

21èmes RENCONTRES TOURANGELLES

« **Fausses couches spontanées : nouvelles recommandations** »

Dr Etienne Roussel,
Centre Hospitalier de Blois

28 septembre 2018

- **Recommandations pour la pratique clinique « Perte de grossesse » CNGOF 2014**
- **Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) « Protocole de suivi des patientes traitées par le misoprostol dans la prise en charge des fausses couches précoces (grossesses arrêtées avant 14 SA) », ANSM février 2018**
- **Décision n° 2018.0042/DC/SEM du 14 mars 2018 du collège de la Haute Autorité de santé adoptant la recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du misoprostol dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (prise en charge des fausses couches précoces), HAS mars 2018**

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p style="text-align: center;">Niveau 1 (NP1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p> <p style="text-align: center;">A</p>
<p style="text-align: center;">Niveau 2 (NP2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohorte 	<p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p> <p style="text-align: center;">B</p>
<p style="text-align: center;">Niveau 3 (NP3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins 	<p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve</p> <p style="text-align: center;">C</p>
<p style="text-align: center;">Niveau 4 (NP4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas 	
<p style="text-align: center;"><i>Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS.</i></p>	

- Les métrorragies du premier trimestre touchent une gestante sur 4
- Une fausse couche précoce (avant 14SA) complique 10% à 20 % des grossesses
- Une fausse couche tardive (entre 14 et 22 SA) complique moins de 1% des grossesses
- Une MFIU (après 22SA) survient en France dans environ 5 grossesses sur 1000

**Critères nécessaires pour affirmer la
localisation et l'arrêt de grossesse avant 14
semaines d'aménorrhée**

Examens à réaliser devant une suspicion de FCS

Bêta HCG plasmatique

Echographie pelvienne

**CNGOF
2014**



Une fausse couche précoce

(grossesse arrêtée avant 14SA)

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.

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

En cas de GIU d'évolutivité incertaine présentant un sac gestationnel (moyenne de 3 mesures orthogonales à l'échographie endovaginale < 25 mm) sans vésicule vitelline, il est recommandé d'utiliser un délai d'au moins 14 jours pour affirmer l'arrêt de grossesse.

(grade C)

**CNGOF
2014**

En cas de grossesse de localisation indéterminée
à l'échographie endovaginale,
on recommande d'utiliser un seuil du dosage
des hCG sériques à au moins 3 510 UI/l au-dessus duquel une
grossesse intrautérine évolutive peut être exclue (**grade C**).

CNGOF
2014

En cas de hCG < 2 000 UI/l, il est recommandé un seuil
d'augmentation des hCG au contrôle à 48 heures $\leq 15\%$
pour écarter
une grossesse intra-utérine évolutive (grade B).

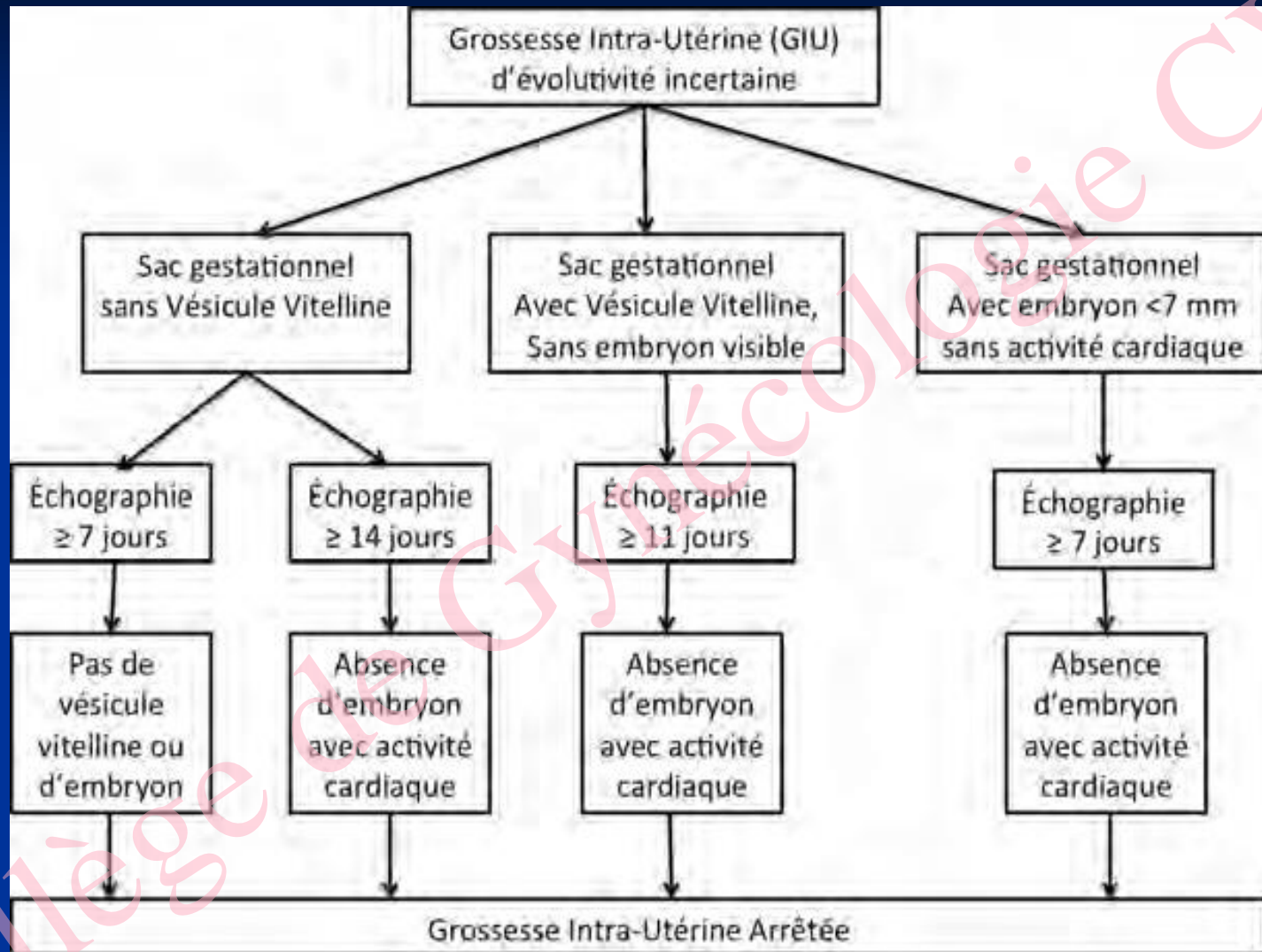
CNGOF
2014

En cas de grosses de localisation indéterminée

- **contrôle biologique à 48h**

- **nouvelle échographie à 48h**

CNGOF
2014



Stratégie d'obtention de l'évacuation utérine

Collège de Gynécologie CVL

En cas de grossesse arrêtée au premier trimestre, deux options thérapeutiques peuvent être proposées : l'aspiration (**grade A**) ou le misoprostol (**grade B**) . En cas de grossesse arrêtée au premier trimestre, l'expectative n'est pas recommandée (**grade A**).



CNGOF
2014

Avantages et inconvénients des méthodes thérapeutiques en cas de fausse couche (FC) du premier trimestre (grossesse arrêtée et FC incomplète).

	Avantages	Inconvénients
Chirurgie	Taux de succès élevé ⁴ (95-98 %) Prise en charge rapide, ambulatoire (1 jour)	Hospitalisation et anesthésie obligatoires Complications opératoires (0-3 %) Synéchies utérines (curetages itératifs, contexte septique)
Misoprostol	Prise en charge ambulatoire Réduction du nombre de gestes chirurgicaux Risques infectieux et hémorragiques non augmentés Facilitation du geste chirurgical si rétention secondaire Risque de consultation en urgence identique	Efficacité inférieure à celle de la chirurgie (> 80 %) ^b Variable selon les modalités d'administration (voie orale, vaginale, sublinguale, posologie unique ou répétée), le délai accordé (24 heures-15 jours) et le type de FC (retardée/incomplète) Durée des saignements plus longue, douleurs plus importantes Hospitalisations non programmées plus fréquentes
Expectative	Taux de succès élevé ⁴ en cas de FC en cours ou incomplète (> 75 %) Évite les complications et les coûts du traitement chirurgical Risques infectieux et hémorragiques non augmentés	Délai d'expulsion variable (3 jours-6 semaines), souvent inacceptable pour les patientes Augmentation du nombre de consultations et de gestes chirurgicaux en urgence

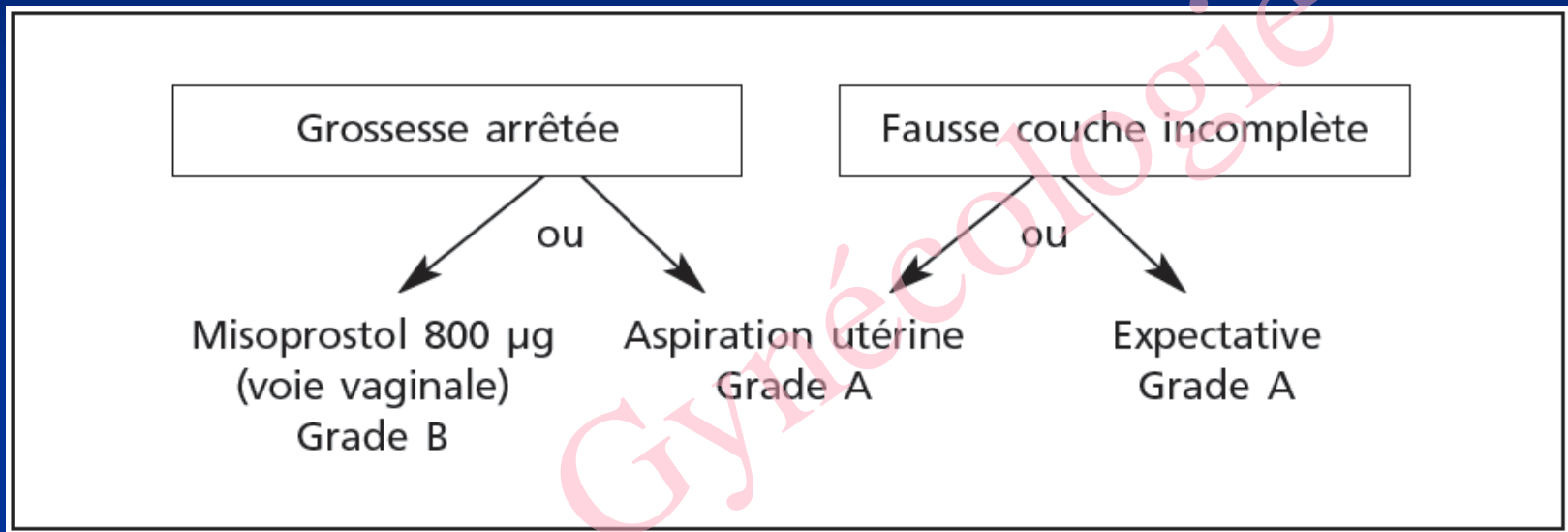
⁴ Évacuation complète du contenu utérin sans complications à court terme.

^b Voie vaginale ou sublinguale.

En cas de FC incomplète, deux options thérapeutiques peuvent être proposées : l'aspiration (**grade A**) ou l'expectative (**grade A**).

En cas de FC incomplète, le traitement médical par misoprostol n'est pas recommandé (**grade B**).

CNGOF
2014



Algorithme décisionnel en cas de FC du premier trimestre

Misoprostol :

- Cytotec® Arret de commercialisation 03/2018



- Le Gymiso® est la spécialité de misoprostol qui a l'AMM en gynécologie obstétrique. Il est dosé à 200 µg par comprimé
- Misoone® est le second dosé à 400 µg par comprimé

Le misoprostol dispose depuis février 2018 d'une RTU : procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable

ANSM 2018

Le misoprostol dispose depuis février 2018 d'une RTU dans le cadre des fausses couches précoces (grossesse arrêtée avant 14 SA)

Indications définies dans la RTU proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

« Prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées.

Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer.

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

HAS 2018

Possibilités pour l'obtention de la vacuité utérine en cas de grossesse arrêtée :

L'aspiration chirurgicale

Le traitement médical par Misoprostol

Misoprostol : Voie vaginale 800 μg en 1 prise (renouvelable 24-48h après) CNGOF 2014

Ce qui change :

Misoprostol : dose initiale recommandée est de 400 μg per OS,
éventuellement renouvelée toutes les 3 heures si nécessaire.
Ne pas dépasser une dose totale de 2400 μg par 48h.

ANSM 2018

Pays	Terme et méthode	Dose et voie d'administration de misoprostol	commentaire
OMS (2012) ⁴	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 (2013)	1 ^{er} trimestre : aspiration > traitement médical	<u>Grossesse arrêtée :</u> 800 µg voie vaginale , éventuellement renouvelé après 24 à 48 h	Prendre en compte la préférence de la patiente dans le choix de la méthode
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	<u>FC incomplète :</u> 600 µg per os, ou 400 µg sublingual	Suivi J+15
ACOG ⁵ (2015 et 2017)	Fausse couche précoce	800 µg voie vaginale . Renouvelable h+3 si besoin.	
NICE ⁶ (UK)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée :</u> 800 µg <u>FC incomplète :</u> 600 (ou 800) µg (voie vaginal ou orale)	Prendre en compte la préférence de la patiente pour la voie d'administration.
FIGO ⁷ (2017)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée:</u> 800 µg voie vaginale ou 600 µg sublinguale (tt les 3 h X2 max) <u>FC incomplète:</u> 600 µg PO ou 400 µg sublingual ou 400 – 800 µg voie vaginale (Prise unique)	
Allemagne	Fausse couche précoce	Prise en charge chirurgicale uniquement	

ANSM 2018

Modalités de prescription dans le cadre de la RTU (Misoprostol dans la fausse couche précoce du 1er trimestre (grossesse arrêtée avant 14 SA)

Avant d'initier une RTU de misoprostol dans la prise en charge d'une fausse couche précoce

Le médecin prescripteur :

- Vérifie les critères de prescription.
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP).
- Informe la patiente (et/ou son représentant légal ou la personne de confiance) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des traitements alternatifs autorisés et disponibles et des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. Le médecin doit s'assurer de la bonne compréhension de ces informations.
- Remet la note d'information destinée à la patiente (cf. Annexe III) dans laquelle il a préalablement renseigné les modalités de prise du médicament ainsi que d'un numéro de téléphone du médecin prescripteur à joindre en cas de complications (douleur etc...).
- Informe, si possible, le médecin traitant/le gynécologue/la sage-femme de la patiente (selon le cas).
- Motive sa prescription dans le dossier médical de la patiente.
- Si nécessaire, remet à la patiente une ordonnance d'antalgique.
- Si nécessaire, remet à la patiente l'ordonnance pour le dosage du taux plasmatique d'hCG ou convient d'une date pour la visite de contrôle.

MISOPROSTOL

- Contre indication :

- hypersensibilité au misoprostol ou à l'un des excipients
- ATCD allergie aux PG
- Grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie
- suspicion GEU

- Effets indésirables :

- digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), frissons, fièvre
- saignements d'abondance et de durée variable jusqu'à 15j
- douleurs pelviennes

MISOPROSTOL

- Conditions de prescription et de délivrance :

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.

En établissement de santé : dotation de service

MISOPROSTOL

- Risque tératogène au premier trimestre
- augmente fortement le risque de certaines malformations rares
- n'augmente que modérément le risque global de malformation majeure, OR 3,9.
- Risque malformatif spécifique (syndrome de Möebius, anomalies craniofaciales et des membres) chez une femme exposée au cours des trois premiers mois de sa grossesse peut être estimé à environ 4 %.
- Chez une patiente exposée au misoprostol au premier trimestre, quelles que soient la dose et la durée du traitement, il est possible d'autoriser la poursuite de la grossesse, mais il est nécessaire de proposer une échographie morphologique orientée sur le massif facial, les membres et le système nerveux central par un échographiste en lien avec un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

En cas de persistance du sac gestationnel après la prise de misoprostol, il semble raisonnable de respecter un certain délai (deux jours à deux semaines) avant d'envisager une autre alternative thérapeutique (grade C).

**CNGOF
2014**

En cas de FC incomplète après traitement médical par misoprostol, le traitement chirurgical est recommandé .

HAS 2018

En cas de suspicion de rétention trophoblastique prolongée, une hystérocopie diagnostique est recommandée (**grade B**). La résection de résidu trophoblastique par hystérocopie est plus efficace que le curetage à l'aveugle, moins responsable de synéchies postopératoires et permet des délais de conception plus courts

En cas de fausse couche précoce et de souhait de la patiente d'une nouvelle grossesse, il est recommandé de ne pas différer la survenue de cette nouvelle grossesse (grade A).

**CNGOF
2014**

La découverte de synéchies utérines dans les 12 mois suivant le traitement chirurgical d'une FCP est fréquente, environ dans 20 % des cas.

Risque synéchies et sévérité augmente au-delà de 2 FC et de 2 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 .
(grade C)**

**CNGOF
2014**

La découverte de synéchies utérines dans les 12 mois suivant le traitement chirurgical d'une FCP est fréquente, environ dans 20 % des cas.

Risque synéchies et sévérité augmente au-delà de 2 FC et de 2 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 .
(grade C)**

**CNGOF
2014**

Il n'existe pas de donnée dans la littérature pour préconiser une analyse histologique du produit de FC précoce, en dehors des suspicions de tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
Il n'est pas recommandé de réaliser d'étude caryotypique du produit de fausse couche (grade C).

**CNGOF
2014**

QCM Pré test / Post test :

1. Chez une patiente présentant des métrorragies ou des douleurs pelviennes au 1er trimestre de grossesse, vous pratiquez une échographie retrouvant un sac gestationnel intra-utérin. Quel critère permet d'affirmer que la grossesse est arrêtée ?
 - a. Si le sac gestationnel contient un embryon, mais qu'il n'y a pas d'activité cardiaque alors que l'embryon mesure moins de 3 mm
 - b. Si le sac gestationnel contient un embryon, mais qu'il n'y a pas d'activité cardiaque alors que l'embryon mesure moins de 5 mm
 - c. Si le sac gestationnel contient un embryon, mais qu'il n'y a pas d'activité cardiaque alors que l'embryon mesure moins de 7 mm

QCM Pré test / Post test :

2. En cas de fausse couche incomplète (persistance de matériel intra-utérin en échographie) quelle(s) attitude(s) thérapeutiques proposerez-vous ?
 - a. Attente et surveillance de l'expulsion spontanée
 - b. Prise de misoprostol
 - c. Evacuation chirurgicale

3. En cas de grossesse arrêtée chez une patiente peu (ou plus) symptomatique quelle(s) prise(s) en charge peut (vent) être proposée (s) ?
 - a. Attente et surveillance de l'expulsion spontanée
 - b. Prise de misoprostol
 - c. Evacuation chirurgicale

QCM Pré test / Post test :

4. Le misoprostol bénéficie d'une RTU pour 3 ans dans la prise en charge de la fausse couche spontanée depuis février 2018
 - a. vrai
 - b. faux

5. Doit-on obligatoirement réaliser l'analyse histologique du produit de fausse-couche ?
 - a. oui
 - b. Seulement en cas de suspicion de maladie trophoblastique