

Monsieur Dominique MARTIN
Directeur Général
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
143-147, Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex

Paris, le 11 mai 2016,

Objet : nouveau dispositif ANSM autour du Mycophénolate

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié le 25 novembre 2015 sur son site Internet une information sur des nouvelles contre-indications et mesures de prévention de la grossesse en raison du risque important de tératogénicité du Mycophénolate (Cellcept® et génériques et Myfortic®).

Le 5 avril dernier, elle a annoncé la diffusion d'un matériel éducationnel (incluant un guide patient et un formulaire d'accord de soins) et la modification des conditions de prescription et de délivrance du Mycophénolate.

Comme vous le savez, **ce médicament est vital pour les patients transplantés rénaux que nous représentons, puisqu'il prévient le rejet du greffon.** Ils doivent donc le prendre quotidiennement durant toute la durée de leur greffe (la médiane de survie d'un greffon rénal en France est d'environ 15 ans s'il provient d'un donneur décédé et dépasse 20 ans s'il provient d'un donneur vivant).

L'insuffisance rénale terminale, y compris lorsqu'elle est traitée par transplantation rénale, se complique d'anomalies hormonales, de dysfonctions sexuelles et d'hypofertilité, chez l'homme comme chez la femme. La diminution de la libido et l'insatisfaction sexuelle sont fréquentes. La corrélation entre qualité de vie et satisfaction sexuelle est avérée.

Pour les femmes dont les reins ne fonctionnent plus, la greffe est considérée comme le seul traitement qui leur permettra de mener à bien une ou plusieurs grossesses, dans des conditions acceptables. Il s'agit donc d'un enjeu majeur pour elles.

La contraception des femmes transplantées est complexe, plusieurs méthodes étant contre-indiquées. Le mycophénolate est utilisé depuis 1996. Sa tératogénicité est documentée depuis le début des années 2000. Les recommandations HAS¹ la mentionnent - ainsi que celle des inhibiteurs de mTOR, sirolimus et évérolimus - et préconisent le recours à une (unique) méthode de contraception efficace.

¹ *Recommandation de bonne pratique « Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation », HAS, novembre 2007*

Le mycophénolate semble par ailleurs associé à une diminution importante de la fertilité chez la femme. Aux USA, le taux de grossesse des femmes transplantées a été divisé par 3 entre 1990 et 2000². Leur fertilité rejoint désormais celle des femmes dialysées. L'inflexion négative est intervenue à partir de 1995, et correspond à l'arrivée sur le marché et au recours large au mycophénolate.

On peut regretter le faible nombre de travaux consacrés à ces thématiques dans la littérature médicale.

Nous vous adressons ce courrier afin de vous faire part d'un certain nombre de remarques et de demandes quant au dispositif que l'ANSM a mis en place. Elles ont trait au mode d'élaboration des outils d'information, au contenu des recommandations relatives à la contraception, à la variabilité des recommandations selon les médicaments à tératogénicité équivalente, aux nouvelles conditions de délivrance du médicament par le pharmacien, aux inégalités de traitement entre hommes et femmes et à l'évaluation de l'impact de l'application du principe de précaution sur la vie des patients.

1. Le mode d'élaboration

Nous nous étonnons que les représentants des patients concernés par ce médicament n'aient pas été associés à la conception de ces outils. La Haute Autorité de Santé (HAS), dans son guide de 2005 « Élaboration d'un document d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé », recommande que les représentants des patients soient toujours impliqués dans la rédaction de supports de ce type, mais aussi qu'une phase de test, visant à vérifier la compréhension et la présentation, soit réalisée auprès d'un échantillon de patients et d'usagers. Cette procédure ne semble pas avoir été suivie par l'ANSM.

2. Le contenu du dispositif

a. Contraception

Nous sommes interpellés par la **recommandation d'une double contraception** pour les femmes sous mycophénolate. Jusqu'à ce jour, le recours à un moyen (unique) de contraception efficace, comme le prévoit la HAS, a été jugé adapté et suffisant.

Passer à une double contraception représente une contrainte importante, ayant un impact sur la qualité de vie, chez des femmes déjà largement pénalisées par leur état de santé, d'autant qu'elle se situe dans cadre d'un traitement chronique, donc sans limitation théorique de durée.

En termes d'acceptabilité de cette évolution des recommandations et de ses conséquences, il nous semble essentiel que **les patientes concernées obtiennent la garantie qu'elles reposent sur un risque avéré et sur la démonstration que le recours à un seul moyen de contraception efficace est insuffisant.**

Existe-t-il des données françaises :

- apportant ces preuves ?

- prouvant que l'information actuellement délivrée aux patientes est insuffisante ?

² Gill, J. S., Zalunardo, N., Rose, C., & Tonelli, M. (2009). The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 9(7), 1541-1549.

- montrant que des méthodes contraceptives considérées comme efficaces dans la population générale le sont moins chez les femmes sous mycophénolate ? Alors même que les données suggèrent qu'il a en tant que tel un effet de diminution de la fertilité.

De la même manière, sur quels éléments de preuve repose la recommandation du port du préservatif et de la contraception de la partenaire chez l'homme ?

b. Variabilité des recommandations selon les médicaments

Nous nous étonnons également des écarts entre les recommandations prévues pour les femmes transplantées sous mycophénolate et celles qui concernent d'autres médicaments de tératogénicité quasi équivalente (thalidomide, valproate), pour lesquelles l'ANSM ne recommande qu'une seule méthode de contraception efficace.

Pour l'isotrétinoïne, « au moins 1 et de préférence 2 méthodes de contraception efficaces » sont recommandées, « préférentiellement », mais on peut cependant noter que ce traitement n'est pas vital et surtout qu'il n'est pas administrable sur une durée supérieure à un an.

Le dispositif prévu pour le valproate prévoit l'apposition sur les boîtes de médicaments de la mention en rouge « valproate + grossesse = risque ». **Pourquoi cet ajout n'est-il pas prévu pour le mycophénolate ?**

Enfin, nous sommes surpris que la brochure d'information concernant le valproate comporte des informations détaillées sur « Poursuite du traitement et grossesse envisagée » et « grossesse non prévue au cours du traitement », alors que ces sujets sont à peine évoqués dans le document consacré au mycophénolate.

c. Conditionnement de la délivrance et responsabilité du pharmacien

Nous regrettons vivement la brutalité de cette procédure, d'autant plus qu'elle concerne un traitement dont l'interruption fait courir un risque vital immédiat lié au rejet du greffon.

Plusieurs patientes, prenant du mycophénolate depuis des années, nous ont déjà fait part de leur surprise face à la menace de leur pharmacien de ne plus leur délivrer le traitement en cas de non présentation du formulaire de soins.

Ce dispositif a un impact non négligeable sur les relations entre patients et professionnels de santé, qu'il conviendrait d'évaluer.

Par ailleurs, nous souhaiterions connaître le degré de responsabilité du pharmacien dans l'hypothèse où la non délivrance du mycophénolate conduirait à des dommages graves pour une patiente ?

d. Inégalité de traitement entre hommes et femmes

Alors que le guide spécifie que les hommes traités par mycophénolate sont aussi concernés par des mesures de prévention de la tératogénicité, pourquoi seules les femmes sont-elles tenues à la signature du formulaire d'accord de soins ?

Cette question est d'autant plus aiguë que certaines des informations contenues dans le formulaire s'appliquent de manière manifeste aux deux sexes (ramener son traitement au pharmacien après usage, ne pas donner son sang, etc.).

e. Rapport bénéfice/risque et principe de précaution

Dans l'hypothèse où ce dispositif résulterait exclusivement ou majoritairement du principe de précaution, merci de nous préciser quelle instance a réfléchi aux enjeux et aux conséquences éthiques de sa mise en œuvre, à son impact sur la vie des patients et évalué le rapport bénéfice/risques correspondant ? Comment se fait-il que les représentants des patients n'aient pas été associés à cette réflexion, qui les concerne au premier chef ?

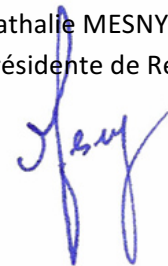
L'ensemble des questionnements ci-dessus conduit à s'interroger sur **l'objectif réel de ce dispositif. S'agit-il exclusivement d'améliorer l'information et la sécurité des patients ? dans ce cas pourquoi ne pas également formaliser l'information sur les autres effets indésirables (en particulier infectieux, oncogènes, cardio-vasculaires) du mycophénolate comme des autres traitements antirejets ? Ou bien vise t-il principalement à protéger les industriels et les autorités de santé d'éventuels recours des patients (ou de leurs partenaires / enfants) en cas de survenue d'un accident médicamenteux ?**

Compte tenu des enjeux exposés plus haut, nous demandons la révision du dispositif d'information et la suspension sans délai du conditionnement de la délivrance du mycophénolate à la présentation du formulaire d'accord de soins au pharmacien.

Enfin, compte tenu des données américaines qui suggèrent une diminution importante de la fertilité des femmes en raison du traitement par mycophénolate, nous demandons à l'ANSM de se saisir de ce sujet de pharmacovigilance et de le documenter, afin qu'une information adaptée des patientes puisse, le cas échéant, être délivrée en amont du démarrage du traitement.

Dans l'attente de votre réponse, nous vous prions de croire, Monsieur le Directeur Général, en l'expression de notre respectueuse considération.

Nathalie MESNY
Présidente de Renaloo



Copie à : Madame la Ministre des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, Madame la Présidente de la Haute Autorité de Santé, Madame la Présidente du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, Madame la Directrice de l'Agence de la biomédecine, Messieurs les Présidents de la SFT et de la SFNDT, Mesdames et Messieurs les co-Présidents du CISS

Contact : Yvanie Caillé, directrice générale

Yvanie.caille@renaloo.com

06 10 25 14 63