

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N  107...

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

AUDIBERT Robinson

...

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 Décembre 2024

**Délivrance de mycophénolate en officine : analyse des connaissances des
pharmaciens et des outils de gestion des risques tératogènes**

JURY

Président : Mme MAUPOIL-DAVID Véronique, Professeur d'université, Faculté de pharmacie, Tours

Membres :

Mme CHOPINEAU Isabelle, Pharmacien titulaire, Présidente du CROP Centre-Val de Loire, Vailly-sur-Sauldre

Mr JUSTE Matthieu, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de pharmacie, Tours

Mme TRICONE Harriet, Pharmacien hospitalier, Tours

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INfectieuse
DELAJE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	Affaire REglementaire ET Management DE LA QUALITE

Mise à jour - septembre 2024

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 17 Decembre 2024

L'étudiant AUDIBERT Robinson

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

À Madame Véronique Maupoil, présidente de jury.

Je vous remercie sincèrement pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Votre engagement et la qualité de votre enseignement ont profondément marqué mes six années d'études, et je vous en suis reconnaissant.

À Monsieur Matthieu Juste, directeur de thèse.

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Votre disponibilité, vos conseils avisés ont été essentiels tout au long de cette aventure, et je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre encadrement bienveillant et vos encouragements.

À Madame Isabelle Chopineau, directrice de thèse.

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accompagné tout au long de ce long périple. Merci infiniment pour le temps précieux que vous m'avez consacré, ainsi que pour la confiance et le soutien constants que vous m'avez témoignés.

À Sophie et Harriet, pharmaciens à l'hôpital Bretonneau

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour l'accueil et l'accompagnement durant mon stage. Ce sujet de thèse a vu le jour grâce à votre inspiration. Votre professionnalisme et votre expertise m'ont beaucoup appris, et je vous en suis extrêmement reconnaissant.

À ma famille, qui a toujours été une source de soutien.

À mes grands-parents, Maïté et Michel, pour votre précieuse aide et votre patience inépuisable. Merci d'avoir partagé avec moi de nombreuses heures à chercher le mot juste, à peaufiner chaque phrase. Votre disponibilité et votre soutien m'ont été d'une aide inestimable.

À mon père, Marc, tu m'as toujours offert toutes les opportunités pour réussir. Merci pour ton soutien indéfectible, tes conseils avisés, et pour avoir cru en moi à chaque étape de ce parcours.

À ma maman, et Amaury mon petit frère,

Une pensée pleine d'affection pour vous.

À Capu et Bart,

Merci d’être toujours là, de me faire sourire et de m’apporter tant de joie. Je vous aime du fond du cœur, et votre présence dans ma vie est une source de bonheur inestimable.

À toi, ma Lala

Ta confiance et ton amour m’ont donné la force de persévérer et de me dépasser. Merci d’avoir toujours été à mes côtés, de m’avoir encouragé et aidé tout au long de ce parcours. Ta présence a été une source de motivation et de soutien inestimable.

À l’équipe officinale, Nadine, Coco, Christine avec qui j’ai eu le plaisir de travailler ces neuf derniers mois. Merci pour votre professionnalisme, votre soutien et surtout pour l'excellente ambiance que nous avons su créer ensemble. Vous avez rendu chaque journée enrichissante et agréable, et je suis reconnaissant d'avoir pu évoluer à vos côtés.

Sommaire

Introduction.....	13
I. Tératogénicité.....	14
1. Définition.....	14
2. Les tératogènes	14
3. Potentiel tératogène du médicament	15
4. Sensibilité de l'espèce	16
5. Périodes d'expositions	16
a) La période péri-implantatoire	17
b) La période embryonnaire.....	18
c) La période foetale.....	19
II. Un peu d'histoire.....	21
1. Découverte initiale	21
2. Développement Préclinique et Études In Vitro.....	22
3. Première utilisation de l'AMP	22
4. Développement du mycophénolate mofetil	23
5. Première utilisation dans le rejet de greffe	23
III. Mécanisme d'action.....	24
1. Inhibition de l'Inosine-5'-mono phosphate déshydrogénase (IMPDH)	24
2. Inhibition de la glycolisation et de l'expression des molécules d'adhésion.....	26
3. Induction de l'apoptose.....	26
4. Inhibition sélective de l'oxyde nitrique synthase (NOS).....	26
5. Effet sur les cellules dendritiques	27
IV. L'AMP : différentes formes et indications.....	28
1. Le mycophénolate mofetil (MMF)	28
2. Le mycophénolate sodique (MPS)	29
3. Utilisation hors AMM	30
V. Pharmacocinétique	31
1. Absorption	31
2. Distribution	31
3. Métabolisation.....	32
4. Élimination.....	32
VI. Les effets indésirables.....	33
1. Le système digestif.....	33
2. Hématologie.....	34
3. Troubles infectieux.....	34

4.	Tumeur maligne	35
VII.	<i>EPI PHARE</i>	36
1.	Présentation de l'étude	36
2.	Prévalence et incidence	37
3.	Le contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate.....	37
4.	Les caractéristiques des recours aux soins au cours du traitement par mycophénolate.	38
5.	L'issue des grossesses exposées au mycophénolate (accouchement, IVG, fausse couche) 38	
6.	Caractéristiques des nouveau-nés vivants issus de grossesses exposées au mycophénolate (sexe, âge, poids, présence ou non de malformation)	39
VIII.	<i>Les recommandations de prescription et de délivrance</i>	40
1.	L'apparition de la nécessité de règles de prescription et de délivrance	40
2.	Les règles actuelles de prescription et de délivrance.....	41
IX.	<i>Projet de recherche</i>	43
1.	Cadre théorique et question de recherche spécifique	43
2.	Méthodologie	44
3.	Résultats et analyse descriptive.....	45
3.1.	Profil des participants.....	45
3.2.	Profil de la patientèle.....	47
3.3.	Pratiques professionnelles.....	48
3.4.	L'information.....	49
4.	Interprétation des résultats	52
4.1.	Profil des participants.....	52
4.2.	Profil de la patientèle.....	54
4.3.	Pratiques des professionnels : délivrance du mycophénolate	55
4.4.	L'information.....	56
X.	<i>Comparaison à l'isotrétinoïne</i>	58
XI.	<i>Solutions proposées</i>	61
1.	Mesures de délivrance en officine	61
2.	Première délivrance	61
3.	La mise en place d'un QR code.....	62
4.	Les logiciels	64
5.	Sur l'ordonnance.....	64
6.	REMS	65
XII.	<i>Conclusion</i>	67
XIII.	<i>Bibliographie</i>	84

Liste des figures

Figure 1: Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement embryonnaire/fœtal. (1)	17
Figure 2: gastrulation et développement de l'embryon (7)	18
Figure 3 : chronologie et impact potentiel d'une exposition à un tératogène/foeto-toxique (10)	20
Figure 4: portrait de Bartolomeo Gosio	21
Figure 5 : structures chimiques du MMF et de l'AMP	23
Figure 6: Voies de la biosynthèse des purines montrant la position centrale de l'inosine monophosphate (IMP) (17)	25
Figure 7 : structures chimiques du mycophénolate mofetil (MMF), mycophénolate sodique (MPS) et l'acide mycophénolique (AMP)	29
Figure 8: évolution annuelle du nombre total d'utilisateurs de mycophénolate entre 2010 et 2017	37
Figure 9: évolution annuelle du nombre d'utilisatrices de mycophénolate en âge de procréer entre 2010 et 2017	37
Figure 10: malformations congénitales renseignées des enfants exposés in utero au mycophénolate entre 2011 et 2017	39
Figure 11: pourcentage de femmes et d'hommes ayant répondu à l'enquête.....	45
Figure 12: répartition des professionnels selon leur statut au sein de l'officine	45
Figure 13: répartition des professionnels ayant l'habitude de prévenir le risque tératogène en fonction de la molécule	46
Figure 14 : répartition des officines selon le nombre de patients sous mycophénolate	47
Figure 15 : répartition des officines recensant au moins une patiente en âge de procréer sous mycophénolate	47
Figure 16 : répartition des professionnels demandant l'accord de soin à la première délivrance de mycophénolate	48
Figure 17 : répartition des professionnels demandant un test de grossesse	48
Figure 18 : répartition des officines ayant un logiciel prévenant du risque tératogène	49
Figure 19 : répartition des professionnels informant du risque tératogène	49
Figure 20 : proportion de professionnels ayant été confrontés à une grossesse sous mycophénolate	50
Figure 21 : répartition des professionnels selon le niveau d'information des patients	50
Figure 22 : répartition des professionnels recevant des interrogations du patient	51
Figure 23 : sources d'information proposées par les professionnels	51
Figure 24 : proportion des professionnels supportant l'idée d'un système d'information	52
Figure 25: présentation des boîtes de ciprofloxacine et Micropakin	63

Liste des tableaux

Tableau 1: comparaison des protocoles de prescription et de délivrance du mycophénolate à l'isotrétinoïne	59
--	-----------

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AHA1 : Anémie Hémolytique Auto-Immune

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Acide Mycophénolique

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

ARN : Acide Ribonucléique

ASC : Aire Sous la Courbe

CMV : Cytomégalovirus

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNOS : forme Constitutive de la Synthase de l'Oxyde Nitrique

Cmax : Concentration Plasmatique Maximale

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

DMP : Dossier Médical Partagé

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Guanosine Monophosphate

GTP : Guanosine Triphosphate

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

INOS : forme Inductible de la Synthase de l'Oxyde Nitrique

IMPDH : Inosine-5'-Monophosphate Déshydrogénase

MMF : Mycophénolate Mofetil

MPAG : Mycophénolate Acyl-Glucuronide

MPS : Mycophénolate Sodique

NO : Oxyde Nitrique

NOS : Synthase de l'Oxyde Nitrique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SNDS : Système National des Données de Santé

Le Mycophénolate : clarification des termes

Pour simplifier les concepts abordés dans cette thèse, il est important de distinguer les formes du mycophénolate. L'acide mycophénolique (AMP) est la forme active du médicament. Le mycophénolate sodique (MPS), commercialisé sous le nom de Myfortic®, et le mycophénolate mofétil (MMF), connu sous le nom de Cellcept®, sont des pro-drogues qui se transforment en AMP une fois administrées. Pour simplifier la lecture, nous utiliserons le terme "mycophénolate" de manière générique pour désigner à la fois le MPS et le MMF tout au long de cette thèse.

Introduction

Lors de mon stage au sein du service de transplantation rénale à l'hôpital, j'ai eu l'opportunité de suivre de près les patients sous traitement immunosuppresseur, et notamment ceux sous mycophénolate. Ce médicament, incontournable dans la prévention du rejet de greffe, a suscité chez moi un vif intérêt en raison de ses effets secondaires potentiellement graves, particulièrement son effet tératogène. Au fil des discussions avec les équipes médicales et les patientes concernées, j'ai pris conscience d'un fait préoccupant : malgré les avertissements, des grossesses sous mycophénolate continuent d'être signalées, exposant les fœtus à des risques considérables.

Face à cette réalité, j'ai souhaité approfondir mes recherches sur cette molécule afin de mieux comprendre les défis liés à sa gestion en officine et les moyens d'améliorer la sécurité de sa délivrance. Il est rapidement apparu que la transmission d'informations entre les professionnels de santé et les patientes était cruciale mais parfois insuffisante. C'est ainsi que l'idée de cette thèse est née : **comment renforcer le rôle des pharmaciens d'officine dans la prévention des risques liés au mycophénolate ?**

L'objectif de cette thèse est d'analyser les connaissances ainsi que les pratiques officinales et de proposer des outils concrets destinés aux pharmaciens pour sécuriser la délivrance du mycophénolate. Après une analyse approfondie des caractéristiques de ce médicament, une enquête sous forme de questionnaire a été menée auprès de pharmaciens pour identifier les lacunes actuelles et les besoins spécifiques. Ces résultats permettront de formuler des recommandations pratiques pour améliorer la prise en charge des patientes sous mycophénolate, réduisant ainsi les risques de grossesses accidentelles et leurs conséquences dramatiques.

I. Tératogénicité

1. Définition

La tératologie est une discipline scientifique qui étudie les malformations congénitales et les anomalies du développement chez les organismes vivants, affectant les aspects structurels et/ou fonctionnels des organes.

Le mot "tératogène" est dérivé du grec ancien, "tératos" qui signifie monstre, et "gène", qui vient de "gennan", signifiant engendrer ou produire. "Tératogène" se traduit littéralement par "qui engendre un monstre".

Un **agent tératogène** est un facteur exogène pouvant provoquer des anomalies congénitales qui affectent le développement embryonnaire, présentes dès la naissance et pas systématiquement décelables.

Se distinguent :

- Les **malformations majeures**, anomalies morphologiques qui impactent gravement la viabilité, la qualité de vie ou le bien-être physique et social de l'individu (ex : fente oro-palatine).
- Les **malformations mineures** sans conséquences médicales ou esthétiques importantes (ex : ectopie testiculaire). (1)

La capacité tératogène d'un médicament à induire une malformation est régie par quatre grands principes de tératogénèse : « Un effet tératogène dépend de l'administration d'un xénobiotique spécifique, à une dose déterminée, à une espèce génétiquement sensible, à une période sensible du développement » (Karnofsky, 1965).

2. Les tératogènes

Les agents tératogènes actuellement reconnus présentent une diversité de nature :

- Des **agents infectieux** tels que le virus de la rubéole, le virus varicelle-zona, le cytomégalo virus et le parasite *Toxoplasma gondii*
- Des **médicaments** tels que la thalidomide, les rétinoïdes et l'acide valproïque ainsi que d'autres substances chimiques.

- Des **facteurs physiques** tels que l'exposition répétée aux radiations ionisantes

Les tératogènes puissants sont associés à une fréquence élevée de malformations congénitales, avec un taux d'incidence variant entre 20 et 30%, comparativement à une incidence spontanée de malformations située entre 3 et 5%. (2) Les médicaments qualifiés de tératogènes puissants sont fortement contre-indiqués chez la femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception efficace. Parmi eux, l'isotrétinoïne, l'acitrétine, l'acide valproïque, le misoprostol, la thalidomide, le méthotrexate et le mycophénolate, sont parmi les plus connus.

Les tératogènes de faible puissance présentent une probabilité réduite de causer des malformations congénitales, avec une incidence généralement inférieure à 10%. Bien qu'ayant un potentiel tératogène avéré, leur capacité à induire des anomalies est comparativement moindre. Parmi les médicaments de cette catégorie sont inclus des agents tels que le lithium, le carbimazole, la warfarine, la fluindione, l'acénocoumarol et le topiramate. Ces substances sont reconnues pour leur effet tératogène, mais les malformations qu'elles provoquent sont moins fréquentes que celles encourues par les tératogènes puissants. (3)

De façon similaire aux agents tératogènes toxiques pendant la période embryonnaire, certains médicaments sont **foeto-toxiques**, c'est-à-dire spécifiquement toxiques pendant la période fœtale, avec des effets irréversibles plus ou moins sévères, sans induire de malformations. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'ibuprofène, le kétoprofène, ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) en sont quelques exemples.

3. Potentiel tératogène du médicament

Le potentiel tératogène d'une substance est fonction de sa biodisponibilité tissulaire dans les structures en cours de développement. Cela fait intervenir deux paramètres :

- Les **caractéristiques physico-chimiques** de la molécule administrée, en effet certaines molécules traverseront plus facilement le placenta.
- L'**âge gestationnel**.(4)

4. Sensibilité de l'espèce

Les espèces présentent une sensibilité variable aux effets des médicaments. Un agent tératogène chez une espèce peut induire des anomalies différentes ou ne pas en induire chez d'autres. En outre, la même anomalie peut se manifester chez plusieurs espèces, mais avec une fréquence différente. Les variations inter-espèces observées en termes de métabolisation, de structure placentaire et de patrimoine génétique expliquent cette variabilité des réponses tératogènes. (5)

Dans les années 1960, la thalidomide, utilisée comme sédatif et anti-nauséeux, est tristement connue pour avoir provoqué des malformations graves chez les enfants exposés in utero, notamment la phocomélie (développement incomplet ou absence des membres). Ce risque n'avait pas été correctement identifié lors des essais précliniques sur les rats et les souris, chez lesquels les effets tératogènes étaient beaucoup moins marqués, contribuant à sous-estimer les dangers pour les femmes enceintes.

L'aspirine, quant à elle, lorsqu'elle est utilisée durant le dernier trimestre de la grossesse, peut causer des complications telles que la fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus et un risque accru d'hémorragies périnatales. Chez les lapins, il a été démontré que l'aspirine peut provoquer des anomalies cardiaques, bien que la fréquence et la gravité de ces malformations varient en fonction de la dose administrée et de la durée de l'exposition.(6)

5. Périodes d'expositions

Chez l'humain, la durée de la grossesse est habituellement de 39 semaines à compter de la fécondation, soit 41 semaines d'aménorrhée (calculées depuis le premier jour des dernières règles). Les effets d'un traitement médicamenteux pendant la grossesse varieront en fonction de la phase de développement intra utérin au moment de l'exposition.

Trois phases principales de développement peuvent être identifiées, expliquées sur le schéma ci-dessous, soit la période pré-implantatoire, la période embryonnaire et la période fœtale.

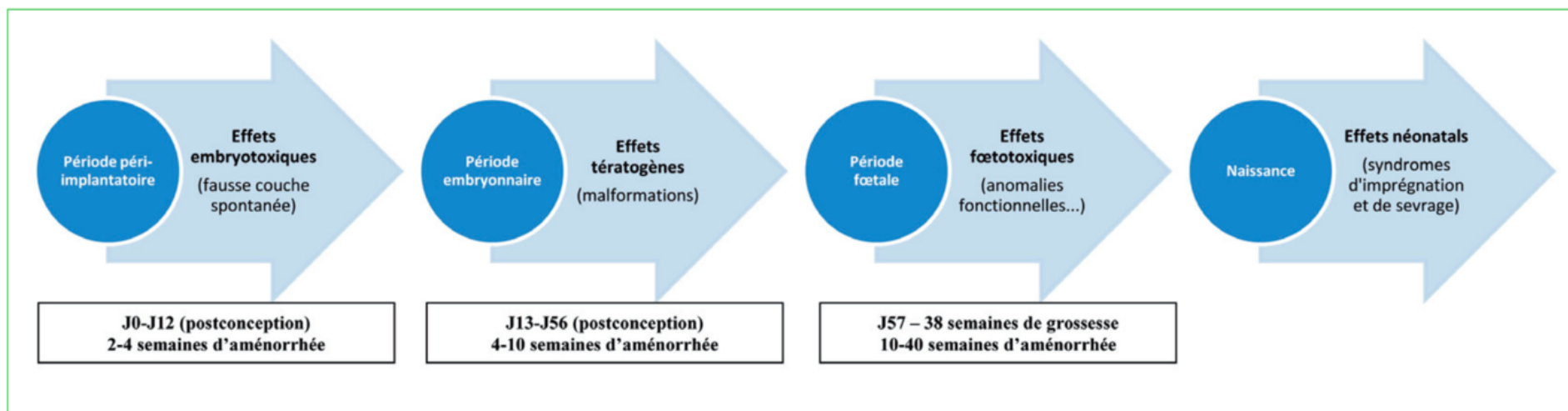


Figure 1: Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement embryonnaire/fœtal. (1)

a) La période péri-implantatoire

La période péri-implantatoire est définie comme l'intervalle s'étendant de la fécondation jusqu'au douzième jour marquant la fin de l'implantation du blastocyste dans la muqueuse utérine. Cette phase est régie par le principe du "tout ou rien", selon lequel l'issue est soit la mort embryonnaire, soit la survie de l'embryon sans séquelle. En effet, le placenta n'est pas encore en place et les échanges entre mère et embryon sont peu nombreux.

b) La période embryonnaire

La phase embryonnaire s'étend du treizième jour au terme de la huitième semaine. Elle est constituée de deux périodes soit l'embryogenèse et la gastrulation.

- L'**embryogenèse** correspond à la mise en place des 3 feuillets (endoderme, ectoderme et mésoblaste). A l'issue de cette troisième semaine de développement a lieu la phase de neurulation, avec la formation du tube neural, qui donnera au cours du développement, le système nerveux central.
- La **gastrulation** est la phase de différenciation des trois feuillets permettant la formation des différents organes. Chaque organe se développe indépendamment tout au long de la grossesse selon un calendrier bien défini.

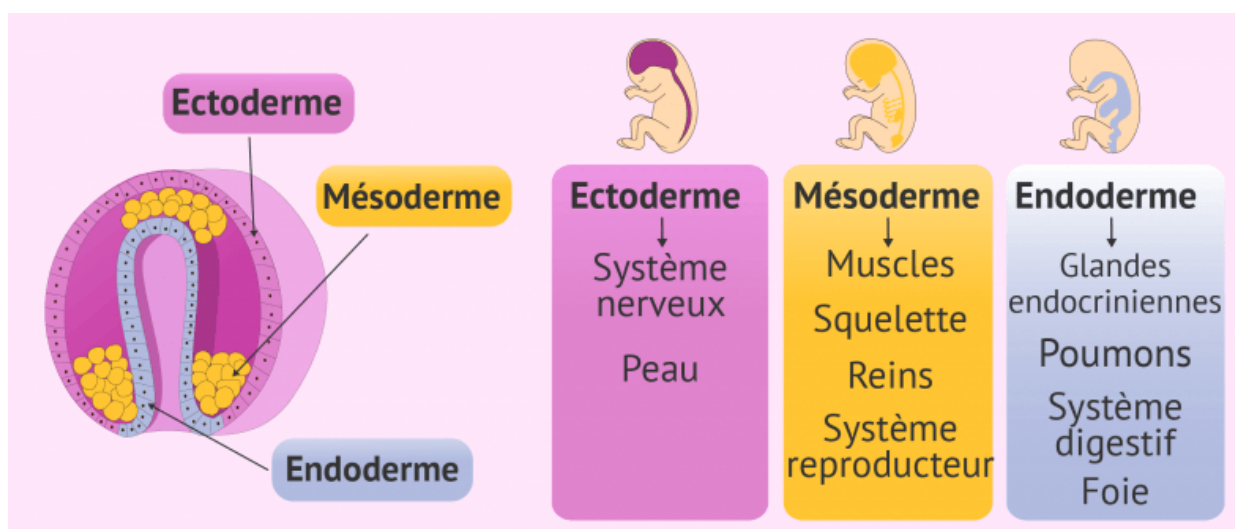


Figure 2: gastrulation et développement de l'embryon (7)

Durant cette période critique, l'embryon est particulièrement vulnérable aux effets tératogènes de certaines substances. L'exposition aux agents tératogènes pendant cette phase peut entraîner des anomalies morphologiques et fonctionnelles significatives, car les tissus et organes en formation sont hautement sensibles aux perturbations de leur développement normal. Ces anomalies peuvent affecter non seulement la structure mais aussi la fonction des systèmes, créant ainsi des répercussions potentiellement permanentes sur la santé du futur nouveau-né. Chaque organe se développant suivant une chronologie bien précise, une exposition à un agent tératogène entre la troisième à la cinquième semaine aura un impact sur

le système nerveux central. En revanche, une exposition entre la cinquième et la septième semaine aura des conséquences sur le développement des membres.

c) La période fœtale

La phase fœtale débute à la fin du deuxième mois et s'étend jusqu'à l'accouchement. À ce stade, l'organogenèse est majoritairement complétée, réduisant ainsi le risque de malformations majeures, mais des risques subsistent. Cette phase prolongée est caractérisée par une croissance constante, ainsi que par la maturation et la différenciation des organes déjà formés. Si le risque de malformations morphologique est moindre, l'exposition à certains médicaments (foeto-toxiques) peut néanmoins entraîner des anomalies fonctionnelles, réversibles ou non, ainsi que des défauts de croissance ou de maturation de certains organes. Ainsi, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut induire une insuffisance rénale fœtale. De plus, certaines substances sont associées à un risque accru de cancers, tels que le cancer vaginal, se manifestant plus tard dans la vie. Cette phase exige donc une vigilance concernant les expositions environnementales et médicamenteuses, en raison de leurs impacts potentiels à long terme sur la fonction organique et le risque de pathologies. (8,9)

La figure n°3 présente une vue synthétique de la relation entre la chronologie de développement et de l'impact potentiel d'une exposition à un tératogène/foeto-toxique. Les périodes de haute sensibilité s'étendent de la troisième semaine à la neuvième semaine, période à laquelle la femme découvre parfois sa grossesse. Il est donc important en tant que pharmacien de considérer une femme en âge de procréer comme étant une femme potentiellement enceinte et ainsi éviter les dérives médicales.

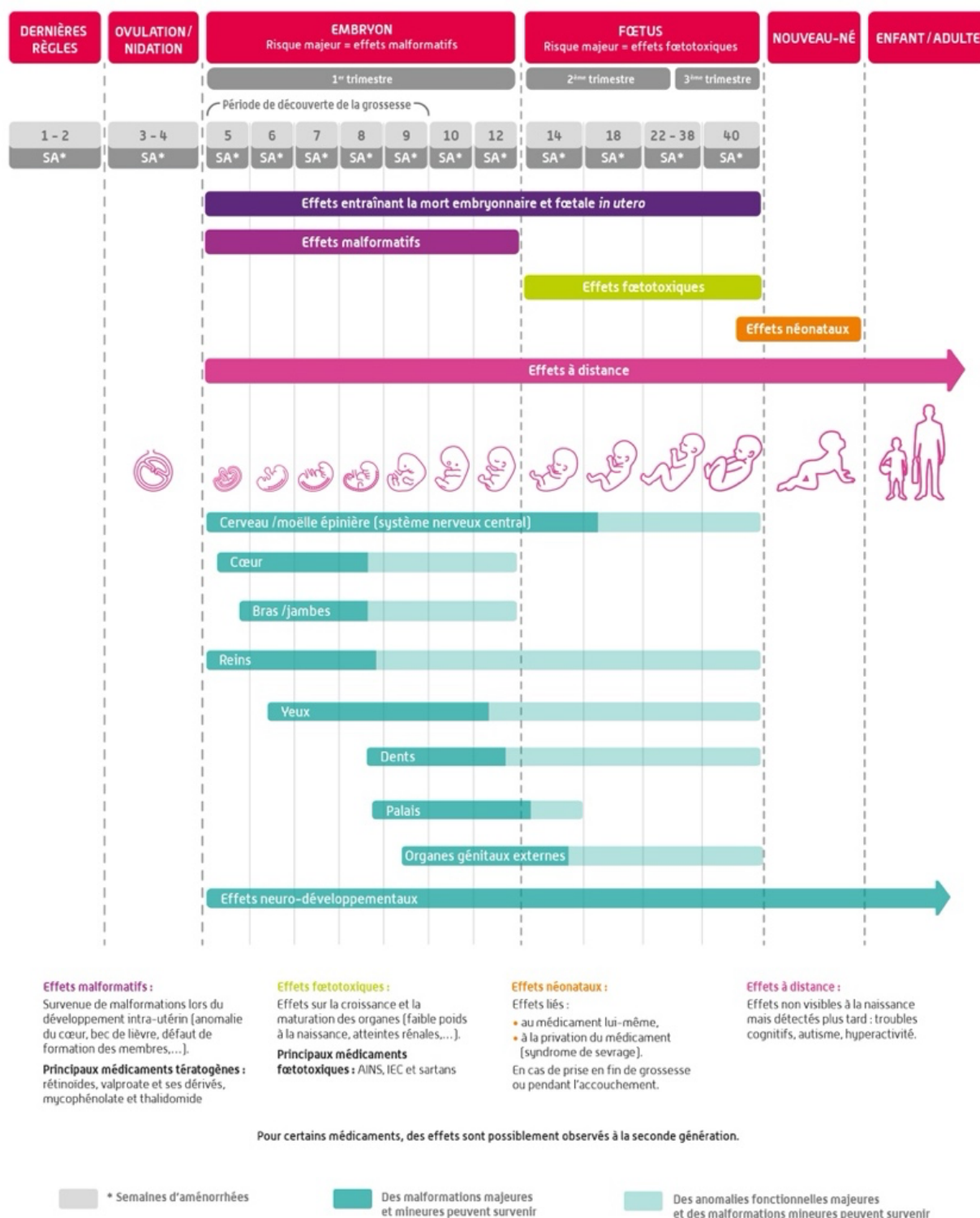


Figure 3 : chronologie et impact potentiel d'une exposition à un tératogène/foeto-toxique (10)

II. Un peu d'histoire

1. Découverte initiale

La première identification de l'acide mycophénolique (AMP) a été réalisée en 1893, par un physicien italien Bartolomeo Gosio (1864-1944).

Ses travaux portaient sur la pellagre, pathologie endémique de l'époque se manifestant par des symptômes tels que la diarrhée, des troubles cognitifs et des lésions dermatologiques, conduisant au décès en l'absence de thérapie adéquate.

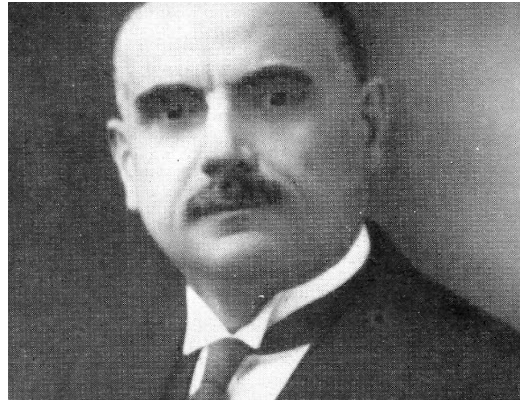


Figure 4: portrait de Bartolomeo Gosio

Cette période était caractérisée par une alimentation largement dominée dans certaines régions par le maïs non nixtamalisé. La nixtamalisation est un processus traditionnel utilisé pour traiter le maïs avant de le cuisiner. Ce processus améliore la valeur nutritionnelle du maïs mais aussi sa digestibilité, son goût, et sa texture. Le maïs non traité par ce processus est déficient en vitamine B3 (niacine) et en tryptophane, son précurseur, induisant ainsi une carence nutritionnelle significative. Cette carence en niacine et tryptophane est la cause de la pellagre. (11)

A cette époque, la compréhension du rôle essentiel des vitamines dans l'alimentation n'était pas encore évidente. La théorie avancée par B. Gosio suggérait que le maïs en état de putréfaction contenait des métabolites toxiques, qui lors de leur ingestion seraient responsables de la pellagre. Il parvint à isoler un mycète, le *Penicillium brevicompactum*, à partir d'un échantillon de maïs en décomposition.

Suite à la culture et la filtration de ce champignon, il obtint une substance cristalline, qu'il ne nomma pas, sous l'hypothèse erronée qu'elle correspondait à une molécule déjà répertoriée. Il en caractérisa les propriétés et, ultérieurement, il fut admis qu'il s'agissait en réalité de l'AMP.

Faute de ressources suffisantes, B. Gosio ne put établir de lien direct entre la pellagre et les métabolites fongiques. Cependant, il documenta l'activité antibiotique de l'AMP, notamment contre *Bacillus anthracis*, l'agent pathogène de la maladie du charbon.

2. Développement Préclinique et Études In Vitro

Jusqu'aux années 1960, diverses équipes de recherche ont continué d'approfondir la caractérisation des propriétés physico-chimiques de l'AMP. Cependant, malgré leurs efforts, aucune indication thérapeutique précise n'avait été clairement établie pour ce composé. De plus, les tests *in vitro* montraient un effet toxique prononcé à faible dosage. (12)

A la fin des années 1960, des études *in vitro* ont révélé que l'AMP possédait des propriétés immunosuppressives significatives, en inhibant spécifiquement la prolifération des cellules B et T, en bloquant la production de guanosine, nucléotide nécessaire à la synthèse de l'ADN. Ces découvertes initiales ont ouvert la voie à des investigations plus approfondies sur le potentiel thérapeutique de l'AMP. (13)

3. Première utilisation de l'AMP

Dans les années 1970, l'acide mycophénolique a été introduit comme traitement pour le psoriasis. Cette période a marqué les premières utilisations cliniques de la molécule pour des maladies inflammatoires auto-immunes cutanées. L'utilisation de l'AMP a montré une efficacité dans le traitement du psoriasis, bien que son utilisation ait été limitée en raison de préoccupations concernant ses effets secondaires, notamment son potentiel cancérigène. (14)

4. Développement du mycophénolate mofetil

À la suite des premiers essais cliniques, le principal effet indésirable de l'AMP était son intolérance digestive avec des nausées et diarrhées. Pour diminuer ce désagrément et ainsi augmenter son efficacité, une prodrogue a donc été conçue par estérification de l'AMP en mycophénolate mofetil (MMF) (figure n°5).

(15)

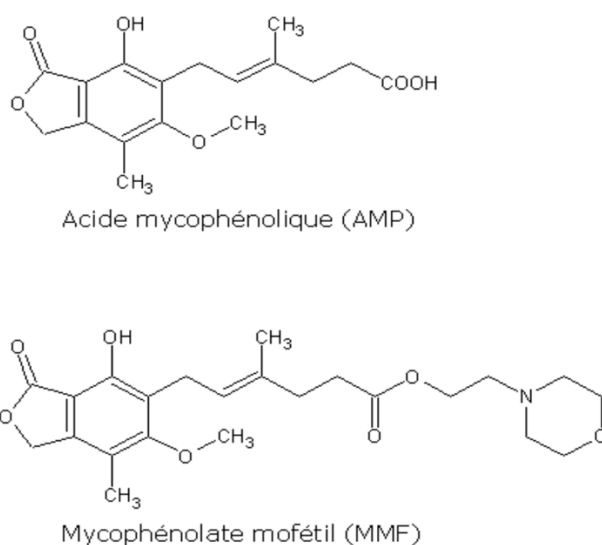


Figure 5 : structures chimiques du MMF et de l'AMP

5. Première utilisation dans le rejet de greffe

Au début des années 90, le MMF a été utilisé dans les transplantations d'organes. Les premières études comparatives ont démontré des avancées positives par rapport aux trois immunosuppresseurs (cyclosporine, corticoïdes, azathioprine) utilisés depuis une décennie, en limitant le nombre de rejets. Par rapport à ces immunosuppresseurs, le MMF a un mécanisme d'action différent que nous allons détailler. (16)

III. Mécanisme d'action

L'utilisation du mycophénolate a pour objectif d'atténuer efficacement la réponse immunitaire, principalement en inhibant la prolifération des lymphocytes T et B. Son mécanisme d'action implique le blocage de la synthèse de nucléotides de guanine, un composant crucial pour le fonctionnement et l'expansion de ces cellules. En outre, le mycophénolate manifeste des effets additionnels sur divers types cellulaires, augmentant ainsi ses capacités immunosuppressives, selon les mécanismes suivants : (13,17)

1. Inhibition de l'Inosine-5'-mono phosphate déshydrogénase (IMPDH)

Comme détaillé sur la figure n°6, l'AMP, en bloquant l'enzyme IMPDH, réduit la production de Guanosine monophosphate (GMP) et de ses dérivés, comme la guanine, ce qui interfère avec la fabrication d'ADN, d'ARN et de protéines. Les lymphocytes B et T, en particulier, dépendent presque exclusivement de cette voie métabolique *de novo* pour leur synthèse de nucléotides. En revanche les autres cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages...)(18), peuvent utiliser une voie dite secondaire, expliquant que l'effet immunosuppresseur du mycophénolate est plus prononcé sur les lymphocytes. Cela entraîne une inhibition de la prolifération des cellules immunitaires et une réduction de la production d'anticorps. (19)

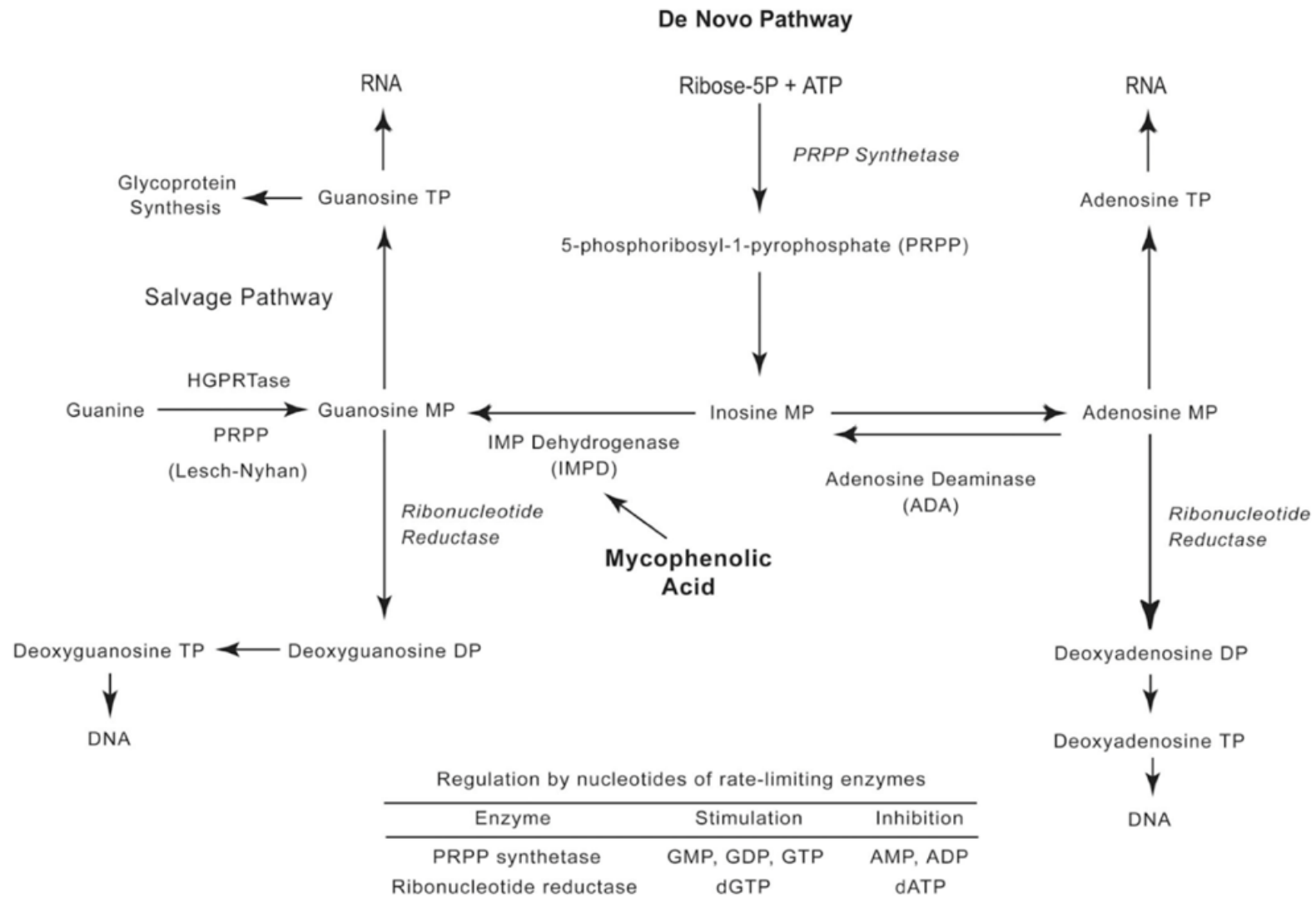


Figure 6: Voies de la biosynthèse des purines montrant la position centrale de l'inosine monophosphate (IMP) (17)

2. Inhibition de la glycolisation et de l'expression des molécules d'adhésion.

La réduction de la synthèse de GMP par le mycophénolate entraîne des conséquences supplémentaires. Le GMP joue un rôle de régulateur dans diverses réactions biochimiques, notamment dans la transduction de signaux au sein des cellules.

Lorsque les leucocytes sont attirés vers un site d'inflammation, ils doivent traverser la paroi des vaisseaux sanguins, un processus connu sous le nom de diapédèse. Ce processus est régulé par des molécules d'adhésion qui nécessitent une glycosylation pour fonctionner correctement. Cette glycosylation dépend de nucléotides tels que le GMP, dont la production est contrôlée par l'enzyme IMPDH.

L'inhibition de l'IMPDH par le mycophénolate entraîne donc une réduction du recrutement des leucocytes, due à la baisse de l'expression des molécules d'adhésion nécessaires à leur déplacement vers les sites inflammatoires.

3. Induction de l'apoptose

Le mycophénolate semble induire l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, des lymphocytes T activés. Des études *in vitro* sur des leucocytes humains activés ont révélé qu'après 72 heures de culture, 24% des cellules entrent en apoptose. Ce chiffre augmente à 67% lorsque la culture est traitée avec du mycophénolate. (17)

Bien que cet effet ne soit pas le principal mécanisme d'action, il complète l'effet lymphotoxique du médicament, contribuant ainsi à la tolérance des organes transplantés.

4. Inhibition sélective de l'oxyde nitrique synthase (NOS)

La NOS est une enzyme qui est retrouvée sous 2 formes dans l'organisme, la forme endothéliale qui est produite de façon constitutive (cNOS), ainsi que la forme inducible (iNOS) que l'on retrouve dans les cellules endothéliales activées et les macrophages. (20)

De façon constitutive (cNOS), les cellules endothéliales produisent de petites quantités et sur de courtes périodes de l'oxyde nitrique, provoquant une vasodilatation.

La forme inductible (iNOS) est produite par les macrophages activés, produisant une quantité d'oxyde nitrique plus importante sur une plus longue durée. Dans ce contexte, le NO devient un médiateur toxique pouvant endommager les tissus.

La tétrahydrobioptérine, dérivée du GTP, est un cofacteur qui limite le taux d'activité de l'iNOS mais pas celui du cNOS. L'épuisement du GTP par l'action du mycophénolate devrait donc réduire la production de NO par l'iNOS. (21)

Du point de vue thérapeutique, cibler spécifiquement l'inhibition de l'iNOS plutôt que celle des formes constitutives de NOS (cNOS) est avantageux, car inhiber ces dernières pourrait entraîner une hausse de la pression artérielle. Cette approche ciblée représente un bénéfice additionnel dans le cadre de la prévention du rejet de greffe.

5. Effet sur les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un rôle crucial en tant que présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, surtout lors de la réponse immunitaire initiale. Le mycophénolate intervient en limitant la capacité de ces cellules à atteindre leur état de maturité, essentiel à leur fonctionnement optimal. (17,20)

Finalement, le mycophénolate est présenté, dans les revues sur les médicaments immunosuppresseurs, comme un agent inhibant la prolifération des lymphocytes, une simplification qui peut être pratique à des fins didactiques. Néanmoins, il est probable que l'inhibition de la production de NO induite et les autres mécanismes examinés ci-dessus contribuent également à l'efficacité du mycophénolate dans de nombreuses indications.

IV. L'AMP : différentes formes et indications

L'AMP est, à ce jour, commercialisé sous deux formes (pro-drogues) différentes :

1. Le mycophénolate mofetil (MMF)

Développé par le laboratoire Roche sous le nom de Cellcept®, il a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché français le 14 février 1996, par procédure centralisée européenne. Le Cellcept® existe sous forme de gélule, poudre pour suspension buvable et poudre pour solution à diluer pour perfusion. Deux dosages sont disponibles soit 250mg et 500mg. Des laboratoires génériques (EG, Biogaran, Accord Healthcare, Mylan, Sandoz et Téva) ont développé des comprimés de MMF aux deux dosages.

Le Cellcept® a reçu une AMM pour trois indications : la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque et hépatique. Il fait partie d'une trithérapie qui inclut un autre immunosuppresseur (tel que la ciclosporine ou le tacrolimus) et un traitement par corticoïdes. La posologie habituelle du Cellcept® est de 1000 mg deux fois par jour. Ce traitement doit généralement être maintenu à vie, ou du moins aussi longtemps que le greffon reste fonctionnel. Toutefois, il est possible de réduire la dose avec le temps en particulier si le risque de rejet de greffe diminue ou si des effets secondaires se manifestent. (22) (23)

Les patients transplantés peuvent rencontrer des complications nécessitant souvent des interventions sous anesthésie générale, ce qui rend l'administration orale des médicaments contre-indiquée pendant la période péri-opératoire. Par conséquent, l'administration par injection est privilégiée dans les 24 heures suivant l'opération pour permettre une inclusion rapide dans les protocoles de traitement immunosuppresseur. Une fois stabilisés, l'utilisation de comprimés améliore l'adhésion au traitement quotidien. (24)

2. Le mycophénolate sodique (MPS)

Le mycophénolate sodique, une pro-drogue de l'AMP, est commercialisé sous le nom Myfortic® par le laboratoire Novartis.

Grâce à son enrobage gastro-résistant, cette formulation assure que le principe actif est libéré et absorbé dans l'intestin plutôt que dans l'estomac à la suite de son administration par voie orale. L'intention de cette formulation était d'améliorer la tolérance gastro-intestinale en réduisant les effets indésirables liés au médicament. Cependant, cet avantage n'a pas encore été démontré cliniquement. (25)

Le Myfortic® existe exclusivement en comprimé gastro-résistant sous 2 dosages, 180mg et 360mg. Contrairement à son homologue, le Myfortic® a une AMM pour la seule indication de prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale. Il est administré en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, comme pour le MMF. (26)

La dose recommandée est de 720mg deux fois par jour, soit une dose journalière de 1440mg. Cette posologie peut être revue à la baisse en fonction de l'état physiopathologique du patient ou autres facteurs. Cette dose de MPS correspond, en équivalent d'AMP, à 1000mg deux fois par jour de MMF. (27)

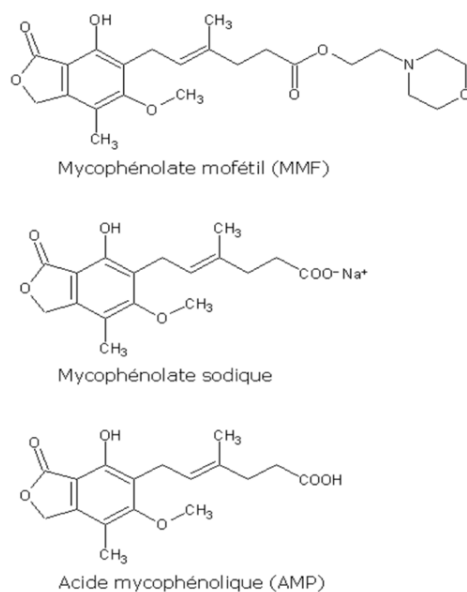


Figure 7 : structures chimiques du mycophénolate mofetil (MMF), mycophénolate sodique (MPS) et l'acide mycophénolique (AMP)

3. Utilisation hors AMM

Le mycophénolate peut être utilisé dans le lupus systémique (lupus érythémateux disséminé), maladie auto-immune, se caractérisant par une production excessive d'auto-anticorps générant des réactions inflammatoires et des lésions tissulaires. Le mycophénolate n'est pas utilisé ici comme traitement de fond, il est cependant utile dans certaines formes spécifiques du lupus systémique comme la pneumopathie interstitielle chronique (en association avec des corticoïdes), la glomérulonéphrite lupique (en association avec des corticoïdes), l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (en association avec des corticoïdes et un vasodilatateur spécifique de l'HTAP), les anémies hémolytiques auto-immune (AHA) et le syndrome des poumons rétractés. (14,28–30)

L'anémie hémolytique auto-immune (AHA) est une maladie chronique avec des causes multiples. Elle est caractérisée par des anticorps dirigés contre des éléments de membrane des érythrocytes conduisant à leur destruction. Il en découle une hémolyse et anémie sévère. Le mycophénolate fait partie de la stratégie thérapeutique de dernière ligne et permet une réponse en 3 ou 4 mois.

La myasthénie auto-immune est causée par des anticorps du soi dirigés contre des éléments de la transmission neuromusculaire entraînant une fatigue excessive. Elle se déclare chez les sujets jeunes (inférieur à 40 ans). Un traitement de fond à base de mycophénolate peut être instauré si la maladie devient trop handicapante.

Syndrome néphrotique idiopathique, dermatose bulleuse auto-immune sont aussi des affections où le mycophénolate est utilisé de manière courante. (19)

Bien que le mycophénolate ne soit pas toujours utilisé en première intention pour ces pathologies, il se révèle particulièrement efficace dans les formes complexes et résistantes, ce qui en fait une option thérapeutique lorsque les traitements conventionnels échouent.

V. Pharmacocinétique

1. Absorption

Après administration par voie orale, le MMF est caractérisé par une absorption rapide, puis transformé en AMP, son métabolite actif, par les estérases du sang et du foie.(31) Le délai moyen nécessaire pour parvenir à la concentration plasmatique maximale (Cmax) de l'AMP est inférieur à une heure. La biodisponibilité moyenne du MMF après administration par voie orale est de 94%(32), en prenant en compte l'aire sous la courbe (ASC) de l'AMP, par rapport à l'administration par voie intraveineuse du MMF. L'alimentation n'a eu aucun effet sur l'importance de l'absorption du MMF (mesurée par l'ASC de l'AMP). Toutefois, la Cmax de l'AMP a été réduite de 40% en présence d'aliment. (33)

Le MPS présente un profil d'absorption quasi complet. En accord avec sa forme pharmaceutique gastro-résistante, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Cmax) varie entre 1,5 et 2 heures. Bien que l'alimentation n'influence pas l'exposition systémique globale à l'AMP, elle réduit la Cmax de 33% et retarde le temps pour atteindre cette Cmax de 3 à 5 heures. (34)

La consommation alimentaire n'altère pas l'ASC de l'AMP pour les deux formulations, indiquant ainsi qu'elle n'influence pas l'efficacité du traitement. Cependant, l'ingestion de nourriture peut affecter la cinétique d'absorption de l'AMP, potentiellement entraînant un chevauchement des phases d'absorption entre les doses successives. Il est donc recommandé d'administrer le MMF ou MPS de manière cohérente, soit toujours hors repas, soit toujours pendant, pour maintenir une absorption régulière.

2. Distribution

Le volume de distribution de l'AMP est de 50 litres donc est bien distribué dans le corps. L'AMP et son métabolite, le glucoronide de l'acide mycophénolique, présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine, avec des taux de liaison respectifs de 97% et 82%.(20) Seule la fraction libre de l'AMP est capable d'inhiber l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), jouant ainsi un rôle crucial dans l'effet pharmacologique du médicament. Divers facteurs, tels que les niveaux d'albumine plasmatique et la fonction rénale,

peuvent influencer la liaison de l'AMP aux protéines plasmatiques, modulant ainsi son activité pharmacologique. (35)

3. Métabolisation

Suite à leurs administrations, le MMF et le MPS sont rapidement hydrolysés en AMP, leur forme active, avec un taux de conversion approximatif de 95% par un processus de dés-estérification principalement au sein du tractus gastro-intestinal. Par ailleurs, le MPS, grâce à son enrobage entérique, est transformé en AMP au niveau intestinal.

L'AMP subit ensuite une biotransformation majeure pour former l'acide mycophénolique glucuronide (MPAG) au sein des intestins, du foie et des reins, générant ainsi un métabolite prédominant, quoique pharmacologiquement inactif.

Chez les sujets sains, la recirculation entérohépatique (36) contribue significativement à la pharmacocinétique de l'AMP, représentant approximativement 40% de l'aire sous la courbe (ASC) totale de l'AMP, bien que cette contribution puisse varier de 10 à 60%. Le MPAG, après son excrétion dans la bile, est hydrolysé en AMP dans le lumen intestinal par l'action des β -glucuronidases, enzymes sécrétées par la microflore intestinale endogène. L'AMP régénéré est par la suite réabsorbé dans la circulation systémique, ce qui induit un second pic plasmatique d'AMP, généralement observé entre 6 et 12 heures post-administration. Cette dynamique de recirculation entérohépatique peut être altérée par diverses pathologies, influençant ainsi la biodisponibilité totale apparente de l'AMP.

4. Élimination

Une quantité négligeable de substance est excrétée dans l'urine sous forme d'AMP (<1%). La grande majorité (93%) de la dose est excrétée dans l'urine sous forme MPAG, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Une faible partie, soit 6%, est éliminée dans les fèces. (35)

VI. Les effets indésirables

Les données sur la tolérance clinique du Cellcept® proviennent de trois importantes études randomisées, contrôlées et en double aveugle, qui ont comparé divers protocoles immunosuppresseurs incluant du MMF à des doses de 2g ou 3g par jour, de l'azathioprine ou un placebo dans la prévention du rejet aigu de greffe rénale.

L'incidence des effets indésirables était significative dans tous les groupes de traitement, mais elle était relativement plus basse dans l'étude européenne, qui comparait un traitement de trithérapie comprenant cyclosporine, corticoïdes et MMF à une bithérapie cyclosporine et corticoïdes plus placebo. Les études tricontinentale et américaine ont comparé des régimes de tri- ou quadrithérapie incluant le MMF aux protocoles traditionnels avec l'azathioprine. (16)

Les principaux effets indésirables liés au MMF concernaient le système digestif, hématologique, les infections et les risques cancérigènes.

1. Le système digestif

D'après ces études, l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux était plus élevée dans les groupes traités avec le MMF, avec des taux de 45,5% et 52,5% pour les doses de 2g et 3g par jour respectivement, par rapport au groupe traité avec un placebo, où le taux était de 41,6%.

La diarrhée constitue le principal effet indésirable, accompagné de nausées et vomissements. Moins fréquents mais plus graves, des cas d'ulcères buccaux, œsophagiens, gastriques, duodénaux et intestinaux souvent compliqués par une hémorragie ou méléna ont été rapportés.

2. Hématologie

Cytopénies, incluant leucopénie, anémie, thrombopénie, et pancytopénie, sont des risques connus associés au mycophénolate. Ces affections hématologiques peuvent mener à des infections et des hémorragies, ou tout au moins, contribuer à leur survenue. Des cas d'agranulocytose et de neutropénie ont été rapportés. Par conséquent, une surveillance régulière des patients est donc primordiale.

Dans la pratique, au cours des trois premiers mois après la sortie d'hôpital, les patients sont vus en consultation très régulièrement au centre de transplantation. Classiquement deux fois par semaine le premier mois, puis une fois par semaine, puis deux fois par mois. Lors de cette visite de contrôle, un bilan biologique est réalisé et comporte notamment un hémogramme, un ionogramme sanguin, une surveillance de la fonction rénale et une mesure de la concentration résiduelle des immunosuppresseurs.

A partir du deuxième trimestre, les consultations au centre de transplantation s'espacent progressivement. Une fois toutes les deux semaines du 4ème au 6ème mois, puis une fois par mois du 7ème au 12ème mois, puis tous les 1 à 4 mois après la première année.

3. Troubles infectieux

Les patients recevant des traitements immunosuppresseurs sont significativement exposés au risque de contracter des infections bactériennes, virales et fongiques (dont certaines pouvant avoir une issue fatale), y compris celles causées par des agents pathogènes opportunistes et la réactivation d'infections virales latentes. Parmi les infections les plus sévères, on trouve la septicémie, la péritonite, la méningite, l'endocardite, la tuberculose et les infections à mycobactéries atypiques. De plus, les infections opportunistes comme les candidoses cutanéomuqueuses, le cytomégalovirus (CMV) et l'herpès sont courantes pendant toute la durée du traitement.

Dans la pratique, à l'initiation du traitement et ce pendant les six premiers mois de traitement, la trithérapie immunosuppressive est accompagnée préventivement par un antiviral (aciclovir, valaciclovir...) et un antibiotique (Bactrim®). Cette prophylaxie est accompagnée d'entretien pharmaceutique individuel et en groupe.

Lors des entretiens, sont évoqués les règles hygiéno-diététiques à adopter, comprenant la vaccination antigrippale à réaliser chaque année, le nettoyage systématique à l'eau des fruits et légumes, éviter la consommation des viandes et poissons crus, application des gestes barrières, lavage régulier des mains, éviter les contacts avec des personnes atteintes d'une infection, porter un masque en public.

4. Tumeur maligne

Les patients ont un risque accru de développer des lymphomes et d'autres formes de cancer, y compris des cancers de la peau. L'exposition aux rayons ultraviolets, qui peut induire des mutations dans des protéines telles que la p53, combinée au vieillissement physiologique, à des facteurs génétiques et environnementaux, ainsi qu'à une diminution de l'efficacité du système immunitaire, augmente le risque de carcinomes cutanés.

Il est crucial que les patients comprennent l'importance de se protéger du soleil tout au long de leur traitement. Cela inclut l'utilisation de crème solaire à haut indice de protection (50+) sur les parties exposées du corps, éviter l'exposition au soleil, surtout entre 11h et 17h pendant l'été, et le port des vêtements protecteurs. Il est également conseillé de surveiller régulièrement tout changement dans l'aspect de la peau. Une visite annuelle chez un dermatologue est fortement recommandée pour détecter les signes précurseurs de cancers de la peau. Arrêter de fumer est également essentiel pour renforcer cette prévention.

VII. EPI PHARE

1. Présentation de l'étude

En février 2020, EPI-PHARE, un groupement d'intérêt scientifique établi par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), a diffusé les conclusions de son étude de cohorte concernant l'administration de mycophénolate chez les femmes en âge de procréer et l'incidence de grossesses. Cette recherche a été réalisée en exploitant les données du Système National des Données de Santé (SNDS) couvrant la période de 2010 à 2017. (37)

Le but de cette étude est de quantifier et caractériser l'utilisation du mycophénolate entre 2010 et 2017 en France, selon le contexte pathologique (greffe d'organes/hors greffe d'organes) chez les femmes en âge de procréer et lors de la survenue de grossesse.

Toute grossesse avec au moins une dispensation de mycophénolate dans les trois mois précédant le début et/ou pendant la grossesse a été considérée comme exposée. Ont été incluses toutes les grossesses exposées au mycophénolate débutées et terminées entre le 01/04/2010 et le 31/12/2017.

Cette étude s'est également penchée sur des critères secondaires tels que :

- Le caractère sociodémographique des utilisatrices
- Le contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate
- Les caractéristiques d'utilisation du mycophénolate
- Les caractéristiques des recours aux soins au cours du traitement par mycophénolate
- L'issue des grossesses exposées au mycophénolate (accouchement, IVG, fausse couche)
- Caractéristiques des nouveau-nés vivants issus de grossesses exposées au mycophénolate (sexe, âge, poids, présence ou non de malformation)

2. Prévalence et incidence

Entre 2010 et 2017, l'utilisation du mycophénolate a concerné 94 121 patients au total. Chaque année, en moyenne, 41 443 l'ont utilisé dont 8 485 étaient nouveaux utilisateurs (figure n°8). Parmi l'ensemble des utilisateurs, 17 726 (19%) sont des femmes en âge de procréer âgées de 13 à 49 ans. L'utilisation du mycophénolate par ces femmes n'a cessé d'augmenter entre 2010 et 2017 (+44%) (figure n°9).

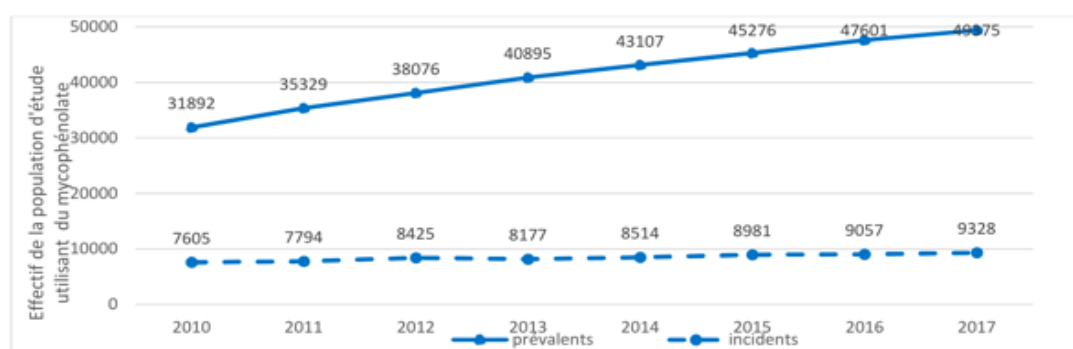


Figure 8: évolution annuelle du nombre total d'utilisateurs de mycophénolate entre 2010 et 2017

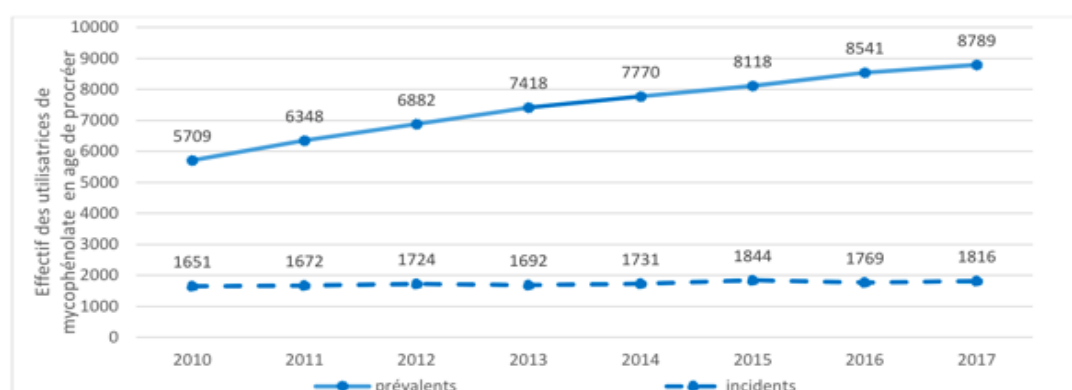


Figure 9: évolution annuelle du nombre d'utilisatrices de mycophénolate en âge de procréer entre 2010 et 2017

3. Le contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate

Un peu plus de la moitié (52%) des utilisatrices avaient un antécédent de greffe (principalement une transplantation rénale). Parmi les patientes sans antécédent de greffe identifié, le lupus érythémateux, certaines glomérulopathies et la sclérose en plaques constituaient les principaux diagnostics de maladies auto-immunes retrouvés.

4. Les caractéristiques des recours aux soins au cours du traitement par mycophénolate

Quel que soit le contexte pathologique d'utilisation, la moitié des femmes avaient eu au moins 10 consultations médicales pendant les grossesses exposées au mycophénolate ou au cours du trimestre précédent. Les médecins consultés étaient des généralistes ou des spécialistes.

Les résultats ont mis en évidence une baisse importante de l'utilisation de mycophénolate en période pré et péri-conceptionnelle, et ce quel que soit le contexte d'utilisation. Parmi les femmes transplantées, un relai était mis en place principalement par l'azathioprine (dans plus de 70% des cas) ; parmi les femmes sans antécédent de greffe d'organe, le mycophénolate était le plus souvent remplacé par l'azathioprine (dans environ un tiers des cas) ou interrompu (dans environ un tiers des cas également).

5. L'issue des grossesses exposées au mycophénolate (accouchement, IVG, fausse couche)

Parmi les **383 grossesses** exposées au mycophénolate :

- 219 ont donné lieu à un accouchement
- 214 (56%) à la naissance d'un enfant vivant (à un terme médian de 37,6 SA) avec ou sans malformations
- 5 (1%) à la naissance d'un enfant mort-né (à un terme médian de 23,6 SA).
- 155 grossesses (40,5%) ont été interrompues (IVG ou IMG)
- 9 (2%) ont eu une autre issue (fausse couche, grossesse extra-utérine ou autre).

Quel que soit le contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate, les grossesses exposées au moins une fois au premier trimestre ont donné lieu à moins de naissances de nouveau-nés vivants (48%) que celles non exposées au premier trimestre (66%).

6. Caractéristiques des nouveau-nés vivants issus de grossesses exposées au mycophénolate (sexe, âge, poids, présence ou non de malformation)

Parmi les 214 grossesses exposées ayant abouti à une naissance vivante, 164 nouveau-nés exposés *in utero* ont pu être identifiés à partir des informations disponibles dans le SNDS.

Parmi ces 164 nouveau-nés :

- 52 (31,7%) présentaient une hypotrophie avec un poids de naissance <2,5 kg
- 11 (6,7%) étaient grands prématurés (<33 SA).
- 88 (54%) étaient de sexe masculin.
- L'âge gestationnel médian était de 37 SA
- Le poids médian était de 2,8 kg
- Un diagnostic de malformation congénitale était retrouvé à la naissance chez 19 (11,6%) des nouveau-nés. Treize (68,4%) de ces nouveau-nés avaient été exposés *in utero* au mycophénolate au moins une fois pendant le premier trimestre de grossesse et les six autres (31,6%) avant le premier trimestre de grossesse.
- Un nouveau-né présentait deux malformations (un hypospadias associé à un pied bot).

Type de malformations congénitales	Effectif
Appareil circulatoire (cloisons cardiaques, gros vaisseaux et/ou système périphérique)	6
atrésie artère pulmonaire congénitale, communications inter auriculaire et ventriculaire	1
perméabilité du canal artériel	1
sténose sous-aortique congénitale	1
communication inter auriculaire et/ou coarctation de l'aorte	2
absence congénitale et hypoplasie de l'artère ombilicale	1
Visage - Membres	7
anophtalmie et œil kystique	1
microtie	1
fente labio-palatine et absence du pavillon de l'oreille	1
ankyloglossie	1
polydactylie	1
pied bot varus equin	2
Appareil urinaire - Organes génitaux	7
rein polykystique	1
hydronéphrose	1
hypospadias seul	3
cryptorchidie et hypospadias	1
testicule en situation anormale	1
Total	20

Figure 10: malformations congénitales renseignées des enfants exposés *in utero* au mycophénolate entre 2011 et 2017

Malgré les règles strictes de prescription et de délivrance, on s'aperçoit à travers cette étude que le risque de grossesse sous mycophénolate est toujours présent. Il paraît donc nécessaire de renforcer l'éducation et le suivi des patientes sous mycophénolate.

VIII. Les recommandations de prescription et de délivrance

1. L'apparition de la nécessité de règles de prescription et de délivrance

Lors de sa mise sur le marché, le mycophénolate n'avait pas été soumis à des investigations scientifiques dédiées à évaluer ses effets sur les femmes enceintes pour des raisons évidentes d'éthique, conduisant à sa contre-indication en raison du manque d'informations disponibles.

Néanmoins, des cas de grossesses sont survenus pendant le traitement par mycophénolate. Au début des années 2000, aux États-Unis, des premiers signalements de malformations congénitales suite à l'exposition *in utero* au mycophénolate ont été enregistrés. La répétition de ces malformations rares, en corrélation avec l'exposition au même agent tératogène durant la grossesse, fût à l'origine de l'hypothèse d'une embryopathie spécifique induite par le mycophénolate. Cette hypothèse était soutenue par les similitudes des malformations constatées avec celles identifiées dans les études animales.(38)

À la suite de ces premiers signalements, de nombreuses études prospectives furent menées sur l'incidence, la prévalence et les risques liés à une exposition au mycophénolate durant une grossesse. (38–40) Les résultats sont sans appel, le taux d'avortement spontané est de 45 à 49%, comparé à un taux de 12 à 33% chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par d'autres immunosuppresseurs. Le taux de malformation chez l'enfant suite à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse est de 23 à 27% (41). Ce taux est bien plus élevé que le taux observé dans la population générale qui est de 2 à 3% (42). Chez les enfants ayant subi une exposition à un autre immunosuppresseur, le taux de malformation est de 4 à 5%.

Les malformations les plus souvent observées sont des anomalies de l'oreille (oreille externe ou moyenne mal formée ou absente, atrésie du conduit auditif externe), du visage (fente labiale, fente palatine, micrognathie, hypertélorisme des orbites), de l'œil (colobome), des anomalies cardiaques (communications interauriculaire et interventriculaire), une polydactylie ou une syndactylie (doigts supplémentaires ou fusionnés), des malformations trachéo-œsophagiennes (atrésie de l'œsophage), des anomalies du système nerveux (spina bifida) et des anomalies rénales(43).

C'est seulement en fin 2007 que les premières modifications des textes apparaissent, en commençant par la FDA qui imposera l'actualisation des informations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour le mycophénolate. La mise à jour inclut désormais une mention spécifique indiquant que l'exposition *in utero* au mycophénolate peut entraîner des malformations congénitales, y compris de l'oreille, chez les enfants. (44)

Les recommandations de prescription et de délivrance ont continuellement évolué dans le but d'informer les professionnels de santé et les patients, de minimiser les risques liés à une grossesse sous mycophénolate et ainsi de réduire la probabilité de survenue de telles grossesses.

2. Les règles actuelles de prescription et de délivrance

Sont concernées par ces règles les femmes en âge de procréer. En revanche une femme étant dans l'impossibilité organique de procréer (ménopause, les patientes ayant subi une salpingo-ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie, les patientes présentant un génotype XY ou une agénésie utérine) n'auront pas besoin de suivre toutes ces modalités.

- **Test de grossesse**

Deux tests de grossesse (sanguin ou urinaire) sont à réaliser avant la mise en place du traitement par mycophénolate, à 8-10 jours d'intervalle afin de vérifier l'absence de grossesse en cours.

Dans certains cas, lors de transplantation d'organe, la patiente devra subir l'opération en urgence ne laissant pas assez de temps pour réaliser deux tests de grossesse. Dans ce cas, elle devra réaliser un premier test immédiatement avant l'opération puis réitérer celui-ci 8 à 10 jours plus tard.

La patiente sera amenée à refaire des tests de grossesse, après un oubli de contraception, au cours d'un cycle irrégulier, d'une suspicion d'interaction médicamenteuse.

- **Signature de l'accord de soin**

Un accord de soin (Annexe n°2) est un document médical que le médecin et la patiente signent. Ce document précise les détails du traitement proposé, y compris les bénéfices, les

risques, et les alternatives possibles. En signant cet accord, la patiente confirme qu'elle a bien compris les informations fournies, qu'elle a eu l'occasion de poser des questions, et qu'elle consent à suivre le traitement proposé. Cet accord protège à la fois la patiente et le médecin en documentant que la patiente a donné son consentement éclairé au traitement.

- **Contraception**

La patiente se doit d'utiliser au moins une méthode contraceptive efficace pendant et 6 semaines après l'arrêt du traitement. Deux méthodes de contraception réduisent davantage le risque de survenue d'une grossesse et sont recommandées mais pas obligatoires.

Est considéré comme efficace une contraception dont le nombre de grossesses non désirées pour 100 femmes pendant la première année d'utilisation correcte et régulière de la méthode est inférieur à un. De plus, l'efficacité de celle-ci ne doit pas dépendre de l'observance de la patiente. Selon cette définition, la contraception intra-utérine (au lévonorgestrel ou cuivre), l'implant ou la stérilisation chirurgicale sont les méthodes les plus efficaces et donc celles à recommander. (45)

- **La première délivrance en officine**

La première délivrance en officine se fera sur une ordonnance hospitalière établie par tout prescripteur. Les femmes en âge de procréer devront se munir de l'ordonnance hospitalière ainsi que de l'accord de soin. Si cet accord de soin n'a pas été signé, la délivrance ne pourra être effectuée. L'ordonnance et l'accord de soin ont chacun une validité d'un an. (46)

- **Renouvellement**

En cas de renouvellement, le support de prescription peut être une ordonnance de ville établie par tout médecin. Pour le cas d'une femme en âge de procréer, cette prescription sera accompagnée à chaque fois de l'accord de soin signé datant de moins d'un an. Le patient (homme ou femme) devra présenter simultanément la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an. (46)

IX. Projet de recherche

1. Cadre théorique et question de recherche spécifique

Le mycophénolate est désormais reconnu comme un tératogène majeur, confirmé par de multiples études. Il est observé aussi une augmentation d'utilisation du mycophénolate dans les transplantations mais également dans d'autres domaines médicaux. Cela implique que davantage de professionnels sont amenés à le prescrire. En conséquence, les protocoles de prescription et de délivrance ont été renforcés. Cela s'accompagne d'une éducation thérapeutique adéquate des patients à la prescription ainsi qu'une vérification soigneuse des détails lors de la délivrance. Grâce à ces mesures, la probabilité de survenue de grossesses sous traitement par mycophénolate devrait être réduite de manière significative.

Malgré les mesures mise en place, des grossesses sous mycophénolate sont encore recensées, comme l'a souligné la récente étude EPI PHARE. En moyenne, 50 grossesses par an sont dénombrées sur le territoire français. Ce constat est d'autant plus déplorable alors qu'il existe des alternatives au mycophénolate lors de projet de grossesse. Il est permis alors de se demander si l'information a bien été transmise et comprise par les patientes ? De plus, il est possible de se questionner sur le niveau de connaissance des professionnels de santé intervenant dans le parcours de soin sur les risques tératogène du mycophénolate.

Le professionnel d'officine, intervenant lors que chaque délivrance du médicament, paraît alors être un acteur important dans le parcours de soin de par son expertise mais également par ses compétences en matière d'éducation thérapeutique. De ce fait il est légitime de se demander si ces derniers ont une connaissance des risques tératogènes et des modalités strictes de délivrance du mycophénolate ?

Ces problématiques et ce raisonnement nous ont conduits à nous poser la question spécifique de recherche suivante :

Quel est le niveau de connaissance et de pratique des professionnels d'officine par rapport aux modalités de délivrance et des risques présentés par le mycophénolate ?

Les protocoles de délivrance du mycophénolate ont subi des modifications au cours des dernières années. L'objectif de recherche principal est un état des lieux à l'échelle régionale, visant à évaluer la qualité des informations retenues par les professionnels. Cette recherche propose une analyse détaillée des connaissances actuelles des professionnels de santé impliqués dans la délivrance du Cellcept®, de ses génériques, et du Myfortic®.

A la suite de cette enquête, l'objectif sera de proposer des solutions simples pour faciliter la prise en charge à l'officine des patientes sous mycophénolate.

2. Méthodologie

Un questionnaire a été transmis aux officines de la région Centre-Val de Loire, soit 777 pharmacies. La population cible de cette étude est donc représentée par les pharmaciens titulaires, remplaçants, adjoints, les préparateurs en pharmacie ainsi que les étudiants en pharmacie.

Transmis *via* mail par le Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens, les officines de la région Centre-Val de Loire recevaient alors un lien menant vers un Google Forms permettant de soumettre leurs réponses. Les données ont été collectées anonymement et exclusivement via des réponses soumises par le biais de Google Forms. Le questionnaire (Annexe n°1) a été diffusé à partir du 15/04/2024 et a été clôturé le 25/05/2024.

En début de questionnaire, une courte mise en contexte a été formulée pour expliquer la problématique concernant les grossesses sous traitement par mycophénolate. Cette introduction vise à amener les professionnels de santé à répondre de manière sincère et sans créer de biais.

Ce questionnaire est constitué de 12 questions fermées ainsi que 2 questions ouvertes. Chacune d'entre elle a une obligation de réponse. Chaque question a été soigneusement formulée afin d'obtenir des réponses fiables, permettant ainsi d'évaluer le niveau de connaissance des professionnels de santé concernant les modalités de délivrance du mycophénolate aux femmes en âge de procréer dans les officines. Ce questionnaire a été conçu pour être complété rapidement, en quelques minutes. Tous les membres du personnel des officines ont été invités à participer à l'étude.

3. Résultats et analyse descriptive

Un total de 60 réponses a été reçu sur l'ensemble des 777 officines de la région.(47)

3.1. Profil des participants

Question 1 : Vous êtes

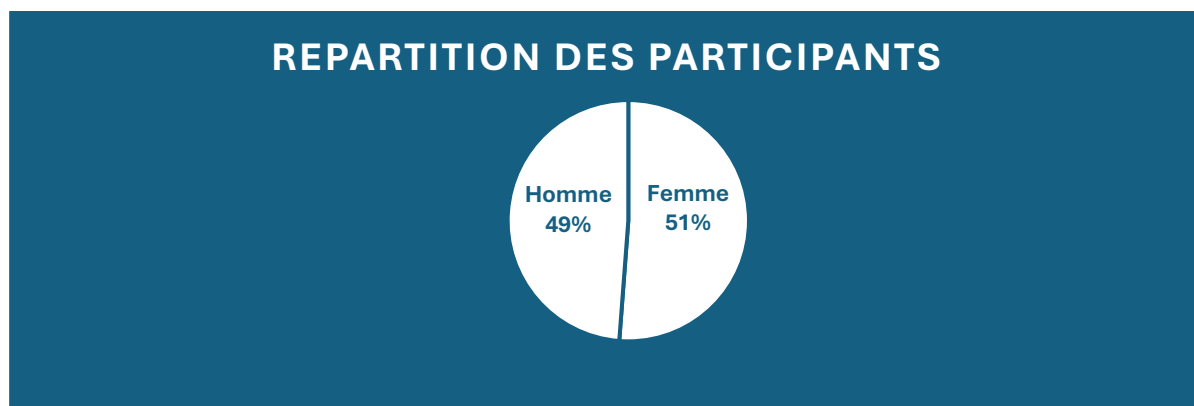


Figure 11: pourcentage de femmes et d'hommes ayant répondu à l'enquête

Concernant le profil des répondants, 31 réponses appartiennent à des femmes et 29 appartiennent à des hommes, soit 51% de femmes et 49 % d'hommes.

Question 2 : Votre profil

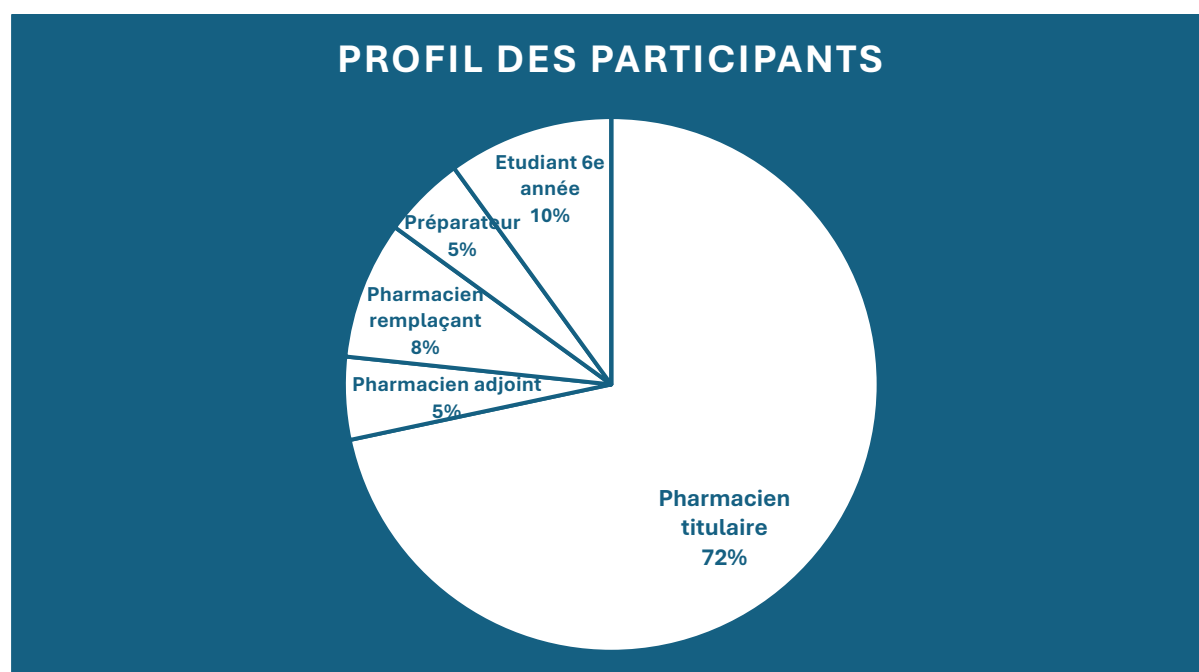


Figure 12: répartition des professionnels selon leur statut au sein de l'officine

La large majorité des réponses à ce questionnaire provient des pharmaciens titulaires, ils représentent 72% des participants, soit 43 des 60 réponses. A ces derniers s'ajoutent 3 pharmaciens adjoints (5%), 5 pharmaciens remplaçants (8,3%), 3 préparateurs (5%) et 6 étudiants en 6ème année de pharmacie (10%).

Question 3 : Parmi ces médicaments, lesquels avez-vous l'habitude de prévenir les risques tératogènes ?

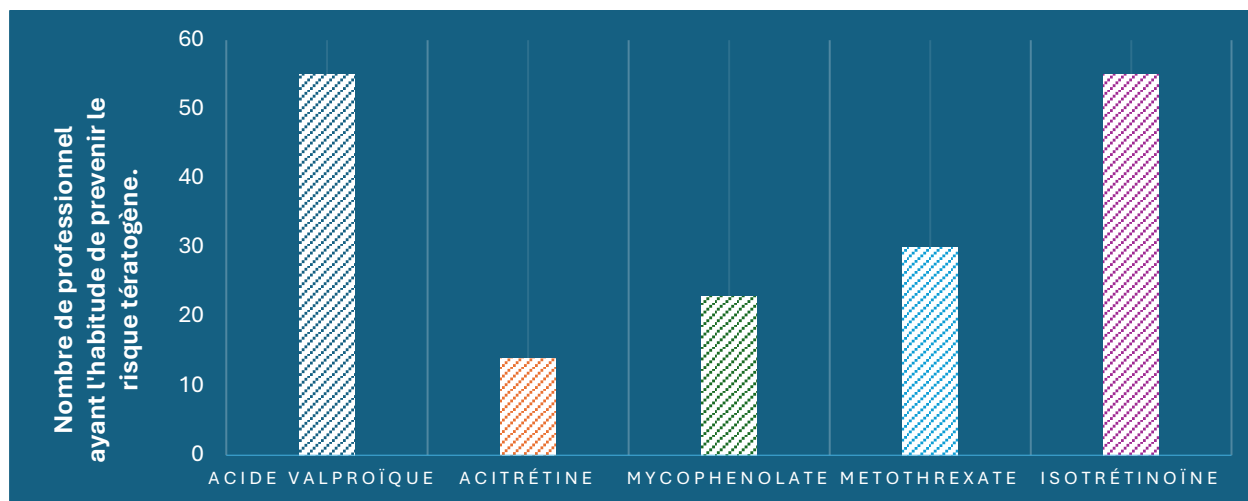


Figure 13: répartition des professionnels ayant l'habitude de prévenir le risque tératogène en fonction de la molécule

Une liste de cinq médicaments connus pour leur risque tératogène a été donnée : l'acide valproïque, l'acitrétine, le mycophénolate, le méthotrexate et l'isotrétinoïne. Il a été demandé aux participants s'ils connaissaient leurs effets sur une potentielle grossesse et agissaient en conséquence (prévention). L'acide valproïque et l'isotrétinoïne ressortent parmi les plus reconnus avec 92% de réponses positives. Suivi du méthotrexate avec 50% et l'acitrétine avec 23% indiquant qu'ils préviennent des risques tératogènes. Concernant le mycophénolate, 38% de professionnels ont l'habitude de prévenir des possibles conséquences de ce médicament sur la grossesse.

3.2. Profil de la patientèle

Question 4 : Combien de patients sous mycophénolate (Myfortic®, Cellcept®) recevez-vous dans votre officine ?

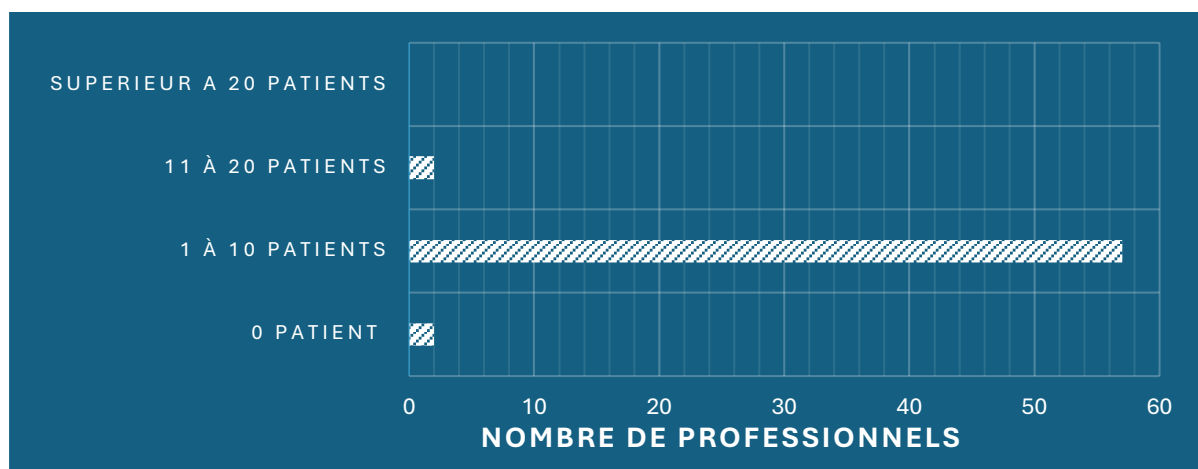


Figure 14 : répartition des officines selon le nombre de patients sous mycophénolate

Seules 2 pharmacies semblent ne pas recevoir de patients sous mycophénolate, tandis que 2 autres en comptent entre 10 et 20. La grande majorité (96,6%) des pharmacies reçoivent entre 1 et 10 patients sous ce traitement.

Question 5 : Recensez-vous des patientes sous mycophénolate en âge de procréer dans votre officine ?

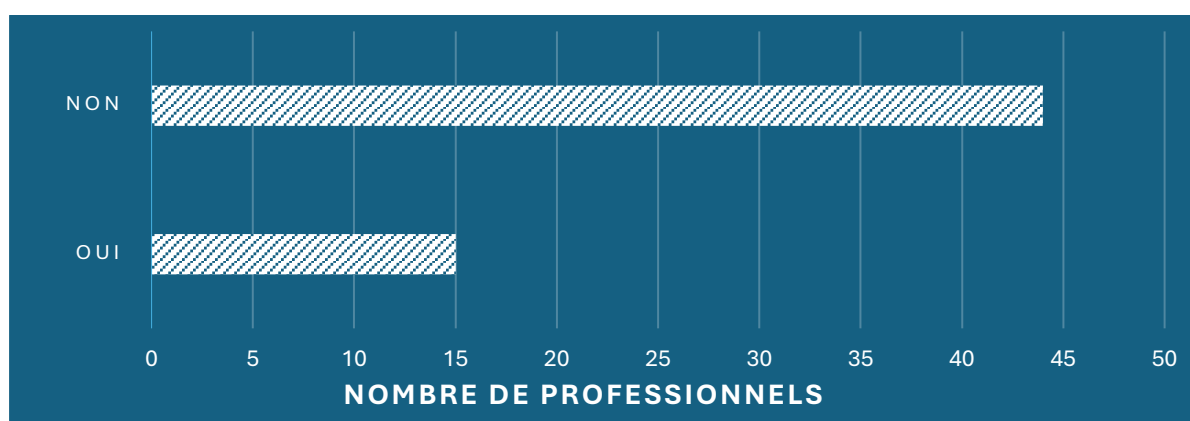


Figure 15 : répartition des officines recensant au moins une patiente en âge de procréer sous mycophénolate

À la question « recensez-vous des patientes sous mycophénolate en âge de procréer dans votre officine » 25% ont répondu positivement.

3.3. Pratiques professionnelles

Question 6 : **Demandez-vous l'accord de soin à la première délivrance de mycophénolate ?**

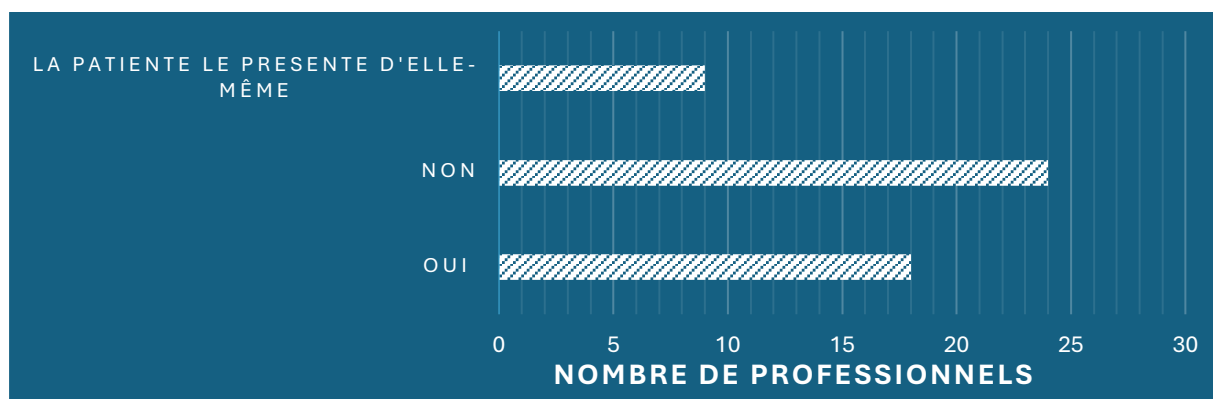


Figure 16 : répartition des professionnels demandant l'accord de soin à la première délivrance de mycophénolate

Lors de la première délivrance de mycophénolate, l'accord de soin est demandé par 18 (30%) des professionnels, comme exigé par le protocole de soin. Vingt-quatre participants (40%) ne le demandent pas. Pour 15% (9 participants) c'est la patiente elle-même qui présente l'accord de soin. Enfin, 9 autres participants indiquent n'avoir jamais effectué de première délivrance.

Question 7: **Demandez-vous un test de grossesse négatif à chaque délivrance de mycophénolate ?**

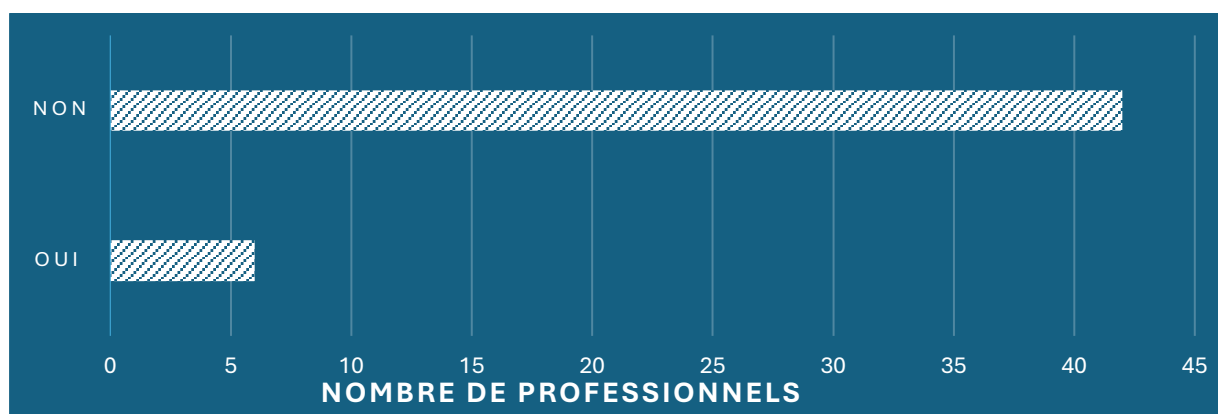


Figure 17 : répartition des professionnels demandant un test de grossesse

Six professionnels (10%) demandent un test de grossesse à chaque délivrance. Soixante-dix pour cent des participants ne le demandent pas et 20% des professionnels interrogés ne sont pas concernés par cette question.

3.4. L'information

Question 8 : Votre logiciel vous prévient-il de cet effet tératogène lorsque vous réalisez votre délivrance ?

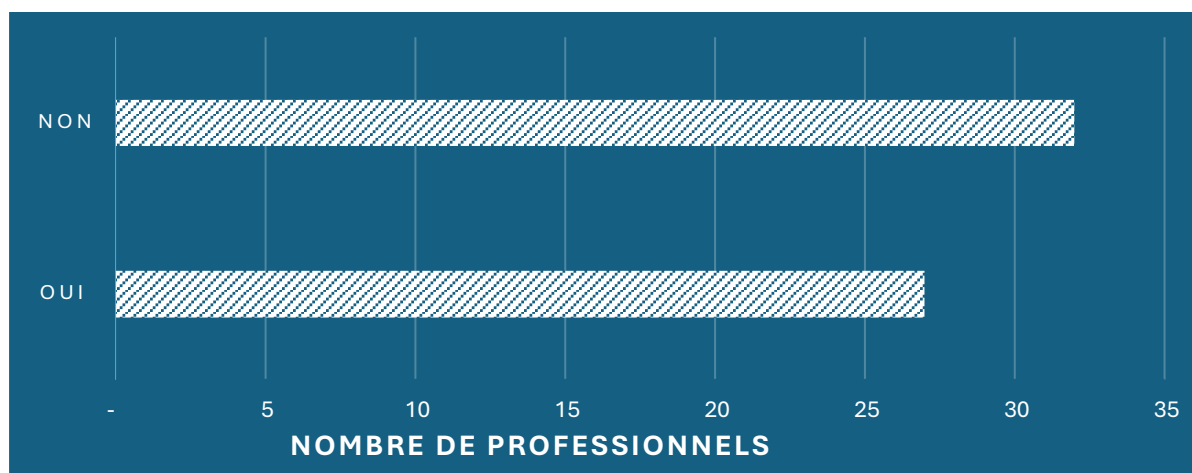


Figure 18 : répartition des officines ayant un logiciel prévenant du risque tératogène

Lors de la délivrance, 54,2% des logiciels utilisés par notre population cible n'indiquent pas automatiquement le risque tératogène du médicament.

Question 9 : Informez-vous les femmes en âge de procréer du caractère tératogène du mycophénolate ?

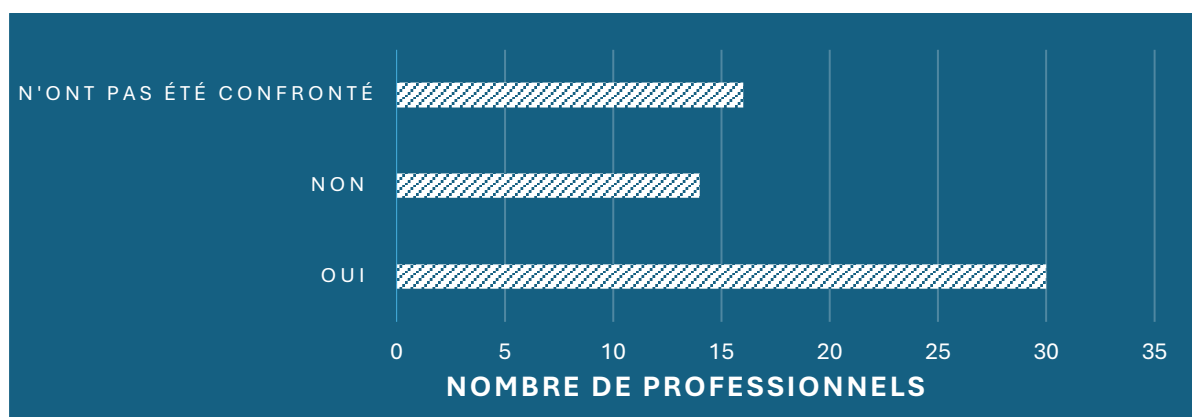


Figure 19 : répartition des professionnels informant du risque tératogène

Parmi les réponses, la moitié des professionnels interrogés (50%) informent les femmes en âge de procréer du risque tératogène encouru avec ce traitement, 14 (24%) ne le font pas. Les 16 restants (26,7%) n'ont pas été confrontés à ce cas de figure.

Question 10 : Avez-vous déjà été confronté à une grossesse sous mycophénolate ?

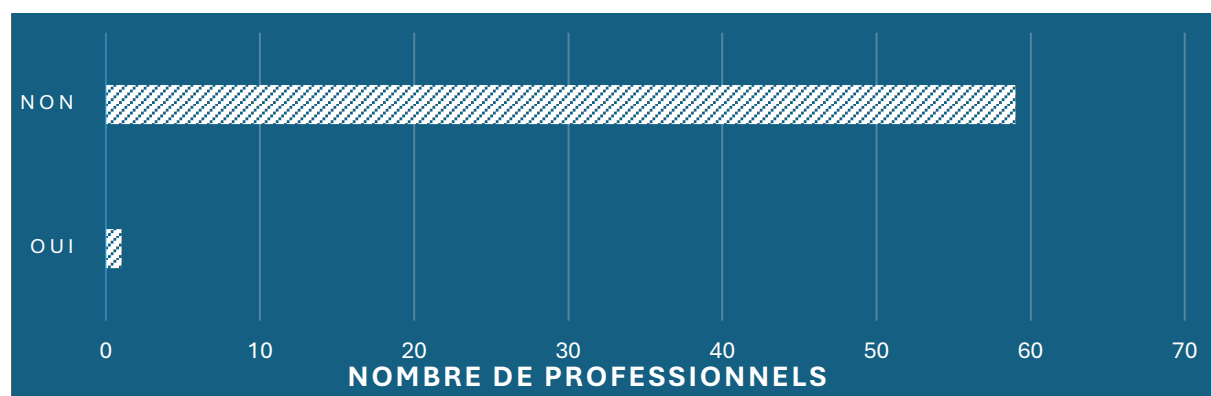


Figure 20 : proportion de professionnels ayant été confrontés à une grossesse sous mycophénolate

Au sein des 60 professionnels interrogés, un seul d'entre eux évoque une grossesse chez une patiente traitée par mycophénolate.

Question 11 : Pensez-vous que les patients soient assez informés ?

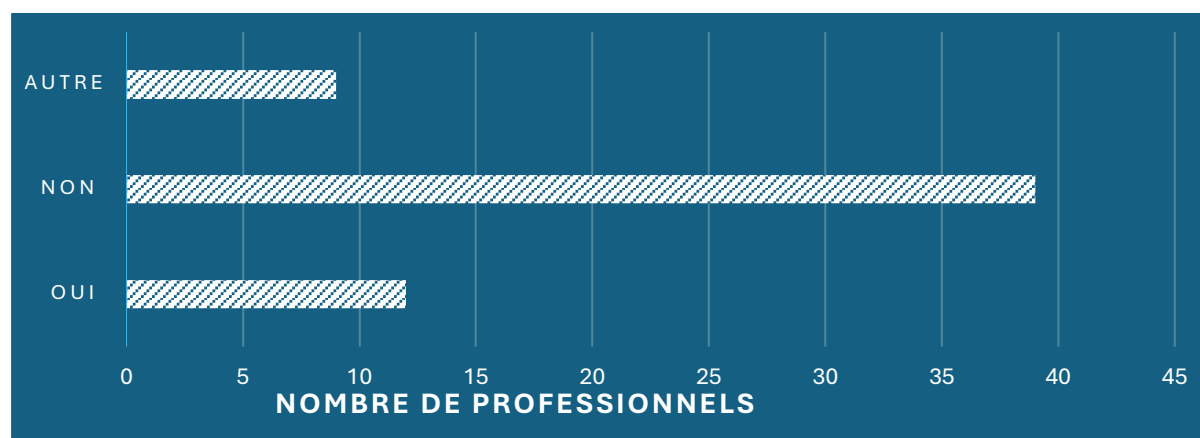


Figure 21 : répartition des professionnels selon le niveau d'information des patients

Une majorité des participants, 65%, estiment que les patients ne sont pas suffisamment informés des risques du mycophénolate. Pour 20%, l'information est suffisamment transmise aux patients.

Question 12 : Au comptoir, vos patients font-ils part de leurs interrogations concernant cet effet indésirable ?

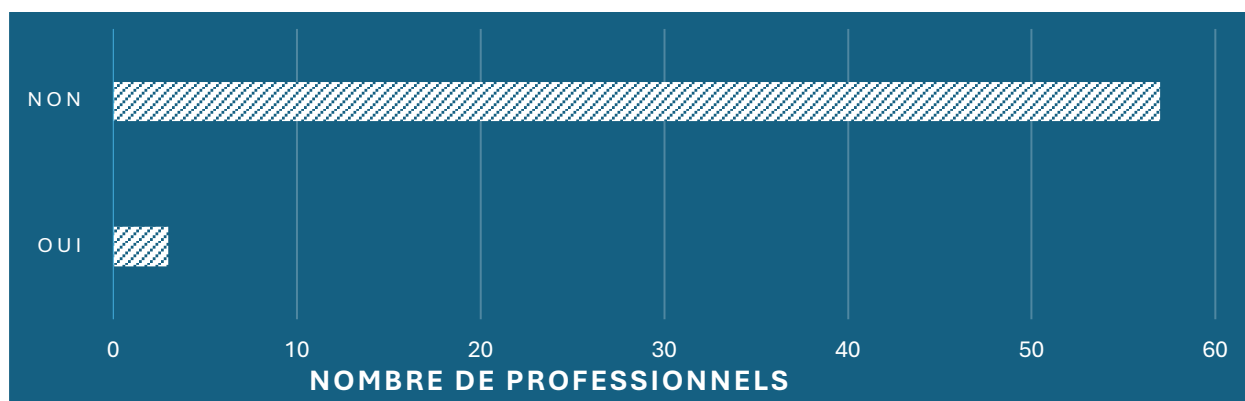


Figure 22 : répartition des professionnels recevant des interrogations du patient

Au comptoir, 57 professionnels (95%) ne sont pas interrogés par leurs patients. Seuls 3 professionnels (5%) ont été questionnés lors de la délivrance.

Question 13 : Où conseillez-vous aux patients de s'informer ?

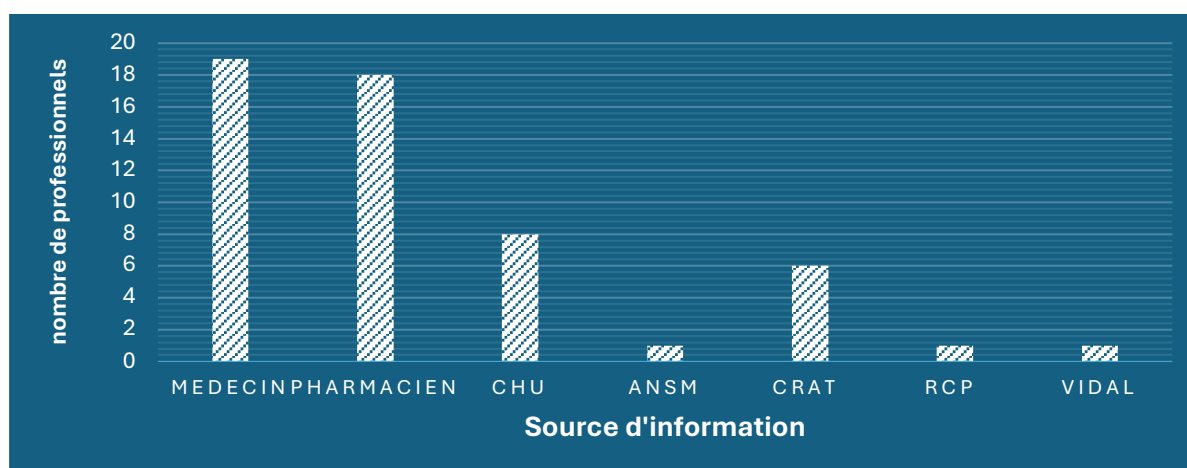


Figure 23 : sources d'information proposées par les professionnels

Afin de rendre compte des principales sources d'informations proposées aux patients par les professionnels, le questionnaire comportait une question ouverte permettant de mettre en évidence les plus conseillés. En majorité, les professionnels ont suggéré le médecin (32%) et le pharmacien (30%). Le Centre hospitalier a aussi été proposé par 13% des participants. Des sites internet ont également été désignés comme source d'information, en plus petite proportion. On retrouve le CRAT (10%), l'ANSM, le RCP et le Vidal.

Question 14 : Trouveriez-vous pertinent qu'un système d'information pour les patients/professionnels soit mis en place pour prévenir les risques tératogènes ?

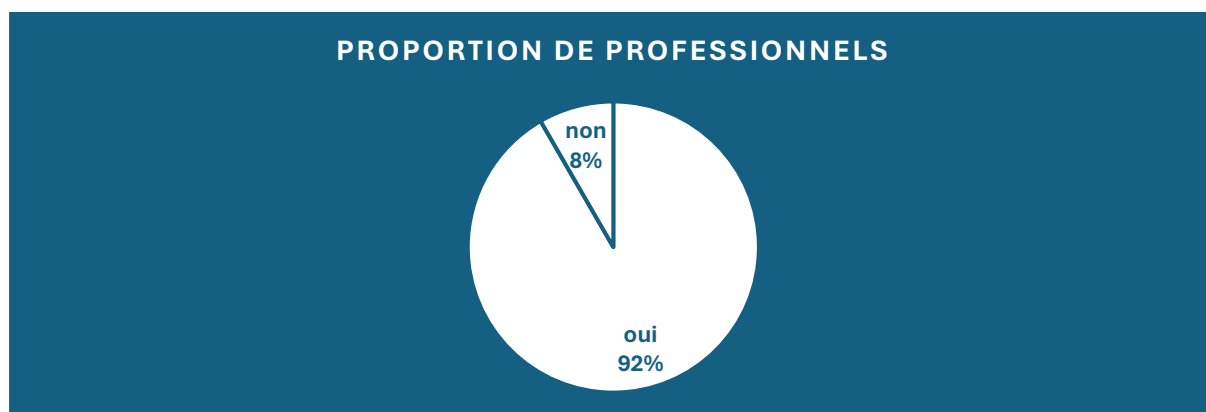


Figure 24 : proportion des professionnels supportant l'idée d'un système d'information

La grande majorité des participants, 92%, sont favorables à la mise en place d'un système permettant l'accès à l'information pour les patients et les professionnels.

4. Interprétation des résultats

Dans cette partie, nous allons décrire plus précisément les données recueillies, en les confrontant aux données issues de la littérature énoncées en amont. Il aurait été enrichissant de comparer ce travail à d'autres études faisant l'objet d'un état des lieux des connaissances et pratiques des professionnels dans le contexte de délivrance du mycophénolate, mais jusqu'à présent et à notre connaissance, aucune analyse de ce type n'a été réalisée.

4.1. Profil des participants

Tout d'abord, 60 réponses est un échantillon faible étant donné que le questionnaire a été envoyé à l'ensemble des pharmacies de la région Centre-val de Loire. De plus, chaque questionnaire pouvait être rempli par tous les membres de l'officine. Cela soulève des questions quant à la représentativité de ce travail de recherche par rapport à la population générale.

Nous sommes conscients que l'emploi du temps des professionnels d'officine est souvent chargé et il est donc possible qu'ils n'aient pas eu suffisamment de temps pour

compléter le questionnaire. Nous imaginons aussi qu'ils sont régulièrement sollicités pour répondre à des enquêtes de fin d'étude ce qui rend la tâche redondante.

Certains pourraient ne pas avoir conscience de la pertinence du sujet pour leur pratique quotidienne, et donc ne pas se sentir concernés. En effet ce travail a révélé qu'en moyenne moins d'une dizaine de patients avec une prescriptions de mycophénolate composait la patientèle des pharmacies (Question 4).

De plus, le message accompagnant le questionnaire ne proposait aucun avantage concret pour ceux qui prenaient le temps d'y répondre. Un taux de participation plus élevé aurait pu être attendu si une plus-value, telle qu'une fiche récapitulative ou un retour d'information, avait été envoyée à la fin du questionnaire.

Enfin le questionnaire aborde un sujet spécifique. Il est possible que certains pharmaciens ne se sentent pas suffisamment informés pour y répondre.

Néanmoins, malgré toutes ces réserves, nous pouvons tirer des informations intéressantes sur l'état des pratiques officinales.

Il est intéressant de noter que la répartition des sexes est égale. Cependant, cela ne reflète pas la réalité des officines, où la majorité des professionnels sont des femmes. En effet 55,9% des pharmaciens de la section A et 79,4% des pharmaciens de la section D inscrits à l'ordre sont des femmes.(48) rendant l'échantillon, une fois de plus, peu représentatif de la population générale.

Les pharmaciens titulaires représentent 72 % des participants à l'enquête. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le lien de participation a été envoyé directement sur leur boîte mail, la seule enregistrée auprès du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens. Si cette information n'est pas partagée au sein de l'équipe, il est plus probable que ce soit le titulaire lui-même qui réponde. En tant que garant de chaque délivrance, le titulaire doit être informé des conditions spécifiques liées à la délivrance du mycophénolate. De plus, grâce à leur formation plus approfondie, ils sont probablement mieux renseignés sur ce sujet. Par ailleurs, 6 étudiants en 6e année de pharmacie ont également participé à l'enquête. Bien qu'encore en formation, ils

ont été exposés à des informations récentes concernant cette molécule au cours de leurs études

4.2. Profil de la patientèle

La plupart des officines reçoivent un petit nombre de patients (tout âge et sexe confondu) sous mycophénolate. Cela indique que ce traitement est prescrit à une population relativement restreinte, il est donc peu courant qu'une officine compte un grand nombre de patients sous mycophénolate. Pourtant le mycophénolate est prescrit chez 59 000 personnes en France par an, soit environ 0,1% de la population générale.

Les femmes en âge de procréer prenant du mycophénolate ne font pas partie de chaque patientèle des officines interrogées. En effet un quart des officines compte une ou plusieurs patientes. Cela révèle ainsi que la prise en charge de ces dernières est une situation peu fréquente parmi la population étudiée, mais n'en reste pas moins importante, de par les complications possibles du traitement. De plus, nous savons que le nombre de ces cas est susceptible d'augmenter à l'avenir, rendant d'autant plus crucial le renforcement des mesures de prévention et de sensibilisation concernant les risques tératogènes associés à ce médicament.

Cette enquête met en évidence une disparité des actions préventives concernant les médicaments tératogènes puissants. L'acide valproïque et l'isotrétinoïne ressortent parmi les plus reconnus. Cinquante-cinq des 60 participants (92%) les reconnaissent comme des substances dont les risques tératogènes sont régulièrement prévenus. Quant à l'objet de notre étude, le mycophénolate, seulement 23 participants (38%) préviennent ses effets sur une potentielle grossesse. Plus tard dans ce travail nous discuterons des différences entre ces molécules pouvant potentiellement expliquer l'écart obtenu dans nos réponses (voir partie X).

Cette faible prévalence fait que les pharmaciens et autres professionnels de santé exerçant en officine sont rarement confrontés à cette situation spécifique, ce qui limite leur expérience. Même si les cas sont rares, il est essentiel de garantir une prise en charge optimale et une information systématique des patientes exposées aux risques tératogènes du mycophénolate.

4.3. Pratiques des professionnels : délivrance du mycophénolate

Accord de soin

La question posée aux pharmaciens portait sur la demande d'accord de soin lors de la première délivrance de mycophénolate. Cette précision sur la première délivrance est importante, car dans la pratique, les pharmaciens connaissent souvent leurs patientes et savent que celui-ci a déjà été reçu, ce qui les conduit à ne pas le demander à chaque fois.

Il est également pertinent de noter qu'il n'était pas explicitement précisé dans la question que cette demande d'accord de soin est exclusivement valable pour les femmes en âge de procréer puisque que celle-ci est sous-entendue.

Malgré l'obligation de demander un accord de soin pour la première délivrance du mycophénolate, **il est préoccupant de constater que 24 (40%) professionnels ne suivent pas cette procédure.** Ce manque de rigueur met la santé de la patiente en danger, mais constitue également un manquement aux recommandations des autorités.

Ne pas recueillir l'accord de soin lors de la première délivrance du mycophénolate peut avoir de sérieuses répercussions. Sur le plan clinique, cela expose à des risques de malformations congénitales sévères en cas de grossesse non planifiée. D'un point de vue éthique, le pharmacien a le devoir de protéger la santé de ses patientes en s'assurant qu'elles sont pleinement informées des risques liés à leur traitement. Sur le plan légal, le pharmacien qui omet de recueillir l'accord de soin s'expose à des poursuites disciplinaires en cas de grossesse sous mycophénolate.

L'accord de soin ne se limite pas à une formalité administrative, mais incarne un véritable pacte de confiance entre la patiente et les professionnels de santé. La patiente s'engage à prendre toutes les précautions nécessaires pour éviter une grossesse pendant le traitement, tandis que le pharmacien s'assure de lui offrir une prise en charge optimale, en veillant à sa sécurité et à l'application des mesures préventives adéquates.

Seulement 18 professionnels (30 %) affirment demander systématiquement cet accord avant de délivrer le mycophénolate. Bien que cela représente une proportion non négligeable, cela reste insuffisant par rapport à l'enjeu de santé publique que constitue la

prévention des effets tératogènes. Cela suggère que, pour une majorité de pharmaciens, cette obligation n'est pas totalement intégrée dans leurs pratiques.

Un aspect positif réside dans le fait que 9 participants (15 %) ont rapporté que la patiente elle-même présentait l'accord de soin, cela pourrait refléter une pratique correcte où les patientes ont été bien informées en amont. Cependant, l'absence de demande explicite dans ces cas peut présenter un risque de non-conformité aux réglementations. Nous ne pouvons pas présumer du niveau de connaissance de cette mesure pour ces professionnels.

Test de grossesse

Le test de grossesse n'est pas obligatoire avant chaque délivrance de mycophénolate, c'est avant l'initiation du traitement que deux tests de grossesse négatifs sont requis. Cependant certains demandent un test de grossesse négatif à chaque délivrance, bien que contraignant, cela garantit une sécurité supplémentaire pour la patiente.

Il pourrait être bénéfique d'encourager les pharmaciens à proposer cette option avec les patientes en âge de procréer. Si le test de grossesse est effectué en accord avec la patiente, cela permettrait de diminuer le risque d'exposition au mycophénolate pendant une grossesse non détectée. Cette approche proactive peut également renforcer la confiance entre le pharmacien et la patiente, en assurant que toutes les précautions sont prises pour protéger la santé.

4.4. L'information

Logiciels

Une partie significative des officines utilise des logiciels qui préviennent automatiquement du risque tératogène associé au mycophénolate. Cela montre que ces officines sont équipées d'outils qui peuvent aider à minimiser les risques pour les patientes.

Presque autant d'officines n'ont pas cette fonctionnalité dans leurs logiciels. Cela peut conduire à un risque accru si le pharmacien oublie de vérifier l'accord de soin ou de rappeler l'information sur les risques tératogènes.

L'intégration d'alertes dans tous les logiciels de pharmacie pourrait standardiser les pratiques de délivrance et réduire les risques d'erreurs lors de la délivrance du médicament. Cependant, l'efficacité de ces outils repose également sur la capacité des professionnels à les utiliser pleinement. Il est important que les professionnels de santé se forment en continu pour exploiter pleinement l'ensemble des fonctionnalités du logiciel, se mettent à jour, en collaborant avec les éditeurs de logiciel si besoin.

Transmission de l'information

Il est particulièrement préoccupant de constater que seulement la moitié des professionnels de santé impliqués dans l'étude informent systématiquement les patientes en âge de procréer des risques tératogènes associés au mycophénolate. En effet, on pourrait s'attendre à ce que la totalité des professionnels de santé préviennent leurs patientes de ces risques, compte tenu de la gravité des conséquences potentielles. Cette situation soulève des questions importantes sur la sensibilisation et les pratiques des professionnels de santé.

D'un autre côté, il est intéressant de noter que les patients ne manifestent pas de préoccupations particulières quant aux effets indésirables du mycophénolate. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le patient soit déjà bien informé en amont, probablement par le prescripteur, ou par un comportement passif du patient au comptoir. Cette absence de questionnement pourrait également refléter un manque de sensibilisation des patients eux-mêmes.

En parallèle, une majorité des professionnels (65 %) estime que les patients ne sont pas suffisamment informés des risques associés. Ce constat suggère un déficit de communication. Certains ont mis en doute l'implication du prescripteur, d'autre soulignent que la qualité de l'information retenue par les patients pourrait être insuffisante.

Les principales sources d'information préconisées aux patients sont le médecin et le pharmacien. Certains proposent de se renseigner directement auprès des spécialistes, au CHU. Très peu ont proposé le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) qui est pourtant une source essentielle pour déterminer les risques quant à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse.

La dernière question proposait l'idée de mettre en place un système d'information permettant de prévenir les risques tératogènes. L'immense partie des participants ont émis un avis favorable. Il semble donc pertinent que des mesures visant à simplifier et sécuriser la délivrance de mycophénolate soient instaurées.

X. Comparaison à l'isotrétinoïne

Comparons ici les conditions de prescription et de délivrance de deux molécules associées à des risques tératogènes soit le mycophénolate et l'isotrétinoïne.

Ce tableau n°1, réalisé à partir des sources (37,49), permettra d'identifier les similarités et différences dans les protocoles de sécurité mis en place pour chacun de ces médicaments, ainsi que leur impact.

Molécule	Mycophénolate (37)	Isotrétinoïne (49)
Spécialités	Cellcept® Myfortic®	Curacne® Procuta® Contracne® Acnetrait®
Nombre utilisateurs par an (en moyenne)	59 000 Nombre en augmentation	126 000 Nombre stable
Nombre utilisatrices en âge de procréer par an (en moyenne)	11 000 (18%) En augmentation	63 000 (52%) En augmentation chez les jeunes femmes
Nombre moyen de grossesse par an chez les utilisatrices	50 Soit 5 grossesses pour 1 000 utilisatrices	175 Soit 2,78 grossesses pour 1 000 utilisatrices
Condition de prescription et délivrance chez les femmes en âge de procréer		
1ère prescription	Hospitalière (valable 1 an)	Spécialiste ou service dermatologie (valable 1 mois)
Renouvellement prescription	Tout prescripteur	Tout prescripteur (Valable 1 mois)
Accord de soin	Oui	Oui
Contraception	1 ou 2 méthodes Pendant et 6 semaines après arrêt	1 ou 2 méthodes 1 mois avant le début, pendant et 1 mois après arrêt
Test de grossesse	2 tests à l'instauration du traitement	Tous les mois, Dans les 3 jours précédant la prescription, 1 mois après l'arrêt
Délai max entre prescription et délivrance	Aucun	7 jours
Vérification à la 1ère délivrance	Ordonnance hospitalière + accord de soin	Ordonnance spécialiste (1mois) + carte patiente + accord de soin + date et résultat du test de grossesse
Vérification au renouvellement	Ordonnance tout prescripteur + PIH + accord de soin	Ordonnance tout prescripteur + carte patiente + ordonnance initiale + date et résultat du test de grossesse

Tableau 1: comparaison des protocoles de prescription et de délivrance du mycophénolate à l'isotrétinoïne

Le mycophénolate et l'isotrétinoïne partagent tous deux des risques tératogènes significatifs, mais les protocoles de gestion de ces risques diffèrent considérablement en termes de rigueur.

La principale différence entre ces deux médicaments réside dans leur cadre d'utilisation et la population cible.

L'isotrétinoïne, utilisée principalement pour une condition dermatologique non vitale (l'acné), nécessite une surveillance extrêmement stricte des mesures contraceptives en raison du nombre élevé de jeunes utilisatrices potentielles.

Le mycophénolate, utilisé dans des contextes médicaux plus graves, implique également des mesures contraceptives strictes, mais le nombre de jeunes utilisatrices (en âge de procréer) est moindre, et le suivi médical est souvent plus intensif et personnalisé en raison de la gravité de la pathologie traitée.

Les deux médicaments requièrent un engagement fort des patientes et des professionnels de santé pour prévenir les grossesses. En revanche, il apparaît que les règles de délivrance sont beaucoup plus strictes pour l'isotrétinoïne avec notamment un test de grossesse plasmatique à réaliser tous les mois pour assurer la délivrance, un suivi mensuel avec un renouvellement de prescription obligatoire chez les femmes en âge de procréer assurant une redondance de l'information auprès de ces femmes.

De plus, de nombreuses campagnes d'information pour les professionnels et les patients ont été distribuées de la part des autorités sanitaires et des laboratoires pour l'isotrétinoïne. Grace à toutes ces mesures, on s'aperçoit que le nombre de grossesses en proportion du nombre d'utilisatrices est plus bas pour l'isotrétinoïne soit 2,78 grossesses pour 1000 utilisatrices d'isotrétinoïne comparé aux 5 pour 1000 utilisatrices de mycophénolate.

Par ailleurs, l'âge de première grossesse en France ne cesse d'augmenter. Il était de 24 ans en 1974 (50), et atteint aujourd'hui 29,1 ans (51). L'âge médian d'initiation d'un traitement par isotrétinoïne chez une femme est de 24 ans en 2013 (52) et sachant qu'un traitement ne dure que 16 à 24 semaines(53), le risque d'exposition à une grossesse semble être réduit par rapport à celui du mycophénolate.

XI. Solutions proposées

1. Mesures de délivrance en officine

A l'instar des mesures de sécurité qui entourent la prescription et la délivrance de l'isotrétinoïne, celles concernant le mycophénolate pourraient être renforcées.

A savoir :

- Limiter la durée de validité de la première prescription de mycophénolate à une période plus courte (par exemple, trois à six mois) afin d'assurer un suivi médical plus fréquent et adapté aux besoins des patientes. Ceci va à l'encontre des modifications effectuées en 2018 avec un allongement de la validité de l'ordonnance hospitalière passant de 6 mois à 1 an (54).
- Aligner les exigences de contraception pour le mycophénolate sur celles de l'isotrétinoïne en imposant deux méthodes contraceptives, ainsi qu'une période de contraception prolongée avant le début du traitement. Ceci permettrait de s'assurer de la pleine compréhension de la contraception et la bonne tolérance de celle-ci.
- Introduire l'obligation de vérification d'un test de grossesse négatif à chaque délivrance. Celui-ci permettrait de détecter rapidement une grossesse non désirée et ainsi prendre des mesures adaptées.

Ces mesures seraient strictement réservées aux femmes en âge et en capacité de procréer.

2. Première délivrance

À la première délivrance de mycophénolate chez une femme en âge de procréer, un questionnaire serait à compléter avec les patientes puisque celui-ci est généralement prescrit à long terme, souvent pour le reste de la vie. Il apparaît donc important de s'assurer que les patientes comprennent les implications telles que le type de contraception à utiliser, les différentes mesures de prévention, les conditions de délivrance à l'officine, l'existence d'effets indésirables pouvant engager le pronostic vital. Ce questionnaire, une fois rempli, serait ensuite déposé dans le Dossier Médical Partagé (DMP) de la patiente.

Une proposition de questionnaire est disponible en **Annexe n°4**.

3. La mise en place d'un QR code

Un QR code pourrait figurer sur la face avant de la boîte du médicament, menant vers un site internet expliquant les risques encourus. Il serait entouré d'une mention incitant les patients à le scanner. Ce site pourrait regrouper des contenus facilement accessibles à un public non médical, sous forme de vidéos, fiches, et des liens vers des sites officiels pour plus d'information.

Une page web de l'ANSM est dédiée aux patientes sous mycophénolate regroupant une partie de ces informations. Ce QR code pourrait mener directement à cette adresse.

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/medicaments-utilises-en-cancero-immunologie>

En outre, un document diffusé par les laboratoires commercialisant les médicaments à base de mycophénolate, sous l'autorité de l'ANSM est disponible. Celui-ci est un guide complet informant sur les risques liés à une grossesse et/ou projet de grossesse. (**Annexe n°3**)

Cela a déjà été mis en place pour l'acide valproïque ou la ciprofloxacine comme montré sur les photos ci-dessous prouvant ainsi la faisabilité du projet qui pourrait servir de modèle pour le mycophénolate.



Figure 25: présentation des boîtes de ciprofloxacine et Micropakin

4. Les logiciels

Les logiciels d'officine sont une aide majeure à la dispensation. Leur utilisation permet d'assurer la sécurisation de la délivrance et d'optimiser la prise en charge des patientes. À chaque délivrance, le professionnel verra apparaître une « confirmation » du recueil de l'accord de soin et/ou un « rappel » du risque tératogène par exemple. Ainsi, le risque d'erreur ou d'oubli sera minimisé. Les logiciels sont déjà équipés d'une telle capacité, une simple programmation par l'utilisateur permettrait sa mise en place. A plus grande échelle, les programmeurs de logiciel sont capables d'implémenter ce système rapidement et facilement.

5. Sur l'ordonnance

Une annotation du pharmacien sur l'ordonnance de type « **recueil de l'accord de soin** » pourrait être exigée à chaque délivrance. Plusieurs avantages à cela :

- **Sécurisation de la délivrance**

L'annotation « recueil de l'accord de soin » sur l'ordonnance agirait comme un rappel constant de cette étape dans la délivrance du mycophénolate et permettrait d'introduire une double sécurité :

Un rappel visuel systématique de la vérification et du recueil de l'accord de soin à chaque délivrance qui limiterait ainsi les risques d'oubli de la part du pharmacien.

Une traçabilité écrite pouvant attester du recueil de l'accord de soin en cas de complications ou de contestations médico-légales.

- **Renforcement de la communication entre professionnels**

Celle-ci favorise une meilleure communication entre les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la patiente.

Chaque pharmacien, qu'il s'agisse d'un autre intervenant lors d'un renouvellement ou du pharmacien initial, sera immédiatement informé que l'accord de soin a été recueilli précédemment.

L'annotation peut également servir de signal pour les autres professionnels de santé impliqués, comme les médecins ou les infirmières, que la délivrance a été exécutée dans de bonnes conditions, renforçant ainsi la coordination dans le parcours de soin du patient.

- **Gestion des situations d'urgences**

Dans certaines situations, un oubli de prise de mycophénolate pourrait être néfaste pour la survie du greffon par exemple. Il est donc impératif que la patiente reçoive son traitement même dans des situations d'urgence.

Dans un tel cas, l'absence de l'accord de soin n'entraverait pas la délivrance de mycophénolate puisque le pharmacien pourrait se référer à l'annotation sur l'ordonnance prouvant que cet accord a bien été obtenu précédemment.

- **Implication de la patiente**

L'annotation peut également jouer un rôle dans l'éducation et l'implication de la patiente dans son propre parcours de soin. En voyant l'annotation sur son ordonnance à chaque délivrance, la patiente est rappelée de l'importance de celui-ci.

- **Double contrôle d'ordonnance**

En tant que pharmacien, le double contrôle d'ordonnance est devenu une quasi-obligation. Lors du double contrôle, l'annotation sert de point de vérification supplémentaire pour le pharmacien. Cela permet de s'assurer que non seulement les aspects thérapeutiques sont corrects, mais aussi que les obligations légales ont bien été respectées.

6. REMS

Le système REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategies, ou Stratégies d'Évaluation et de Gestion des Risques) est un programme réglementé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. Il a été conçu pour garantir que les avantages d'un médicament justifient ses risques, en particulier pour les produits présentant des effets indésirables graves ou des risques spécifiques.

Certaines molécules nécessitent une surveillance étroite en raison de leurs risques potentiels, tels que :

- La tératogénicité
- Le risque d'abus ou de dépendance
- Les effets secondaires graves (cardiaques, neurologiques, etc.).

Le REMS est donc une manière d'assurer une utilisation sécurisée de ces médicaments tout en maintenant leur accessibilité.

Un programme REMS peut inclure un ou plusieurs des éléments suivants :

- **Guide pour le patient**

Des informations spécifiques destinées aux patients, souvent sous forme de brochures, les informant des risques et des précautions.

- **Guide pour les professionnels de santé**

Des ressources destinées aux médecins, pharmaciens et autres professionnels pour les aider à évaluer les risques, éduquer les patients et surveiller l'utilisation du médicament.

- **Certifications spécifiques**

Certains REMS exigent que les médecins, pharmaciens ou établissements soient spécialement formés et certifiés pour prescrire ou distribuer le médicament.

- **Accord de soin ou formulaire de consentement**

Les patients doivent parfois signer un accord reconnaissant qu'ils ont été informés des risques et qu'ils s'engagent à respecter certaines conditions, comme utiliser des méthodes contraceptives.

- **Système de distribution restreint**

Les médicaments peuvent être limités à des pharmacies ou des centres de santé spécifiques.

- **Suivi des patients**

Dans certains cas, un suivi régulier est requis pour surveiller les effets secondaires ou la conformité du patient.

Exemple : Le mycophénolate et le système REMS

Pour des médicaments comme le mycophénolate (associé à des risques tératogènes), le REMS impose souvent :

- Une formation obligatoire pour les prescripteurs et les dispensateurs
- La nécessité d'informer les femmes en âge de procréer sur l'utilisation de méthodes contraceptives efficaces.
- Un suivi précis des grossesses pour minimiser les risques.

XII. Conclusion

Ce travail de recherche met en lumière les disparités dans les pratiques des professionnels concernant la délivrance de mycophénolate chez les femmes en âge de procréer. A travers cette thèse, et les articles étudiés, nous avons pu observer que le risque de grossesse sous mycophénolate est toujours présent malgré les mesures en vigueur. Les contraceptions n'étant pas efficaces à 100%, certaines grossesses non évitables continueront de survenir, rendant l'objectif de zéro grossesse pratiquement impossible à atteindre.

De ce fait, les résultats de cette enquête révèlent des lacunes importantes chez les professionnels de santé en officine concernant la connaissance et l'application des règles de délivrance du mycophénolate. Le strict respect de ces règles pourrait contribuer à réduire le nombre de grossesses sous mycophénolate. Face aux risques majeurs associés à ce médicament, il apparaît impératif que des mesures supplémentaires soient envisagées par les autorités compétentes, les laboratoires et les professionnels, à l'image de celles mises en place pour l'isotrétinoïne.

Bien que la prise en charge soit multidisciplinaire, le pharmacien joue une place centrale dans l'accompagnement de ces patientes. Grâce à sa proximité avec ces dernières, il est en mesure de détecter les personnes à risque et de fournir des informations précises et accessibles. Par ailleurs, le pharmacien a un rôle clé à jouer dans la sécurisation de la délivrance et le suivi du mycophénolate. Il pourra, par exemple, initier des actions pour mieux informer les patientes, renforcer les protocoles de contraception, et veiller à une stricte conformité aux règles de délivrance.

Ainsi, pour atteindre un nombre de grossesse minimal, une combinaison d'efforts renforcés en matière de formation, collaboration et d'information s'avère nécessaire. Il est indispensable que toutes ces mesures convergent vers une prise en charge globale et sécurisée des patientes, avec pour but ultime de protéger ces dernières des conséquences dramatiques d'une grossesse sous mycophénolate.

Ainsi, pour faciliter la prise en charge de ces femmes, le document ci-joint présente les informations sur les risques associés au mycophénolate et les mesures actuelles afin de réduire les risques.

FICHE PATIENT

MYCOPHÉNOLATE

Cellcept®/Myfortic®

Il permet de contrôler le système immunitaire de votre organisme afin d'empêcher ce dernier de rejeter l'organe qui a été transplanté.

C'est un immunosuppresseur



Comment prendre mon médicament ?

2 prises par jour à 12h d'intervalle, de manière régulière

Que dois-je faire si j'oublie de le prendre ?

Il y a moins de 6h entre la prise habituelle : reprendre un comprimé
 Il y a plus de 6h : sauter la prise et reprendre à l'heure habituelle

Ne jamais doubler la dose

Que dois-je faire si j'ai vomi ?

Il y a moins de 30min après la prise : reprendre un comprimé
 Il y a plus de 30min : attendre la prochaine prise

Les effets indésirables

Troubles digestifs

Principalement diarrhées, nausées/vomissements

Troubles hématologiques

Diminution des globules blancs

Troubles infectieux

Risque accru d'infections

Les bonnes pratiques

Sensibilité aux infections

Porter un masque en public
 Se laver régulièrement les mains
 Eviter la viande et poisson crus
 Laver à l'eau fruits et légumes

Les UV sont dangereux

Se protéger le plus possible du soleil
 Eviter le soleil entre 11h et 17h
 Porter des vêtements couvrants
 Crème solaire spf50+

Interactions avec des aliments

Proscrire ces aliments :
 Millepertuis
 Pamplemousse
 Carambole
 Grenade

Certains vaccins sont contre-indiqués
 Eviter l'automédication

Effet tératogène

Vous êtes concerné si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte

Ce médicament peut augmenter le risque de fausses couches, de décès peu après la naissance et un risque de malformations graves.

Il est impératif de

Ne pas être enceinte avant de commencer le traitement
 Utiliser une méthode contraceptive efficace avant, pendant et 6 semaines après le traitement

Un **accord de soin** devra être signé avec votre médecin, il sera demandé par votre pharmacien

Pour les hommes

Il est préférable d'utiliser une méthode contraceptive pendant et 90 jours après l'arrêt du traitement.
 Vous ne devez pas faire de don de sperme sur cette même période.
 Il en est de même pour le don de sang.

Pour plus de renseignements

Vous pouvez vous rapprocher de votre médecin ou pharmacien

Sites utiles :

lecrat.fr
 ansm.sante.fr



Annexe n°1

Questionnaire Mycophénolate

« Madame Monsieur,

Je suis étudiant en 6eme année de pharmacie d'officine. Je sollicite votre aide dans le cadre de la rédaction de ma thèse, portant sur la prise en charge à l'officine des patients sous mycophénolate.

Le mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®) est un immunosuppresseur grandement utilisé pour prévenir le rejet de greffe, et dans certaines maladies auto-immunes. Il est aussi connu comme étant un tératogène majeur chez l'humain. Suite à une étude recensant 400 grossesses sous mycophénolate sur une période de 7 ans, l'ANSM a, en 2018, modifié les recommandations de délivrance.

Je vous invite vous et votre équipe, à prendre quelques minutes chacun pour répondre à ce questionnaire. Il aura pour objectif de recueillir vos expériences au comptoir me permettant de proposer un outil d'aide à la dispensation. »

Question 1 Vous êtes (QCS) :

- ☐ Une femme
- ☐ Un homme

Question 2 Votre profil (QCS) :

- ☐ Pharmacien titulaire
- ☐ Pharmacien adjoint
- ☐ Pharmacien remplaçant
- ☐ Préparateur
- ☐ Étudiant en 6ème année
- ☐ Étudiant
- ☐ Autre

Question 3 Parmi ces médicaments, lesquels avez-vous l'habitude de prévenir les risques tératogènes (QCM) ?

- ☐ Acide valproïque
- ☐ Acitrétine
- ☐ Mycophénolate
- ☐ Méthotrexate
- ☐ Isotrétinoïne
- ☐ Autre

Question 4 Combien de patients sous mycophénolate (Myfortic®, Cellcept®) recevez-vous dans votre officine (QCS) ?

- ☐ 0
- ☐ 1 à 10 patients
- ☐ 10 à 20 patients
- ☐ > 20 patients

Question 5 Recensez-vous des patientes sous mycophénolate en âge de procréer dans votre officine (QCS) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 6 Demandez-vous l'accord de soin à la première délivrance de mycophénolate (QCS) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ La patiente présente d'elle-même son accord de soin
- ☐ Autre

Question 7 Demandez-vous un test de grossesse négatif à chaque délivrance de mycophénolate (QCS) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Autre

Question 8 Votre logiciel vous prévient-il de cet effet tératogène lorsque vous réalisez votre délivrance (QCS) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 9 Informez-vous les femmes en âge de procréer du caractère tératogène du mycophénolate (QCS) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Autre

Question 10 Avez-vous déjà été confronté à une grossesse sous mycophénolate (QCS) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Autre

Question 11 Pensez-vous que les patients soient assez informés (QCS) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Autre

Question 12 Au comptoir, vos patients font-ils part de leurs interrogations concernant cet effet indésirable ?

Question 13 Où conseillez-vous aux patients de s'informer ?

Question 14 Trouveriez-vous pertinent qu'un système d'information pour les patients/professionnels soit mis en place pour prévenir les risques tératogènes (QCS) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Annexe n°2 :

TRAITEMENT PAR MYCOPHÉNOLATE FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS DES PATIENTES SUSCEPTIBLES DE PROCREER*

Document à remplir et à signer

Le mycophénolate entraîne des risques majeurs (fausses couches, malformations) en cas d'utilisation au cours de la grossesse. Des mesures spécifiques sont mises en place pour éviter les grossesses pendant un traitement par mycophénolate. L'objectif du présent accord de soins est ainsi de garantir que les patientes susceptibles de procréer* soient pleinement informées par leur médecin et comprennent les risques liés à la prise de mycophénolate au cours de la grossesse, les mesures permettant de réduire les risques et la nécessité d'anticiper un projet de grossesse, afin de permettre un changement de traitement.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente susceptible de procréer* avant le début du traitement par mycophénolate, puis tous les ans. Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament, conjointement à l'ordonnance.

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN

J'ai discuté des points suivants avec la patiente ou son représentant** :

- Le mycophénolate augmente le risque d'avortements spontanés (45 à 49 %) et de malformations congénitales (23 à 27 %), en cas d'exposition au cours de la grossesse. ☐
- Toutes les mesures doivent donc être prises pour éviter qu'une femme enceinte ne soit exposée à ce traitement :
 - un test de grossesse négatif doit être fourni avant le début du traitement. ☐
 - au moins une méthode contraceptive efficace** doit être instaurée avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement. ☐
- Une consultation en urgence est indispensable si la patiente est enceinte ou pense l'être. ☐
- Si la patiente envisage une grossesse, elle doit en discuter de façon anticipée avec son spécialiste de la transplantation afin d'envisager un autre traitement ; dans l'attente, le traitement par mycophénolate ne doit pas être arrêté sans avis médical. ☐

J'ai remis à la patiente un exemplaire du guide pour les patients et j'ai répondu à toutes ses questions concernant les risques et les mesures permettant de les éviter ; je lui ai expliqué les moyens contraceptifs adaptés au traitement et à son état de santé ou l'ai orientée vers un confrère ; je lui ai expliqué la conduite à tenir si elle souhaite avoir un enfant.

Nom du médecin :

Date :

Signature du médecin :

CONFIRMATION PAR LA PATIENTE/SOIN REPRÉSENTANT ** *Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case pour confirmer votre accord.*

Mon médecin m'a expliqué et j'ai compris les points suivants :

- Ce médicament augmente le risque de fausses couches (45 à 49 %) et de malformations sévères (23 à 27 %), si je le prends pendant une grossesse. ☐
- Toutes les mesures doivent donc être prises pour éviter que je sois enceinte pendant le traitement :
 - un test de grossesse négatif doit être fourni avant le début du traitement. ☐
 - au moins une méthode contraceptive efficace** doit être instaurée avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement. ☐
- Une consultation en urgence avec mon médecin est indispensable si je suis enceinte ou pense l'être pendant le traitement. ☐
- Si j'envisage une grossesse, je dois en discuter de façon anticipée avec mon spécialiste de la transplantation afin d'envisager un autre traitement ; en attendant ce rendez-vous, je ne dois pas arrêter mon traitement sans l'avis de mon médecin. ☐

Mon médecin m'a remis un exemplaire du guide pour les patients et a répondu à toutes mes questions concernant les risques et les mesures permettant de les éviter ; il m'a expliqué les moyens contraceptifs adaptés à mon traitement et à mon état de santé ou m'a orientée vers un confrère ; il m'a expliqué la conduite à tenir si je souhaite avoir un enfant. A l'avenir, nous pourrions continuer à dialoguer sur ce sujet important autant que de besoin.

Nom de la patiente / du représentant ** :

Date :

Signature du médecin :

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DE LA PATIENTE ET UNE COPIE REMISE À LA PATIENTE

* Une patiente susceptible de procréer est définie comme une patiente en âge de procréer à l'exclusion des patientes en ménopause précoce, les patientes ayant subi une salpingo-ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie, les patientes présentant un génotype XY, un syndrome de Turner ou une agénésie utérine, les patientes prépubères

** Pour les patientes mineures = le/les titulaires de l'autorité parentale. Pour les patientes majeures protégées par la loi = représentant légal.

CE FORMULAIRE EST DIFFUSÉ PAR LES LABORATOIRES COMMERCIALISANT DES MÉDICAMENTS À BASE DE MYCOPHÉNOLATE, SOUS L'AUTORITÉ DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM).

Version 2 - Juin 2018

Annexe n°3 :

TRAITEMENT PAR
Mycophénolate mofétil (CellCept®) et acide mycophénolique
sous forme de mycophénolate sodique (Myfortic®)
ou d'un médicament générique

GUIDE POUR LES PATIENTS

INFORMATIONS SUR LES RISQUES LIES A UNE GROSSESSE ET/OU UN PROJET DE CONCEPTION

Ce guide a pour objectif de reprendre les informations que votre médecin prescripteur vous a délivrées :

- sur les risques de malformations pour l'enfant à naître et de fausses couches, associés aux médicaments contenant du mycophénolate, en cas de projet de conception et/ou d'une éventuelle grossesse,
- et sur les moyens de réduire ces risques.

Le niveau de risque n'est pas le même chez la femme et l'homme, reportez-vous à la section vous concernant.

Lisez attentivement ce guide ainsi que la notice contenue dans la boîte de votre médicament. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Conservez ce guide, vous pourriez avoir besoin de le relire.

Pour les femmes susceptibles d'être enceintes : votre médecin vous demandera de compléter et de signer annuellement un formulaire d'accord de soins et vous en remettra une copie que vous devrez présenter à votre pharmacien afin qu'il puisse vous délivrer votre médicament.

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de mycophénolate, sous l'autorité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

VERSION 2-JUIN2018

LE GUIDE MYCOPHÉNOLATE POUR LES PATIENTS

Quels sont les médicaments contenant du mycophénolate ?

Il s'agit des médicaments suivants : CELLCEPT® (mycophénolate mofétil), MYFORTIC® (acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique), ou un médicament générique d'un de ces deux médicaments. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active (nom entre parenthèses) suivi du nom du laboratoire et du dosage.

Sommaire

- 1** Vous êtes une femme traitée par un médicament contenant du mycophénolate
 - a)** Quels sont les risques ?
 - b)** Quelles sont les informations importantes ?
- 2** Vous êtes un homme traité par un médicament contenant du mycophénolate
 - a)** Quels sont les risques potentiels ?
 - b)** Quelles sont les informations importantes pour vous et votre partenaire ?
- 3** Autres informations importantes pour tous les patients
- 4** Déclaration des effets indésirables
- 5** Ce qu'il faut retenir

1

Vous êtes une femme traitée par un médicament contenant du mycophénolate

Vous êtes concernée si vous êtes :

- Une femme susceptible d'être enceinte.
- Une femme enceinte.

Vous n'êtes pas concernée par ces mesures si :

- Vous êtes ménopausée, ce qui signifie que vous avez, en règle générale, au moins 50 ans et que vos dernières règles remontent à plus de 12 mois (si vos règles se sont arrêtées parce que vous receviez un traitement contre un cancer par exemple, il est encore possible que vous deveniez enceinte),
- Une ménopause précoce vous a été diagnostiquée,
- Vos trompes de Fallope et/ou vos deux ovaires ont été enlevés par chirurgie (salpingo-ovariectomie bilatérale),
- Votre utérus a été enlevé par chirurgie (hystérectomie),
- Vos ovaires ne fonctionnent plus (insuffisance ovarienne prématurée qui a été confirmée par un gynécologue spécialisé),
- Vous êtes née avec l'une des rares atteintes suivantes qui rendent une grossesse impossible : génotype XY, syndrome de Turner ou agénésie utérine,
- Vous êtes une jeune fille ou une adolescente qui n'a pas encore ses règles (Veuillez informer votre médecin dès l'apparition de celles-ci).

Une consultation chez un gynécologue et des examens pourront être nécessaires pour confirmer que vous ne pouvez pas être enceinte.

Dans ces cas seulement, votre médecin précisera sur l'ordonnance que vous n'êtes pas concernée par l'accord de soins.

a) Quels sont les risques ?

Le mycophénolate augmente le risque de fausses couches et de malformations à la naissance.

Des études ont montré que le mycophénolate provoque des fausses couches chez environ la moitié (45 à 49 %) **des femmes traitées par ce médicament pendant la grossesse**, comparé à un taux rapporté de 12 à 33 % de fausses couches chez les femmes ayant reçu une greffe d'organe et traitées par d'autres immunosuppresseurs.

Environ un quart (23 à 27 %) **des enfants nés de mères ayant pris du mycophénolate pendant la grossesse** présentent des malformations congénitales à la naissance, comparé à un taux de 4 à 5 % chez les enfants nés de patientes ayant reçu une greffe d'organe et traitées par d'autres immunosuppresseurs (le risque de malformations dans la population générale étant de l'ordre de 2 à 3 %).

Ce risque de malformations comprend des anomalies des oreilles, des yeux, du visage, de la lèvre supérieure et du palais, des doigts, des anomalies du cœur, de l'œsophage (la partie du tube digestif qui relie la bouche à l'estomac), des reins et du système nerveux tel qu'un spina bifida (les os de la colonne vertébrale ne sont pas normalement développés). Votre enfant peut être touché par une ou plusieurs de ces malformations.

b) Quelles sont les informations importantes?

En raison des risques de malformations et de fausses couches, le mycophénolate ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui pourrait débiter une grossesse. La seule exception est l'absence d'alternative disponible pour prévenir le rejet de l'organe transplanté ou traiter votre pathologie.

Il faut donc :

- Vous assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par le mycophénolate.
- Utiliser au moins une méthode de contraception efficace avant de commencer votre traitement par le mycophénolate, pendant toute la durée de votre traitement et durant les 6 semaines qui suivent son arrêt. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est recommandée afin de réduire le risque d'échec de la contraception et de grossesse accidentelle.
- Consulter immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez l'être.

Informez votre médecin si vous envisagez une grossesse. Il vous conseillera et discutera avec vous des risques et des traitements alternatifs que vous pourrez prendre.

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, votre médecin vous demandera de compléter et de signer un **formulaire d'accord de soins** et vous en remettra une copie que vous devrez présenter à votre pharmacien afin qu'il puisse vous délivrer votre médicament.

Tests de grossesses à réaliser

Au moins un test de grossesse (sanguin ou urinaire) devra être fait avant le début du traitement, afin de vérifier que vous n'êtes pas enceinte. Un deuxième test est recommandé : il devra être effectué 8 à 10 jours après le premier.

Pendant votre traitement, votre médecin pourra vous prescrire d'autres tests de grossesse (après un écart/oubli dans la contraception ou en cas de cycles menstruels irréguliers par exemple). Il discutera avec vous des résultats de tous les tests de grossesse.

Contraception

Afin d'éviter toute grossesse au cours du traitement, il faut utiliser au moins une méthode de contraception efficace avant de commencer votre traitement par le mycophénolate, au cours de votre traitement et pendant les 6 semaines suivant l'arrêt du médicament, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation de deux méthodes de contraception réduit davantage le risque de survenue d'une grossesse et peut être envisagée, mais n'est pas obligatoire.

Pour obtenir des conseils sur la contraception adaptée à votre situation personnelle, votre médecin spécialiste ou généraliste pourra vous adresser à un gynécologue ou à un centre de planning familial.

Vous pouvez également trouver des informations générales sur les méthodes de contraception :

- sur le site www.choisirsacontraception.fr
- sur le site de la Haute Autorité de Santé :

Fiche mémo, Contraception chez les patientes transplantées (rein, foie, cœur).

Publication à venir

Ces informations vous aideront à préparer votre consultation.

Grossesse ou suspicion de grossesse

Si vous pensez que vous êtes enceinte ou que vous pourriez être enceinte au cours de votre traitement par le mycophénolate ou au cours des 6 semaines suivant l'arrêt de ce traitement, il est nécessaire de consulter immédiatement votre médecin. Il vous indiquera comment confirmer si vous êtes enceinte et ce que vous devrez faire.



Projet de grossesse

Si vous envisagez d'être enceinte, **votre grossesse doit être bien planifiée**. Plusieurs éléments sont à prendre en considération, notamment votre état de santé actuel et votre traitement.

Si vous désirez avoir un enfant, informez-en votre médecin.

En cas de grossesse, suspicion de grossesse ou projet de grossesse, vous **NE DEVEZ PAS ARRETER** de prendre votre traitement par le mycophénolate ou votre contraception **avant d'en avoir parlé à votre médecin prescripteur. Si vous arrêtez votre traitement, cela peut nuire gravement à votre état de santé (par exemple, rejet d'un organe greffé).**

a) Quels sont les risques potentiels ?

Les données cliniques disponibles, bien que limitées, n'indiquent pas de risque accru de malformations pour l'enfant à naître ou de fausses couches pour les grossesses issues d'un père traité par un médicament à base de mycophénolate.

Cependant, le mycophénolate est génotoxique* et un risque ne peut pas être totalement exclu.

b) Quelles sont les informations importantes pour vous et votre partenaire?**Contraception**

Par précaution, il est conseillé que vous ou votre partenaire utilisiez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant au moins les 90 jours qui suivent la dernière prise de mycophénolate.

Projet de grossesse

Si vous désirez avoir un enfant, informez-en votre médecin prescripteur. Il discutera avec vous des risques et du traitement le plus approprié.

Grossesse ou suspicion de grossesse de votre partenaire

Si votre partenaire pense être enceinte au cours de votre traitement par le mycophénolate ou au cours des 90 jours suivant l'arrêt de votre traitement par le mycophénolate, informez votre médecin prescripteur. Il vous indiquera la conduite à tenir.

Vous **NE DEVEZ PAS ARRÊTER** de prendre votre traitement par le mycophénolate **avant d'en avoir parlé à votre médecin prescripteur**. Si vous arrêtez votre traitement, cela peut nuire gravement à votre état de santé.

Don de sperme

Vous ne devez pas faire de don de sperme pendant le traitement par mycophénolate et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté le traitement.

***génotoxique** : Une substance est dite génotoxique si elle peut provoquer des altérations de la structure ou du nombre de chromosomes des cellules, pouvant ainsi endommager les gènes.

3

Autres informations importantes pour tous les patients

Vous ne devez pas faire de don du sang pendant le traitement par le mycophénolate et pendant au moins 6 semaines après avoir arrêté le traitement.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres. A la fin du traitement, retournez tout médicament non utilisé à votre pharmacien.

En cas de question urgente, veuillez contactez votre médecin traitant et/ou prescripteur. Les associations de patients peuvent également vous accompagner.

4

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5

Ce qu'il faut retenir

- **Le mycophénolate augmente le risque de fausses couches et de malformations à la naissance si la mère a été traitée par mycophénolate pendant la grossesse.**
- Si vous désirez avoir un enfant, informez-en votre médecin prescripteur. Il discutera avec vous des risques et du traitement le plus approprié.
- Vous **NE DEVEZ PAS ARRETER** de prendre votre traitement par le mycophénolate **avant d'en avoir parlé à votre médecin prescripteur**. Si vous arrêtez votre traitement, cela peut nuire gravement à votre état de santé (par exemple, rejet de l'organe greffé).

Il est important que vous ayez compris les informations sur les risques décrits dans ce guide. Si ce n'est pas le cas, demandez à votre médecin prescripteur ou votre pharmacien de vous les expliquer à nouveau.

Annexe n°4 :

Formulaire d'information sur le traitement par mycophénolate pour les femmes en âge de procréer
--

Section 1 : Informations générales sur le traitement

1. **Pour quelle raison le mycophénolate vous a-t-il été prescrit ?**
 - Prévention du rejet de greffe.
 - Autre (précisez) : _____
2. **Savez-vous que ce traitement peut être à vie ?**
 - Oui / Non

Section 2 : Contraception et prévention des grossesses

3. **Utilisez-vous actuellement une méthode contraceptive ?**
 - Oui / Non
4. **Si oui, laquelle ?**
 - Pilule contraceptive
 - Dispositif intra-utérin (stérilet)
 - Implant contraceptif
 - Patch contraceptif
 - Autre (précisez) : _____
5. **Savez-vous qu'il est nécessaire d'utiliser au moins une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement et au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate ?**
 - Oui / Non
6. **Avez-vous reçu des conseils spécifiques concernant les méthodes contraceptives les plus adaptées à votre situation personnelle ?**
 - Oui / Non
7. **Vous a-t-on expliqué les conséquences d'une grossesse sous mycophénolate (risque élevé de malformations congénitales graves) ?**
 - Oui / Non
8. **Êtes-vous informée de l'obligation de faire un test de grossesse avant le début du traitement et régulièrement pendant la durée du traitement ?**
 - Oui / Non
9. **Comprenez-vous que si vous pensez être enceinte, vous devez immédiatement consulter votre médecin et ne pas arrêter le traitement par vous-même ?**
 - Oui / Non

Section 3 : Suivi médical et prévention

10. **Avez-vous été informée des examens réguliers à prévoir (tests sanguins, tests de grossesse) pour surveiller les effets du traitement et votre état de santé ?**
- Oui / Non
11. **Savez-vous que vous ne devez pas allaiter pendant ce traitement ?**
- Oui / Non
12. **Comprenez-vous qu'il est essentiel de ne jamais interrompre le traitement sans l'accord de votre médecin, même si vous vous sentez bien ?**
- Oui / Non

Section 4 : Effets indésirables et gestion des symptômes

13. **Connaissez-vous les principaux effets indésirables du mycophénolate ?**
Veillez cocher la ou les réponses que vous connaissez :
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée)
 - Infections fréquentes
 - Augmentation du risque de cancer
 - Autres (précisez) : _____
14. **Savez-vous que certains effets indésirables peuvent engager votre pronostic vital et nécessitent une consultation médicale d'urgence ?**
- Oui / Non
15. **Savez-vous quels symptômes doivent vous alerter et vous pousser à consulter immédiatement un professionnel de santé (fièvre, douleurs abdominales sévères, saignements inhabituels, etc.) ?**
- Oui / Non

Section 5 : Délivrance et renouvellement du traitement

16. **Savez-vous que le mycophénolate ne peut être délivré que sur présentation d'une prescription médicale valide et que des contrôles réguliers sont nécessaires pour son renouvellement ?**
- Oui / Non
17. **Comprenez-vous que la délivrance du traitement est strictement encadrée pour garantir un suivi médical optimal et réduire les risques ?**
- Oui / Non
18. **Comprenez-vous que l'accord de soin doit être présenté obligatoirement à chaque délivrance en officine ?**
- Oui / Non

Section 6 : Consentement et dossier pharmaceutique (DP)

19. **Acceptez-vous que les informations recueillies dans ce questionnaire soient partagées dans votre Dossier Pharmaceutique (DP) pour assurer un suivi entre votre médecin, votre pharmacien, et d'autres professionnels de santé ?**

- ☐ Oui / Non

20. **Avez-vous bien compris l'ensemble des informations concernant votre traitement par mycophénolate, et acceptez-vous de les suivre pour garantir votre sécurité et l'efficacité du traitement ?**

- ☐ Oui / Non

Section 7 : Signature de consentement

Nom de la patiente : _____

Signature de la patiente : _____

Date : _____

XIII. Bibliographie

1. Bellet F, Joannet B, Marsille F, Mounier G, Guy C, Beyens MN. Médicaments et grossesse : ce que doit savoir le pharmacien d'officine. Actual Pharm. oct 2013;52(529):18-25.
2. Finnell R. Teratology: General considerations and principles. J Allergy Clin Immunol. févr 1999;103(2):S337-42.
3. Les médicaments dangereux pendant la grossesse – Le CRAT [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/3147/>
4. Evain-Brion D, Berveiller P, Gil S. Le passage transplacentaire des médicaments. Therapies. janv 2014;69(1):3-11.
5. WHO_TRS_364_fre.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/37853/WHO_TRS_364_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Fulton B, Markham A. Mycophenolate Mofetil. Drugs. 1 févr 1996;51(2):278-98.
7. inviTRA [Internet]. [cité 21 sept 2024]. inviTRA - Revue médicale spécialisée en FIV et grossesse. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/>
8. Ferreira AMG. Exposition médicamenteuse et grossesse: rôle de la pharmacovigilance et exemple du mycophénolate.
9. Marieta CO. inviTRA. 2018 [cité 19 mai 2024]. Premier mois de grossesse: phases initiales et précautions à prendre. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/premier-mois-de-grossesse/>
10. ANSM [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Dossier thématique - Informations pour les professionnels de sa. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/informations-pour-les-professionnels-de-sante>
11. Advances in Applied Microbiology - Google Books [Internet]. 2023 [cité 21 janv 2024].
12. Florey HW, Jennings MA, Gilliver K, Sanders AG. MYCOPHENOLIC ACID AN ANTIBIOTIC FROM PENICILLIUM BREVICOMPACTUM DIERCKX. The Lancet. janv 1946;247(6385):46-9.
13. 178-revue-50-p82_.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: https://www.afidtn.com/medias/annuaire_bibliographie/178-revue-50-p82_.pdf
14. Park H. The Emergence of Mycophenolate Mofetilin Dermatology. J Clin Aesthetic Dermatol. janv 2011;4(1):18-27.

15. PubChem. Mycophenolate Mofetil [Internet]. [cité 31 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281078>
16. Mele TS, Halloran PF. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology*. mai 2000;47(2-3):215-45.
17. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of Action of Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute and Chronic Allograft Rejection: Transplantation. oct 2005;80(Supplement):S181-90.
18. Khonsary SA. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Surg Neurol Int*. 17 mars 2023;14:91.
19. Immunosuppresseurs antimétabolite/antifolate [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate>
20. Čolić M, Stojić-Vukanić Z, Pavlović B, Jandrić D, Stefanoska I. Mycophenolate mofetil inhibits differentiation, maturation and allostimulatory function of human monocyte-derived dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 3 sept 2003;134(1):63-9.
21. urinary nitrate excretion is a noninvasive
22. anx_140384_fr.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180312140384/anx_140384_fr.pdf
23. roxane.lemoine_3337.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: http://www.applis.univ-tours.fr/theses/2009/roxane.lemoine_3337.pdf
24. cellcept_sc_03-03-1999.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: https://assets.roche.com/f/173873/x/2ecf28f919/cellcept_sc_03-03-1999.pdf
25. Schuurman HJ, Pally C, Fringeli-Tanner M, Papageorgiou C. COMPARATIVE EFFICACY OF MYCOPHENOLATE SODIUM (MPS) AND MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF) WITH AND WITHOUT CYCLOSPORINE IN RAT TRANSPLANTATION MODELS: Transplantation. déc 2001;72(11):1776-83.
26. VIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2024]. MYFORTIC. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/myfortic-24631.html>
27. VIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2024]. MYFORTIC 360 mg cp gastrorésis. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/myfortic-360-mg-cp-gastroresis-127293.html>
28. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2 sept 2021;385(10):885-95.

29. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, Church AA, Mitchell CL, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. févr 2009;60(2):183-99.
30. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold A, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis–Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. juill 2017;69(7):1451-60.
31. Therrien R. Pharmacocinétique du mofétilmycophénolate en greffe hématopoïétique : étude d'un cas pédiatrique.
32. Premaud A. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique du mycophénolate mofétil dans le traitement anti-rejet de greffe.
33. Bullingham R, Shah J, Goldblum R, Schiff M. Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(6):513-6.
34. 00062407.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2024]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062407.PDF
35. Premaud A. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique du mycophénolate mofétil dans le traitement anti-rejet de greffe.
36. Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol*. juill 2014;88(7):1351-89.
37. Utilisation du mycophénolate parmi les femmes en âge de procréer et lors de la survenue d'une grossesse en France entre 2010 et 2017.
38. Perez-Aytes A, Marin-Reina P, Boso V, Ledo A, Carey JC, Vento M. Mycophenolate mofetil embryopathy: A newly recognized teratogenic syndrome. *Eur J Med Genet*. janv 2017;60(1):16-21.
39. Hoeltzenbein M, Elefant 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.
40. 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.
41. TRAITEMENT PAR Mycophénolate mofétil (CellCept®) et acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique (Myfortic®). 2019;

42. Guimarães ALS, Barbosa CC, Oliveira CMD, Maia LTDS, Bonfim CVD. Relationship of databases of live births and infant deaths for analysis of congenital malformations. Rev Bras Saúde Materno Infant. déc 2019;19(4):917-24.
43. Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrada of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: A review☆. Reprod Toxicol. juill 2009;28(1):105-8.
44. cellcept-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/cellcept-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
45. contraception_focus_methodes_2013-05-22_18-09-55_328.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception_focus_methodes_2013-05-22_18-09-55_328.pdf
46. Meddispar - 3400935952585 - CELLCEPT [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/CELLCEPT-250-B-100/\(type\)/name/\(value\)/cellcept/\(cip\)/3400935952585#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/CELLCEPT-250-B-100/(type)/name/(value)/cellcept/(cip)/3400935952585#nav-buttons)
47. brochure-2022-demographie-pharmaceutique-centre-val-de-loire.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-autres-publications/reprise-ancien-site/elements-demographique-ancien-site/panorama-1er-janvier-2022/brochure-2022-demographie-pharmaceutique-centre-val-de-loire.pdf>
48. demographie-pharmaceutique-synthese2.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/documents-pages/demographie-pharmaceutique-synthese2>
49. 20210126-cr-csp-pvex-isotretinoine.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/24/20210126-cr-csp-pvex-isotretinoine.pdf>
50. Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974 - Insee Première - 1642 [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280>
51. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Age moyen à la maternité - Naissance, fécondité - France - Les chiffres. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/age-moyen-maternite/>
52. Etude_prescriptions_disotrÃ©tinoine_France_mai2015.pdf.

53. VIDAL [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Isotrétinoïne : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/isotretinoine-1919.html>
54. ANSM [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Actualité - Actualisation des mesures de réduction du risque lié à l'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/actualisation-des-mesures-de-reduction-du-risque-lie-a-lexposition-au-mycophenolate-au-cours-de-la-grossesse>

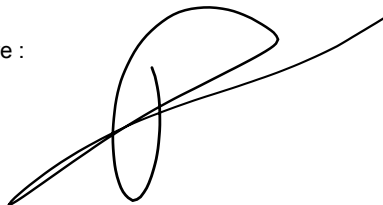
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **AUDIBERT ROBINSON**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :





université
de TOURS

Faculté de pharmacie
Philippe-Maupas

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21605033

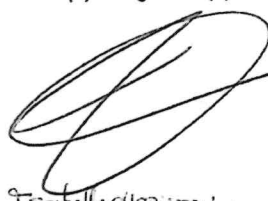
N° Thèse : 107

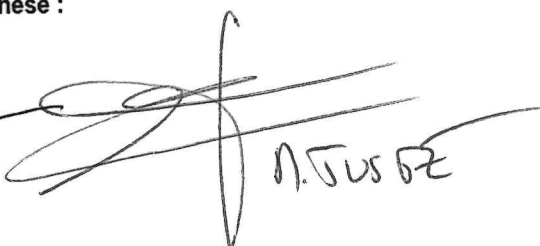
Nom et Prénom : AUDIBERT Robinson

Sujet : Délivrance de mycophénolate en officine : analyse des connaissances des
pharmaciens et des outils de gestion des risques tératogènes

Tours, le : 17 Décembre 2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)


Isabelle CHOPIN


Pr Denys BRAND

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



AUDIBERT Robinson

N° 107

TITRE DE LA THÈSE

Délivrance de mycophénolate en officine : analyse des connaissances des pharmaciens et des outils de gestion des risques tératogènes

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le mycophénolate, commercialisé sous le nom de Cellcept® et Myfortic®, est un immunosuppresseur largement utilisé dans la prévention du rejet de greffe mais aussi dans certaines maladies auto-immunes.

Introduit sur le marché dans les années 1990, des cas de malformations congénitales ont été rapidement rapportés. Le médicament est ainsi classé parmi les tératogènes majeurs, nécessitant une vigilance accrue. En réponse, les règles de prescription et de délivrance ont progressivement été renforcées afin de réduire le risque de grossesse sous ce traitement. Une étude nationale, menée entre 2010 et 2017, a mis en évidence une moyenne de 50 grossesses annuelles exposées à ce traitement, ce qui souligne la nécessité de mesures de prévention plus strictes. En 2018, l'ANSM a modifié et renforcé les règles de prescription et de délivrance qui sont toujours en vigueur aujourd'hui.

A travers ce travail, une étude questionnaire a été réalisée auprès des pharmaciens d'officine pour évaluer leur niveau de connaissances, leurs pratiques, ainsi que leur perception de la délivrance du mycophénolate chez les femmes en âge de procréer. Cette enquête a pour but d'identifier les éventuelles lacunes dans les pratiques courantes et les difficultés rencontrées par les professionnels de santé dans la mise en œuvre des recommandations de l'ANSM. Les résultats de cette étude permettront de dresser un état des lieux des pratiques en officine et de proposer des axes d'amélioration concrets.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Mycophénolate, grossesse, tératogène.

JURY

PRÉSIDENT : Mme MAUPOIL-DAVID Véronique, Professeur d'université, Faculté de pharmacie, Tours
MEMBRES :

Mme CHOPINEAU Isabelle, Pharmacien titulaire, Présidente du CROP Centre-Val de Loire, Vailly-sur-Sauldre

Mr JUSTE Matthieu, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de pharmacie, Tours

Mme TRICONE Harriet, Pharmacien hospitalier, Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE Faculté de pharmacie, Tours le mardi 17 Décembre 2024