

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486  
PROTOCOL: FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER FIRST ADMINISTRATION OF  
MISOPROSTOL - DAY 3**

**VISUAL ANALOG SCALE**

*To be performed on patient 3 hours after dispensing Misoprostol, by asking the following:*

"Please describe the general intensity of the pain which you experienced"

\* Time of measure (hh:mm) :

\* Measure (leave blank)

**SCALE OF PAIN**

NO PAIN UNBEARABLE PAIN  
|-----|

How to mark: Indicate evaluation of pain by placing vertical line on the scale.

Example:

NO PAIN UNBEARABLE PAIN  
|-----|

## Observation Period After First Administration of Misoprostol, Day 3 (continued)

TOLERANCE OF TREATMENT											
	NO	YES	CODE	IF YES			CODE	WAS TREATMENT NECESSARY?			IF YES, COMPLETE
				MILD	MODERATE	SEVERE		NO	YES	CODE	
NAUSEA	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		PAGE 21 "ASSOCIATED TREATMENTS"
VOMITING	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		
DIARRHEA	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		
ADVERSE EVENTS	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		IF YES, COMPLETE PAGE 17 "ADVERSE EVENTS"				<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		

PAGE: 7

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER FIRST ADMINISTRATION OF  
MISOPROSTOL - DAY 3**

**SUMMARY OF 1ST OBSERVATION PERIOD**  
*(during the 3 hours following first dose of Misoprostol)*

**Did expulsion occur during this period?**                       no    yes     
(perform a gynecological examination to assure that the  
ovular sac or placenta is not present in cervix or vagina  
and is extractible by forceps)

\* If YES,  
Date of expulsion    (dd/mm/yy)                     

Hour of expulsion    (hh:mm)   

Extend the observation period by one hour

**Before releasing patient, check:**

Systolic blood pressure                                      (mmHg)                                     

Diastolic blood pressure                                      (mmHg)                                     

Heart Rate    (per min.)                                     

**Any comments regarding observation period:**


\*If NO, complete pages 9 through 13.

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**SECOND ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL - DAY 3**

*(In absence of confirmed expulsion within the 3 hours that follow the first dose of Misoprostol)*

**ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL**

**Second dose of Misoprostol (third tablet)**

Date (dd/mm/yy)

Time (hh:mm)

**If the third tablet was not administered, give explanation:**


APPEARS THIS WAY  
OF ORIGINAL

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER THE ADMINISTRATION OF  
SECOND DOSE OF MISOPROSTOL - DAY 3 (Continued)**

**TREATMENT TOLERANCE**

*There is a two hour obligatory observation period at the medical center following intake of  
the third tablet of Misoprostol.*

**UTERINE CONTRACTIONS**

Painful contractions of the uterus: no yes

\* If YES, severity:

mild  moderate  severe

Time started (hh:mm)     Time stopped

Was treatment necessary?

\* If YES, complete page 21, section "*Associated treatments*"

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER ADMINISTRATION OF  
SECOND DOSE OF MISOPROSTOL - DAY 3 (Continued)**

**VISUAL ANALOG SCALE**

*To be completed by patient 2 hours after administering 3rd tablet of Misoprostol,  
by asking the following:*

"Please describe the general intensity of the pain which you experienced"

\* Time of measure (hh:mm)   :

\* Measure (leave blank)

**SCALE OF PAIN**

NO PAIN UNBEARABLE PAIN  
|-----|

How to mark: Indicate evaluation of pain by placing vertical line on the scale.

Example:

NO PAIN UNBEARABLE PAIN  
|-----|

Center Number: 0001

Patient Number: 0003

Visit Number: 02

## Observation Period After First Administration of Misoprostol, Day 3 (continued)

TOLERANCE OF TREATMENT											
	NO <sup>1</sup>	YES <sup>2</sup>	CODE	IF YES			CODE	WAS TREATMENT NECESSARY?			IF YES, COMPLETE
				MILD	MODERATE	SEVERE		NO	YES	CODE	
NAUSEA	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		PAGE 21 "ASSOCIATED TREATMENTS"
VOMITING	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		
DIARRHEA	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		
ADVERSE EVENTS	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		IF YES, COMPLETE PAGE 17 "ADVERSE EVENTS"				<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>		

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER ADMINISTRATION OF SECOND DOSE OF  
MISOPROSTOL - DAY 3**

**SUMMARY OF 2ND OBSERVATION PERIOD**

*(during the 2 hours following the intake of third tablet of Misoprostol)*

**Did expulsion occur during this period?**                     no    yes  

\*If YES,

Date of expulsion                    (dd/mm/yy)                   

Hour of expulsion                    (hh:mm)                      :

**Before releasing patient, check:**

Systolic blood pressure                    (mmHg)                   

Diastolic blood pressure                    (mmHg)                   

Heart beat                    (per min.)                   

**Any comments regarding second observation period:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_ Visit date \_\_\_\_\_

**FOLLOW-UP VISIT DAY 10 - 18**

**EFFICACY OF TREATMENT**

**\* In case pregnancy is terminated and expulsion completed:**

Date of the ovular expulsion (dd/mm/yy)      / /

Time (hh:mm)      :

**\* In case expulsion did not occur, ongoing pregnancy, or surgical procedure:**

Date of surgical procedure (dd/mm/yy)      / /

Nature:

endo-uterine aspiration

uterine revision

other, specify \_\_\_\_\_

**\* Rate of Beta HCG**

date of test (dd/mm/yy)      / /

value     

units     

Value higher than normal in the absence of pregnancy     

or

**\* Ultrasound**

Date(s) (dd/mm/yy)      / /

Results (clear explanation) \_\_\_\_\_

**EVALUATION OF EFFICACY**

- 1 pregnancy terminated and expulsion completed
- 2 pregnancy terminated but ovule or trophoblast retained, necessitating surgical procedure
- 3 ongoing pregnancy
- 4 surgical procedure for hemostatic indication (to stop bleeding)

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**FOLLOW-UP VISIT DAY 10 - 18 (Continued)**

**MEDICAL TREATMENTS**

Medical treatment since Day 3  no  yes

\* If YES, complete page 21, section "*Associated treatments*"

**TOLERANCE**

Uterine bleeding  no  yes

Date bleeding began (dd/mm/yy) / /   
 Total duration of bleeding (days)

**Did uterine bleeding require:**

1. Testing of level of hemoglobin (sooner than that of normal follow-up visit)  no  yes

If YES, date of test / /

Value (g/dl) .

2. A transfusion  no  yes

If YES, number of units of packed red cells

3. Any medical treatment  no  yes

If YES, complete page 21, section "*Associated treatments*"

4. A surgical procedure for hemostatic reason  no  yes

**ADVERSE EVENTS**

Any adverse events since departure from medical center on Day 3:  no  yes

If YES, complete page 17, section "*Adverse events*"

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**FOLLOW-UP VISIT DAY 10 - 18 (Continued)**

**ORAL CONTRACEPTIVE**

Started taking oral contraceptive before this follow-up visit    no    yes   

\* If YES, start date    (dd/mm/yy)    / /

Name of product to be specified in the space provided  
on page 21, section "*Associated treatments*"

**HEMOGLOBIN LEVEL**

	Day 1 (before intake of Mifepristone)	Day 10-18 (upon follow-up visit)
--	--	-------------------------------------

Date of test	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (dd/mm/yy)	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
--------------	---	--

Hemoglobin (g/dl)	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>
-------------------	---	---

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_

**1. ADVERSE EVENTS - ONLY ONE PER SHEET**

**SYMPTOM** \_\_\_\_\_

Start date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Stop date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Ongoing  no  yes \_\_\_\_\_

**SEVERITY** \_\_\_\_\_

1 mild  2 moderate  3 severe\*

**RELATED TO MIFEPRISTONE TREATMENT** \_\_\_\_\_

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**RELATED TO MISOPROSTOL TREATMENT** \_\_\_\_\_

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**ACTION(s) required?**  no  yes \_\_\_\_\_

If YES, specify: \_\_\_\_\_

1 curative treatment (complete page 21 "Associated treatment")

2 hospitalization, or extended hospitalization

4 other, specify: \_\_\_\_\_

**EVOLUTION** \_\_\_\_\_

1. complete recovery  2. side-effects \* \_\_\_\_\_

3. ongoing treatment

4. died\*

date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_

cause - \_\_\_\_\_

in connection to the reaction?  no  yes \_\_\_\_\_

5. other, specify \_\_\_\_\_

**COMMENTS** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\*See above comments

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_

**2. ADVERSE EVENTS - ONLY ONE PER SHEET**

**SYMPTOM** \_\_\_\_\_

Start date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Stop date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Ongoing  no  yes

**SEVERITY**

1 mild  2 moderate  3 severe\*

**RELATED TO MIFEPRISTONE TREATMENT**

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**RELATED TO MISOPROSTOL TREATMENT**

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**ACTION(s)** required?  no  yes

If YES, specify:

1 curative treatment (complete page 21 "Associated treatment")

2 hospitalization, or extended hospitalization

4 other, specify: \_\_\_\_\_

**EVOLUTION**

1. complete recovery  2. side-effects \* \_\_\_\_\_

3. ongoing treatment

4. died\*  
 date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_

cause \_\_\_\_\_  
 in connection to the reaction?  no  yes

5. other, specify \_\_\_\_\_

**COMMENTS**

\*See above comments

ROUSSEL HEALTH RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU38486  
PROTOCOL # FF/927486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_

3. ADVERSE EVENTS - ONLY ONE PER SHEET

**SYMPTOM** \_\_\_\_\_

Start date (dd/mm/yy) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
time (hh:mm) \_\_\_\_:\_\_\_\_

Stop date (dd/mm/yy) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
time (hh:mm) \_\_\_\_:\_\_\_\_

Ongoing  no  yes \_\_\_\_\_

**SEVERITY** \_\_\_\_\_

1 mild  2 moderate  3 severe\*

**RELATED TO MIFEPRISTONE TREATMENT** \_\_\_\_\_

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**RELATED TO MISOPROSTOL TREATMENT** \_\_\_\_\_

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**ACTION(s) required?**  no  yes \_\_\_\_\_

If YES, specify: \_\_\_\_\_

1 curative treatment (complete page 21 "Associated treatment")

2 hospitalization, or extended hospitalization

4 other, specify: \_\_\_\_\_

**EVOLUTION** \_\_\_\_\_

1. complete recovery  2. side-effects \* \_\_\_\_\_

3. ongoing treatment

4. died\*  
date (dd/mm/yy) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

cause \_\_\_\_\_  
in connection to the reaction?  no  yes \_\_\_\_\_

5. other, specify \_\_\_\_\_

**COMMENTS** \_\_\_\_\_

\*See above comments

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_

4. ADVERSE EVENTS - ONLY ONE PER SHEET

**SYMPTOM** \_\_\_\_\_

Start date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Stop date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Ongoing  no  yes \_\_\_\_\_

**SEVERITY** \_\_\_\_\_  
 1 mild  2 moderate  3 severe\*

**RELATED TO MIFEPRISTONE TREATMENT** \_\_\_\_\_  
 0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**RELATED TO MISOPROSTOL TREATMENT** \_\_\_\_\_  
 0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**ACTION(s) required?**  no  yes \_\_\_\_\_

If YES, specify: \_\_\_\_\_  
 1 curative treatment (complete page 21 "Associated treatment")  
 2 hospitalization, or extended hospitalization  
 4 other, specify: \_\_\_\_\_

**EVOLUTION** \_\_\_\_\_  
 1. complete recovery  2. side-effects \* \_\_\_\_\_  
 3. ongoing treatment  
 4. died\*  
 date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
 cause \_\_\_\_\_  
 in connection to the reaction?  no  yes \_\_\_\_\_

5. other, specify \_\_\_\_\_  
**COMMENTS** \_\_\_\_\_

\*See above comments

Center Number: 001

Patient Number: 0003

### ASSOCIATED TREATMENTS

ASSOCIATED TREATMENTS <sub>1</sub> NO <sub>2</sub> YES IF YES, SPECIFY

	NAME	DAILY DOSE	ROUTE	DATE STARTED (dd/mm/yy)	ONGOING (if yes, mark X)	DATE STOPPED (dd/mm/yy)	REASON FOR TREATMENT
1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



### ASSOCIATED TREATMENTS

ASSOCIATED TREATMENTS <sub>1</sub> NO <sub>2</sub> YES IF YES, SPECIFY

	NAME	DAILY DOSE	ROUTE	DATE STARTED (dd/mm/yy)	ONGOING (if yes, mark X)	DATE STOPPED (dd/mm/yy)	REASON FOR TREATMENT
1	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
2	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
3	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
4	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
5	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT RU 38486  
PROTOCOL NO FF/92/486/24

Center # -----

Patient # -----

Date of visit-----

**INCLUSION CRITERIA**  
(mark correct answer)

**THE PATIENT MUST ANSWER "YES" TO ALL OF THE FOLLOWING QUESTIONS  
IN ORDER TO BE INCLUDED IN THIS STUDY.**

- Requests termination of pregnancy No\_\_ Yes\_\_
- Satisfies the legal requirements associated with voluntary termination of pregnancy under French law No\_\_ Yes\_\_
- Is of 18 years of age or has parental consent No\_\_ Yes\_\_
- Has normal intrauterine pregnancy of duration of 63 or less days of amenorrhea No\_\_ Yes\_\_
- Accepts surgical termination of pregnancy in case of treatment failure No\_\_ Yes\_\_
- Agrees to comply with the constraints of the study No\_\_ Yes\_\_
- Is informed of development of events upon a threatened abortion No\_\_ Yes\_\_
- Is informed about the nature of the study and willing to give her written consent to participate No\_\_ Yes\_\_

                     will check signature date on site to make sure Informed Consent signed prior to mifepristone ingestion.

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486  
PROTOCOL NO. FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_

Patient # \_\_\_\_\_

Date of visit \_\_\_\_\_

**EXCLUSION CRITERIA**  
(mark correct answer)

**THE PATIENT MUST ANSWER "NO" TO ALL OF THE FOLLOWING QUESTIONS  
IN ORDER TO BE INCLUDED IN THIS STUDY**

- Shows signs of threatened abortion No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Suspicion of an ectopic pregnancy No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Has amenorrhea of more than 63 days No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Has adrenal deficiency No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Has been treated for chronic corticoids in the past 6 months No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Has renal or liver deficiency No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Has known thrombosis or receiving treatment for blood clots No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Exhibits evidence of one of the following:  
asthma, cardiovascular disease (angina in chest,  
arrhythmia, cardiac failure, severe arterial hypertension)  
glaucoma or elevated intraocular pressure, diabetes,  
hyperlipemia No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Is older than 35 years of age and smoker (smoking a minimum 10 cigarettes per day for 2 years preceding start of study) No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Has known allergy to Mifepristone or Misoprostol No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Has anemia No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Is unlikely to comply with the protocol requirements or is living far away from the medical center No \_\_\_ Yes \_\_\_
- Refuses to give written consent to participate No \_\_\_ Yes \_\_\_

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient \_\_\_\_\_ Date of visit \_\_\_\_\_

**INITIAL VISIT (DAY ONE)**

**DEMOGRAPHIC INFORMATION**

Last name (first 3 letters) \_\_\_\_\_

First name \_\_\_\_\_

Date of birth (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_

Weight (kg) \_\_\_\_\_

Height (cm) \_\_\_\_\_

**MEDICAL HISTORY**

\*Gestations (not including present pregnancy) \_\_\_\_\_

Deliveries \_\_\_\_\_

Other | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_

| \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_

Presently receiving treatment(s) \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ yes

If YES, complete page 21, section "*Associated treatments*"

Center # \_\_\_\_\_

Patient # \_\_\_\_\_

Visit # \_\_\_\_\_

**INITIAL CHECK-UP - DAY 1**

**CURRENT PREGNANCY**

First day of last menstrual period (dd/mm/yy)  /  /

**\* Rate of Beta HCG**

Date taken (the most recent prior to D1) (dd/mm/yy)  /  /

Value  /  /

Units

Has value higher than normal in absence of pregnancy

**\* Ultrasound scan; gestational age at D1**   
(days of amenorrhea)

**\* Ultrasound is obligatory in case of doubt regarding the location of pregnancy or regarding the presence of previous tubals.**

In such case, please specify:

*(if performed)* Date of ultrasound (dd/mm/yy)  /  /

Pregnancy confirmed  no  yes

If NO, patient is excluded from study

**HEMOGLOBIN RATE**

*To be reported on page 16.*

**THERAPEUTIC SCHEDULE**

**Dose of Mifepristone** (3 units of 200mg in one dose)

Date (dd/mm/yy)  /  /

Time (hh:mm)  :

Number of assigned dispenser containing of Mifepristone     
(also note this number on the cover page of this study)

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**FIRST ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL - DAY 3**

**TREATMENT TOLERANCE**

Did the patient experience any adverse events between the administration of Mifepristone and the administration of Misoprostol?  no  yes

\* If YES, complete the following page

**ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL**

**First dose of Misoprostol (2 tablets in one dose)**

Date (dd/mm/yy)  /  /

Time (hh:mm)  :

Number of the dispenser

**If Misoprostol was not administered:**

- Did expulsion occur before Day 3  no  yes

- If NO, give the reason for not administering:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

*if "yes" on previous page, include all*

Center Number: 0001

Patient Number: 0003

Visit Number: 02

**Tolerance of Treatment  
Between Administration of Mifepristone and Misoprostol**

TOLERANCE OF TREATMENT											
	NO	YES	CODE	IF YES			CODE	WAS TREATMENT NECESSARY			IF YES, COMPLETE:
				MILD	MODERATE	SEVERE		NO	YES	CODE	
NAUSEA	1	2		1	2	3		1	2		PAGE 21 "ASSOCIATED TREATMENTS"
VOMITING	1	2		1	2	3		1	2		
DIARRHEA	1	2		1	2	3		1	2		
ADVERSE EVENTS	1	2		IF YES, COMPLETE PAGE 17 "ADVERSE EVENTS"				1	2		

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486  
PROTOCOL: FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER FIRST ADMINISTRATION OF  
MISOPROSTOL - DAY 3**

**TREATMENT TOLERANCE**

*Observation at the Center is required  
during the 3 hours following administration of Misoprostol.*

**VITAL SIGNS**

*(one hour after the dose of Misoprostol)*

Systolic blood pressure (mmHg)

Diastolic blood pressure (mmHg)

Heart rate (per minute)

*If patient is experiencing thoracic pain, irregularities in heart rate or severe hypertension,  
immediately perform an EKG and administer nitro-compound. Inform Roussel UCLAF at  
once.*

**CONTRACTIONS OF UTERUS**

Painful uterine contractions  no  yes

If YES, severity:  
1 = mild                      2 = moderate                      3 = severe

Time started (hh:mm) \_\_\_\_\_ Time stopped (hh:mm) \_\_\_\_\_

Is treatment required?  no  yes

If YES, complete page 21, section "*Associated treatments*"

Have any concomitant medications been used or changed during the study?  
(not automatic, is left up to discretion of  
investigator before administering Misoprostol)  no  yes

If YES, complete page 21, section "*Associated treatments*"



ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486 -  
PROTOCOL: FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER FIRST ADMINISTRATION OF  
MISOPROSTOL - DAY 3**

**VISUAL ANALOG SCALE**

*To be performed on patient 3 hours after dispensing Misoprostol, by asking the following:*

"Please describe the general intensity of the pain which you experienced"

\* Time of measure (hh:mm) :

\* Measure (leave blank)

<b><u>SCALE OF PAIN</u></b>	
NO PAIN	UNBEARABLE PAIN

How to mark: Indicate evaluation of pain by placing vertical line on the scale.

Example:

NO PAIN	UNBEARABLE PAIN
---------	-----------------

*include everything on page*

Center Number: 0001

Patient Number: 0003

Visit Number: 02

**Observation Period After First Administration of  
Misoprostol, Day 3 (continued)**

TOLERANCE OF TREATMENT											
	NO	YES	CODE	IF YES			CODE	WAS TREATMENT NECESSARY			IF YES, COMPLETE:
				MILD	MODERATE	SEVERE		NO	YES	CODE	
NAUSEA	1	2		1	2	3		1	2		PAGE 21 "ASSOCIATED TREATMENTS"
VOMITING	1	2		1	2	3		1	2		
DIARRHEA	1	2		1	2	3		1	2		
ADVERSE EVENTS	1	2		IF YES, COMPLETE PAGE 17 "ADVERSE EVENTS"				1	2		

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER FIRST ADMINISTRATION OF  
MISOPROSTOL - DAY 3**

**SUMMARY OF 1ST OBSERVATION PERIOD**  
*(during the 3 hours following first dose of Misoprostol)*

**Did expulsion occur during this period?**                       no    yes     
(perform a gynecological examination to assure that the  
ovular sac or placenta is not present in cervix or vagina  
and is extractable by forceps)

* If YES,		
Date of expulsion	(dd/mm/yy)	<input type="text"/>
Hour of expulsion	(hh:mm)	<input type="text"/>

Extend the observation period by one hour

**Before releasing patient, check:**

Systolic blood pressure	(mmHg)	<input type="text"/>
Diastolic blood pressure	(mmHg)	<input type="text"/>
Heart Rate	(per min.)	<input type="text"/>

**Any comments regarding observation period:**

	<input type="text"/>
	<input type="text"/>

\*If NO, complete pages 9 through 13.

ROUSSEL HEALTH. RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**SECOND ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL - DAY 3**

*(In absence of confirmed expulsion within the 3 hours that follow the first dose of Misoprostol)*

**ADMINISTRATION OF MISOPROSTOL**

Second dose of Misoprostol (third tablet) <i>if administered</i>	
Date (dd/mm/yy)	____ ____ ____
Time (hh:mm)	____ ____ ____

**If the third tablet was not administered, give explanation:**

_____	_____
_____	_____
_____	_____

APPEARS THIS WAY  
ON ORIGINAL



ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU 38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER ADMINISTRATION OF  
SECOND DOSE OF MISOPROSTOL - DAY 3 (Continued)**

**VISUAL ANALOG SCALE**

*To be completed by patient 2 hours after administering 3rd tablet of Misoprostol,  
by asking the following:*

"Please describe the general intensity of the pain which you experienced"

\* Time of measure (hh:mm)   :

\* Measure (leave blank)

**SCALE OF PAIN**

NO PAIN	UNBEARABLE PAIN
---------	-----------------

How to mark: Indicate evaluation of pain by placing vertical line on the scale.

Example:

NO PAIN	UNBEARABLE PAIN
---------	-----------------

|-----|-----|

*include if present or not*

*Include anything on this page*

Center Number: 0001

Patient Number: 0003

Visit Number: 02

**Observation Period After Second Administration  
of Misoprostol, Day 3 (continued)**

TOLERANCE OF TREATMENT											
	NO	YES	CODE	IF YES			CODE	WAS TREATMENT NECESSARY			IF YES, COMPLETE:
				MILD	MODERATE	SEVERE		NO	YES	CODE	
NAUSEA	1	2		1	2	3		1	2		PAGE 21 "ASSOCIATED TREATMENTS"
VOMITING	1	2		1	2	3		1	2		
DIARRHEA	1	2		1	2	3		1	2		
ADVERSE EVENTS	1	2		IF YES, COMPLETE PAGE 17 "ADVERSE EVENTS"				1	2		

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**OBSERVATION PERIOD AFTER ADMINISTRATION OF SECOND DOSE OF  
MISOPROSTOL - DAY 3**

**SUMMARY OF 2ND OBSERVATION PERIOD**

*(during the 2 hours following the intake of third tablet of Misoprostol)*

**Did expulsion occur during this period?**       no    yes  

**\*If YES,**

Date of expulsion                      (dd/mm/yy)     

Hour of expulsion                      (hh:mm)             

**Before releasing patient, check:**

Systolic blood pressure              (mmHg)             

Diastolic blood pressure              (mmHg)             

Heart beat                              (per min.)             

**Any comments regarding second observation period:**




Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_ Visit date \_\_\_\_\_

**FOLLOW-UP VISIT DAY 10 - 18**

**EFFICACY OF TREATMENT**

**\* In case pregnancy is terminated and expulsion completed:**

Date of the ovular expulsion (dd/mm/yy)      / /

Time (hh:mm)      :

**\* In case expulsion did not occur, ongoing pregnancy, or surgical procedure:**

Date of surgical procedure (dd/mm/yy)      / /

Nature:

endo-uterine aspiration

uterine revision

other, specify \_\_\_\_\_

**\* Rate of Beta HCG**

date of test (dd/mm/yy)      / /

value     

units     

Value higher than normal in the absence of pregnancy     

or

**\* Ultrasound *if performed***

Date(s) \_\_\_\_\_ (dd/mm/yy)      / /

Results (clear explanation) \_\_\_\_\_

**EVALUATION OF EFFICACY**

- 1 pregnancy terminated and expulsion completed
- 2 pregnancy terminated but ovule or trophoblast retained, necessitating surgical procedure
- 3 ongoing pregnancy
- 4 surgical procedure for hemostatic indication (to stop bleeding)

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**FOLLOW-UP VISIT DAY 10 - 18 (Continued)**

**MEDICAL TREATMENTS**

Medical treatment since Day 3  no  yes

\* If YES, complete page 21, section "*Associated treatments*"

**TOLERANCE**

**Uterine bleeding**  no  yes

Date bleeding began (dd/mm/yy) / /

Total duration of bleeding (days)

**Did uterine bleeding require:**

1. Testing of level of hemoglobin (sooner than that of normal follow-up visit)  no  yes

If YES, date of test / /

Value (g/dl)

2. A transfusion *if yes, please include*  no  yes

If YES, number of units of packed red cells

3. Any medical treatment  no  yes

If YES, complete page 21, section "*Associated treatments*"

4. A surgical procedure for hemostatic reason  no  yes

**ADVERSE EVENTS**

Any adverse events since departure from medical center on Day 3:  no  yes

If YES, complete page 17, section "*Adverse events*"



include all info on adverse event page

(17 - 20)

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_

**1. ADVERSE EVENTS - ONLY ONE PER SHEET**

**SYMPTOM** \_\_\_\_\_

Start date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Stop date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Ongoing  no  yes

**SEVERITY**  1 mild  2 moderate  3 severe\*

**RELATED TO MIFEPRISTONE TREATMENT**

0-not related. 1-doubtful. 2-possible. 3-probable. 4-very probable

**RELATED TO MISOPROSTOL TREATMENT**

0-not related. 1-doubtful. 2-possible. 3-probable. 4-very probable

**ACTION(s) required?**  no  yes

If YES, specify:

- 1 curative treatment (complete page 21 "Associated treatment")
- 2 hospitalization. or extended hospitalization
- 4 other. specify: \_\_\_\_\_

**EVOLUTION**

1. complete recovery  2. side-effects \* \_\_\_\_\_

3. ongoing treatment

4. died\* \_\_\_\_\_  
date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_

cause \_\_\_\_\_  
in connection to the reaction?  no  yes

5. other. specify: \_\_\_\_\_

**COMMENTS** \_\_\_\_\_

\*See above comments

Center Number: 0001

Patient Number: 0003

### ASSOCIATED TREATMENTS

ASSOCIATED TREATMENTS <sub>1</sub> NO <sub>2</sub> YES  IF YES, SPECIFY

	NAME	DOSE FT DAILY DOSE	VIOEFT ROUTE	DATE STARTED (dd/mm/yy)	ONGOING (if yes, mark X)	DATE STOPPED (dd/mm/yy)	REASON FOR TREATMENT
1	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	_____	_____			_____	
2	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	_____	_____			_____	
3	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	_____	_____			_____	
4	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	_____	_____			_____	
5	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	_____	_____			_____	

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_

**2. ADVERSE EVENTS - ONLY ONE PER SHEET**

**SYMPTOM** \_\_\_\_\_

Start date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Stop date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Ongoing  no  yes \_\_\_\_\_

**SEVERITY** \_\_\_\_\_

1 mild  2 moderate  3 severe\*

**RELATED TO MIFEPRISTONE TREATMENT** \_\_\_\_\_

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**RELATED TO MISOPROSTOL TREATMENT** \_\_\_\_\_

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**ACTION(s) required?**  no  yes \_\_\_\_\_

If YES, specify: \_\_\_\_\_

1 curative treatment (complete page 21 "Associated treatment")

2 hospitalization, or extended hospitalization

4 other, specify: \_\_\_\_\_

**EVOLUTION** \_\_\_\_\_

1. complete recovery  2. side-effects \* \_\_\_\_\_

3. ongoing treatment

4. died\*

date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_

cause \_\_\_\_\_

in connection to the reaction?  no  yes \_\_\_\_\_

5. other, specify \_\_\_\_\_

**COMMENTS** \_\_\_\_\_

\*See above comments

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_

**3. ADVERSE EVENTS - ONLY ONE PER SHEET**

**SYMPTOM** \_\_\_\_\_

Start date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Stop date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_\_

Ongoing  no  yes \_\_\_\_\_

**SEVERITY** \_\_\_\_\_

1 mild  2 moderate  3 severe\*

**RELATED TO MIFEPRISTONE TREATMENT** \_\_\_\_\_

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**RELATED TO MISOPROSTOL TREATMENT** \_\_\_\_\_

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**ACTION(s) required?**  no  yes \_\_\_\_\_

If YES, specify: \_\_\_\_\_

1 curative treatment (complete page 21 "Associated treatment")

2 hospitalization, or extended hospitalization

4 other, specify: \_\_\_\_\_

**EVOLUTION** \_\_\_\_\_

1. complete ~~recovery~~  2. side-effects \* \_\_\_\_\_

3. ongoing treatment

4. died\*

date (dd/mm/yy) \_\_\_\_\_

cause \_\_\_\_\_

in connection to the reaction?  no  yes \_\_\_\_\_

5. other, specify \_\_\_\_\_

**COMMENTS** \_\_\_\_\_

\*See above comments

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_

**4. ADVERSE EVENTS - ONLY ONE PER SHEET**

**SYMPTOM** \_\_\_\_\_

Start date (dd/mm/yy) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_:\_\_\_\_

Stop date (dd/mm/yy) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 time (hh:mm) \_\_\_\_:\_\_\_\_

Ongoing  no  yes

**SEVERITY**

1 mild  2 moderate  3 severe\*

**RELATED TO MIFEPRISTONE TREATMENT**

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**RELATED TO MISOPROSTOL TREATMENT**

0-not related, 1-doubtful, 2-possible, 3-probable, 4-very probable

**ACTION(s) required?**  no  yes

If YES, specify:

- 1 curative treatment (complete page 21 "Associated treatment")
- 2 hospitalization, or extended hospitalization
- 4 other, specify: \_\_\_\_\_

**EVOLUTION**

- 1. complete ~~recovery~~  2. side-effects \* \_\_\_\_\_
- 3. ongoing treatment
- 4. died\*  
 date (dd/mm/yy) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 cause \_\_\_\_\_  
 in connection to the reaction?  no  yes

5. other, specify \_\_\_\_\_

**COMMENTS** \_\_\_\_\_

\*See above comments



Center Number: 0001

Patient Number: 0003

**ASSOCIATED TREATMENTS**

ASSOCIATED TREATMENTS <sub>1</sub> NO <sub>2</sub> YES  IF YES, SPECIFY

	NAME	DOSE FT DAILY DOSE	VIOEFT ROUTE	DATE STARTED (dd/mm/yy)	ONGOING (if yes, mark X)	DATE STOPPED (dd/mm/yy)	REASON FOR TREATMENT
1	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	____	_____			_____	
2	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	____	_____			_____	
3	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	____	_____			_____	
4	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	____	_____			_____	
5	_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	____/____/____	_____
	_____	____	_____			_____	

ROUSSEL HEALTH, RESEARCH AND DEVELOPMENT  
PRODUCT: RU38486  
PROTOCOL # FF/92/486/24

Center # \_\_\_\_\_ Patient # \_\_\_\_\_ Visit # \_\_\_\_\_

**CONCLUSION**

**Additional remarks:**  1. no  2. yes

If YES specify:


Date \_\_\_\_\_ Name and signature of investigator \_\_\_\_\_ Stamp (mandatory)  
|\_\_\_\_\_|  
dd/mm/yy

1 page  
of

exh. ?

13 PAGE(S) REDACTED

parcours de soins

Dr Aubrey, Paris  
6-11-87

# 336 COMPTE RENDU D'HOSPITALISATION

concernant M. # 275  
 fait le : 1.12.87  
 par le Dr : RAGNIN Inès  
 Service : GYNÉCOLOGIE  
 Hospitalisation du 11/12/87 au 15/12/87  
 SIGNATURE :

## DESTINATAIRES :

Patiente ayant eu une IVG par S.U à Dreux le 11/12/87. Revenant  
 revenue aux urgences 48 heures plus tard pour saignement, repartie  
 chez elle avec du Méthergin.  
 Revient 48 heures plus tard pour saignement et douleurs pelviennes.  
 L'examen retrouve un col ouvert largement à 3 cm de saillies.  
 Décision de curetage. Curetage à la curette sans contact de  
 bris osseux. Bonne hémostase. Méthergin.

5 pages



can't we say  
raw data?

Some is clearly b6

Raw DATA

exhibits 2, 3, 4, 5

5 PAGE(S) REDACTED

Directeur

Membre des Sociétés d'Andrologie, de Microbiologie, de Mycologie Médicale et de Pathologie Infectieuse  
Membre de l'American Venereal Disease Association, de l'American Society of Andrology,  
de l'American Society for Microbiology et de la British Society for the Study of Infection  
Membre de la New York Academy of Sciences

Directeurs  
Adjoints

I. BACHOUX D. BARBIER C. BOURCIER A. M. BURGUIERE E. CHAMORAND

27381289

EXAMEN DU 30.09.89

RESULTATS PARTIELS

Pour Mme le Docteur

DESCOMBEY Danielle

75015 PARIS

Age du sujet : 29 ans

Date des dernières règles : 23/07/89 ?

DOSAGE DES BETA HCG PLASMATIQUES

Taux :

41870 U.I/l

Ex  
Dr Aubeny, Paris  
6-2/28.96



Madame #3 Study 24  
N° Hosp. : 2000211968

ORTHOGENIE Consultation

Page : 1

Dossier numero : 181192.0208  
Prélèvement du : 18/12/92 18h24mn

Edition du 21/12/92 à 18h50mn

HEMOGRAMME (poste 3239)

PARAMETRES GLOBULAIRES

HEMATIES .....	3,92 G/l	
Hemoglobine .....	12,4 g/100ml	(N: 12.0 à 16.0 )
hématocrite .....	35,1 %	(N: 37.0 à 45.0 )
V.G.M. ....	89,4 fl	(N: 80.0 à 100.0 )
P.C.M.H. ....	31,7 pg	(N: > à 27.0 )
<u>LEUCOCYTES</u> .....	7,6 G/l	(N: 4.5 à 10.0 )

Ex 3  
Dr Aubeny, Paris  
6-11-28-96

\*\*\*\*\*

Madame #3 : Study &  
Ne(e) le :  
No Hosp. : 2000011968

ORTHOPTYIE Consultation

Page : 1

Dossier numero : 181292.0203  
Prélèvement du : 13/12/92 16h24mn

Edition du 13/12/92 a 16h34mn

HEMOGRAMME (poste 3289)

NUMERATION GLOBULAIRE

HEMATIES .....	3,92	g/l	
Hémoglobine .....	12,4	g/100ml	(N: 12.0 à 16.0 )
hématocrite.....	35,1	%	(N: 37.0 à 45.0 )
V.G.M. ....	89,4	fl	(N: 92.0 à 100.0 )
T.C.M.H. ....	31,7	pg	(N: > à 27.0 )
<u>LEUCOCYTES</u> .....	7,6	G/l	(N: 4.0 à 12.0 )

Ex 4  
Dr Aubeney, Paris  
6/24/28.96

HOPITAL BROUSSAIS

174 rue Didot

75014 Paris Cedex 14

Téléphone direct : 33 (1) 43.95.95.95.

Télécopie : 33 (1) 45.41.17.78.

BROUSSAIS

Ex 5

Dr Dubois, Paris

6-21-28-96

CENTRE D'ORTHOPEDIE

4/ ANTECEDENTS :

Médicaux chirurgicaux :

- RA  
- fume 10 cigarettes  
par jour

à jeun

Asthme :

na pas fume  
aujourd'hui  
a fume hier

H.I.V. :

Risques psychologiques :

ne a mon avis

Saignement beaucoup  
plus abondant que  
les règles

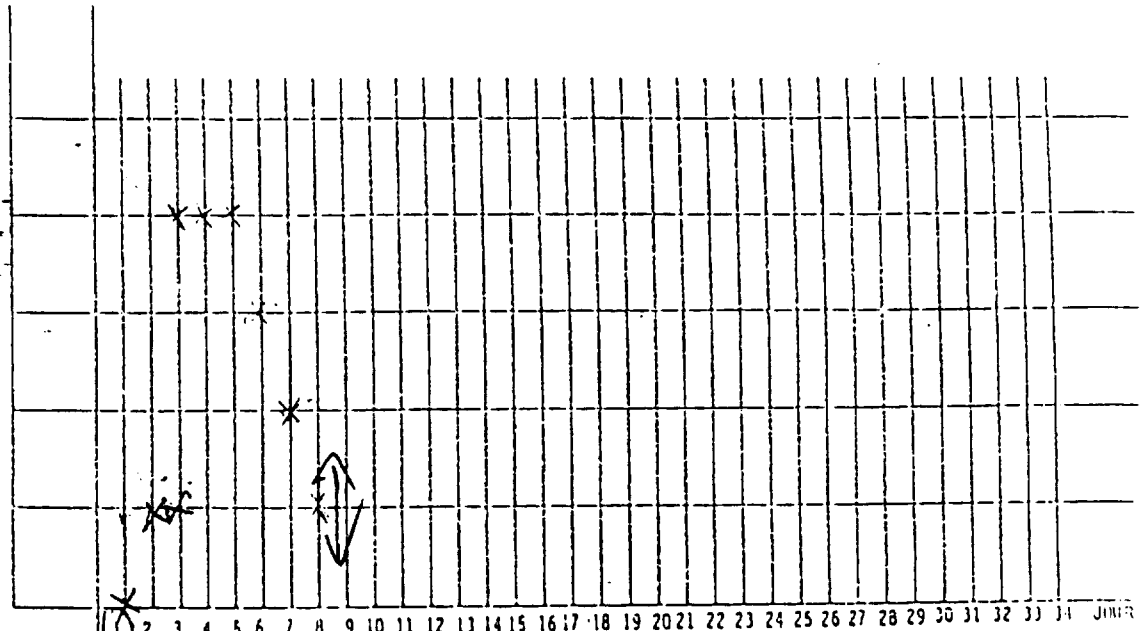
Saignement plus  
abondant que les règles

Saignement égal aux  
règles habituelles

Saignement inférieur  
aux règles habituelles

Saignement minime

Absence de saignement



14

- STEDIRIL pilule à débiter le : dimanche 7/07/91
- Les saignements peuvent être abondants quelques jours durant lesquels il est utile de prendre du METHERGIN.
- Des saignements minimes peuvent persister même sous pilule.
- Eviter :
  - . Tampons
  - . Bains
  - . rapports sexuelsdurant 8 jours
- Si signes anormaux :
  - . Hôpital BROUSSAIS du lundi au vendredi : 45.41.13.99 ou 43.95.90.60
  - . Hôpital HOTEL DIEU (maternité) la nuit et le week-end : 42.34.82.34
- Rendez-vous post impératif le : mercredi 7/07/91 9h30.

Prendre - échographie le jeudi 11 -  
9h -

11 pages

patient file

bb

an 10, 11, 13

Centre N° **0001**

Patiente N° **0831**

Date de la visite **02/03/13**

*EX 10*  
*Dr Aubrey, Paris*  
*6.2/28.96*

**CRITERES D'INCLUSION**  
 (cocher la case choisie)

**LA PATIENTE NE PEUT ETRE INCLUSE DANS L'ETUDE QUE SI LA REPONSE A TOUTES CES QUESTIONS EST "OUI"**

	NON	OUI
• Demandant une interruption de grossesse	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Ayant satisfait aux demandes légales obligatoires en matière d'interruption volontaire de grossesse en France	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Agée d'au moins 18 ans (ou autorisation parentale)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Avec une grossesse intra-utérine évolutive et d'âge précisé et inférieur ou égal à 63 JA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Acceptant une interruption instrumentale de grossesse en cas d'échec du traitement	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Acceptant de se soumettre aux contraintes de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Informée du déroulement habituel d'une fausse couche spontanée	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Informée du déroulement de l'étude et ayant donné son consentement écrit à participer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

1ère ADMINISTRATION - JOUR 1  
 2ème PERIODE DE SURVEILLANCE  
 JOUR 3 et SURVEILLANCE  
 3ème ADMINISTRATION

N° du protocole : FF/92/486/24  
Je soussignée : \_\_\_\_\_  
Demeurant à : \_\_\_\_\_

Dr Hubert, Paris  
62428-96

certifie avoir reçu le texte ci-joint intitulé "Information destinée à la patiente" et accepte de me prêter en toute connaissance de cause et en toute liberté à la recherche médicale menée par le Docteur INJENY

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude, y compris, compte-tenu des nécessités de la recherche, mes origines ethniques, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, par Roussel Uclaf. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi "informatique et libertés" (article 40), s'exerce à tout moment auprès du Dr INJENY

Je pourrai exercer mon droit de rectification auprès du Dr AUSSENY par l'intermédiaire du médecin de mon choix. Les données comportant mon identité resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que

- des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'organisateur le Docteur Louise SILVESTRE
- et éventuellement un représentant des Autorités de Santé.

Mon identité ne sera pas révélée dans les rapports ou publications auxquels cette étude peut donner lieu.

Je connais la possibilité de refuser de participer à cette recherche ou de retirer mon consentement à tout moment, sans aucune responsabilité de ma part.

Numéro du traitement attribué 0831

Date 05 03 93

et signature de l'investigateur

Fait à PARIS

Le 03/03/93

Signature du sujet précédée de la mention "Lu et approuvé"

- l'original est à remettre au patient ;
- le double est à garder dans une enveloppe globale confidentielle scellée par l'investigateur qui la remettra à Roussel Santé R & D à la fin de l'étude.
- le triple est à garder au minimum 15 ans par l'investigateur.

Centre N° \_\_\_\_\_

Patient N° \_\_\_\_\_

Visite N° 6 3

793

VISITE DE CONTROLE JOUR 10 - JOUR 18 (suite)

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Traitement médicamenteux depuis J3  non  oui

\* Si OUI, remplir la page 21 "Traitements associés"

TOLERANCE

Saignements aigus  non  oui

Date de début des saignements (j/mn/aa) \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Duration totale des saignements (jours) \_\_\_\_\_

\* Les saignements ont-ils nécessité :

• Une mesure de la concentration d'hémoglobine plus tôt que celle prévue à la visite de contrôle  non  oui

• Si OUI, date du prélèvement \_\_\_\_\_  
Valeur (g/l) \_\_\_\_\_

• Une transfusion  non  oui

• Si OUI, nombre de culots globulaires \_\_\_\_\_

• Un traitement médicamenteux  non  oui

• Si OUI, remplir la page 31 "Traitements associés"

• Un geste chirurgical à visée hémostatique  non  oui

EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables apparus depuis la sortie du Centre à J3 :  non  oui

\* Si OUI, se reporter à la page 17 "Evénement indésirable"



Centre N° \_\_\_\_\_

Année N° \_\_\_\_\_

793

AVANCEMENT INDIVIDUELLE  
D'UN PROJET DE RECHERCHE SUR UN SEUL ET UNI THÈME PAR QUESTIONNAIRE

PROJET :

HAUTS

Date de début

(j/m/aa)

heure (hh:mm)

Date de fin

(j/m/aa)

heure (hh:mm)

En cours

non  oui

INDICATION :

légère  modérée  sévère \*

EFFICACIE AU COURS DU TRAITEMENT PAR LA MIFEPRESTONE

efficace  douteuse  possible  probable  très probable

EFFICACIE APRÈS LE TRAITEMENT PAR LE MISOPROSTOL

efficace  douteuse  possible  probable  très probable

MORTELITÉ PRÉCISE :

non  oui

Si Oui, préciser :

- traitement curatif (remplir la page 21 "Traitements associés")
- hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation \*
- autre, préciser :

Autres :

guérison complète  séquelles \*

en cours de traitement

décès

date (j/m/aa)

cause

préciser la cause de la mort ?  non  oui

autre, préciser :

Centre N°

Patients N°

793 -

EVENEMENT INDICESTRABLE  
NE DETERMINER QU'UN SEUL EVENEMENT PAR FORMULAIRE

SYMPTOMES

TEMPERATURE a 38

MARS

Date de début (j/mm/aa) 25/02/93

heure (hh:mm) ND

Date de fin (j/mm/aa) 02/03/93

heure (hh:mm)

En cours  non  oui

INTENSITE

légère  modérée  sévère \*

RELATION AVEC LE TRAITEMENT PAR LA MIFEPRISTONE

exclue  douteuse  possible  probable  très probable

RELATION AVEC LE TRAITEMENT PAR LE MISOPROSTOL

exclue  douteuse  possible  probable  très probable

MORCELS ET TISSUS

non  oui

si OUI, préciser :

traitement curatif (remplir la page 21 "Traitements associés")

hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation \*

autre, préciser : RECHERCHER UN NAL

EXAMENS

guérison complète  séquelles \*

en cours de traitement

échec

date (j/mm/aa)

cause

par rapport à la réaction ?  non  oui

autre, préciser :

commentaires :

\* voir page 21

793

Madame SI      Laure

Rétention après RU + CYTOTEC

Kanax 50 + 10 cc de Xylocaïne

Dilatation 16

Aspiration 6

Détris minimes      Labo Vibramycyne

DR E. AUBRY



BROUSSAIS

Madame le Docteur DETOEUF  
51 rue de Bagnaux  
92120 MONTROUGE

Paris, le 24 mars 1993

Chère Amie,

Madame <sup>793</sup> a été un échec du  
RU + CYTOTEK. Sa grossesse continuant à évoluer  
malgré le traitement, une aspiration a été  
pratiquée le 02 mars 1993.

Depuis, tout est rentré dans l'ordre.

Amicalement.

Dr E. AUBENY

HÔPITAL BROUSSAIS  
Docteur AUBENY  
Centre d'Orthogénie  
96, rue Didot  
75674 PARIS CEDEX 14  
Tél. : 43 95 95 95 - Poste 3062

BROUSSAIS

BROUSSAIS

100  
100  
100  
100

LAB ORTHOGENE

VENTES DE CONTINER

date Rév 24/11/71

Nombre de jours après l'intervention: 15 jours

Prise de poids: 4 ou 5 kg 18.02.72

Durée des saignements depuis l'intervention, abondance (grande, moyenne, minime):

Couleurs: intermittentes

Evacuation spontanée de débris ou de cailloux:

Autres complications: Saignement de la plaie

Examen gynécologique:

Vulve - Vagin: la plaie est...  
Cervix: ...

Etat de l'utérus: ...

ANOTER: ...

REMARQUES ...





125 1007

Alain BOURGEOIS  
Pharmacien biologiste  
DIRECTEUR

Eric LAINÉ  
Pharmacien biologiste  
DIRECTEUR ADJOINT

Sophie CASSET  
Pharmacien biologiste  
DIRECTEUR ADJOINT

Anne BEVOUT  
Pharmacien biologiste  
DIRECTEUR ADJOINT

page :

EX 13  
Dr Aubrey, Paris  
6-27-89

7501A PARIS

DR TILLIARD JEAN PATRICK

Ref. 29442/P0087/C1085/1

Date de prélèvement 27 06 91

EXAMEN HORMONOLOGIQUE

DOSAGE DE BETA HCG PLASMATIQUE : 12.600 U.I./l

-concentration usuelle en dehors de la grossesse : < 10 U.I./L  
-De 10 a 25 U.I./l : un nouveau dosage espace de 48 heures est souhaitable en cas de doute clinique.

-Au cours de la grossesse:	0-2 Semaines	0-500	UI/L
	2-3 Semaines	100-1000	UI/L
	3-4 Semaines	500-6000	UI/L
	1-3 Mois	5000-200000	UI/L
	2ieme Trimestre	5000-50000	UI/L





## Roussel Protocol FF/92/486/24

## Adverse Events

Except for Nausea, Vomiting, Diarrhea and Painful Uterine Contractions  
Between Mifepristone and Misoprostol Administration, Within 3 Hours After First Misoprostol Administration  
or Within 2 Hours After Second Misoprostol Administration

Center: Dr. Aubeny

Pt #	Symptom	Start Date	Start Time	Stop Date	Stop Time	Severity	Related To MIF [1]	Related To MIS [1]	Action Required	Specify	Outcome
2**	Pruritus	12/05/92	21:00	Ongoing		Mild	1	0	No		Significant improvement
3**	Dizziness	12/05/92	12:00	12/05/92	14:00	Mild	1	0	No		Complete recovery
	Diarrhea	12/07/92	9:00			Severe	0	4	Yes	Medical treatment	Complete recovery
8**	Anemia					Moderate	1	3	Yes	Hospitalization	Treatment in progress
18	Pelvic spasm	12/15/92		12/17/92		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
21**	Pelvic pain	12/16/92	19:00	12/20/92		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
24**	Fainting	12/17/92	9:00	12/17/92	9:05	Moderate	3	4	Yes	Glucose	Complete recovery
	Pelvic pain	12/17/92				Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
25	Vomiting	12/21/92		01/01/93		Moderate	3	3	No		Complete recovery
	Headache	12/21/92		01/01/93		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
	Pelvic pain	12/21/92		01/01/93		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
35	Dizziness	12/21/92		12/21/92		Mild	1	3	No		Complete recovery
37**	Metrorrhagia	12/22/92	11:30	12/22/92	13:00	Moderate	3	4	Yes	Manual extraction	Complete recovery
	Anemia			Ongoing		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
39	Pelvic spasm	12/24/92		12/24/92		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery

\* Misoprostol not administered.

\*\* Second dose of Misoprostol not administered.

(1) 0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable.

(Continued)

Dr. Du Buisson  
6-29/28 92  
Paris

## Roussel Protocol FF/92/486/24

Adverse Events  
 Except for Nausea, Vomiting, Diarrhea and Painful Uterine Contractions  
 Between Mifepristone and Misoprostol Administration, Within 3 Hours After First Misoprostol Administration  
 or Within 2 Hours After Second Misoprostol Administration

Center: Dr. Aubeny

Pt #	Symptom	Start Date	Start Time	Stop Date	Stop Time	Severity	Related To MIF [1]	Related To MIS [1]	Action Required	Specify	Outcome
40**	Vulvovaginal problems					Moderate	0	0	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
45**	Abdominal pain	01/04/93		01/07/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
50**	Eruption	01/06/93	0:00	01/11/93		Moderate	3	0	Yes	Medical treatment	Complete recovery
51	Pelvic spasm	01/08/93		01/10/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
53**	Abdominal pain	01/08/93		01/08/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
54**	Pelvic spasm	01/08/93		01/08/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
55**	Pruritus	01/08/93	8:55	01/08/93	9:15	Moderate	2	2	Yes	Physical examination	Complete recovery
57**	Pelvic pain Anemia	01/12/93	9:00	01/26/93 Ongoing		Moderate Moderate	2 3	3 3	Yes Yes	Medical treatment Medical treatment	Complete recovery Treatment in progress
58**	Pelvic spasm	01/13/93		01/26/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
59	Abdominal pain	01/11/93		01/12/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
60**	Asthenia	01/12/93		Ongoing		Moderate	2	2	Yes	Medical treatment	Treatment in progress

(Continued)

\* Misoprostol not administered.

\*\* Second dose of Misoprostol not administered.

[1] 0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable.

## Roussel Protocol FF/92/486/24

Adverse Events  
 Except for Nausea, Vomiting, Diarrhea and Painful Uterine Contractions  
 Between Mifepristone and Misoprostol Administration, Within 3 Hours After First Misoprostol Administration  
 or Within 2 Hours After Second Misoprostol Administration

Center: Dr. Aubeny

Pt #	Symptom	Start Date	Start Time	Stop Date	Stop Time	Severity	Related To MIF [1]	Related To MIS [1]	Action Required	Specify	Outcome
422**	Leucorrhea	01/26/93				Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
423	Palpitations	01/13/93	9:00	01/13/93	10:00	Moderate	1	2	No		Complete recovery
	Pelvic spasm	01/13/93				Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
427**	Pelvic spasm	01/14/93	15:00	01/14/93	17:00	Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
428	Pelvic spasm	01/14/93		01/15/93		Mild	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
429**	Anemia	01/29/93		Ongoing		Moderate	2	2	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
	Uterine pain			Ongoing		Moderate	3	3	Yes	Ultrasound	Treatment in progress
430	Abdominal pain	01/15/93		01/17/93		Mild	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
434	Pelvic pain	01/20/93	16:00	01/31/93	16:00	Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
437**	Pelvic pain	01/18/93	16:00	01/20/93		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
438**	Pelvic spasm	01/20/93	12:00	01/28/93	15:00	Moderate	2	4	Yes	Medical treatment	Complete recovery
	Uterine pain	02/03/93	14:00	Ongoing		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
	Vaginal candidiasis or moniliasis	02/03/93		Ongoing		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Treatment in progress

(Continued)

\* Misoprostol not administered.

\*\* Second dose of Misoprostol not administered.

[1] 0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable.

## Roussel Protocol FF/92/486/24

Adverse Events  
 Except for Nausea, Vomiting, Diarrhea and Painful Uterine Contractions  
 Between Mifepristone and Misoprostol Administration, Within 3 Hours After First Misoprostol Administration  
 or Within 2 Hours After Second Misoprostol Administration

Center: Dr. Aubeny

Pt #	Symptom	Start Date	Start Time	Stop Date	Stop Time	Severity	Related	Related	Action Required	Specify	Outcome
							To MIF [1]	To MIS [1]			
440**	Abdominal pain	01/20/93		02/02/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
443	Pelvic spasm	01/20/93		01/29/93		Moderate	2	2	Yes	Medical treatment	Complete recovery
444**	Pelvic pain	01/23/93	9:00	01/23/93	10:00	Moderate	2	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
445**	Metrorrhagia Anemia	01/21/93	14:00	01/29/93 Ongoing	20:00	Moderate Moderate	3 3	3 3	Yes Yes	Medical treatment Medical treatment	Complete recovery Treatment in progress
452	Headache					Mild	0	0	Yes	Change in prescription	Complete recovery
453**	Pelvic pain	01/24/93	8:00	01/24/93	14:00	Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
455	Pelvic pain	01/23/93		01/23/93		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
456**	Abdominal pain	01/26/93		01/29/93		Mild	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
457	Pelvic pain	01/25/93	15:00	01/28/93	18:00	Moderate	2	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
460**	Anemia	02/09/93		Ongoing		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
	Leucorrhea	02/10/93		01/26/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
	Pelvic pain	01/26/93		01/26/93		Mild	2	2	Yes	Medical treatment	Complete recovery
467**	Asthenia	01/27/93	7:30	Ongoing		Moderate	2	0	Yes	Other	Treatment in progress
	Metrorrhagia	01/28/93	11:30		13:30	Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery

(Continued)

\* Misoprostol not administered.

\*\* Second dose of Misoprostol not administered.

[1] 0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable.

## Roussel Protocol FF/92/486/24

## Adverse Events

Except for Nausea, Vomiting, Diarrhea and Painful Uterine Contractions  
Between Mifepristone and Misoprostol Administration, Within 3 Hours After First Misoprostol Administration  
or Within 2 Hours After Second Misoprostol Administration

Center: Dr. Aubeny

Pt #	Symptom	Start Date	Start Time	Stop Date	Stop Time	Severity	Related To MIF [1]	Related To MIS [1]	Action Required	Specify	Outcome
471	Dorsal pain	02/02/93	10:00	02/02/93	13:30	Moderate	4	4	Yes	Medical treatment	Complete recovery
	Anxiety	02/02/93	12:45		17:00	Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
472	Fainting	02/01/93	10:15	02/01/93	10:20	Moderate	3	3	No		Complete recovery
	Metrorrhagia	02/03/93				Moderate	3	3	Yes	Ultrasound	Complete recovery
474**	Pelvic spasm	02/03/93		02/12/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
475	Pelvic pain	02/03/93	18:00	02/05/93		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
477**	Metrorrhagia	02/23/93	8:00	02/26/93	12:00	Moderate	3	3	Yes	Ultrasound	Complete recovery
	Anemia			Ongoing		Moderate	2	2	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
785*	Pelvic spasm	02/11/93	21:00	02/12/93	8:30	Moderate	3	0	No		Complete recovery
	Vomiting	02/10/93	10:00		10:05	Moderate	3	0	Yes	Medication	Complete recovery
786	Abdominal pain	02/12/93		02/15/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
787**	Pelvic pain	02/15/93	14:00	02/17/93	14:00	Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
789*	Anemia	03/09/93	12:00	Ongoing		Moderate	3	0	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
791	Headache	02/14/93	12:00	02/15/93	14:00	Moderate	2	0	Yes	Medical treatment	Complete recovery

(Continued)

\* Misoprostol not administered.

\*\* Second dose of Misoprostol not administered.

[1] 0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable.

## Roussel Protocol FF/92/486/24

Adverse Events  
 Except for Nausea, Vomiting, Diarrhea and Painful Uterine Contractions  
 Between Mifepristone and Misoprostol Administration, Within 3 Hours After First Misoprostol Administration  
 or Within 2 Hours After Second Misoprostol Administration

Center: Dr. Aubeny

Pt #	Symptom	Start Date	Start Time	Stop Date	Stop Time	Severity	Related To MIF [1]	Related To MIS [1]	Action Required	Specify	Outcome
793	Fever	02/25/93		03/02/93		Moderate	4	4	Yes	Smear	Complete recovery
797	Anemia	03/05/93		Ongoing		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
798	Uterine pain	03/26/93		Ongoing		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
802**	Pelvic pain	02/19/93	8:00	02/21/93		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
806**	Vulvovaginal problems			Ongoing		Moderate	2	2	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
808	Pelvic pain	02/24/93	8:00	02/24/93	18:00	Moderate	2	2	Yes	Medical treatment	Complete recovery
811**	Pelvic spasm	02/22/93	15:00	02/24/93	13:00	Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
818	Abdominal pain	03/01/93		03/05/93		Mild	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
820**	Leucorrhea			Ongoing		Mild	0	0	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
824	Vaginitis			Ongoing		Moderate	0	0	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
825	Diarrhea	03/02/93	14:00	03/05/93	10:00	Moderate	1	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
826	Anemia	03/15/93		Ongoing		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Treatment in progress

(Continued)

\* Misoprostol not administered.

\*\* Second dose of Misoprostol not administered.

[1] 0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable.

## Roussel Protocol FF/92/486/24

Adverse Events  
 Except for Nausea, Vomiting, Diarrhea and Painful Uterine Contractions  
 Between Mifepristone and Misoprostol Administration, Within 3 Hours After First Misoprostol Administration  
 or Within 2 Hours After Second Misoprostol Administration

Center: Dr. Aubeny

Pt #	Symptom	Start Date	Start Time	Stop Date	Stop Time	Severity	Related To MIF [1]	Related To MIS [1]	Action Required	Specify	Outcome
827	Metrorrhagia Anemia	03/15/93	23:00	03/16/93	21:00	Moderate	3	3	Yes	Manual extraction	Complete recovery
		03/29/93	15:30	Ongoing		Moderate	3	4	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
829**	Manually extraction of blood clots & placental villi Pelvic spasm	03/22/93	14:30	Ongoing		Moderate	4	4	Yes	Manual extraction	Treatment in progress
831**	Vulvovaginal problems	03/05/93	11:30			Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
		03/20/93		Ongoing		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
832*	Endometritis Fever	03/24/93		04/02/93		Moderate	3	0	Yes	Ultrasound	Complete recovery
		03/24/93				Moderate	3	0	Yes	Treatment + hospitalization	Complete recovery
834**	Uterine pain	04/01/93		Ongoing		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
837**	Tachycardia	03/12/93	9:15	03/12/93	3:30	Moderate	2	3	No		Complete recovery
838	Pelvic spasm Pelvic spasm	03/14/93		03/17/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
		03/11/93				Moderate	3	0	No		Complete recovery
1062**	Anemia			Ongoing		Moderate	2	2	Yes	Medical treatment	Treatment in progress

(Continued)

\* Misoprostol not administered.

\*\* Second dose of Misoprostol not administered.

[1] 0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable.

## Roussel Protocol FF/92/486/24

Adverse Events  
 Except for Nausea, Vomiting, Diarrhea and Painful Uterine Contractions  
 Between Mifepristone and Misoprostol Administration, Within 3 Hours After First Misoprostol Administration  
 or Within 2 Hours After Second Misoprostol Administration

Center: Dr. Aubeny

Pt #	Symptom	Start Date	Start Time	Stop Date	Stop Time	Severity	Related To MIF [1]	Related To MIS [1]	Action Required	Specify	Outcome
1063	Pelvic spasm	03/23/93		03/24/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
1068	Vaginal candidiasis or moniliasis	03/30/93	16:00	Ongoing		Moderate	0	0	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
	Tooth ache	03/17/93				Moderate	0	0	Yes	Medical treatment	Complete recovery
1073**	Tachycardia	03/30/93	19:00	03/31/93	5:30	Moderate	0	0	No		Complete recovery
1075**	Urinary tract pathology	04/16/93		04/18/93		Moderate	0	0	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
1076**	Fainting	04/05/93		04/05/93		Moderate	4	4	Yes	Curettage	Complete recovery
	Metrorrhagia	04/05/93	12:00			Severe	3	3	Yes	Curettage	Complete recovery
1077**	Asthenia	04/05/93	17:00	04/06/93	14:00	Moderate	2	0	No		Complete recovery
	Fainting	04/07/93	8:40		8:50	Moderate	2	2	Yes	Glucose	Complete recovery
1078	Pelvic spasm	04/08/93		04/10/93		Moderate	1	2	Yes	Medical treatment	Complete recovery
1080**	Headache	04/07/93	18:30	04/08/93	22:30	Moderate	2	0	No		Complete recovery
	Dizziness	04/10/93	21:30	04/11/93	17:00	Moderate	3	3	No		Complete recovery
	Pelvic pain	04/11/93		04/11/93		Moderate	2	2	No		Complete recovery

(Continued)

\* Misoprostol not administered.

\*\* Second dose of Misoprostol not administered.

[1] 0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable.



Roussel Protocol FF/92/486/24

Adverse Events  
 Except for Nausea, Vomiting, Diarrhea and Painful Uterine Contractions  
 Between Mifepristone and Misoprostol Administration, Within 3 Hours After First Misoprostol Administration  
 or Within 2 Hours After Second Misoprostol Administration

Center: Dr. Aubeny

Pt #	Symptom	Start Date	Start Time	Stop Date	Stop Time	Severity	Related To MIF [1]	Related To MIS [1]	Action Required	Specify	Outcome
1081	Leucorrhea	04/13/93		Ongoing		Moderate	1	1	Yes	Smear	Laboratory report
	Pelvic pain	04/13/93		Ongoing		Moderate	2	2	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
1088**	Pelvic spasm	04/17/93		04/19/93		Moderate	0	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
1089	Metrorrhagia	04/19/93	13:45	04/19/93	16:00	Moderate	1	2	Yes	Medical treatment	Complete recovery
1090	Pelvic pain	04/16/93		04/19/93		Moderate	1	1	Yes	Medical treatment	Complete recovery
1094	Weight gain	05/04/93				Moderate	1	1	No		Complete recovery
	Uterine pain	05/17/93		05/07/93		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Treatment in progress
	Pelvic pain	05/04/93		05/07/93		Moderate	3	3	Yes	Medical treatment	Complete recovery
1095	Pelvic pain	05/07/93	16:00	05/07/93	19:00	Severe	4	4	Yes	Medical treatment	Complete recovery
	Fainting	05/05/93	12:30	05/08/93	12:35	Moderate	3	3	No		Complete recovery
	Metrorrhagia	05/07/93	19:00	05/08/93		Severe	3	3	Yes	Curettage	Complete recovery
1096	Manually extraction of blood clots & placental villi	05/10/93		05/18/93		Moderate	2	2	Yes	Manual extraction	Complete recovery
1100	Diarrhea	07/01/93		07/06/93		Moderate	1	1	No		Complete recovery
	Gastritis	07/01/93		07/06/93		Moderate	1	1	No		Complete recovery
	Migraine	07/01/93		07/06/93		Moderate	1	1	No		Complete recovery
	Nausea	07/01/93		07/06/93		Moderate	1	1	No		Complete recovery

(Continued)

\* Misoprostol not administered.

\*\* Second dose of Misoprostol not administered.

[1] 0=not related, 1=doubtful, 2=possible, 3=probable, 4=very probable.

f:\pc\rench\mif24\saspgms\sae\sae.sas 02MAY96:09:06

Paris, le 6 septembre 1991

EX 10  
Dr Aubeny, Paris  
6-24/28 90

Madame

45 jours d'am

RU 600 mg le 04/09/91

CYTOTEC 400 mg le 06/09/91 à 8 H 15

8 H 30 = début des contractions utérines douloureuses

8 H 45 = malaise, chute + 2 convulsions = pouls 88, TA 11.5

Sédation spontanée et sédation de la douleur

Evacuation vers 10 H 1/4

Encore quelques contractions à 11 H 30

Nausées et vomissements

Primpéran sirop

LABORATOIRES ROUSSEL  
PRODOTEUR ROUSSEL

ETUDE: FFR/91/486/14

CEP  
0207

Centre

Sujet

10

SYMPTOMES INTERCURRENTS

(sauf contractions utérines, nausées, vomissements, diarrhée pendant les 4 heures suivant le Misoprostol)  
Une page pour chaque événement clinique ou biologique.

1, 14

NATURE DU SYMPTOME

convulsions

1000IT 15

DATE de DEBUT

06/09/91 23  
jj mm aa

Heure

08:45 29  
hh mn

DATE de FIN

06/09/91 33  
jj mm aa

Heure

08:48 39  
hh mn

INTENSITE : 1=légère 2=modérée 3=sévère

2 43

RELATION AVEC LE TRAITEMENT PAR LA MIFEPRISTONE :

0=exclue 1=douteuse 2=possible 3=vraisemblable 4=très probable

4 44

RELATION AVEC LE TRAITEMENT PAR LE MISOPROSTOL :

0=exclue 1=douteuse 2=possible 3=vraisemblable 4=très probable

4 45

MESURE PRISE ?

NON  OUI  46

Si OUI, préciser Debut de la crise à l'oral avec focalisation de l'arrière  
gauche, durée de la crise 45 secondes, résolution progressive  
immédiate

EVOLUTION

- guérison complète
- séquelles, préciser
- décès

Date (jj/mm/aa)

06/09/91 47

Paraissent liés à la réaction

NON  OUI  53

COMMENTAIRE

BROUSSAIS

172 11 15  
188 E  
75574 Pa.  
Ligne direct  
Téléscope

Première consultation le : 02/09/91

CENTRE D'ORTHOGENIE

Docteur BIGIO

Chef de Service  
Dr. P. PORTOUT

Bilan sanguin :

Responsable  
Dr. E. AUBENY

Détermination groupe sanguin A<sup>+</sup> par de coute

Contrôle

Bilan A.G.

Autres prélèvements

- Hémo

Fait le : 4/9/91

par : 9L

Consultation d'anesthésie le :

Consultation de psychologie :

Seconde consultation le : 4/9/91

Docteur Jauré

Rub  
Cyt P

Remise de la liste des recommandations

FCS

Date prévue de l'intervention :

Docteur

Entretien social (pré-admission) :

Visite post-IVG le :

Docteur

Linaud BS

8445 - schiz  
AS Contr ++  
Admte en contact  
des tablettes malades  
2 cour. le 2/9/91  
M. Fene - AS 88  
TA 11.5

LABORATOIRES ROUSSEL  
DIRECTION MEDICALE

PROTCOLE FFR/91/486/14

*Dr Aubert*  
*6/27/28.96*  
*Paris*

EFFICACITE ET TOLERANCE DE LA MIFEPRISTONE (RU 486)  
A LA DOSE DE 600 MG EN PRISE UNIQUE  
EN ASSOCIATION AU MISOPROSTOL  
COMME ALTERNATIVE A L'ASPIRATION UTERINE  
POUR L'INTERRUPTION DE GROSSESSES D'AGE INFERIEUR OU EGAL  
A 49 JOURS D'AMENORRHEE

MAI 1991

Laboratoires Roussel  
97 Rue de Vaugirard  
75006 PARIS

Tel. (1) 40 62 41 40

Dr Louise SILVESTRE  
Roussel Uclaf  
102, route de Noisy  
93230 ROMAINVILLE

Tel. (1) 48 91 46 60

Attachées de Recherche  
Clinique :

Dr Véronique TARGOSZ  
Laboratoires Roussel  
97, rue de Vaugirard  
75006 PARIS

Tel. (1) 40 62 44 57

\_\_\_\_\_  
Roussel Uclaf  
102, Route de Noisy  
93230 ROMAINVILLE

Tel. \_\_\_\_\_

Chargée de la Communication  
sur la Mifégyne :

\_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_

Pharmacovigilance :

\_\_\_\_\_  
Laboratoires Roussel  
97 Rue de Vaugirard  
75006 PARIS

Tel. \_\_\_\_\_

Biométrie :

\_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_

Bonnes Pratiques  
Cliniques et Assurance  
de Qualité :

\_\_\_\_\_  
Laboratoires Roussel  
97 Rue de Vaugirard  
75006 PARIS

Tel. \_\_\_\_\_

Investigateur  
Coordinateur :

Dr Elisabeth AUBENY  
Centre d'Orthogénie  
Hôpital Broussais  
96, rue Didot  
75014 PARIS

Tel. (1) 43 95 95 95

## LABORATOIRES ROUSSEL

Protocole Mifépristone-Misoprostol - N° FFR/91/486/14

## LISTE DES INVESTIGATEURS

JBENY Elizabeth	Hôpital BROUSSAIS - Centre d'Orthogénie	96, rue Didot	75014 PARIS ( <i>coordinateur</i> )	43 95 95 95
JOSSIAN	Hôpital Henri DUFFAUT - Sec Gynéco-Obstétrique Tour Mère-Enfant	305, rue Raoul Follereau	84000 AVIGNON	90 80 33 33
LAMPION	Hôpital de la Conception - Centre d'Orthogénie	147, bd Baillé	13006 MARSEILLE Cedex	91 38 37 40
LARLES François	Sec Obstétrique de l'Ouest	Route de Marseille	83190 OLLILOUILLES	94 27 91 50 (le matin) 94 88 04 48 (cabinet)
EQUIDT - Dr RETTEL	Hôpital N.D. de Bon Secours - Sec Gynécologie	1, pl. de Vigneulles B.P. 1065	57038 METZ Cedex	87 55 31 31
ENAUD - Dr FAVREAU	C.H.R.U. Hôpital Central	1, place de l'Hôpital	67091 STRASBOURG	88 16 17 18
OURNIE Philippe	Polyclinique Saint Jean	Avenue de Corbeil	77007 MELUN	64 38 92 00
YDMAN - Dr HASSOUN-BRUNERIE	Hôpital Antoine Beclère - Sec Gynéco-Obstétrique	157, rue de la Porte de Trivaux	92140 CLAMART	45 37 44 44
ANDEAU Marie Chantal	Hôpital BICHAT - Centre d'I.V.G. Clinique Sainte Thérèse	46, rue H. Huchard 9, rue Gustave Doré	75018 PARIS 75017 PARIS	40 25 80 80 (p. 54665) 47 63 79 76
EVADÉ PUTOIS	Clinique des Teinturiers	1, rue des Teinturiers	31000 TOULOUSE	61 77 33 33
ARIA Bernard	C.H. Intercommunal - Sec Gynéco-Obst.	40, allée de la Source	94190 VILLENEUVE ST GEORGES	43 86 20 00
ILLIEZ	C.H. Intercommunal - Sec Gynéco-Obstétrique	36-40, avenue de Verdun	94010 CRETEIL Cedex	48 98 77 26
ASSEY KOLB Hélicane	C.H. - Centre d'Orthogénie	4, rue Baronne Gérard	78104 ST GERMAIN en LAYE	39 73 92 01
JENY	Hôpital BRETONNEAU - Centre d'Orthogénie	2, bd Tonellé	37044 TOURS Cedex	49 47 47 47
IDOUX	C.H.G. - Sec Gynéco-Obstétrique	Rue de Kersaint Gilly B.P. 237	29205 MORLAIX	98 62 61 60
LATEAUX	Hôpital BICETRE - Centre d'orthogénie	78, rue Général Leclerc	94275 KREMLIN BICETRE Cedex	45 21 27 28

JEFFROY (Mme le)	C.H.G. - Centre d'I.V.G.		44606 ST NAZAIRE	40 90 60 60
SCHARIFMAN	Hôpital de la Fraternité	20, ave Julien Lagache B.P. 359	59056 ROUBAIX Cedex	20 99 32 30 20 54 31 33 (cabinet)
SERFATY - Dr DREYFUS	Hôpital Saint Louis - Centre d'Orthogénie	2, pl du Dr A. Fournier	75010 PARIS	42 49 49 49
VAN DEN BOSSCHE - Dr JOURDAN	Hôpital Jean DUCOING - Centre d'Orthogénie	15, rue de Varsovie	31000 TOULOUSE	61 77 34 00
VAN GEEM Claudine	C.H. - Service d'Orthogénie	Avenue Desoudrouin	59300 VALENCIENNES	27 14 34 23 27 29 71 73
VIGE	C.H. - Service de Gynéco-Obstétrique	3, place Silly	92211 SAINT CLOUD	49 11 60 60 49 11 60 17 (secret)
VITANI	HOTEL DIEU Hôpital de la Croix Rousse - Centre d'orthogénie	1, place de l'Hôpital 93, Gde rue de la Croix Rousse	69002 LYON 69317 LYON CEDEX	78 92 20 00 78 29 87 33
WANG	Clinique de Montrouge	24, rue Perrier	92120 MONTRouGE	46 57 12 45 45 86 79 00 (cabinet)



AMENDEMENT AU PROTOCOLE FFR/91/486/14

(par rapport à la version de Mai 1991)

Efficacité et tolérance de la mifépristone (RU 486)  
à la dose de 600 mg en prise unique en association  
au misoprostol comme alternative à l'aspiration utérine  
dans l'interruption de grossesse d'âge inférieur ou égal  
à 49 jours d'aménorrhée

**NOMBRE DE SUJETS**

Page 3, paragraphe 4.1, le nombre prévu de patientes est de 1 000 au lieu de 500.

**SUIVI DE L'ETUDE**

Après la fin de l'étude des 1 000 sujets prévus, les centres investigateurs qui le souhaitent pourront continuer l'étude. Le suivi d'étude se fera selon le *même* protocole, excepté pour les points suivants :

- le nombre de sujets ne sera pas défini, l'étude s'arrêtera dès que l'A.M.M. sera obtenue pour l'association mifépristone-misoprostol.
- suppression des mesures des taux d'hémoglobine à J1 et J8-J15 (paragraphe 6.2.3, page 7 supprimé).
- un cahier d'observation simplifié sera rempli pour chaque patiente.

DATE :

Pour l'investigateur

Pour le promoteur

Dr V. TARGOSZ

V. Targosz

Dr R. PEYRON

R. Peyron



Amendement n° 1  
au protocole FP/92/486/24

Effet tolérance de la Mifépristone (RU486) administrée  
à la dose de 600 mg en prise unique en association au Misoprostol  
à la dose de 400 µg A l'aspiration utérine pour l'interruption de  
grossesses inférieures ou égales à 63 jours d'aménorrhée".

Cet amendement concerne :

- le désistement du centre

Dr MARIA  
Centre Hospitalier Intercommunal  
40 Allée de la Source  
94195 VILLENEUVE ST GEORGES

- et son remplacement par le centre suivant :

Dr PLATEAUX  
Hopital Bicêtre  
Centre d'Orthogénie  
78 Rue du Général Leclerc  
94275 LE KREMLIN BICETRE Cedex

Nous agréons avec les termes de cet amendement.

Pour l'Investigateur

Pour le Promoteur

102 et 111, Route de Noisy - B.P. N° 9 - 93230 Romainville  
Tél. + 33 (1) 48 91 48 91 Tlx. ROUSS A 235 477 F  
SIRET 542 008 081 00052 00045 - CCP 2012 57 8  
Ad. télég. Roussel Uclaf Romainville

Roussel-Uclaf, Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance  
au capital de 534 666 000 F - R.C.S. Paris B 342 008 081  
Siège social : 33, Boulevard des Invalides 75007 Paris

S O M M A I R E

=====

	Pages
1. <u>INTRODUCTION</u>	1
2. <u>BUT DE L'ÉTUDE</u>	2
3. <u>DESCRIPTION DE L'ÉTUDE</u>	2
4. <u>CHOIX DES SUJETS</u>	3
4.1. <u>Nombre</u>	3
4.2. <u>Critères d'inclusion</u>	3
4.3. <u>Critères de non-inclusion</u>	3
5. <u>TRAITEMENTS</u>	4
5.1. <u>Mifépristone</u>	4
5.2. <u>Analogue de prostaglandine</u>	5
5.3. <u>Traitements associés</u>	5
6. <u>CRITERES D'ÉVALUATION</u>	6
6.1. <u>Efficacité</u>	6
6.2. <u>Tolérance</u>	6
7. <u>DEROULEMENT DE L'ESSAI</u>	7
7.1. <u>Bilan initial</u>	7
7.2. <u>J3 : Administration du misoprostol</u>	8
7.3. <u>J12 - J15 : Visite de contrôle</u>	9
8. <u>RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES</u>	9
8.1. <u>Recueil des données</u>	9
8.2. <u>Analyse des données</u>	9
9. <u>AMENDEMENTS AU PROTOCOLE</u>	9
10. <u>EFFETS SECONDAIRES ET EVENEMENTS INDESIRABLES</u>	10
10.1. <u>Evènements indésirables sérieux</u>	10
10.2. <u>Evènements indésirables bénins.</u>	11
11. <u>PATIENTES PERDUES DE VUE ET SORTIES D'ESSAI</u>	11
12. <u>NOTIFICATION AUX AUTORITES</u>	11

13.	<u>ETHIQUE</u>	11
	13.1. <u>Consentement</u>	11
	13.2. <u>Comité d'Ethique</u>	11
14.	<u>CONFIDENTIALITE</u>	11
15.	<u>SUIVI DE L'ETUDE ET CONTROLE DE QUALITE</u>	12
16.	<u>DUREE DE L'ETUDE</u>	12
17.	<u>ASSURANCE</u>	12
18.	<u>PUBLICATION</u>	12
19.	<u>ENGAGEMENT ET RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR</u>	13

	REFERENCES	14
--	------------	----

	CHECK-LIST	15
--	------------	----

**ANNEXES :**

ANNEXE 1 : Formulaire d'information et feuille de recueil du consentement écrit

ANNEXE 2 : Fiche de recueil d'évènement indésirable sérieux.

ANNEXE 3 : Déclaration d'Helsinki

ANNEXE 4 : Assurance

## 1. INTRODUCTION

La Mifépristone (RU 486, Mifégyne<sup>®</sup>) est un composé anti-progestérone synthétisé par ROUSSEL UCLAF. Des études antérieures ont montré qu'il est capable par lui-même d'interrompre environ 80 % des grossesses d'âge inférieur ou égal à 41 jours d'aménorrhée (JA) (1) lorsqu'il est donné à la dose de 600 mg per os en une prise. Au-delà de cette date, l'efficacité du produit seul diminue rapidement (chute d'environ 10 % du taux de succès par semaine d'aménorrhée supplémentaire). Des travaux suédois (2), écossais (3) et français (4-5) ont montré que l'association de la Mifépristone à un analogue synthétique de prostaglandine (Sulprostone ou Géméprost) permet l'interruption complète de la grossesse dans 95 % des cas pour des aménorrhées allant jusqu'à 49 jours. Ces études indiquent aussi que l'association Mifépristone + prostaglandine permet d'abaisser les doses utiles de prostaglandine (0,25 mg pour la Sulprostone, 0,5 ou 1,0 mg pour le Géméprost), d'où une réduction de leurs effets secondaires.

Le délai optimum entre la prise de la Mifépristone et l'administration de la prostaglandine est de 36 à 48 heures. En effet, la dilatation cervicale provoquée par la mifépristone est plus grande à 48 qu'à 24 heures, et la sensibilisation du muscle utérin à l'action contracturante des prostaglandines est maximale 36 à 48 heures après la prise de mifépristone (6,7).

La mifépristone a été enregistrée en France comme alternative médicale à l'aspiration utérine de grossesse de 49 JA au maximum ; elle est prescrite à la dose de 600 mg (3 comprimés de 200 mg) en une prise et est suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration de 1 mg de géméprost \_\_\_\_\_ ou de 0,25 mg de sulprostone \_\_\_\_\_

Lors d'une étude sur environ 16 000 femmes (8), la tolérance de cette méthode d'interruption de grossesse a été bonne. Dans les 4 heures suivant l'administration de la prostaglandine, il est apparu des contractions utérines douloureuses chez environ 80 % des femmes ; ces contractions ont nécessité un traitement chez 20 à 60 % des patientes selon la dose de prostaglandine utilisée (1 mg de géméprost, 0,25 ou 0,5 mg de sulprostone). Durant cette même période, il a été observé des nausées (34 % des femmes), des vomissements (15 % des cas) et de la diarrhée (7.5 % des cas). Des malaises à type de sensations lipothymiques ou d'hypotension ont été également rapportés dans environ 1 % des cas.

8). Les saignements utérins ont nécessité un geste endo-utérin à visée hémostatique dans 0.8 % des cas, et une transfusion dans 0.1 % des cas.

Sur l'ensemble des femmes ayant eu recours à la méthode (environ 60 000) ont été notifiés 3 effets indésirables sévères à type d'infarctus du myocarde, l'évolution a été fatale dans un des cas. Ces infarctus semblent liés à un spasme coronarien et sont tous survenus dans les 4 heures suivant l'injection de sulprostone. Les 3 patientes concernées étaient toutes d'âge supérieur à 30 ans et fumeuses. Ces spasmes coronariens sont très probablement imputables à la sulprostone et ont également été décrits après injection isolée de sulprostone (9).

Au vu de ces accidents, il a été décidé de rechercher si d'autres prostaglandines que celles antérieurement étudiées ne pouvaient pas être associées à la mifépristone.

Le misoprostol est un dérivé synthétique de la série PGE<sub>1</sub> (15-desoxy 16-hydroxy 16 méthyl analogue) administré par voie orale à la dose de 4 comprimés de 0,2 mg par jour pour des lésions ulcéreuses, gastriques ou duodénales (10).

Ce produit est très largement prescrit. A la dose de 4 comprimés à 200 ug par jour, il n'entraîne pas d'hypotension et sa tolérance cardiovasculaire semble bonne. Aucun effet cardiovasculaire grave n'a été publié jusqu'à présent, et les données de pharmacovigilance sont favorables (11).

Cette prostaglandine peut stimuler la contraction des fibres musculaires lisses, en particulier utérines.

Une étude préliminaire chez 100 femmes (12) a montré que la prescription de 600 mg de mifépristone, suivie 48 heures plus tard par 2 comprimés de misoprostol, permettait l'interruption et l'expulsion complète de 95 % des grossesses de 49 jours d'aménorrhée au maximum. La tolérance de la méthode a été satisfaisante. Les principaux effets indésirables ont été des nausées (35 cas), des vomissements (11 cas) et de la diarrhée (7 cas), symptômes qui n'ont pas nécessité de traitement. En revanche, l'intensité des douleurs utérines semble avoir été très nettement diminuée en comparaison aux prostaglandines antérieurement utilisées (sulprostone, géméprost). La durée des saignements n'a pas été modifiée.

Il semble donc intéressant, compte-tenu de l'ensemble des éléments précédents, de confirmer l'efficacité et la tolérance de cette association dans une étude à large échelle.

## 2. BUT DE L'ETUDE

Cette étude est destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'emploi de la Mifépristone (600 mg), en association à 2 comprimés de 0,2 mg de misoprostol administrés 48 heures plus tard, pour l'interruption de grossesse d'âge inférieur ou égal à 49 jours d'aménorrhée, dans le cadre de la loi sur l'interruption volontaire de grossesse en France.

## 3. DESCRIPTION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique étudiant le schéma thérapeutique suivant :

- La mifépristone sera administrée à la dose de 600 mg (3 comprimés à 200 mg) en présence de l'investigateur au jour 1 (J1) une fois vérifiés les critères d'inclusion.
- Le misoprostol (2 comprimés de 0,2 mg en une prise) sera administré 48 heures plus tard, le matin de J3, également en présence de l'investigateur. La femme sera gardée sous surveillance en milieu hospitalier pendant 4 heures.

L'efficacité et la tolérance du traitement seront appréciées 8 à 15 jours après la prise de la mifépristone, lors d'une visite de contrôle.

#### 4. CHOIX DES SUJETS

##### 4.1 Nombre

Le nombre prévu de patientes est de 500. Ces patientes seront recrutées dans 24 centres.

##### 4.2 Critères d'inclusion

Seront incluses les femmes :

- . demandant une interruption de grossesse (IVG),
- . ayant satisfait aux demandes légales obligatoires en matière d'IVG en France,
- . d'âge compris entre 18 ans (majorité légale ; des femmes mineures ne pourront être incluses qu'avec l'autorisation du tuteur légal) et 35 ans,
- . ayant accepté de se soumettre aux contraintes de l'étude, notamment à la visite de surveillance suivant la prise du traitement,
- . informées du déroulement habituel d'une fausse-couche spontanée,
- . acceptant de subir une interruption instrumentale de grossesse en cas d'échec du traitement,
- . informées du déroulement de l'étude et ayant donné leur consentement écrit pour y participer (annexe 1),

et dont la grossesse est :

- intra-utérine,
- évolutive,
- d'âge précisé et inférieur ou égal à 49 jours d'aménorrhée (calculé à partir du premier jour des dernières règles).

(La survenue d'une grossesse sur stérilet n'est pas une contre-indication, à condition qu'il soit enlevé lors de la prise de la mifépristone).

##### 4.3 Critères de non-inclusion

Ne seront pas incluses les femmes :

- ayant des signes de fausse couche spontanée en cours,
- ayant une suspicion de grossesse extra-utérine,

- dont l'aménorrhée est supérieure à 49 jours,
- d'âge supérieur à 35 ans,
- fumeuses, ce critère sera défini par le fait de fumer au moins 10 cigarettes par jour dans les 2 ans précédant le début de l'étude,
- ayant une des pathologies suivantes : antécédents cardiovasculaires (angine de poitrine, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère...), asthme, glaucome ou pression intraoculaire élevée, diabète, hyperlipémie.
- ayant une insuffisance rénale, surrénale ou hépatique actuellement ou dans leurs antécédents,
- ayant été traitées par les corticoïdes de façon chronique dans les 6 derniers mois,
- ayant une anomalie connue de l'hémostase ou recevant un traitement anticoagulant,
- ayant une allergie connue à la mifépristone,
- ayant une anémie,
- refusant de donner leur consentement écrit à participer,
- dont on pense qu'elles risquent de ne pas se plier aux exigences du protocole, ou dont le domicile est très éloigné du centre.

## 5. TRAITEMENT

### 5.1 Mifépristone

La Mifépristone sera fournie par les Laboratoires Roussel sous forme de comprimés à 200 mg de produit actif micronisé. Les comprimés seront conditionnés en blisters de 3 comprimés.

Le produit sera donné en une prise unique de 3 comprimés, en présence du médecin investigateur, à distance d'un repas.

Les boîtes de mifépristone seront étiquetées comme suit :

- . N° de protocole FFR 91/486/14
- . Etude Mifépristone - Misoprostol
- . Laboratoires Roussel
- . N° de lot - Date de péremption
- . N° de patiente (de 0001 à 0500)

La totalité des boîtes de mifépristone nécessaires à un centre sera remise au pharmacien responsable de ce centre qui en assurera la distribution auprès du médecin investigateur.



Après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, la femme sera affectée d'un numéro d'entrée dans l'étude et il lui sera donné une boîte portant ce numéro. Les numéros seront attribués dans l'ordre.

Une feuille de comptabilité des produits en expérimentation devra être tenue à jour par l'investigateur.

A la fin de l'étude, tous les produits non utilisés, ainsi que la feuille de comptabilité des produits, devront être récupérés par l'assistant de recherche clinique.

## 5.2. Analogue de prostaglandine

L'analogue de prostaglandine utilisé sera le misoprostol (Cytotec<sup>R</sup>). Il sera administré 48 heures après la prise de mifépristone à la dose de 2 comprimés de 0,2 mg en une prise, en présence de l'investigateur. La femme sera ensuite surveillée dans le centre pendant 4 heures.

Le misoprostol sera fourni au pharmacien responsable du centre par les Laboratoires Roussel.

## 5.3. Traitements associés

### 5.3.1 Traitements autorisés

Dans la mesure du possible, on n'associera pas d'autre traitement. Au cas où une prescription serait faite, la nature et la dose du médicament seront indiquées dans le cahier d'observation.

Les traitements en cours seront signalés sur le cahier d'observation.

### 5.3.2 Traitements interdits

- Acide acétyl-salicylique et ses dérivés, anti-inflammatoires stéroïdiens ou non, médicaments inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (en cas de besoin, on utilisera un antalgique appartenant à une autre classe pharmacologique ou un antispasmodique de préférence à un de ces médicaments), médicaments inducteurs enzymatiques.

- Ocytociques ou prostaglandines autres que celle utilisée dans l'étude.

- La patiente devra s'abstenir d'une automédication.

- La patiente devra s'abstenir de fumer et de boire de l'alcool dans les 48 heures séparant la prise de mifépristone et de misoprostol, et le jour de l'administration du misoprostol.

## 6. CRITERES D'EVALUATION

### 6.1 Efficacité

L'efficacité sera appréciée entre 8 et 15 jours après la prise de la Mifépristone (J8 - J15) par l'investigateur sur les données cliniques (survenue de saignements, expulsion du sac ovulaire, persistance du saignement), biologiques et/ou échographiques.

On distinguera :

- 1) L'interruption et l'expulsion complète de la grossesse (disparition des signes cliniques, baisse des beta HCG par rapport à J1 et/ou vacuité utérine en cas d'échographie) sans nécessité de geste chirurgical d'appoint (en dehors de l'éventuelle extraction à la pince de fragments ovulaires faisant saillie par l'orifice externe du col). On notera la date et si possible l'heure de l'expulsion. Cette éventualité sera considérée comme un succès.
- 2) L'interruption de la grossesse sans expulsion complète.
- 3) La grossesse persistante.
- 4) La nécessité d'un geste endo-utérin à visée hémostatique.

Les éventualités 2, 3, et 4 seront suivies d'une thérapeutique chirurgicale d'appoint, dont on notera la date. Elles seront considérées comme des échecs.

### 6.2 Tolérance

#### 6.2.1. Lors de l'administration du misoprostol (J3) :

La tolérance sera évaluée sur :

. Tout effet indésirable survenu entre J1 (prise de mifépristone) et J3.

. La survenue dans les 4 heures suivant l'administration du misoprostol de contractions utérines douloureuses et de troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée. L'intensité de ces symptômes sera notée ainsi que la nécessité ou non d'un traitement symptomatique.

. La surveillance horaire pendant les 4 heures suivant l'administration de misoprostol de la pression artérielle (systolique et diastolique) et de la fréquence cardiaque.

. La survenue d'un autre effet indésirable que ceux précités.

### 6.2.2. Lors de la visite de contrôle (J8 - J15) :

- La tolérance sera évaluée sur :

. La durée du saignement utérin et la nécessité de mesures particulières : mesure de la concentration d'hémoglobine, traitement médicamenteux, transfusion globulaire, geste chirurgical à visée hémostatique.

. Tout symptôme ou signe clinique inhabituel survenu depuis J3.

### 6.2.3. Tolérance biologique

Elle sera appréciée sur le taux d'hémoglobine mesuré à J1 (avant la prise de mifépristone) et à J8 - J15 lors de la visite de contrôle.

## 7. DEROULEMENT DE L'ESSAI

### 7.1 Bilan initial (J1)

Vérifier que la patiente a effectué les démarches légales de demande d'IVG et a rempli les conditions prévues par la loi (délai de réflexion) :

- Noter :

- . les principaux antécédents,
- . les éventuels traitements en cours et leur motif,
- . la date des dernières règles.

- Vérifier que l'âge de la grossesse est inférieur ou égal à 49 jours d'aménorrhée.

- Pratiquer un dosage de BHCG ou une échographie utérine.

- Faire une détermination de groupe Rhésus si la patiente n'a pas de carte de groupe, et une mesure du taux d'hémoglobine.

- Remettre à la patiente une notice d'information sur l'étude et recueillir son consentement écrit à participer.

- Attribuer à la femme un numéro d'entrée dans l'étude et lui donner les 3 comprimés de mifépristone contenus dans la boîte portant ce numéro. Le traitement sera pris immédiatement en présence de l'investigateur. Le numéro sera noté sur le cahier d'observation.

- Notifier à la femme qu'elle doit s'abstenir de fumer et de boire de l'alcool dans les 48 heures suivantes et à J3.

- Fixer un rendez-vous pour le surlendemain matin (J3).

## 7.2 J3 : Administration du misoprostol :

- Examen clinique
- Recherche d'un éventuel effet indésirable.
- Faire une injection de gammaglobulines anti D si la patiente est Rhésus négatif.
- Administration de 2 comprimés de 0,2 mg de misoprostol en une prise (si l'expulsion n'a pas déjà eu lieu) en présence de l'investigateur.
- La patiente doit rester sous surveillance dans le centre pendant les 4 heures qui suivent.
- Pendant ces 4 heures de surveillance, on apprécie les paramètres suivants :
  - . Contractions utérines douloureuses, nausées, vomissements, diarrhée, en utilisant la cotation suivante :
    - 1 : minimales
    - 2 : modérées
    - 3 : importantes, ne nécessitant pas de traitement
    - 4 : importantes, nécessitant un traitement
  - \* l'intensité globale des douleurs pendant cette surveillance sera aussi évaluée sur une échelle visuelle analogique faite 4 heures après l'administration du misoprostol,
  - \* si une prémédication a été effectuée, elle sera notée sur le cahier d'observation,
  - \* les traitements administrés seront notés sur le cahier d'observation.
  - . Fréquence cardiaque, pressions artérielles systolique et diastolique, mesurées toutes les heures.
- On notera l'heure de l'expulsion ovulaire si elle survient pendant le temps où la patiente est sous surveillance.
- Si la patiente a des douleurs thoraciques, un trouble du rythme ou une hypotension artérielle, un ECG doit être effectué. En cas de douleur sévère, des dérivés nitrés d'action rapide seront prescrits, dans l'hypothèse d'un spasme coronarien.
- Au bout de 4 heures, la femme est autorisée à quitter le centre et un rendez-vous lui est donné pour J8 - J15, avec une prescription pour un dosage d'hémoglobine juste avant la prochaine visite.
- Une contraception orale à débiter 24 à 48 heures plus tard peut être prescrite lors de cette visite.

### 7.3 J8 - J15 : Visite de contrôle :

- Nouvel examen clinique et appréciation de la tolérance par l'investigateur.
- Si possible, noter la date de l'expulsion ovulaire et le délai de l'expulsion par rapport à la prise de prostaglandine.
- Évaluation finale de l'efficacité du traitement (par les données de l'examen clinique, des BHCG et/ou de l'échographie).
- Si la patiente a débuté une contraception orale avant cette visite de contrôle, noter le nom du contraceptif prescrit.
- Evaluation des métrorragies :
  - . durée,
  - . y a-t-il eu nécessité d'une mesure en urgence de la concentration d'hémoglobine (noter le résultat) ?
  - . y a-t-il eu nécessité d'un traitement (médicamenteux, transfusion, geste chirurgical hémostatique) ?
- En cas d'échec (grossesse évolutive, expulsion incomplète), recommander un geste chirurgical complémentaire.
- Noter les résultats du dosage d'hémoglobine.

## 8. RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES

### 8.1. Recueil des données :

Un cahier d'observation sera rempli pour chaque patiente entrant dans l'étude. Seuls l'investigateur et ses collaborateurs sont habilités à remplir le cahier et y porter des corrections éventuelles.

Toute correction sur le cahier d'observation doit être effectuée en barrant la donnée incorrecte de façon à ce qu'elle reste visible, et en mettant la donnée corrigée à côté. La personne ayant procédé à cette correction doit inscrire la date et son paraphe dans la marge. Chaque cahier d'observation doit être signé et daté de l'investigateur.

### 8.2. Analyse des données :

L'analyse des données sera effectuée par le Département de Biométrie des Laboratoires Roussel. Elle sera principalement descriptive.

## 9. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Il ne peut y avoir de modifications sur un protocole sans l'accord écrit de Roussel.

Toute modification devra faire l'objet d'un amendement documenté et justifié par écrit. Il devra être signé par l'investigateur comme acceptation du changement dans la conduite de l'étude.

Cet amendement au protocole devra être soumis et approuvé par le Comité d'Éthique s'il est susceptible de modifier le rapport bénéfice médical attendu / risques pour la patiente, dans un sens défavorable.

Si la modification du protocole est nécessaire immédiatement afin d'assurer la sécurité des patientes, les responsables de l'étude soumettront l'amendement au Comité d'Éthique postérieurement à son application, mais le plus rapidement possible.

## 10. EFFETS SECONDAIRES ET EVENEMENTS INDESIRABLES.

### 10.1. Evènement indésirable sérieux :

Un évènement indésirable sérieux se définit comme :

- Tout évènement entraînant une évolution fatale ou mettant en jeu le pronostic vital,
- Tout évènement laissant des séquelles ou évoluant sur un mode chronique
- Tout évènement nécessitant une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci,
- La découverte d'une anomalie congénitale ou d'un cancer.
- Un surdosage.

Tout évènement indésirable sérieux devra être immédiatement notifié aux Laboratoires Roussel :

- Dr Rémi PEYRON

Tel. 1 40 62 41 40

Fax. 1 40 62 49 68

OU

- Dr Louise SILVESTRE

Tel. 1 48 91 46 60

Fax. 1.48 91 49 49

ou 1 48 91 48 00

OU

\_\_\_\_\_ [ ]

Une confirmation écrite devra être adressée sous forme de la fiche de recueil d'effet indésirable (dont un exemple figure en annexe 2) soit par télécopie, soit par courrier urgent.

## 10.2. Evènements indésirables bénins :

Ils seront uniquement reportés dans le cahier d'observation.

## 11. PATIENTES PERDUES DE VUE ET SORTIES D'ESSAI

Toute patiente entrée dans l'étude sera analysée pour la tolérance. Seules les femmes ayant terminé l'essai pourront être analysées pour l'efficacité.

## 12. NOTIFICATION AUX AUTORITES

L'étude sera déclarée au Ministère de la Santé.

## 13. ETHIQUE

Cette étude sera menée selon les principes de la Déclaration d'Helsinki (cf annexe 3) et selon la législation française sur les essais cliniques.

### 13.1. Consentement :

Préalablement à l'inclusion de la patiente dans l'étude, son consentement sera recueilli par écrit (signé de la patiente et précédé de la mention "lu et approuvé"). Afin d'obtenir ce consentement, un document d'information sur l'étude à laquelle il lui est proposé de prendre part lui sera remis (annexe 1).

De plus, l'investigateur signera un formulaire d'identification et d'obtention du consentement "attestant ainsi que le consentement de la patiente a bien été obtenu".

### 13.2. Comité d'Ethique :

Le protocole sera soumis à un Comité d'Ethique.

L'étude ne pourra commencer qu'après réception par les Laboratoires Roussel d'une copie de l'accord écrit de ce comité.

Dans le cas d'un amendement au protocole, cet amendement devra être soumis et approuvé par le Comité d'Ethique, s'il est susceptible de modifier le rapport bénéfice médical / risques pour les patientes, dans un sens défavorable.

## 14. CONFIDENTIALITE

Les données recueillies pendant cette étude sont considérées comme confidentielles.

Les informations fournies par les Laboratoires Roussel (brochure produit, protocole, cahier d'observation) sont également

Pour chaque patiente, les données seront identifiées par le numéro de la patiente dans l'étude et par ses initiales, et seront traitées de façon anonyme dans les analyses.

Toutes les données relatives à cette étude doivent être tenues à la disposition des autres investigateurs y participant, du Coordinateur des Laboratoires Roussel, du Responsable de l'Assurance de Qualité, du Comité d'Ethique, et des Autorités de Tutelle.

#### 15. SUIVI DE L'ETUDE ET CONTROLE DE QUALITE

Des membres des Laboratoires Roussel entreront régulièrement en contact avec l'investigateur par des visites sur place et par des appels téléphoniques afin de suivre le déroulement de l'étude et de s'assurer qu'elle est conduite dans le respect du protocole.

Les cahiers d'observation seront revus en détail lors de chaque visite.

L'investigateur et son équipe s'engagent à coopérer avec le moniteur, et notamment à lui fournir les documents et les informations manquantes à chaque fois que cela est possible.

Chaque cahier d'observation sera signé par l'investigateur, celui-ci devra parapher et dater toutes les corrections.

S'il y a des données manquantes ou non disponibles, la raison en sera précisée.

La participation à cette étude implique que l'investigateur accepte la possibilité d'un audit d'assurance de qualité afin de vérifier que les procédures décrites dans le protocole ont bien été suivies tout au long de l'étude.

#### 16. DUREE DE L'ETUDE

L'étude débutera en Juin 1991 et durera environ 3 mois.

#### 17. ASSURANCE

La responsabilité civile de l'investigateur, dans le cadre de cette étude, est couverte par une assurance souscrite par les Laboratoires Roussel (annexe 4).

#### 18. PUBLICATION

Toute présentation ou publication des résultats de cette étude fera préalablement l'objet d'un accord entre les investigateurs et les Laboratoires Roussel.



**19. ENGAGEMENT ET RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR**

Toutes les informations relatives au produit expérimenté ainsi que les résultats de l'étude sont considérés comme confidentiels.

J'ai lu le protocole et je considère qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai.

Je m'engage à conduire cet essai dans le respect de ce protocole, je n'y apporterai aucune modification sans l'accord écrit des Laboratoires Roussel.

Je m'engage à ne pas débiter l'étude avant qu'un Comité d'Ethique n'ait donné son accord.

Je réaliserai cet essai selon les principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki, et en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques ; en particulier, j'obtiendrai le consentement éclairé écrit de chaque patiente avant leur entrée dans l'étude.

D'autre part, je m'engage également à rédiger soigneusement les cahiers d'observation, à respecter la procédure en cas d'effet secondaire grave et à contrôler la gestion du produit en expérimentation.

J'accepte le suivi de l'étude par un membre des Laboratoires Roussel ainsi que l'éventualité d'un audit d'assurance de qualité.

Je tiendrai à la disposition des Laboratoires Roussel et des Autorités de Tutelle toutes les données et informations qui concernent directement l'étude.

Je conserverai les données brutes recueillies à l'occasion de cette étude pendant une période de 10 ans.

Nom du produit : MIFEPRISTONE  
N° de protocole : FFR/91/486/14

Date \_\_\_\_\_

Signature de l'Investigateur

Date \_\_\_\_\_

Signature des Coordinateurs des  
Laboratoires Roussel

**R E F E R E N C E S**

=====

1. Brochure remise à l'expérimentateur
2. M. BYGDEMAN, M.L. SWAHN - Progesterone receptor blockade. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception*, 1985, 32, p. 45-51.
3. M.W. RODGER, D.T. BAIRD - Induction of therapeutic abortion in early pregnancy with mifepristone in combination with prostaglandin pessary. *Lancet*, 1987, 2, p. 1415-1418.
4. C. DUBOIS, L. SILVESTRE, A. ULMANN - Utilisation de la Mifépristone dans l'interruption volontaire de grossesse. *Expérience Française. Presse Méd.*, 1989, 18, p. 757-760.
5. L. SILVESTRE, C. DUBOIS, M. RENAULT, Y. REZVANI, E.E. BAULIEU, A. ULMANN - Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue. A large-scale French experience. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, p. 645-648.
6. Y. LEFEBVRE, L. PROULX, R. ELIE, O. POULIN, E. LANZA - The effects of RU 38486 on cervical ripening. *Clinical Studies. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 162, p. 61-65.
7. M.L. SWAHN, M. BYGDEMAN - The effect of the antiprogestin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1988, 95, p. 126-134.
8. \_\_\_\_\_
9. E. FLIERS, D. DÜREN, P.A. VAN ZWIETEN - A prostaglandin analogue as a probable cause of myocardial infarction in a young woman. *Brit. Med. J.* 1991, 302, 416.
10. R.L. HERTING, C.H. NISSEN - Overview of misoprostol clinical experience. *Dig. Dis. Sci.*, 1986, 31, (supplement), p. 47S-54S.
11. R.A. WILDEMAN - Focus on misoprostol : Review of worldwide safety data. *Clin. Invest. Med.* 1987, 10, 243-245.
12. E. AUBENY, E.E. BAULIEU - Activité contragestive de l'association au RU 486 d'une prostaglandine active par voie orale. *C.R. Acad. Sci., Paris (sous presse)*.

## CHECK - LIST

\*\*\*\*\*

J1 : INCLUSION :

- Grossesse confirmée de déroulement normal,
- Demande d'IVG non ambiguë, démarches légales effectuées,
- Aménorrhée inférieure ou égale à 49 jours,
- Age supérieur à 18 ans (ou autorisation du tuteur légal pour les mineures), et inférieur ou égal à 35 ans,
- Absence de contre-indication à la méthode,
- Expliquer à la patiente le déroulement d'une fausse couche et les modalités du protocole, recueillir son consentement écrit,
- Dosage des BHCG et/ou échographie,
- Dosage d'hémoglobine, groupe sanguin,
- Faire prendre 600 mg (3 comprimés de 200 mg) de mifépristone en une prise en présence de l'expérimentateur,
- Notifier à la patiente l'interdiction de fumer et de boire de l'alcool dans les 48 heures suivantes et à J3,
- Rendez-vous pour J3.

J 3 : ADMINISTRATION DE MISOPROSTOL :

- Injection de gammaglobulines anti D si la patiente est Rhésus négatif,
- Recueillir les signes fonctionnels éventuellement apparus après la prise de Mifépristone,
- Vérifier que l'expulsion n'a pas eu lieu entre J1 et J3,
- En l'absence d'expulsion, administration de misoprostol : 2 comprimés à 0,2 mg en une prise,
- Surveillance pendant les 4 heures suivant cette administration :
  - . Mesurer toutes les heures la fréquence cardiaque, les pressions artérielles systolique et diastolique,
  - . Recherche de contractions utérines douloureuses, nausées, vomissements, diarrhée, évaluer leur intensité et noter les éventuels traitements administrés,
- Rendez-vous pour J8 - J15, avec prescription pour dosage d'hémoglobine.

**CHECK - LIST (SUITE)**  
=====

- Prescription éventuelle d'une contraception orale à débiter 24 à 48 heures plus tard.

**J8 - J15 : VISITE DE CONTROLE :**

- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement,
- Si possible, noter la date et l'heure de l'expulsion ovulaire,
- Noter les résultats du dosage d'hémoglobine.
- En cas d'échec (grossesse évolutive ou rétention utérine), recommander un geste chirurgical complémentaire.