des effets indésirables, le but étant de sécuriser au maximum le patient dans l'utilisation d'un médicament.

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché sont ainsi tenus de mettre en place un système robuste de pharmacovigilance pour répondre aux exigences réglementaires. (39)

4. Efficacité du misoprostol dans les fausses couches précoces (<14 SA)

Aujourd'hui, en France, le traitement chirurgical est le traitement de référence pour la prise en charge des fausses couches précoces (c'est à dire survenant avant 14 semaines d'aménorrhée). Cependant le misoprostol est largement utilisé dans la pratique clinique courante bien qu'il n'ait pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication traitement des fausses couches précoces.

Il s'agit donc d'une utilisation en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (hors AMM).

Depuis mars 2018 et la mise en place à la demande de l'ANSM et conjointement entre les laboratoires AMRING et Nordic Pharma, respectivement titulaire de GYMISO® et MISOONE®, d'une recommandation temporaire d'utilisation, misoprostol fait donc l'objet d'un encadrement et d'un suivi dans le traitement des fausses couches du 1er trimestre, cette utilisation. Les informations d'efficacité et de sécurité recueillies dans le cadre de cette RTU qui durera au minimum 3 ans permettront aux laboratoires titulaires d'envisager ou non de déposer un dossier d'enregistrement de misoprostol dans le traitement des fausses couches du premier trimestre.

Le misoprostol (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl prostaglandin E1) est un analogue synthétique de la prostaglandine E1 (PGE1). Sa structure chimique diffère de la prostaglandine E1 par la présence d'un méthylester en C1 et le transfert du groupement hydroxyle du C15 au C16 avec l'ajout d'un méthyl.

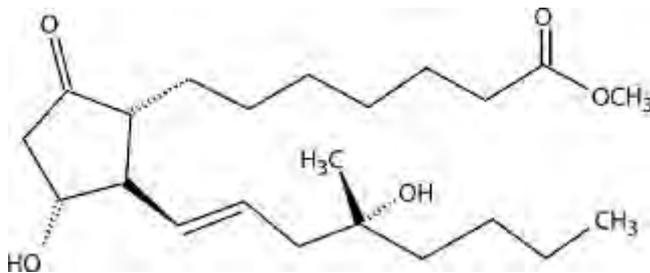


Fig 1 Structure chimique du misoprostol

A. Pharmacodynamie et indications du misoprostol

Le misoprostol est largement utilisé en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge de la fausse couche du premier trimestre que ce soit en France ou dans de nombreux pays bien que cette indication n'ait pas fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit d'un analogue de la prostaglandine E1, utilisé pour son activité utéro tonique et de maturation cervicale puissante. Il a une action anti- sécrétoire, cytoprotectrice et entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les objectifs de ce traitement médical sont d'induire des contractions utérines et de permettre l'ouverture du col afin d'accélérer l'expulsion du produit de conception ou

sac gestationnel. (40)

Les propriétés utérotoniques du misoprostol devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion de débris intra-utérins.

Le misoprostol n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication fausse couche, bien que largement utilisé dans ce but par les gynécologues. Cependant, misoprostol a deux indications en France. La première indication est la suivante :

- Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.

Dans ce cas misoprostol est administrée par voie orale 36 à 48h après la prise orale de mifépristone. La posologie est de 400 microgrammes.

Dans ce contexte d'interruption médicale de grossesse, 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 directement délivré aux patientes à l'officine mais misoprostol leur est remis en consultation par ces professionnels de santé.

La seconde indication du misoprostol est la suivante :

- Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

Dans ce cas misoprostol est administré par voie orale 3 à 4h avant l'intervention chirurgicale à la dose de 400 microgrammes.

L'action stimulante sur l'utérus de misoprostol en début de grossesse peut aider à expulser les produits de conception résiduels dans l'utérus.

A la demande de l'ANSM et suite au retrait du marché de la spécialité CYTOTEC® (misoprostol) qui n'avait pas l'indication dans l'interruption médicale de grossesse mais cependant très utilisé dans cette indication en hors-AMM, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) a été mise en place par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de misoprostol (c'est-à-dire les laboratoires Amring et Nordic Pharma) afin d'encadrer cette utilisation hors AMM très répandue de misoprostol.

B. Voies et doses d'administration du misoprostol

Le succès ou l'efficacité d'une méthode thérapeutique dans la prise en charge des fausses couches est habituellement jugé sur la réalisation d'une évacuation complète du contenu utérin dans un délai préalablement déterminé, sans le recours à une évacuation chirurgicale secondaire non programmée et en l'absence de complications à court terme, essentiellement en l'absence d'hémorragie et d'infection.

L'efficacité du misoprostol à provoquer l'expulsion du produit de conception sans le recours au geste chirurgical dépend largement du mode d'administration, de la dose administrée et du délai entre le début de la procédure et la décision de son échec.

Dans la pratique clinique, le misoprostol est utilisé très largement dans les fausses couches selon des protocoles très divers en terme de posologie, de voie d'administration, compte-tenu de l'absence d'un protocole harmonisé entre les pays, les établissements et les praticiens.

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

Tableau 4 : Recommandations de pratique clinique dans la prise en charge des fausses couches

Pays	Terme et méthode	Dose et voie d'administration de misoprostol	commentaire
OMS (2012)	Si volume utérin au moment du traitement correspond à un âge gestationnel ≤ 13 semaines → méthode instrumentale ou médicale.	400 µg sublinguale , ou 600 µg orale	
CNGOF⁽¹⁾ (2013)	1 ^{er} trimestre : aspiration > traitement médical	800 µg voie vaginale , éventuellement renouvelé après 24 à 48 h	Prendre en compte la préférence de la patiente dans le choix de la méthode
Suède (2011)	Fausse couche précoce	800 µg voie vaginale , ou 600 µg sublinguale	Administration à domicile si terme ≤ 9 semaines. Suivi J +7 à J+15
Italie (ministère de la santé, 2013)	Fausse couche précoce	FC incomplète : 600 µg per os , ou 400 µg sublingual _____	Suivi J+15
ACOG⁽²⁾ (2015 et	Fausse couche précoce	800 µg voie vaginale . Renouvelable h+3 si besoin.	

2017)			
NICE⁽³⁾ (UK)	Fausse couche précoce	Grossesse arrêtée : 800 µg FC incomplète : 600 (ou 800) µg (voie vaginale de préférence ou orale)	Prendre en compte la préférence de la patiente pour la voie d'administration.
FIGO⁽⁴⁾ (2017)	Fausse couche précoce	Grossesse arrêtée: 800 µg voie vaginale ou 600 µg sublinguale (tt les 3 h X2 max)FC incomplète: 600 µg PO ou 400 µg sublingual ou 400 – 800 µg voie vaginale (Prise unique)	
Allemagne	Fausse couche précoce	Prise en charge chirurgicale uniquement	

(1) CNGOF : collège national des gynécologues obstétriciens français

(2) ACOG : american college of obstetricians and gynaecologists

(3) NICE : national Institute for health and care excellence

(4) FIGO : fédération internationale de gynécologues obstétriciens

Les doses et voies d'administrations recommandées sont soit 400 µg sublingual soit 600 µg par voie orale (WHO 2012, FIGO 2017). (41) (42)

Selon les lignes directrices du RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists pour le NICE 2012 (national institute of health and care excellence) la voie orale est indiquée comme alternative à la voie vaginale dans le cas où il s'agit de la préférence de la patiente. La dose recommandée est 600 µg voire 800 µg. (3) (34)

Les études sur la contractilité utérine ont jusqu'à présent montré qu'un niveau prolongé, plutôt qu'un taux sérique élevé, était requis pour le développement de contractions utérines régulières. Cependant, les études n'ont pas réussi à déterminer une valeur seuil dans le serum induisant des contractions utérines. Il semble qu'un taux faible de misoprostol dans le serum soit nécessaire pour le développement de contractions utérines régulières. La force des contractions requises seraient cependant plus importante pour le déclenchement de l'accouchement que pour l'avortement. (43)

L'efficacité du misoprostol à provoquer l'expulsion du produit de conception sans le recours au geste chirurgical dépend largement du mode d'administration, de la dose administrée et du délai entre le début de la procédure et la décision de son échec. (1)

Voie orale

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché pour les indications de misoprostol dans l'interruption médicale de grossesse et la préparation du col utérin, la voie autorisée pour l'administration du misoprostol est la voie orale.

Après administration orale, la biodisponibilité est faible car le misoprostol subit un métabolisme hépatique pré-systémique avant d'atteindre la circulation générale (c'est l'effet de premier passage hépatique). Misoprostol est rapidement métabolisé (dé-estérification) au niveau du tube digestif en acide de misoprostol qui représente le principal métabolite pharmacologiquement actif et la forme circulante du misoprostol dosée dans le plasma lors des études de pharmacocinétiques.

Le pic plasmatique de métabolite actif (misoprostol acid) est atteint au bout de 30 minutes. La demi-vie d'élimination du misoprostol acide est courte, de 20 à 40 minutes mais celle des métabolites inactifs s'élève à 1,5 heure. Moins de 1% de misoprostol acid est excrété dans les urines. La fixation protéique est de 81 à 89%.

Après administration orale de misoprostol radiomarqué, environ 73% de la radioactivité est excrétée dans les urines et environ 15% dans les faeces. (44)

L'ingestion simultanée de nourriture diminue la biodisponibilité du misoprostol.

Le misoprostol n'a pas d'interaction médicamenteuse connue. Aucune induction du système enzymatique hépatique du cytochrome P450 n'a été observée.

L'effet de misoprostol sur la contractilité utérine a été bien étudiée par Gemzell et al. et Aronsson et al. Après une dose unique de misoprostol, on assiste à une augmentation du tonus de l'utérus. Cependant, afin de produire de régulières contractions, un taux plasmatique de misoprostol soutenu est nécessaire, ce qui implique le recours à des doses orales répétées. (45) (46)

D'après la revue de la littérature, le pourcentage de femmes ayant un taux de réussite d'évacuation grâce à du misoprostol par voie orale (600 µg est important : de 91% à 99.3%). Les taux étant similaires avec une dose unique administrée par voie orale de 400 µg (94,4% à 98.3%), cela tend à considérer que l'augmentation de dose à 600 µg par voie orale n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à 400 µg.

C'est d'ailleurs la dose de 400 µg per os qui a été choisie par l'ANSM dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Cependant, dans deux études, Blanchard 2004 (47) Et Phupong 2004 (48) les taux de succès étaient plus faibles, respectivement 66.3 % et 81.6 %.

Les faibles pourcentages observés dans ces deux études pourraient en partie s'expliquer par le fait que la période entre l'administration de misoprostol et le moment pour évaluer l'efficacité de l'évacuation était plus courte : 2 jours pour l'étude Blanchard et 1 jour pour l'étude Phupong.

De meilleurs taux de réussite sont observés lorsque les cliniciens attendent une à deux semaines après l'administration de misoprostol avant d'évaluer la réussite ou l'échec de la prise en charge de la fausse couche. (49)

En cas d'administration par voie orale, les taux de succès sont variables d'une étude de cohorte à l'autre et semblent inférieurs à ceux obtenus après administration par voie vaginale. (1)

Voie vaginale :

La pharmacocinétique de misoprostol a été largement étudiée dans la littérature : des études ont été conduites afin de comparer la pharmacocinétique de différentes voies d'administration (sublinguale, orale, buccale, vaginale et rectale).

Zieman a étudié la pharmacocinétique de misoprostol administré par voie orale et voie vaginale : 20 femmes (10 femmes enceintes étant dans le 1^{er} trimestre de grossesse et 10 femmes non enceintes) ont reçu 400 µg de misoprostol administré soit par voie

orale soit déposé dans le vagin. Les taux sériques du principal métabolite (misoprostol acid) sont mesurés à différents temps après administration. La figure 2 présente les concentrations plasmatiques moyennes de misoprostol acid au cours du temps après administration orale et vaginale. (50)

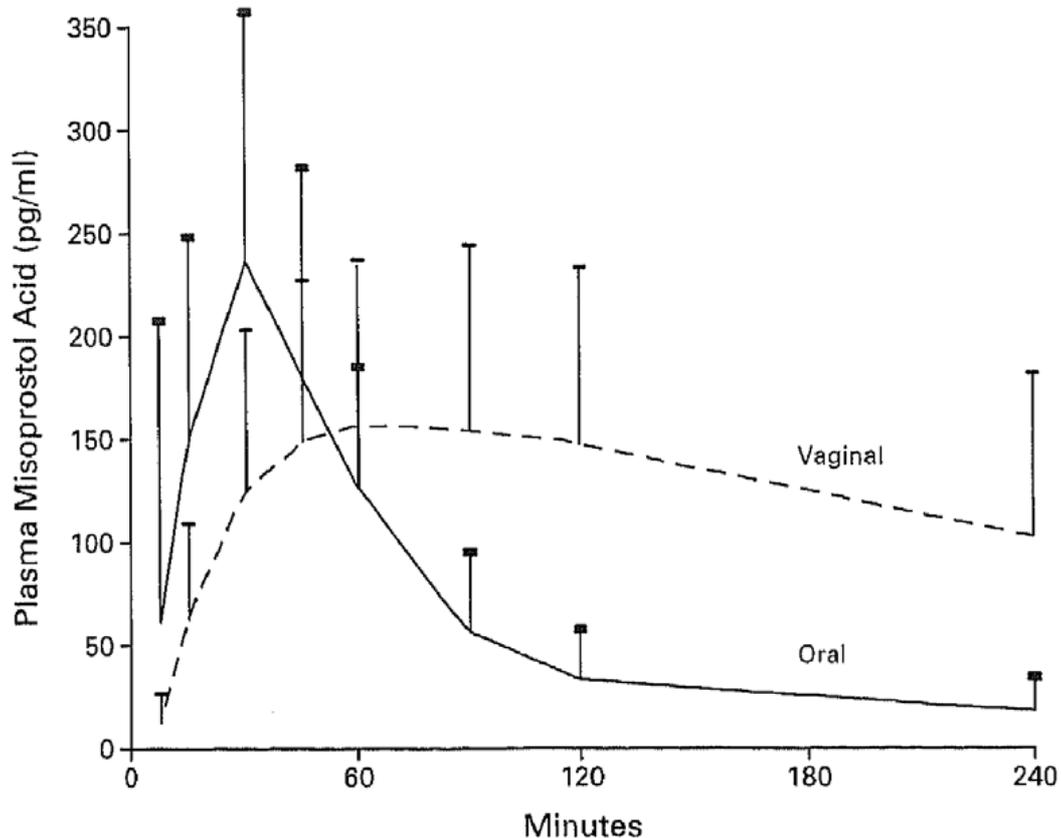


Figure 2 : Concentration plasmatique du misoprostol acide au cours du temps après administration orale ou administration vaginale

On observe de significatives différences de la pharmacocinétique du misoprostol administré par voie orale ou vaginale. En effet, le profil de concentration du misoprostol acid montre un profil aplati après administration vaginale comparé à l'administration orale.

Par rapport à la voie orale, l'administration de misoprostol par voie vaginale en prise unique conduit à un pic plasmatique retardé et moins élevé, mais à une exposition au moins 2 à 3 fois plus importante (estimée par l'aire sous la courbe ou AUC) donc à une biodisponibilité relative supérieure et en maintenant une concentration efficace plus longtemps.

Sur le plan pharmacologique, les pics de concentration plasmatiques sont obtenus au bout de 30 minutes pour la voie orale et 80 minutes pour la voie vaginale et les durées d'action sur le myomètre respectives sont de deux et quatre heures après administration orale ou vaginale, ce qui sous-entend une action plus prolongée sur la contractilité utérine pour la voie vaginale. (51)

L'effet d'une administration vaginale d'une dose unique de misoprostol sur la contractilité utérine est initialement similaire à celle d'une voie orale c'est-à-dire une augmentation du tonus de l'utérus. Cependant, après une ou deux heures, surviennent de régulières contractions utérines qui durent au moins jusqu' à 4h après l'administration de misoprostol. (43)

L'exposition au misoprostol acid par voie vaginale serait encore augmentée lorsque le comprimé est humidifié, mais les concentrations obtenues sont plus variables. Ceci suggère que la voie vaginale est associée à de plus fortes variations interindividuelles de la concentration que la voie orale, et que ces variations dépendent probablement de la quantité et du pH des sécrétions vaginales, facteurs qui peuvent être modifiés en fonction du terme de grossesse. Enfin, plusieurs études mentionnent l'existence de comprimés de misoprostol non complètement dissous, plusieurs heures après l'administration vaginale et illustre donc une dissolution variable et incomplète.

L'administration vaginale semble être plus efficace que la voie orale par une action plus prolongée sur la contractilité utérine et le tissu conjonctif cervical.

L'utilisation d'une dose vaginale unique, éventuellement renouvelée à 24–48 heures, a l'avantage de simplifier le protocole thérapeutique et de permettre plus aisément la prise en charge ambulatoire. (52)

Dans une méta-analyse de la Cochrane database, l'administration orale était moins efficace que la voie vaginale mais les doses n'étaient pas identiques entre les deux voies d'administration dans une étude (respectivement 400 et 800 µg). Le délai moyen entre la prise médicamenteuse et l'expulsion était significativement plus court avec la voie vaginale. (53)

L'administration d'une dose vaginale de 800 µg, renouvelée si besoin à 24 ou 48 heures, permet le plus souvent d'obtenir un taux d'expulsion complète supérieur à 80%. (53)

Cette dose vaginale de 800 µg semble être plus efficace que l'utilisation de doses vaginales plus faibles de 400 ou 600 µg sans augmenter le risque d'effets indésirables. Elle a cependant souvent besoin d'être renouvelée au bout de 24-48h en l'absence d'expulsion du sac gestationnel (dans 60% des cas dans une étude randomisée) (52) Elle semble néanmoins aussi efficace que des doses répétées à intervalles réguliers de 3 à 4 heures, schéma thérapeutique choisi dans plusieurs études de cohorte. (1) Elle a l'avantage de simplifier le protocole thérapeutique et de permettre plus aisément la prise en charge ambulatoire. (54)

L'efficacité du misoprostol à provoquer l'expulsion du produit de conception sans le recours au geste chirurgical dépend largement du mode d'administration, de la dose administrée et du délai entre le début de la procédure et la décision de son échec (cf tableau ci-dessous) :

Tableau 5 - Taux de succès en fonction des modalités d'administration du misoprostol en cas de fausse-couche spontanée (FCS) précoce.

Protocole d'administration	Taux d'expulsion complète (%)	
	FCS inévitables, incomplètes	FCS retardées
Dose orale répétée (4 heures) 400µg	47-85	
Dose vaginale unique 400-800µg	90	80-92
Dose vaginale répétée (4 heures) 200-600µg	70	60-90
Dose sublinguale répétée (3 heures) 400-600µg		80-90

L'administration vaginale semble être plus efficace que la voie orale par une action plus prolongée sur la contractilité utérine et le tissu conjonctif cervical et mieux tolérée sur le plan digestif. Cependant la voie orale à la dose de 400µg semble être une dose combinant à la fois efficacité et sécurité d'utilisation comme nous le verrons un peu plus bas dans une partie ultérieure (sécurité d'utilisation de misoprostol).

L'ANSM, dans le cadre de la RTU de misoprostol dans les fausses couches a d'ailleurs préconisé la posologie de 400 µg par voie orale renouvelée toutes les 3 heures si nécessaires sans dépasser 2400 µg par 48 heures.

Voix sublinguale :

Les comprimés de misoprostol étant très solubles dans l'eau, ils se dissolvent complètement en 10-15 minutes sous la langue. Par rapport à la voie orale, l'administration de misoprostol par voie sublinguale en prise unique conduit à un pic plasmatique 2 à 5 fois plus élevé que la voie orale ou vaginale, (43) avec un délai proche de celui de la voie orale ; mais cette modalité d'administration se traduit par une exposition (estimée par l'AUC) très importante, environ 2 fois plus élevée que la voie vaginale et associée à plus d'effets indésirables. (55) Cette forte augmentation de la biodisponibilité par rapport à la voie orale (et même vaginale) peut s'expliquer par l'importance du réseau vasculaire de la muqueuse sublinguale, le pH relativement neutre de la cavité buccale et l'absence d'effet de premier passage hépatique comparé à la voie orale.

L'administration sublinguale de 600 µg répétée une à deux fois toutes les 3 heures semble avoir une efficacité équivalente à celle de la voie vaginale utilisée selon le même protocole (taux de succès de 87,5%) mais des effets secondaires digestifs plus fréquents (diarrhée). (56)

La poursuite d'une administration sublinguale pendant une semaine n'améliore pas le taux de succès mais augmente significativement les effets secondaires digestifs. (57)

Voie buccale ou transjugale :

Par voie buccale on entend que le comprimé est placé entre la gencive et la joue de la patiente. L'administration de misoprostol par voie buccale en prise unique conduit à un pic plasmatique environ 5 fois moindre que la voie sublinguale (55) et deux fois moindre que la voie vaginale (58). L'AUC est également plus faible qu'avec la voie sublinguale ou la voie vaginale.

La voie vaginale, bien que non autorisée dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché est donc largement utilisée dans la pratique courante clinique, bien plus même que la voie sublinguale ou la voie buccale, cependant nous verrons dans la partie sécurité d'utilisation du misoprostol que cette voie peut engendrer des effets indésirables plus grave notamment cardiovasculaires et infectieux.

Dans le cadre de la rédaction du protocole de la RTU fausse couche par l'ANSM, les nombreux articles publiés dans la littérature faisant état d'utilisation de la voie vaginale ont été revus. Bien que la voie vaginale soit très répandue dans la pratique clinique quotidienne des gynécologues dans les fausses couches, l'ANSM, n'a recommandé que l'administration par voie orale et non par voie vaginale du fait de la majoration des effets indésirables pouvant survenir avec la voie vaginale.

C. Administration préalable de mifepristone

La mifepristone a une autorisation de mise sur le marché dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ième} jour d'aménorrhée. Elle n'a pas non plus d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de fausse couche.

La mifépristone est un stéroïde synthétique à action anti-progestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs.

Chez la femme, à des doses supérieures ou égales à 1 mg/kg, la mifépristone antagonise les effets endométriaux et myométriaux de la progestérone. Pendant la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines. Au cours du premier trimestre, elle permet la dilatation et l'ouverture du col utérin.

L'administration préalable de mifépristone (200 mg 24 à 48h avant) pour potentialiser l'efficacité du misoprostol est controversée en termes de taux de succès, ceux-ci ne semblant pas être significativement améliorés par rapport à l'usage seul du misoprostol. (59) L'utilisation de mifépristone a l'inconvénient d'alourdir la prise en charge (nécessité d'une prise préalable 24-48h avant le misoprostol) et son coût.

Cependant d'autres études concluent au contraire que l'efficacité de la prise en charge médicamenteuse par misoprostol est améliorée par une prise préalable de mifépristone par voie orale (200mg le plus souvent) : L'ajout de mifépristone aux protocoles actuels de prise en charge médicamenteuse de fausse couche du premier trimestre augmenterait l'efficacité d'une dose unique de misoprostol et diminuerait significativement le recours aux procédures d'aspiration ultérieures selon l'étude Henkel et al. (60)

Dans l'étude de Schreiber et al. ont été comparées l'efficacité et la sécurité d'un traitement préalable avec mifépristone suivi par un traitement par misoprostol avec l'efficacité et la sécurité de misoprostol seul dans la prise en charge des fausses couches. 300 femmes chez qui une fausse couche a été diagnostiquée ont été randomisées et ont reçu soit 200 mg de mifépristone par voie orale, suivi de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, soit 800 µg de misoprostol vaginal seul. Un à quatre jours après l'utilisation de misoprostol, les patientes font l'objet d'un examen par échographie par l'investigateur qui ne sait pas dans quel groupe (avec ou sans mifépristone) se trouvait la patiente. Les patientes dont le sac gestationnel n'a pas été expulsé se voient proposer une expectative, une deuxième dose de misoprostol ou une aspiration utérine. Toutes les patientes ont été suivies pendant 30 jours après la randomisation. Le critère principal d'évaluation de cette étude était l'expulsion du sac gestationnel après une dose de misoprostol à la date de 1ère visite de suivi et pas d'intervention chirurgicale dans les 30 jours après traitement.

L'expulsion complète après une dose de misoprostol est survenue chez 83, 8% des femmes (124 sur les 148 femmes) avec un intervalle de confiance de 95%, 76,8 to 89,3 dans le groupe avec traitement préalable par mifépristone. Et de 67,1% des femmes (100 sur 149) 95% CI, 59 à 74,6 dans le groupe misoprostol seul. Une aspiration utérine a été réalisée moins fréquemment dans le groupe avec prétraitement par mifépristone que dans le groupe misoprostol seul. (8,8% vs 23,5%).

Des saignements nécessitant une transfusion sont survenus chez 2% des femmes dans le groupe prétraitement par mifepristone et 0,7% des femmes recevant misoprostol seul. Des infections pelviennes ont été diagnostiquées chez 1,3% des femmes de chaque groupe.

En conclusion, un prétraitement par mifepristone suivi par un traitement par misoprostol entraîne en une plus grande probabilité de réussite de prise en charge des fausses couches du premier trimestre qu'avec une prise en charge par misoprostol seul.(61)

Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude Shina (62), étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo dans laquelle ont été comparés un pré-traitement par mifepristone suivi de misoprostol à une prise en charge de misoprostol seul des fausses couches du premier trimestre. Selon cette étude, le prétraitement par mifepristone augmente significativement les taux de complète expulsion (86,7 vs 57,8) et de plus réduit le recours à une évacuation chirurgicale ainsi qu'à des doses additionnelles de misoprostol.

D. Autres facteurs influençant l'efficacité du misoprostol

Les risques d'échec ou de complications du traitement médical ne semblent corrélées ni à la taille du SG (diamètre moyen entre 16 et 45 mm) ni à celle de l'embryon (longueur cranio-caudale entre 5 et 45 mm). (63) A l'inverse, les facteurs prédictifs significatifs du succès de la méthode sont une faible parité, l'existence préalable ou dans les 24 heures de douleurs et de saignement, un col ouvert ou la présence de matériel dans le col dans les 48 heures.

Les chances de succès (expulsion du SG) augmentent avec le délai entre l'administration et la décision d'échec du traitement médical (deux à trois jours versus sept à 15 jours) sans majoration des risques de complications (geste chirurgical en urgence, infection). Une étude rétrospective espagnole ayant inclus 946 grossesses arrêtées de moins de 12 SA observait des taux de succès respectifs de 90,6 et 88 % avec des doses de 800 et 600 µg de misoprostol administrées par voie vaginale. (64) Dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire, les doses étaient renouvelées à 24 heures et la réévaluation clinique et échographique était réalisée au bout d'une semaine. En cas de persistance du sac gestationnel, les patientes avaient alors le choix entre le traitement chirurgical ou une nouvelle dose de misoprostol dont l'efficacité était réévaluée une semaine plus tard. Un délai supplémentaire supposerait une surveillance prolongée pouvant altérer l'adhésion des femmes au protocole. Un

délai d'une semaine semble donc raisonnable avant d'envisager une autre alternative thérapeutique en cas de persistance du sac gestationnel.

E. Aspect médico-économique

Le misoprostol est un médicament peu coûteux pouvant facilement être stocké à l'air ambiant. Son utilisation doit permettre de réduire les coûts de la prise en charge médicale en évitant l'hospitalisation, l'anesthésie et l'acte chirurgical. Une étude prospective française ayant inclus 102 patientes présentant une grossesse arrêtée et traitées par une dose vaginale unique de 800µg de misoprostol a observé qu'une prise en charge ambulatoire était possible après information éclairée de la patiente sur les risques de l'expulsion spontanée (saignements et douleurs) et de geste chirurgical secondaire (65) .

Une modélisation mathématique effectuée à partir d'une revue des principales études comparatives a montré que le traitement médical d'une FCS du premier trimestre par le misoprostol était significativement moins coûteux que la simple expectative et le traitement chirurgical, respectivement 1000, 1172 et 2007 dollars par patiente (66). Cette analyse tenait compte de l'estimation des coûts liés aux durées d'hospitalisation, des taux de succès et de l'évaluation des risques de complications propre à chaque méthode thérapeutique.

L'analyse médico-économique d'un essai randomisé ayant comparé le misoprostol au traitement chirurgical a retrouvé une diminution des coûts en faveur du traitement médical. Les critères évalués étaient les hospitalisations, les consultations programmées et effectuées en urgence, les actes d'échographie, de chirurgie et d'anesthésie. Misoprostol occasionnait des coûts moyens totaux significativement inférieurs à ceux du traitement chirurgical (915 versus 1077 euros). La différence de coûts directs (liés aux soins médicaux) entre les deux traitements était d'autant plus importante que le taux d'évacuation complète après l'administration du misoprostol était élevé, en raison de la diminution des besoins en chirurgie complémentaire.(67)

F. Comparaison du misoprostol à la chirurgie

Depuis de nombreuses années, les bénéfices et les risques du misoprostol ont été comparés à ceux des autres méthodes thérapeutiques dans de nombreux essais comparatifs randomisés ou non (1) (33) (63), colligés dans plusieurs méta-analyses. (3) (34) (35)

Tableau 6 - Comparaison des bénéfices et risques du traitement médical par le misoprostol et de l'évacuation chirurgicale en cas de fausse couche spontanée précoce (FCS). Résultats des méta-analyses et des principales études randomisées. (31)

	RCOG, 2012 ⁽⁹⁾ Méta-analyse ^a n =4739		Neilson, 2006 ⁽²²⁾ Méta-analyse ^b n =254		Graziosi, 2004 ⁽²¹⁾ Méta-analyse ^c n =401		Zhang, 2005 ⁽²⁰⁾ Essai randomisé ^d n =652		Trinder, 2006 ⁽¹⁹⁾ Essai randomisé ^e n =618	
	Misoprostol	Évacuation chirurgicale	Misoprostol	Évacuation chirurgicale	Misoprostol	Évacuation chirurgicale	Misoprostol	Évacuation chirurgicale	Misoprostol	Évacuation chirurgicale
	OR ou RR (IC 95 %)		OR ou RR (IC 95 %)		OR ou RR (IC 95 %)		OR ou RR (IC 95 %)		OR ou RR (IC 95 %)	
Taux d'expulsion complète ^f (%)	80	97	60	97	83	98	84	97	77	94
	RR 8,13 (6,26-10,55)		RR 0,42 (0,34-0,52)		OR 0,05 (0,03-0,09)		/		/	
Traumatismes opératoires ^g (%)	/	/	0 NS	1,3	0 NS	1,6	/	/	/	/
Hémorragies sévères ^h (%)	1,1 NS	0,8	/	/	0,2	0,9	1 NS	1	1 NS	0
Infections (%)	1,6 NS	2,2	/	/	2,6 NS	3,7	0,4 NS	0	3 NS	4

Ces études ont le plus souvent une méthodologie différente en termes de critères d'inclusion, de modalités d'administration du misoprostol (posologie et voies d'administration) et parfois de critères de jugement. Cette hétérogénéité ne facilite pas la comparaison des différentes alternatives thérapeutiques et le choix du meilleur protocole d'utilisation du misoprostol. La méthodologie et les résultats des principales méta-analyses et études randomisées sont résumés dans le tableau 6.

Le traitement chirurgical par aspiration d'une grossesse arrêtée, réalisée au bloc opératoire et sous anesthésie est plus efficace que le traitement médical par misoprostol. Les risques de complications à court terme, traumatiques, hémorragiques

et infectieuses sont très rares et comparables entre les deux techniques. Les risques de complications tardives liées aux synéchies utérines sont surtout à craindre en cas de curetages répétés ou de contexte septique. (31)

Cependant, le traitement médical par misoprostol permet de réduire les coûts de la prise en charge des fausses couches précoces en diminuant les hospitalisations et les actes d'anesthésie et de chirurgie. Cette réduction des coûts est d'autant plus importante que le taux de succès de la méthode médicale est élevé.

Dans le cadre de la RTU, l'ANSM a préconisé, dans son protocole une posologie initiale de misoprostol de 400 µg par voie orale puisqu'il s'agit de la dose autorisée dans les indications de misoprostol ayant une autorisation de mise sur le marché (dose minimale efficace). Cette dose, dans le cadre de la RTU misoprostol dans les fausses couches précoces, peut éventuellement être renouvelée toutes les 3 heures si nécessaires sans dépasser une dose totale de 2400 µg par 48 heures.

5. Sécurité d'utilisation du misoprostol dans les fausses couches précoces

Le profil de sécurité de misoprostol est bien établi et connu depuis de nombreuses années. Misoprostol est bien toléré d'autant plus quand il est utilisé par voie orale. (43)

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de GYMISO® dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, les effets indésirables les plus fréquents observés au cours d'un traitement avec le misoprostol sont les suivants. (44)

- troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,
- symptômes et pathologies gynécologiques: contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol; saignements vaginaux, parfois abondants et prolongés lorsque le misoprostol est utilisé en association avec la mifépristone dans l'interruption médicamenteuse de grossesse; très rares cas de

rupture utérine lors de la préparation du col utérin avant l'interruption chirurgicale de grossesse.

- troubles généraux : céphalées, malaise et plus rarement frissons et fièvre. Infection consécutive à l'interruption de grossesse.

Les effets indésirables graves potentiellement mortels fréquents sont les suivants :

- Affections congénitales, familiales et génétiques : malformations foetales

Les effets indésirables graves potentiellement mortels dont la fréquence est indéterminée sont les suivants :

- Affections cardiovasculaires : spasme coronarien, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral.

Les effets indésirables graves dont la fréquence est indéterminée sont les suivants :

- Affections du système immunitaire : des cas d'hypersensibilité (rash, prurit, gonflement) pouvant aller jusqu'à des cas de réaction anaphylactique ont été rapportés.

En raison de la prise d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

D'après la littérature, les effets indésirables sont le plus souvent bien tolérés et transitoires. Ils sont rapportés dans 15 à 40% des cas quelle que soit la voie utilisée. (53) (43)

Les antalgiques mineurs (paracetamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens), parfois associés à ceux du deuxième palier, sont le plus souvent suffisants au moment de l'expulsion. (68) (43)

La persistance des douleurs pelviennes et du saignement peut être le signe d'une expulsion incomplète du contenu utérin. Dans ce cas, un recours à un geste chirurgical complémentaire peut être proposé.

Les effets indésirables (nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, frissons) sont moins fréquents après administration vaginale qu'orale ou sublinguale et le plus souvent bien tolérés et transitoires. (69) Cependant, nous verrons plus bas lorsque nous aborderons le risque cardiovasculaire ainsi que le risque de survenue d'infection avec misoprostol, notamment des infections graves, que ce risque est bien plus fréquent avec l'utilisation de misoprostol par voie vaginale (voie non autorisée mais

largement utilisée) qu'avec la voie orale. C'est pourquoi dans le cadre de la mise en place de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de misoprostol dans les fausses couches, la voie orale et non la voie vaginale a été préconisée en considérant ces risques.

Il convient de revenir sur certains effets indésirables susceptibles de survenir après la prise de misoprostol notamment les saignements qui sont très fréquents mais également le risque cardiovasculaire ainsi que le risque d'infection parfois fatal dans de très rares cas. Nous aborderons également le risque de malformations inhérent à cette molécule abortive.

A. Risque de saignements

Le processus d'évacuation en lui-même provoque dans la grande majorité des cas des saignements.

Après un traitement médical, la durée moyenne des saignements est en général de 7 à 15 jours, significativement plus longue qu'après un geste chirurgical mais sans retentissement sur le taux d'hémoglobine calculé à deux semaines. (33) (34) (68) (70)

Des cas de saignements, d'ulcérations et de perforations gastro-intestinales ont été rapportés chez des patients traités par AINS, et recevant du misoprostol. Les médecins et les patients doivent rester vigilants face à de possibles ulcérations, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux.

B. Risque cardiaque

Des accidents cardiovasculaires graves potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou spasmes coronariens et/ou accidents vasculaires cérébraux), ont été rapportés avec des prostaglandines, y compris avec le misoprostol, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée. Les facteurs de risques cardiovasculaires (et notamment le tabagisme chronique et /ou récent,..) seront pris en considération. (44)

Dans la littérature, un cas a été retrouvé chez une patiente de 30 ans qui a présenté un infarctus ischémique aigu après l'administration vaginale de 1800 µg de misoprostol. (71)

Une femme obèse de 32 ans, fumeuse a développé un vasospasme aigu coronarien après administration de 200 mg de mifepristone suivi 48 heures plus tard de 800 µg de misoprostol par voie vaginale. (72)

Dans les deux cas, les femmes se sont rétablies.

La revue Prescrire a analysé le risque cardiovasculaire après administration vaginale de prostaglandin suivi d'une analyse faite par un CRPV. (73)

Mazhar et al (74) ont publié un cas de syndrome aigu coronarien après une administration répétée de misoprostol par voie orale chez une femme de 39 ans avec antécédents familiaux de troubles cardiovasculaires.

Concernant le risque cardiaque, cette fois encore le risque de survenue est donc plus important lors de l'utilisation par voie vaginale que par voie orale.

En 2012, l'ANSM a souhaité qu'une enquête de pharmacovigilance relative aux effets indésirables coronariens en lien avec l'utilisation de misoprostol dans l'interruption volontaire de grossesse, soit mise en place. A l'issue de l'enquête de pharmacovigilance, 12 effets indésirables vasculaires ont été retenus en France : 2 cas d'infarctus du myocarde, 7 cas d'angor, ou de douleurs angineuses, 1 cas de douleur thoracique, 2 cas d'accidents ischémiques transitoires.

Cette enquête a conclu à l'existence d'un risque d'effet indésirable vasculaire essentiellement coronaire, mais également cérébral, lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG. Ces effets sont rares, potentiellement graves, mais évitables car survenant en présence de facteurs de risque cardiovasculaires et lors d'une surexposition liée à l'utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale).

Ceci a justifié l'ajout de cet effet indésirable et d'une mise en garde dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de spécialités à base de misoprostol.

C. Risque d'infection

Plusieurs cas de chocs mortels de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections par des pathogènes atypiques (*Clostridium sordelii* et *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* groupe A), ont été rapportés après

une interruption volontaire de grossesse au premier trimestre avec utilisation vaginale non autorisée de misoprostol sans qu'un lien de cause à effet n'ait été établi avec certitude, cette infection génitale très rare pouvant survenir après une expulsion spontanée ou un geste chirurgical. Un choc septique mortel avait déjà été rapporté plusieurs fois après des naissances. (75)

Entre 2001 et 2017, 17 cas de chocs septiques ont été rapportés suite à l'utilisation de misoprostol dans l'avortement. Sur ces 17 cas, 14 sont survenus après une administration vaginale (voie non autorisée pour misoprostol dans cette indication d'interruption volontaire de grossesse). 12 de ces cas ont été fatals.

Pour des raisons de risque de survenue de risques infectieux et cardiovasculaires, la voie orale a été préférée à la voie vaginale dans le cadre de la mise en place de la recommandation d'utilisation par l'ANSM de misoprostol dans les fausses couches.

D. Risque de choc anaphylactique

Bien qu'extrêmement rares, des chocs anaphylactiques ont été rapportés sous misoprostol. (76)

Cette publication rapporte le premier cas chez une patiente non-enceinte d'un choc anaphylactique avec misoprostol par voie vaginale: une femme de 49 ans, non enceinte et périménopausée, qui a reçu 2 doses de 400 microgrammes de misoprostol par voie vaginale à 6 heures d'intervalles pour maturation cervicale avant une myomectomie hystéroscopique. Environ 5 minutes après l'administration de la deuxième dose de misoprostol, la patiente a présenté des secouements pendant 20 minutes, une forte fièvre suivie d'un choc avec erythème généralisé, tachycardie, hypotension, œdème généralisé. La patiente a été placée en soins intensifs pendant 24 heures et l'œdème généralisé a disparu dans les 48 heures. Dans ce cas, des tests cutanés allergiques n'ont pas pu être réalisés car la patiente a refusé, cependant, les symptômes tels que des frissons sévères immédiatement après le placement de misoprostol ainsi que l'érythème généralisé, le flush du visage, l'œdème généralisé et l'hypotension qui surviennent plus tard correspondent à une réaction immunologique de type immédiat.

Théoriquement, il est supposé par les auteurs de cette publi concernant cette patiente non-enceinte qu'une dose unique de misoprostol serait mieux tolérée que de multiples doses répétées pour éviter une sensibilisation à misoprostol.

Bien que ce risque de choc anaphylactique soit très rare, les auteurs recommandent que les médecins mettent en gardent leurs patients contre ce risque afin que la possibilité d'un choc anaphylactique soit envisagé puisque une rapide identification avec détermination de quantité d'histamine dans les urines et le serum aussi bien que

l'administration rapide d'épinephrine sont cruciaux pour prévenir la morbidité et la mortalité suite à un choc anaphylactique sous misoprostol.

D'autres cas de choc anaphylactique sous misoprostol ont déjà précédemment été décrits dans la littérature mais chez des femmes enceintes:

Un cas de choc anaphylactique chez une jeune fille de 21 ans qui a reçu misoprostol par voie buccale pour un déclenchement d'accouchement. Un autre cas de choc anaphylactique concerne une patiente sous misoprostol dans le cadre d'une intervention volontaire de grossesse.

La publication de Madaan décrit un cas de choc anaphylactique chez une femme enceinte de 32 ans à la suite de l'administration de 800 microgrammes de misoprostol en intravaginal dans le cadre de la prise en charge d'une fausse couche. (77)

Un choc anaphylactique a également été rapporté chez une patiente de 17 ans qui a reçu deux doses séparées de misoprostol (voie non rapportée) pour une interruption volontaire de grossesse à 9 semaines de grossesse. Cette réaction est survenue 4 heures après la deuxième dose de misoprostol. (78)

E. Risque de malformation congénitale

En raison de ses propriétés abortives, misoprostol ne doit évidemment en aucun cas être utilisé chez une femme ayant une grossesse en cours et qui souhaite la mener à terme.

En effet, l'échec de l'interruption de grossesse (grossesse évolutive) a été associé à une augmentation par 3 du risque de malformations congénitales dans le cas de grossesses évolutives exposées à la mifépristone et au misoprostol ou au misoprostol seul, comparé au groupe contrôle (environ 2%). En particulier, l'exposition prénatale au misoprostol a notamment été associée au syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale entraînant une hypomimie, des anomalies de la succion et de la déglutition et des mouvements oculaires, avec ou sans atteinte des membres), à la maladie des brides amniotiques (difformités/amputations des membres, en particulier pied bot, acheirie, oligodactylie, fente labiopalatine) et à des anomalies du système nerveux central (anomalies cérébrales et crâniennes telles que anencéphalie, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, anomalies du tube neural). (44)

Les études de mutagénicité de misoprostol sont négatives, il n'est pas tératogène. Ces malformations seraient par conséquent dûes à une perturbation de l'approvisionnement en sang vers l'embryon durant les contractions induites par misoprostol. (79)

F. Fertilité

Le choix du traitement pour la prise en charge des fausses couches précoces ne doit pas être influencé par d'éventuelles conséquences sur la fertilité future. En effet, d'après l'étude ancillaire du MIST Trial qui a évalué le retentissement sur la fertilité ultérieure après une fausse couche spontanée du 1^{er} trimestre en fonction du traitement instauré, le taux de naissances vivantes 5 ans après la fausse couche spontanée était identique dans chaque groupe (79 à 82%).

Le risque de rupture utérine notamment chez les femmes ayant un utérus cicatriciel ne sera pas abordé ici car elles sont très rares au cours du premier trimestre de grossesse, le risque augmentant avec la durée de la grossesse. D'après la revue de la littérature, le risque de survenu est plus important au moment du déclenchement de l'accouchement au 3^{ème} trimestre de grossesse, sujet non couvert par cette thèse. (43)

G. Comparaison du misoprostol et de la chirurgie

Les résultats publiés sont en faveur de l'innocuité du misoprostol avec des risques de complications hémorragiques et infectieuses du traitement médical par le misoprostol rares (moins de 5%) et sont comparables à ceux du traitement chirurgical. La patiente doit être informée de leur existence et pouvoir consulter en urgence si nécessaire. (53) Une étude a comparé l'incidence des infections gynécologiques de chacune des 3 méthodes de prise en charge de la fausse couche du 1^{er} trimestre (traitement médical, expectative et chirurgie). (33)

Il s'agit d'un essai clinique randomisé réalisé au UK qui a recruté 1200 femmes enceintes de moins de 13 semaines et chez qui un diagnostic de fausse couche a été posé. Le critère principal était la survenue d'infection gynécologique à 14 jours puis à 8 semaines. Le traitement médical consistait en une prise orale de 200 mg de mifepristone suivi 24 à 48h après de 800 µg de misoprostol en voie vaginale.

L'incidence d'infection gynécologique après une prise en charge médicale, chirurgicale ou expectative était faible (2 à 3%) et il n'a pas été mis en évidence de différence d'incidence entre les trois méthodes.

Cependant, selon une autre étude, le traitement médical par le misoprostol en cas de fausse couche est responsable de saignements plus prolongés. (51)

Si l'on compare la prise en charge des fausses couches par misoprostol et la chirurgie en terme d'effets indésirables, les douleurs pelviennes seraient plus fréquentes et jugées plus importantes, requérant plus fréquemment la prise d'antalgiques. Les effets indésirables digestifs sont également plus fréquents quels que soient le mode d'administration et la dose de misoprostol qu'après un traitement chirurgical. (63) Le risque d'une hospitalisation non programmée est également plus élevé.

Le traitement médical par le misoprostol permet de réduire les coûts de la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre en diminuant les hospitalisations et les actes d'anesthésie et de chirurgie. (51)

Dans l'essai anglais de Trinder et al. (33) le retentissement sur le vécu psychologique et social des patientes était identique quel que soit le traitement, avec un temps moyen de retour à une vie normale de 2 jours, une durée moyenne de l'arrêt de travail de 8 à 9 jours et des scores de dépression et d'anxiété identiques six à huit semaines après la randomisation.

L'indice de satisfaction des patientes traitées médicalement est généralement excellent (supérieur à 80%) et demeure comparable à celui des femmes traitées chirurgicalement. Il semble cependant corrélé au succès ou non de la méthode et à l'importance des douleurs. (53) Une étude randomisée australienne sur 180 femmes n'a montré aucune différence sur les scores de satisfaction, de bien-être psychologique, de dépression et d'anxiété après traitement médical et chirurgical d'une fausse couche précoce. (80)

Les données de sécurité qui seront obtenues dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation initiée par l'ANSM pourront être très utiles afin d'évaluer la balance bénéfice risque de misoprostol dans les fausses couches précoces. Cependant il est regrettable que cette RTU ne dispose pas (comme c'est le cas pour les deux autres RTU mises en place) de fiche de suivi particulière à remplir systématiquement par le prescripteur. En effet, ainsi les informations recueillies durant 3 ans (durée minimum d'une recommandation temporaire d'utilisation) auraient été plus précises et plus fournies pour l'analyse.

Conclusion

En conclusion, la méthode chirurgicale reste actuellement le traitement de référence dans la prise en charge des fausses couches précoces (c'est-à-dire survenant avant 14 semaines d'aménorrhées). Il s'agit du traitement le plus efficace et le plus rapide d'une fausse couche spontanée.

Suivant la situation clinique, le traitement médical par le misoprostol ou la simple expectative peuvent être envisagés sans majoration des risques de complications notamment infectieuses. Ces alternatives obligent cependant à un suivi ambulatoire en général plus prolongé avec des risques accrus de consultations et de chirurgie en urgence.

Donc, le choix du traitement médical impose que la patiente puisse facilement consulter en urgence en raison du risque d'expulsion hémorragique (moins de 5%) et qu'elle accepte les modalités de suivi ambulatoire et la possibilité de devoir réaliser un geste chirurgical secondaire pour persistance d'une rétention ou de saignements au-delà d'un délai jugé inacceptable.

De plus le traitement médical par le misoprostol permet de réduire les coûts de la prise en charge des grossesses arrêtées du premier trimestre en diminuant les hospitalisations et les actes d'anesthésie et de chirurgie.

Sur la base des informations actuellement disponibles, les données sont en faveur d'une balance bénéfice-risque de misoprostol par voie orale présumée favorable dans la prise en charge des fausses couches précoces. Les données qui seront recueillies durant 3 ans dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) initiée par l'ANSM en collaboration avec les deux industriels permettront d'affiner cette analyse. Si les laboratoires commercialisant le misoprostol souhaitent ensuite obtenir une autorisation de mise sur le marché dans l'indication fausse couche précoce ils pourront mettre en place une étude clinique pour ensuite déposer dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Références bibliographiques

1. BEUCHER G., BENOIST G., DREYFUS M., and al.
Prise en charge des fausses couches spontanées du premier trimestre.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010, 39, 3S, 3-10
2. Collège national des gynécologues obstétriciens français
Recommandations pour la pratique clinique : les pertes de grossesse, 2014
3. Royal college of obstetricians and gynaecologists
The management of early pregnancy loss.
RCOG guideline n°25, 2006
4. BLOHM F., FRIDEN B., MILSOM I.
A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban swedish population.
BJOG 2008, 115 : 176-182
5. NYBO ANDERSEN A.M., WOHLFAHRT J., CHRISTENS P., and al.
Maternal age and fetal loss: population-based register linkage study.
BMJ 2000 ; 320 : 1708-1712
6. HASSOLD T., ABRUZZO M., ADKINS K., and al.
Human aneuploidy: Incidence, origin, and etiology.
Environ Mol Mutagen 1996 ; 28 : 167-175
7. HASSOLD T., HUNT P.
The genesis of humanan euploidy.
Nat Rev Genet 2001 ; 2 : 280-291
8. PELLESTOR F.
Frequency and distribution of aneuploidy in human female gametes.
Hum Genet 1991 ; 86 : 283-288
9. METWALLY M., ONG K.J., LEDGER W.L., and al.
Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception, A meta-analysis of the evidence.
FertilSteril 2008 ; 90 : 714-726

10. LASHEN H., FEAR K., STURDEE D.W.

Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study.

Hum Reprod 2004 ; 19 : 1644-1646

11. HELGSTRAND S., ANDERSEN A.M.

Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion

Acta Obstet Gynecol Scand 2005 ; 84 : 1197-1201

12. MACONOCHIE N., DOYLE P., PRIOR S., and al.

Risk factors for first trimester miscarriage – results from a UK-population-based case-control study

BJOG 2007 ; 114 : 170-186

13. WENG X., ODOULI R., LI D.K.

Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study

Am J ObstetGynecol 2008 ; 198 : 279e271-279e278

14. LEONARDI-BEE J., JERE M.L., BRITTON J.

Exposure to parental and sibling smoking and the risk of smoking uptake in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis

Thorax 2011 ; 66 : 847-855

15. WAYLEN A.L., METWALLY M., JONES G.L., and al.

Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis

Hum Reprod Update 2009 ; 15 : 31-44

16. HENRIKSEN T.B., HJOLLUND N.H., JENSEN T.K., and al.

Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion

Am J Epidemiol 2004 ; 160 : 661-667

17. Kesmodel U., Wisborg K., Olsen S.F., and al.

Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion

Alcohol 2002 ; 37 : 87-92

18. NESS R.B., GRISSO J.A., HIRSCHINGER N., and al.

Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion

N Engl J Med 1999 ; 340 : 333-339

19. PETRELLI G., FIGA-TALAMANCA I., LAURIA L., and al.

Spontaneous abortion in spouses of green house workers exposed to pesticides

Environ Health Prev Med 2003 ; 8 : 77-81.

20. WANG Q., CAO Z., QU Y., and al.
Residential exposure to 50 hz magnetic fields and the association with miscarriage risk: a 2-year prospective cohort study
PLoS One 2013 ; 8 : e82113
21. FUCIC A., MERLO D.F., CEPPI M., and al.
Spontaneous abortions in female populations occupationally exposed to ionizing radiation
Int Arch Occup Environ Health 2008 ; 81 : 873-879
22. BRIGHAM S.
A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage.
Human Reproduction, Volume 14, Issue 11, 1 November 1999, Pages 2868–2871
23. HEIJNEN E.M., EIJKEMANS M.J., HUGHES E.G., and al
A meta-analysis of outcomes of conventional in vitro fertilisation in women with polycystic ovary syndrome.
Hum Reprod Update 2006 ; 12 : 13-21
24. JUNGHEIM E.S., SCHON S.B., SCHULTE M.B., and al.
In vitro fertilisation outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis.
Hum Reprod 2013 ; 28 : 2720-2727
25. MUNNE S., DAILEY T., SULTAN K.M., and al.
The use of first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy
Hum Reprod 1995 ; 10 : 1014-1020.
26. GRANDE M., BOROBIO V., Jimenez J.M., and al.
Antral follicle count as a marker of ovarian biological age to reflect the background risk of fetal aneuploidy
Hum Reprod 2014 ; 29 : 1337-1343.
27. FREEMAN S.B., YANG Q., ALLRAN K., and al.
Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with down syndrome
Am J Hum Genet 2000 ; 66 : 1680-1683.
28. DONDERS G.G., VAN BULCK B., CAUDRON J., and al
Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion
Am J ObstetGynecol 2000 ; 183 : 431-437.

29. OAKESHOTT P., HAY P., HAY S., and al.
Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study
BMJ 2002 ; 325 : 1334.
30. DE LA ROCHEBROCHARD E., THONNEAU P.
Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre european study
Hum Reprod 2002 ; 17 : 1649-1656
31. BEUCHER G., DOLLEY. P, CARLES G.
Misoprostol : utilisation hors AMM au premier trimestre de grossesse (fausses couches spontanées, interruptions médicales et volontaires de grossesse)
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2014, 43, 2 : 123-145
32. CHEN B.A., CREININ M.D.
Contemporary management of early pregnancy failure
Clin ObstetGynecol 2007 ; 50 : 67-88
33. TRINDER J., BROCKLEHURST P., PORTER R., and al.

Management of miscarriage: expectant, medical or surgical, Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial)

BMJ 2006 ; 332 : 1235-1240
34. NICE (National Institute for Health and Care Excellence)
Clinical Guideline Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage.
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health London: RCOG 2012.
35. SOTIRIADIS A., MAKRYDIMAS G., PAPTAEODOROU S., and al.

Expectant, medical or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis
ObstetGynecol 2005 ; 105 : 1104-1113
36. NANDA K., LOPEZ LM., GRIMES DA., et al.
Cochrane database : Comparaison d'une prise en charge expectative (attente) à un traitement chirurgical dans le cas d'une fausse couche.
Pregnancy and childbirth group 2012
37. ACOG practice bulletin N° 200 : Early pregnancy loss
Obstetrics and Gynecology. 2018, 132(5) :e197-e207

38. ansm.sante.fr

39. CARON J., ROCHOY M., GABORIAU L., et al
Histoire de la pharmacovigilance
Thérapies 2016

40. AUBERT J., BEJAN-ANGOULVANT T., JONVILLE-BERA A.-P
Pharmacologie du misoprostol
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2014, 43,
N°2, 114-122

41. World Health Organisation (WHO).
Safe abortion: technical and policy guidance for health systems
2nd edition. P 57

42. International Federation of Gynecology & Obstetrics (IFGO).
Misoprostol-only. Recommended regimen 2017

43. TANG O.S., GEMZELL-DANIELSSON P.C., HO P.C
Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side effects
International journal of gynecology and obstetrics (2007) 99, S160-S167

44. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de GYMISO®

45. GEMZELL-DANIELSSON K., MARIONS L., RODRIGUEZ A.
Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine
contractility.
Obstet gynaecol 1999;93:275-80

46. ARONSSON A., BYGDEMAN M., GEMZELL-DANIELSSON K.
Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of
administration.
Hum reprod 2004;19:81-4

47. BLANCHARD K, TANEAPANICHSKUL S, KIRIWAT O, and al.
Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion.
Obstet Gynecol. 2004 May; 03(5 Pt 1):860-5.

48. PHUPONG V, TANEAPANICHSKUL S, KRIENGSINYOT R, and al.
Comparative study between single dose 600 microg and repeated dose of oral
misoprostol for treatment of incomplete abortion.
Contraception. 2004 Oct; 70(4):307-11)

49. ACOG Committee Opinion N°427
Misoprostol for post abortion care
Obstet gynecol 2009; 113: 465-8
50. ZIEMAN M., BANKSTER M.,
Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration
Obstet Gynecol 1997 ; 90 :88-92
51. 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
52. GRAZIOSI G.C.M., MOL B.W., ANKUM W.M., and al.
Management of early pregnancy loss
Int J Gynecol Obstet 2004 ; 86 : 337-346
53. NEILSON JP, HICKEY M, VAZQUEZ J.
Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks).
Cochrane database Syst Rev 2006 ;3 :CD002253.
54. BEUCHER G., BAUME S., BEKKARI Y., et al.
Traitement médical des fausses couches spontanées précoces : étude
prospective d'une prise en charge ambulatoire à l'aide du misoprostol.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 : 401-406).
55. SCHAFF and al.
Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and
sublingual administration
Contraception 2005 ; 71 :22-25
56. TANG O.S., LAU W.N.T., NG E.H.Y., and al.
A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of
vaginal with sublingual misoprostol in the management of first trimester silent
miscarriage
Hum Reprod 2003 ; 18 : 176-181.
57. Tang O.S., Ong C.Y., Tse K.Y., and al.
A randomized trial to compare the use of sublingual misoprostol with or without
an additional 1 week course for the management of first trimester silent
miscarriage
Hum Reprod 2006 ; 21 : 189-192

58. MECKSTROTH KR, WHITAKER AK, BERTISCH S and al.
Misoprostol administered by epithelial routes : drug absorption and uterine response
Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 582-590
59. TORRE A., HUCHON C., BUSSIERES L., and al.
An immediate versus delayed medical treatment for first-trimester miscarriage: a randomized trial
Am J Obstet Gynecol 2013 ; 206 : 215[e1-6].
60. HENKEL and al.
Advances in the management of early pregnancy loss
Curr Opin Obstet Gynecol 2018 Dec;30(6):419-424.
61. SCHREIBER C., CREININ M., ATRIO J.
Mifepristone pretreatment for the medical management of early pregnancy loss.
The new england journal of medicine 2018 ; 378 :2161-2170
62. SHINA P., SUNEJA A., GULERIA K.
Comparaison of mifepristone followed by misoprostol with misoprostol alone for treatment of early pregnancy failure : a randomized double blind placebo-controlled trial.
J Obstet Gynaecol India. 2018 Feb;68(1):39-44.
63. ZHANG J., GILLES J.M., BARNHART K., and al.
A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure
N Engl J Med 2005 ; 353 : 761-769
64. BARCELO F., DE PACO C., LOPEZ-ESPIN J.J., and al.
The management of missed miscarriage in an outpatient setting: 800 versus 600µg of vaginal misoprostol
Aust N Z Obstet Gynaecol 2012 ; 12 : 39-43
65. BEUCHER G., BAUME S., BEKKARI Y., and al.
Traitement médical des fausses couches spontanées précoces : étude prospective d'une prise en charge ambulatoire à l'aide du misoprostol
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 : 401-406
66. YOU J.H.S., CHUNG T.K.H.
Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first

trimester of pregnancy: a cost analysis
Hum Reprod 2005 ; 20 : 2873-2878

67. GRAZIOSI G.C., VAN DER STEEG J.W., REUWER P.H. and al.
Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management
Hum Reprod 2005 ; 20 : 1067-1071.
68. GEMZELL-DANIELSSON K., HO P.C., GOMEZ PONCE DE LEON R. and al.
Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester
Int J Gynecol Obstet 2007 ; 99 : S182-S185
69. CHEN B.A., REEVES M.F., CREININ M.D. and al.
Misoprostol for treatment of early pregnancy failure in women with previous uterine surgery
Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198 : 626[e1–5].
70. BEUCHER G. et al. Fausses couches du premier trimestre : bénéfiques et risques des alternatives thérapeutiques.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 42 (2014) 608–621
71. PATEL N., SHATZMILLER R., SSANOSSIAN N.
Cryptogenic stroke in the setting of intravaginal prostaglandin.
Clinical neurology and neurosurgery 110 (2008) 529-531.)
72. MIRIAM and al.
Acute coronary artery vasospasm associated with misoprostol for termination of pregnancy.
Fetal Diagn Ther 2010 ; 27 : 174-177
73. Misoprostol : serious cardiovascular event
Rev Prescrire 2015 ; 35 (376) : 108-110).
74. MAZHAR F, SULTANA J, AKRAM S.
Misoprostol induced Acute coronary syndrome in a premenopausal woman : a case report with literature review ;
Curr Drug Saf. 2018, 13, 000-000.
75. FISCHER M., BHATNAGAR J., GUARNER J. and al.
Fatal shock syndrome associated with Clostridium sordellii after medical abortion
N Engl J Med 2005 ; 353 : 2352-2360

76. HYUNJOO SHIN, SA RA LEE
Anaphylactic shock to vaginal misoprostol: a rare adverse reaction to a frequently used drug.
Obstet Gynecol Sci. 2018 Sep; 61(5): 636–640.
77. MADAAN M., PURI M., SHARMA R.
Hypersensitivity reaction to misoprostol a case report.
Int J Clin Med. 2012;3:223–224.
78. BENE J, ALARCON P, FAUCON M,
Anaphylactic shock after misoprostol in voluntary termination of pregnancy a case report.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Nov; 182:260-1
79. PASTUSZAK A., SCHULER L., SPECK-MARTINS CE. and al.
Use of misoprostol during pregnancy and mobius syndrome in infants
N Engl J Med 1998 ; 338 :1881-5
80. KONG G.W., LOK I.H., YIU A.K.
Clinical and psychological impact after surgical, medical or expectant management of first-trimester miscarriage—a randomised controlled trial
Aust N Z J Obstet Gynaecol 2013 ; 53 : 170-177

ANNEXES

Annexe I : RTU : Protocole de suivi des patientes traitées par le misoprostol dans la prise en charge des fausses couches précoces (grossesses arrêtées avant 14 semaines d'aménorrhée)

Annexe II : Formulaire de déclaration d'effet indésirable (ANSM)

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS**EFFICACY AND SAFETY OF MISOPROSTOL IN FIRST TRIMESTER MISCARRIAGE**

In France, 10 to 20% of pregnancy lead to first trimester miscarriage. There are currently three methods of treatment : surgery, expectative and misoprostol therapy.

Surgery is the reference method. Misoprostol does not have marketing authorization in first trimester miscarriage, however it is widely used in daily clinical practice in this indication.

In order to better control misoprostol use in this off label use, ANSM established since march 2018 a Temporary Recommendation of Use which is a derogative temporary exceptional process in order to fulfil a medical need in situation where balance benefit/risk is presumed favourable. This temporary process will provide a clear regulatory framework for prescriptions of misoprostol in first trimester miscarriage in order to patients could safely use misoprostol in this indication. Furthermore it may lead to obtain more information in particular safety information about misoprostol.

TITRE :

EFFICACITE ET SECURITE D'UTILISATION DE MISOPROSTOL DANS LES FAUSSES COUCHES PRECOCES

SOUTENUE PAR : Axelle MARTIN le 08 avril 2019

RESUME en français

En France, 10 à 20% des grossesses font l'objet d'une fausse couche précoce. Il existe actuellement 3 méthodes de prise en charge des fausses couches : la chirurgie, l'expectative et le traitement par le misoprostol.

La méthode chirurgicale est le traitement de référence. Le misoprostol n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de fausse couche précoce, mais il est cependant très largement dans la pratique clinique courante dans la prise en charge des fausses couches précoces.

Afin d'encadrer cette utilisation hors-Autorisation de Mise sur le Marché du misoprostol, l'ANSM a mis en place depuis mars 2018, conjointement avec les deux laboratoires français qui commercialisent le misoprostol, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) qui est une procédure dérogatoire temporaire exceptionnelle qui permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice-risque du médicament est présumé favorable. Ce dispositif temporaire va ainsi donner un cadre réglementaire temporaire de prescription en dehors de l'autorisation de mise sur le marché pour l'utilisation de misoprostol dans les fausses couches précoces afin de sécuriser son utilisation dans cette indication non approuvée et recueillir des informations notamment de pharmacovigilance.

Les données disponibles sont en faveur d'une balance bénéfice-risque présumée favorable de misoprostol par voie orale dans la prise en charge des fausses couches précoces. Les données qui seront recueillies durant 3 ans dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) initiée par l'ANSM permettront d'affiner cette analyse. Il sera ensuite possible, avec une étude clinique, de déposer un dossier de mise sur le marché pour obtenir l'indication de fausse couche précoce pour le misoprostol.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Misoprostol- fausse couche- recommandation temporaire d'utilisation

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
35 Chemin des Maraîchers
31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Edouard Gairin