



**EPI-PHARE**  
épidémiologie des produits de santé  
GIS ANSM - CNAM

# Utilisation du mycophénolate (MPA) parmi les femmes en âge de procréer et lors de la survenue d'une grossesse en France entre 2010 et 2017

Emmanuelle DUFOUR, Rosemary DRAY-SPIRA  
CSP Grossesse - 4 février 2020



# Contexte

- ◆ Immunosuppresseur
  - ❖ Prodrogues: Cellcept (MPA mofétil) & génériques, Myfortic (MPA sodique)
  - ❖ AMM depuis 1996 prévention rejets greffes solides → traitement à vie
  - ❖ Hors AMM encadrement MAI par centres maladies rares « PNDS »
- ◆ Tératogène pendant l'organogénèse 1<sup>er</sup> trimestre
  - ❖ Avortements spontanés
  - ❖ Malformations faciales/membres/organes vitaux
  - ❖ 1<sup>iers</sup> cas rapportés années 2000



- Décision EMA en 2015

**Contre-indication pendant grossesse + en abs. contraception efficace**

- Décisions ANSM en 2016 puis 2018

**Mise à jour du RCP + Mesures de minimisation risques femmes en âge de procréer**

- ❖ Modification des conditions de prescription et délivrance
- ❖ Accord de soin co-signés + preuve contraception + tests grossesse
- ❖ Contraception avant traitement et poursuivie 6 sem. après arrêt



# Objectifs

## Quantifier et caractériser l'utilisation du MPA en France

- ❖ Entre 2010 et 2017
- ❖ Selon contexte pathologique: greffe organes/hors greffe organes

### ◆ A l'échelle de l'ensemble de la population et chez les femmes en âge de procréer

### ◆ Lors de la survenue d'une grossesse

- ❖ Décrire l'évolution de la prise en charge immunosuppressive autour de la grossesse
- ❖ Estimer le nombre de grossesses exposées et son évolution temporelle
- ❖ Décrire les issues des grossesses exposées



## ■ Source des données

- Système national des données de santé (SNDS - anciennement SNIIRAM)
  - ❖ Données nationales exhaustives de remboursement et d'hospitalisation
  - ❖ Depuis 2006

## ■ Utilisation du mycophénolate

- Utilisateurs = personnes ayant eu au moins un remboursement de MPA
  - ❖ Cellcept® et génériques ou Myfortic®
  - ❖ Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2017
- Contexte pathologique d'utilisation
  - ❖ Greffe d'organe si antécédent de greffe dans les données du SNDS
  - ❖ Hors greffe d'organe sinon



*Population Totale  
&  
Femmes en âge de procréer*



## Nombre d'utilisateurs de MPA

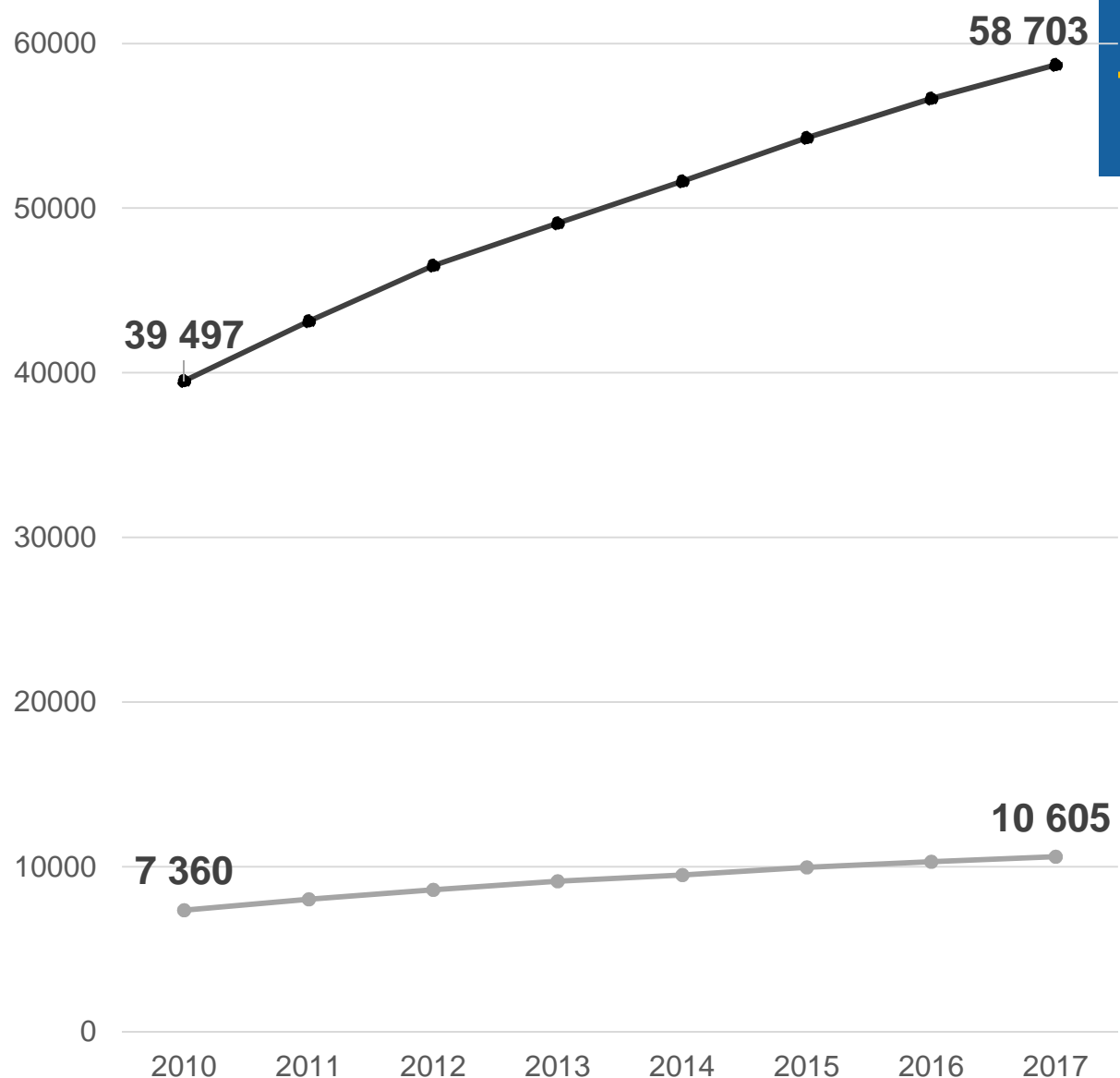
**94 121 utilisateurs de mycophénolate  
en France entre 2010 et 2017**



**Dont  
17 726 femmes en âge de procréer (13-49 ans)**



# Evolution du nombre d'utilisateurs de MPA



**Ensemble de la population**  
**+ 49%**  
**N=94 121**

**Femmes en âge de procréer**  
**+ 44%**  
**N=17 726 (19%)**



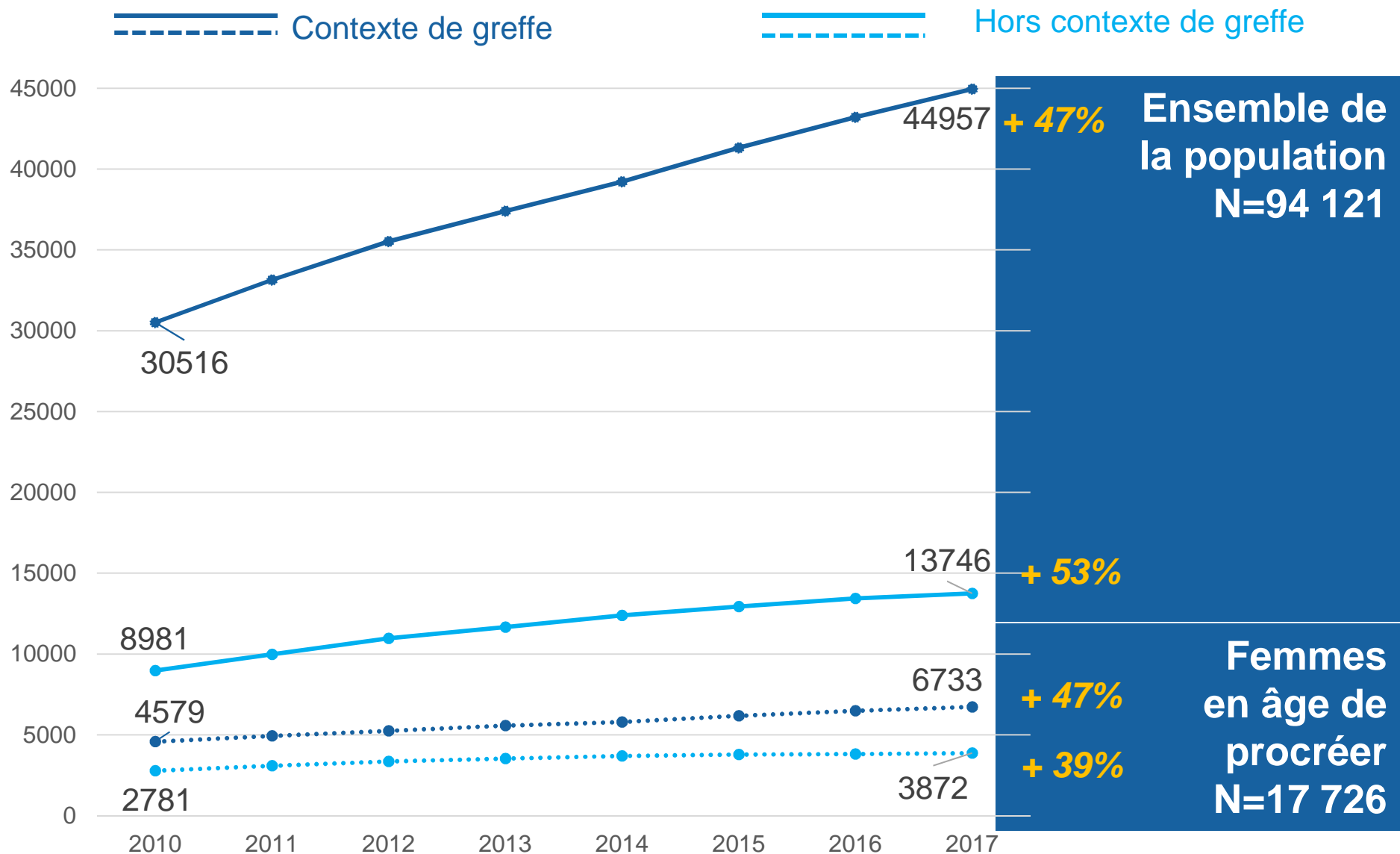
# Contexte pathologique d'utilisation du MPA

	<b>Population</b> <b>N = 94 121</b>	<b>Femmes en âge procréer</b> <b>N = 17 726</b>
<b>Diagnostic de greffe d'organe(s)</b>	<b>62 931 (66,9%)</b>	<b>9 242 (52,1%)</b>
Dont Rein	65,8%	70,8%
Dont Foie	16,8%	10,4%
Dont Coeur	8,0%	6,8%
<b>Diagnostic de MAI ou greffe de CSH</b>	<b>26 882 (28,5%)</b>	<b>7 542 (42,6%)</b>
Dont Syndrome néphrotique	19,2%	18,8%
Dont Lupus érythémateux	19,1%	42,8%
Dont Sclérose en plaques	16,9%	18,7%
Dont Glomérulopathies	10,8%	23,5%
Dont Greffe de cellules souches	15,7%	2,3%
<b>Diagnostic non déterminé</b>	<b>4 308 (4,6%)</b>	<b>942 (5,3%)</b>





# Nombre d'utilisateurs de MPA selon contexte





# Caractéristiques sociodémographiques

	Population totale N = 94 121		Femmes en âge de procréer N=17 726	
	Contexte de greffe d'organe n = 62 931	Hors contexte de greffe d'organe n = 31 190	Contexte de greffe d'organe n = 9 242	Hors contexte de greffe d'organe n = 8 484
<b>Femmes</b>	34,9%	57,4%	100%	100%
<b>Age (années)</b>				
Médiane [étendue interQ]	53 [42-62]	49 [33-61]	38 [30-45]	37 [27-44]
<b>Régime d'affiliation</b>				
Régime général	89,2%	89,1%	94,8%	92,5%
<b>Couverture Maladie</b>				
Universelle complémentaire	5,0%	6,0%	7,3%	9,2%
<b>CMUc</b>				



# Caractéristiques de l'utilisation du MPA

	Population totale		Femmes âge de procréer	
	Contexte greffe d'organe n = 62 931	Hors contexte greffe d'organe n = 31 190	Contexte greffe d'organe n = 9 242	Hors contexte greffe d'organe n = 8 484
<b>Cellcept® / génériques</b>	88,6%	95,3%	88,9%	95,8%

## Nombre de dispensations

Médiane / an [EI]	10,3 [8,4-12,0]	10,7 [8,4-12,9]	9,7 [7,7-11,6]	10,2 [7,7-12,2]
1 seule dispensation	2,2%	16,6%	1,9%	13,2%
≥ 2 dispensations	97,8%	83,4%	98,1%	86,8%

## *Chez patients ayant eu au moins 2 dispensations*

### Durée d'exposition sur période d'étude (ans)

Médiane [EI]	4,6 [1,8-7,7]	1,9 [0,6-4,5]	4,9 [1,9-7,7]	2,3 [0,8-4,9]
--------------	---------------	---------------	---------------	---------------

### Délai entre 2 dispensations successives (jours)

Médiane [EI]	37 [32-46]	37 [32-48]	39 [33-50]	39 [33-52]
--------------	------------	------------	------------	------------



*Lors de la survenue d'une grossesse*



## Population d'étude

94 121 utilisateurs de mycophénolate MPA en France entre 2010 et 2017

17 726 femmes en âge de procréer (13-49 ans)

852 grossesses  
avec au moins 1 remboursement MPA  
dans l'année précédant et/ou pendant la  
grossesse

383 grossesses  
avec au moins 1 remboursement MPA  
dans les 3 mois précédant et/ou pendant la  
grossesse

*Description de l'évolution de la prise en charge  
thérapeutique à visée immunosuppressive  
avant, pendant et après la grossesse*

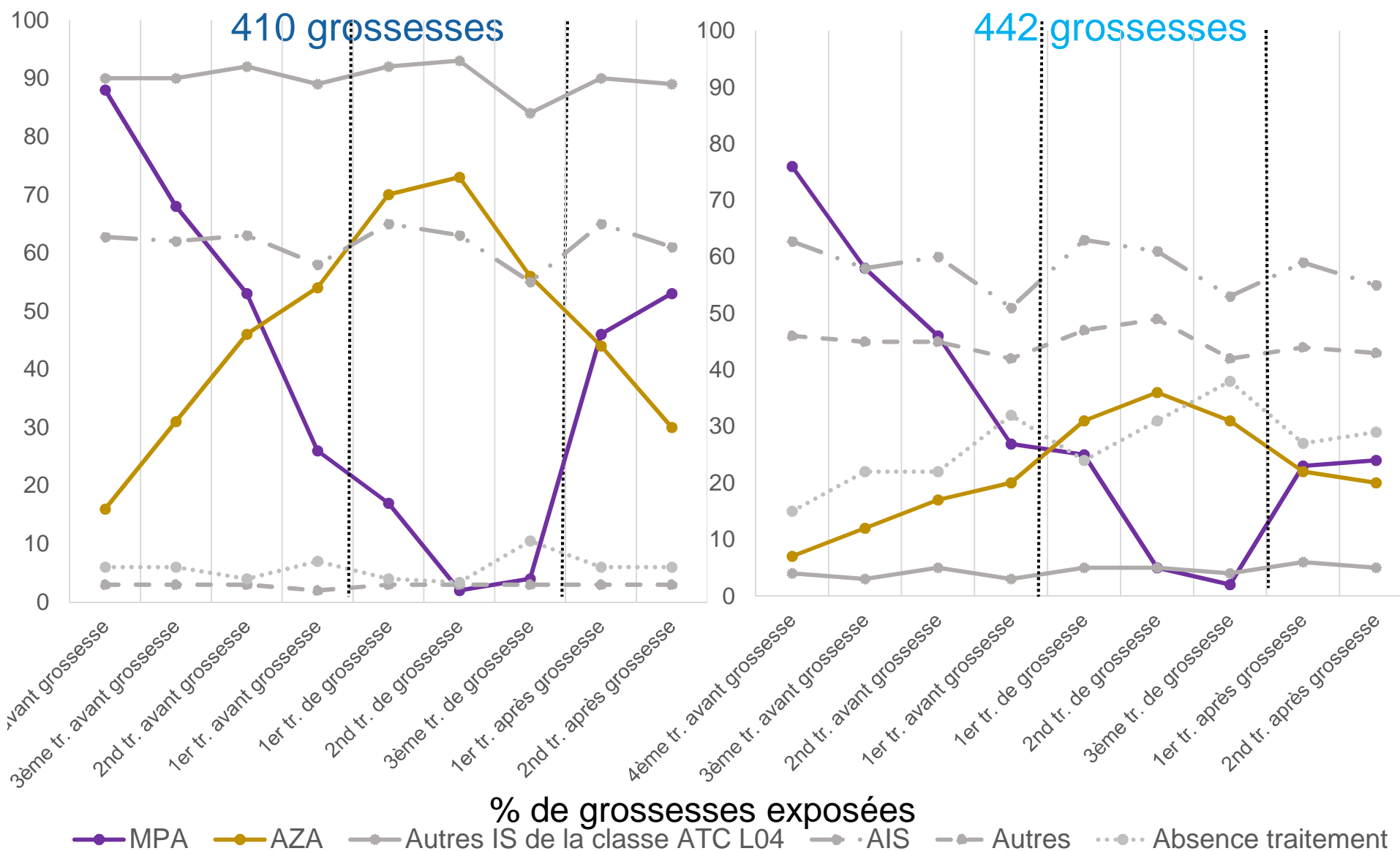
*Description*  
*- de l'exposition au MPA pendant la grossesse*  
*- des issues de grossesses exposées au MPA*



# Evolution prise en charge autour de grossesse

## Contexte de greffe

## Hors contexte de greffe

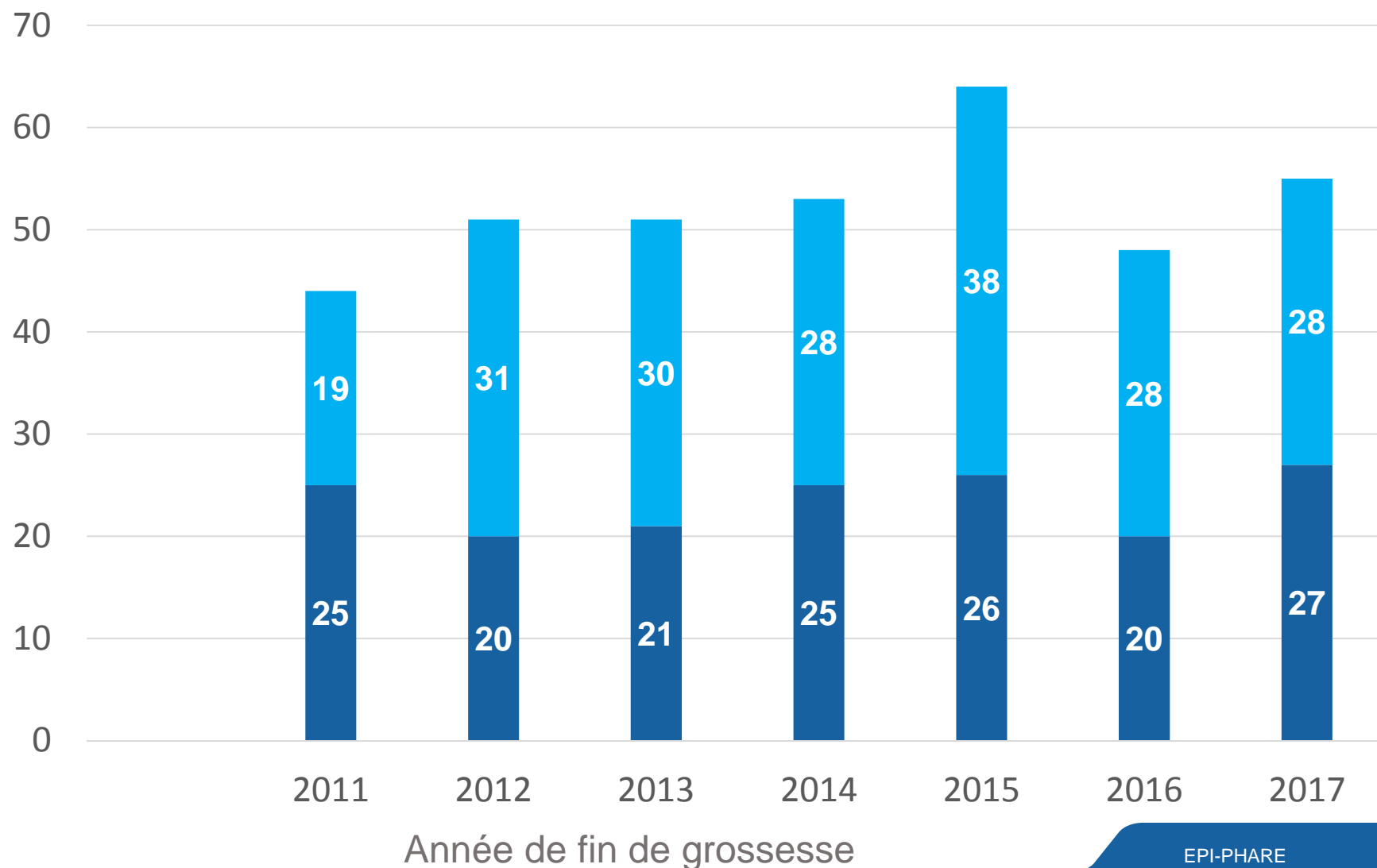




# Nombre grossesses exposées au MPA

Contexte de greffe  
n= 175 (45,7%)

Hors contexte de greffe  
n= 208 (54,3%)





# Caractéristiques socio-démographiques

	Total n=383	Contexte de greffe d'organe n = 175	Hors contexte de greffe d'organe n = 208
<b>Age au début de la grossesse (ans)</b>			
Médiane [étendue interQ]	<b>30 [26-34]</b>	30 [26-35]	30 [25-33]
<b>Régime d'affiliation</b>			
Régime général	<b>95,0%</b>	97,1%	93,3%
<b>CMUc</b>	<b>15,9%</b>	17,7%	14,4%





# Caractéristiques de l'exposition au MPA

	Total n=383	Contexte de greffe d'organe n = 175	Hors contexte de greffe d'organe n = 208
<b>Nombre de dispensations</b>			
Médiane / an [étendue interQ]	<b>2 [1-2]</b>	2 [1-2]	1[1-2]
1 seule dispensation	<b>48,3%</b>	43,4%	52,4%
2 dispensations	<b>30,0%</b>	33,7%	26,9%
De 3 à 6 dispensations	<b>21,7%</b>	22,9%	20,7%
<b>Période d'exposition</b>			
Au moins au cours du 1 <sup>er</sup> tr.	<b>55,1%</b>	50,9%	58,7%
Dans le tr. précédent la grossesse	<b>39,2%</b>	44,6%	34,6%
Après le 1 <sup>er</sup> tr.	<b>5,7%</b>	4,6%	6,7%



# Issues des grossesses exposées au MPA

	<b>Total</b> <b>n=383</b>	<b>Contexte de greffe d'organe</b> <b>n = 175 (45,7%)</b>	<b>Hors contexte de greffe d'organe</b> <b>n = 208 (54,3%)</b>
<b>Accouchements</b>			
Nés vivants	<b>55,9% (n=214)</b>	57,1%	54,9%
Morts nés	<b>1,3% (n=5)</b>	1,1%	1,4%
<b>Interruptions de grossesse</b> (IVG ou IMG)	<b>40,5% (n=155)</b>	38,3%	42,3%
<b>Fausses couches spontanées, grossesses extra-utérines, autres</b>	<b>2,3% (n=9)</b>	3,5%	1,4%



## Caractéristiques nouveau-nés vivants exposés in utero au MPA

164 nouveaux nés exposés *in utero* identifiés entre 2011 et 2017

	Total n = 164	Contexte de greffe d'organe n = 70	Hors contexte de greffe d'organe n = 94
<b>Sexe masculin</b>	<b>53,7%</b>	45,7%	59,6%
<b>Age gestationnel, SA</b>			
Médiane [Min-Max]	<b>37 [25-42]</b>	37 [25-41]	38 [29-42]
<b>Poids de naissance, kg</b>			
Médiane [Min-Max]	<b>2,8 [0,93-4,4]</b>	2,6 [0,55-3,8]	2,9 [0,96-4,4]
<b>Diagnostic à la naissance d'au moins 1 malformation congénitale</b>	<b>11,6% (n=19)</b>	15,7%	8,5%
<b>Type de malformations congénitales diagnostiquées au cours du séjour de naissance, n</b>			
Visage - Membres			7
Appareil circulatoire: cloisons cardiaques, gros vaisseaux et/ou système périphérique			6
Appareil urinaire - Organes génitaux			7



# Discussion



# Synthèse des principaux résultats

- ◆ **Utilisation croissante du MPA parmi les femmes en âge de procréer**
  - ~18 000 utilisatrices entre 2010 et 2017
    - ❖ Utilisation en constante augmentation (+44%)
    - ❖ 52% greffe / 48% hors greffe (lupus, atteintes rénales)
  
- ◆ **Relais ou interruption fréquent du MPA avant le début de grossesse**
  - ↓ exposition au MPA avant grossesse quel que soit le contexte d'utilisation
    - ❖ Greffe : relais par azathioprine
    - ❖ Hors greffe : relais par azathioprine ou interruption du traitement
  - Mais arrêt tardif du MPA : 20% encore exposées au 1er tr.
  
- ◆ **Niveau d'exposition pendant la grossesse persistant**
  - 383 grossesses exposées au MPA entre 2010 et 2017
    - ❖ Nombre stable ≈50 par an
    - ❖ Nombre postérieur à la période d'étude *via* SNDS : 44 en 2018
  
- ◆ **Conséquences graves sur le devenir des grossesses et le risque de malformations chez les enfants nés vivants**
  - 44% issues défavorables : IVG/IMG++
  - 12% malformations congénitales à la naissance



# Forces et limites de l'étude

## Forces

- ◆ **1<sup>ière</sup> étude à l'échelle populationnelle**
  - Description utilisation du MPA sur une période de 8 ans
  - Remboursements de soins de 97% des français
    - ❖ Part d'usage hors AMM
    - ❖ Nombre de grossesses exposées

## Limites

- ◆ **Proxy utilisés pour le MPA**
  - Prise du traitement via dispensation ayant donné lieu à un remboursement
    - ❖ En particulier dans les 30 j avant grossesse
  - Indications via diagnostics, actes médicaux
    - ❖ 14% patients diagnostic indéterminé
- ◆ **Evaluation incomplète des conditions de prescription et délivrance**
  - ❖ Uniquement tests de grossesses remboursés
  - ❖ Pas de résultats sur contraception



# Conclusion / Perspectives

## ■ Mise en évidence

- Utilisation croissante du MPA chez les femmes en âge de procréer
- Un niveau exposition pendant la grossesse persistant
- Conséquences lourdes de l'exposition au MPA pendant la grossesse

## ■ Nécessité

- Insister sur respect des conditions de prescription et délivrance du MPA
  - ❖ Utilisation systématique d'une contraception efficace
  - ❖ Planification des grossesses
  - ❖ Poursuite de la sensibilisation des professionnels de santé et patientes en âge de procréer
- Poursuivre suivi du niveau d'exposition au MPA parmi les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse
  - ❖ Notamment pour mesurer l'impact des nouvelles mesures de réduction des risques de 2018



## Avertissement

- Lien d'intérêt : membre d' EPI-PHARE (GIS ANSM CNAM),
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité d'EPI-PHARE vis-à-vis des autres intervenants,
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable du GIS EPI-PHARE,

## Warning

- Link of interest: membre of EPI-PHARE (ANSM CNAM scientific cooperation),
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of EPI-PHARE as regards other speakers,
- Any further use of this material must be submitted to EPI-PHARE prior approval,