



Mycophénolate mofétil/mycophénolate sodique et risque malformatif.

La FDA a émis une alerte fin 2007 pour le mycophénolate mofétil (MFM, CellCept®) et le mycophénolate sodique (Myfortic®), en raison de rapports d'issues de grossesses suggérant une augmentation du risque d'avortement spontané et de malformations lors d'exposition maternelle à ces substances. Le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique doivent être considérés comme des substances augmentant le risque d'avortement spontané et de malformations pour ce qui concerne les attitudes de prescription et d'information aux patient(e)s.

Le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique sont, depuis leur commercialisation, contre-indiqué lors de grossesse. Cette attitude se fonde sur le mécanisme d'action (anti-métabolite du DNA) ainsi que sur des données animales (rat, lapin) montrant un effet tératogène à des doses comparables, voire inférieures, aux doses utilisées en thérapeutique humaine après transplantation d'organe (en dose/m²).

La FDA a émis une alerte fin 2007 pour le mycophénolate mofétil (MFM, CellCept®) et le mycophénolate sodique (Myfortic®), en raison de rapports d'issues de grossesses suggérant une augmentation du risque d'avortement spontané et de malformations lors d'exposition maternelle à ces substances. Les malformations concernent principalement des anomalies de l'oreille externe/moyenne et des malformations faciales (fentes labio-palatines), mais des anomalies des membres distaux (hypoplasie des ongles, 5ème doigt court, polydactylie), de l'œsophage, des reins (ectopie, asymétrie rénale) et du cœur ont été signalées. Sur une centaine d'expositions répertoriées, on relève un taux d'avortement spontané de 30 à 45%, et un taux de malformation/polymalformations entre 18 et 22%. Des malformation de l'oreille sont observées dans les deux tiers à trois-quart des cas.

Récapitulatif des données:

- *Registre Nord-Américain de grossesse en transplantation* [réf. 1]:
26 grossesses exposées au MFM
11 avortements spontanés (42%)
4 tableaux malformatifs/polymalformatifs chez les 18 enfants nés vivants (22%), dont 3 cas comprenant une anomalie de l'oreille et 2 cas comprenant une fente labio-palatine
- *Registre d'exposition tenu par Roche (1995-2007)* [DHP Letter Oct. 07]:
77 grossesses

25 avortement spontanés (32%)

14 tableaux malformatifs/polymalformatifs (18%), dont 6 cas d'anomalies de l'oreille

- *Env. 5 cas isolés publiés* [réf. 2-6], avec anomalie touchant l'oreille dans les 4 cas.

Le recueil de ces observations, généralement rétrospectif, ne permet pas d'estimer l'incidence des malformations (annonce préférentielle des cas pathologiques, biais de rappel etc.). Néanmoins, la récurrence de tableaux malformatifs similaires sous ce traitement parle en faveur d'une relation de causalité et soutient l'attitude jusqu'ici fondée sur le principe de précaution et les données expérimentales suggérant un risque potentiel.

Le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique doivent être considérés comme des substances augmentant le risque d'avortement spontané et de malformations pour ce qui concerne les attitudes de prescription et d'information aux patient(e)s.

En pratique, ces données ne changent que peu ou pas l'attitude observée à ce jour, si ce n'est la confirmation du risque malformatif:

Prescription chez la femme en âge de procréer: Exclure une grossesse en cours, contraception très fortement recommandée, informer la patiente sur les risques potentiels.

En prévision d'une grossesse: Préférer un autre immunosuppresseur, dans toute la mesure du possible, du moins au premier trimestre de grossesse. Si une alternative thérapeutique n'est pas envisageable, informer la patiente des risques encourus et assurer une surveillance adaptée (cf. ci-dessous).

Grossesse en cours de traitement: Informer la patiente sur les risques encourus. Réévaluer l'indication absolue à poursuivre le traitement (en particulier au premier trimestre). Si l'exposition a eu lieu au premier trimestre, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est recommandé (échographie morphologie détaillée dans un centre spécialisé). Outre le risque d'avortement spontané et de malformations, un risque accru d'infection est à envisager sous ce traitement. L'équipe néonatale qui prendra en charge l'enfant doit être avisée de cette exposition.

Les effets indésirables graves ou inattendus doivent être signalés à un centre de pharmacovigilance (avortement, malformation, prématurité notamment). Un recueil prospectif des expositions est préconisé et les issues favorables de grossesse fortuitement exposées sont à répertorier, afin d'améliorer nos connaissances de ces substances, et de minimiser les biais dans l'interprétation des données d'exposition (contact centre suisse

de tératovigilance 021 314 42 67).

Références:

1. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82:1698–702.
2. Schoner K, Steinhard J, Figiel J, Rehder H. Severe Facial Clefts in Acrofacial Dysostosis: A Consequence of Prenatal Exposure to Mycophenolate Mofetil? *Obstet Gynecol.* 2008 Feb;111(2):483-486
3. Velinov M, Zellers N. The fetal mycophenolate mofetil syndrome. *Clin Dysmorphol* 2008;17:77–8.
4. Tjeertes IF, Bastiaans DE, van Ganzewinkel CJ, Zegers SH. Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *J Perinatol* 2007;27:62–4.
- 5 Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Sàenz P, Roma E, Poveda JL, Vento M. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A.* 2008 Jan 1;146(1):1-7
6. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, Frydman R, Audibert F. Mycophenolate Mofetil in Pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 2004;103:1091–4.

Laura Rothuizen, Françoise Livio, Jérôme Biollaz, le 21.02.2008