

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESES 2019/TOU3/2035

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DURET Stéphanie

**UTILISATION DU MYCOPHÉNOLATE PARMIS LES FEMMES EN AGE DE
PROCREER ET LES FEMMES ENCEINTES EN FRANCE
ENTRE 2010 ET 2017**

13 septembre 2019

Directeur de thèse : Dr DRAY-SPIRA Rosemary

JURY

Président	Dr DAMASE-MICHEL Christine
1er assesseur	Dr GRELLET Jean
2ème assesseur	Pr PARIENTE Antoine
3ème assesseur	Dr NOIZE Pernelle
4 ^{ème} assesseur	Dr DUFOUR Emmanuelle

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires		
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAEEVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Assistant Associé des Universités		
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		

REMERCIEMENTS

Au Dr Christine Damase-Michel

Pour avoir accepté avec intérêt et enthousiasme de présider le jury de cette thèse.

Aux autres membres du jury,

Au Dr Emmanuelle Dufour,

Ma copilote pour ce projet. Merci d'avoir supporté mes coups de stress et mes bonnes blagues, et de m'avoir tant aidée pour la rédaction du mémoire. Travailler avec toi fut un très grand plaisir.

Au Dr Rosemary Dray-Spira,

Pour les 6 mois au sein de l'équipe épidémiologie de l'ANSM, pour le soutien et les conseils précieux dans ce projet.

Au Pr Antoine Pariente et au Dr Pernelle Noize :

Pour m'avoir initiée au bon usage des médicaments dès le début de l'internat. Merci de m'avoir donné le goût de la pharmaco-épidémiologie et d'avoir été mes conseillers d'orientation !

Au Dr Jean Grellet

Pour avoir accepté de siéger à ce jury.

A la grande équipe de pharmaco bordelaise :

A Amandine, Julien, Pauline, Nicholas, Driss, Emmanuelle C., Séverine, Sylvie

Pour votre accueil et votre bonne humeur. Pour mon intégration et les conseils avisés. Pour les histoires passionnantes et les bonnes bières partagées !

A mon équipe préférée, le trio infernal, le trio de mon cœur :

A tatie Mimi, à mon (petit) frère David(ou), à ma « cousœur » Mathilde,

Pour votre soutien, et votre personne. Merci d'être là et merci pour tout.

A mes merveilleux grands-parents :

A mamie Gisèle, mammy Jeanine, mes papi Roger et Jean déjà partis

Pour avoir fait de nous, avec tant d'affection, les enfants que nous étions et les adultes que nous sommes devenus. Merci de nous avoir donné cette grande famille que j'aime tant retrouver.

A mes oncles et tantes :

A Sylvie, François, Marc, Michel, Sylvianne et Catherine

Pour votre volonté de toujours nous réunir et de tant nous gâter.

Et à tous mes cousins (les 11 !) :

Pour les tournantes au ping-pong, les tourbillons dans la piscine, les pièces de théâtre dans les bois, les 24 décembre, les mariages ... et pour tout le reste!

A ma maman,

Pour tes encouragements et ton soutien quand j'ai choisi de devenir pharmacien.

A mon papa,

Pour m'avoir laissé des souvenirs pleins de tendresse, de sourires et d'océan 😊

A mes plus vieilles copines, toujours là malgré la distance :

A ma petite Sara, ma plus vieille copine !

Merci mille fois d'être si libérée et si positive.

A ma petite Téter, la jolie maman !

Merci pour ces moments inoubliables de chant et de danse,

A mes "Mich-mich", mes deux meauzacaises préférées !

Merci d'avoir été là, de m'avoir si bien accueillie et soutenue. Et merci surtout de m'avoir fait tant rire !

A mes si précieux copains montalbanais :

A mon Pierro, le Pierro !

Merci pour ces deux belles années de coloc' et surtout, surtout...un grand BRAVO pour ta patience face aux durites. Merci d'être toi Marquouze.

A ma petite Eleo, la petite fraîcheur !

Merci d'être si entière et d'être toujours là.

A Benacoulele, ma petite Alex, ma grande gigue !

Cette première année toulousaine n'aurait pas été la même ah ça non. Merci pour mille choses : les fêtes de Bayonne, les Bénacades, ton rire si discret, ta grande folie.

*A mes copines pharmaciennes toulousaines (c'est un peu les télétobies),
A Paupau, Lulu, Lisou, Nounouch, Causs, Chachou, Sabiche et Ade,
Mes petites beautés ! Merci pour la sacrée team de volley qu'on a formée.*

*Et aussi à Lolo, Crossy et Soso, mes autres pépettes toulousaines !
Certaines ont été mes colocs, d'autres mes copines de révision (certaines les deux, mes pauvres :O), mes copines de voyage, mes copines de soirée... Merci pour cette belle et forte amitié 😊*

A mes copains de l'internat

A Ruru, Fatouxx, Sol, Juju (fille), Coco, Peuch, Langliss, Irissade, Mathou, Jordich, Clémich, Tonio, Juju (mec). Merci d'être un groupe de folie depuis près de 4 ans. Ces années bordelaises étaient géniales, des feux de l'amour aux petits mouchoirs, c'était trop court !

A Clairou, Adeline,

Pour être des rayons de soleil permanents.

Et à Léa, la nouvelle petite tête du groupe parisien !

Au petit nouveau dans ma vie,

A Ferdi,

Merci d'être si attentionné et de rendre cette histoire si chouette 😊

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
TABLE DES FIGURES.....	10
TABLE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION.....	11
I. Rationnel de l'étude.....	12
II. Objectifs.....	17
III. Méthodes.....	18
III.1. Type d'étude.....	18
III.2. Source des données.....	18
III.3. Population d'étude.....	20
III.3.1. Critères d'inclusion.....	20
III.3.1.1. Population totale.....	20
III.3.1.2. Sous-populations d'intérêt.....	20
III.3.2. Critères de non-inclusion.....	21
III.4. Définition et mesure de l'exposition au mycophénolate.....	21
III.5. Identification et datation des grossesses.....	22
III.6. Co-variables d'intérêt.....	23
III.6.1. Caractéristiques sociodémographiques des patients.....	23
III.6.2. Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate.....	23
III.6.3. Contexte d'utilisation du mycophénolate.....	23
III.6.4. Caractéristiques des recours aux soins.....	24
III.6.5. Issues des grossesses potentiellement exposées au mycophénolate.....	24
III.7. Analyses statistiques.....	25
III.8. Aspects éthiques et réglementaires.....	26
IV. Résultats.....	27
IV.1. Utilisation dans l'ensemble de la population et chez les femmes en âge de procréer entre 2010 et 2017.....	27
IV.1.1. Nombre total de patients exposés au mycophénolate.....	27
IV.1.2. Contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate.....	28
IV.1.3. Caractéristiques sociodémographiques des patients exposés au mycophénolate..	29
IV.1.4. Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate.....	31
IV.1.5. Recours aux soins au cours de l'exposition au mycophénolate.....	34
IV.1.5.1. Consultations médicales.....	34
IV.1.5.2. Tests de grossesse parmi les femmes en âge de procréer.....	34

IV.2. Exposition au MPH autour des grossesses et pendant les grossesses.....	35
IV.2.1. Evolution du traitement à visée immunosuppressive autour des grossesses)	35
IV.2.2. Caractérisation de l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse	37
IV.2.2.1. Caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes exposées	38
IV.2.2.2. Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate dans les deux mois précédents et/ou pendant la grossesse	39
IV.2.2.3. Recours aux soins	39
IV.2.2.4. Issues des grossesses	40
V. Discussion.....	42
V.1. Principaux résultats et comparaison à la littérature.....	42
V.1.1. Population totale et femmes en âge de procréer	42
V.1.2. Modifications thérapeutiques dans la période entourant la grossesse	44
V.1.3. Caractérisation de l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse	45
V.1.4. Issues des grossesses exposées au mycophénolate	46
V.2. Forces et limites de l'étude	46
V.3. Mises en perspective	49
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE.....	52
ANNEXES	56
Annexe 1. Codes CIP des spécialités à base de mycophénolate	56
Annexe 2. Codes utilisés pour identifier les issues de grossesse.....	57
Annexe 3. Age gestationnel médian théorique selon les issues de grossesse	59
Annexe 4. Codes utilisés pour la définition du contexte pathologique d'utilisation du MPH	60
Annexe 5. Codes utilisés pour identifier l'exposition aux autres immunosuppresseurs.....	65
Annexe 6. Codes utilisés pour identifier les tests de grossesse	72
Annexe 7. Codes utilisés pour identifier les dispensations d'acide folique.....	72
Annexe 8. Diagnostics identifiés parmi les patients exposés au mycophénolate dans un contexte hors-greffe d'organe entre 2010 et 2017.....	73
Annexe 9. Mode d'exercice des prescripteurs consultés entre la 1 ^{ère} et la dernière dispensation de mycophénolate entre 2010 et 2017 selon le contexte d'utilisation - Population totale et Femmes en âge de procréer	74
Annexe 10. Nombre de grossesses exposées aux immunosuppresseurs au cours de la grossesse et autour des grossesses dans un contexte de greffe d'organe en France entre 2010 et 2017 (n = 410)	75
Annexe 11. Nombre de grossesses exposées aux immunosuppresseurs au cours de la grossesse et autour des grossesses en dehors d'un contexte de greffe d'organe en France entre 2010 et 2017 (n = 442)	75

LISTE DES ABREVIATIONS

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique (Classification)
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies – 10 ^e version
CIP	Code Identifiant de Présentation
CMU-C	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPD	Conditions de Prescription et de Délivrance
CRAT	Centre de Référence des Agents tératogènes
DAS	Diagnostic Associé Significatif
DCIR	Datamart de Consommation Inter-régimes
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
FCS	Fausse Couche Spontanée
FDA	Food and Drug Administration
GCS	Greffe de Cellules Souches
GEU	Grossesse Extra-Utérine
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
MPH	Mycophénolate
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NTPR	National Transplant Pregnancy Registry
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RSI	Régime Social des Indépendants
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
SNDS	Système National des Données de Santé

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Structure du Système National de Données de Santé (SNDS)	18
Figure 2. Population de l'étude	21
Figure 3. Diagramme d'inclusion de la population d'étude.....	27
Figure 4. Evolution annuelle du nombre d'individus exposés au mycophénolate entre 2010 et 2017 en France	28
Figure 5. Evolution annuelle du nombre de femmes en âge de procréer exposées au mycophénolate entre 2010 et 2017 en France	28
Figure 6. Prévalence et incidence de l'utilisation du mycophénolate dans la population française selon le contexte d'utilisation entre 2010 et 2017.....	31
Figure 7. Prévalence et incidence d'utilisation du mycophénolate chez les femmes en âge de procréer selon le contexte d'utilisation entre 2010 et 2017	31
Figure 8. Evolution de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs avant pendant et après la grossesse chez les femmes transplantées	36
Figure 9. Evolution de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs avant, pendant et après la grossesse en dehors d'un contexte de greffe d'organe	37
Figure 10. Nombre de grossesses concernées par une exposition de MPH selon l'année de début présumé de début de grossesse.....	38

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Contextes pathologiques d'utilisation chez les utilisateurs de mycophénolate en France entre 2010 et 2017	29
Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques des patients exposés au MPH entre 2010 et 2017 selon le contexte d'utilisation.	30
Tableau 3. Caractéristiques des dispensations de MPH entre 2010 et 2017 selon le contexte d'utilisation	32
Tableau 4. Mode d'exercice des primo-prescripteurs de MPH entre 2010 et 2017 selon le contexte d'utilisation	33
Tableau 5. Nombre annuel de consultations entre la 1ere et la dernière dispensation de mycophénolate entre 2010 et 2017	34
Tableau 6. Caractéristiques sociodémographiques au début des grossesses potentiellement exposées au MPH entre 2010 et 2017 en France.....	38
Tableau 7. Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse entre 2010 et 2017 en France	39
Tableau 8. Consultations médicales au cours de la grossesse et/ou au cours du trimestre précédent.....	40
Tableau 9. Issues de grossesse selon le contexte d'utilisation et la période exposée au MPH au cours d'une grossesse en France entre 2010 et 2017	41

INTRODUCTION

Pour des raisons éthiques, les femmes enceintes sont exclues des essais cliniques. Une fois qu'un médicament est sur le marché, les données de pharmacovigilance spontanée et les quelques données issues d'études pharmaco-épidémiologiques constituent l'unique source de données d'utilisation et de toxicité des médicaments dans cette population si particulière. Il y a donc un réel manque d'information sur les effets des médicaments pendant la grossesse.

Les données relatives au risque malformatif du mycophénolate associé à son utilisation pendant la grossesse ont été publiées pour la première fois en 2001 soit 6 ans après la commercialisation du médicament. Depuis, de nombreux cas de malformations et d'avortements spontanés ont été rapportés dans la littérature, conduisant en 2015 l'Agence européenne des médicaments, après réévaluation de la balance bénéfico-risque, à contre-indiquer son utilisation pendant la grossesse et à recommander l'utilisation d'une contraception efficace jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du traitement. L'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé a alors modifié les conditions de prescription et de délivrance du produit chez les femmes en âge de procréer.

Dans ce contexte, il est apparu nécessaire de faire un état des lieux de l'utilisation du MPH en France, dans la population puis spécifiquement chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. Une étude pharmaco-épidémiologique a donc été menée par l'ANSM dans le cadre de son activité de surveillance des médicaments. Ce projet a été réalisé lors d'un stage d'internat de mai à octobre 2018 et s'inscrit dans le cadre du mémoire de DES IPR. Ce mémoire présente tout d'abord le rationnel de l'étude et le contexte dans lequel elle a été réalisée. La deuxième partie décrit la méthode utilisée, incluant les variables recueillies et les analyses statistiques employées. La troisième partie concerne les résultats de l'étude et la dernière partie présente la discussion, incluant la comparaison à la littérature, les forces et limites de cette étude ainsi que les perspectives proposées.

I. Rationnel de l'étude

Le mycophénolate (MPH) est un agent immunosuppresseur tératogène majeur chez l'humain, c'est-à-dire qu'il est susceptible de provoquer des malformations (ou atteintes morphologiques) chez les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse. Il convient alors de porter une attention particulière sur son utilisation chez la femme en âge de procréer pour laquelle se pose la problématique de la grossesse.

L'histoire du MPH a débuté en 1893 par la découverte de son métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), puis de ses propriétés immunosuppressives en 1969 (1,2). Il agit par inhibition de l'inosine monophosphate déshydrogénase indispensable à la synthèse de novo des bases puriques, elles-mêmes nécessaires à l'activation et à la prolifération des lymphocytes B et T. Il interfère également avec les phénomènes d'adhésion cellulaire, étape clé du processus inflammatoire. Le mycophénolate mofétil (MMF), ester prodrogue du MPA, a été utilisé pour la première fois en 1992 dans un essai clinique de phase I chez un groupe de patients ayant bénéficié d'une greffe rénale (3). En 1995, le laboratoire Roche obtient une AMM européenne centralisée pour le Cellcept®, spécialité contenant du MMF (dosages disponibles à 250 et 500 mg pour la forme orale, 1g/5mL pour la forme injectable) (4). Ce médicament est indiqué en première intention, à vie et en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, dans la prévention du rejet aigu chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de rein, de foie ou de cœur. Puis en 2003, le laboratoire Novartis commercialise le Myfortic®, spécialité contenant du mycophénolate sodique, autre prodrogue du MPA, uniquement indiqué en prévention du rejet aigu chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de rein (dosages disponibles pour la forme orale à 180 et 360 mg) (5). Dans ces indications, ces médicaments ont montré un effet immunosuppresseur puissant avec une augmentation de la survie du greffon à long terme, les posologies étant de 1440 mg/j pour le Myfortic® et de 2 à 3 g/j pour le Cellcept® (6,7). Outre les indications prévues par l'AMM, l'utilisation du MPH est recommandée par les sociétés savantes en prévention du rejet aigu de greffe d'autres organes tel que le poumon ou dans certaines conditions en prévention de la réaction du greffon contre l'hôte après greffe de cellules souches hématopoïétiques (8–10). En France, environ 6 000 organes sont greffés chaque année, 82% sont des greffes de foie ou de rein (11). Les patients concernés bénéficient d'une exonération du ticket modérateur (remboursement intégral des soins par l'assurance maladie) au titre de l'Affection de Longue Durée (ALD) 28 « suite de transplantation d'organe ».

Son efficacité immunosuppressive et sa bonne tolérance lui ont rapidement conféré d'intéressantes perspectives dans le traitement de pathologies dysimmunitaires telles que les

maladies auto-immunes (MAI). Même si le MPH n'a pas d'AMM pour ces indications, certaines sociétés savantes le recommandent en traitement de fond dans des situations particulières, le plus souvent en association aux corticoïdes et après échec d'autres thérapeutiques. En France par exemple, dans le cadre du plan national des maladies rares de 2003-2005, des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) ont été élaborés par les centres de référence et de compétence maladies rares, à l'aide d'une méthode proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS). Leur objectif est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Le MPH y est proposé en traitement de la myasthénie restant invalidante malgré un traitement anti-cholinestérasique, en cas de lupus systémique avec atteinte rénale (en association à la corticothérapie) ou encore au cours de périartérite noueuse lorsque l'azathioprine est contre-indiquée (12–14). D'autres vascularites nécrosantes systémiques bénéficient d'un PNDS dans lequel le MPH est proposé : traitement d'entretien de certaines formes de granulomatose de Wegener et de polyangéite microscopique, ou encore traitement d'attaque de certains cas de périartérite noueuse ou de syndrome de Churg et Strauss. Les PNDS donnent droit à une prise en charge dérogatoire de ces pathologies par l'Assurance maladie. Dans ces protocoles, les posologies du MPH varient entre 2 et 3 g/j et sont donc similaires à celles prévues par les AMM. Les données de la littérature montrent qu'il est aussi utilisé dans certaines pathologies dermatologiques telles que le psoriasis, la dermatite atopique ou le pemphigus (15,16). Son utilisation est également mentionnée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des hépatites auto-immunes, des formes progressives sans poussée de la sclérose en plaque, et de certains types de vascularites (17–20). La prévalence des MAI est difficile à estimer, variable selon la pathologie, mais environ 60 000 patients atteints ont été dénombrés en France en 2016 (21).

Dans la population générale, le MPH est bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents étant les troubles gastro-intestinaux, qui sont moindre avec le Myfortic® puisqu'il se présente sous forme de comprimés gastro-résistants (libération du principe actif uniquement dans l'intestin). Les deux spécialités peuvent en revanche, mais rarement, être associées à l'apparition d'une leucopénie qui expose à des complications infectieuses généralement peu sévères.

Le caractère hautement tératogène du MPH est aujourd'hui bien établi. En effet, dans les études précliniques, des malformations et retards de croissance dans la descendance de lapins et de rats avaient été observés lors d'une exposition systémique inférieure à celle obtenue chez les patients transplantés cardiaques ou rénaux (4). Malgré les résultats de ces études, il a été admis au moment de la mise sur le marché en 1995 que les bénéfices du MPH justifiaient son

usage pendant la grossesse, d'autant plus qu'aucune étude clinique n'avait démontré de potentiel embryo- ou foetotoxique. A cette époque, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration – FDA) avait classé le MPH dans la catégorie C de risque pendant la grossesse (*i.e.* les études animales ont montré des risques pour le fœtus mais ces risques chez l'Homme ne sont pas connus ; le médicament ne devrait être administré que si les bienfaits attendus justifient les risques pris pour le fœtus). Les premiers cas de malformations chez des enfants nés de mères exposées au MPH pendant la grossesse ont été publiés à partir de 2001 (22–24). Mais ce n'est qu'en 2006 que le Registre Nord-Américain de Grossesses en transplantation (National Transplantation Pregnancy Registry - NTPR) a mis en évidence une augmentation du risque de fausses couches chez les femmes transplantées exposées au MPH et une augmentation des malformations chez les enfants nés de ces grossesses (25). L'objectif de ce registre est de recenser les grossesses de femmes transplantées exposées ou non au MPH, d'assurer leur suivi et de réaliser des études comparatives entre les groupes exposées-non exposées. Ces nombreux cas rapportés ont dévoilé un tableau phénotypique plutôt caractéristique des malformations observées et ont confirmé le risque tératogène du mycophénolate lors d'une exposition au 1er trimestre de grossesse, donc pendant l'organogenèse (début à la 5^e semaine et se termine à la 8^e semaine de grossesse) (26–30). Les études ont rapporté un risque d'avortement spontané variant de 28 à 64% chez les femmes exposées alors qu'il a été estimé entre 8 et 20% dans la population générale, les fausses couches tardives étant bien plus rares que les fausses couches précoces (moins d'1% des grossesses) (22,31). D'après la littérature également, le risque de malformations chez les enfants nés de femmes exposées pendant la grossesse était estimé entre 23 et 27%, alors qu'il avoisinait 2-3% dans la population générale et 4-5% chez les enfants nés de mères transplantées non exposées au MPH (22). Les malformations observées incluent, de façon isolée ou en association, des anomalies de l'oreille externe et moyenne (microtie bilatérale) et des malformations faciales (fentes labio-palatines, colobome). Des anomalies des membres distaux (hypoplasie des ongles, 5^eème doigt court, polydactylie), de l'œsophage, des reins (ectopie, asymétrie rénale) et du cœur ont également été décrites (26,27). Les données ne permettent pas cependant de savoir si l'effet dépend de la dose et/ou de la durée de traitement (22,34).

Même si le risque de malformations et d'avortements spontanés est connu chez les femmes transplantées ou avec certaines pathologies auto-immunes, le risque propre du MPH ne peut être nié. A partir de 2007, des mesures de minimisation des risques liés à l'exposition pendant la grossesse ont été prises par la FDA qui a reclassé le MPH et ses dérivés dans la catégorie D de risque durant la grossesse (*i.e.* il existe des preuves d'un risque fœtal chez l'Homme ; le produit ne doit être utilisé qu'en dernier recours). Cette même année, l'agence

américaine a demandé l'intégration d'une mention bien visible dans le RCP relative au risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales lors d'une exposition au MPH pendant le premier trimestre de grossesse. En 2015, dans le cadre d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque du MPH, l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency – EMA) a renforcé ces mesures en contre-indiquant son utilisation pendant la grossesse, excepté en l'absence d'alternative thérapeutique dans la prévention du rejet de greffe. Après mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), les Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD) ont été modifiées par l'Agence Nationale française de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en 2016, accompagnées d'un guide à destination des professionnels de santé et des patientes transplantées :

- Le MPH doit être soumis à prescription initiale hospitalière ; qui nécessite un accord de soins chez les femmes en âge de procréer, valable 6 mois.
- La délivrance ne peut intervenir qu'après vérification de l'obtention de cet accord.
- Les patientes doivent présenter la preuve d'une double contraception efficace pour réduire le risque.

Après concertation avec les usagers et les professionnels de santé, il est apparu nécessaire de modifier les CPD jugées trop strictes pour améliorer leur observance et donc leur efficacité. En juillet 2018, l'ANSM a actualisé ses recommandations : une simple contraception est maintenant requise et la périodicité de l'accord de soin est devenue annuelle (35). Elle a également rappelé d'effectuer un test de grossesse avant l'initiation du MPH pour éviter les grossesses accidentelles pendant le traitement et d'arrêter la contraception au moins 6 semaines après arrêt du MPH, lorsqu'une grossesse est planifiée. Du fait de son caractère clastogène il est en effet préférable de ne pas être exposée au cours de l'ovogénèse afin d'éviter la transmission de gènes mutés à la descendance. Les 6 semaines semblent correspondre aux 14 jours du cycle en cours auxquels sont ajoutés 4 semaines au cas où les ovocytes suivants seraient affectés. Les autorités sanitaires semblent donc précautionneuses, d'une part puisque la durée de l'ovogénèse est de 26 à 30 jours, d'autre part puisque le MPH serait éliminé de l'organisme au bout de 6 jours (7 demi-vies) et c'est d'ailleurs le délai préconisé par le Centre de référence des agents tératogènes (CRAT) (36). En conséquence, la problématique d'une alternative thérapeutique se pose lorsqu'il faut arrêter le MPH, l'abstention thérapeutique n'étant pas vraiment envisageable en post-greffe ou dans la plupart des maladies auto-immunes. D'autres immunosuppresseurs sont des tératogènes avérés (méthotrexate et cyclophosphamide), mais certains médicaments à visée immunosuppressive ou anti-inflammatoire sont autorisés pendant la grossesse comme l'azathioprine, les antipaludéens de synthèse, la sulfasalazine et les glucocorticoïdes (37). Le relai par l'azathioprine semble être pratique courante avant ou pendant la grossesse : d'une part, il ne

semble pas perturber la stabilité du greffon ou de la pathologie auto-immune traitée (certainement du fait de son mécanisme d'action très proche de celui du MPH), d'autre part parce que les données de la littérature concernant le risque de malformations congénitales sont rassurantes (38,39).

La preuve de la tératogénicité du MPH n'est plus à démontrer, déjà mise en évidence grâce aux nombreux cas rapportés et à quelques études observationnelles, dont certaines ont été menées par le registre américain NTPR (40,41). Il existe également un registre néozélandais et australien de suivi des patients transplantés (ANZDATA – Australia and NewZealand Dialysis And Transplant Registry) et un registre anglais (UKOSS – United Kingdom Obstetric Surveillance System). Les données disponibles concernant l'utilisation du MPH pendant la grossesse sont donc issues de petits effectifs ou sont limitées aux femmes transplantées. Dans ce contexte, il convient de faire un état des lieux de l'utilisation du MPH en vie réelle en France, sachant que les CPD sont devenues strictes et qu'il semble y avoir une utilisation hors-AMM non négligeable (données de pharmacovigilance des laboratoires et données de la littérature). Ainsi, une étude décrivant l'utilisation du MPH entre 2010 et 2017 a été menée dans la population française, parmi les femmes en âge de procréer, et également pendant et autour des grossesses identifiées. Cette étude s'inscrivait dans le cadre de l'activité de surveillance de l'ANSM et des récents changements de CPD du mycophénolate.

II. Objectifs

Les objectifs de l'étude étaient de quantifier et caractériser l'exposition au mycophénolate en France entre 2010 et 2017 selon le contexte d'utilisation (greffe d'organe/ hors greffe d'organe) :

- **Dans l'ensemble de la population et chez les femmes en âge de procréer** il s'agissait de :
 - Estimer le nombre de patient(e)s exposé(e)s au MPH, selon le type d'exposition (incidente ou prévalente), globalement puis par année ;
 - Décrire les caractéristiques liées aux dispensations de MPH ;
 - Décrire les caractéristiques sociodémographiques et médicales des patient(e)s ainsi que les recours aux soins.
- **Chez les femmes en âge de procréer ayant eu une ou plusieurs grossesse(s) pendant la période d'étude**, il s'agissait de :
 - Décrire l'évolution de la prise en charge thérapeutique à visée immunosuppressive pendant et autour d'une grossesse ;
 - Caractériser les grossesses potentiellement exposées au MPH :
 - Identifier le nombre de grossesses
 - Décrire les caractéristiques de l'exposition au MPH et identifier la(les) période(s) d'exposition juste avant et pendant la grossesse ;
 - Décrire les caractéristiques sociodémographiques et médicales des femmes enceintes et les recours aux soins pendant la grossesse ;
 - Décrire l'issue de ces grossesses.

III. Méthodes

III.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle d'utilisation menée à partir des données médico-administratives françaises, et plus précisément les données de remboursement de soins chainées aux données d'hospitalisation dans le système national des données de santé (SNDS).

III.2. Source des données

Les données utilisées pour répondre aux objectifs de l'étude sont issues du système national des données de santé (SNDS), qui rassemble et met à disposition les principales bases de données de santé nationales françaises, qui existaient jusqu'alors indépendamment. Créé par la loi de modernisation du système de santé en janvier 2016, il regroupe aujourd'hui de façon effective les données de l'assurance maladie, les données des hospitalisations et les données des causes médicales de décès (intégration progressive) (**figure 1**). A terme, il intégrera également les données relatives au handicap et un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance Maladie complémentaire, ce qui permettra de mieux connaître le parcours de soins global des patients.

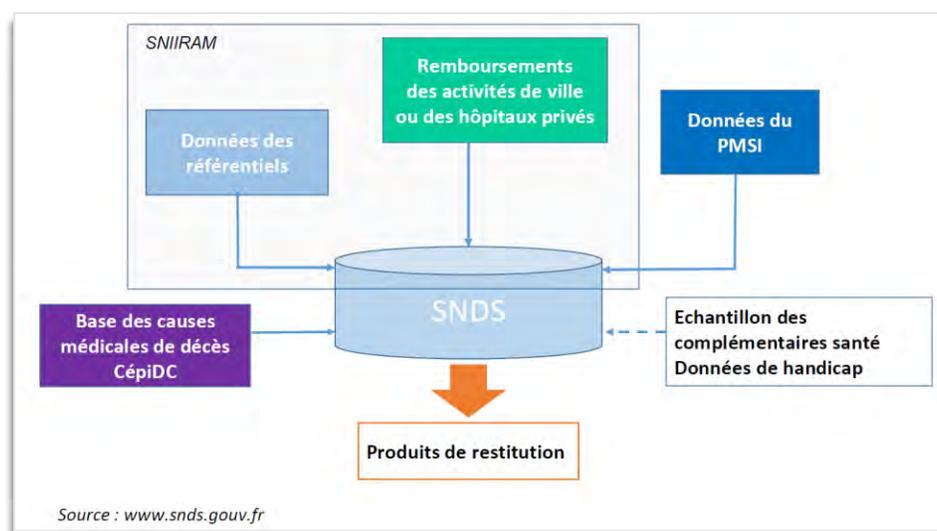


Figure 1. Structure du Système National de Données de Santé (SNDS)

Deux de ces bases ont été exploitées pour l'étude :

- Le **Système national d'information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)** : base de données individuelle des bénéficiaires de l'Assurance maladie affiliés à l'un des régimes obligatoires, soit environ 99% des résidents français. Il a été mis en place en 2002 et regroupe les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral (soins exécutés en ville et consultations des établissements privés) et notamment :
 - Informations concernant le bénéficiaire : âge, sexe, lieu de résidence (département et commune), notion de bénéfice de la couverture maladie universelle, d'affection de longue durée (ALD) ou de maladie professionnelle et, le cas échéant, date de décès ;
 - Informations concernant les professionnels de santé qui ont délivré les soins et éventuellement les prescripteurs : âge, sexe, spécialité, lieu et mode d'exercice ;
 - Informations sur les soins dispensés : dates de soins, montants remboursés et montants payés par le patient, codage détaillé des médicaments délivrés, des actes techniques des médecins, des dispositifs médicaux, des prélèvements biologiques.

Les données du SNIIRAM sont issues des remboursements de l'Assurance Maladie : elles sont gérées (via les feuilles de soin) et anonymisées pour alimenter l'entrepôt de données. Pour la réalisation d'études, ces données sont restituées aux utilisateurs sous forme d'une base de données individuelles des bénéficiaires (le Datamart des Consommations Inter-Régimes – DCIR).

- Le **Programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI)** : système utilisé dans les établissements de santé pour mesurer l'activité médicale. Il se base, pour les séjours en MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique), sur le recueil systématique et le traitement automatisé d'une information médico-administrative, contenue dans le Résumé de Sortie Standardisé (RSS). Il est lui-même constitué d'un ou plusieurs Résumé(s) d'Unité Médicale (RUM) produit(s) par chacune des unités fréquentées au cours de l'hospitalisation. Chaque RUM contient des informations administratives et médicales, codées selon des nomenclatures imposées :
 - Données démographiques du patient (numéro d'identification, sexe, année de naissance) ;
 - Diagnostics médicaux retenus pendant le séjour : diagnostic principal (DP), diagnostics reliés (DR) et diagnostics associés (DAS), codés avec la Classification Internationale des maladies 10^e révision (CIM-10) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ;
 - Actes médicaux dispensés, codés avec la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Les informations contenues dans les deux bases ont pu être chaînées puisque les soins du secteur libéral et les séjours hospitaliers concernant un même individu sont rattachés au même numéro identifiant anonyme qui est unique. Ce numéro identifiant, irréversiblement anonymisé, est issu d'un cryptage réalisé à partir du numéro de sécurité sociale, de la date de naissance et du sexe. Les données du SNDS sont conservées pendant une durée de dix-neuf ans en plus de l'année au cours de laquelle elles ont été recueillies. Passé ce délai, ces données sont archivées pour une durée de dix ans

III.3. Population d'étude

III.3.1. Critères d'inclusion

III.3.1.1. Population totale

La population totale incluait tous les patients ayant bénéficié d'au moins une dispensation de MPH (Cellcept® et génériques, Myfortic®) entre le 01/01/2010 et le 31/12/2017 (**figure 2**).

III.3.1.2. Sous-populations d'intérêt

- Les femmes en âge de procréer, c'est-à-dire âgées de 13 à 49 ans à la première dispensation de MPH identifiée dans le DCIR.
- Les femmes en âge de procréer ayant eu une ou plusieurs grossesses pendant la période d'étude, réparties dans deux groupes selon les critères suivants (**figure 2**) :
 - Groupe A : afin de décrire l'évolution de la prise en charge thérapeutique des femmes dans l'année précédant une grossesse, au cours de la grossesse et dans les 6 mois suivants, les critères d'inclusion supplémentaires étaient les suivants :
 - Date de début présumé et date de fin de grossesse comprises entre le 01/01/2011 et le 30/06/2017 (afin de disposer d'un recul de l'exposition de 12 mois avant le début de la grossesse à 6 mois après la fin de la grossesse) ;
 - Au moins une dispensation de MPH dans les 12 mois glissants précédant le début de la grossesse et/ou pendant la grossesse
 - Groupe B : afin de caractériser l'exposition au MPH pendant la grossesse, les critères d'inclusion supplémentaires étaient les suivants :
 - Date de début présumé et date de fin de grossesse comprises entre le 01/04/2010 et le 31/12/2017 (afin de disposer d'un historique des remboursements de 3 mois avant la grossesse).

- Au moins une dispensation de MMF dans les 3 mois précédant le début de la grossesse et/ou pendant la grossesse.

III.3.2. Critères de non-inclusion

- Bénéficiaires insuffisamment individualisables (identifiants NIR provisoires ou fictifs, jumeaux du fait de l'impossibilité de les différencier dans le PMSI).
- Bénéficiaires affiliés à un régime de liquidation de Mayotte du fait d'un défaut de remontée des informations dans les bases de l'assurance maladie (spécificités du régime mahorais).

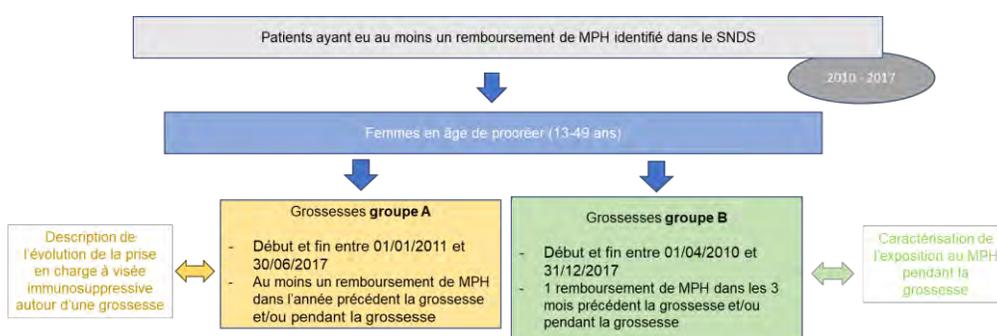


Figure 2. Population de l'étude

III.4. Définition et mesure de l'exposition au mycophénolate

L'exposition au mycophénolate (mofétil et sodique) ainsi qu'à d'autres médicaments a été identifiée à partir des délivrances réalisées en ville, retrouvées dans le DCIR. La liste des codes CIP des spécialités à base de mycophénolate utilisés se trouve en *Annexe 1*. Cette liste comprend toutes les spécialités à base de mycophénolate dispensées en pharmacie de ville sur présentation d'une prescription médicale (la forme injectable n'y figure pas puisqu'elle n'est disponible qu'à l'hôpital). Compte tenu du caractère chronique du traitement par MPH (à vie en post-greffe, récurrent dans les autres cas), la durée d'exposition a été estimée par le délai entre la 1^{ère} et la dernière délivrance de MPH sur la période d'étude.

Afin d'estimer l'exposition autour des grossesses survenues pendant la période d'étude :

- Pour les grossesses du groupe A, l'exposition au MPH et à d'autres médicaments à visée immunosuppressive a été recherchée au cours des trimestres de la période couvrant i) l'année précédant la grossesse, la grossesse et les 6 mois suivants. Les trimestres de grossesse ont été définis ainsi : 1^{er} trimestre du début de la grossesse à la fin de la 13^e semaine, second trimestre de la 14^e à la fin de la 26^e semaine et troisième trimestre à

partir de la 27^e semaine. La liste des autres médicaments que le MPH comprenait les médicaments de la classe ATC L04 « immunosuppresseurs » (dont l'azathioprine), les glucocorticoïdes de la classe ATC H02AB et d'autres médicaments à visée immunosuppressive tels que l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et le cyclophosphamide souvent utilisés dans le traitement des MAI (*Annexe 5*).

- Pour les grossesses du groupe B, l'exposition au MPH a été recherchée au cours des deux mois précédant une grossesse et pendant chaque trimestre de grossesse (voir définition des trimestres de grossesse et de la couverture d'exposition dans le paragraphe ci-dessus). Trois sous-groupes ont ensuite été définis selon la ou les période(s) exposée(s) au MPH : exposition exclusivement dans les 2 mois précédant la grossesse, exposition au moins au cours du 1^{er} trimestre, exposition au-delà du 1^{er} trimestre uniquement.

Généralement, une délivrance est supposée couvrir une période de 30 jours de traitement. Ainsi, une femme étaient considérée exposée au cours du premier trimestre de grossesse s'il y avait un remboursement dans la période allant de 30 jours avant le début de la grossesse à 30 jours avant la fin du premier trimestre (42).

III.5. Identification et datation des grossesses

Les grossesses ont été principalement identifiées à partir du PMSI, selon l'algorithme d'identification des grossesses publié par la collaboration Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) - ANSM en mai 2018 (43). Il repose sur la détection des issues de grossesses (accouchements, interruptions et autres issues non viables), à partir desquelles la date présumée de début de grossesse est calculée. Les interruptions volontaires de grossesse médicamenteuses réalisées en ambulatoire ont également été incluses dans l'algorithme (codes en *Annexe 2*). La date présumée de début de grossesse a été estimée à partir de la date de fin de grossesse (ou date d'issue) et de l'âge gestationnel. Si celui-ci était manquant, c'est le délai depuis les dernières règles qui était utilisé. Enfin, lorsqu'aucune de ces informations n'était renseignée (âge gestationnel ou délai depuis les dernières règles), les âges gestationnels médians observés en 2014, provenant des statistiques françaises de l'Institut National des Etudes Démographiques (INED), ont été imputés aux termes manquants en fonction de l'issue de la grossesse (*Annexe 3*). A noter qu'avant 2012, l'âge gestationnel (ou le délai depuis les dernières règles) n'était pas renseigné pour les interruptions de grossesses.

III.6. Co-variables d'intérêt

Les autres variables d'intérêt étaient directement disponibles dans le PMSI ou dans le DCIR ou ont été construites à partir d'informations disponibles dans ces bases.

III.6.1. Caractéristiques sociodémographiques des patients

Les variables suivantes ont été recueillies à la première dispensation de MPH identifiée et le cas échéant à la date de début de grossesse :

- Âge ;
- Sexe ;
- Régime d'affiliation (régime général, mutuelle sociale agricole, régime social des indépendants, autres régimes).
- Couverture maladie universelle complémentaire (CMUc - indicateur de précarité sociale).

III.6.2. Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate

L'exposition au MPH a été caractérisée par les variables suivantes :

- Exposition prévalente ou incidente : l'exposition au MPH était considérée incidente si aucune dispensation (donc aucun remboursement) n'était identifiée dans l'année glissante précédant la première dispensation de MPH de la période d'étude (ou précédant la première dispensation de l'année pour connaître le nombre annuel de prescriptions incidentes). Sinon, elle était prévalente.
- Nature des primo-prescripteurs : le mode d'exercice et la spécialité du prescripteur ont été recherchés pour toutes les prescriptions incidentes de MPH :
 - Mode d'exercice : libéral, salarié du privé et salarié du public ;
 - Spécialité : médecin généraliste ou spécialiste en cas d'activité libérale (Il n'est pas possible pour le moment d'identifier individuellement les médecins salariés exerçant en établissements hospitaliers).

III.6.3. Contexte d'utilisation du mycophénolate

Il s'agissait de distinguer l'utilisation dans un contexte de greffe d'organe ou hors contexte de greffe d'organe. Les indications des médicaments remboursés dans le DCIR n'étant pas disponibles, le contexte a été présumé grâce à un algorithme comprenant des codes CIM-10 de maladies (diagnostics hospitaliers, ALD) et/ou des codes CCAM d'actes réalisés durant un séjour hospitalier (*Annexe 4*) :

- Contexte de greffe d'organe : la construction de l'algorithme reposait sur l'existence d'au moins un des codes suivants :

- Un ou des diagnostic(s) d'hospitalisation relatif(s) à une greffe d'organe ou à son suivi (DP/DR/DAS),
- Et/ou d'un diagnostic associé à une ALD de suivi de transplantation d'organe (ALD 28),
- Et/ou un ou des actes médicaux de transplantation d'organes (CCAM).

Le terme « transplantation » désigne le transfert d'un organe entier d'un donneur, impliquant le rétablissement de la continuité vasculaire afférente et efférente de cet organe avec l'appareil circulatoire du receveur. La notion de « patients transplantés » employée dans cette restitution désigne donc les patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe, non d'une greffe de cellules souches hématopoïétique ou de moelle osseuse.

- Hors contexte de greffe d'organe : en l'absence de code(s) spécifique(s) de greffes d'organe, la construction de l'algorithme reposait sur l'existence d'au moins un des codes suivants :
 - Un ou des diagnostic(s) d'hospitalisation relatif(s) à une maladie auto-immune ou à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (DP/DR/DAS)
 - Et/ou d'un diagnostic associé à une ALD correspondant à des maladies auto-immunes (ALD 21, 22, 24, 25, 27).

La liste des potentielles indications hors-greffe d'organe a été établie à partir des notifications enregistrées sur la base nationale de pharmacovigilance, de la synthèse des données fournies par les laboratoires concernant les utilisations non conformes et d'une revue de la littérature.

III.6.4. Caractéristiques des recours aux soins

- Consultations médicales entre la première et la dernière dispensation ;
- Réalisation de test(s) de grossesse chez les femmes en âge de procréer utilisatrices incidentes dans les 15 et 30 jours entourant la première dispensation de MPH. Les codes utilisés pour les tests de grossesse sont détaillés en *Annexe 6* ;
- Supplémentation en acide folique parmi les grossesses du groupe B : dispensations ayant donné lieu à un remboursement recherchées dans les deux mois précédant une grossesse et/ou au cours du premier trimestre de grossesse (codes détaillés en *Annexe 7*).

III.6.5. Issues des grossesses potentiellement exposées au mycophénolate

- Accouchements, en distinguant les enfants nés vivants et les mort-nés ;
- Interruptions de grossesse, regroupant les interruptions médicales (IMG) et volontaires (IVG) ;

- Grossesses extra-utérines (GEU) ;
- Fausses couches spontanées (FCS) ;
- Autres (môle hydatiforme, rétention d'un fœtus mort in-utero...).

III.7. Analyses statistiques

L'extraction des données d'intérêt et les analyses statistiques descriptives ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS Entreprise Guide version 4.3 et SAS version 9.4 (SAS Institute, North Carolina, USA).

Dans une première partie, au sein de la population totale ainsi que parmi les femmes en âge de procréer ont été estimés ou décrits :

- le nombre total de patients exposés, selon l'utilisation incidente ou prévalente du MPH sur la période d'étude, et selon l'année ;
- les caractéristiques sociodémographiques ;
- les caractéristiques de d'exposition au MPH : type de spécialité délivrée, délai entre première et dernière dispensations, nombre de dispensations, délai entre deux dispensations successives, nature du primo-prescripteur ;
- les recours aux soins : nombre et nature des consultations médicales entre la première et la dernière dispensation de MPH, nombre de tests de grossesses au moment de la 1^{ière} dispensation de MPH et sur la période d'étude.

La seconde partie consistait à décrire graphiquement l'exposition au MPH et/ou à d'autres médicaments dans la période entourant la(les) grossesse(s) du groupe A chez les femmes en âge de procréer. La fréquence de l'exposition médicamenteuse a été calculée pour chaque trimestre de l'année précédant la grossesse, au cours de la grossesse et au cours des 6 mois suivants. Le dénominateur était l'ensemble des grossesses du groupe A, hormis pour les 2nd et 3^e trimestres de grossesse pour lesquels seules les grossesses poursuivies jusqu'à ces trimestres ont été prises en compte.

Dans **une troisième partie** relative aux grossesses du groupe B exposées au MPH, ont été estimés ou décrits :

- le nombre de grossesses exposées par année ;
- les caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes concernées,
- les caractéristiques de l'exposition au MPH au cours de la grossesse et au cours du trimestre précédent (période d'exposition, nombre de dispensations) ;

- le recours aux soins au cours de la grossesse et au cours du trimestre précédent (nombre et nature des consultations médicales, dispensation d'acide folique) ;
- les issues des grossesses.

Les variables quantitatives sont présentées en termes de moyennes, écart-types et médianes, étendues interquartiles (EI), valeurs extrêmes selon les caractéristiques de distribution. Les variables qualitatives sont présentées en termes d'effectifs et de pourcentages.

III.8. Aspects éthiques et réglementaires

Conformément au décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé », l'ANSM a accès aux données du SNDS de façon permanente dans le cadre de sa mission de service public (surveillance de sécurité sanitaire des produits de santé). Il n'a donc pas été nécessaire d'engager des démarches administratives auprès des autorités compétentes pour la réalisation de cette étude.

IV. Résultats

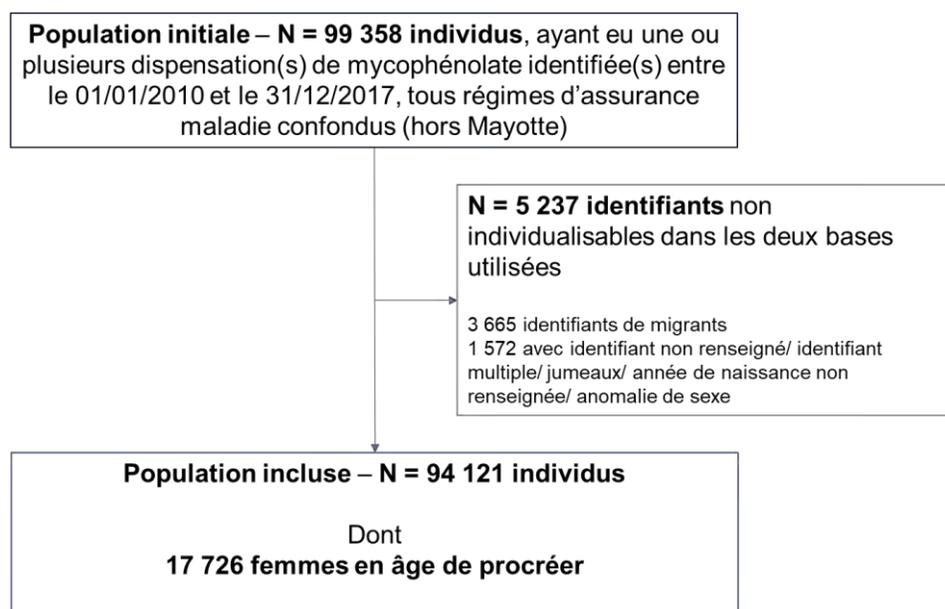


Figure 3. Diagramme d'inclusion de la population d'étude

Au total, 99 358 individus ont eu au moins une dispensation de MPH entre le 01/01/2010 et le 31/12/2017 (**figure 3**). Parmi eux, 5 237 (5%) n'ont pas été inclus en raison de l'impossibilité de retracer leurs consommations de soins dans le DCIR. La population totale incluse était finalement constituée de 94 121 patients, dont 17 726 (18,9%) étaient des femmes en âge de procréer.

IV.1. Utilisation dans l'ensemble de la population et chez les femmes en âge de procréer entre 2010 et 2017

IV.1.1. Nombre total de patients exposés au mycophénolate

Sur la période, 49 679 patients étaient exposés en moyenne chaque année (patients prévalents et incidents), dont 8 485 nouveaux utilisateurs (17%) en moyenne (**figure 4**). L'utilisation du MPH était en constante augmentation (+ 43,6%) sur la période 2010 - 2017. Le nombre moyen de femmes en âge de procréer exposées au MPH chaque année était de 9 184 (prévalentes et incidentes), dont 1 737 nouvelles utilisatrices (**figure 5**). Au total, 64 679 patients ont été incidents au moins une fois sur la période, correspondant à 67 881 prescription incidentes sur la période d'étude, dont 12 809 (18,9%) chez les femmes en âge de procréer.

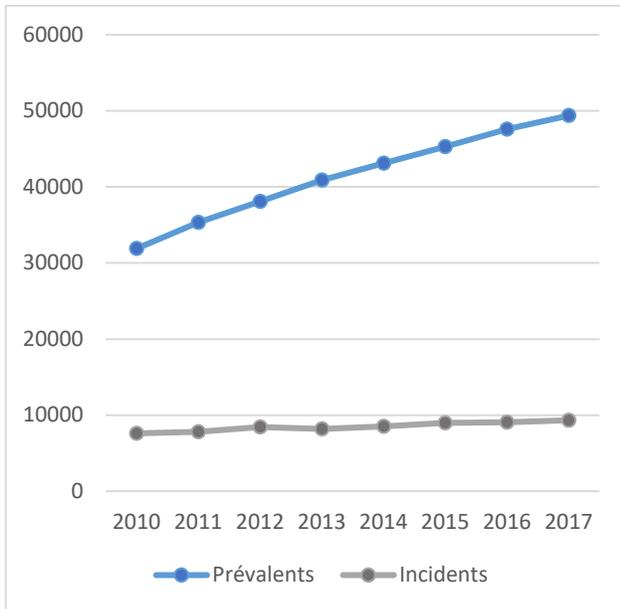


Figure 4. Evolution annuelle du nombre d'individus exposés au mycophénolate entre 2010 et 2017 en France

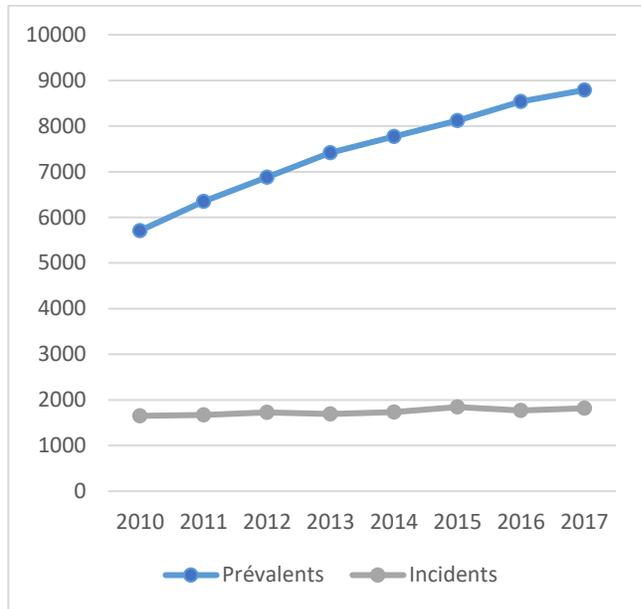


Figure 5. Evolution annuelle du nombre de femmes en âge de procréer exposées au mycophénolate entre 2010 et 2017 en France

IV.1.2. Contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate

Au total, environ deux tiers des patients (62 931 patients, 66,9%) utilisaient le MPH dans un contexte de greffe d'organe (**tableau 1**). Pour la plupart, l'organe concerné était le rein (66%), puis le foie (17%) et le cœur (8%). Certains d'entre eux (4,7%) avaient bénéficié de plusieurs de ces greffes (cœur et rein, cœur et foie, ou rein et foie) et près de 5% avaient eu une ou plusieurs autres greffes que celles prévues par l'AMM. L'autre tiers de la population totale (31 190 patients, 33,1%) n'avaient pas de diagnostic de transplantation, incluant 4 308 patients (14% environ) pour qui aucun diagnostic de MAI ou de GCS n'a été retrouvé.

Parmi les 17 726 femmes en âge de procréer, il y avait autant d'utilisatrices de MPH en prévention d'un rejet de greffe d'organe (9 242 patientes, 52,1%) que d'utilisatrices dans un autre contexte (8 484 femmes, 47,9%). L'organe concerné chez les transplantées était majoritairement le rein (près de 71% d'entre elles), puis le foie (plus de 10%) et le cœur (7%). Certaines d'entre elles (4,6%) avaient bénéficié de plusieurs de ces greffes d'organe (cœur et rein, cœur et foie, ou rein et foie) et 7,3% ont eu une ou plusieurs autres greffes que celles prévues par l'AMM. Parmi les 8 484 femmes en âge de procréer sans diagnostic de transplantation, 942 (5,3%) n'avaient pas de diagnostic de MAI ou de GCS.

Tableau 1. Contextes pathologiques d'utilisation chez les utilisateurs de mycophénolate en France entre 2010 et 2017

	Population N = 94 121	Femmes en âge de procréer N = 17 726
Diagnostic de greffe d'organe(s), n (%) *	62 931 (66,9)	9 242 (52,1)
Greffe rénale	41 388 (65,8)	6 547 (70,8)
Greffe hépatique	10 555 (16,8)	963 (10,4)
Greffe cardiaque	5 021 (8,0)	630 (6,8)
Au moins deux greffes (cœur, foie et/ou rein)	2 954 (4,7)	423 (4,6)
Autre(s) organe(s), sans précision	3 013 (4,8)	679 (7,3)
Diagnostic de maladie auto-immune ou greffe de cellules souches hématopoïétiques, n (%)	26 882 (28,5)	7 542 (42,6)
Aucun diagnostic identifié	4 308 (4,6)	942 (5,3)

Par ailleurs, parmi l'ensemble des utilisateurs, 26 882 individus, soit 28,5%, avaient un ou des diagnostics de MAI et/ou de GCS. Parmi eux, 19,2% présentaient un syndrome néphrotique, 19,1% avaient un lupus érythémateux, près de 17% une sclérose en plaques et environ 16% avaient eu une GCS (*Annexe 8*). Près de la moitié de ces patients (12 850 patients, 47,8%) avaient au moins deux diagnostics, principalement le lupus associé à une atteinte rénale (4323 patients, 16,1%).

Parmi les femmes en âge de procréer, 7 542 avaient un ou des diagnostics de MAI et/ou de GCS. Parmi elles, 43% présentaient un lupus érythémateux, 23,5% une glomérulopathie, près de 19% une sclérose en plaque, environ 19% un syndrome néphrotique et 12% un syndrome néphritique. Près des deux tiers (4 602 patientes, 61,0%) combinaient au moins deux diagnostics, incluant 2726 patientes (36%) avec un lupus associé à une atteinte rénale.

IV.1.3. Caractéristiques sociodémographiques des patients exposés au mycophénolate

La population exposée était majoritairement masculine (65%) dans le contexte de greffe d'organe alors que les femmes représentaient plus de 57% des utilisateurs de MPH en dehors de ce contexte (**tableau 2**).

L'âge à la première dispensation était légèrement plus élevé dans un contexte de greffe d'organe comparé à celui des patients utilisateurs dans un autre contexte (53 ans vs. 49 ans). La proportion de patients de moins de 13 ans était plus élevée parmi les patients non transplantés

(8,1% vs. 1,3%), alors que celle des plus de 49 ans était plus élevée parmi les transplantés (60% vs. 50%). Chez les femmes en âge de procréer, l'âge médian était compris entre 37 et 38 ans. La proportion de femmes en âge de procréer de moins de 30 ans était plus élevée parmi les non transplantés (24% vs. 30,5%).

De l'ordre de 90% des patients étaient affiliés au régime général de l'assurance maladie, quel que soit le contexte d'utilisation. Au total, 5,3% des patients bénéficiaient de la CMU complémentaire, et cette proportion était un peu plus élevée parmi les femmes en âge de procréer (8%).

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques des patients exposés au MPH entre 2010 et 2017 selon le contexte d'utilisation.

	Population 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
Femmes, n (%)	21 986 (34,9)	17 902 (57,4)	100%	100%
Age (années)				
Moyenne \pm e-t	50,9 \pm 14,9	46,3 \pm 20,3	36,6 \pm 9,5	34,9 \pm 10,1
Médiane [EI]	53 [42-62]	49 [33-61]	38 [30-45]	37 [27-44]
<13	913 (1,5)	2 556 (8,2)	/	/
De 13 à 19	1 302 (2,1)	1 559 (5,0)	569 (6,2)	853 (10,1)
De 20 à 29	4 112 (6,5)	2 593 (8,3)	1 647 (17,8)	1 730 (20,4)
De 30 à 39	7 112 (11,3)	3 746 (12,0)	8 776 (30,0)	2 478 (29,2)
De 40 à 49	11 796 (18,7)	5 511 (17,7)	4 250 (46,0)	3 423 (40,3)
Plus de 49	37 696 (59,9)	15 225 (48,8)	/	/
Régime d'affiliation, n (%)				
Régime général	56 151 (89,2)	27 800 (89,1)	8 764 (94,8)	7 850 (92,5)
MSA	2 440 (3,9)	1 229 (3,9)	198 (2,2)	181 (2,1)
RSI	3 351 (5,3)	1 584 (5,1)	206 (2,2)	312 (3,7)
Autres régimes	989 (1,6)	577 (1,9)	74 (0,8)	141 (1,7)
CMUc, n (%)	3 160 (5,0)	1 869 (6,0)	673 (7,3)	783 (9,2)

MPH : mycophénolate ; MSA : Mutualité Sociale agricole ; RSI : Régime social des indépendants ; CMUc : Couverture Maladie Universelle complémentaire

IV.1.4. Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate

Le nombre moyen d'utilisateurs prévalents chaque année était plus élevé dans un contexte de greffe d'organe, que ce soit dans l'ensemble de la population générale (33 065 vs. 8 379 patients) ou chez les femmes en âge de procréer (4 870 vs. 2 577 patientes) (**figure 6 et 7**). La part du contexte hors greffe d'organe était bien plus faible dans l'ensemble de la population que parmi les femmes en âge de procréer (25% vs. 53%).

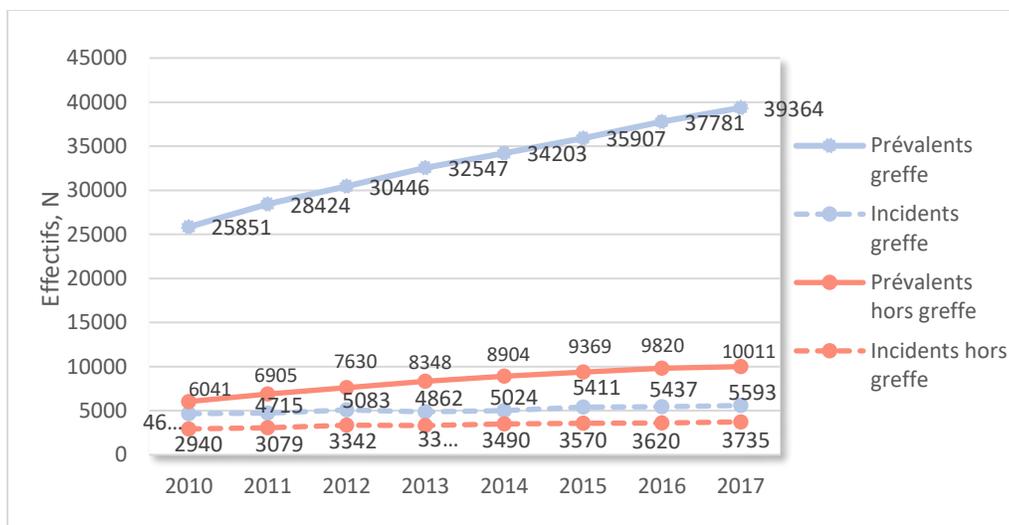


Figure 6. Prévalence et incidence de l'utilisation du mycophénolate dans la population française selon le contexte d'utilisation entre 2010 et 2017.

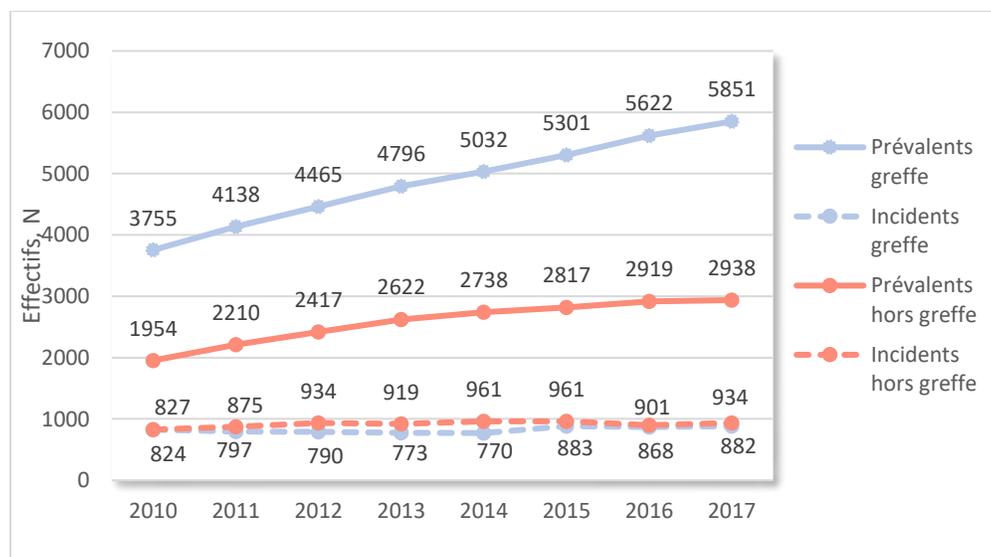


Figure 7. Prévalence et incidence d'utilisation du mycophénolate chez les femmes en âge de procréer selon le contexte d'utilisation entre 2010 et 2017

Chaque année, le nombre moyen de nouveaux utilisateurs de MPH (= patients incidents) dans l'ensemble de la population restait plus élevé dans un contexte de greffe d'organe qu'en dehors de ce contexte (5 100 vs. 3 400 patients incidents, **figure 6**). Chez les femmes en âge de procréer, le nombre moyen de nouvelles utilisatrices était similaire quel que soit le contexte d'utilisation (environ 850 utilisatrices incidentes, **figure 7**). L'augmentation du nombre de patients incidents entre 2010 et 2017 concernait l'ensemble des patients mais était moins marquée dans le contexte de greffe d'organe qu'en dehors de ce contexte : respectivement +20% et +27% dans l'ensemble de la population, +7% et +13% chez les femmes en âge de procréer.

La grande majorité des patients avait reçu du MPH sous la spécialité Cellcept® ou un de ses génériques : plus de 88% des patients, quel que soit le contexte d'utilisation, dans la population totale et chez les femmes en âge de procréer (**tableau 3**).

Tableau 3. Caractéristiques des dispensations de MPH entre 2010 et 2017 selon le contexte d'utilisation

	Population 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
Spécialité dispensée*, n (%)				
Cellcept ou génériques	55 771 (88,6)	29 727 (95,3)	8 216 (88,9)	8 129 (95,8)
Myfortic	12 970 (20,6)	2 307 (7,4)	2 085 (22,6)	652 (7,7)
Nombre de dispensations, n (%)				
Une seule dispensation	1 414 (2,2)	5 164 (16,6)	180 (1,9)	1 122 (13,2)
≥ 2 dispensations	61 517 (97,8)	26 026 (83,4)	9 062 (98,1)	7 362 (86,8)
Moyenne annuelle ± e-t	11,1 ± 12,7	13,2 ± 25	10,3 ± 7,2	11,8 ± 21,3
Médiane annuelle [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]
Durée d'exposition pendant la période d'étude (années)**				
Moyenne ± e-t	4,5 ± 2,8	2,8 ± 2,5	4,6 ± 2,8	3,0 ± 2,6
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) **				
Moyenne ± e-t	42,8 ± 38,0	50,3 ± 78,2	47,2 ± 39,2	55,9 ± 94,0
Médiane [EI]	36,8 [31,8-45,5]	37 [31,5-47,8]	39,3 [33-49,6]	38,6 [32,5-51,6]
Moins de 2 mois	56 634 (91,1)	22 459 (86,3)	7 881 (87,0)	6 073 (82,5)
Plus de 2 mois	4 883 (7,9)	3 567 (13,7)	1 181 (13,0)	1 289 (17,5)

* Effectif ≠ population incluse en raison de 2 spécialités MMF reçues pour certains individus

** Parmi les patients ayant eu au moins deux dispensations

Au total, 6 578 patients (près de 7%) n'ont eu qu'une dispensation de MPH sur la période d'étude. Cela représentait un peu plus de 2% des patients exposés dans un contexte de greffe d'organe et 17% des patients exposés dans un autre contexte. Parmi les patients ayant eu au moins deux dispensations de MPH, 10 délivrances annuelles ont été retrouvées en médiane, quel que soit le contexte d'utilisation. La durée médiane d'exposition sur la période d'étude était plus longue dans un contexte de greffe d'organe qu'en dehors de ce contexte : respectivement 4,6 ans et 1,9 ans. Le délai médian entre deux dispensations successives était d'environ 37 jours, quel que soit le contexte d'utilisation ; il était inférieur à 2 mois pour plus de 90% des patients.

Dans l'ensemble, des résultats comparables étaient retrouvés chez les femmes en âge de procréer (**tableau 3**).

Dans la population totale, 67 881 prescriptions étaient incidentes, dont 13 899 chez les femmes en âge de procréer. La majorité des primo-prescripteurs de MPH exerçaient une activité salariée en établissement hospitalier, avec une part un peu plus importante dans un contexte de greffe d'organe (84% vs. 78%). La même tendance était retrouvée chez les femmes en âge de procréer (**tableau 4**).

Tableau 4. Mode d'exercice des primo-prescripteurs de MPH entre 2010 et 2017 selon le contexte d'utilisation

	Population n = 67 881 prescriptions incidentes		Femmes en âge de procréer n = 13 899 prescriptions incidentes	
	Contexte de greffe d'organe n = 40 790	Hors contexte de greffe d'organe n = 27 091	Contexte de greffe d'organe n = 6 587	Hors contexte de greffe d'organe n = 7 312
Hospitalier	34 087 (83,6)	21 093 (77,9)	5 585 (88,9)	5 937 (81,2)
Libéral	1 725 (4,2)	2 927 (10,8)	269 (4,1)	810 (11,1)
Spécialiste	974 (2,4)	1777 (6,6)	150 (2,3)	476 (6,5)
Généraliste	733 (1,8)	1 136 (4,2)	117 (1,8)	330 (4,5)
Non renseigné	18 (0,04)	14 (0,05)	2 (0,03)	4 (0,05)
Non renseigné*	4 978 (12,2)	3 071 (11,3)	463 (7,0)	565 (7,7)

* concerne une partie du secteur public hospitalier pour lequel la spécialité du prescripteur est mal renseignée

Environ 4% des prescriptions initiales provenaient du secteur libéral dans un contexte de greffe d'organe (autant de médecins spécialistes que de médecins généralistes) et 11% en dehors de ce contexte (un peu plus de 4% de médecins généralistes et près de 7% de médecins spécialistes). Des résultats similaires étaient observés chez les femmes en âge de procréer. La spécialité du primo-prescripteur n'était pas connue pour 12% des prescriptions du fait d'une insuffisance du codage du prescripteur dans le secteur public hospitalier (PMSI).

IV.1.5. Recours aux soins au cours de l'exposition au mycophénolate

IV.1.5.1. Consultations médicales

La majorité des patients avaient consulté régulièrement durant la période d'exposition au MPH : 71% des patients avaient consulté au moins 6 fois par an dans un contexte de greffe d'organe, contre 55% des patients en dehors de ce contexte (**tableau 5**). Les femmes en âge de procréer étaient légèrement plus nombreuses à avoir eu au moins 6 consultations annuelles : 76% dans un contexte de greffe d'organe vs. 62% dans un autre contexte.

Tableau 5. Nombre annuel de consultations entre la 1ère et la dernière dispensation de mycophénolate entre 2010 et 2017

	Population N = 94 221		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
Aucune consultation	2 838 (4,5)	6 665 (21,4)	357 (3,9)	1 354 (16,0)
< 1	466 (0,7)	727 (2,3)	47 (0,5)	182 (2,1)
De 1 à 5	15 081 (24,0)	7 292 (23,4)	1 804 (19,5)	1 693 (20,0)
De 6 à 10	19 637 (31,2)	7 610 (24,4)	2 797 (30,3)	2 255 (26,6)
> 10	25 575 (40,6)	9 626 (30,9)	4 237 (45,8)	3 000 (35,4)

Néanmoins, dans la population totale, plus de 5% des patients transplantés n'avaient eu aucune consultation ou moins d'une/an au cours de la période d'exposition et cette proportion atteignait près de 24% des patients non transplantés. La même tendance était retrouvée chez les femmes en âge de procréer (4% vs. 16%). Quel que soit le contexte d'utilisation, les patients avaient principalement consulté des spécialistes exerçant en milieu hospitalier (80% des patients transplantés vs. 56% des non transplantés) et des médecins généralistes (77% vs. 64%). Des résultats similaires étaient observés chez les femmes en âge de procréer. Le recours à une sage-femme était peu fréquent (0,3% des patients), y compris chez les femmes en âge de procréer (1,2%). Le détail des consultations se trouve en *Annexe 9*.

IV.1.5.2. Tests de grossesse parmi les femmes en âge de procréer

Parmi les 12 809 utilisatrices incidentes en âge de procréer, seules 130 (1,0%) avaient un test de grossesse sanguin remboursé dans les 15 jours avant ou après la date de première délivrance de MPH ; et 247 (1,9%) en avaient un dans les 30 jours avant ou après la première dispensation.

IV.2. Exposition au MPH autour des grossesses et pendant les grossesses

IV.2.1. Evolution du traitement à visée immunosuppressive autour des grossesses (groupe A)

Parmi les 17 726 femmes en âge de procréer, 2 159 femmes ont eu 2 837 grossesses dont la date présumée de début de grossesse et la fin de grossesse étaient comprises entre le 01/01/2011 et le 30/06/2017. Parmi elles, 852 grossesses correspondant à 755 femmes étaient concernées par une dispensation de MPH dans l'année glissante précédant la grossesse et/ou au cours de celle-ci (669 femmes ont eu une grossesse, 77 en ont eu 2, 8 en ont eu 3 et 1 femme a eu 5 grossesses). Près de la moitié des grossesses étaient survenues dans un contexte de greffe d'organe.

Parmi les 410 grossesses survenues dans un contexte de greffe d'organe (48,1%), la fréquence d'exposition au MPH diminuait de façon importante dans l'année précédant la grossesse et au cours des 2 premiers trimestres de grossesse (**figure 8**). Passant de 88% de grossesses exposées au 4^e trimestre avant la grossesse à 26% au cours du trimestre précédent et à 17% au 1^{er} trimestre de grossesse (détail des fréquences d'exposition en *Annexe 10*). Moins de 2% des grossesses étaient exposées au MPH aux 2nd et 3^e trimestres de grossesse. La fréquence d'exposition au MPH augmentait à nouveau dans les 6 mois suivant la grossesse (plus de 45%).

En parallèle, la fréquence d'exposition à l'azathioprine augmentait dans l'année précédant la grossesse, passant de 16% de grossesses exposées au 4^e trimestre avant la grossesse à 73% au second trimestre de grossesse, pour diminuer à nouveau à partir du 3^e trimestre.

La fréquence d'exposition aux glucocorticoïdes et à d'autres immunosuppresseurs de classe ATC L04 (IS L04) était plutôt stable tout au long de la période entourant la grossesse (respectivement de l'ordre de 60% et 90%).

Parmi ces grossesses de femmes transplantées, les médicaments plus atypiques n'ont quasiment pas été utilisés (entre 2,2 et 3,4% des grossesses exposées dans la période d'intérêt). La part d'abstention thérapeutique était faible avant et après la grossesse (entre 4 et 7%), elle était plus élevée au cours de la grossesse, atteignant près de 11% au 3^e trimestre.

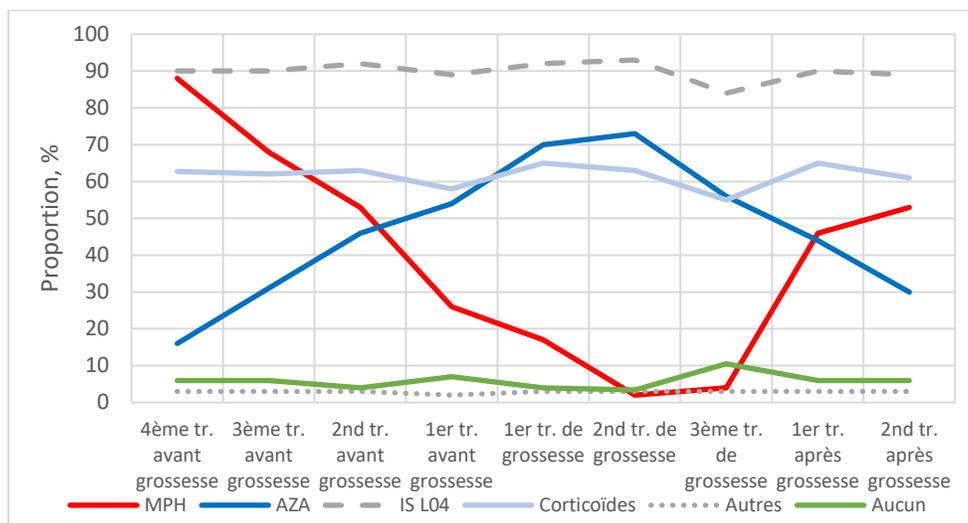


Figure 8. Evolution de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs avant pendant et après la grossesse chez les femmes transplantées

Parmi les 442 grossesses survenues en dehors d'un contexte de greffe d'organe, l'exposition au MPH diminuait aussi de façon importante dans l'année précédant la grossesse et au cours de la grossesse (**figure 9**). La fréquence d'exposition a été divisée environ par 3 dans l'année précédant la grossesse, passant de 76% à 27% (*Annexe 11*). Elle était de 25% au 1^{er} trimestre de grossesse, puis diminuait jusqu'au 3^e trimestre (1,8%). Après la grossesse, la part des grossesses exposées réaugmentait à environ 23%.

La fréquence d'exposition à l'azathioprine augmentait du 4^e trimestre avant la grossesse jusqu'au second trimestre de grossesse, passant de 7 à 36%. Elle diminuait à partir du 3^e trimestre de grossesse, passant de 31,3% à 19,9% au cours du 2^e trimestre après la grossesse.

La part des grossesses exposées aux glucocorticoïdes et aux médicaments atypiques utilisés dans les pathologies auto-immunes étaient relativement stable, variant de 45 à 60% tout au long de la période entourant la grossesse.

La part d'abstention thérapeutique augmentait de 15 à 32% au cours de l'année précédant la grossesse. Environ 1/4 des grossesses n'avaient pas de traitement à visée immunosuppressive au 1^{er} trimestre de grossesse puis 1/3 des grossesses aux 2nd et 3^e trimestres.

L'exposition aux immunosuppresseurs de classe ATC L04 ne concernait jamais plus de 6% des grossesses.

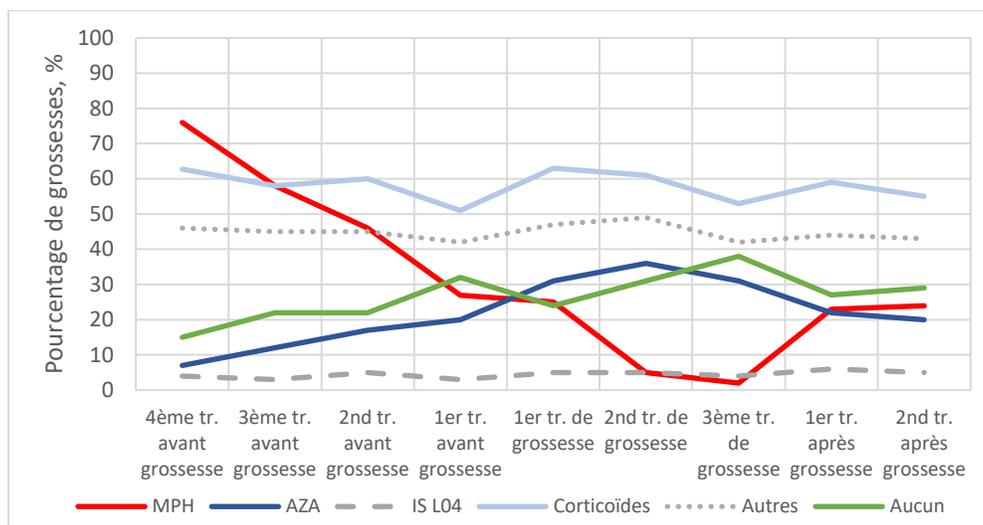


Figure 9. Evolution de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs avant, pendant et après la grossesse en dehors d'un contexte de greffe d'organe

IV.2.2. Caractérisation de l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse (groupe B)

Parmi les 17 726 femmes en âge de procréer, 2 500 femmes ont eu 3 436 grossesses dont la date présumée de début de grossesse et la fin de grossesse étaient comprises entre le 01/04/2010 et le 31/12/2017. Parmi elles, 383 grossesses (11,1%) correspondant à 360 femmes avaient eu une dispensation de MPH dans les 3 mois précédant la grossesse et/ou au cours de celle-ci, et ont donc été considérées comme exposées (339 femmes n'ont eu qu'une grossesse, 19 en ont eu 2 et deux femmes ont eu 3 grossesses). La majorité des grossesses identifiées étaient survenues en dehors d'un contexte de greffe d'organe (54,3% vs. 45,7%).

Le nombre annuel de grossesses exposées au MPH a augmenté entre 2010 et 2014, passant de 40 à 69 grossesses (**figure 9**). Ce nombre a diminué à partir de 2015, année de mise à jour du RCP, pour atteindre 30 grossesses exposées en 2017.

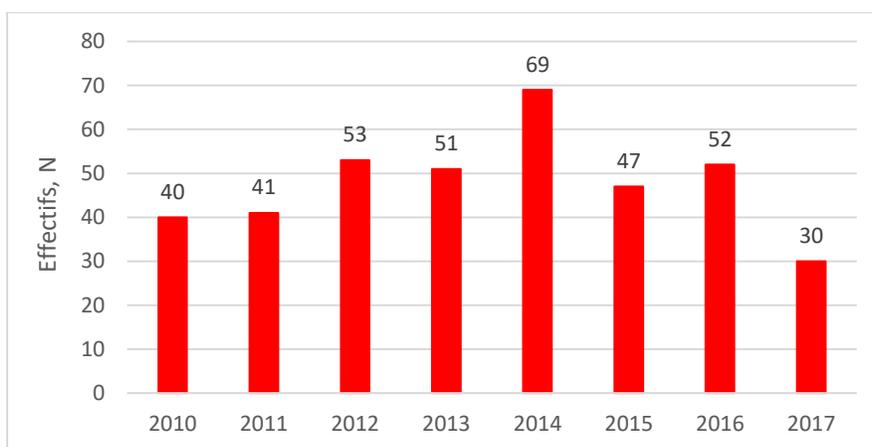


Figure 10. Nombre de grossesses concernées par une exposition de MPH selon l'année de début présumé de début de grossesse

IV.2.2.1. Caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes exposées

En début de grossesse, l'âge médian des femmes enceintes était de 30 ans, quel que soit le contexte d'utilisation, et plus de 93% d'entre elles étaient affiliées au régime général de la sécurité sociale (**tableau 6**). Au total, près de 16% bénéficiaient de la CMUc, 17,7% dans un contexte de greffe d'organe et 14,4% dans un autre contexte d'utilisation.

Tableau 6. Caractéristiques sociodémographiques au début des grossesses potentiellement exposées au MPH entre 2010 et 2017 en France

	Contexte de greffe d'organe n = 175 (45,7%)	Hors contexte de greffe d'organe n = 208 (54,3%)
Age au début de la grossesse (années)		
Moyenne \pm e-t	30,3 \pm 5,5	29,5 \pm 5,3
Médiane [EI]	30 [26-35]	30 [25-33]
De 13 à 19	1 (0,6)	6 (2,9)
De 20 à 29	76 (43,4)	96 (46,2)
De 30 à 39	90 (51,4)	103 (49,5)
De 40 à 49	8 (4,6)	3 (1,4)
Régime d'affiliation, n (%)		
Régime général	170 (97,1)	194 (93,3)
MSA	4 (2,3)	4 (1,9)
RSI	1 (0,6)	4 (1,9)
Autres régimes	0	6 (2,9)
CMUc, n (%)	31 (17,7)	30 (14,4)

e-t : écart-type ; EI : étendue interquartile ; MSA : Mutualité Sociale Agricole ; RSI : régime Social des Indépendants ; CMUc : Couverture maladie universelle complémentaire

IV.2.2.2. Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate dans les deux mois précédents et/ou pendant la grossesse

Parmi les 383 grossesses identifiées, 210 (55%) ont été exposées au moins une fois au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, 151 (39%) ont été exposées uniquement dans les 2 mois précédents (*i.e.* sans aucune délivrance après la date de début de grossesse) et 22 (5,7%) ont été exposées uniquement après le 1^{er} trimestre de grossesse (**tableau 7**). La part de grossesses exposées au 1^{er} trimestre était légèrement plus importante dans un contexte de greffe d'organe (58% vs. 51%).

La durée médiane des grossesses jusqu'au terme était de l'ordre de 7,0 mois quel que soit le contexte d'utilisation. Il y a eu 2 dispensations en médiane au cours des grossesses (ou dans les deux mois précédents) survenues dans un contexte de greffe alors qu'il n'y en a eu qu'une au cours des grossesses survenues en dehors d'un contexte de greffe d'organe. Il y a eu entre 3 et 6 dispensations de MPH pour environ 21% des grossesses au cours de la période concernée.

Tableau 7. Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse entre 2010 et 2017 en France

	Contexte de greffe d'organe n = 175	Hors contexte de greffe d'organe n = 208
Exposition au MPH, n (%)		
Uniquement dans les deux mois précédents	78 (42,9)	73 (35,1)
Au moins pdt 1 ^{er} tr.	89 (50,9)	121 (58,2)
Après 1 ^{er} tr.	8 (4,6)	14 (6,7)
Nombre de dispensations de MPH au cours de la grossesse et dans le trimestre précédent, n (%)		
Moyenne \pm e-t	2,0 \pm 1,2	1,8 \pm 1,0
Médiane [EI]	2 [1-2]	1 [1-2]
Une seule dispensation	76 (43,4)	109 (52,4)
Deux dispensations	59 (33,7)	56 (26,9)
De trois à six dispensations	40 (22,9)	43 (20,7)

MPH : Mycophénolate ; e-t : écart-type ; EI : étendue interquartile

IV.2.2.3. Recours aux soins

Plus de la moitié des femmes enceintes transplantées ont eu au moins 10 consultations dans les 3 mois précédents et/ou au cours de leur(s) grossesse(s), contre 9 consultations pour la moitié des femmes enceintes non transplantées (**tableau 8**). Les spécialistes salariés exerçant en milieu hospitaliers étaient les plus consultés parmi les femmes enceintes transplantées (6 consultations en médiane), alors que les femmes enceintes non transplantées avaient autant

consulté des spécialistes exerçant en milieu hospitalier que des spécialistes exerçant en milieu libéral (3 consultations en médiane). Plus de 2% des jeunes femmes n'avaient pas consulté durant la période de grossesse et/ou dans les 3 mois précédents.

Tableau 8. Consultations médicales au cours de la grossesse et/ou au cours du trimestre précédent

	Contexte de greffe d'organe n = 175	Hors contexte de greffe d'organe n = 208
Nombre de consultations au cours de la grossesse et dans les 3 mois précédents, n (%)		
Moyenne ± e-t	12 ± 8,7	10,7 ± 8,3
Médiane [EI]	10 [5-18]	9 [4-16]
Généraliste milieu libéral, n=261	4 [1-6]	3 [2-6]
Spécialistes milieu libéral, n= 157	2 [1-4]	3 [1-6]
Spécialistes milieu hospitalier, n=271	6 [3-9]	3 [1,5-7]
Sages-femmes, n= 58	1 [1-3]	1 [1-2]
Spécialités ou mode d'exercice NR, n=80	1 [1-4]	2 [1-5]
Aucune consultation, n (%)	2 (1,1)	7 (3,4)

e-t : écart-type ; EI : étendue interquartile ; NR : non renseigné

Enfin, il n'y a eu aucun remboursement d'acide folique pour 280 grossesses (73,1%) au cours des 2 mois glissants précédents ni au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. Pour 49 grossesses (12,8%), au moins un remboursement a été retrouvé dans les 2 mois glissants précédents et pour 54 grossesses (14,1%), un remboursement a été identifié au 1^{er} trimestre.

IV.2.2.4. Issues des grossesses

Au total, 214 grossesses (56%) ont donné lieu à la naissance d'enfants vivants avec un terme médian de 37,6 semaines d'aménorrhée (SA) [Etendue interquartile (EI) 35,6-39,6] et 5 grossesses (1,3%) ont donné lieu à la naissance d'enfants mort-nés avec un terme médian de 23,6 SA [EI 23,6 - 25,6] (**tableau 9**). Les 164 grossesses restantes (43%) ont eu une autre issue défavorable (interruptions de grossesse/fausses couches/grossesses extra-utérines ou autres anomalies non viables) avec un terme médian de 9,6 SA [EI 7,6 – 11,9].

Les grossesses survenues chez les femmes transplantées et exposées au MPH au 1^{er} trimestre ont donné lieu à moins de naissances vivantes et à davantage d'issues défavorables (respectivement 48% et 52%) que les grossesses non exposées au 1^{er} trimestre (respectivement

66% et 34%). Les résultats étaient similaires chez les femmes enceintes non transplantées (47% vs. 65,5% de naissances vivantes et 53% vs. 34,5% d'issues défavorables).

Tableau 9. Issue de grossesse selon le contexte d'utilisation et la période exposée au MPH au cours d'une grossesse en France entre 2010 et 2017

Issue de grossesse, n (%)	Exposition au MPH			Exposition au MPH		
	Contexte de greffe n = 175			Hors contexte de greffe n = 208		
	Au moins 1 fois au 1 ^{er} tr.	Uniquement dans les 2 mois précédents	Après 1 ^{er} tr.	Au moins 1 fois au 1 ^{er} tr.	Uniquement dans les 2 mois précédents	Après 1 ^{er} tr.
	n = 89.	n = 78	n = 8	n = 121	n = 73	n = 14
Accouchements						
Nés vivants	43 (48,3)	49 (62,8)	8 (100)	57 (47,1)	44 (60,3)	13 (92,9)
Morts nés	1 (1,1)	1 (1,3)	0	2 (1,7)	1 (1,4)	0
Interruptions de grossesse (IVG/IMG)	40 (44,9)	27 (34,6)	0	61 (50,4)	26 (35,6)	1 (7,1)
FCS	2 (2,3)	1 (1,3)	0	0	2 (2,7)	0
GEU	2 (2,3)	0	0	1 (0,8)	0	0
autres	1 (1,1)	0	0	0	0	0

IVG : interruption volontaire de grossesse ; IMG : interruption médicale de grossesse ; FCS : fausse couche spontanée ; GEU : grossesse extra-utérine

V. Discussion

V.1. Principaux résultats et comparaison à la littérature

V.1.1. Population totale et femmes en âge de procréer

Cette étude en vie réelle réalisée dans la population française a montré que le MPH a largement été prescrit entre 2010 et 2017 : plus de 94 000 patients (dont 19% de femmes en âge de procréer) ont eu au moins une dispensation de MPH au cours de cette période et le nombre d'utilisateurs (incidents et prévalents) était chaque année en augmentation (+ 44% en 8 ans).

Deux tiers des patients avaient bénéficié d'une allogreffe d'organe, principalement de rein (deux tiers des greffes), de foie et/ ou de cœur. Le tiers des individus restant n'étaient *a priori* pas transplantés et 86% d'entre eux avaient au moins un diagnostic de MAI et/ou de greffe de cellules souche hématopoïétique ayant motivé la prescription de MPH. La sclérose en plaques (17%), le lupus érythémateux (19%), les atteintes rénales (36%) et les greffes de cellules souches (16%) étaient les principaux diagnostics retrouvés. L'augmentation du nombre de nouveaux utilisateurs était plus importante en dehors du contexte de greffe d'organe que dans ce contexte (respectivement 27 et 20% dans la population, 13 et 7% chez les femmes en âge de procréer). Le nombre de nouveaux utilisateurs de MPH dans un contexte greffe d'organe correspondait sensiblement au nombre de greffe réalisées chaque année et rapportées par l'agence de biomédecine (5115 greffes d'organe ont été réalisées en 2013, 5746 en 2015 et 6105 en 2017) (11). Ces observations confirment la première place du MPH dans la stratégie de prévention du rejet d'une allogreffe d'organe, ainsi mentionné dans les RCP et préconisé par les sociétés savantes.

Près de 29% des patients utilisateurs de MPH n'étaient *a priori* pas transplantés et avaient au moins un diagnostic de MAI ou évoquant une GCS. En dehors de ce contexte (de greffe d'organe), le nombre de nouveaux utilisateurs (57% de femmes) a augmenté de 27% sur les 8 années d'étude, résultats en lien avec l'augmentation de la prévalence des maladies auto-immunes constatée depuis plusieurs années, ainsi qu'avec la prédominance féminine connue de ces pathologies (21). De plus, certains diagnostics retrouvés rentrent dans le cadre de PNDS, on peut citer le lupus associé à une(des) atteinte(s) rénale(s) chez 16% des patients non transplantés (et 36% des femmes en âge de procréer) et la myasthénie identifiée pour 6% d'entre eux (7% des femmes en âge de procréer). Ces résultats sont cohérents avec l'épidémiologie du lupus qui est l'une des connectivites les plus fréquentes : il survient 9 fois sur 10 chez les femmes et la fréquence de l'atteinte rénale est estimée entre 10 et 20% (44).

Entre 5 et 6% des utilisateurs de MPH bénéficiaient de la CMU-c (marqueur d'une situation sociale défavorisée), ce qui est proche des chiffres retrouvés dans la population française : environ 5 millions de français affiliés au régime général bénéficiaient de la CMU-c en France en 2014 soit environ 7% des français (45).

Les résultats concernant les prescriptions de MPH soulignaient que la majorité des patients avaient reçu du MMF (Cellcept® ou ses génériques, plus de 87% dans un contexte de greffe d'organe et plus de 95% dans les autres contextes). Les délivrances étaient plutôt régulières, quel que soit le contexte d'utilisation (environ 10 dispensations annuelles en médiane). Cependant les patients transplantés étaient exposés au MPH environ 2 fois plus longtemps que les non transplantés sur la période d'étude (4 ans en médiane). Ceci peut être expliqué par la nécessité d'adaptations thérapeutiques plus fréquentes dans les MAI et après une GCS. Pour les MAI, l'arrivée des biothérapies à la fin des années 90 et leur utilisation croissante depuis la fin des années 2000 est une autre raison possible. Pour les GCS, entre 30 et 70% des receveurs développent une réaction aigüe ou chronique du greffon contre l'hôte et sont susceptibles de changer de traitement immunosuppresseur, *a priori* pas assez efficace (9). Avec près de 80% de primo-prescriptions hospitalières, la condition de « prescription initiale hospitalière » était en grande partie respectée. Cependant la part de médecins généralistes libéraux à l'initiative de la première prescription de MPH n'était pas négligeable en dehors du contexte de greffe d'organe (4%).

Les résultats concernant le recours aux soins révélaient que les patients transplantés consultaient davantage au cours du traitement par MPH (au moins 6 consultations annuelles pour 70% des transplantés vs. 55% des non transplantés). Néanmoins, près de 5% des patients transplantés et 24% des patients non transplantés n'avaient pas ou très peu consulté (moins d'une fois/an) au cours de la période d'exposition au MPH. Des chiffres similaires étaient retrouvés chez les femmes en âge de procréer. Ces résultats paraissent plutôt élevés si l'on considère que les pathologies ou conditions pour lesquelles ils sont traités requièrent un suivi régulier. On peut citer les préconisations de la HAS concernant le suivi post-transplantation : au moins une consultation annuelle dans un centre de transplantation (46). Enfin moins de 2% des femmes en âge de procréer avaient eu un test sanguin de grossesse remboursé dans les 30 jours avant ou après la première dispensation de MPH. Même si le recours à un test de grossesse avant l'initiation du traitement est probablement sous-estimé, puisque seules les données de remboursement sont identifiables, ce test devrait être davantage prescrit et remboursé dans ce contexte particulier.

V.1.2. Modifications thérapeutiques dans la période entourant la grossesse

Dans cette étude, 852 grossesses étaient concernées par une exposition au MPH dans l'année glissante précédente et/ou au cours de la grossesse. Les résultats montrent qu'il y a eu de réelles adaptations thérapeutiques en période pré-conceptionnelle et pendant la grossesse chez les patients qui reçoivent du MPH : 90% des futures grossesses étaient exposées au début de l'année précédant la grossesse, 20% des grossesses étaient exposées au 1^{er} trimestre et moins de 5% au second. Dans un contexte de greffe d'organe le MPH a été principalement remplacé par l'azathioprine : 16% des futures grossesses étaient exposées au début de l'année précédant la grossesse et 73% des grossesses étaient exposées au 2nd trimestre. En dehors du contexte de greffe d'organe, plus de 2/3 des grossesses étaient exposées à l'azathioprine ou n'étaient exposées à aucun des médicaments recherchés. Le mycophenolate était à nouveau prescrit après la grossesse : 45% des femmes transplantées et environ 25% des femmes non transplantées à partir du 3^e mois après grossesse. L'exposition aux autres médicaments d'intérêt comme les glucocorticoïdes, la sulfasalazine ou les antipaludéens (chloroquine et dérivés) ne semble pas avoir été influencée par la survenue d'une grossesse.

Ces résultats illustrent bien la volonté d'arrêt du MPH en période pré-conceptionnelle mais le nombre de grossesses exposées au 1^{er} trimestre restait élevé (20%), dénonçant un arrêt trop tardif du MPH. A ceci s'ajoutent près de 20 grossesses encore exposées au second trimestre, révélant un manque de suivi des jeunes femmes traitées par MPH et notamment un manque de sensibilisation aux risques du MPH en cas de grossesse. Ces chiffres sont plus faibles que ceux retrouvés dans les données du registres américain NTPR : 50 à 60% des grossesses sous MPH ne seraient pas planifiées. Ceci soulève l'importance de l'encadrement médical et du rôle des professionnels de santé dans le suivi des femmes en âge de procréer exposées au MPH et souhaitant initier une grossesse. Notamment, il est conseillé aux femmes transplantées d'attendre 1 à 2 ans après la transplantation avant d'envisager une grossesse, le risque de rejet étant maximal dans les 3 à 6 mois suivant la transplantation (47).

De plus, les résultats confirment que l'azathioprine est l'alternative de choix au MPH dans la pratique courante française, notamment en situation de greffe d'organe. Cependant, certaines études ont rapporté un risque d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance avec l'utilisation de l'azathioprine pendant la grossesse. Il est d'ailleurs recommandé dans le RCP, lorsque cela est possible, de ne pas l'utiliser pendant la grossesse (48,49). Toutefois, le CRAT indique ne pas être d'accord avec les recommandations et n'interdit pas son utilisation chez les femmes enceintes (50). En effet, ce risque étant plus élevé du fait des pathologies traitées, il existe un important biais de confusion dans l'interprétation des résultats publiés. Enfin, la reprise

du MPH après la grossesse confirme sa place comme immunosuppresseur de référence chez les patients transplantés, ainsi que son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement de certaines MAI et après une GCS.

V.1.3. Caractérisation de l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse

Au total, 3 436 grossesses dont le début et la fin étaient compris entre le 01/04/2010 et le 31/12/2017 ont été identifiées. Parmi elles, 383 (11,1%) ont été considérées comme exposées au MPH, la moitié étaient survenues chez des femmes transplantées. Le nombre annuel de grossesses exposées a eu tendance à augmenter de 2010 à 2014, passant de 40 à 69 cas, puis à diminuer en 2016 et 2017 (respectivement 52 et 30 cas), 2016 étant l'année de mise à jour du RCP et l'émission des nouvelles CPD. Un peu plus de la moitié des grossesses (55%) étaient exposées au moins une fois au 1^{er} trimestre de grossesse, la majorité d'entre elles étaient non transplantées (58%). Environ 40% des grossesses n'étaient exposées que dans les 2 mois précédents. Le taux de CMUc parmi ces grossesses était environ 3 fois plus important que dans l'ensemble de la population. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés chez les femmes enceintes exposées au valproate parmi lesquelles 29% bénéficiaient de la CMUc (42). Il y a en effet un taux plus élevé de femmes jeunes parmi les bénéficiaires de la CMUc en France que dans l'ensemble de la population.

La part des grossesses exposées au MPH retrouvée dans cette étude (11%) est plutôt cohérente avec les données de la littérature, qui concernent uniquement des femmes transplantées. D'une part le registre anglais UKOSS rapporte dans une étude l'issue de 86 grossesses de patientes transplantées hépatiques ou cardiaques survenues entre 2007 et 2012, parmi lesquelles 9 (10,5%) étaient exposées au MPH (51). En décembre 2015, le registre NTPR avait recensé 1 461 femmes transplantées ayant eu au total 2 609 grossesses depuis sa création 25 ans auparavant. Parmi elles, entre 6 et 23% étaient exposées au MPH (la part la plus élevée concernait les greffées cardiaques) (52).

Enfin, les résultats montrent que peu de femmes ont eu un remboursement d'acide folique dans la période entourant le début de grossesse (13% des grossesses dans les 2 mois précédents et 14% des grossesses au 1^{er} trimestre). Cependant, la délivrance n'étant pas soumise à prescription médicale, l'identification des dispensations est très certainement sous-estimée.

V.1.4. Issues des grossesses exposées au mycophénolate

Plus de la moitié des 383 grossesses potentiellement exposées au MPH ont donné lieu à une naissance vivante, quel que soit le contexte d'utilisation. Les grossesses exposées au 1^{er} trimestre ont donné lieu à davantage d'issues défavorables que les grossesses qui ne l'étaient pas (52% vs. 34%). Ces issues non viables étaient en grande majorité des interruptions de grossesse (45% des grossesses de transplantées et 50% des grossesses de non transplantées) et moins de 2% des grossesses étaient compliquées d'une fausse couche spontanée. Ces résultats peuvent être comparés à ceux d'une revue de la littérature qui a colligé jusqu'en 2014 tous les cas rapportés de grossesses exposées au MPH, survenues à la fois chez des femmes transplantées et non transplantées (22). Au total, 231 grossesses exposées au MPH entre 2001 et 2014 ont été décrites : 48% ont donné lieu à une naissance vivante, 42% ont donné lieu à une fausse couche et 9% à une interruption de grossesse. Des données similaires ont été rapportées dans une autre étude du NTPR en 2016 : 142 grossesses de femmes transplantées rénales exposées au MPH ont été décrites parmi lesquelles 48% ont donné lieu à une naissance vivante et 52% ont eu une issue défavorable (48% de fausses couches, 3% d'interruptions, 2 mort-nés) (53). La part de fausses couches semble très faible dans cette étude, alors même qu'elle atteint entre 8 et 20% des grossesses dans la population générale (31). Ceci est très probablement dû à la sous-identification des fausses couches dans les bases de données utilisées (cette limite est développée dans la partie suivante). La part observée des interruptions de grossesse était en revanche plus importante. On peut supposer que les données de la littérature sous-estiment les interruptions de grossesses sous MPH, puisque potentiellement sans rapport avec le médicament lui-même et donc peu rapportées.

V.2. Forces et limites de l'étude

C'est la première étude de cohorte décrivant l'utilisation du MPH sur une période de 8 ans dans l'ensemble de la population, chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes enceintes.

Un des points forts de cette étude est la source des données utilisée. En effet, le SNDS contient tous les remboursements de soins de la quasi-totalité de la population française depuis 2008, ce qui a permis de décrire près de 95 000 individus potentiellement exposés au MPH en France et de caractériser l'exposition au MPH sur une période récente. Pour la première fois, la part d'usage hors AMM et le nombre de grossesses exposées au MPH ont été estimés. Il n'existe aucune donnée de ce type dans la littérature, les seules données disponibles étant issues de registres de femmes transplantées (américain, anglais ou australien/néozélandais) ou de cas

rapportés de grossesses exposées et de leurs issues. Les données disponibles n'étaient donc pas représentatives de toute la population traitée par MPH. De plus, le SNDS permet de s'affranchir de biais intrinsèques aux études observationnelles dites « de terrain » et notamment du biais de mémorisation puisque le recueil de données est automatique donc indépendant de la mémoire des patients et des acteurs de santé en général. Enfin, l'identification des grossesses s'est appuyée sur l'utilisation d'un algorithme élaboré pour des travaux menés en collaboration par la CNAM et l'ANSM, et ayant déjà fait l'objet de publications (42,43).

Cette étude présente cependant un certain nombre de limites pouvant être discutées.

La première limite concerne la définition de l'exposition médicamenteuse. Elle repose en effet sur les remboursements de médicaments donc les dispensations réalisées en pharmacie d'officine, ce qui pose la question de la prise effective du traitement, notamment après la dernière délivrance (dans ces pathologies sévères, on peut supposer que les patients prennent régulièrement leurs médicaments entre la première et la dernière dispensation). De ce fait, le risque de considérer comme exposées des femmes ayant reçu une délivrance dans le mois précédent le début de la grossesse (en raison d'une couverture théorique d'exposition de 30 jours par délivrance) alors qu'elles n'avaient en réalité pas pris le traitement ou qu'elles l'avaient arrêté à l'annonce d'une grossesse ne peut être écarté. De plus, cela pose également problème pour les individus n'ayant eu qu'une seule délivrance (7% des patients de l'étude), considérés également exposés au MPH alors que le traitement pourrait n'avoir en réalité jamais été pris. Il était cependant important de décrire le contexte de prescription du MPH chez tous les patients identifiés (contexte d'utilisation et mode d'exercice des primo-prescripteurs).

Une autre limite de l'étude concerne l'absence de données médicales dans le SNDS et notamment les indications des médicaments dispensés. La finalité initiale du recueil de ces données étant le remboursement des soins, seules les données utilisées dans le calcul du coût des prestations remboursées sont intégrées dans le système. Des approximations ont donc été réalisées en utilisant les codes diagnostics des hospitalisations, les codes des actes médicaux dispensés et les codes d'ALD. Les patients de cette étude ont été considérés transplantés uniquement si l'on retrouvait un des codes relatifs à une allogreffe d'organe, sinon ils appartenaient au groupe des utilisateurs de MPH en dehors du contexte de greffe d'organe. Dans ce dernier groupe, 14% des patients n'avaient pas de diagnostic de MAI ou de GCS et leur classement pourrait être remis en cause. Cependant, du fait du caractère particulièrement grave et lourd d'une transplantation, il est peu probable qu'elle ne soit pas détectée via l'ALD ou via une hospitalisation. Dans ce cas, il est très probable que les patients sans code d'intérêt identifié aient une ou des pathologie(s) auto-immune(s) peu sévère(s), telles que le psoriasis ou certaines

formes non graves de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, non exonérées au titre d'une ALD et n'ayant jamais nécessité d'hospitalisation. Le classement des patients de l'étude dans l'un ou l'autre des contextes d'utilisation du MPH semble donc en grande partie justifié et proche de la réalité. D'autres informations médicales étaient manquantes et auraient pu compléter la description de la population étudiée comme la spécialité des prescripteurs exerçant dans le secteur hospitalier, les caractéristiques des pathologies traitées (date du diagnostic notamment), les résultats d'examens biologiques (dosages sanguins des médicaments par exemple).

La troisième limite concerne l'absence d'information sur les médicaments ou les actes partiellement ou non remboursés par l'Assurance maladie, notamment les tests de grossesse et les pilules contraceptives. Ainsi il n'a pas été possible d'évaluer le respect de certaines CPD du MPH. En effet, seules les pilules contraceptives de 1^{ère} et 2^e génération sont intégralement remboursées et la plupart des femmes ont recours aux tests de grossesses urinaires non remboursés puisqu'ils sont réalisables à domicile et moins invasifs. L'évaluation globale du respect des conditions de prescription et de délivrance du MPH, nouvellement émises, nécessiterait d'utiliser d'autres sources de données.

La 4^e limite concerne l'identification des grossesses et de leur issue. Permises par leur issue, elle n'était pas exhaustive. En effet, si les accouchements ont tous été rapportés dans le PMSI (car quasi tous hospitalisés), les fausses couches spontanées précoces et certaines interruptions de grossesse anonymes (notamment celles des jeunes filles mineures) n'ont pu être identifiées. D'une part, de nombreuses pertes de grossesses précoces surviennent avant le diagnostic de grossesse donc passent inaperçues, sinon elles nécessitent uniquement une consultation gynécologique de contrôle (aucun acte retrouvé dans le DCIR) et les jeunes femmes ne sont jamais hospitalisées. Ceci peut expliquer en partie la faible part des FCS retrouvée dans cette étude (moins de 2%). D'autre part, les interruptions de grossesse anonymes représentent environ 10% du total des interruptions de grossesses réalisées en établissement et ne sont pas incluses dans cette étude (NIR anonymes non inclus) (42). En conséquence, l'utilisation du SNDS seul entraîne une sous-estimation du nombre de grossesses. Et si l'on fait l'hypothèse d'un risque plus important de FCS chez les femmes enceintes exposées au MPH que dans la population générale, la sous-estimation du nombre de grossesses est probablement d'autant plus importante dans ce travail. Enfin il n'était pas possible de distinguer les IVG des IMG en raison des ambiguïtés de codage. En effet, du fait de la lourdeur des démarches engendrées pour une IMG, nombreuses d'entre elles seraient codées comme des IVG, rendant impossible de décrire précisément les interruptions.

La 5^e limite de cette étude concerne l'imprécision de la datation des grossesses. En effet, les âges gestationnels médians observés en France en 2014 pour les différentes issues ont été

imputés aux grossesses avec terme manquant. La date estimée du début de grossesse peut donc être approximative mais des analyses de sensibilité imputant les 5^e et 95^e percentiles de l'âge gestationnel médian ont été réalisées pour les études d'utilisation et de risque du valproate et les résultats n'étaient pas fondamentalement différents (42). Ceci a pu entraîner, mais de façon peu significative, des erreurs de classement relatives à l'exposition au MPH au cours des différents trimestres étudiés avant, pendant et après grossesse.

Enfin, ce travail n'a pas abordé l'exposition paternelle puisqu'il est aujourd'hui impossible d'identifier les hommes à l'origine des grossesses dans le SNDS. Pour rappel, les recommandations de l'ANSM préconisent une poursuite de la contraception chez les hommes désirant devenir parents au moins 90 jours (durée de la spermatogénèse) après l'arrêt du MPH.

V.3. Mises en perspective

Il apparaît essentiel de poursuivre d'une part les actions mises place pour réduire le risque d'exposition au MPH au cours de la grossesse et d'autre part la surveillance des grossesses exposées et de leurs issues.

De nouvelles mesures de minimisation des risques pourraient être mises en place. L'intégration d'une alerte dans les logiciels de prescription et de délivrance a été proposée mais ne semble pas encore effective. Cette alerte rappellerait que la présentation de l'accord de soin signé conditionne la prescription et la délivrance, et pourrait être accompagné d'un lien hypertexte de téléchargement du matériel éducatif mis à disposition par l'ANSM depuis 2018 (54). Il serait également approprié d'évaluer l'efficacité de toutes les actions entreprises pour réduire le risque d'exposition pendant la grossesse.

Concernant la surveillance des grossesses exposées et l'estimation du risque malformatif, même si de nombreux travaux ont été réalisés et publiés, certaines questions restent en suspens. La description des séjours des enfants nés de ces grossesses, incluant les diagnostics de malformations et le poids de naissance, sera intégrée dans le rapport du GIS-EPIPHARE. Par la suite, il serait approprié de réaliser une étude approfondie sur le risque malformatif lors d'exposition *in utero* basée sur le SNDS, telle que celle menée pour le valproate. Pour la réalisation de ce type d'études, d'autres sources de données sont utilisables mais aucune n'est idéale. Des registres de femmes enceintes ont notamment été constitués, en France et à l'étranger. Le registre américain 'Mycophenolate pregnancy registry' (site internet mycophenolaterems.com) fait l'objet d'une étude observationnelle prospective ayant pour objectif d'analyser les données spécifiques d'exposition au MPH pendant la grossesse ainsi que ses

conséquences, mesurées jusqu'à un an après l'accouchement le cas échéant. L'étude sera normalement finalisée en 2021, après inclusion de 500 femmes sur la base du volontariat (55). D'autres sources de données permettent la réalisation d'études rétrospectives. En France, la base EFEMERIS (Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques) enregistre les médicaments délivrés aux femmes enceintes et les issues de grossesse (suivi des enfants jusqu'à l'âge 2 ans) à partir des données de remboursement de l'assurance maladie de Haute-Garonne et des services de Protection maternelle et infantile (PMI) depuis 2004 (56). Elle sert d'observatoire des prescriptions de médicaments aux femmes enceintes françaises ainsi que d'outil d'évaluation du risque malformatif et foetotoxique des médicaments et du risque d'effets délétères sur le développement psychomoteur des enfants. A l'échelle européenne, le réseau EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies and twins), beaucoup plus ancien car mis en place après le scandale du thalidomide, coordonne 43 registres dans 23 pays du continent. Ils transmettent les données de cas d'anomalies congénitales enregistrées et pouvant faire l'objet d'études épidémiologiques telles que l'étude du risque malformatif après exposition *in utero* au mycophenolate.

CONCLUSION

En France l'utilisation du mycophénolate, indiqué en prévention du rejet d'une allogreffe, est en constante augmentation depuis 2010 avec 43% d'utilisateurs supplémentaires en 2017. L'utilisation hors greffe d'organe concernait un tiers des patients, principalement pour des pathologies auto-immunes et/ou après greffe de cellules souches. Nombreuses de ces utilisations sont d'ailleurs encadrées par des PNDS ou par des recommandations de sociétés savantes.

Cette étude de cohorte exhaustive et représentative de la pratique courante en France a aussi permis de décrire l'utilisation du MPH chez les femmes en âge de procréer et plus particulièrement chez les femmes enceintes. Pour la majorité des grossesses identifiées, le MPH était arrêté dans l'année glissante précédente mais 11% des grossesses étaient encore exposées dans les 2 mois précédant la grossesse et/ou au cours de celle-ci. De plus l'exposition au 1^{er} trimestre de grossesse concernait principalement des jeunes femmes non transplantées. Tout ceci soulève un défaut de sensibilisation des jeunes femmes exposées au MPH.

L'exposition au MPH dans la population française ne va cesser d'augmenter du fait de la prévalence croissante des maladies auto-immunes et des transplantations. Dans ce contexte, il est primordial d'une part de renforcer la sensibilisation des professionnels de santé et des jeunes patients sous mycophénolate, particulièrement en dehors d'une transplantation, concernant notamment la contraception au cours du traitement et la nécessité de planifier toute grossesse avec l'équipe médicale lorsqu'ils le désirent. D'autre part, il est nécessaire de poursuivre les actions de minimisation du risque chez les femmes en âge de procréer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mitsui A, Suzuki S. IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECT OF MYCOPHENOLIC ACID. *J Antibiot (Tokyo)*. 1969;22(8):358-63.
2. Sollinger HW. A Few Memories from the Beginning... *Transplantation*. oct 2005;80(2S):S178.
3. Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, Diethelm AG. RS-61443-a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation*. févr 1992;53(2):428-32.
4. Laboratoire Roche. Résumé des caractéristiques du produit, CellCept 250 mg gélules [Internet]. 2018 [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_fr.pdf
5. Laboratoire Novartis. Résumé des caractéristiques du produit, Myfortic 360 mg comprimés [Internet]. 2013 [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67858369&typedoc=R>
6. Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation. *Clin Transplant*. oct 2004;18(5):485-92.
7. Dalal P, Grafals M, Chhabra D, Gallon L. Mycophenolate mofetil: safety and efficacy in the prophylaxis of acute kidney transplantation rejection. *Ther Clin Risk Manag*. févr 2009;5(1):139-49.
8. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2012. *J Heart Lung Transplant*. oct 2012;31(10):1073-86.
9. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. Genova: Forum Service Editore; 2012.
10. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Urban R, Fox A, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant*. févr 2019;19:124-83.
11. Agence de la biomédecine. Communiqué de presse - En 2017, le cap des 6000 greffes d'organes a été dépassé [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cp_activites_greffes_2017_vf.pdf
12. Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des Antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares. *Lupus systémique. Protocole national de diagnostic et de soins*. 2017.
13. Centre de références de pathologie neuromusculaires Paris Est. *Myasthénie autoimmune. Protocole national de diagnostic et de soins*. 2015.
14. Haute Autorité de Santé. *Guide affection de longue durée. Vascularites nécrosantes systémiques, protocole national de diagnostic et de soins*. 2007.
15. Rallis E, Anyfantakis V. Coexistent psoriasis and bullous pemphigoid responding to mycophenolate mofetil monotherapy. *Skinmed*. avr 2008;7(2):101-2.
16. Ricci G, Dondi A, Patrizi A, Masi M. Systemic therapy of atopic dermatitis in children. *Drugs*. 2009;69(3):297-306.

17. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang M-H, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2009;49(2):158-64.
18. Tullus K, Marks SD. Vasculitis in children and adolescents: clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment. *Paediatr Drugs.* 2009;11(6):375-80.
19. Okuda DT. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 6 août 2019]. p. 503-11. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520012000224>
20. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* mai 2016;75(5):795-810.
21. Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Pln d'action FAI²R 2016-2018 [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: https://gallery.mailchimp.com/4ee662ef89beb0fc6c927e39f/files/Plan_d_action_2016_FAI%C2%B2R_version_pour_site.pdf
22. Coscia L, Armenti D, King R, Sifontis N, Constantinescu S, Moritz M. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J Pediatr Genet.* 31 juill 2015;04(02):042-55.
23. 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.* mai 2004;103(Supplement):1091-4.
24. Pérgola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation.* 15 avr 2001;71(7):994-7.
25. 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.* déc 2006;82(12):1698-702.
26. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet A.* juin 2009;149A(6):1241-8.
27. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Sáenz P, Roma E, Poveda JL, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: A characteristic phenotype? *Am J Med Genet A.* 1 janv 2008;146A(1):1-7.
28. Jackson P, Paquette L, Watiker V, Randolph L, Ramanathan R, Seri I. Intrauterine exposure to mycophenolate mofetil and multiple congenital anomalies in a newborn: Possible teratogenic effect. *Am J Med Genet A.* juin 2009;149A(6):1231-6.
29. Schoner K, Steinhard J, Figiel J, Rehder H. Severe Facial Clefts in Acrofacial Dysostosis: A Consequence of Prenatal Exposure to Mycophenolate Mofetil? *Obstet Gynecol.* févr 2008;111(2, Part 2):483-6.
30. Velinov M, Zellers N. The fetal mycophenolate mofetil syndrome: *Clin Dysmorphol.* janv 2008;17(1):77-8.

31. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S, et al. Épidémiologie des pertes de grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2014;43(10):764-75.
32. Finnell RH. Teratology: general considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol.* févr 1999;103(2 Pt 2):S337-342.
33. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2010;65-85.
34. Ang GS, Simpson SA, Reddy AR. Mycophenolate mofetil embryopathy may be dose and timing dependent. *Am J Med Genet A.* 1 août 2008;146A(15):1963-6.
35. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Réduction du risque lié à l'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse : mise à disposition des guides et du formulaire d'accord de soins actualisés - Point d'information [Internet]. [cité 20 déc 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Reduction-du-risque-lie-a-l-exposition-au-mycophenolate-au-cours-de-la-grossesse-mise-a-disposition-des-guides-et-du-formulaire-d-accord-de-soins-actualises-Point-d-information>
36. Centre de Référence des Agents Tératogènes. Mycophénolate - Grossesse et allaitement [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=423
37. Centre de Référence des Agents Tératogènes. Les médicaments dangereux pendant la grossesse [Internet]. 2019. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742
38. Coscia LA, Constantinescu S, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* nov 2014;28(8):1174-87.
39. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Nørgard B, Sørensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study: AZATHIOPRINE, MERCAPTOPYRINE AND BIRTH OUTCOME. *Aliment Pharmacol Ther.* 6 déc 2006;25(1):73-81.
40. King RW, Baca MJ, Armenti VT, Kaplan B. Pregnancy Outcomes Related to Mycophenolate Exposure in Female Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* janv 2017;17(1):151-60.
41. Hoeltzenbein M, Elephant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A.* mars 2012;158A(3):588-96.
42. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM. 2016.
43. Blotière P-O, Weill A, Dalichampt M, Billionnet C, Mezzarobba M, Raguideau F, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2018;27(7):763-70.

44. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* nov 2014;13(11):1082-9.
45. CMU. *Annuaire statistiques* [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: http://www.cmu.fr/fichier-utilisateur/fichiers/Annuaire_Statistique_11_2014.pdf
46. Haute Autorité de santé. *Actes et prestations - Affection de longue : Suite de transplantation rénale de l'adulte* [Internet]. 2018 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/ald_28_lap_suite_transplantation_web.pdf
47. Pr Maryvonne Hourmant. *La grossesse après transplantation rénale* [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <http://soc-nephrologie.org/PDF/epart/industries/gambro/2011/09-hourmant.pdf>
48. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin Orna, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* oct 2007;79(10):696-701.
49. Natekar A, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Physician Med Fam Can.* déc 2011;57(12):1401-2.
50. Centre de Référence des Agents Tératogènes. *Azathioprine - Grossesse et allaitement* [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=466
51. Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Pregnancy Outcomes in Liver and Cardiothoracic Transplant Recipients: A UK National Cohort Study. Thorne C, éditeur. *PLoS ONE.* 19 févr 2014;9(2):e89151.
52. Coscia LA, Constantinescu S, Armenti DP, Moritz MJ. The 25th Anniversary of the National Transplantation Pregnancy Registry. *Clin Transpl.* 2015;31:57-68.
53. Constantinescu S, Coscia L, Armenti D, Moritz M. Mycophenolic Acid Product Discontinuation Prior to Conception: Analysis of Pregnancies in Kidney Transplant Recipients {Abstract}. 2016 juin 12; American Transplant Congress.
54. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Mycophenolate - Mesures additionnelles de réduction du risque* - [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Mycophenolate-mofetil>
55. The Mycophenolate Pregnancy Registry [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01733082>
56. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2009;65(8):839-46.

ANNEXES

Annexe 1. Codes CIP des spécialités à base de mycophénolate

Code CIP13	Code CIP7	Libellé
3400949504480	4950448	CELLCEPT 250MG GELULE (ADP) MWI 100
3400935952585	3595258	CELLCEPT 250 MG GELULE 100
3400949510924	4951092	CELLCEPT 500 MG CPR 50
3400935952707	3595270	CELLCEPT 500 MG CPR 50
3400949504541	4950454	CELLCEPT 500 MG CPR (ADP) 50
3400935952936	3595293	CELLCEPT 1 G/5 ML PDR ORALE 1
3400949511006	4951100	CELLCEPT 500 MG (MYCOPHÉNOLATE MOFETIL) CPR 50
3400949297153	4929715	MYCOPHÉNOLATE BGA 500MG CPR 50
3400939574028	3957402	MYCOPHÉNOLATE ACT 500MG CPR 50
3400939212616	3921261	MYCOPHÉNOLATE ZYD 250MG GELULE 100
3400949466368	4946636	MYCOPHÉNOLATE EG 500MG CPR 50
3400949212118	4921211	MYCOPHÉNOLATE SDZ 250MG GELULE 100
3400949793921	4979392	MYCOPHÉNOLATE MOFETIL MYL 500MG CPR 50
3400949917891	4991789	MYCOPHÉNOLATE MYL 250MG GELULE 100
3400938500417	3850041	MYCOPHÉNOLATE TVC 250MG GELULE 100
3400938500646	3850064	MYCOPHÉNOLATE TVC 500MG CPR 50
3400939533155	3953315	MYCOPHÉNOLATE ACT 250MG GELULE 100
3400949179596	4917959	MYCOPHÉNOLATE BGA 250MG GELULE 100
3400949244515	4924451	MYCOPHÉNOLATE SDZ 500MG CPR 50
3400949918034	4991803	MYCOPHÉNOLATE ARW 250MG GELULE 100
3400949141456	4914145	MYCOPHÉNOLATE ZYD 500MG CPR 50
3400921791679	2179167	MYCOPHÉNOLATE MOFETIL RANBAXY 500 MG 1 BOITE DE 50
3400939989501	3998950	MYCOPHÉNOLATE MYP 500MG CPR 50
3400949456482	4945648	MYCOPHÉNOLATE MOFETIL QUALIMED GENERIQUES 500 MG CPR 50
3400949465996	4946599	MYCOPHÉNOLATE EG 250MG GELULE 100
3400939416250	3941625	MYCOPHÉNOLATE AHL 500MG CPR 50
3400949456192	4945619	MYCOPHÉNOLATE ARW 500MG CPR 50
3400939574257	3957425	MYCOPHÉNOLATE MOFETIL ZEN 500MG CPR 50
3400939611259	3961125	MYCOPHÉNOLATE AHL 250MG GELULE 100
3400949212866	4921286	MYCOPHÉNOLATE RTP 500MG CPR 50
3400937400398	3740039	MYCOPHÉNOLATE MOFETIL ZEN 250MG GEL 100
3400936308718	3630871	MYFORTIC 180MG CPR 120
3400936309197	3630919	MYFORTIC 360MG CPR 120

Annexe 2. Codes utilisés pour identifier les issues de grossesse

Code	Source	Libellé
ACCOUCHEMENTS		
Z370	CIM 10	Naissance unique, enfant vivant
Z371		Naissance unique, enfant mort-né
Z372		Naissance gémellaire, jumeaux nés vivants
Z373		Naissance gémellaire un des 2 né vivant, l'autre mort-né
Z374		Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés
Z375		Autres naissances multiples, tous nés vivants
Z376		Autres naissances multiples, certains nés vivants
Z377		Autres naissances multiples, tous morts nés
Z379		Résultat sans précision.
Z3900		Soins et examens immédiatement après un accouchement hors d'un établissement de santé
O80		Accouchement unique et spontané
O81		Accouchement unique par forceps et ventouse
O82		Accouchement unique par césarienne
O83		Autres accouchements uniques avec assistance
O84		Accouchements multiples
1511	Prestation	Forfait d'accouchement simple des sages-femmes
1512		Forfait d'accouchement multiple des sages-femmes
JQGD001	CCAM	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une multipare
JQGD002		Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
JQGD003		Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
JQGD004		Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une primipare
JQGD005		Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
JQGD007		Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
JQGD008		Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
JQGD010		Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une primipare
JQGD012		Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une multipare
JQGD013		Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare
JQGA002		Accouchement par césarienne programmée, par laparotomie
JQGA003		Accouchement par césarienne au cours du travail, par laparotomie
JQGA004		Accouchement par césarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
JQGA005		Accouchement par césarienne, par abord vaginal
INTERRUPTIONS DE GROSSESSE		

Code	Source	Libellé
O04	CIM 10	Avortement médical
O05		Autres formes d'avortement
O06		Avortement, sans précision
O07		Echec d'une tentative d'avortement
Z640		Difficultés liées à une grossesse non désirée
2415	Prestation	Médicaments: mifegine
2416		Médicaments: prostaglandines
2420		Forfait intervention durée < ou = 12 h prive medic
2422		Forfait pour IVG médicamenteuse
3329		Forfait médicament IVG ville
1981		FORFAIT IVG HONORAIRES DE VILLE
2411		INTERVENTION IVG
2419		IVG Hospitalisation < ou = 12 H
2423		IVG Hospitalisation >12 H
2425		Forfait IVG pour 24h supplémentaires - secteur prive/secteur public
3216		Forfait ultérieur biologie IVG ville
JNJD001	CCAM	Évacuation d'un utérus gravide, au 2ème trimestre de la grossesse avant la 22ème semaine d'aménorrhée
JNJD002		Évacuation d'un utérus gravide par aspiration et/ou curetage, au 1er trimestre
JNJP001		Évacuation d'un utérus gravide par moyen médicamenteux, au 1er trimestre
JQGD014		Extraction sélective de fœtus au cours d'une grossesse multiple
JNMD001		Révision de la cavité de l'utérus après avortement
O35		soins maternels pour anomalie et lésion fœtale
GROSSESSES EXTRA-UTERINES, FAUSSES COUCHES, AUTRES		
O00	CIM 10	Grossesse extra utérine
JJFA001	CCAM	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJFC001		Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJJA002		Expression tubaire pour évacuation tuboabdominale de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJJC002		Expression tubaire pour évacuation tuboabdominale de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJLJ001		Injection intraovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-utérine, par voie transvaginale avec guidage échographique
JJPA001		Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJPC001		Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JQGA001		Extraction de grossesse extra-utérine abdominale au-delà de 13 semaines d'aménorrhée, par laparotomie
O01		Mole hydatiforme
O02		Autres produits anormaux de conception

Code	Source	Libellé
O03		Avortement spontané

Annexe 3. Age gestationnel médian théorique selon les issues de grossesse¹

Issues de grossesse	Age gestationnel médian
Accouchement (enfant né vivant)	39
Mort-nés hors interruption médicale de grossesse	30
Interruption médicale de grossesse avant 22 semaines d'aménorrhée	
médicamenteuse	14
instrumentale au 1 ^{er} trimestre	10
instrumentale au 2 ^{ème} trimestre	17
Interruption médicale de grossesse à partir de 22 semaines d'aménorrhée	26
Interruption volontaire de grossesse	
médicamenteuse à l'hôpital	7
instrumentale 1 ^{er} trimestre	9
instrumentale 2 ^{ème} trimestre	13
Autre interruption de grossesse à l'hôpital	9
ambulatoire	6
Grossesse extra-utérine	6
Môle hydatiforme, fausse couche spontanée, autres produits anormaux de la conception	9

¹ <https://ivg-statistiques.site.ined.fr/fr/> [consulté en juin 2018]

Annexe 4. Codes utilisés pour la définition du contexte pathologique d'utilisation du MPH

Codes	Source	Libellé
CONTEXTE DE GREFFE D'ORGANE		
Z940	CIM 10	Greffe de rein
Z941		Greffe du coeur
Z942		Greffe de poumon
Z943		Greffe de coeur et poumon
Z944		Greffe de foie
Z945		Greffe de peau
Z946		Greffe d'os
Z947		Greffe de cornée
Z948		Autres greffes d'organes et de tissus
Z9481		Greffe de pancréas
Z9482		Greffe d'intestin
Z9488		Greffe d'organes et de tissus, autres
Z949		Greffe d'organe et de tissu, sans précision
T86		Échec et rejet d'organes et de tissus greffés
T861		Échec et rejet d'une greffe de rein
T862		Échec et rejet d'une greffe de cœur
T863		Échec et rejet d'une greffe coeur-poumon
T864		Échec et rejet d'une greffe de foie
T868		Échec et rejet d'autres organes et tissus greffés
T8680		Echec et rejet de greffe d'intestin
T8681		Echec et rejet de greffe de pancréas
T8682		Echec et rejet de greffe de poumon
T8683		Echec et rejet de greffe de cornée
T8684		Echec et rejet de greffe d'os
T8685		Echec et rejet de greffe de peau
T8688		Autres échecs et rejets de greffe
T869		Échec et rejet d'un organe et d'un tissu greffés non précisés
Y830		Intervention chirurgicale avec transplantation d'un organe entier à l'origine de réactions anormales du patient ou de complications ultérieures, sans mention d'accident au cours de l'intervention [Y830]
DZEA001	CCAM	Transplantation itérative du coeur, par thoracotomie avec CEC
DZEA002		Transplantation orthotopique du coeur, par thoracotomie avec CEC
DZEA003		Transplantation hétérotopique du coeur, par thoracotomie avec CEC
DZEA004		Transplantation du bloc coeur-poumons, par thoracotomie avec CEC
GFEA001		Transplantation séquentielle des 2 poumons, par thoracotomie avec CEC
GFEA002		Transplantation de lobe pulmonaire, par thoracotomie avec CEC
GFEA003		Transplantation d'un poumon, par thoracotomie sans CEC
GFEA004		Transplantation séquentielle des 2 poumons, par thoracotomie sans CEC
GFEA005		Transplantation de lobe pulmonaire, par thoracotomie sans CEC
GFEA006		Transplantation bipulmonaire, par thoracotomie avec CEC
GFEA007		Transplantation d'un poumon, par thoracotomie avec CEC
HLEA001		Transplantation de foie total
HLEA002		Transplantation de foie réduit
HNEA002		Transplantation du pancréas et du rein, par laparotomie
HNEA900		Transplantation du pancréas, par laparotomie
JAEA003		Transplantation du rein

Codes	Source	Libellé
DZFA004		Exérèse d'un greffon de transplantation du cœur avec pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire interne, par thoracotomie avec CEC
HGEA005		Transplantation d'intestin grêle, par laparotomie
HGEA002		Transplantation d'intestin grêle et de foie réduit, par laparotomie
HGEA004		Transplantation d'intestin grêle et de foie total, par laparotomie
JAFA015		Transplantectomie rénale, par abord direct

HORS CONTEXTE DE GREFFE D'ORGANE

Atteintes du tissu conjonctif (connectivites)

Lupus

L93	CIM 10	Lupus érythémateux
L93.0		Lupus érythémateux chronique
L93.1		Lupus érythémateux cutané subaigu
L93.2		Autres lupus érythémateux localisés
M32		Lupus érythémateux disséminé
M32.0		Lupus érythémateux disséminé médicamenteux
M32.1		Lupus érythémateux disséminé avec atteinte d'organes et d'appareils
M32.8		Autres formes de lupus érythémateux disséminé
M32.9		Lupus érythémateux disséminé, sans précision

Autres atteintes tissu conjonctif

M35	CIM 10	autres atteintes systémiques du tissu conjonctif (dont M35.2 Maladie de Behçet)
-----	--------	---

Sclérose systémique

M34	CIM 10	Sclérose systémique
M36		Atteintes systémiques du tissu conjonctif au cours de maladies classées ailleurs

Dermatomyosite

M33	CIM 10	Dermatopolymyosite
-----	--------	--------------------

Sarcoïdose

D86.0	CIM 10	Sarcoïdose du poumon
D86.1		Sarcoïdose des ganglions lymphatiques
D86.2		Sarcoïdose du poumon avec sarcoïdose des ganglions lymphatiques
D86.3		Sarcoïdose de la peau
D86.8		Sarcoïdose de localisations autres et associées

Atteintes de la fonction rénale

Syndrome néphrotique

N04	CIM 10	Syndrome néphrotique
-----	--------	----------------------

Glomérulopathie au cours d'atteinte systémique du tissu conjonctif

N085	CIM 10	Glomérulopathie au cours d'affections disséminées du tissu conjonctif
------	--------	---

Syndromes néphritiques

N00	CIM 10	Syndrome néphritique aigu
N01		Syndrome néphritique d'évolution rapide
N03		Syndrome néphritique chronique
N05		Syndrome néphritique, sans précision

Néphrites

N10	CIM 10	Néphrite tubulo-interstitielle aiguë
N11		Néphrite tubulo-interstitielle chronique
N12		Néphrite tubulo-interstitielle, non précisée comme aiguë ou chronique

Codes	Source	Libellé
Hématuries récidivantes		
N02	CIM 10	Hématurie récidivante et persistante
Protéinurie		
N06	CIM 10	Protéinurie isolée avec lésions morphologiques précisées
Autres troubles rénaux		
N07	CIM 10	Néphropathie héréditaire, non classée ailleurs
N13		Uropathie obstructive et par reflux
N14		Atteintes tubulo-interstitielles et tubulaires dues à des médicaments et métaux lourds
N15		Autres maladies rénales tubulo-interstitielles
N16		Maladies rénales tubulo-interstitielles au cours de maladies classées ailleurs
Atteintes vasculaires (vascularites)		
Périartérite noueuse et apparentés		
M30	CIM 10	Périartérite noueuse et affections apparentées
Autres vasculopathies nécrosantes		
M31	CIM 10	Vasculopathies
Maladie de Behçet		
M35.2	CIM 10	Maladie de Behçet
Atteintes du système nerveux central		
Sclérose en plaques		
G35	CIM 10	Sclérose en plaques
Autres maladies démyélinisantes		
G37	CIM 10	Autres affections démyélinisantes du système nerveux central
Neuromyéélite optique		
G36.0	CIM 10	Neuromyéélite optique
Maladie de Susac		
I67.7	CIM 10	Maladie de Susac
Atteintes du système nerveux périphérique		
Myasthénies		
G70.0	CIM 10	Myasthénie et autres affections neuro-musculaires : dont G70.0 Myasthénie
G73		Affections musculaires et neuromusculaires au cours de maladies classées ailleurs : dont G73.1 Syndrome de Lambert-Eaton
Polynévrites		
G61.8	CIM 10	Autres polynévrites inflammatoires
G61.9		Polynévrite inflammatoire, sans précision
G62.9		Autre polynévrite, sans précision
Radiculonévrites		
M54.1		Radiculopathie
Atteintes ophtalmiques		
Névrites optiques		
H46	CIM 10	Névrite optique
Choriorétinites		
H30.1	CIM 10	Rétinochoroïdopathie de Birdshot (code non spécifique)
Atteintes musculaires		
Myopathies		
G71	CIM 10	Affections musculaires primitives
G72		Autres myopathies

Codes	Source	Libellé
Atteintes rhumatologiques		
Polyarthrites rhumatoïdes ou apparentées		
M05	CIM 10	Polyarthrite rhumatoïde séropositive
M06		Autres polyarthrites rhumatoïdes
M08		Polyarthrite juvénile (comprend PAR juvénile et spondylarthrite ankylosante juvénile)
M09		Polyarthrite juvénile au cours de maladies classées ailleurs
Spondylarthrite ankylosante et apparentées		
M08.1	CIM 10	Spondylarthrite ankylosante juvénile
M45		Spondylarthrite ankylosante
M46		Autres spondylopathies inflammatoires
Arthropathies psoriasiques et entéro-pathiques		
M07	CIM 10	Arthropathies psoriasiques et entéro-pathiques
M07.0		Arthropathie psoriasique distale interphalangienne (L40.5†)
M07.1		Arthrite mutilante (L40.5†)
M07.2		Spondylite psoriasique (L40.5†)
M07.3		Autres arthropathies psoriasiques (L40.5†)
Atteintes digestives		
K50	CIM 10	Maladie de Crohn (MC)
K51		Rectocolite hémorragique (RCH)
M07.4		Arthropathie au cours de la maladie de Crohn
M07.5		Arthropathie au cours de colite ulcéreuse
K74.3		Cirrhose biliaire primitive
K75.4		Hépatite auto-immune
Atteintes dermatologiques		
L94.0	CIM 10	Sclérodémie localisée (Morphée)
L94.1		Sclérodémie linéaire
L94.2		Calcinose cutanée
L94.3		Sclérodactylie
L94.4		Papules de Gottron
L94.8		Autres affections localisées précisées du tissu conjonctif
L94.9		Affection localisée du tissu conjonctif, sans précision
L10		Pemphigus
L12		Pemphigoïde
L13		Autres dermatoses bulleuses
L20		Dermatites atopiques
L88		Pyoderma gangrenosum
L40	CIM 10	Psoriasis
Atteintes hématologiques		
D69.3	CIM 10	Purpura thrombopénique idiopathique
D59.1		Autres anémies hémolytiques auto-immunes
D47.9		Syndrome lymphoprolifératif autoimmun
Greffes de cellules souches hématopoïétiques		
Z94.802	CIM 10	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffon de moelle osseuse, de cellules souches périphériques ou d'unité de sang placentaire de donneur apparenté
Z94.803		Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffon de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques de donneur non apparenté

Codes	Source	Libellé
Z94.804		Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffon d'unité de sang placentaire de donneur non apparenté
Z94.809		Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, autres et sans précision
T86.0		Rejet d'une greffe de moelle osseuse

Annexe 5. Codes utilisés pour identifier l'exposition aux autres immunosuppresseurs

Code CIP7	Code CIP13	DCI	Spécialité
IMMUNOSUPPRESSEURS DE LA CLASSE ATC L04			
2688437	3400926884376	ABATACEPT	ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3001920	3400930019207	ABATACEPT	ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3004248	3400930042489	ADALIMUMAB	HUMIRA 40 mg, solution inj en seringue pré-remplie (0,4 ml)
3622305	3400936223059	ADALIMUMAB	HUMIRA 40 mg, solution inj en seringue pré-remplie (0,8 ml)
3004268	3400930042687	ADALIMUMAB	HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo pré-rempli (0,4 ml)
3780145	3400937801454	ADALIMUMAB	HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo pré-rempli (0,8 ml)
3594684	3400935946843	ANAKINRA	KINERET 100 mg, solution injectable en flacon
3594661	3400935946614	ANAKINRA	KINERET 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3594678	3400935946782	ANAKINRA	KINERET 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3594655	3400935946553	ANAKINRA	KINERET 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
2773203	3400927732034	ANAKINRA	KINERET 100 mg/0,67 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3000888	3400930008881	APREMILAST	OTEZLA 10 mg, comprimé pelliculé, OTEZLA 20 mg, comprimé pelliculé, OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé (étui initiation)
3000889	3400930008898	APREMILAST	OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé
3854990	3400938549904	AZATHIOPRINE	AZATHIOPRINE EG 50 mg, comprimé pelliculé
3545131	3400935451316	AZATHIOPRINE	AZATHIOPRINE MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable
3792007	3400937920070	AZATHIOPRINE	AZATHIOPRINE TEVA 50 mg, comprimé pelliculé
3641432	3400936414327	AZATHIOPRINE	IMUREL 25 mg, comprimé pelliculé
3641490	3400936414907	AZATHIOPRINE	IMUREL 50 mg, comprimé pelliculé
3052500	3400930525005	AZATHIOPRINE	IMUREL 50 mg, comprimé sécable
4900162	3400949001620	AZATHIOPRINE	IMUREL 50mg, comprimé pelliculé
3008736	3400930087367	BARICITINIB	OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé
3008739	3400930087398	BARICITINIB	OLUMIANT 4 mg, comprimé pelliculé
5645121	3400956451210	BASILIXIMAB	SIMULECT 10 mg, pdre et solvant pour solution inj ou pour perf
2178759	3400921787597	CANAKINUMAB	ILARIS 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable
3974576	3400939745763	CANAKINUMAB	ILARIS 150 mg, poudre pour solution injectable
3973200	3400939732008	CERTOLIZUMAB PEGOL	CIMZIA 200 mg solution pour injection en seringue pré-remplie
3007628	3400930076286	CERTOLIZUMAB PEGOL	CIMZIA 200 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3463077	3400934630774	CICLOSPORINE	NEORAL 10 mg, capsule molle
3463060	3400934630606	CICLOSPORINE	NEORAL 100 mg, capsule molle
4900109	3400949001095	CICLOSPORINE	NEORAL 100 mg, capsule molle
4900107	3400949001071	CICLOSPORINE	NEORAL 100 mg, capsule molle
3463315	3400934633157	CICLOSPORINE	NEORAL 100 mg/ml, solution buvable
3463048	3400934630484	CICLOSPORINE	NEORAL 25 mg, capsule molle
3463054	3400934630545	CICLOSPORINE	NEORAL 50 mg, capsule molle
3463019	3400934630194	CICLOSPORINE	SANDIMMUN 100 mg, capsule molle
3463002	3400934630026	CICLOSPORINE	SANDIMMUN 100 mg/ml, solution buvable
3463025	3400934630255	CICLOSPORINE	SANDIMMUN 25 mg, capsule molle
3463031	3400934630316	CICLOSPORINE	SANDIMMUN 50 mg, capsule molle
3009267	3400930092675	ETANERCEPT	BENEPALI 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Code CIP7	Code CIP13	DCI	Spécialité
3004459	3400930044599	ETANERCEPT	BENEPALI 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3004460	3400930044605	ETANERCEPT	BENEPALI 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3606499	3400936064997	ETANERCEPT	ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable
3585171	3400935851710	ETANERCEPT	ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable
3771910	3400937719100	ETANERCEPT	ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3658622	3400936586222	ETANERCEPT	ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable
3658585	3400936585850	ETANERCEPT	ENBREL 50 mg, poudre pour solution injectable
3771956	3400937719568	ETANERCEPT	ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3960522	3400939605227	ETANERCEPT	ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3009894	3400930098943	ETANERCEPT	ERELZI 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3009895	3400930098950	ETANERCEPT	ERELZI 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3009896	3400930098967	ETANERCEPT	ERELZI 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3641159	3400936411593	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,1 mg, comprimé dispersible
3641113	3400936411135	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,25 mg, comprimé
3641188	3400936411883	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,25 mg, comprimé dispersible
3641082	3400936410824	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,5 mg, comprimé
3641030	3400936410305	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,75 mg, comprimé
4177876	3400941778766	FINGOLIMOD	GILENYA 0,5 mg, gélule
2756848	3400927568480	GOLIMUMAB	SIMPONI 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
2756831	3400927568312	GOLIMUMAB	SIMPONI 100 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3973097	3400939730974	GOLIMUMAB	SIMPONI 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3973074	3400939730745	GOLIMUMAB	SIMPONI 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3006079	3400930060797	IXEKIZUMAB	TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3006080	3400930060803	IXEKIZUMAB	TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3006075	3400930060759	IXEKIZUMAB	TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3541647	3400935416476	LEFLUNOMIDE	ARAVA 10 mg, comprimé pelliculé
4950626	3400949506262	LEFLUNOMIDE	ARAVA 10 mg, comprimé pelliculé
4950879	3400949508792	LEFLUNOMIDE	ARAVA 10 mg, comprimé pelliculé
3541713	3400935417138	LEFLUNOMIDE	ARAVA 100 mg, comprimé pelliculé
3541699	3400935416995	LEFLUNOMIDE	ARAVA 20 mg, comprimé pelliculé
4951206	3400949512065	LEFLUNOMIDE	ARAVA 20 mg, comprimé pelliculé
4950885	3400949508853	LEFLUNOMIDE	ARAVA 20 mg, comprimé pelliculé
4950603	3400949506033	LEFLUNOMIDE	ARAVA 20 mg, comprimé pelliculé
4170124	3400941701245	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE EG 10 mg, comprimé pelliculé
4170130	3400941701306	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE EG 20 mg, comprimé pelliculé
2208489	3400922084893	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé
2208526	3400922085265	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé
4972680	3400949726806	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE WINTHROP 10 mg, comprimé pelliculé
4972705	3400949727056	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE WINTHROP 20 mg, comprimé pelliculé
3897404	3400938974041	METHOTREXATE	IMETH 10 mg, comprimé sécable
3001634	3400930016343	METHOTREXATE	IMETH 10 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3001636	3400930016367	METHOTREXATE	IMETH 12,5 mg/0,5 ml, solution inj en seringue pré-remplie

Code CIP7	Code CIP13	DCI	Spécialité
3001638	3400930016381	METHOTREXATE	IMETH 15 mg/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3001640	3400930016404	METHOTREXATE	IMETH 17,5 mg/0,7 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3898415	3400938984156	METHOTREXATE	IMETH 2,5 mg, comprimé
3000431	3400930004319	METHOTREXATE	IMETH 2,5 mg, comprimé
3001642	3400930016428	METHOTREXATE	IMETH 20 mg/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3001644	3400930016442	METHOTREXATE	IMETH 22,5 mg/0,9 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3001646	3400930016466	METHOTREXATE	IMETH 25 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3001631	3400930016312	METHOTREXATE	IMETH 7,5 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3067068	3400930670682	METHOTREXATE	METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé
2688905	3400926889050	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/0,2 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002025	3400930020258	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/0,20 ml, solution injectable en stylo pré-rempli
3721562	3400937215626	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3721697	3400937216975	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3721421	3400937214216	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3721823	3400937218238	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3717543	3400937175432	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3002029	3400930020296	METHOTREXATE	METOJECT 12,5 mg/0,25 ml, solution inj en stylo pré-rempli
2677497	3400926774974	METHOTREXATE	METOJECT 15 mg/0,3 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002032	3400930020326	METHOTREXATE	METOJECT 15 mg/0,30 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3002036	3400930020364	METHOTREXATE	METOJECT 17,5 mg/0,35 ml, solution inj en stylo pré-rempli
2688940	3400926889401	METHOTREXATE	METOJECT 20 mg/0,4 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002039	3400930020395	METHOTREXATE	METOJECT 20 mg/0,40 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3002043	3400930020432	METHOTREXATE	METOJECT 22,5 mg/0,45 ml, solution inj en stylo pré-rempli
2688992	3400926889920	METHOTREXATE	METOJECT 25 mg/0,5 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002046	3400930020463	METHOTREXATE	METOJECT 25 mg/0,50 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3002049	3400930020494	METHOTREXATE	METOJECT 27,5 mg/0,55 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3002052	3400930020524	METHOTREXATE	METOJECT 30 mg/0,60 ml, solution inj en stylo pré-rempli
2688868	3400926888688	METHOTREXATE	METOJECT 7,5 mg/0,15 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002019	3400930020197	METHOTREXATE	METOJECT 7,5 mg/0,15 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3007501	3400930075012	METHOTREXATE	NORDIMET 10 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007502	3400930075029	METHOTREXATE	NORDIMET 12,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007503	3400930075036	METHOTREXATE	NORDIMET 15 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007504	3400930075043	METHOTREXATE	NORDIMET 17,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007506	3400930075067	METHOTREXATE	NORDIMET 20 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007507	3400930075074	METHOTREXATE	NORDIMET 22,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007508	3400930075081	METHOTREXATE	NORDIMET 25 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007500	3400930075005	METHOTREXATE	NORDIMET 7,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3349826	3400933498269	METHOTREXATE	NOVATREX 2,5 mg, comprimé
3006784	3400930067840	METHOTREXATE	NOVATREX 2,5 mg, comprimé

Code CIP7	Code CIP13	DCI	Spécialité
4168848	3400941688485	PIRFENIDONE	ESBRIET 267 mg, gélule
4168831	3400941688317	PIRFENIDONE	ESBRIET 267 mg, gélule
3001061	3400930010617	SECUKINUMAB	COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3001060	3400930010600	SECUKINUMAB	COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3001063	3400930010631	SECUKINUMAB	COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3001062	3400930010624	SECUKINUMAB	COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
4930457	3400949304578	SIROLIMUS	RAPAMUNE 0,5 mg, comprimé enrobé
3595301	3400935953018	SIROLIMUS	RAPAMUNE 1 mg, comprimé enrobé
3568847	3400935688477	SIROLIMUS	RAPAMUNE 1 mg/ml, solution buvable
3615682	3400936156821	SIROLIMUS	RAPAMUNE 2 mg, comprimé enrobé
3741547	3400937415477	TACROLIMUS	ADOPORT 0,5 mg, gélule
3748532	3400937485326	TACROLIMUS	ADOPORT 1 mg, gélule
3000929	3400930009291	TACROLIMUS	ADOPORT 2 mg, gélule
3748561	3400937485616	TACROLIMUS	ADOPORT 5 mg, gélule
3806927	3400938069273	TACROLIMUS	ADVAGRAF 0,5 mg, gélule à libération prolongée
3806962	3400938069624	TACROLIMUS	ADVAGRAF 1 mg, gélule à libération prolongée
3953462	3400939534626	TACROLIMUS	ADVAGRAF 3 mg, gélule à libération prolongée
3806991	3400938069914	TACROLIMUS	ADVAGRAF 5 mg, gélule à libération prolongée
3000119	3400930001196	TACROLIMUS	ENVARUSUS 0,75 mg, comprimé à libération prolongée
3000122	3400930001226	TACROLIMUS	ENVARUSUS 1 mg, comprimé à libération prolongée
3000126	3400930001264	TACROLIMUS	ENVARUSUS 4 mg, comprimé à libération prolongée
3959482	3400939594828	TACROLIMUS	MODIGRAF 0,2 mg, granulés pour suspension buvable
3959499	3400939594996	TACROLIMUS	MODIGRAF 1 mg, granulés pour suspension buvable
3589588	3400935895882	TACROLIMUS	PROGRAF 0,5 mg, gélule
3589571	3400935895714	TACROLIMUS	PROGRAF 1 mg, gélule
3587572	3400935875723	TACROLIMUS	PROGRAF 5 mg, gélule
2210256	3400922102566	TACROLIMUS	TACROLIMUS EG 1 mg, gélule
2749989	3400927499890	TERIFLUNOMIDE	AUBAGIO 14 mg, comprimé pelliculé
2782484	3400927824845	TOCILIZUMAB	ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en seringue préremplie
3008811	3400930088111	TOFACITINIB	XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé
3925862	3400939258621	USTEKINUMAB	STELARA 45 mg, solution injectable
3748489	3400937484893	USTEKINUMAB	STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie
3748495	3400937484954	USTEKINUMAB	STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie
ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS - GLUCOCORTICOÏDES			
3010967	3400930109670	BETAMETHASONE	BETNESOL 4 MG SOL INJ 1
3010973	3400930109731	BETAMETHASONE	BETNESOL 0,5MG CPR EFF 30
3019460	3400930194607	BETAMETHASONE	CELESTENE 4 MG SOL INJ 3
3019483	3400930194836	BETAMETHASONE	CELESTENE 0,5MG CPR 30
3019508	3400930195086	BETAMETHASONE	CELESTENE 0,5 MG/ML SOL BUV FL 30ML 1
3200509	3400932005093	BETAMETHASONE	DIPROSTENE SUSP INJ 1
3205777	3400932057771	BETAMETHASONE	CELESTENE CHRONO 5,70 MG/ML INJ+NEC 1
3274643	3400932746439	BETAMETHASONE	CELESTENE 8MG/2ML SOL INJ 1
3412447	3400934124471	BETAMETHASONE	CELESTENE 2MG CPR DISP 20
3887541	3400938875416	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE BGA 2MG CPR DISP 20

Code CIP7	Code CIP13	DCI	Spécialité
3887759	3400938877595	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE ZTV 2MG CPR DISP 20
3887788	3400938877885	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE ARW 2MG CPR DISP 20
3887819	3400938878196	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE EG 2MG CPR DISP 20
3894699	3400938946994	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE BGA 0,5MG/ML SOL BUV 1
3894707	3400938947076	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE ARW 0,5MG/ML SOL BUV 1
3894713	3400938947137	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE EG 0,5MG/ML SOL BUV 1
3894736	3400938947366	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE ZTV 0,5MG/ML SOL BUV 1
3026164	3400930261644	CORTISONE	CORTISONE ROUSSEL 5MG CPR 20
3135798	3400931357988	CORTIVAZOL	ALTIM 3,75 MG SUSP INJ 1
3028536	3400930285367	DEXAMETHASONE	DECTANCYL 0,5MG CPR 30
3028588	3400930285886	DEXAMETHASONE	DECTANCYL 0,5% SUSP INJ 3ML 1/3 ML
3028571	3400930285718	DEXAMETHASONE	DECTANCYL 0,5% SUSP INJ 3ML 1/3 ML
3097402	3400930974025	DEXAMETHASONE	SOLUDECADRON 4MG/1ML INJ 3/1 ML
3430623	3400934306235	DEXAMETHASONE	DEXAMETHASONE PHOSPHATE LEURQUIN MEDIOLANUM 4 MG/1
3051392	3400930513927	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE ROUSS 100MG INJ 1
3051417	3400930514177	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE ROUSS 10MG CPR 25
3051452	3400930514528	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE ROUSS 2,5% 1ML 1/1 ML
3051475	3400930514757	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE ROUSSEL 2,5 P. 100 1 BOITE DE 1, SU
3214115	3400932141159	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE UPJOHN 100MG INJ 1
3357234	3400933572341	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE BIO 100MG LYO SOL INJ 1
3029352	3400930293522	METHYLPREDNISOLONE	DEPO-MEDROL 0,040 G 1 FLACON DE 1 ML AVEC SERINGUE
3065595	3400930655955	METHYLPREDNISOLONE	MEDROL 4MG CPR 30
3097170	3400930971703	METHYLPREDNISOLONE	SOLUMEDROL 20 MG PDR ET SOL INJ 1
3097187	3400930971871	METHYLPREDNISOLONE	SOLUMEDROL 40 MG PDR ET SOL INJ 1
3155281	3400931552819	METHYLPREDNISOLONE	SOLUMEDROL 120 MG PDR ET SOL INJ 1
3229648	3400932296484	METHYLPREDNISOLONE	DEPO MEDROL 80MG/2ML INJ SER 1/2 ML
3241224	3400932412242	METHYLPREDNISOLONE	METHYL PREDNISOLONE DAKOTA PHARM 20 MG
3241230	3400932412303	METHYLPREDNISOLONE	METHYL PREDNISOLONE DAKOTA PHARM 40 MG
3241247	3400932412471	METHYLPREDNISOLONE	METHYL PREDNISOLONE DAKOTA PHARM 120 MG
3295817	3400932958177	METHYLPREDNISOLONE	SOLPREDONE 120 MG (METHYLPREDNISOLONE) 1 FLACON
3295846	3400932958467	METHYLPREDNISOLONE	SOLPREDONE 20 MG (METHYLPREDNISOLONE) 1 FLACON
3318984	3400933189846	METHYLPREDNISOLONE	MEDROL 16MG CPR 20
3402058	3400934020582	METHYLPREDNISOLONE	DEPO-MEDROL 40 MG/1 ML (ACETATE DE METHYL PREDNISOLONE)
3723242	3400937232425	METHYLPREDNISOLONE	MEDROL 100MG CPR 30
3867722	3400938677225	METHYLPREDNISOLONE	SOLUMEDROL 1000 MG PDR ET SOL INJ 1
3051506	3400930515068	PREDNISOLONE	HYDROCORTANCYL 5 MG (PREDNISOLONE) 1 BOITE DE 30
3051558	3400930515587	PREDNISOLONE	HYDROCORTANCYL 125 MG SUSP INJ 1
3051564	3400930515648	PREDNISOLONE	HYDROCORTANCYL 2,5 P. 100 (ACETATE DE PREDNISOLONE)
3097520	3400930975206	PREDNISOLONE	SOLUPRED 5MG CPR EFF 30
3201466	3400932014668	PREDNISOLONE	SOLUPRED 20MG CPR EFF 20
3282039	3400932820399	PREDNISOLONE	SOLUPRED 1MG/ML SOL BUV 1
3493670	3400934936708	PREDNISOLONE	SOLUPRED 5MG CPR ORODISP 30
3493687	3400934936876	PREDNISOLONE	SOLUPRED 20MG CPR ORODISP 20
3574032	3400935740328	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE EG 20MG CPR EFF 20

Code CIP7	Code CIP13	DCI	Spécialité
3574049	3400935740496	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE BAYER 20MG CPR EFF 20
3574055	3400935740557	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE BGA 20MG CPR EFF 20
3608742	3400936087422	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE MYL 20 MG CPR EFF 20
3608759	3400936087590	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE IRX 20MG CPR EFF 20
3608765	3400936087651	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE RTP 20MG CPR EFF 20
3608771	3400936087712	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE GNR 20MG CPR EFF 20
3608788	3400936087880	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ARW 20MG CPR EFF 20
3611738	3400936117389	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE TVC 20MG CPR EFF 20
3613677	3400936136779	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE RPG 20 MG 1 BOITE DE 20, COMPR EFF
3613683	3400936136830	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE IVX 20MG CPR EFF 20
3613708	3400936137080	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE CRT 20MG CPR EFF 20
3613714	3400936137141	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE QUALIMED 20 MG 1 BOITE DE 20 COMPR
3619645	3400936196452	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ZEN 20MG CPR ORODISP 20
3619651	3400936196513	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE WINTHROP 5 MG 1 BOITE DE 30 COMPR
3648173	3400936481732	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE TVC 5MG CPR EFF 30
3674791	3400936747913	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ZEN 20MG CPR EFF 20
3680679	3400936806795	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE SDZ 20MG CPR EFF 20
3910240	3400939102405	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE QUALIMED 20 MG 1 BOITE DE 20 COMPR
3910346	3400939103464	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE MYL 20MG CPR ORODISP 20
3910659	3400939106595	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ACT 20MG CPR OROD 20
3910688	3400939106885	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ARW 20MG CPR ORODISP 20
3910719	3400939107196	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE BGA 20MG CPR ORODISP 20
3910748	3400939107486	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE CRT 20MG CPR ORODISP 20
3910820	3400939108209	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE SDZ 20MG CPR ORODISP 20
3910866	3400939108667	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE RTP 20MG CPR ORODISP 20
3910895	3400939108957	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE TVC 20MG CPR ORODISP 20
3910932	3400939109329	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE RBX 20MG CPR ORODISP 20
3910961	3400939109619	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE EG 20MG CPR ORODISP 20
3005035	3400930050354	PREDNISONE	PREDNISONE BGA 5 MG CPR 30
3025897	3400930258972	PREDNISONE	CORTANCYL 1MG CPR 30
3025905	3400930259054	PREDNISONE	CORTANCYL 5MG CPR 30
3328385	3400933283858	PREDNISONE	CORTANCYL 20MG CPR 20
3464102	3400934641022	PREDNISONE	PREDNISONE ZEN 20MG CPR 20
3464119	3400934641190	PREDNISONE	PREDNISONE ZEN 5MG CPR 30
3464125	3400934641251	PREDNISONE	PREDNISONE ZEN 1MG CPR 30
3648730	3400936487307	PREDNISONE	PREDNISONE EG 5MG CPR 30
3651838	3400936518384	PREDNISONE	PREDNISONE CRT 5MG CPR 30
3651850	3400936518506	PREDNISONE	PREDNISONE MYL 5MG CPR 30
3651873	3400936518735	PREDNISONE	PREDNISONE QUALIMED 5 MG 1 BOITE DE 30 COMPRIMES
3651927	3400936519275	PREDNISONE	PREDNISONE BGA 5 MG CPR 30
3651956	3400936519565	PREDNISONE	PREDNISONE IVX 5MG CPR 30
3651979	3400936519794	PREDNISONE	PREDNISONE TVC 5MG CPR 30
3651991	3400936519916	PREDNISONE	PREDNISONE ARW 5MG CPR 30
3652080	3400936520806	PREDNISONE	PREDNISONE EG 20MG CPR 20
3652111	3400936521117	PREDNISONE	PREDNISONE CRT 20MG CPR 20

Code CIP7	Code CIP13	DCI	Spécialité
3652140	3400936521407	PREDNISONE	PREDNISONE MYL 20MG CPR 20
3652186	3400936521865	PREDNISONE	PREDNISONE QUALIMED 20 MG 1 BOITE DE 20 COMPRIMES
3652252	3400936522527	PREDNISONE	PREDNISONE BGA 20MG CPR 20
3652281	3400936522817	PREDNISONE	PREDNISONE IVX 20MG CPR 20
3652312	3400936523128	PREDNISONE	PREDNISONE TVC 20MG CPR 20
3652341	3400936523418	PREDNISONE	PREDNISONE ARW 20MG CPR 20
3652370	3400936523708	PREDNISONE	PREDNISONE SDZ 20MG CPR 20
3666509	3400936665095	PREDNISONE	PREDNISONE REF 5 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES SECAB
3666521	3400936665217	PREDNISONE	PREDNISONE RTP 5MG CPR 30
3666538	3400936665385	PREDNISONE	PREDNISONE REF 20MG CPR 20
3666567	3400936665675	PREDNISONE	PREDNISONE RTP 20MG CPR 20
3675773	3400936757738	PREDNISONE	PREDNISONE SDZ 5MG CPR 30
3855860	3400938558609	PREDNISONE	PREDNISONE CRT 1MG CPR 30
3855883	3400938558838	PREDNISONE	PREDNISONE MYL 1MG CPR 30
3855920	3400938559200	PREDNISONE	PREDNISONE ARROW 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
3855937	3400938559378	PREDNISONE	PREDNISONE BGA 1MG CPR 30
3855943	3400938559439	PREDNISONE	PREDNISONE EG 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
3855972	3400938559729	PREDNISONE	PREDNISONE SANDOZ 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
3855989	3400938559897	PREDNISONE	PREDNISONE QUALIMED 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
3855995	3400938559958	PREDNISONE	PREDNISONE RATIOPHARM 1 MG 1 BOITE DE 30 COMPR
3856003	3400938560039	PREDNISONE	PREDNISONE TEVA 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
AUTRES			
3002809	3400930028094	AUROTHIOPROPANOL	ALLOCHRYSSINE 50 mg inj IM
3002815	3400930028155	AUROTHIOPROPANOL	ALLOCHRYSSINE 100 mg inj IM
3002790	3400930027905	AUROTHIOPROPANOL	ALLOCHRYSSINE 25 mg inj IM
3073100	3400930731000	CHLOROQUINE	NIVAQUINE 100 MG CPR SECABLE 100
3073117	3400930731178	CHLOROQUINE	NIVAQUINE 100 MG CPR SECABLE 20
3254445	3400932544455	CHLOROQUINE	NIVAQUINE 25MG/5 ml sirop FL 150 ml
3627509	3400936275096	COLCHICINE	COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cpr sécable 20
	3400930040935	COLCHICINE	COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cpr sécable 15
3024490	3400930244906	COLCHICINE	COLCHIMAX 1 MG, cpr pellicule sécable 20
	3400930040928	COLCHICINE	COLCHIMAX 1 MG cpr pellicule sécable 15
3035890	3400930358900	CYCLOSPHOSPHAMIDE	ENDOXAN 50 MG CPR 50
3032561	3400930325612	DAPSONE	DISULONE 100MG CPR SECABLE 100
3203169	3400932031696	D-PENICILLAMINE	TROLOVOL 300 MG CPR 30
3644146	3400936441460	HYDROXYCHLOROQUINE	PLAQUENIL 200 MG CPR PELLICULE 30
3226880	3400932268801	SULFASALAZINE	SALAZOPYRINE 500 MG CPR GASTROR
3293907	3400932939077	TIOPRONINE	ACADIONE 250 MG Cpr drag 120
DCI Dénomination Commune Internationale			

Annexe 6. Codes utilisés pour identifier les tests de grossesse

Code prestation	Libellé
7317	SOUS UNITE BETA HCG LIBRE : DOSAGE. LA PRISE EN CHARGE EST LIMITEE AU PRIMO-DIAGNOSTIC OU AU SUIVI
7401	HCG OU BETA HCG (RECHERCHE OU DOSAGE) DANS LES URINES
7402	HCG OU BETA HCG (RECHERCHE OU DOSAGE) DANS LE SANG.

Annexe 7. Codes utilisés pour identifier les dispensations d'acide folique

Code CIP13	Code CIP7	Libellé
3400935845856	3584585	Acide folique ccd 0,4mg cpr 30
3400935766052	3576605	Acide folique ccd 5mg cpr 20
3400930126103	3012610	Acide folique ccd 5mg cpr 90
3400957638726	5763872	Acide folique ccd 5mg cpr 200
3400941602849	4160284	Acide folique arw 5mg cpr 20
3400930408919	3040891	SPECIAFOLDINE 5MG CPR 20
3400936155701	3615570	SPECIAFOLDINE 0,4MG CPR 28
3400941602900	4160290	ACIDE FOLIQUE ARROW 5 MG FLACON CPR 20
3400957638724	5763872	ACIDE FOLIQUE MYLAN 5 mg Cpr Plq/20
3400927842016	2784201	ACIDE FOLIQUE MYLAN 5 mg Cpr FI/20
3400930064535	3006453	FERFIFOL 400 mcg cpr 90
3400937643825	3764382	FERFIFOL 400 mcg cpr 28
3400930011034	3001103	SPINAFOL 400 mcg cpr 30
3400932918195	3291819	TARDYFERON B9 1 pl/30

Annexe 8. Diagnostics identifiés parmi les patients exposés au mycophénolate dans un contexte hors-greffe d'organe entre 2010 et 2017

	Population N = 26 882	Femmes en âge de procréer n = 7 542
Atteintes de la fonction rénale, n (%)	9 745 (36,3)	3 171 (42,0)
Syndrome néphrotique	5 163 (19,2)	1 417 (18,8)
Glomérulopathies	2 914 (10,8)	1 774 (23,5)
Syndrome néphritique	2 461 (9,2)	897 (11,9)
Néphrites	2 016 (7,5)	669 (8,9)
Hématuries récidivantes	489 (1,8)	175 (2,3)
Protéinurie	403 (1,5)	193 (2,6)
Autres atteintes	1 537 (5,7)	510 (6,8)
Atteintes du tissu conjonctif (connectivites), n (%)	8 787 (32,7)	4 061 (53,8)
Lupus	5 124 (19,1)	3 228 (42,8)
Sclérose systémique	1 551 (5,8)	452 (6,0)
Dermatomyosite	674 (2,5)	194 (2,6)
Sarcoidose	703 (2,6)	160 (2,1)
Autres atteintes	2 994 (1,1)	1 064 (14,1)
Atteintes du système vasculaire, n (%)	2 332 (8,7)	563 (7,5)
Périartérite noueuse	589 (2,2)	117 (1,6)
Autres vasculopathies nécrosantes	1 865 (6,9)	439 (5,8)
Maladie de Behçet	240 (0,9)	60 (0,8)
Atteintes du système nerveux central, n (%)	5 054 (18,8)	1 597 (21,2)
Sclérose en plaques	4 535 (16,9)	1 414 (18,7)
Autres atteintes démyélinisantes	806 (3,0)	275 (3,6)
Neuromyélie optique	441 (1,6)	185 (2,5)
Maladie de Susac	161 (0,6)	53 (0,7)
Atteintes du système nerveux périphérique, n (%)	2 671 (10,0)	641 (8,5)
Myasthénies	1 642 (6,1)	537 (7,1)
Polynévrites	1 130 (4,2)	387 (5,1)
Greffes de cellules souches hématopoïétiques, n (%)	4 218 (15,7)	171 (2,3)
Atteintes rhumatologiques, n (%)	1 870 (7,0)	632 (8,4)
Polyarthrites rhumatoïdes ou apparentées	1 618 (6,0)	552 (7,3)
Spondylarthrite ankylosante et apparentées	263 (1,0)	90 (1,2)
Arthropathies psoriasiques et entéro-pathiques	44 (0,2)	10 (0,1)
Atteintes ophtalmologiques, n (%)	848 (3,2)	296 (3,9)
Névrites optiques	593 (2,2)	243 (3,2)
Choriorétinites	263 (1,0)	56 (0,7)
Atteintes dermatologiques, n (%)	1 932 (7,2)	377 (5,0)
Dermatite bulleuse	1 031 (3,8)	129 (1,7)
Psoriasis	367 (1,4)	98 (1,3)
Pyoderma gangrenosum	46 (0,2)	13 (0,2)
Sclerodermie localisée	505 (1,9)	138 (1,8)
Atteintes digestives, n (%)	1 519 (5,7)	484 (6,4)
Maladie de Crohn	270 (1,0)	92 (1,2)
Rectocolite hémorragique	353 (1,3)	86 (1,1)
Cirrhose primitive	264 (1,0)	99 (1,3)
Hépatite auto-immune	873 (3,2)	302 (4,0)

	Population N = 26 882	Femmes en âge de procréer n = 7 542
Atteintes musculaires, n (%)	1 308 (4,9)	366 (4,9)
Myopathie	551 (2,0)	127 (1,7)
Polymyosite	957 (3,6)	292 (3,9)
Atteintes hématologiques, n (%)	1 074 (4,0)	425 (5,6)
Purpura thrombopénique idiopathique	631 (2,3)	229 (3,0)
Autres anémies hémolytiques auto-immunes	542 (2,0)	230 (3,0)
Syndrome lymphoprolifératif auto-immun	39 (0,1)	8 (0,1)

Annexe 9. Mode d'exercice des prescripteurs consultés entre la 1^{ère} et la dernière dispensation de mycophénolate entre 2010 et 2017 selon le contexte d'utilisation - Population totale et Femmes en âge de procréer

	Population N = 94 221		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
Généraliste	48 587 (77,2)	19 922 (63,9)	7 807 (84,4)	6 144 (72,4)
Moyenne annuelle \pm e-t	4,5 \pm 4,5	6,4 \pm 6,1	4,9 \pm 4,7	6,7 \pm 6,6
Médiane annuelle [EI]	3,3 [1,7-6,0]	4,9 [2,5-8,5]	3,6 [1,9-6,5]	5,1 [2,7-8,9]
Spécialiste en milieu libéral	42 330 (67,8)	14 875 (47,7)	6 908 (74,7)	4 759 (56,1)
Moyenne annuelle \pm e-t	2,4 \pm 3,3	3,0 \pm 4,5	2,5 \pm 3,6	3,0 \pm 5,1
Médiane annuelle [EI]	1,4 [0,6-2,9]	1,7 [0,8-3,6]	1,5 [0,7-3,0]	1,6 [0,8-3,3]
Spécialiste en milieu hospitalier	50 304 (79,9)	17 391 (55,8)	7 935 (85,9)	5 351 (63,1)
Moyenne annuelle \pm e-t	6,0 \pm 8,2	4,1 \pm 6,1	6,0 \pm 7,7	3,8 \pm 5,0
Médiane annuelle [EI]	3,7 [1,9-6,9]	2,5 [1,3-4,6]	3,8 [1,9-7,0]	2,5 [1,3-4,5]
Sage-femme en milieu libéral ou hospitalier	167 (0,3)	86 (0,3)	127 (1,4)	79 (0,9)
Moyenne annuelle \pm e-t	0,3 \pm 0,3	0,4 \pm 0,4	0,4 \pm 0,3	0,4 \pm 0,4
Médiane annuelle [EI]	0,2 [0,1-0,4]	0,3 [0,2-0,4]	0,3 [0,1-0,5]	0,3 [0,2-0,4]
Spécialité ou mode d'exercice non renseigné	35 583 (56,5)	11 538 (37,0)	5 313 (57,5)	3 430 (40,4)
Moyenne annuelle \pm e-t	3,2 \pm 7,4	3,2 \pm 6,6	2,4 \pm 7,1	2,4 \pm 4,8
Médiane annuelle [EI]	0,8 [0,3-2,9]	0,9 [0,4-3,0]	0,6 [0,3-1,7]	0,8 [0,4-2,2]

Annexe 10. Nombre de grossesses exposées aux immunosuppresseurs au cours de la grossesse et autour des grossesses dans un contexte de greffe d'organe en France entre 2010 et 2017 (n = 410)

	Année précédant la grossesse				Grossesse			6 mois suivants	
	4ème tr.	3ème tr.	2nd tr.	1er tr.	1er tr.	2nd tr. n = 298	3ème tr. n = 266	1er tr.	2nd tr.
Mycophénolate, n (%)	360 (87,8)	277 (67,6)	218 (53,2)	108 (26,3)	70 (17,1)	5 (1,7)	10 (3,8)	187 (45,6)	216 (52,7)
Azathioprine, n (%)	65 (15,9)	126 (30,7)	187 (45,6)	223 (54,4)	290 (70,7)	217 (72,8)	150 (56,4)	179 (43,7)	122 (29,8)
Autres IS ATC L04, n (%)	368 (89,8)	367 (89,5)	378 (92,2)	363 (88,5)	377 (92,0)	276 (82,7)	224 (84,2)	367 (89,5)	366 (89,3)
Glucocorticoïdes, n (%)	257 (62,7)	256 (62,4)	258 (62,9)	239 (58,3)	266 (64,9)	188 (63,1)	147 (55,3)	268 (65,4)	251 (61,2)
Autres, n (%)	11 (2,7)	12 (2,9)	12 (2,9)	9 (2,2)	14 (3,4)	10 (3,4)	7 (2,6)	14 (3,4)	13 (3,2)
Aucun médicament, n (%)	24 (5,9)	24 (5,9)	18 (4,4)	28 (6,8)	17 (4,1)	10 (3,4)	28 (10,5)	24 (5,9)	24 (5,9)

Annexe 11. Nombre de grossesses exposées aux immunosuppresseurs au cours de la grossesse et autour des grossesses en dehors d'un contexte de greffe d'organe en France entre 2010 et 2017 (n = 442)

	Année précédant la grossesse				Grossesse			6 mois suivants	
	4ème tr.	3ème tr.	2nd tr.	1er tr.	1er tr.	2nd tr. n = 301	3ème tr. n = 281	1er tr.	2nd tr.
Mycophénolate, n (%)	337 (76,2)	254 (57,5)	202 (45,7)	121 (27,4)	109 (24,7)	14 (4,7)	5 (1,8)	101 (22,9)	105 (23,8)
Azathioprine, n (%)	31 (7,0)	52 (11,8)	74 (16,7)	90 (20,4)	137 (31,0)	108 (35,9)	88 (31,3)	98 (22,2)	88 (19,9)
Autres IS ATC L04 n (%)	18 (4,1)	15 (3,4)	22 (5,0)	13 (2,9)	21 (4,8)	16 (5,3)	10 (3,6)	25 (5,7)	23 (5,2)
Glucocorticoïdes n (%)	278 (62,9)	254 (57,5)	263 (59,5)	227 (51,4)	279 (63,1)	184 (61,1)	150 (53,4)	261 (59,0)	244 (55,2)
Autres n (%)	203 (45,1)	199 (45,0)	198 (44,8)	187 (42,3)	209 (47,3)	146 (48,5)	118 (42,0)	194 (43,9)	192 (43,4)
Aucun médicament n (%)	65 (14,7)	96 (21,7)	96 (21,7)	143 (32,4)	106 (24,0)	92 (30,6)	106 (37,7)	121 (27,4)	129 (29,2)

Abstract

Mycophenolate (MPH) is a major immunosuppressive and teratogenic agent. It is indicated for the prophylaxis of acute renal, cardiac or hepatic transplant rejection, also used as a treatment for autoimmune diseases. Many cases of birth defects and miscarriages have been reported after MPH *in utero* exposure, leading the authorities to contraindicate its use during pregnancy and to tighten prescription and dispensing requirements for women of childbearing age in 2016. It subsequently became necessary to give a clear overview of prescription and dispensing practices in France. The aim of the study was to describe the use of MPH in the entire population between 2010 and 2017, then particularly among women of childbearing age and pregnant women. Data from the French administrative healthcare database were used. A total of 94 121 patients were enrolled, including 17 726 women of childbearing age. Each year, the number of MPH users increased (+43% during the study period). More than two thirds of them had an allogeneic transplant (67%), most of them a kidney transplant (66%) or a liver transplant (17%). The remaining third had other diagnoses, mostly lupus erythematosus (19%) and nephrotic syndrome (19%). To describe therapeutic changes in and around the time of pregnancy, 852 pregnancies were selected. Most of them were concerned by an early MPH discontinuation in the year preceding pregnancy but it happened very late, during the first trimester, in 20 % of them. Moreover, 383 pregnancies were exposed to MPH (11% of all pregnancies identified in the study period), of which 43% had an unfavorable outcome. The results highlight a lack of young women's awareness about the risks of MPH exposure during pregnancy. This need to be raised and pregnancy surveillance has to be pursued further. An extended risk assessment of birth defects after *in utero* exposure is thus required.

Key-words: mycophenolate, immunosuppressive, teratogenic, pregnancy

RESUME

Le mycophenolate (MPH) est un agent immunosuppresseur tératogène majeur. Indiqué en prévention du rejet d'allogreffe de rein, foie et coeur, il est aussi utilisé dans le traitement de maladies auto-immunes. De nombreux cas de malformations et d'avortements spontanés après exposition *in utero* au MPH ont conduit les autorités à contre indiquer son utilisation pendant la grossesse et à renforcer les conditions de prescription et de délivrance chez les femmes en âge de procréer en 2016. Il est apparu nécessaire de faire un état des lieux récent des pratiques de prescription et de délivrance du MPH en France. Pour cela les données de remboursements et les données des hospitalisations disponibles dans le Système National des Données de Santé (SNDS) ont été exploitées. Les objectifs étaient de décrire l'utilisation du MPH dans l'ensemble de la population entre 2010 et 2017, puis chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes enceintes. Au total 94 121 patients ont été inclus dont 17 726 femmes en âge de procréer et chaque année il y avait une augmentation du nombre d'utilisateurs (+43% sur la période). Plus de deux tiers d'entre eux (67%) avaient un diagnostic de greffe d'organe, parmi lesquels 66% avaient une greffe de rein et 17% une greffe hépatique, le tiers restant n'en avait pas et parmi eux le lupus et le syndrome néphrotique étaient les principaux diagnostics retrouvés (19% chacun). Afin de décrire les changements de thérapeutiques à visée immunosuppressive, 852 grossesses avec un remboursement de MPH dans l'année précédente et/ou au cours de la grossesse ont été identifiées sur la période. Un arrêt précoce du MPH dans l'année précédant la grossesse a été identifié pour la plupart des grossesses mais pour 20% d'entre elles il était trop tardif (souvent au cours du 1er trimestre). De plus, 383 grossesses étaient exposées au MPH (11% des grossesses de la période) parmi lesquelles 43% ont eu une issue défavorable. Les résultats montrent un défaut de sensibilisation des jeunes femmes sur le risque du MPH au cours de la grossesse. Celle-ci doit être renforcée et la surveillance des grossesses exposées doit être poursuivie. Une étude approfondie sur le risque de malformation lors d'une exposition au MPH *in utero* est requise.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie - DES Innovation Pharmaceutique et Recherche

Mots-clés : mycophénolate, immunosuppresseur, tératogène, grossesse

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Agence Nationale du médicament et des produits de santé – ANSM

143/147 bld Anatole France, 93285 Saint-Denis cedex

Directeur de thèse : DRAY-SPIRA Rosemary
