

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

Février 2020

Travail réalisé par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE

Emmanuelle Dufour, Stéphanie Duret, Thien Le-Tri, Rosemary Dray-Spira

Abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique Classification
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies – 10 ^e version
CIP	Code Identifiant de Présentation
CMUc	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CRAT	Centre de Référence des Agents tératogènes
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
DAS	Diagnostic Associé Significatif
DCIR	Datamart de Consommation Inter-régimes
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
FCS	Fausse Couche Spontanée
FDA	Food and Drug Administration
GEU	Grossesse Extra-Utérine
HAS	Haute Autorité de Santé
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
MAI	Maladies Auto-Immunes
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
MPA	Mycophénolate
NTPR	National Transplant Pregnancy Registry
OQN	Objectif Quantifié National
PASS	Post-Authorization Safety Study
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SA	Semaines d'aménorrhée
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
SNDS	Système National des Données de Santé

TABLE des MATIERES

TABLE des TABLEAUX.....	4
TABLE des FIGURES.....	4
Résumé.....	5
1-Contexte.....	6
2-Objectifs de l'étude	8
3-Méthodes.....	9
a. Type d'étude.....	9
b. Sources de données.....	9
c. Population d'étude.....	10
d. Utilisation du mycophénolate.....	10
e. Caractéristiques d'intérêt	11
f. Analyses statistiques	13
4-Résultats.....	14
a. Utilisation du mycophénolate dans l'ensemble de la population et chez les femmes en âge de procréer	15
b. Utilisation du mycophénolate lors de la survenue d'une grossesse.....	24
c. Issues des grossesses exposées au mycophénolate.....	31
5-Discussion.....	33
a. Synthèse et mise en perspective des principaux résultats	33
b. Forces et limites de l'étude	35
6-Conclusion.....	37
BIBLIOGRAPHIE.....	38
ANNEXE 1	41
ANNEXE 2	43

TABLE des TABLEAUX

Tableau 1 : Contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate entre 2010 et 2017- Population totale et Femmes en âge de procréer	17
Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques des utilisateurs de mycophénolate entre 2010 et 2017, selon le contexte pathologique d'utilisation - Population totale et Femmes en âge de procréer	20
Tableau 3 : Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate entre 2010 et 2017, selon le contexte pathologique d'utilisation - Population totale et Femmes en âge de procréer.....	21
Tableau 4 : Mode d'exercice des primo-prescripteurs de mycophénolate entre 2010 et 2017, selon le contexte pathologique d'utilisation – Patients initiateurs, population totale et Femmes en âge de procréer.....	22
Tableau 5 : Nombre moyen annuel de consultations et spécialités des prescripteurs consultés entre la 1 ^{ère} et la dernière dispensation de mycophénolate entre 2010 et 2017 selon le contexte pathologique d'utilisation - Population totale et Femmes en âge de procréer	23
Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographiques des femmes au moment des grossesses exposées au mycophénolate entre 2010 et 2017, au total et selon le contexte pathologique d'utilisation.....	28
Tableau 7 : Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate parmi les grossesses exposées entre 2010 et 2017, - au total et selon le contexte pathologique d'utilisation	29
Tableau 8 : Consultations médicales pendant la grossesse exposée au mycophénolate et/ou au cours du trimestre précédent entre 2010 et 2017 - au total et selon le contexte pathologique d'utilisation	30
Tableau 9 : Issues des grossesses selon la période d'exposition au mycophénolate entre 2010 et 2017, au total et selon le contexte pathologique d'utilisation	31
Tableau 10 : Caractéristiques des nouveau-nés vivants exposés <i>in utero</i> au mycophénolate entre 2011 et 2017, au total et selon le contexte pathologique d'utilisation	32
Tableau 11 : Malformations congénitales renseignées lors du séjour de naissance des enfants exposés <i>in utero</i> au mycophénolate entre 2011 et 2017.	32

TABLE des FIGURES

Figure 1 – Diagramme d'inclusion de la population d'étude	14
Figure 2 : Evolution annuelle du nombre d'utilisateurs de mycophénolate entre 2010 et 2017 - Population totale et femmes en âge de procréer	15
Figure 3 : Evolution annuelle du nombre total d'utilisateurs de mycophénolate incidents et prévalents entre 2010 et 2017	16
Figure 4 : Evolution annuelle du nombre d'utilisatrices de mycophénolate en âge de procréer incidentes et prévalentes entre 2010 et 2017	16
Figure 5 : Evolution annuelle selon le contexte d'utilisation du nombre d'utilisateurs de mycophénolate entre 2010 et 2017 - Population totale et femmes en âge de procréer.....	18
Figure 6 : Evolution annuelle selon le contexte d'utilisation du nombre total d'utilisateurs de mycophénolate incidents et prévalents entre 2010 et 2017	19
Figure 7 : Evolution annuelle selon le contexte d'utilisation du nombre d'utilisatrices de mycophénolate en âge de procréer incidentes et prévalentes entre 2010 et 2017	19
Figure 8 : Diagramme d'inclusion des grossesses	24
Figure 9 : Evolution de l'utilisation des immunosuppresseurs avant, pendant et après la grossesse parmi les grossesses exposées au MPA dans les 12 mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse entre 2010 et 2017 – Femmes transplantées, N=410 grossesses	26
Figure 10 : Evolution de l'utilisation des immunosuppresseurs avant, pendant et après la grossesse parmi les grossesses exposées au MPA dans les 12 mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse entre 2010 et 2017 – Femmes non transplantées, N=442 grossesses.....	26
Figure 11 : Nombre de grossesses exposées au mycophénolate entre 2010 et 2017 selon l'année de fin de grossesse et selon le contexte pathologique d'utilisation.	27

Résumé

CONTEXTE

Le mycophénolate (MPA), agent immunosuppresseur, est utilisé en première intention dans la prévention du rejet de greffe d'organes tels que le rein, le foie ou le cœur, indication pour laquelle il dispose d'une AMM. Le MPA peut également être prescrit en dehors de l'AMM pour le traitement de certaines maladies-auto-immunes dans le cadre de protocoles nationaux de diagnostic et de soins. Suite à une réévaluation européenne, l'ANSM a révisé en 2016, les conditions de prescription et de délivrance du MPA chez les femmes en âge de procréer en raison de sa contre-indication pendant la grossesse (tératogène pouvant entraîner des avortements spontanés et des malformations congénitales).

OBJECTIF

L'objectif de cette étude était de quantifier et caractériser l'utilisation du MPA entre 2010 et 2017 en France selon le contexte pathologique d'utilisation (greffe d'organe ou autre) dans l'ensemble de la population, chez les femmes en âge de procréer et lors de la survenue d'une grossesse.

METHODES

L'étude a été réalisée à partir des données nationales de remboursements des soins par l'Assurance Maladie chaînées aux données d'hospitalisation (données du Système National des Données de Santé, SNDS). Tous les individus ayant eu au moins une dispensation de MPA en ville entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2017 ont été considérés comme utilisateurs de MPA et ont été inclus dans l'étude. L'utilisation du MPA et ses caractéristiques ont été décrites, séparément selon le contexte pathologique d'utilisation, dans l'ensemble de la population et parmi les femmes en âge de procréer. De plus, les analyses ont consisté à décrire l'évolution de l'utilisation du MPA lors de la survenue d'une grossesse, estimer le nombre de grossesses exposées au MPA au cours de la période d'étude et décrire les issues de ces grossesses.

RESULTATS

Au total, 94 121 patients ont utilisé du MPA entre 2010 et 2017 ; parmi eux, 17 726 (19%) étaient des femmes en âge de procréer. L'utilisation du MPA était en constante augmentation dans l'ensemble de la population française (+49% entre 2010 et 2017) et parmi les femmes en âge de procréer (+44%), atteignant en 2017 presque 59 000 utilisateurs dont plus de 10 000 femmes en âge de procréer. Deux tiers des utilisateurs (67%) avaient un antécédent de greffe, parmi lesquels 66% avaient eu une greffe de rein et 17% une greffe hépatique. Parmi les patients sans antécédent de greffe identifié, le syndrome néphrotique, le lupus érythémateux et la sclérose en plaques étaient les principaux diagnostics retrouvés (respectivement 19%, 19% et 17%). L'augmentation de l'utilisation du MPA entre 2010 et 2017 concernait les deux contextes d'utilisation (greffe : +47% ; hors greffe : +53%). Quel que soit le contexte d'utilisation, le traitement par MPA était principalement initié par un médecin salarié d'un établissement public ou privé.

Entre 2010 et 2017, 852 grossesses étaient survenues parmi des femmes ayant utilisé du MPA dans l'année précédant ou pendant la grossesse. Parmi ces 852 grossesses, 410 (48%) concernaient des femmes transplantées et 442 (52%) des femmes sans antécédent de greffe d'organe. Les résultats mettent en évidence une baisse importante de l'utilisation du MPA en amont de la grossesse, quel que soit le contexte d'utilisation. Parmi les femmes transplantées, un relai est mis en place principalement par l'azathioprine (dans plus de 70% des cas). Parmi les femmes sans antécédent de greffe d'organe, le mycophénolate est le plus souvent remplacé par l'azathioprine (dans environ un tiers des cas) ou interrompu (dans environ un tiers des cas).

Un total de 383 grossesses a été identifié comme exposé au MPA sur la période d'étude. Le nombre annuel de grossesses exposées est resté stable autour de 50 par an entre 2011 et 2017. Parmi ces grossesses exposées, 175 (46%) étaient survenues chez des femmes transplantées et 208 (54%) hors contexte de greffe d'organe. La part des grossesses exposées dans un contexte de greffe et hors contexte de greffe est restée stable sur la période. La période d'exposition pendant la grossesse incluait le 1^{er} trimestre dans la majorité des cas (55%). Parmi ces 383 grossesses exposées, 169 (44%) ont eu une issue défavorable – il s'agissait le plus souvent (pour 155 de ces 169 grossesses) d'une interruption de grossesse. Parmi les 214 grossesses ayant donné lieu à une naissance vivante, 164 nouveau-nés exposés *in utero* au MPA ont pu être identifiés. Un diagnostic de malformation congénitale à la naissance a été retrouvé pour 19 d'entre eux (12%).

CONCLUSION

L'utilisation du MPA est en constante augmentation depuis 2010 dans l'ensemble de la population française et parmi les femmes en âge de procréer, dans un contexte de greffe d'organe et en dehors. Lors de la survenue d'une grossesse, un relai par l'azathioprine est souvent mis en place en période pré-conceptionnelle. Toutefois, environ 400 grossesses ont été exposées au MPA en France entre 2010 et 2017, avec des conséquences graves sur le devenir des grossesses et le risque de malformations congénitales chez les enfants. L'utilisation systématique d'une contraception efficace et la planification des grossesses restent primordiales chez les femmes en âge de procréer utilisant du MPA.

1-Contexte

L'acide mycophénolique, agent immunosuppresseur sélectif, est un tératogène connu. Sa prodrogue mycophénolate mofétil, commercialisée depuis 1996 sous les noms de Cellcept® (1) et ses génériques, dispose de l'AMM dans la prévention de rejets aigus de greffe d'organes tels que le rein, le foie ou le cœur (dosages à 250 et 500mg pour la forme orale et à 1g/5mL pour la forme injectable). Une autre prodrogue de l'acide mycophénolique, le mycophénolate sodique, commercialisée sous le nom de Myfortic®, dispose d'une AMM uniquement en prévention de rejet aigu d'allogreffes de rein (dosages pour la forme orale à 180 et 360 mg) (2). L'acide mycophénolique inhibe la voie de synthèse des purines nécessaire à l'activation et à la prolifération des lymphocytes B et T. Il inhibe également la prolifération et l'adhésion cellulaire impliquées dans le phénomène inflammatoire.

Dans le cadre de leur AMM, les produits de l'acide mycophénolique (ou mycophénolate - MPA) sont indiqués à vie, en 1^{ère} intention et systématiquement en association avec la ciclosporine et les corticoïdes à visée systémique, autres immunosuppresseurs considérés comme non tératogènes (3). Avec une posologie allant jusqu'à 3 g/j, ce sont les plus utilisés des immunosuppresseurs car la survie du greffon à long terme est bonne et sa toxicité cellulaire est faible comparativement aux autres immunosuppresseurs indiqués dans la transplantation d'organe comme l'azathioprine (4). Par extension, le MPA peut être également utilisé en 1^{ère} intention pour éviter le rejet de greffe d'autres organes que le rein, le foie, ou le cœur (5,6). En France, chaque année environ 6 000 greffes sont effectuées dont 82% concernent le foie et le rein (7). Les patients transplantés sont exonérés au titre de l'Affection Longue Durée (ALD) N°28 « suite de transplantation d'organe » regroupant les transplantations d'organes (8).

Bien qu'il n'ait pas d'AMM dans cette indication, le MPA peut être utilisé selon avis clinique pour éviter une réaction du greffon contre l'hôte après greffe de cellules souches hématopoïétiques CSH (9). Il peut être également prescrit dans le traitement de maladies auto-immunes (MAI) systémiques du fait de ses propriétés immunosuppressives et de sa bonne tolérance. Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) permet une utilisation et une prise en charge dérogatoire par l'Assurance Maladie dans le traitement de nombreuses MAI¹ exonérées au titre d'une ALD (10). Sous l'encadrement de la Haute Autorité de Santé (HAS), les PNDS élaborés par des centres de référence et de compétence « maladies rares » ont pour objectif d'émettre des recommandations sur une maladie donnée notamment sur la prise en charge thérapeutique (11). Dans ce cadre, le MPA y est en général recommandé avec des posologies entre 1 et 3 g/j le plus souvent en association avec des corticoïdes à faible dose à visée systémique sur des durées variant de quelques mois à quelques années, le plus souvent après échec thérapeutique (10). Les alternatives thérapeutiques au MPA incluent l'azathioprine, le méthotrexate et le cyclophosphamide, ces deux derniers étant reconnus comme tératogènes (3) ou encore des anticorps monoclonaux ou des antipaludéens de synthèse (chloroquine et dérivés, sulfasalazine) (10). En dehors du cadre réglementaire du PNDS², le MPA serait également utilisé en traitement de fond dans les formes progressives sans poussée de la sclérose en plaque. La moitié des patients serait concernée par ces formes pour lesquelles le MPA et le cyclophosphamide sont des traitements utilisés en pratique en l'absence d'alternatives thérapeutiques (12). On retrouve également dans la littérature une utilisation possible du MPA dans d'autres maladies auto-immunes non systémiques, comme la polyarthrite rhumatoïde (13) ou les hépatites auto-immunes (14). En France, les MAI prises isolément touchent moins d'une personne sur 6 000 mais dans leur ensemble elles sont fréquentes (1 personne sur 20) (15) et leur prévalence en constante augmentation. Elles touchent préférentiellement les femmes jeunes en âge de procréer (ratio femmes / hommes de 6 à 9).

¹ Il s'agit des pathologies suivantes : sclérodémie systémique, pneumopathie interstitielles diffuses de l'enfant, purpura thrombopénique immunologique, anémie hémolytique auto-immune de l'enfant et de l'adulte, lupus systémique, périartérite noueuse, vascularite nécrosante systémique, myasthénie auto-immune, dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte, maladies bulleuses auto-immunes, épidermolyses bulleuses héréditaires, syndrome néphrotique idiopathique.

² La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une restriction temporaire d'utilisation et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation (Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale).

Le potentiel tératogène du MPA a été mis en évidence à partir d'études réalisées sur l'animal dans les années 90. A partir des années 2000, de nombreux cas de malformations congénitales et d'avortements spontanés ont été rapportés dans la littérature chez l'homme. Les malformations se caractérisent par un tableau de polydactylie ou syndactylie, de malformations faciales de type microtie, atrésie du canal auditif, fentes palatine et labiale, micrognathie, hypertélorisme ou colobome. Les malformations les plus graves relèvent d'atteintes rénales, de cardiopathies telles que des communications intraauriculaires ou interventriculaires, de malformations trachéo-oesophagiennes comme une atrésie de l'œsophage ou des atteintes du système nerveux telles qu'un spina bifida ou une agénésie du corps calleux. Ces dernières surviennent pour une exposition au MPA pendant l'organogénèse c'est-à-dire au cours des deux 1^{iers} mois de grossesse (16, 17). Les données actuelles ne permettent de savoir si l'effet dépend de la dose administrée et de la durée du traitement (18,19).

A partir de 2007, des mesures de minimisation des risques liés à l'exposition pendant la grossesse ont été prises par l'agence américaine FDA³. En 2015, dans le cadre d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque du MPA, l'agence européenne des médicaments EMA a renforcé les mesures relatives au risque tératogène par l'ajout de nouvelles contre-indications pendant la grossesse ainsi qu'en l'absence de contraception efficace chez la femme en âge de procréer transplantée, excepté en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Après mise à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP), les conditions de prescription et de dispensation du MPA chez les femmes en âge de procréer ont été modifiées par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en 2016 puis en 2018. Ces modifications ont consisté en l'instauration d'un guide destiné aux patientes transplantées et aux professionnels de santé (20) ainsi que d'un formulaire d'accord de soins signé par le prescripteur et la patiente transplantée (21). Dans le formulaire, la patiente s'engage à utiliser une contraception pendant la durée du traitement et à vérifier l'absence de grossesse en cours par la réalisation d'un test de grossesse avant l'initiation du traitement. Le formulaire conditionne la dispensation du médicament en ville et doit être présenté au pharmacien accompagné de la prescription. De plus, afin d'éviter toute grossesse en cours de traitement, l'ANSM recommande que la contraception soit initiée avant de commencer le traitement et poursuivie jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du MPA (20,21).

Les données disponibles sur l'exposition au MPA sont issues de cas rapportés (22,23) et de registres de suivi des transplantés notamment chez les femmes enceintes. Les registres concernés sont nord-américains « National Transplantation Pregnancy Registry – NTPR » (24), néozélandais et australiens « Australia and NewZealand Dialysis and Transplant Registry – ANZDATA » (25) et anglais « United Kingdom Obstetric Surveillance System – UKOSS » (26). Un de leurs objectifs était de recenser les grossesses de femmes recevant un traitement immunosuppresseur y compris le MPA et de réaliser des études ad hoc. A ce jour, il n'existe aucune donnée en vie réelle sur l'exposition au MPA en dehors du contexte de greffe. De plus, en France, il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du MPA parmi les femmes en âge de procréer ou les femmes enceintes.

Dans ce contexte, un état des lieux récent de l'utilisation du MPA en France en vie réelle est apparu nécessaire afin de quantifier et caractériser son utilisation, notamment parmi les femmes en âge de procréer et lors de la survenue d'une grossesse, selon le contexte pathologique (greffe d'organes et hors greffe d'organes). Cette étude fait suite à un premier travail de notre équipe qui avait porté sur l'exposition du mycophénolate spécifiquement pendant la grossesse sur la période 2010-2015 (27).

³ Le MPA a été reclassé de la Catégorie C (i.e. les études animales ont montré des risques pour le fœtus mais ces risques chez l'homme ne sont pas connus; le médicament ne devrait être administré que si les bienfaits attendus justifient les risques pris pour le fœtus) vers catégorie D (i.e. il existe des preuves d'un risque foetal chez l'homme ; le produit ne doit être utilisé qu'en dernier recours).

2-Objectifs de l'étude

Quantifier et caractériser l'utilisation du MPA entre 2010 et 2017 en France, au total et selon le contexte pathologique d'utilisation du MPA (greffe d'organes/hors greffe d'organes):

- Dans l'ensemble de la population et chez les femmes en âge de procréer
 - Estimer le nombre total de patient(e)s utilisant du MPA, au total puis par année, selon le type d'utilisation (incidente ou prévalente)
 - Décrire leurs caractéristiques sociodémographiques
 - Décrire les caractéristiques de l'utilisation du MPA
 - Décrire les recours au soin au cours du traitement par MPA

- Lors de la survenue d'une grossesse
 - Décrire l'évolution de la prise en charge thérapeutique à visée immunosuppressive dans la période entourant la grossesse (en termes de maintien du MPA, relai vers un autre immunosuppresseur ou arrêt)

 - Caractériser les grossesses exposées au MPA
 - Estimer leur nombre au total puis par année de fin présumée de grossesse
 - Décrire les caractéristiques sociodémographiques des femmes au moment de ces grossesses
 - Décrire les caractéristiques de l'exposition au MPA pendant la grossesse et dans le trimestre précédent
 - Décrire les recours au soin pendant la grossesse et dans le trimestre précédent
 - Décrire les issues de ces grossesses ainsi que les caractéristiques des nouveau-nés

3-Méthodes

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

b. Sources de données

Les sources de données utilisées sont celles du SNDS, elles regroupent:

- Le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) contenant les informations issues des remboursements de soins réalisés en ambulatoire et dans les établissements de santé privés. Mis en place par un arrêté ministériel en 2002, il contient plusieurs entrepôts de données. Dans cette étude, c'est l'entrepôt de données de consommation inter-régime (DCIR) regroupant les données individuelles des bénéficiaires de l'assurance maladie qui sera exploité.
- Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) hospitalier contenant depuis 2005, les informations issues des séjours hospitaliers ; des informations médicales (diagnostics, actes médicaux réalisés, etc.), des informations administratives (durée du séjour, mode d'entrée et de sortie, identification de l'établissement, etc...) et sur le patient (sexe, âge, code géographique de résidence, etc..).

Les données du PMSI et du DCIR sont chaînées à partir d'un identifiant unique (excepté pour les jumeaux de même sexe), permettant de reconstituer notamment le parcours de soin des patients. Ce chaînage anonyme repose sur la génération d'un numéro non signifiant à partir du numéro d'assuré social, de la date de naissance et du sexe de chaque patient. Cette génération se fait à l'aide d'un logiciel informatique réalisant le hachage des informations selon la technique du Standard Hash Algorithme. Ainsi, chaque patient possède un identifiant irréversiblement anonyme en tant que bénéficiaire des soins.

Les données du PMSI et de DCIR permettent d'identifier les grossesses et leurs issues. Pour définir les issues, un algorithme reposant notamment sur les travaux menés par l'ANSM et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) concernant l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse à partir des données du SNDS (29,30) a été appliqué. En résumé, il consistait à combiner des codes identifiant une grossesse hospitalisée en court séjour MCO (diagnostics selon la Classification internationale des Maladies CIM10 et/ou des codes actes CCAM) et des codes prestations pour grossesse dans DCIR, afin de classer *in fine* les issues en accouchements et issues non viables (interruptions de grossesse/ fausses couches, grossesses extra-utérine...) ([détail des codes utilisés en ANNEXE 2](#)). La date présumée de début de grossesse a été estimée en retranchant l'âge gestationnel ou à défaut le délai depuis les dernières règles à la date d'exécution de la prestation dans DCIR ou la date de fin d'hospitalisation pour grossesse dans le PMSI (considérée comme la date de fin de grossesse). Si l'âge gestationnel ou la date des dernières règles n'étaient pas renseignés dans le SNDS, un âge gestationnel calculé théorique a été appliqué afin d'estimer la date présumée de début de grossesse ; cet âge théorique propre à chaque issue de grossesse provenait des statistiques françaises de l'Institut National d'Etudes Démographiques (INED) en 2014 sur les grossesses et le recours à l'avortement ([tableau en ANNEXE 2](#)).

Enfin, le chaînage de l'information entre les membres d'une même famille (parents-enfants) n'est pas disponible directement dans le SNDS. Néanmoins, dans le PMSI, un numéro de chaînage anonyme a été ajouté à partir de 2011 (dans le secteur public en 2011 puis étendu au secteur privé à partir de 2012) permettant de relier les séjours hospitaliers de la mère et de son enfant. Cet ajout fait suite à une circulaire de la DGS publiée en 2011 pour permettre de produire un indicateur fiable de mortalité en France à partir de 2013 (28). Le taux de chaînage global entre les séjours hospitaliers de la mère et de son enfant s'est amélioré avec les années, passant de 88% en 2012 à 95% à partir de 2014.

c. Population d'étude

i. Critères d'inclusion

Tous les individus ayant eu au moins une dispensation de MPA (Cellcept® et génériques, Myfortic®) en ville entre le 01/01/2010 et le 31/12/2017 ont été considérés comme utilisateurs de MPA et inclus dans l'étude.

Les femmes en âge de procréer correspondaient aux femmes âgées de 13 à 49 ans au moment de la 1^{ière} dispensation de MPA.

Pour l'étude de l'utilisation du MPA lors de la survenue d'une grossesse, deux sous-populations distinctes ont été constituées :

- Afin de décrire l'évolution de la prise en charge thérapeutique à visée immunosuppressive entourant la période de grossesse comprenant l'utilisation du MPA, la population incluse était la suivante :
 - début de grossesse présumé à partir du 01/01/2011 et fin de grossesse jusqu'au 30/06/2017 (afin de disposer d'un recul de l'exposition au MPA de 12 mois avant le début de la grossesse à 6 mois après la fin de la grossesse)
 - au moins une dispensation de MPA dans les 12 mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse.
- Afin de décrire l'utilisation du MPA pendant la grossesse, la population incluse était la suivante :
 - début de grossesse présumé à partir du 01/04/2010 et fin de grossesse jusqu'au 31/12/2017 (afin de disposer d'un recul de l'exposition au MPA de 3 mois avant le début de la grossesse et du maximum de grossesses sur la période)
 - au moins une dispensation de MPA dans les 3 mois précédant le début de la grossesse et/ou pendant la grossesse.

ii. Critères de non inclusion

- Patients issus d'une grossesse multiple et de même sexe en raison de l'impossibilité de les différencier dans les données d'hospitalisation du PMSI
- Bénéficiaires avec numéro d'identification dans DCIR ne garantissant pas qu'il s'agisse d'une seule et même personne physique (numéro par exemple généré pour des résidents hors de France ou des patient(e) souhaitant garder l'anonymat)
- Bénéficiaires avec des données incohérentes (naissance, sexe) ou non retrouvés dans le système de soin hospitalier du PMSI.

d. Utilisation du mycophénolate

L'utilisation du mycophénolate mofétil ou sodique a été définie par la présence d'au moins une dispensation de MPA ([détail des codes utilisés en ANNEXE 2](#)) sur une période définie selon la population concernée. Elle a été identifiée à partir des dispensations réalisées en ville.

i. Population totale et femmes en âge de procréer

L'utilisation du MPA a été considérée incidente si aucune dispensation n'a été identifiée dans l'année précédant la 1^{ière} dispensation de MPA dans la période d'étude. Sinon, elle a été considérée prévalente.

ii. Grossesses

- Afin de décrire l'évolution de la prise en charge thérapeutique à visée immunosuppressive entourant la période de grossesse parmi les femmes utilisant du MPA dans l'année précédant la grossesse, 9 périodes trimestrielles d'exposition ont été considérées en commençant du 4^{ième} trimestre avant la grossesse jusqu'au 2^{ième} trimestre après la grossesse. Sur chaque période, ont été mesurées l'exposition au MPA, l'exposition à d'autres traitements à visée immunosuppressive et l'absence de traitement à visée immunosuppressive. Les autres traitements concernent des médicaments de la classe ATC L04 « immunosuppresseurs » autres que la MPA, les glucocorticoïdes à visée systémique de la classe ATC H02AB et d'autres médicaments, tel que l'hydroxychloroquine, utilisés dans le traitement de certaines MAI ([détail des codes utilisés en ANNEXE 2](#)). L'exposition à un immunosuppresseur donné correspondait à sa 1^{ière} date de dispensation retrouvée pour chacune des périodes considérées.
- Afin de décrire les grossesses exposées au MPA, 4 périodes à risque ont été considérées :
 - o 1^{er} trimestre de grossesse : une grossesse a été considérée exposée pendant le 1^{er} trimestre si au moins une spécialité de MPA a été délivrée pendant le 1^{er} trimestre (i.e. de la date présumée de début de grossesse jusqu'à la 13^{ième} semaine d'aménorrhée (SA), ou bien au cours des 30 jours précédant le début présumé de grossesse ;
 - o 2^{ième} trimestre de grossesse (i.e. entre 14 et 26 SA);
 - o 3^{ième} trimestre de grossesse (i.e. au-delà de 27 semaines SA);
 - o 3 mois avant le 1^{er} trimestre allant de 2 mois à 30 jours avant le début présumé de grossesse.

La définition de l'exposition au MPA au cours du 1^{er} trimestre de grossesse a reposé sur les travaux concernant l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse à partir des données du SNDS dans lesquels une dispensation était supposée couvrir une période de 30 jours de traitement ([29,30](#)).

e. Caractéristiques d'intérêt

i. Caractéristiques sociodémographiques des utilisateurs de MPA

- Âge : à la date de la 1^{ière} dispensation de MPA sur la période d'étude ou à la date de début présumé de grossesse pour les femmes enceintes
- Sexe
- Régime d'affiliation à l'Assurance Maladie à la 1^{ière} dispensation de MPA
- CMUc à la 1^{ière} dispensation de MPA
-

ii. Contexte pathologique d'utilisation du MPA

L'ensemble des informations disponibles dans le SNDS a été utilisé pour identifier le contexte pathologique de chaque utilisateur de MPA - greffe d'organes et hors greffe ([détail des codes utilisés en ANNEXE 2](#)) selon les critères suivants :

- Contexte de greffe d'organes :
 - o diagnostic d'hospitalisation pour greffe d'organes ou pour le suivi codé selon la CIM10 (DP/DR/DAS),
 - o Et/ou diagnostic codé selon la CIM10 associé à une ALD de suivi de transplantation d'organe (ALD N°28)
 - o Et/ou acte médical de transplantation d'organes (CCAM).
- Hors contexte de greffe d'organes : absence de greffe d'organe retrouvée ET

- o diagnostic d'hospitalisation pour maladie auto-immune ou de greffe CSH codé selon la CIM10 (DP/DR/DAS) ;
- o Et/ou diagnostic de maladie-auto-immune codé selon la CIM10 associé à une ALD de maladies auto-immunes (ALD N°21, 22, 24, 25, 27) ou un diagnostic de greffe de CSH associé à une ALD de suivi de transplantation d'organe.

iii. Caractéristiques de l'utilisation du MPA

- Délai entre la 1^{ière} et la dernière dispensation de MPA + 30 jours (pour prendre en compte le fait que chaque délivrance couvre une exposition théorique de 30 jours⁴). Ce délai a été considéré comme la durée d'exposition au MPA. L'utilisation du MPA a été considérée comme continue compte tenu du type de traitement (à vie en post-greffe et récurrent hors contexte de greffe) et des résultats d'un travail précédent ayant mis en évidence une couverture de plus de 80% du temps de suivi par les délivrances de MPA (27).
- Délai entre 2 dispensations successives dès lors qu'au moins 2 dispensations avaient été remboursées sur la période de l'étude;
- Nombre de dispensations ;
- Dose moyenne journalière estimée en rapportant la dose totale à la durée d'exposition au MPA dès lors qu'au moins deux dispensations avaient été remboursées. Pour les grossesses, la dose moyenne journalière a été calculée en rapportant la dose totale de MPA (dans le trimestre précédent et pendant la grossesse) à la durée de la grossesse et du trimestre précédent celle –ci
- Spécialités dispensées pendant la durée de l'exposition
- Mode d'exercice des primo-prescripteurs de MPA pour les utilisateurs incidents : activité libérale / activité salariée dans un établissement à caractère public ou privé

iv. Caractéristiques des recours aux soins au cours du traitement par MPA

- Consultations médicales par spécialité (généraliste, spécialiste) entre la 1^{ière} et la dernière dispensation de MPA et pendant les grossesses exposées au MPA ainsi que dans les trois mois précédent ;
- Tests de grossesse chez les femmes en âge de procréer : remboursement dans la période d'un mois entourant la 1^{ière} date de dispensation de MPA (détail des codes utilisés en ANNEXE 2) ;
- Supplémentation en acide folique parmi les femmes ayant une grossesse exposée ou non au MPA : remboursement dans les deux mois précédant la grossesse et/ou pendant le 1^{ier} trimestre de grossesse. (détail des codes utilisés en ANNEXE 2).

v. Issue des grossesses exposées au MPA (détail des codes utilisés en ANNEXE 2)

- Accouchements : enfants nés vivants ou mort-nés ;
- Interruptions de grossesses (médicales IMG et volontaires IVG) ;
- Fausses couches, grossesses extra-utérines, autres (môle hydatiforme, rétention d'un fœtus mort in-utero...).

vi. Caractéristiques des nouveau-nés vivants issus de grossesses exposées au MPA

- Sexe ;
- Age gestationnel ;
- Poids de naissance ;

⁴ Les individus ayant eu des dispensations de MPA entre le 1^{er} et le 31 décembre 2017, une exposition théorique de 30 jours a été appliquée.

- Durée du séjour de naissance ;
- Présence ou non de malformations dans le séjour hospitalier de naissance: diagnostic(s) (DP/DR/DAS) dont le code de la CIM10 commence par la lettre Q.

f. Analyses statistiques

Toutes les analyses étaient descriptives.

Elles ont été réalisées séparément selon le contexte pathologique d'utilisation (contexte de greffe d'organe et hors contexte de greffe).

Dans une 1^{ière} partie, l'utilisation du MPA et ses caractéristiques ont été décrites, séparément selon le contexte pathologique d'utilisation, dans l'ensemble de la population et parmi les femmes en âge de procréer.

Une 2^{nde} partie a consisté à décrire l'utilisation du MPA lors de la survenue d'une grossesse :

- Evolution de l'utilisation du MPA et des autres traitements immunosuppresseurs dans la période entourant la(es) grossesse(s), soit entre le 4^{ième} trimestre avant le début et le 2^{ième} trimestre après la fin de chaque grossesse. Pour chacun de ces trimestres, la part respective des grossesses exposées au MPA, des grossesses exposées à un autre traitement immunosuppresseur et des grossesses non exposées à un traitement à visée immunosuppressive a été décrite.
- Estimation du nombre de grossesses exposées au MPA par année de fin de grossesse et description de leurs caractéristiques, en distinguant 3 périodes d'exposition au MPA pendant la grossesse :
 - o au moins une fois pendant le 1^{er} trimestre de grossesse
 - o uniquement au cours du trimestre avant la grossesse
 - o au-delà du 1^{er} trimestre.

Dans une 3^{ième} partie, ont été décrites les issues des grossesses exposées au MPA, ainsi que les caractéristiques des nouveau-nés vivants.

L'extraction des données utilisées et les analyses statistiques dans cette étude a été effectuée à l'aide de SAS Entreprise Guide 4.3 et SAS 9.4 (SAS Institute, North Carolina, USA).

4-Résultats

Au total, 99 358 individus ont eu au moins une dispensation de MPA entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2017. Parmi ceux-ci, 5 237 (5%) ont été exclus en raison de données aberrantes ou incomplètes.

La population incluse était donc constituée de 94 121 patients dont 17 726 étaient des femmes en âge de procréer (Figure 1).

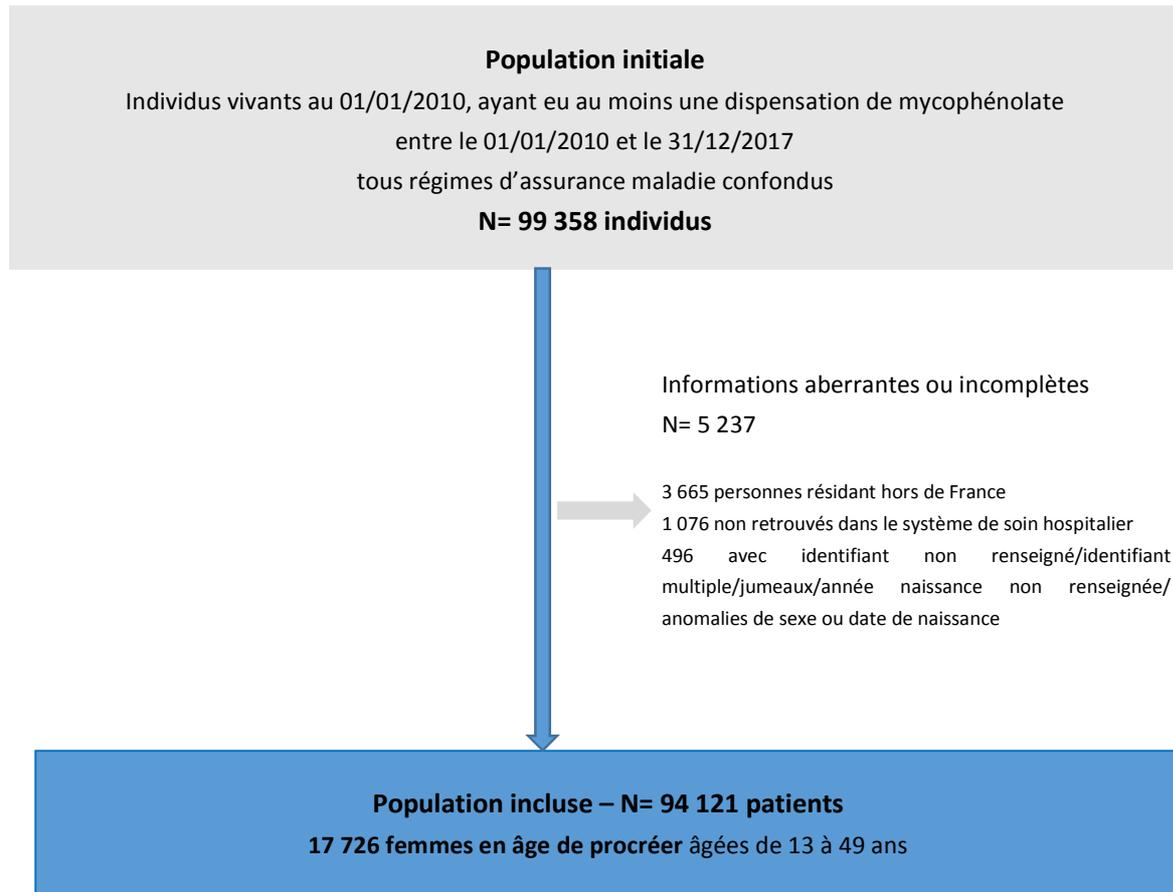


Figure 1 – Diagramme d'inclusion de la population d'étude

a. Utilisation du mycophénolate dans l'ensemble de la population et chez les femmes en âge de procréer

i. Nombre total d'utilisateurs de mycophénolate

Entre 2010 et 2017, l'utilisation du MPA a concerné 94 121 patients au total, parmi lesquels 67 881 (72%) ont initié le traitement au cours de la période. Chaque année, en moyenne, 49 929 patients ont utilisé du MPA dont 8 485 étaient nouveaux utilisateurs. L'utilisation du MPA était en constante augmentation (+49%) atteignant 58 703 patients au en 2017 (Figure 2). Cette augmentation résultait d'une hausse du nombre d'utilisateurs prévalents (+55%) et du nombre d'initiateurs (+23%) (Figure 3).

Parmi l'ensemble des utilisateurs de MPA, 17 726 (19%) étaient des femmes en âge de procréer, parmi lesquelles 13 899 (78%) avaient initié le traitement au cours de la période. Chaque année, en moyenne 9 184 femmes en âge de procréer ont utilisé du MPA dont 1 737 étaient nouvelles utilisatrices. L'utilisation du MPA était en constante augmentation (+44%) atteignant 10 605 utilisatrices en âge de procréer en 2017 (Figure 2). Cette augmentation résultait d'une hausse du nombre d'utilisatrices prévalentes (+54%) et du nombre d'initiatrices (+10%). (Figure 4).

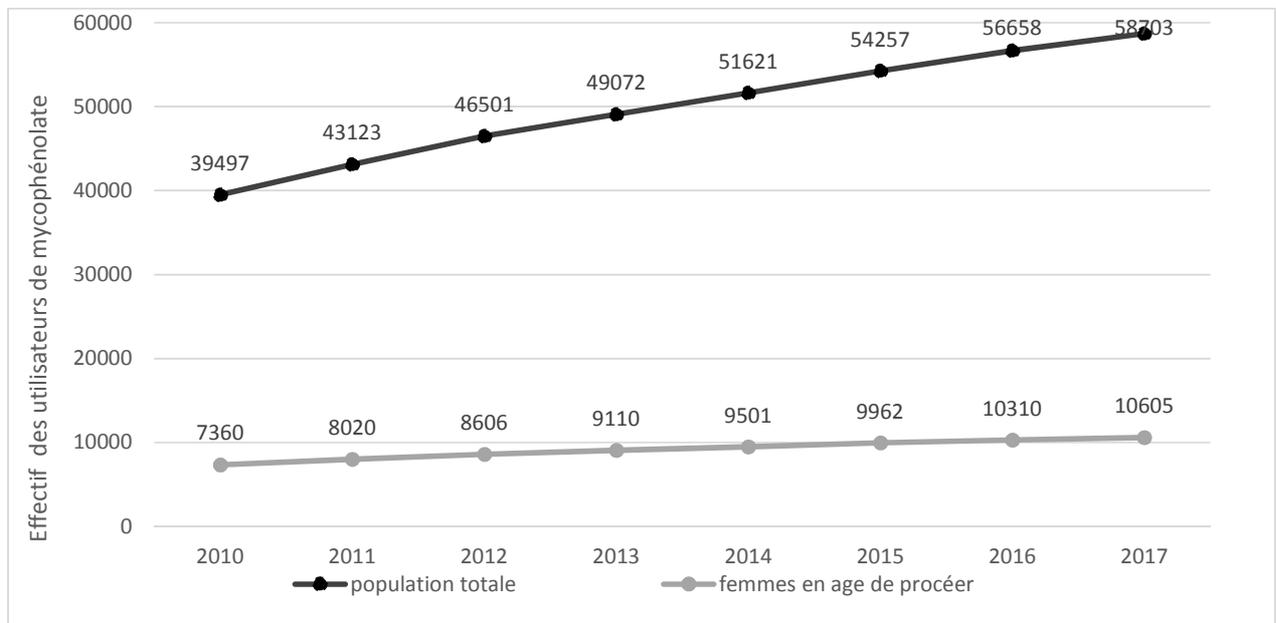


Figure 2 : Evolution annuelle du nombre d'utilisateurs de mycophénolate entre 2010 et 2017 - Population totale et femmes en âge de procréer

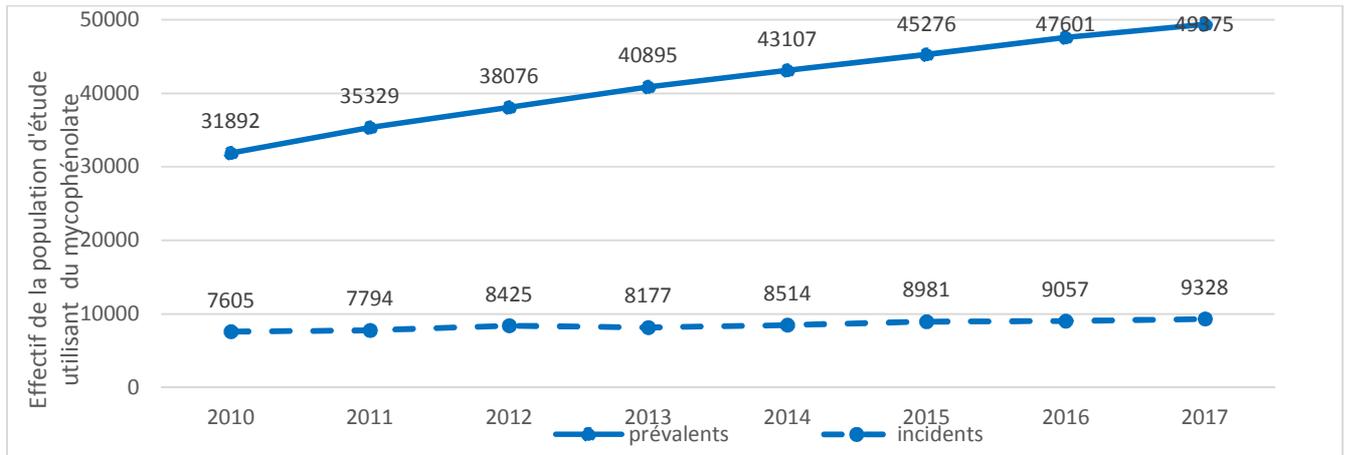


Figure 3 : Evolution annuelle du nombre total d'utilisateurs de mycophénolate incidents et prévalents entre 2010 et 2017

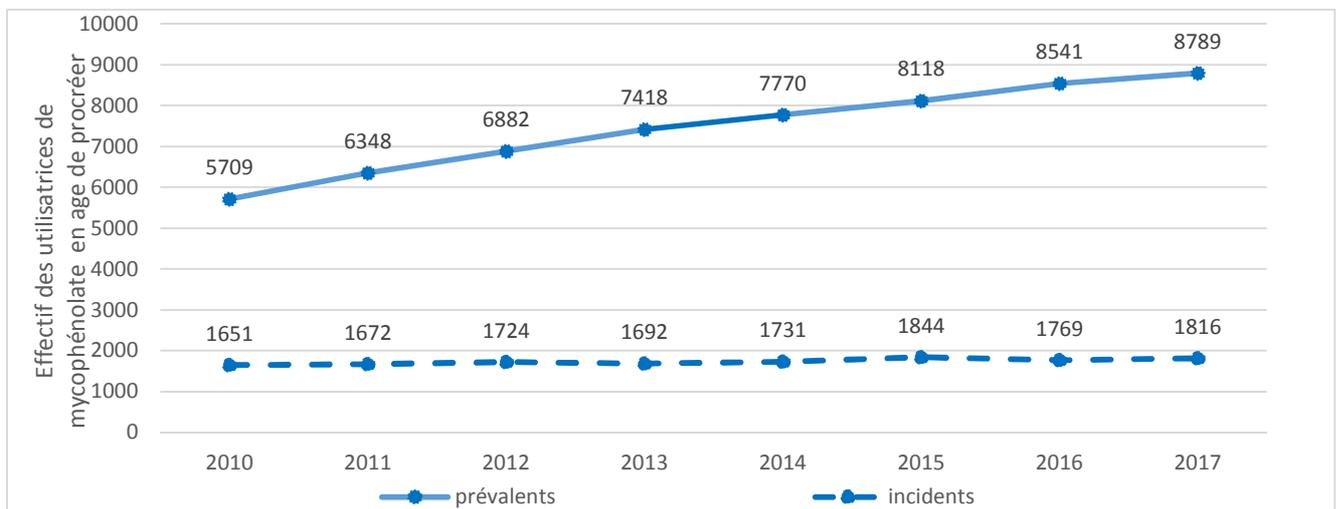


Figure 4 : Evolution annuelle du nombre d'utilisatrices de mycophénolate en âge de procréer incidents et prévalentes entre 2010 et 2017

ii. Contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate

Parmi les 94 121 patients inclus, environ deux tiers (n=62 932 ; 66,9%) utilisait du MPA dans un contexte de greffe d'organe. Parmi eux, l'organe concerné était majoritairement le rein (pour environ 66% des patients) puis le foie (pour environ 17%) et le cœur (pour 8%). Le tiers restant des patients (n=31 190, 33,1%) utilisait le MPA en dehors d'un contexte de greffe (environ 86% pour une maladie auto-immune MAI ou une greffe de cellules souches CSH) ; chez 4 308 patients (environ 14%), les informations disponibles dans le SNDS ne permettaient pas d'identifier le contexte d'utilisation du MPA (Tableau 1). Parmi les 26 882 patients utilisant le MPA dans un contexte de MAI ou CSH, 12 850 (47,8%) combinaient plusieurs diagnostics. Le syndrome néphrotique (19%), les glomérulopathies (11%), le lupus érythémateux (19%), la sclérose en plaques (17%) et les greffes de cellules souches (16%) étaient les principaux diagnostics retrouvés (liste détaillée en Annexe 1). La combinaison la plus fréquemment retrouvée était le lupus associé à une atteinte rénale : elle représentait 4 323 (16,1%) de la population dans un contexte de MAI ou de CSH.

Parmi les 17 726 femmes en âge de procréer, 9 242 (52,1%) utilisaient du MPA dans un contexte de greffe et 8 484 (47,9%) en dehors d'un contexte de greffe. Parmi les femmes transplantées, l'organe majoritairement concerné était le rein (environ 71%) puis le foie et le cœur (environ 10% et 7% respectivement). Parmi les femmes en âge de procréer non transplantées, un diagnostic de MAI ou de greffe de CSH était retrouvé dans 89% des cas soit 7 542 femmes (Tableau 1). Parmi ces dernières, 4 602 (61,0%) combinaient plusieurs diagnostics de MAI et CSH ; la combinaison la plus fréquemment retrouvée associait le lupus avec une atteinte rénale chez 2 726 (36,1%) des patientes.

Tableau 1: Contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate entre 2010 et 2017- Population totale et Femmes en âge de procréer

Contexte d'utilisation du mycophénolate	Population totale N = 94 121	Femmes en âge de procréer N = 17 726
Greffe d'organe	62 931 (66,9)	9 242 (52,1)
Dont rein	41 388 (65,8)	6 547 (70,8)
Dont foie	10 555 (16,8)	963 (10,4)
Dont cœur	5 021 (8,0)	630 (6,8)
Dont cœur, foie et/ou rein	2 954 (4,7)	423 (4,6)
Dont autres organes, sans précision	3 013 (4,7)	679 (7,4)
Hors greffe d'organe	31 190 (33,1)	8 484 (47,9)
Dont au moins une maladie auto-immune (atteinte de la fonction rénale, du tissu conjonctif, du système vasculaire, du système nerveux central, atteinte rhumatologique, ophtalmologique, dermatologique, digestive, musculaire et/ou hématologique) ou greffe de cellules souches hématopoïétiques CSH	26 882 (86,2)	7 542 (88,9)
Diagnostic non déterminé	4 308 (13,8)	942 (11,1)

CSH : cellules souches hématopoïétiques ; n (%)

iii. Evolution du nombre d'utilisateurs de mycophénolate selon le contexte pathologique d'utilisation

Dans l'ensemble de la population, le nombre d'utilisateurs de MPA était en augmentation constante entre 2010 et 2017 dans un contexte de greffe d'organes (+47%) et hors contexte de greffe (+53%) (Figure 5). Quel que soit le contexte pathologique d'utilisation, cette augmentation résultait d'une hausse du nombre d'utilisateurs prévalents (+52% dans un contexte de greffe et +66% hors contexte de greffe) et du nombre d'initiateurs (respectivement +20% et +27%). Le nombre annuel d'initiateurs était, de façon constante plus élevé en contexte de greffe qu'en hors greffe (5 099 vs 3 387 initiateurs par an en moyenne) (Figure 6).

Parmi les femmes en âge de procréer, l'augmentation du nombre d'utilisatrices de MPA était observée dans un contexte de greffe d'organes (+47%) et hors contexte de greffe (+39%) (Figure 5). Quel que soit le contexte d'utilisation, cette augmentation résultait d'une hausse du nombre d'utilisatrices prévalentes (respectivement +56% et +50%) et du nombre d'initiatrices (respectivement +7% et +13%). Le nombre d'initiatrices était comparable dans les deux contextes pathologiques d'utilisation (en moyenne 850 par an) (Figure 7).

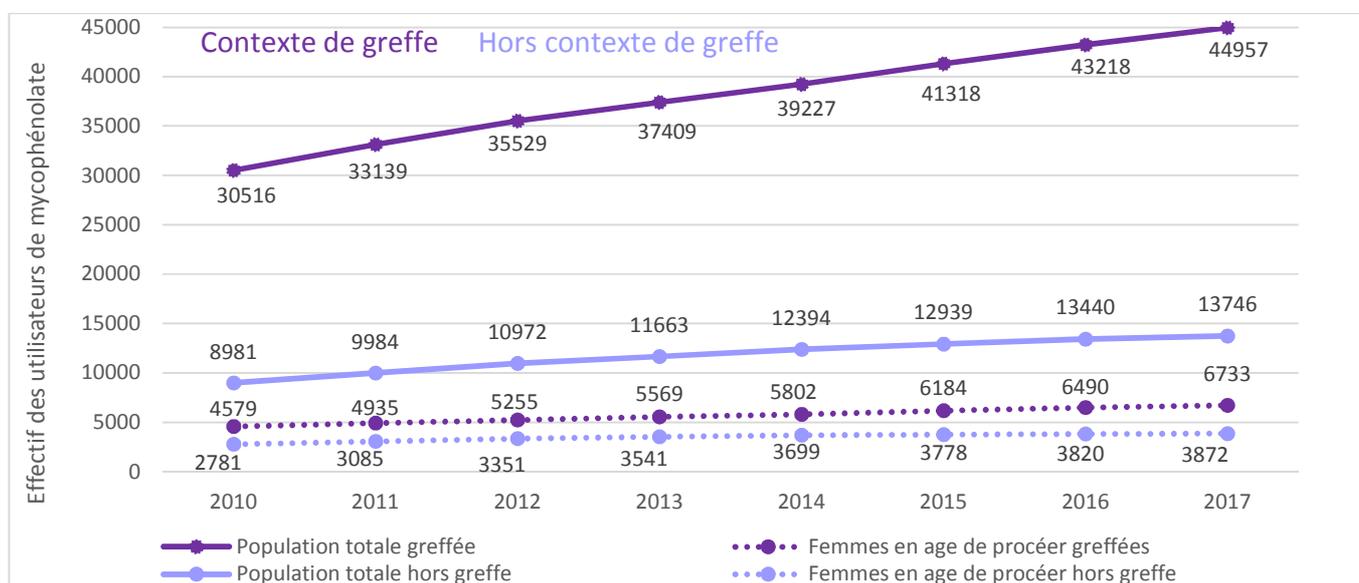


Figure 5 : Evolution annuelle selon le contexte d'utilisation du nombre d'utilisateurs de mycophénolate entre 2010 et 2017 - Population totale et femmes en âge de procréer

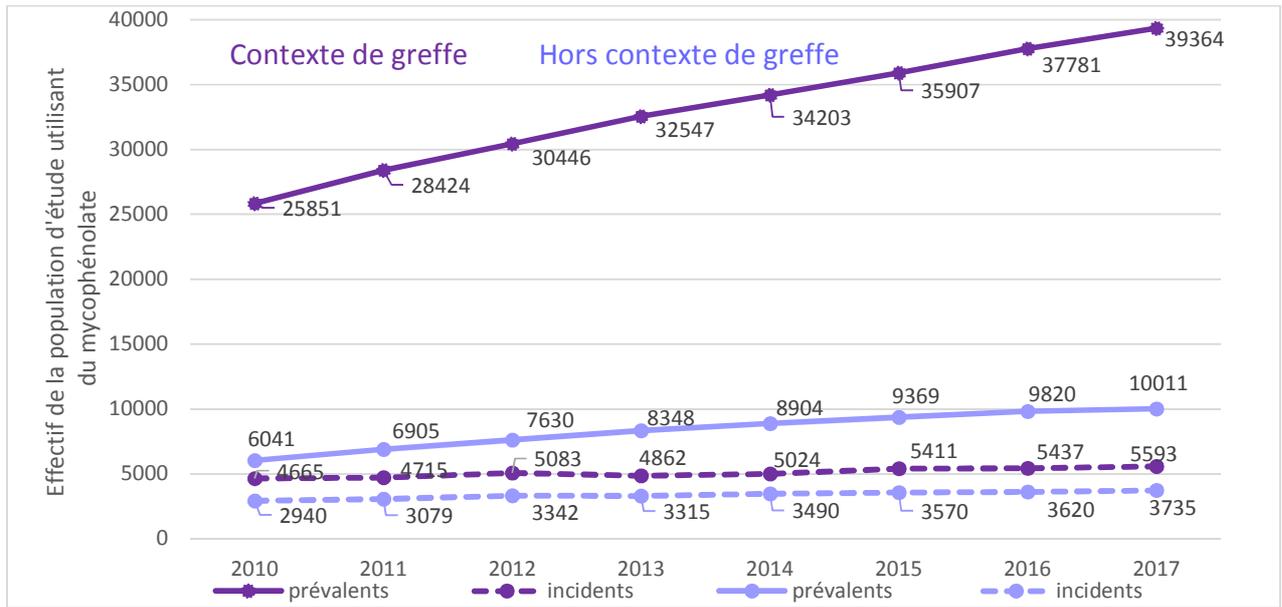


Figure 6 : Evolution annuelle selon le contexte d'utilisation du nombre total d'utilisateurs de mycophénolate incidents et prévalents entre 2010 et 2017

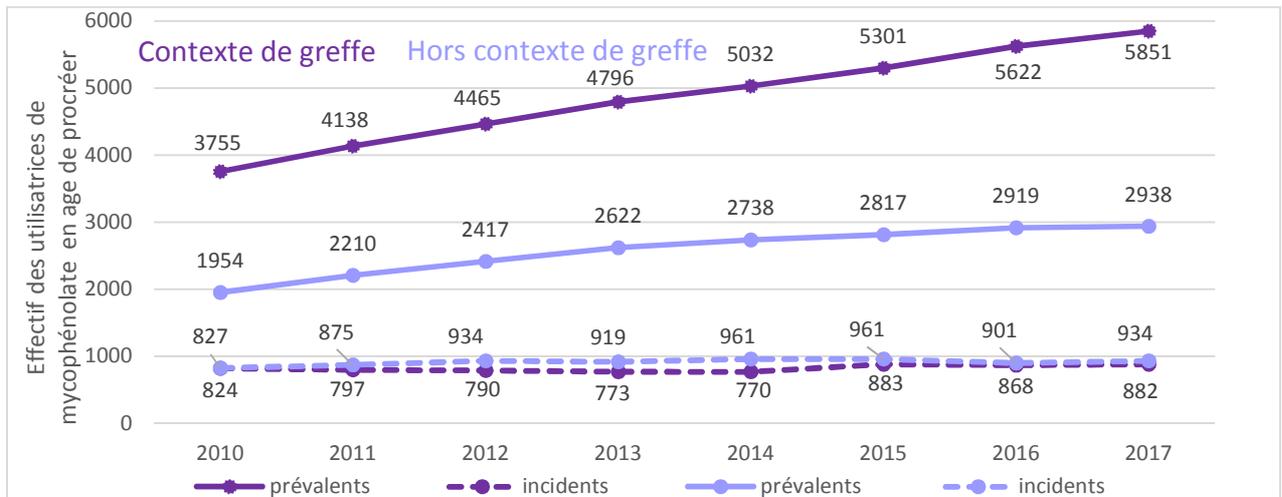


Figure 7 : Evolution annuelle selon le contexte d'utilisation du nombre d'utilisatrices de mycophénolate en âge de procréer incidents et prévalentes entre 2010 et 2017

iv. Caractéristiques sociodémographiques des utilisateurs de mycophénolate

Les utilisateurs de MPA étaient principalement des hommes (65%) dans un contexte de greffe, alors qu'en dehors du contexte de greffe, la majorité (57%) était des femmes.

L'âge médian était de 53 ans dans un contexte de greffe et de 49 ans hors contexte de greffe. La proportion de patients de moins de 40 ans était de 21,4% dans un contexte de greffe et de 33,5% hors contexte de greffe. Il est à noter qu'hors contexte de greffe, 2 556 enfants de moins de 13 ans (8,2%) avaient eu au moins une dispensation de MPA. Parmi les femmes en âge de procréer, l'âge médian était de 38 ans dans un contexte de greffe et de 37 ans hors contexte de greffe (Tableau 2).

La majorité des patients (89%) étaient affiliés au régime général de l'Assurance Maladie ; le pourcentage dépassait 90% chez les femmes en âge de procréer. De l'ordre de 5 % des patients bénéficiaient de la CMUc ; cela concernait jusqu'à 9 % des femmes en âge de procréer (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques des utilisateurs de mycophénolate entre 2010 et 2017, selon le contexte pathologique d'utilisation - Population totale et Femmes en âge de procréer

Caractéristiques sociodémographiques à la 1 ^{ière} délivrance de mycophénolate	Population totale N = 94 121		Femmes en âge de procréer N = 17 726	
	Contexte de greffe d'organes	Hors contexte de greffe d'organes	Contexte de greffe d'organes	Hors contexte de greffe d'organes
	n = 62 931	n = 31 190	n = 9 242	n = 8 484
Femmes	21 986 (34,9)	17 902 (57,4)	9 242 (100)	8 484 (100)
Age (années)				
Moyenne ± e-t	50,9 ± 14,9	46,3 ± 20,3	36,6±9,5	34,9±10,1
Médiane [EI]	53 [42-62]	49 [33-61]	38 [30-45]	37 [27-44]
<13	913 (1,5)	2 556 (8,2)	/	/
De 13 à 19	1 302 (2,1)	1 559 (5,0)	569 (6,2)	853 (10,1)
De 20 à 29	4 112 (6,5)	2 593 (8,3)	1 647 (17,8)	1 730 (20,4)
De 30 à 39	7 112 (11,3)	3 746 (12,0)	8 776 (30,0)	2 478 (29,2)
De 40 à 49	11 796 (18,7)	5 511 (17,7)	4 250 (46,0)	3 423 (40,3)
Plus de 49	37 696 (59,9)	15 225 (48,8)	/	/
Régime d'affiliation				
Régime général	56 151 (89,2)	27 800 (89,1)	8 764 (94,8)	7 850 (92,5)
Mutualité Sociale Agricole	2 440 (3,9)	1 229 (3,9)	198 (2,2)	181 (2,1)
Régime Social des Indépendants	3 351 (5,3)	1 584 (5,1)	206 (2,2)	312 (3,7)
Petits régimes	989 (1,6)	577 (1,9)	74 (0,8)	141 (1,7)
CMUc	3 160 (5,0)	1 869 (6,0)	673 (7,3)	783 (9,2)

e-t : écart-type ; EI : étendue interquartile, CMUc : couverture maladie universelle complémentaire ; n (%)

v. Caractéristiques de l'utilisation du mycophénolate

Le Cellcept® ou ses génériques était la spécialité la plus utilisée quel que soit le contexte pathologique d'utilisation, concernant plus de 88% des patients y compris chez les femmes en âge de procréer (Tableau 3).

La moitié de la population recevait au moins 10 dispensations annuelles de MPA ; la part des individus ayant reçu une seule dispensation de MPA était de 2% dans un contexte de greffe et de 17% hors contexte de greffe. Parmi les patients ayant reçu au moins 2 dispensations de MPA, la durée médiane d'exposition au MPA était de 4,6 ans dans un contexte de greffe et de 1,9 ans hors contexte de greffe.

Le délai entre deux dispensations successives était comparable dans un contexte de greffe et hors contexte de greffes (37 jours) ; il était inférieur à 2 mois chez plus de 86% des patients (Tableau 3).

La dose moyenne reçue estimée de MPA était comprise entre 1 et 2 g pour environ la moitié des patients dans un contexte de greffe ou non (51,4% et 44,2%). En contexte de greffe, les patients restants se partageaient entre des doses estimées inférieures à 1 g/j (26,3%) ou supérieures à 2g/j (22,4%) alors qu'en dehors du contexte de greffe, la proportion de patients recevant une dose moyenne estimée de plus de 2g/j était de 38,3%. (Tableau 3).

Ces chiffres étaient similaires chez les femmes en âge de procréer (Tableau 3).

Tableau 3: Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate entre 2010 et 2017, selon le contexte pathologique d'utilisation - Population totale et Femmes en âge de procréer

	Population totale N = 94 121		Femmes en âge de procréer N = 17 726	
	Contexte de greffe d'organes n = 62 931	Hors contexte de greffe d'organes n = 31 190	Contexte de greffe d'organes n = 9 242	Hors contexte de greffe d'organes n = 8 484
Spécialité de mycophénolate dispensée*				
Cellcept® ou génériques	55 771 (88,6)	29 727 (95,3)	8 216 (88,9)	8 129 (95,8)
Myfortic®	12 970 (20,6)	2 307 (7,4)	2 085 (22,6)	652 (7,7)
Nombre de dispensations de mycophénolate				
Moyenne annuelle ± e-t	11,1 ± 12,7	13,2 ± 25	10,3 ± 7,2	11,8 ± 21,3
Médiane annuelle [EI]	10,3 [8,4-12,0]	10,7 [8,4-12,9]	9,7 [7,7-11,6]	10,2 [7,7-12,2]
Une seule dispensation	1 414 (2,2)	5 164 (16,6)	180 (1,9)	1 122 (13,2)
Plus de deux dispensations	61 517 (97,8)	26 026 (83,4)	9 062 (98,1)	7 362 (86,8)
Parmi les patients ayant au moins deux dispensations				
	n=61 517	n=26 026	n=9 062	n=7 362
Durée d'exposition au mycophénolate (années)				
Moyenne ± e-t	4,5 ± 2,8	2,8 ± 2,5	4,6 ± 2,8	3,0 ± 2,6
Médiane [EI]	4,6 [1,8-7,7]	1,9 [0,6-4,5]	4,9 [1,9-7,7]	2,3 [0,8-4,9]
Délai entre 2 dispensations successives de mycophénolate (j)				
Moyenne ± e-t	42,8 ± 38,0	50,3 ± 78,2	47,2 ± 39,2	55,9 ± 94,0
Médiane [EI]	36,8 [31,8-45,5]	37 [31,5-47,8]	39,3 [33-49,6]	38,6 [32,5-51,6]
Moins de 2 mois	56 634 (92,1)	22 459 (86,3)	7 881 (87,0)	6 073 (82,5)
Plus de 2 mois	4 883 (7,9)	3 567 (13,7)	1 181 (13,0)	1 289 (17,5)
Dose moyenne journalière de mycophénolate (g/j)				
Moyenne ± e-t	1,6±1,8	2,1±3,4	1,4±1,0	1,9±2,9
Médiane [EI]	1,3[1,0-1,9]	1,8[1,2-2,3]	1,2[0,9-1,8]	1,6 [1,1-2,1]
<1 g/j	16 164 (26,3)	4 551 (17,5)	2 945 (32,5)	1 472 (20,0)
Entre 1 et 2 g/j	31 603 (51,4)	11 498 (44,2)	4 520 (49,9)	3 573 (48,5)
Plus de 2 g/j	13 750 (22,4)	9 977 (38,3)	1 597 (17,6)	2 317 (31,5)

e-t : écart-type ; EI : étendue interquartile ; n (%)

*Effectif différent de la population incluse en raison de 2 spécialités de mycophénolate reçues pour certains patients

Quel que soit le contexte pathologique d'utilisation, le traitement par MPA était principalement initié par un médecin salarié d'un établissement public ou privé (84% des 67 881 initiateurs de MPA dans un contexte de greffe et 78% en dehors). L'information sur le mode d'exercice du primo-prescripteur n'était pas disponible dans 12% des cas (Tableau 4).

Des résultats comparables étaient retrouvés parmi les 13 899 prescriptions incidentes chez les femmes en âge de procréer (Tableau 4).

Tableau 4 : Mode d'exercice des primo-prescripteurs de mycophénolate entre 2010 et 2017, selon le contexte pathologique d'utilisation – Patients initiateurs, population totale et Femmes en âge de procréer

Mode d'exercice des primo-prescripteurs de mycophénolate	Population totale N = 67 881 initiateurs		Femmes en âge de procréer N = 13 899 initiatrices	
	Contexte de greffe d'organes n = 40 790	Hors contexte de greffe d'organes n = 27 091	Contexte de greffe d'organes n = 6 587	Hors contexte de greffe d'organes n = 7 312
Activité salariée dans un établissement public ou privé	34 087 (83,6)	21 093 (77,9)	5 855 (88,9)	5 937(81,2)
Activité libérale	1 725 (4,2)	2 927 (10,8)	269 (4,1)	810 (11,1)
Non renseigné	4 978 (12,2)	3 071 (11,3)	463 (7,0)	565 (7,7)

n (%)

vi. Recours aux soins au cours du traitement par mycophénolate

Pendant le traitement par MPA, une majorité de patients consultaient régulièrement. En effet, au moins 6 consultations annuelles étaient retrouvées chez environ 72% des patients dans un contexte de greffe et 55% hors contexte de greffe. Néanmoins, aucune consultation n'était retrouvée chez 4,5% des patients dans un contexte de greffe et hors contexte de greffe d'organes ce pourcentage s'élevait à 21,4%. Des résultats comparables étaient retrouvés chez les femmes en âge de procréer (Tableau 5).

Les médecins les plus consultés dans un contexte de greffe étaient des praticiens salariés d'un établissement public ou privé (environ 80%) et/ou des généralistes (77%). En dehors du contexte de greffe, il s'agissait majoritairement de généralistes (64%) et de spécialistes salariés d'établissements public ou privés (56%). Quel que soit le mode d'exercice de ces prescripteurs et le contexte pathologique d'utilisation du MPA, le nombre moyen de consultations était compris entre 4 et 6 par an (Tableau 5).

Tableau 5: Nombre moyen annuel de consultations et spécialités des prescripteurs consultés entre la 1^{ière} et la dernière dispensation de mycophénolate entre 2010 et 2017 selon le contexte pathologique d'utilisation - Population totale et Femmes en âge de procréer

Nombre moyen annuel de consultations entre la 1 ^{ière} et la dernière dispensation de mycophénolate	Population totale N = 94 221		Femmes en âge de procréer N = 17 726	
	Contexte de greffe d'organes n = 62 931	Hors contexte de greffe d'organes n = 31 190	Contexte de greffe d'organes n = 9 242	Hors contexte de greffe d'organes n = 8 484
Aucune consultation médicale	2 838 (4,5)	6 665 (21,4)	357 (3,9)	1 354 (16,0)
De 0 à 1	466 (0,7)	727 (2,3)	47 (0,5)	182 (2,1)
De 1 à 5	15 081 (24,0)	7 292 (23,4)	1 804 (19,5)	1 693 (20,0)
De 6 à 10	19 637 (31,2)	7 610 (24,4)	2 797 (30,3)	2 255 (26,6)
Plus de 10	25 575 (40,6)	9 626 (30,9)	4 237 (45,8)	3 000 (35,4)
Généraliste	48 587 (77,2)	19 922 (63,9)	7 807 (84,4)	6 144 (72,4)
Moyenne annuelle ± e-t	4,5 ± 4,5	6,4 ± 6,1	4,9 ± 4,7	6,7 ± 6,6
Médiane annuelle [EI]	3,3 [1,7-6,0]	4,9 [2,5-8,5]	3,6 [1,9-6,5]	5,1 [2,7-8,9]
Spécialiste avec une activité libérale	42 330 (67,8)	14 875 (47,7)	6 908 (74,7)	4 759 (56,1)
Moyenne annuelle ± e-t	2,4 ± 3,3	3,0 ± 4,5	2,5 ± 3,6	3,0 ± 5,1
Médiane annuelle [EI]	1,4 [0,6-2,9]	1,7 [0,8-3,6]	1,5 [0,7-3,0]	1,6 [0,8-3,3]
Spécialiste salariés d'un établissement public ou privé	50 304 (79,9)	17 391 (55,8)	7 935 (85,9)	5 351 (63,1)
Moyenne annuelle ± e-t	6,0 ± 8,2	4,1 ± 6,1	6,0 ± 7,7	3,8 ± 5,0
Médiane annuelle [EI]	3,7 [1,9-6,9]	2,5 [1,3-4,6]	3,8 [1,9-7,0]	2,5 [1,3-4,5]

e-t : écart-type ; EI : étendue interquartile ; n (%)

Parmi les 13 899 initiatrices en âge de procréer, seules 247 (1,9%) avaient eu un test de grossesse remboursé dans les 30 jours avant ou après la 1^{ière} dispensation de MPA.

b. Utilisation du mycophénolate lors de la survenue d'une grossesse

Parmi les 17 726 femmes en âge de procréer utilisant du MPA entre 2010 et 2017, 2 585 ont eu une ou plusieurs grossesses, avec un total 3 590 grossesses sur la période :

- 1 551 grossesses étaient survenues avec un début et une fin de grossesse entre le 01/01/2011 et le 30/06/2017 et après initiation de MPA. Parmi elles, 852 (55%) ont été exposées au MPA dans les 12 mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse. Ces grossesses concernaient 755 femmes : 669 avaient eu une seule grossesse, 77 avaient eu 2 grossesses, 8 avaient eu 3 grossesses et 1 femme avait eu 5 grossesses (Figure 8). L'évolution de la prise en charge thérapeutique à visée immunosuppressive dans la période entourant la grossesse a été décrite pour ces 852 grossesses.
- 1 814 grossesses étaient survenues avec un début et une fin de grossesse entre le 01/04/2010 et le 31/12/2017 et après initiation de MPA. Parmi elles, 383 (211%) ont été exposées au MPA dans les 3 mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse. Ces grossesses concernaient 360 femmes : 339 avaient eu une seule grossesse, 19 avaient eu 2 grossesses et 2 avaient eu 3 grossesses. (Figure 8). L'exposition au mycophénolate pendant la grossesse a été décrite pour ces 383 grossesses.

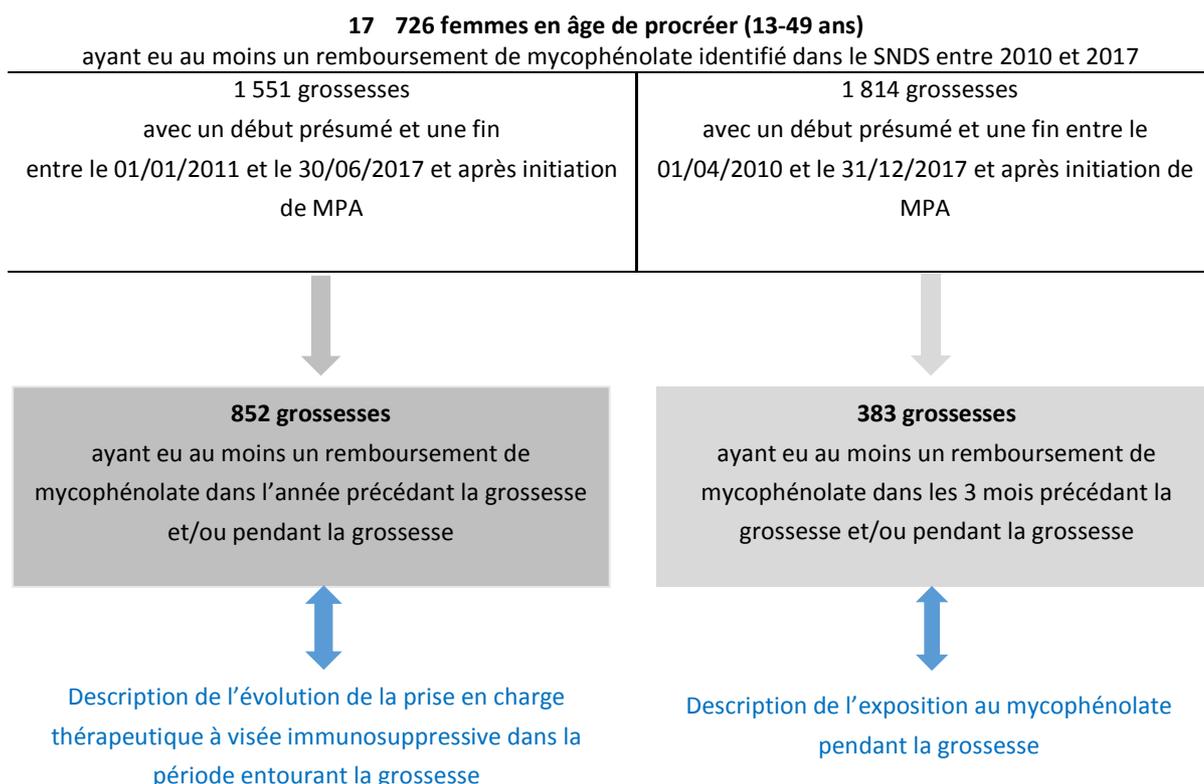


Figure 8 : Diagramme d'inclusion des grossesses

i. Evolution de l'utilisation du mycophénolate dans la période entourant la grossesse

Parmi les 852 grossesses exposées au MPA dans les 12 mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse, 410 (48,1%) étaient survenues dans un contexte de greffe et 442 (51,9%) hors contexte de greffe.

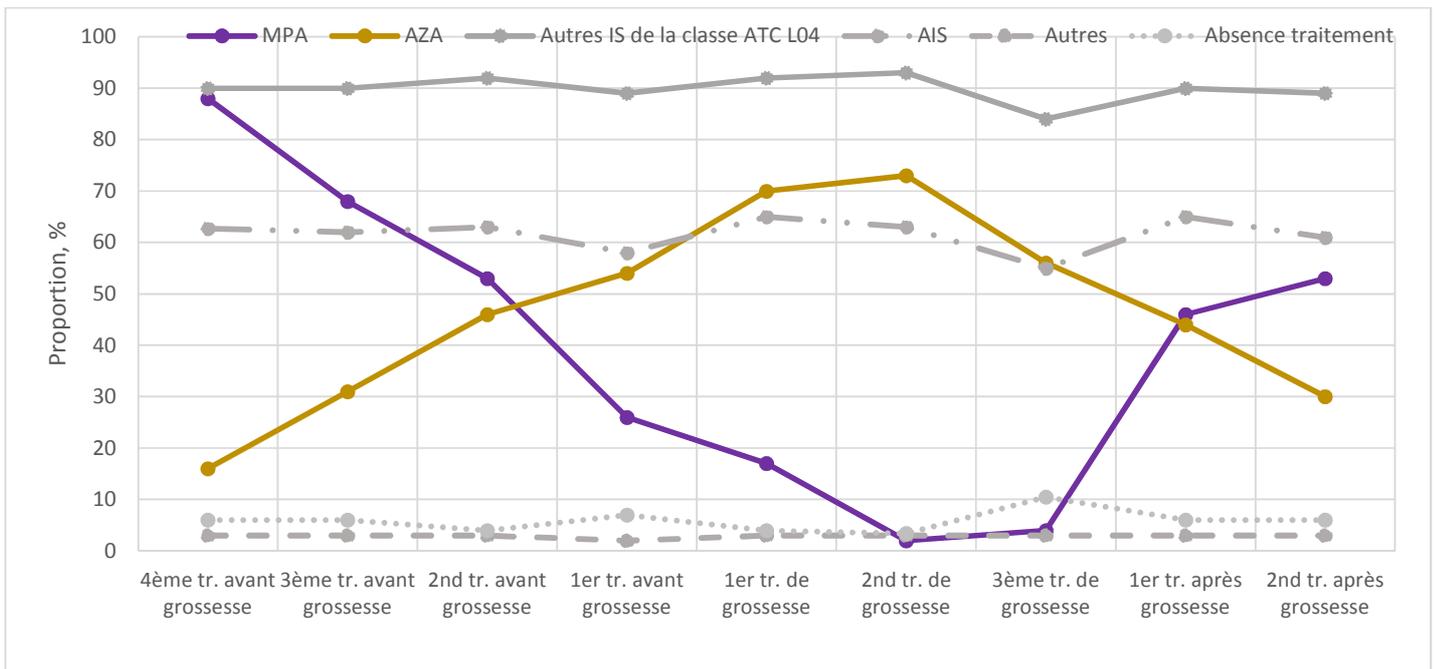
L'utilisation du MPA diminuait de façon importante entre le 4^{ème} trimestre et le 1^{er} trimestre précédant la grossesse parmi les femmes transplantées (de 88% à 26%) et non transplantées (de 76% à 27%). Pendant la grossesse, elle continuait à diminuer et atteignait au plus 5% à partir du 2^{ème} trimestre aussi bien chez les transplantées que chez les non transplantées (pour chacun des trimestres 17%, 2%, 4 % dans un contexte de greffe et 25%, 5%, 2% hors contexte de greffe). Après l'accouchement, l'utilisation du MPA ré-augmentait rapidement chez les femmes transplantées, atteignant 46% après 3 mois et 53% après 6 mois ; chez les femmes non transplantées, 23% étaient exposées au MPA 3 mois après l'accouchement et ce pourcentage se maintenait 6 mois après ([Figures 9 et 10 - détail des chiffres en Annexe 1](#)).

En parallèle de la diminution du MPA, entre le 4^{ème} trimestre et le 1^{er} trimestre précédant la grossesse, l'utilisation de l'azathioprine augmentait (chez les transplantées de 16% à 54% des grossesses - chez les non transplantées de 7% à 20%). Pendant la grossesse, l'utilisation de l'azathioprine concernait plus de 70% des grossesses chez les femmes transplantées et environ un tiers chez les femmes non transplantées. L'utilisation de l'azathioprine baissait après l'accouchement parmi les femmes transplantées, passant à 44% après 3 mois et à 30% après 6 mois ; la diminution était moins marquée parmi les femmes non transplantées ([Figures 9 et 10 - détail des chiffres en Annexe 1](#)).

Contrairement à l'azathioprine, l'utilisation des autres traitements à visée immunosuppressive (autres immunosuppresseurs, AIS, antipaludéens de synthèse/anticorps monoclonaux) restait relativement stable sur toute la période entourant la grossesse, quel que soit le contexte pathologique d'utilisation du MPA (respectivement de l'ordre de 90%, 60% et 3% dans un contexte de greffe et 4%, 60% et 45% hors contexte de greffe) ([Figures 9 et 10 - détail des chiffres en Annexe 1](#)).

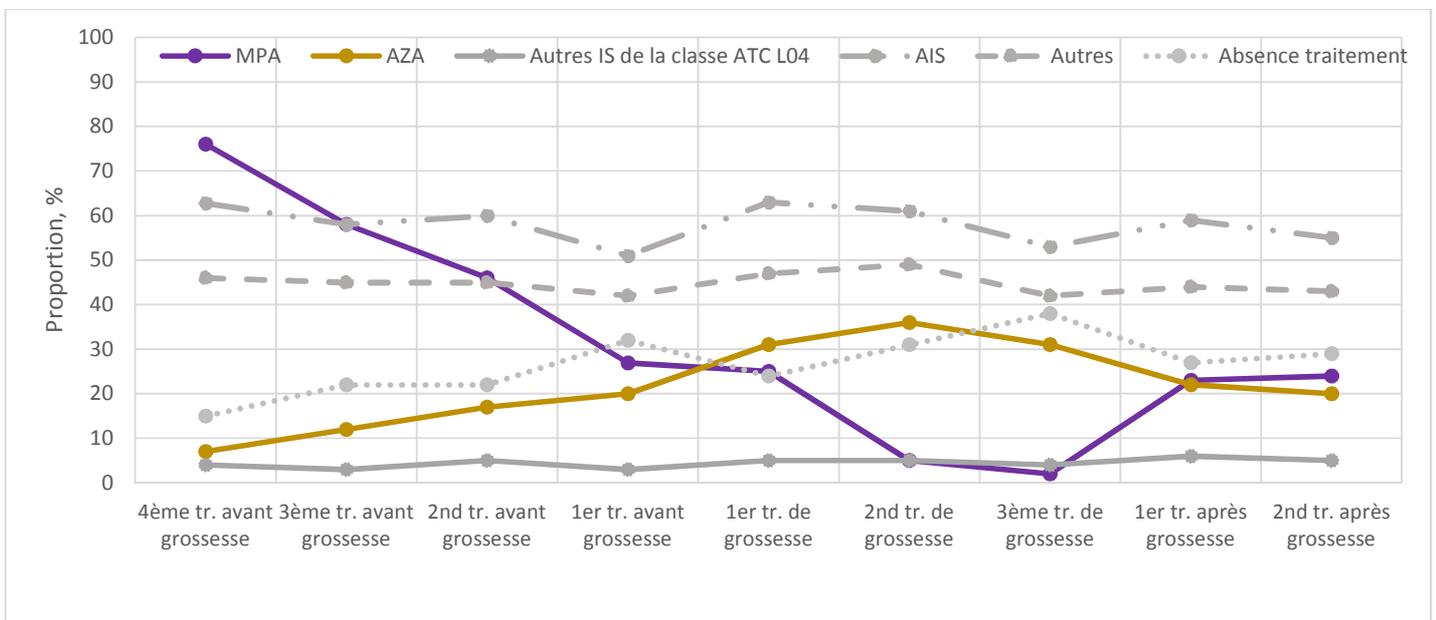
Parmi les grossesses chez les femmes transplantées, de l'ordre de 5 à 10% n'avaient aucune délivrance de traitement à visée immunosuppressive à chaque trimestre de la période allant de l'année précédant le début et les 6 mois suivant la fin de la grossesse. Parmi les grossesses chez les femmes non transplantées, cette proportion atteignait de l'ordre de 20% jusqu'au 2^{ème} trimestre précédant la grossesse, puis augmentait pour atteindre de l'ordre de 30% entre le trimestre précédant le début de la grossesse et le dernier trimestre de grossesse. ([Figures 9 et 10 - détail des chiffres en Annexe 1](#)).

L'ensemble de ces résultats étaient comparables lorsque l'analyse était restreinte aux 755 1^{ères} grossesses survenue sur la période d'étude (352 dans un contexte de greffe et 403 hors contexte de greffe) ([détail des chiffres en Annexe 1](#)).



MPA: mycophénolate ; AZA : azathioprine ; IS : immunosuppresseurs ; AIS : anti-inflammatoires stéroïdiens à visée systémique ; ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique

Figure 9 : Evolution de l'utilisation des immunosuppresseurs avant, pendant et après la grossesse parmi les grossesses exposées au MPA dans les 12 mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse entre 2010 et 2017 – Femmes transplantées, N=410 grossesses



MPA: mycophénolate ; AZA : azathioprine ; IS : immunosuppresseurs ; AIS : anti-inflammatoires stéroïdiens à visée systémique ; ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique

Figure 10 : Evolution de l'utilisation des immunosuppresseurs avant, pendant et après la grossesse parmi les grossesses exposées au MPA dans les 12 mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse entre 2010 et 2017 – Femmes non transplantées, N=442 grossesses

ii. Exposition au mycophénolate pendant la grossesse

Parmi l'ensemble des 383 grossesses exposées au MPA dans les 3 mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse, 175 (45,7%) étaient survenues dans un contexte de greffe d'organes et 208 (54,3%) hors contexte de greffe.

Le nombre de grossesses exposées en 2010 est sous-estimé dans l'étude puisque pour cette année-là seules les grossesses survenues à partir du 01/04/2010 ont été comptabilisées. Entre 2011 et 2017, le nombre annuel de grossesses exposées est resté relativement stable autour de 50 par an, avec un minimum de 44 en 2011 et un maximum de 64 en 2015. Parmi ces grossesses, entre 20 et 27 par an étaient survenues dans un contexte de greffe d'organes et entre 19 et 38 par hors contexte de greffe (Figure 11).

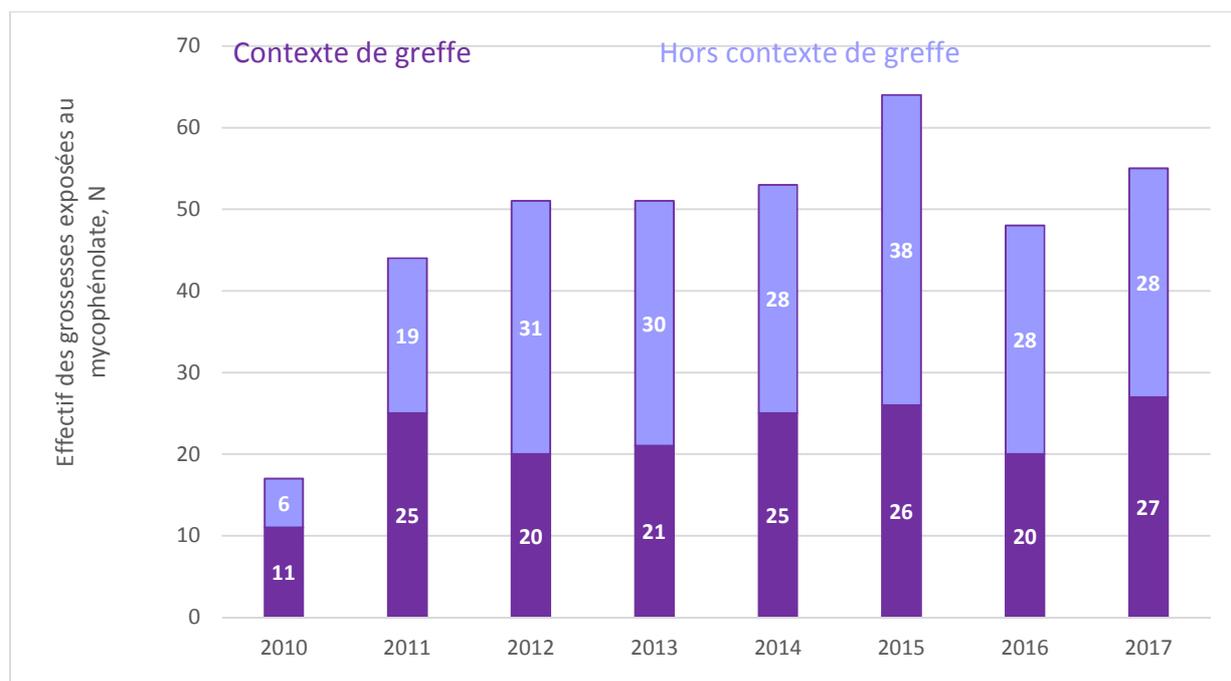


Figure 11 : Nombre de grossesses exposées au mycophénolate entre 2010 et 2017 selon l'année de fin de grossesse et selon le contexte pathologique d'utilisation.

Caractéristiques sociodémographiques des femmes exposées au mycophénolate pendant la grossesse

La moyenne d'âge en début de grossesse était de 30 ans.

Plus de 90% des femmes étaient affiliées au régime général de l'Assurance Maladie, et environ 16% bénéficiaient de la CMUc.

Les caractéristiques sociodémographiques étaient similaires chez les femmes transplantées et non transplantées (Tableau 6).

Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographiques des femmes au moment des grossesses exposées au mycophénolate entre 2010 et 2017, au total et selon le contexte pathologique d'utilisation

Grossesses exposées au mycophénolate	Total N=383	Contexte de greffe d'organes N = 175 (45,7%)	Hors contexte de greffe d'organes N = 208 (54,3%)
Age au début présumé de la grossesse, années			
Moyenne ± e-t	29,8±5,4	30,3±5,5	29,5±5,3
Médiane [EI]	30 [26-34]	30 [26-35]	30 [25-33]
De 13 à 19	7 (1,8)	1 (0,6)	6 (2,9)
De 20 à 29	172 (44,9)	76 (43,4)	96 (46,2)
De 30 à 39	193 (50,4)	90 (51,4)	103 (49,5)
De 40 à 49	11 (2,9)	8 (4,6)	3 (1,4)
Régime d'affiliation			
Régime général	364 (95,0)	170 (97,1)	194 (93,3)
Mutualité Sociale Agricole	8 (2,1)	4 (2,3)	4 (1,9)
Régime Social des Indépendants	5 (1,3)	1 (0,6)	4 (1,9)
Autres régimes	6 (1,6)	0	6 (2,9)
CMUc	61 (15,9)	31 (17,7)	30 (14,4)

e-t : écart-type ; EI : étendue interquartile ; CMUc : Couverture maladie universelle complémentaire ; n (%)

Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse et/ou au cours du trimestre précédent

Parmi les 383 grossesses exposées au MPA, 211 (55,1%) ont été exposées au moins une fois pendant le 1^{er} trimestre de grossesse et 151 (39,4%) au cours du trimestre précédent.

Chez les femmes transplantées, plus de la moitié des grossesses avaient été exposées pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (50,9%) et chez les non transplantées également (58,7%). Quel que soit le contexte pathologique d'utilisation, la durée médiane des grossesses était de l'ordre de 7 mois. Les femmes avaient reçu en médiane deux dispensations de MPA au cours de la grossesse et dans le trimestre précédent, ce qui correspondait à une dose moyenne journalière estimée <1g/j pour environ 90% des grossesses (Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques de l'exposition au mycophénolate parmi les grossesses exposées entre 2010 et 2017, - au total et selon le contexte pathologique d'utilisation

Grossesses exposées au mycophénolate		Total N=383	Contexte de greffe d'organes n = 175	Hors contexte de greffe d'organes n = 208
Durée des grossesses, mois				
	Moyenne ± e-t	5,4±3,2	5,5±3,0	5,4±3,3
	Médiane [EI]	7,2 [1,7-8,4]	7,0 [1,9-8,2]	7,3 [1,6-8,4]
Nombre de dispensations de mycophénolate au cours de la grossesse et dans le trimestre précédent				
	Moyenne ± e-t	1,9 ± 1,1	2,0 ± 1,2	1,8 ± 1,0
	Médiane [EI]	2 [1-2]	2 [1-2]	1[1-2]
	Une seule dispensation	185 (48,3)	76 (43,4)	109 (52,4)
	Deux dispensations	115 (30,0)	59 (33,7)	56 (26,9)
	De trois à six dispensations	83 (21,7)	40 (22,9)	43 (20,7)
Dose moyenne journalière de mycophénolate au cours de la grossesse et dans le trimestre précédent (g/j)				
	Moyenne ± e-t	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,4
	Médiane [EI]	0,4 [0,2-0,6]	0,3 [0,2-0,6]	0,4 [0,2-0,6]
	<1 g/j	342 (89,3)	160 (91,4)	182 (87,5)
	Entre 1 et 2 g/j	37 (9,7)	12 (6,9)	25 (12,0)
	Plus de 2 g/j	4 (1,0)	3 (1,7)	1 (0,5)
Périodes d'exposition au mycophénolate				
	Au moins pdt 1 ^{er} trimestre de grossesse	211 (55,1)	89 (50,9)	122 (58,7)
	Uniquement au cours du trimestre précédent la grossesse	150 (39,2)	78 (44,6)	72 (34,6)
	Après 1 ^{er} trimestre de grossesse	22 (5,7)	8 (4,6)	14 (6,7)

e-t : écart-type ; EI : étendue interquartile; n (%)

c. Issues des grossesses exposées au mycophénolate

i. Caractéristiques des issues de grossesses exposées au mycophénolate

Parmi les 383 grossesses exposées au MPA, 219 ont donné lieu à un accouchement, 214 (56%) à la naissance d'un enfant vivant (à un terme médian de 37,6 SA [35,6-39,6]), et 5 (1%) à la naissance d'un enfant mort-né (à un terme médian de 23,6 SA [23,6-25,6]).

Par ailleurs, 155 grossesses (40,5%) ont été interrompues (IVG ou IMG), et 9 (2%) ont eu une autre issue (fausse couche, grossesse extra-utérine ou autre). (Tableau 9).

Quel que soit le contexte pathologique d'utilisation du MPA, les grossesses exposées au MPA au moins une fois au 1^{er} trimestre ont donné lieu à moins de naissances de nouveau-nés vivants (48%) que celles non exposées au 1^{er} trimestre (66%) (Tableau 9).

Tableau 9 : Issues des grossesses selon la période d'exposition au mycophénolate entre 2010 et 2017, au total et selon le contexte pathologique d'utilisation

Issue de grossesses exposées mycophénolate	Total n=383	Contexte de greffe n = 175			Hors contexte de greffe n = 208		
		Au moins 1 fois au 1 ^{er} trimestre n = 89	Uniquement au cours du trimestre précédent n = 78	Après le 1 ^{er} trimestre n = 8	Au moins 1 fois au 1 ^{er} trimestre n = 122	Uniquement au cours du trimestre précédent n = 72	Après le 1 ^{er} trimestre n = 14
Accouchements							
Nés vivants	214 (55,9)	43 (48,4)	49 (62,8)	8 (100)	57 (46,7)	44 (61,1)	13 (92,9)
Morts nés	5 (1,3)	1 (1,1)	1 (1,3)	0	2 (1,6)	1 (1,4)	0
Interruptions de grossesse (IVG, IMG)	155 (40,5)	40 (44,9)	27 (34,6)	0	62 (50,9)	25 (34,7)	1 (7,1)
Fausses-couches spontanées, grossesses extra-utérines...	9 (2,3)	5 (5,6)	1 (1,3)	0	1 (0,8)	2 (2,8)	0

IVG : interruption volontaire de grossesse, IMG : interruption médicale de grossesse, n(%)

ii. Caractéristiques des nouveau-nés vivants issus des grossesses exposées au mycophénolate

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

Parmi ces 164 nouveau-nés, 88(54%) étaient de sexe masculin. L'âge gestationnel médian était de 37 SA, le poids médian était de 2,8 kg ; 52 (31,7%) présentaient une hypotrophie avec un poids de naissance <2,5 kg, et 11 (6,7%) étaient grands prématurés (<33 SA). La durée médiane du séjour hospitalier de naissance était de 5 jours (Tableau 10).

Un diagnostic de malformation congénitale était retrouvé à la naissance chez 19 (11,6%) des nouveau-nés. Parmi eux, la durée médiane du séjour de naissance était de 7 jours [min 4- max 14]. Treize (68,4%) de ces nouveau-nés avaient été exposés *in utero* au MPA au moins une fois pendant le 1^{er} trimestre de grossesse et les six autres (31,6%) avant le 1^{er} trimestre de grossesse. Les malformations congénitales renseignées lors du séjour de naissance des 19 nouveau-nés sont détaillées dans le Tableau 11. Un nouveau-né présentait deux malformations (un hypospadias associé à un pied bot).

Tableau 10 : Caractéristiques des nouveau-nés vivants exposés *in utero* au mycophénolate entre 2011 et 2017, au total et selon le contexte pathologique d'utilisation

Caractéristiques des nouveau-nés vivants exposés <i>in utero</i> au mycophénolate entre 2011 et 2017	Nouveau-nés vivants		
	Total n=164	Contexte de greffe d'organes N=70 (42,7)	Hors contexte de greffe d'organes N=94 (57,3)
Sexe masculin	88 (53,7)	32 (45,7)	56 (59,6)
Age gestationnel , semaines d'aménorrhée SA			
Moyenne ± e-t	37 ± 2,7	36,4± 2,7	37,5±2,6
Médiane [Min-Max]	37 [25-42]	37 [25-41]	38 [29-42]
<33 SA	11 (6,7)	5 (7,2)	6 (6,4)
De 33 à 37 SA	76 (46,3)	43 (61,4)	33 (35,1)
>37 SA	77 (47,0)	22 (31,4)	55 (58,5)
Poids de naissance , kg			
Moyenne ± e-t	2,8 ± 0,65	2,6 ± 0,7	2,9 ± 0,7
Médiane [Min-Max]	2,8 [0,93-4,4]	2,6 [0,55-3,8]	2,9 [0,96-4,4]
Poids <2,5 kg	52 (31,7)	28 (40,0)	24 (25,5)
Durée du séjour de naissance , jours			
Moyenne ± e-t	9,1 ± 14,2	10,3± 14,8	8,1±13,7
Médiane [EI]	5 [4-7]	6 [4-10]	4 [3-6]
Diagnostic d'au moins une malformation congénitale	19 (11,6)	11 (15,7)	8 (8,5)

SA : semaines d'aménorrhée ; e-t : écart-type ; EI : étendue interquartile ; n(%)

Tableau 11 : Malformations congénitales renseignées lors du séjour de naissance des enfants exposés *in utero* au mycophénolate entre 2011 et 2017.

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

5-Discussion

a. Synthèse et mise en perspective des principaux résultats

i. Utilisation du mycophénolate en France entre 2010 et 2017

Au total, 94 121 patients ont utilisé du MPA entre 2010 et 2017 ; parmi eux, 17 726 (19%) étaient des femmes en âge de procréer. L'utilisation du MPA était en constante augmentation dans l'ensemble de la population (+49% entre 2010 et 2017) et parmi les femmes en âge de procréer (+44%), atteignant en 2017 environ 59 000 utilisateurs dont plus de 10 000 femmes en âge de procréer. Deux tiers des utilisateurs (67%) avaient un antécédent de greffe, parmi lesquels 66% avaient eu une greffe de rein et 17% une greffe hépatique. Parmi les patients sans antécédent de greffe identifié, le syndrome néphrotique, le lupus érythémateux et la sclérose en plaques étaient les principaux diagnostics retrouvés (respectivement 19%, 19% et 17%). L'augmentation de l'utilisation du MPA entre 2010 et 2017 était retrouvée dans les deux contextes pathologiques d'utilisation (greffe : +47% ; hors greffe : +53%).

Compte tenu de la place du MPA dans la stratégie thérapeutique en 1^{ère} intention en prévention du rejet de greffe, ces résultats sont cohérents avec les données de l'Agence de Biomédecine rapportant une progression du nombre de greffes d'organes de l'ordre de 4 500 en 2010 à environ 6 000 en 2017 (8). L'utilisation du MPA dans les MAI s'inscrit dans le cadre des PNDS (10) nécessitant des adaptations thérapeutiques et la durée du traitement dans l'étude était environ deux fois plus courte que chez les non transplantés (durée médiane de 2 ans). L'utilisation du MPA reflète également la fréquence de plus en plus importante des pathologies auto-immunes en particulier du lupus chez les jeunes femmes comparée à la population française (15,32). Cet usage en dehors du cadre de l'AMM encadré réglementairement en France soulève la nécessité d'engager une vraie réflexion sur les prescriptions hors AMM. Les académies nationales de médecine et de pharmacie se sont penchées sur ce problème en 2018 en publiant un rapport afin de sensibiliser les pouvoirs publics (33).

Quel que soit le contexte pathologique d'utilisation, les utilisateurs de MPA étaient âgés de 50 ans environ (médiane 53 ans dans un contexte de greffe et 49 ans hors contexte de greffe). Toutefois, 8% des utilisateurs en dehors d'un contexte de greffe étaient des enfants de moins de 13 ans. L'utilisation du MPA chez l'enfant dans certaines MAI est encadrée par de nombreux PNDS (10). Par ailleurs, environ 90% des individus traités par MPA étaient affiliés au régime général de l'Assurance Maladie et 5% étaient bénéficiaires de la CMUc, ce qui est comparable avec les données de la population française (en 2014, 7% des français affiliés au régime général bénéficiaient de la CMUc) (34). Le traitement par MPA était principalement initié par un médecin salarié d'un établissement, cela est cohérent avec l'encadrement de la prescription du MPA soumis à une prescription initiale hospitalière obligatoire d'une durée de validité de 6 mois étendue à 1 an en 2018 (1,2).

ii. Utilisation du mycophénolate dans la période entourant la grossesse

Au cours de la période d'étude, 852 grossesses sont survenues dans l'année suivant une délivrance de MPA, dont 410 (48%) parmi des femmes transplantées et 442 (52%) hors contexte de greffe d'organe. Les résultats mettent en évidence une baisse importante de l'utilisation du MPA en amont de la grossesse quel que soit le contexte. Parmi les femmes transplantées, un relai est mis en place principalement par l'azathioprine (dans plus de 70% des cas). Parmi les femmes sans antécédent de greffe d'organe, le mycophénolate est le plus souvent remplacé par l'azathioprine (dans environ un tiers des cas) ou interrompu (dans environ un tiers des cas). Ainsi, au premier trimestre de grossesse 55% des femmes transplantées et 20% des femmes sans antécédent de greffe d'organe étaient passées à l'azathioprine. La diminution de l'utilisation du MPA se poursuivait en début de grossesse pour atteindre moins de 5% à partir du second trimestre de grossesse. Après l'accouchement, l'utilisation du MPA réaugmentait rapidement confirmant la place du MPA comme traitement immunosuppresseur de référence (de l'ordre de 50% après 6 mois chez les transplantées et 25% chez les non transplantées).

Ainsi, les résultats reflètent une adaptation de la prise en charge thérapeutique des femmes transplantées ou non sous MPA dans la période entourant la grossesse avec un relais par l'azathioprine dans la période pré-conceptionnelle, une reprise du MPA après l'accouchement et l'absence de changement pour d'autres médicaments comme les glucocorticoïdes à visée systémique, les anti-malariques ou la sulfasalazine. L'azathioprine est une alternative au MPA : considéré comme non tératogène, il ne semble pas modifier la survie du greffon à long terme (35). Le registre australo-néo-zélandais (ANZDATA) est la seule étude en vie réelle à fournir des données concernant les changements thérapeutiques avant la grossesse chez les femmes transplantées. Parmi 238 grossesses rapportées dans ANZDATA et suivies depuis l'année 2000, 93 (39%) étaient sous tacrolimus, 129(53%) sous ciclosporine, 178 (75%) sous azathioprine et 44 (18%) sous MPA dans la période précédant les grossesses (25). Nos résultats en termes de proportions de femmes transplantées exposées au MPA dans le 1^{er} trimestre précédant la grossesse (environ 20%) et celles ayant fait un relais par l'azathioprine (55%) sont cohérents avec les données du registre ANZDATA.

Néanmoins, notre étude montre que le relai du MPA vers l'azathioprine semble trop tardif chez les femmes initiant une grossesse quel que soit le contexte pathologique (greffe et hors greffe). En effet, environ 20% recevaient encore du MPA au 1^{er} trimestre malgré sa tératogénicité au cours des 2 premiers mois de grossesse (période de l'organogénèse). Ces résultats étaient comparables lorsque l'analyse était restreinte aux premières grossesses au cours de la période d'étude. Ceci suggère que la prise en charge des femmes sous MPA désireuses d'une grossesse ne s'améliore pas au fil des grossesses successives.

iii. Grossesses exposées au mycophénolate

Entre 2010 et 2017, 383 grossesses ont été identifiées comme exposées au MPA, ce qui représente 21% de l'ensemble des grossesses survenues parmi des femmes précédemment traitées par MPA sur cette période. Parmi ces 383 grossesses, 175 (46%) concernaient des femmes transplantées et 208 (54%) des femmes traitées en dehors d'un contexte de greffe d'organe.

Le nombre annuel de grossesses exposées est resté stable autour de 50 par an entre 2011 et 2017. De plus, grâce à une analyse exploratoire complémentaire des données du SNDS postérieures à celles utilisées pour l'étude, nous avons identifié 44 grossesses exposées au MPA en 2018. Ce chiffre s'inscrit donc dans la continuité des années précédentes. De plus, la part des grossesses exposées dans un contexte de greffe et hors contexte de greffe est restée stable sur la période. Ces résultats soulignent l'importance de l'encadrement médical en cas de projet de grossesse chez les femmes utilisant du MPA, quel que soit le contexte pathologique d'utilisation. Certains cliniciens recommandent de ne pas planifier de grossesse avant une période de 1 à 2 ans après la transplantation, le risque de rejet du greffon étant maximal dans les 3 à 6 premiers mois après la transplantation (36). Les données du SNDS ne permettent pas de distinguer les grossesses non planifiées de celles qui ont été planifiées. Les données du registre nord-américain NTPR rapportent que 50 à 60 % des grossesses sous MPA ne seraient pas planifiées (23, 37).

Dans la majorité des cas (55%), la période d'exposition pendant la grossesse incluait la période de l'organogénèse, période à risque de malformations congénitales.

Le nombre de grossesses dans notre étude est probablement sous-estimé car les données du SNDS ne permettent pas d'identifier les accouchements n'ayant pas donné lieu à une hospitalisation, les fausses couches précoces ainsi que certaines interruptions de grossesse (par exemple celles anonymes chez des mineures). Ces dernières représenteraient 10% de l'ensemble des interruptions de grossesses réalisées en établissement (38). Néanmoins, la proportion de 21% de grossesses exposées parmi l'ensemble des grossesses identifiées chez les utilisatrices de MPA est cohérente avec les taux de l'ordre de 6% à 23% rapportés dans les registres anglais (UKOSS) et nord-américain (NTPR) (26, 39, 40).

iv. Issues des grossesses exposées au mycophénolate

Parmi les 383 grossesses exposées au MPA identifiées, 169 (44%) ont eu une issue défavorable – il s’agissait le plus souvent (pour 155 de ces 169 grossesses) d’une interruption de grossesse (IVG ou IMG). Les données publiées issues de séries de cas et du registre NTPR rapportent des taux d’issues défavorables comparables, de l’ordre de 50% (19,36).

Le taux de fausses-couches spontanées de 2,3% est probablement sous-estimé à partir des données du SNDS (les fausses-couches n’ayant pas donné lieu à un recours aux soins ne peuvent pas être repérées à partir des informations disponibles). Les taux de fausses-couches spontanées rapportés dans le registre NTPR entre 42 et 48% est plus élevé que celui retrouvé dans le SNDS et on ne peut exclure que cela reflète des différences de prise en charge selon les pays. A titre de comparaison, le risque d’avortement spontané avec les autres immunosuppresseurs est compris entre 12 et 33 % (19,20) ; dans la population générale française, il est estimé entre 8 et 20% (41).

Parmi les 214 grossesses exposées au MPA ayant abouti à une naissance vivante, 164 nouveau-nés exposés *in utero* ont pu être identifiés. En effet, 50 naissances n’ont pas pu être identifiées en raison de l’absence d’information permettant le chaînage entre l’identifiant de la mère et celui de son enfant. Un diagnostic de malformation congénitale à la naissance a été retrouvé pour 19 de ces 164 enfants (12%). Les malformations congénitales se répartissaient équitablement entre des malformations de la cloison cardiaque et des gros vaisseaux (6/19), du visage ou des membres (fente labio-palatine, pied bot, microtie) (7/19) ainsi que des atteintes rénales ou des organes génitaux (7/19). Bien que l’identification des malformations congénitales ait reposé uniquement sur les informations renseignées pendant le séjour hospitalier de naissance, le taux de malformations congénitales de 12% de notre étude concorde avec les chiffres issus du registre NTPR variant entre 9 et 23% selon les études (24,35,39,40). A titre de comparaison, les malformations congénitales sont 4 à 7 fois moins fréquentes chez les femmes transplantées non exposées au MPA ainsi que dans la population générale où elles concernent entre 2 et 5% des naissances vivantes (42). De futurs travaux comportant le suivi des enfants après la naissance permettraient d’évaluer plus finement les conséquences de l’exposition au MPA *in utero*. De plus, de tels travaux permettraient de fournir des informations sur un éventuel effet dose, les données actuelles ne permettant pas d’établir l’existence d’une relation dose-effet (18,19).

b. Forces et limites de l’étude

Il s’agit de la première étude décrivant à l’échelle nationale, l’utilisation du MPA en population générale, chez les femmes en âge de procréer et lors de la survenue d’une grossesse.

Cette étude repose sur les données exhaustives de remboursements et d’hospitalisations de la quasi-totalité de la population française, et fournit ainsi une description détaillée de la pratique de prise en charge par le MPA des patients transplantés et non transplantés sur une période récente.

Cette étude en vie réelle permet d’apporter un éclairage important sur la part de l’usage du MPA en dehors de l’AMM qui s’inscrit pour la majorité des situations dans le cadre des PNDS de MAI. La description des grossesses exposées au MPA ainsi que des issues de ces grossesses notamment en dehors d’un contexte de greffe en font partie. Plus largement, ce travail fournit des éléments utiles en termes de santé publique sur l’attitude thérapeutique adoptée en cas de grossesse à risque. La survenue d’une grossesse chez une femme ayant un traitement par MPA au long cours relève d’une prise en charge individuelle spécialisée et complexe où le clinicien doit évaluer les risques pour la santé de la mère, pour la pathologie dont elle est traitée ainsi que pour l’enfant à venir.

Compte tenu de la nature des données du SNDS, les résultats de notre étude permettent d’apprécier de façon pertinente la situation « en vie réelle ». En effet, les seules données publiées proviennent de registres anglophones de transplantés d’organes ; elles présentent un fort risque de biais de mémorisation. Ce qui n’est pas le cas dans notre étude où les données médico-administratives du SNDS sont recueillies automatiquement par transmission électronique et indépendamment des patients ou des prescripteurs, sur la base des procédures de remboursement par l’Assurance Maladie. De plus, les informations médicales rapportées dans notre étude ont été

construites à partir d'algorithmes pour définir le contexte pathologique d'utilisation du MPA (greffe et hors greffe d'organes) ainsi que pour identifier les grossesses, leurs issues et la date présumée de début de grossesse. Concernant les grossesses, les algorithmes utilisés ont été repris des travaux menés conjointement par l'ANSM et la CNAM concernant l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse à partir des données du SNDS et ont fait l'objet de publications (28,29).

Néanmoins, notre étude présente des limites.

Les premières limites sont liées à la nature des informations disponibles dans le SNDS. Tout d'abord, la validité des données médicales dépend fortement de la qualité du codage des diagnostics hospitaliers, ce dernier étant principalement destiné à produire de l'information à visée tarifaire. Dans notre algorithme définissant le contexte pathologique d'utilisation du MPA, les patients ont été considérés utilisateurs de MPA dans un contexte de greffe dès lors qu'un diagnostic de greffe était renseigné en considérant l'historique du SNDS. A défaut, ils étaient considérés comme utilisateurs hors contexte de greffe. Cependant, le classement de certains patients pourrait être insuffisamment précis notamment en cas de greffe très ancienne. Par ailleurs, pour environ 14% des patients de l'étude les informations disponibles dans le SNDS n'étaient pas suffisantes pour établir un diagnostic. De plus, l'information sur la dose de MPA n'est pas directement disponible dans le SNDS, celle-ci ne pouvant qu'être estimée en rapportant la dose délivrée à la période d'exposition supposée à partir des dates de délivrance. Dans l'étude, la période d'exposition a été estimée en faisant l'hypothèse d'une exposition continue entre la 1^{ière} et la dernière délivrance, compte tenu du type de traitement à vie en post-greffe et d'un précédent travail ayant montré un taux élevé de couverture des délivrances de MPA au cours du temps (27). Ainsi, les résultats sur l'estimation des doses journalières de MPA doivent être interprétés avec prudence. Enfin, certaines informations sont absentes des bases de données du SNDS et n'ont donc pu être renseignées. Il s'agit notamment des caractéristiques cliniques sur les pathologies motivant l'utilisation du MPA ou encore des résultats des dosages biologiques (âge du greffon, de la MAI, créatinine, biopsie, etc...) ou encore le délai entre la grossesse et la transplantation. Les données étant anonymisées dans le SNDS, il n'était pas possible de remonter aux dossiers médicaux pour disposer de ces informations. De façon identique, les informations disponibles sur les dispensations de tests de grossesse et d'acide folique, ne donnant pas systématiquement lieu à un remboursement, ne sont pas exhaustives, suggérant une utilisation sous-estimée dans notre étude. Cela aurait aussi été le cas pour l'analyse de la contraception chez les patientes en âge de procréer, qui nécessiterait la réalisation d'études spécifiques à partir de sources de données adaptées. Il est important de rappeler que l'encadrement de l'utilisation du MPA dans les RCP est strict : la femme en âge de procréer doit utiliser au moins une méthode de contraception efficace avant de commencer son traitement sous MPA, pendant le traitement et dans les 6 semaines suivant l'arrêt (20,21,43). Deux tests de grossesse doivent être également réalisés à 8-10 jours d'intervalle avant le début du traitement (20,21).

Les secondes limites sont liées à la définition de l'utilisation du MPA, reposant sur les données de remboursement en ambulatoire et ne correspondant donc pas obligatoirement à la prise effective du médicament. Le MPA est utilisé dans des pathologies lourdes et l'absence de prise du MPA aurait des conséquences graves sur leur pronostic vital que ce soit pour la survie du greffon ou l'aggravation de leur MAI. Il est donc peu probable que les patients ne prennent pas le MPA qui leur est dispensé. Néanmoins, il est possible dans notre étude que certaines femmes enceintes ayant reçu une délivrance dans le mois précédant le début de la grossesse et n'ayant pas pris le traitement à l'annonce de leur grossesse aient été considérées à tort comme exposées. Par ailleurs, les données d'utilisation reposent uniquement sur les dispensations réalisées en ville (il n'est pas possible d'identifier dans le SNDS les médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier en dehors de la liste en sus des Groupes Homogènes de Séjour). Ainsi, en cas d'hospitalisation il n'est pas possible de connaître précisément la date de 1^{ière} administration du MPA ou des autres traitements à visée immunosuppressive analysés dans cette étude. Ceci a pu entraîner des erreurs de classement éventuelles dans notre analyse relative aux modifications thérapeutiques avant, pendant et après grossesse.

6-Conclusion

L'utilisation du MPA est en constante augmentation depuis 2010 en France à l'échelle de la population et parmi les femmes en âge de procréer, dans un contexte de greffe d'organe et en dehors d'un contexte de greffe. Lors de la survenue d'une grossesse, un relais par l'azathioprine est souvent mis en place en période pré-conceptionnelle. Toutefois, près de 400 grossesses ont été exposées au MPA en France entre 2010 et 2017, avec des conséquences graves sur le devenir des grossesses et sur le risque de malformations congénitales chez les enfants nés vivants. L'utilisation systématique d'une contraception efficace et la planification des grossesses restent primordiales chez les femmes en âge de procréer et utilisant du MPA.

L'utilisation du MPA augmentera probablement dans les années à venir avec l'accroissement du nombre de transplantations et de la prévalence des maladies auto-immunes. Il est donc essentiel de poursuivre la sensibilisation des professionnels de santé et des patients sur le risque majeur de tératogénéicité en particulier d'insister sur l'importance de respecter les conditions de prescription et de délivrance du mycophénolate notamment en terme de contraception et de réalisation des tests de grossesses obligatoires. Il est également primordial de rappeler aux femmes traitées par mycophénolate et désireuses de procréer, la nécessité de planifier avec leur médecin traitant toute grossesse que ce soit dans un contexte de greffe ou non.

Le renouvellement de ce type d'étude dans les années à venir permettra de mesurer l'évolution de l'utilisation du MPA et de la fréquence d'exposition pendant la grossesse, notamment depuis la mise en place des nouvelles mesures de réduction des risques en 2018.

BIBLIOGRAPHIE

1. Laboratoire Roche. Résumé des caractéristiques du produit, CellCept 500 mg gélules. 2018. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180312140384/anx_140384_fr.pdf [consulté le 16-07-2019]
2. Laboratoire Novartis. Résumé des caractéristiques du produit, Myfortic 360 mg comprimés. 2013. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67858369&typedoc=R> [consulté le 16-07-2019]
3. Centre de Référence sur les agents tératogènes. Les médicaments dangereux pendant la grossesse. Mars 2019. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742 [consulté le 16-07-2019]
4. Dalal P, Grafals M, Chhabra D, Gallon L. Mycophenolate mofetil: safety and efficacy in the prophylaxis of acute kidney transplantation rejection. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(1):139-49.
5. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report - 2012. *J Heart & Lung Transplant.* 2012; 31: 1073-1086.
6. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Curry MA, Prentice MA et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant.* 2018; 18 suppl 1 : 114-171.
7. Agence de biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. 2008-2017. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/02-organes/synthese.htm> [consulté le 16-07-2019]
8. Haute Autorité de Santé. Actes Et Prestations - Affection De Longue Durée N°28 : Suite De Transplantation Rénale De L'adulte. Octobre 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/ald_28_lap_suite_transplantation_web.pdf [consulté le 16-07-2019]
9. Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B et al. Immunosuppresseurs dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte: rapport de la SFGM-TC. *Pathologie Biologie* 2014; 62: 197-203.
10. Haute Autorité de Santé. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds#toc_1_1 [consulté le 16-07-2019]
11. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique. Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Octobre 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/guide_methodologique_pnds.pdf [consulté le 16-07-2019]
12. Okuda D. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. In *Handbook of Clinical Neurology, Multiple Sclerosis and Related Disorders Vol. 122 (3rd series)*. D.S. Goodin, Editor, 2014,503-511
13. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 0 : 1–16.
14. Zhen-Jun Y, Lu-Lu Z, Ting-Ting H, Jian-Sheng Z, Ze-Bao H. Comparison of mycophenolate mofetil with standard treatment for autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol & Hepatol*; 2019 (31): 873–877.
15. Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Plan d'action FAI²R 2016-2018. https://gallery.mailchimp.com/4ee662ef89beb0fc6c927e39f/files/Plan_d_action_2016_FAI%C2%B2R_version_pour_site.pdf [consulté le 16-07-2019]
16. 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 Genetics.* 2017 ;60 : 16e21.
17. O'Rahilly R, Muller F. Teratology and Prenatal Diagnosis. In: O'Rahilly R, Muller F. *Human Embryology & Teratology*, 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 2001; 115–134.
18. Ghee Soon Ang GS, Simpson SA, Reddy AR. Mycophenolate Mofetil Embryopathy May Be Dose and Timing Dependent. *Am J Med Genetics.* 2008; 146A: 1963–1966.

19. Coscia LA, Armenti DP, King RW, Sifontis NM, Constantinescu S, Moritz MJ. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J Pediatr Genet* 2015;4 :42–55.
20. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Traitement par mycophénolate. Guide pour les professionnels de santé: information sur les risques liés à une grossesse et/ou un projet de conception. Mai 2019 https://ansm.sante.fr/content/download/146835/1936775/version/2/file/Mycophenolate_guidePDS_V3_2019_03.pdf [consulté le 16-07-2019]
21. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Traitement par mycophénolate. Formulaire d'accord de soins des patients susceptibles de procréer (document à remplir et signer). Juillet 2018. https://ansm.sante.fr/content/download/146839/1936803/version/1/file/Mycophenolate_Accord-de-soins_2018-07-16.pdf [consulté le 16-07-2019]
22. 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.* 2012;158A:588–596.
23. Klieger-Grossmann C, Chitayat D, Lavign S, Kao K, Garcia-Bournissen F, Quinn D et al. Prenatal Exposure to Mycophenolate Mofetil: An Updated Estimate. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 ;32 :794–797.
24. King RW, Baca MJ, Armenti VT, Kaplan B. Pregnancy Outcomes Related to Mycophenolate Exposure in Female Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017; 17: 151–160.
25. Wyld ML, Clayton PA, Kennedy SE MBBS, Alexander SI, Chadban SJ. Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients With Transplantation as a Child. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 : e143626.
26. Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P et al. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK National Cohort Study. *PLoS ONE* 9(2): e89151.
27. Miranda S, Collin C, Laouar H, Rudnichi A, Dray-Spira R. Exposure to mycophenolate during pregnancy in France : a nationwide cohort study. Abstract for Poster session. ICPE 2018.
28. Ministère du travail de l'emploi et de la santé. INSTRUCTION N°DGS/DGOS/DREES/MC1/R3/BESC/2011/403 du 26 octobre 2011 relative au rappel des modalités d'enregistrement et de codage des mort-nés dans le PMSI nécessaires à la production de l'indicateur de mortalité. Octobre 2011 http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2011/11/cir_34067.pdf [consulté le 16-07-2019]
29. Blotière POB, Weill A, Dalichampt M, Billionnet C, Mezzarobba M, Raguideau F et al. Development of an algorithm to identify pregnancy outcomes in health care claims databases : an application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018; 1-8.
30. Inspection générale des affaires sociales. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium. Rapport février 2016. <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf> [consulté le 16-07-2019]
31. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 20 mars 2019. Acide folique CCD, 5 mg, comprimé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT_17567_ACIDE_FOLIQUE_CDD_PIS_INS_CG_Avis1_CT17567.pdf [consulté le 22-07-2019]
32. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 :1082-9.
33. Académie Nationale de Médecine, Académie nationale de pharmacie. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable. Rapport 2018. <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/11/Rapport-Hors-AMM-pour-ANM-vs-26-11-18.pdf> [consulté le 18-07-2019]

34. Fonds CMUc. Annuaire statistique. Octobre 2017. https://www.cmu.fr/fichier-utilisateur/fichiers/Annuaire_statistique_10-2017.pdf [consulté le 23-07-2019]
35. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl. 2010;65-85.
36. Pr Maryvonne Hourmant. Service de Néphrologie-immunologie clinique. Hôtel-Dieu. - Nantes. Grossesse après transplantation rénale. <http://soc-nephrologie.org/PDF/epart/industries/gambro/2011/09-hourmant.pdf> [consulté le 16-07-2019]
37. Constantinescu S, Coscia L, Armenti D, Moritz M. Mycophenolic Acid Product Discontinuation Prior to Conception: Analysis of Pregnancies in Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant. 2016;16 (suppl 3). <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/mycophenolic-acid-product-discontinuation-prior-to-conception-analysis-of-pregnancies-in-kidney-transplant-recipients/> [consulté le 18-07-2019]
38. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé - Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM. Aout 2016. https://www.snds.gouv.fr/download/Epidemio/Rapport_ANSM-Cnamts_etude_utilisation_VPA_aout_2016.pdf [consulté le 23-07-2019]
39. Transplant Pregnancy Registry International – 2017 Annual Report. https://www.researchgate.net/publication/11176903_Report_from_the_National_Transplantation_Pregnancy_Registry_NTPR_outcomes_of_pregnancy_after_transplantation [consulté le 25-09-2019]
40. Coscia LA, Constantinescu S, Armenti DP, Moritz MJ. The 25th Anniversary of the National Transplantation Pregnancy Registry. Clin Transpl. 2015; 31 : 57-68.
41. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S et al. Épidémiologie des pertes de grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2014; 43:764-75.
42. Doray B. Surveillance des grossesses exposées aux médicaments en France: les registres de malformations congénitales. Thérapie.2014; 69:47-51.
43. Haute Autorité de Santé. Fiche mémo contraceptions chez les patientes transplantées (rein, foie, cœur, poumon). Février 2019 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/fm_contraception_patientestransplantees_maj_fev19.pdf [consulté le 16-07-2019]

ANNEXE 1

Tableau A : Diagnostics retrouvés hors contexte de greffe d'organe – Population totale et femmes en âge de procréer

n (%)	Population totale N = 26 882	Femmes en âge de procréer N= 7 542
Atteintes de la fonction rénale	9 745 (36,3)	3 171 (42,0)
Syndrome néphrotique	5 163 (19,2)	1 417 (18,8)
Glomérulopathies	2 914 (10,8)	1 774 (23,5)
Syndrome néphritique	2 461 (9,2)	897 (11,9)
Néphrites	2 016 (7,5)	669 (8,9)
Hématuries récidivantes	489 (1,8)	175 (2,3)
Protéinurie	403 (1,5)	193 (2,6)
Autres atteintes	1 537 (5,7)	510 (6,8)
Atteintes du tissu conjonctif (connectivites)	8 787 (32,7)	4 061 (53,8)
Lupus	5 124 (19,1)	3 228 (42,8)
Sclérose systémique	1 551 (5,8)	452 (6,0)
Dermatomyosite	674 (2,5)	194 (2,6)
Sarcoidose	703 (2,6)	160 (2,1)
Autres atteintes	2 994 (1,1)	1 064 (14,1)
Atteintes du système vasculaire	2 332 (8,7)	563 (7,5)
Périartérite noueuse	589 (2,2)	117 (1,6)
Autres vasculopathies nécrosantes	1 865 (6,9)	439 (5,8)
Maladie de Behçet	240 (0,9)	60 (0,8)
Atteintes du système nerveux central	5 054 (18,8)	1 597 (21,2)
Sclérose en plaques	4 535 (16,9)	1 414 (18,7)
Autres atteintes démyélinisantes	806 (3,0)	275 (3,6)
Neuromyérite optique	441 (1,6)	185 (2,5)
Maladie de Susac	161 (0,6)	53 (0,7)
Atteintes du système nerveux périphérique	2 671 (10,0)	641 (8,5)
Myasthénies	1 642 (6,1)	537 (7,1)
Polynévrites	1 130 (4,2)	387 (5,1)
Greffes de cellules souches hématopoïétiques	4 218 (15,7)	171 (2,3)
Atteintes rhumatologiques	1 870 (7,0)	632 (8,4)
Polyarthrites rhumatoïdes ou apparentées	1 618 (6,0)	552 (7,3)
Spondylarthrite ankylosante et apparentées	263 (1,0)	90 (1,2)
Arthropathies psoriasiques et entéro-pathiques	44 (0,2)	10 (0,1)
Atteintes ophtalmologiques	848 (3,2)	296 (3,9)
Névrites optiques	593 (2,2)	243 (3,2)
Choriorétinites	263 (1,0)	56 (0,7)
Atteintes dermatologiques	1 932 (7,2)	377 (5,0)
Dermatite bulleuse	1 031 (3,8)	129 (1,7)
Psoriasis	367 (1,4)	98 (1,3)
Pyoderma gangrenosum	46 (0,2)	13 (0,2)
Sclerodermie localisée	505 (1,9)	138 (1,8)
Atteintes digestives	1 519 (5,7)	484 (6,4)
Maladie de Crohn	270 (1,0)	92 (1,2)
Rectocolite hémorragique	353 (1,3)	86 (1,1)
Cirrhose primitive	264 (1,0)	99 (1,3)
Hépatite auto-immune	873 (3,2)	302 (4,0)
Atteintes musculaires	1 308 (4,9)	366 (4,9)
Myopathie	551 (2,0)	127 (1,7)
Polymyosite	957 (3,6)	292 (3,9)
Atteintes hématologiques	1 074 (4,0)	425 (5,6)
Purpura thrombopénique idiopathique	631 (2,3)	229 (3,0)
Autres anémies hémolytiques auto-immunes	542 (2,0)	230 (3,0)
Syndrome lymphoprolifératif auto-immun	39 (0,1)	8 (0,1)

Tableau B : Nombre de grossesses exposées ou non aux traitements à visée immunosuppressive sur la période de l'étude (entre 2010 et 2017)

n/N (%)		4 ^{ème} tr. avant grossesse	3 ^{ème} tr. avant grossesse	2 nd tr. avant grossesse	1 ^{er} tr. avant grossesse	1 ^{er} tr. de grossesse	2 nd tr. de grossesse	3 ^{ème} tr. de grossesse	1 ^{er} tr. après grossesse	2 nd tr. après grossesse
Mycophénolate										
Toutes grossesses	Grefe	360/410 (88)	277/410 (68)	218/410 (53)	108/410 (26)	70/410 (17)	5/298 (2)	10/ 266 (4)	187/410 (46)	216/410 (53)
	Hors greffe	337/442 (76)	254/442 (58)	202/442 (46)	121/442 (27)	109/442 (25)	14/301 (5)	5/281 (2)	101/442 (23)	105/442 (24)
Premières grossesses	Grefe	321/352 (91)	249/352 (71)	199/352 (57)	102/352 (29)	65/352 (19)	5/276 (2)	10/ 248 (4)	175/352 (50)	203/352 (58)
	Hors greffe	314/403 (78)	239/403 (59)	193/403 (48)	117/403 (29)	109/403 (27)	14/287 (5)	5/270 (2)	94/403 (23)	100/403 (25)
Azathioprine										
Toutes grossesses	Grefe	65/410 (16)	126/410 (31)	187/410 (46)	223/410 (54)	290/410 (70)	217/298 (73)	150/266 (56)	179/410 (44)	122/410 (30)
	Hors greffe	31/442 (7)	52/442 (12)	74/442 (17)	90/442 (20)	137/442 (31)	108/301 (36)	88/281 (31)	98/442 (22)	88/442 (20)
Premières grossesses	Grefe	64/352 (18)	115/352 (33)	174/352 (49)	203/352 (58)	257/352 (73)	202/276 (73)	139/ 248 (5/ 6)	164/352 (47)	115/352 (33)
	Hors greffe	31/403 (8)	50/403 (12)	69/403 (17)	85/403 (21)	128/403 (32)	103/287 (36)	85/270 (32/)	95/403 (24)	85/403 (21)
Autres immunosuppresseurs de la classe ATC L04										
Toutes grossesses	Grefe	368/410 (90)	367/410 (90)	378/410 (92)	363/410 (89)	377/410 (92)	276/298 (93)	224/266 (84)	367/410 (90)	366/410 (89)
	Hors greffe	18/442 (4)	15/442 (3)	22/442 (5)	13/442 (3)	21/442 (5)	16/301 (5)	10/281 (4)	25/442 (6)	23/442 (5)
Premières grossesses	Grefe	321/352 (91)	321/352 (91)	327/352 (93)	316/352 (90)	326/352 (93)	256/276 (93)	209/ 248 (84)	319/352 (91)	322/352 (92)
	Hors greffe	18/403 (5)	15/403 (4)	20/403 (5)	13/403 (3)	21/403 (5)	16/287 (6)	10/270 (4)	25/403 (6)	23/403 (6)
Anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes										
Toutes grossesses	Grefe	257/410 (63)	256/410 (62)	258/410 (63)	239/410 (58)	266/410 (65)	188/298 (63)	147/ 266 (55)	268/410 (65)	251/410 (61)
	Hors greffe	278/442 (63)	254/442 (58)	263/442 (60)	227/442 (51)	279/442 (63)	184/301 (61)	150/281 (53)	261/442 (59)	244/442 (55)
Premières grossesses	Grefe	225/352 (64)	221/352 (63)	226/352 (64)	211/352 (60)	229/352 (65)	175/276 (63)	139/248 (56)	236/352 (67)	224/352 (64)
	Hors greffe	259/403 (64)	234/403 (58)	242/403 (60)	211/403 (52)	258/403 (64)	176/287 (61)	145/270 (54)	242/403 (60)	225/403 (56)
Autres traitement médicamenteux										
Toutes grossesses	Grefe	11 /410 (3)	12/410 (3)	12/410 (3)	9/410 (2)	14/410 (3)	10/298 (3)	7/ 266 (3)	14/410 (3)	13/410 (3)
	Hors greffe	203/442 (46)	199/442 (45)	198/442 (45)	187/442 (42)	209/442 (47)	146/301 (49)	118/281 (42)	194/442 (44)	192/442 (43)
Premières grossesses	Grefe	9/352 (3)	10/352 (3)	11/352 (3)	8/352 (2)	12/352 (3)	9/276 (3)	7/248 (3)	13/352 (4)	12/352 (3)
	Hors greffe	188/403 (46)	184/403 (46)	183/403 (45)	172/403 (43)	193/403 (48)	139/287 (48)	114/270 (42)	179/403 (44)	178/403 (44)
Absence de traitement médicamenteux										
Toutes grossesses	Grefe	24/410 (6)	24/410 (6)	18/410 (4)	28/410 (7)	17/410 (4)	10/298 (3)	28/ 266 (11)	24/410 (6)	24/410 (6)
	Hors greffe	65/442 (15)	96/442 (22)	96/442 (22)	143/442 (32)	106/442 (24)	92/301 (31)	106/281 (38)	121/442 (27)	129/442 (29)
Premières grossesses	Grefe	15/352 (4)	16/352 (5)	11/352 (3)	18/352 (5)	11/352 (3)	24/276 (9)	26/248 (11)	13/352 (4)	12/352 (3)
	Hors greffe	57/403 (14)	86/403 (21)	86/403 (21)	124/403 (31)	89/403 (22)	86/287 (30)	100/270 (37)	106/403 (26)	115/403 (29)

ANNEXE 2

Codes utilisés pour définir l'exposition au mycophénolate

Code ATC	Code CIP13	Code CIP7	Libellé
L04AA06	3400949504480	4950448	CELLCEPT 250MG GELULE (ADP) MWI 100
	3400935952585	3595258	CELLCEPT 250 MG GELULE 100
	3400949510924	4951092	CELLCEPT 500 MG CPR 50
	3400935952707	3595270	CELLCEPT 500 MG CPR 50
	3400949504541	4950454	CELLCEPT 500MG CPR (ADP) 50
	3400935952936	3595293	CELLCEPT 1 G/5 ML PDR ORALE 1
	3400949511006	4951100	CELLCEPT 500 MG (MYCOPHENOLATE MOFETIL) 1, BOITE D
	3400949297153	4929715	MYCOPHENOLATE BGA 500MG CPR 50
	3400939574028	3957402	MYCOPHENOLATE ACT 500MG CPR 50
	3400939212616	3921261	MYCOPHENOLATE ZYD 250MG GELULE 100
	3400949466368	4946636	MYCOPHENOLATE EG 500MG CPR 50
	3400949212118	4921211	MYCOPHENOLATE SDZ 250MG GELULE 100
	3400949793921	4979392	MYCOPHENOLATE MOFETIL MYL 500MG CPR 50
	3400949917891	4991789	MYCOPHENOLATE MYL 250MG GELULE 100
	3400938500417	3850041	MYCOPHENOLATE TVC 250MG GELULE 100
	3400938500646	3850064	MYCOPHENOLATE TVC 500MG CPR 50
	3400939533155	3953315	MYCOPHENOLATE ACT 250MG GELULE 100
	3400949179596	4917959	MYCOPHENOLATE BGA 250MG GELULE 100
	3400949244515	4924451	MYCOPHENOLATE SDZ 500MG CPR 50
	3400949918034	4991803	MYCOPHENOLATE ARW 250MG GELULE 100
	3400949141456	4914145	MYCOPHENOLATE ZYD 500MG CPR 50
	3400921791679	2179167	MYCOPHENOLATE MOFETIL RANBAXY 500 MG 1 BOITE DE 50
	3400939989501	3998950	MYCOPHENOLATE MYP 500MG CPR 50
	3400949456482	4945648	MYCOPHENOLATE MOFETIL QUALIMED GENERIQUES 500 MG 1
	3400949465996	4946599	MYCOPHENOLATE EG 250MG GELULE 100
	3400939416250	3941625	MYCOPHENOLATE AHL 500MG CPR 50
	3400949456192	4945619	MYCOPHENOLATE ARW 500MG CPR 50
	3400939574257	3957425	MYCOPHENOLATE MOFETIL ZEN 500MG CPR 50
	3400939611259	3961125	MYCOPHENOLATE AHL 250MG GELULE 100
	3400949212866	4921286	MYCOPHENOLATE RTP 500MG CPR 50
	3400937400398	3740039	MYCOPHENOLATE MOFETIL ZEN 250MG GEL 100
	3400936308718	3630871	MYFORTIC 180MG CPR 120
	3400936309197	3630919	MYFORTIC 360MG CPR 120

Codes utilisés pour définir l'exposition aux autres immunosuppresseurs que le mycophénolate

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

3004459	3400930044599	ETANERCEPT	BENEPALI 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3004460	3400930044605	ETANERCEPT	BENEPALI 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3606499	3400936064997	ETANERCEPT	ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable
3585171	3400935851710	ETANERCEPT	ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable
3771910	3400937719100	ETANERCEPT	ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3658622	3400936586222	ETANERCEPT	ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable
3658585	3400936585850	ETANERCEPT	ENBREL 50 mg, poudre pour solution injectable
3771956	3400937719568	ETANERCEPT	ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3960522	3400939605227	ETANERCEPT	ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3009894	3400930098943	ETANERCEPT	ERELZI 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3009895	3400930098950	ETANERCEPT	ERELZI 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3009896	3400930098967	ETANERCEPT	ERELZI 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3641159	3400936411593	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,1 mg, comprimé dispersible
3641113	3400936411135	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,25 mg, comprimé
3641188	3400936411883	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,25 mg, comprimé dispersible
3641082	3400936410824	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,5 mg, comprimé
3641030	3400936410305	EVEROLIMUS	CERTICAN 0,75 mg, comprimé
4177876	3400941778766	FINGOLIMOD	GILENYA 0,5 mg, gélule
2756848	3400927568480	GOLIMUMAB	SIMPONI 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
2756831	3400927568312	GOLIMUMAB	SIMPONI 100 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3973097	3400939730974	GOLIMUMAB	SIMPONI 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3973074	3400939730745	GOLIMUMAB	SIMPONI 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3006079	3400930060797	IXEKIZUMAB	TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3006080	3400930060803	IXEKIZUMAB	TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3006075	3400930060759	IXEKIZUMAB	TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3541647	3400935416476	LEFLUNOMIDE	ARAVA 10 mg, comprimé pelliculé
4950626	3400949506262	LEFLUNOMIDE	ARAVA 10 mg, comprimé pelliculé
4950879	3400949508792	LEFLUNOMIDE	ARAVA 10 mg, comprimé pelliculé
3541713	3400935417138	LEFLUNOMIDE	ARAVA 100 mg, comprimé pelliculé
3541699	3400935416995	LEFLUNOMIDE	ARAVA 20 mg, comprimé pelliculé
4951206	3400949512065	LEFLUNOMIDE	ARAVA 20 mg, comprimé pelliculé
4950885	3400949508853	LEFLUNOMIDE	ARAVA 20 mg, comprimé pelliculé
4950603	3400949506033	LEFLUNOMIDE	ARAVA 20 mg, comprimé pelliculé
4170124	3400941701245	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE EG 10 mg, comprimé pelliculé
4170130	3400941701306	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE EG 20 mg, comprimé pelliculé
2208489	3400922084893	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé
2208526	3400922085265	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé
4972680	3400949726806	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE WINTHROP 10 mg, comprimé pelliculé
4972705	3400949727056	LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE WINTHROP 20 mg, comprimé pelliculé
3897404	3400938974041	METHOTREXATE	IMETH 10 mg, comprimé sécable
3001634	3400930016343	METHOTREXATE	IMETH 10 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3001636	3400930016367	METHOTREXATE	IMETH 12,5 mg/0,5 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3001638	3400930016381	METHOTREXATE	IMETH 15 mg/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

3001640	3400930016404	METHOTREXATE	IMETH 17,5 mg/0,7 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3898415	3400938984156	METHOTREXATE	IMETH 2,5 mg, comprimé
3000431	3400930004319	METHOTREXATE	IMETH 2,5 mg, comprimé
3001642	3400930016428	METHOTREXATE	IMETH 20 mg/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3001644	3400930016442	METHOTREXATE	IMETH 22,5 mg/0,9 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3001646	3400930016466	METHOTREXATE	IMETH 25 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3001631	3400930016312	METHOTREXATE	IMETH 7,5 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3067068	3400930670682	METHOTREXATE	METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé
2688905	3400926889050	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/0,2 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002025	3400930020258	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/0,20 ml, solution injectable en stylo pré-rempli
3721562	3400937215626	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3721697	3400937216975	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3721421	3400937214216	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3721823	3400937218238	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3717543	3400937175432	METHOTREXATE	METOJECT 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
3002029	3400930020296	METHOTREXATE	METOJECT 12,5 mg/0,25 ml, solution inj en stylo pré-rempli
2677497	3400926774974	METHOTREXATE	METOJECT 15 mg/0,3 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002032	3400930020326	METHOTREXATE	METOJECT 15 mg/0,30 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3002036	3400930020364	METHOTREXATE	METOJECT 17,5 mg/0,35 ml, solution inj en stylo pré-rempli
2688940	3400926889401	METHOTREXATE	METOJECT 20 mg/0,4 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002039	3400930020395	METHOTREXATE	METOJECT 20 mg/0,40 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3002043	3400930020432	METHOTREXATE	METOJECT 22,5 mg/0,45 ml, solution inj en stylo pré-rempli
2688992	3400926889920	METHOTREXATE	METOJECT 25 mg/0,5 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002046	3400930020463	METHOTREXATE	METOJECT 25 mg/0,50 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3002049	3400930020494	METHOTREXATE	METOJECT 27,5 mg/0,55 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3002052	3400930020524	METHOTREXATE	METOJECT 30 mg/0,60 ml, solution inj en stylo pré-rempli
2688868	3400926888688	METHOTREXATE	METOJECT 7,5 mg/0,15 ml, solution inj en seringue pré-remplie
3002019	3400930020197	METHOTREXATE	METOJECT 7,5 mg/0,15 ml, solution inj en stylo pré-rempli
3007501	3400930075012	METHOTREXATE	NORDIMET 10 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007502	3400930075029	METHOTREXATE	NORDIMET 12,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007503	3400930075036	METHOTREXATE	NORDIMET 15 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007504	3400930075043	METHOTREXATE	NORDIMET 17,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007506	3400930075067	METHOTREXATE	NORDIMET 20 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007507	3400930075074	METHOTREXATE	NORDIMET 22,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007508	3400930075081	METHOTREXATE	NORDIMET 25 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3007500	3400930075005	METHOTREXATE	NORDIMET 7,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
3349826	3400933498269	METHOTREXATE	NOVATREX 2,5 mg, comprimé
3006784	3400930067840	METHOTREXATE	NOVATREX 2,5 mg, comprimé
4168848	3400941688485	PIRFENIDONE	ESBRIET 267 mg, gélule
4168831	3400941688317	PIRFENIDONE	ESBRIET 267 mg, gélule
3001061	3400930010617	SECUKINUMAB	COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3001060	3400930010600	SECUKINUMAB	COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
3001063	3400930010631	SECUKINUMAB	COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

3001062	3400930010624	SECUKINUMAB	COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
4930457	3400949304578	SIROLIMUS	RAPAMUNE 0,5 mg, comprimé enrobé
3595301	3400935953018	SIROLIMUS	RAPAMUNE 1 mg, comprimé enrobé
3568847	3400935688477	SIROLIMUS	RAPAMUNE 1 mg/ml, solution buvable
3615682	3400936156821	SIROLIMUS	RAPAMUNE 2 mg, comprimé enrobé
3741547	3400937415477	TACROLIMUS	ADOPORT 0,5 mg, gélule
3748532	3400937485326	TACROLIMUS	ADOPORT 1 mg, gélule
3000929	3400930009291	TACROLIMUS	ADOPORT 2 mg, gélule
3748561	3400937485616	TACROLIMUS	ADOPORT 5 mg, gélule
3806927	3400938069273	TACROLIMUS	ADVAGRAF 0,5 mg, gélule à libération prolongée
3806962	3400938069624	TACROLIMUS	ADVAGRAF 1 mg, gélule à libération prolongée
3953462	3400939534626	TACROLIMUS	ADVAGRAF 3 mg, gélule à libération prolongée
3806991	3400938069914	TACROLIMUS	ADVAGRAF 5 mg, gélule à libération prolongée
3000119	3400930001196	TACROLIMUS	ENVARUSUS 0,75 mg, comprimé à libération prolongée
3000122	3400930001226	TACROLIMUS	ENVARUSUS 1 mg, comprimé à libération prolongée
3000126	3400930001264	TACROLIMUS	ENVARUSUS 4 mg, comprimé à libération prolongée
3959482	3400939594828	TACROLIMUS	MODIGRAF 0,2 mg, granulés pour suspension buvable
3959499	3400939594996	TACROLIMUS	MODIGRAF 1 mg, granulés pour suspension buvable
3589588	3400935895882	TACROLIMUS	PROGRAF 0,5 mg, gélule
3589571	3400935895714	TACROLIMUS	PROGRAF 1 mg, gélule
3587572	3400935875723	TACROLIMUS	PROGRAF 5 mg, gélule
2210256	3400922102566	TACROLIMUS	TACROLIMUS EG 1 mg, gélule
2749989	3400927499890	TERIFLUNOMIDE	AUBAGIO 14 mg, comprimé pelliculé
2782484	3400927824845	TOCILIZUMAB	ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en seringue préremplie
3008811	3400930088111	TOFACITINIB	XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé
3925862	3400939258621	USTEKINUMAB	STELARA 45 mg, solution injectable
3748489	3400937484893	USTEKINUMAB	STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie
3748495	3400937484954	USTEKINUMAB	STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie
Anti-inflammatoire stéroïdiens – Glucocorticoïdes a visée systémique			
3010967	3400930109670	BETAMETHASONE	BETNESOL 4 MG SOL INJ 1
3010973	3400930109731	BETAMETHASONE	BETNESOL 0,5MG CPR EFF 30
3019460	3400930194607	BETAMETHASONE	CELESTENE 4 MG SOL INJ 3
3019483	3400930194836	BETAMETHASONE	CELESTENE 0,5MG CPR 30
3019508	3400930195086	BETAMETHASONE	CELESTENE 0,5 MG/ML SOL BUV FL 30ML 1
3200509	3400932005093	BETAMETHASONE	DIPROSTENE SUSP INJ 1
3205777	3400932057771	BETAMETHASONE	CELESTENE CHRONO 5,70 MG/ML INJ+NEC 1
3274643	3400932746439	BETAMETHASONE	CELESTENE 8MG/2ML SOL INJ 1
3412447	3400934124471	BETAMETHASONE	CELESTENE 2MG CPR DISP 20
3887541	3400938875416	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE BGA 2MG CPR DISP 20
3887759	3400938877595	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE ZTV 2MG CPR DISP 20
3887788	3400938877885	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE ARW 2MG CPR DISP 20
3887819	3400938878196	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE EG 2MG CPR DISP 20
3894699	3400938946994	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE BGA 0,5MG/ML SOL BUV 1

3894707	3400938947076	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE ARW 0,5MG/ML SOL BUV 1
3894713	3400938947137	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE EG 0,5MG/ML SOL BUV 1
3894736	3400938947366	BETAMETHASONE	BETAMETHASONE ZTV 0,5MG/ML SOL BUV 1
3026164	3400930261644	CORTISONE	CORTISONE ROUSSEL 5MG CPR 20
3135798	3400931357988	CORTIVAZOL	ALTIM 3,75 MG SUSP INJ 1
3028536	3400930285367	DEXAMETHASONE	DECTANCYL 0,5MG CPR 30
3028588	3400930285886	DEXAMETHASONE	DECTANCYL 0,5% SUSP INJ 3ML 1/3 ML
3028571	3400930285718	DEXAMETHASONE	DECTANCYL 0,5% SUSP INJ 3ML 1/3 ML
3097402	3400930974025	DEXAMETHASONE	SOLUDECADRON 4MG/1ML INJ 3/1 ML
3430623	3400934306235	DEXAMETHASONE	DEXAMETHASONE PHOSPHATE LEURQUIN MEDIOLANUM 4 MG/1
3051392	3400930513927	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE ROUSS 100MG INJ 1
3051417	3400930514177	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE ROUSS 10MG CPR 25
3051452	3400930514528	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE ROUSS 2,5% 1ML 1/1 ML
3051475	3400930514757	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE ROUSSEL 2,5 P. 100 1 BOITE DE 1, SU
3214115	3400932141159	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE UPJOHN 100MG INJ 1
3357234	3400933572341	HYDROCORTISONE	HYDROCORTISONE BIO 100MG LYO SOL INJ 1
3029352	3400930293522	METHYLPREDNISOLONE	DEPO-MEDROL 0,040 G 1 FLACON DE 1 ML AVEC SERINGUE
3065595	3400930655955	METHYLPREDNISOLONE	MEDROL 4MG CPR 30
3097170	3400930971703	METHYLPREDNISOLONE	SOLUMEDROL 20 MG PDR ET SOL INJ 1
3097187	3400930971871	METHYLPREDNISOLONE	SOLUMEDROL 40 MG PDR ET SOL INJ 1
3155281	3400931552819	METHYLPREDNISOLONE	SOLUMEDROL 120 MG PDR ET SOL INJ 1
3229648	3400932296484	METHYLPREDNISOLONE	DEPO MEDROL 80MG/2ML INJ SER 1/2 ML
3241224	3400932412242	METHYLPREDNISOLONE	METHYL PREDNISOLONE DAKOTA PHARM 20 MG
3241230	3400932412303	METHYLPREDNISOLONE	METHYL PREDNISOLONE DAKOTA PHARM 40 MG
3241247	3400932412471	METHYLPREDNISOLONE	METHYL PREDNISOLONE DAKOTA PHARM 120 MG
3295817	3400932958177	METHYLPREDNISOLONE	SOLPREDONE 120 MG (METHYLPREDNISOLONE) 1 FLACON
3295846	3400932958467	METHYLPREDNISOLONE	SOLPREDONE 20 MG (METHYLPREDNISOLONE) 1 FLACON
3318984	3400933189846	METHYLPREDNISOLONE	MEDROL 16MG CPR 20
3402058	3400934020582	METHYLPREDNISOLONE	DEPO-MEDROL 40 MG/1 ML (ACETATE DE METHYL PREDNISOLONE)
3723242	3400937232425	METHYLPREDNISOLONE	MEDROL 100MG CPR 30
3867722	3400938677225	METHYLPREDNISOLONE	SOLUMEDROL 1000 MG PDR ET SOL INJ 1
3051506	3400930515068	PREDNISOLONE	HYDROCORTANCYL 5 MG (PREDNISOLONE) 1 BOITE DE 30
3051558	3400930515587	PREDNISOLONE	HYDROCORTANCYL 125 MG SUSP INJ 1
3051564	3400930515648	PREDNISOLONE	HYDROCORTANCYL 2,5 P. 100 (ACETATE DE PREDNISOLONE)
3097520	3400930975206	PREDNISOLONE	SOLUPRED 5MG CPR EFF 30
3201466	3400932014668	PREDNISOLONE	SOLUPRED 20MG CPR EFF 20
3282039	3400932820399	PREDNISOLONE	SOLUPRED 1MG/ML SOL BUV 1
3493670	3400934936708	PREDNISOLONE	SOLUPRED 5MG CPR ORODISP 30
3493687	3400934936876	PREDNISOLONE	SOLUPRED 20MG CPR ORODISP 20
3574032	3400935740328	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE EG 20MG CPR EFF 20
3574049	3400935740496	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE BAYER 20MG CPR EFF 20
3574055	3400935740557	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE BGA 20MG CPR EFF 20
3608742	3400936087422	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE MYL 20 MG CPR EFF 20

3608759	3400936087590	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE IRX 20MG CPR EFF 20
3608765	3400936087651	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE RTP 20MG CPR EFF 20
3608771	3400936087712	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE GNR 20MG CPR EFF 20
3608788	3400936087880	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ARW 20MG CPR EFF 20
3611738	3400936117389	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE TVC 20MG CPR EFF 20
3613677	3400936136779	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE RPG 20 MG 1 BOITE DE 20, COMPR EFF
3613683	3400936136830	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE IVX 20MG CPR EFF 20
3613708	3400936137080	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE CRT 20MG CPR EFF 20
3613714	3400936137141	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE QUALIMED 20 MG 1 BOITE DE 20 COMPR
3619645	3400936196452	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ZEN 20MG CPR ORODISP 20
3619651	3400936196513	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE WINTHROP 5 MG 1 BOITE DE 30 COMPR
3648173	3400936481732	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE TVC 5MG CPR EFF 30
3674791	3400936747913	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ZEN 20MG CPR EFF 20
3680679	3400936806795	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE SDZ 20MG CPR EFF 20
3910240	3400939102405	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE QUALIMED 20 MG 1 BOITE DE 20 COMPR
3910346	3400939103464	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE MYL 20MG CPR ORODISP 20
3910659	3400939106595	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ACT 20MG CPR OROD 20
3910688	3400939106885	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE ARW 20MG CPR ORODISP 20
3910719	3400939107196	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE BGA 20MG CPR ORODISP 20
3910748	3400939107486	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE CRT 20MG CPR ORODISP 20
3910820	3400939108209	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE SDZ 20MG CPR ORODISP 20
3910866	3400939108667	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE RTP 20MG CPR ORODISP 20
3910895	3400939108957	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE TVC 20MG CPR ORODISP 20
3910932	3400939109329	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE RBX 20MG CPR ORODISP 20
3910961	3400939109619	PREDNISOLONE	PREDNISOLONE EG 20MG CPR ORODISP 20
3005035	3400930050354	PREDNISONE	PREDNISONE BGA 5 MG CPR 30
3025897	3400930258972	PREDNISONE	CORTANCYL 1MG CPR 30
3025905	3400930259054	PREDNISONE	CORTANCYL 5MG CPR 30
3328385	3400933283858	PREDNISONE	CORTANCYL 20MG CPR 20
3464102	3400934641022	PREDNISONE	PREDNISONE ZEN 20MG CPR 20
3464119	3400934641190	PREDNISONE	PREDNISONE ZEN 5MG CPR 30
3464125	3400934641251	PREDNISONE	PREDNISONE ZEN 1MG CPR 30
3648730	3400936487307	PREDNISONE	PREDNISONE EG 5MG CPR 30
3651838	3400936518384	PREDNISONE	PREDNISONE CRT 5MG CPR 30
3651850	3400936518506	PREDNISONE	PREDNISONE MYL 5MG CPR 30
3651873	3400936518735	PREDNISONE	PREDNISONE QUALIMED 5 MG 1 BOITE DE 30 COMPRIMES
3651927	3400936519275	PREDNISONE	PREDNISONE BGA 5 MG CPR 30
3651956	3400936519565	PREDNISONE	PREDNISONE IVX 5MG CPR 30
3651979	3400936519794	PREDNISONE	PREDNISONE TVC 5MG CPR 30
3651991	3400936519916	PREDNISONE	PREDNISONE ARW 5MG CPR 30
3652080	3400936520806	PREDNISONE	PREDNISONE EG 20MG CPR 20
3652111	3400936521117	PREDNISONE	PREDNISONE CRT 20MG CPR 20
3652140	3400936521407	PREDNISONE	PREDNISONE MYL 20MG CPR 20

3652186	3400936521865	PREDNISONE	PREDNISONE QUALIMED 20 MG 1 BOITE DE 20 COMPRIMES
3652252	3400936522527	PREDNISONE	PREDNISONE BGA 20MG CPR 20
3652281	3400936522817	PREDNISONE	PREDNISONE IVX 20MG CPR 20
3652312	3400936523128	PREDNISONE	PREDNISONE TVC 20MG CPR 20
3652341	3400936523418	PREDNISONE	PREDNISONE ARW 20MG CPR 20
3652370	3400936523708	PREDNISONE	PREDNISONE SDZ 20MG CPR 20
3666509	3400936665095	PREDNISONE	PREDNISONE REF 5 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES SECAB
3666521	3400936665217	PREDNISONE	PREDNISONE RTP 5MG CPR 30
3666538	3400936665385	PREDNISONE	PREDNISONE REF 20MG CPR 20
3666567	3400936665675	PREDNISONE	PREDNISONE RTP 20MG CPR 20
3675773	3400936757738	PREDNISONE	PREDNISONE SDZ 5MG CPR 30
3855860	3400938558609	PREDNISONE	PREDNISONE CRT 1MG CPR 30
3855883	3400938558838	PREDNISONE	PREDNISONE MYL 1MG CPR 30
3855920	3400938559200	PREDNISONE	PREDNISONE ARROW 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
3855937	3400938559378	PREDNISONE	PREDNISONE BGA 1MG CPR 30
3855943	3400938559439	PREDNISONE	PREDNISONE EG 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
3855972	3400938559729	PREDNISONE	PREDNISONE SANDOZ 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
3855989	3400938559897	PREDNISONE	PREDNISONE QUALIMED 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES
3855995	3400938559958	PREDNISONE	PREDNISONE RATIOPHARM 1 MG 1 BOITE DE 30 COMPR
3856003	3400938560039	PREDNISONE	PREDNISONE TEVA 1 MG 1 BOITE DE 30, COMPRIMES

Autres immunosuppresseurs

3002809	3400930028094	AUROTHIOPROPANOL	ALLOCHRYSSINE 50 mg inj IM
3002815	3400930028155	AUROTHIOPROPANOL	ALLOCHRYSSINE 100 mg inj IM
3002790	3400930027905	AUROTHIOPROPANOL	ALLOCHRYSSINE 25 mg inj IM
3073100	3400930731000	CHLOROQUINE	NIVAQUINE 100 MG CPR SECABLE 100
3073117	3400930731178	CHLOROQUINE	NIVAQUINE 100 MG CPR SECABLE 20
3254445	3400932544455	CHLOROQUINE	NIVAQUINE 25MG/5 ml sirop FL 150 ml
3627509	3400936275096	COLCHICINE	COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cpr sécable 20
	3400930040935	COLCHICINE	COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cpr sécable 15
3024490	3400930244906	COLCHICINE	COLCHIMAX 1 MG, cpr pellicule sécable 20
	3400930040928	COLCHICINE	COLCHIMAX 1 MG cpr pellicule sécable 15
3035890	3400930358900	CYCLOSPHOSPHAMIDE	ENDOXAN 50 MG CPR 50
3032561	3400930325612	DAPSONE	DISULONE 100MG CPR SECABLE 100
3203169	3400932031696	D-PENICILLAMINE	TROLOVOL 300 MG CPR 30
3644146	3400936441460	HYDROXYCHLOROQUINE	PLAQUENIL 200 MG CPR PELLICULE 30
3226880	3400932268801	SULFASALAZINE	SALAZOPYRINE 500 MG CPR GASTROR
3293907	3400932939077	TIOPRONINE	ACADIONE 250 MG Cpr drag 120

Codes utilisés pour définir les issues de grossesse

Code	Source	Libellé
Accouchements		
Z370	CIM 10	Naissance unique, enfant vivant
Z371		Naissance unique, enfant mort-né
Z372		Naissance gémellaire, jumeaux nés vivants
Z373		Naissance gémellaire un des 2 né vivant, l'autre mort-né
Z374		Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés
Z375		Autres naissances multiples, tous nés vivants
Z376		Autres naissances multiples, certains nés vivants
Z377		Autres naissances multiples, tous morts nés
Z379		Résultat sans précision.
Z3900		Soins et examens immédiatement après un accouchement hors d'un établissement de santé
O80		Accouchement unique et spontané
O81		Accouchement unique par forceps et ventouse
O82		Accouchement unique par césarienne
O83		Autres accouchements uniques avec assistance
O84	Accouchements multiples	
1511	Prestation	Forfait d'accouchement simple des sages-femmes
1512		Forfait d'accouchement multiple des sages-femmes
JQGD001	CCAM	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une multipare
JQGD002		Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
JQGD003		Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
JQGD004		Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une primipare
JQGD005		Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
JQGD007		Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
JQGD008		Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
JQGD010		Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une primipare
JQGD012		Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une multipare
JQGD013		Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare
JQGA002		Accouchement par césarienne programmée, par laparotomie
JQGA003		Accouchement par césarienne au cours du travail, par laparotomie
JQGA004		Accouchement par césarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
JQGA005		Accouchement par césarienne, par abord vaginal
Interruptions de grossesse (IVG, IMG)		
O04	CIM 10	Avortement médical
O05		Autres formes d'avortement
O06		Avortement, sans précision
O07		Echec d'une tentative d'avortement
Z640		Difficultés liées à une grossesse non désirée
2415		Prestation
2416	Medicaments: prostaglandines	
2420	Forfait intervention duree < ou = 12 h prive medic	
2422	Forfait pour ivg medicamenteuse	
3329	Forfait medicament ivg ville	

1981		FORFAIT IVG HONORAIRES DE VILLE
2411		INTERVENTION IVG
2419		IVG Hospitalisation < ou = 12 H
2423		IVG Hospitalisation >12 H
2425		Forfait ivg pour 24h supplémentaires - secteur privé/secteur public
3216		Forfait ultérieur biologie ivg ville
JNJD001	CCAM	Évacuation d'un utérus gravide, au 2 ^{ème} trimestre de la grossesse avant la 22 ^{ème} semaine d'aménorrhée
JNJD002		Évacuation d'un utérus gravide par aspiration et/ou curetage, au 1 ^{er} trimestre
JNJP001		Évacuation d'un utérus gravide par moyen médicamenteux, au 1 ^{er} trimestre
JQGD014		Extraction sélective de fœtus au cours d'une grossesse multiple
JNMD001		Révision de la cavité de l'utérus après avortement
O35		soins maternels pour anomalie et lésion fœtale
Fausse couches, grossesse extra-utérine, autres		
O03		Avortement spontané
O00	CIM 10	Grossesses extra utérine
JJFA001	CCAM	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJFC001		Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJJA002		Expression tubaire pour évacuation tuboabdominale de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJJC002		Expression tubaire pour évacuation tuboabdominale de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJLJ001		Injection intraovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-utérine, par voie transvaginale avec guidage échographique
JJPA001		Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJPC001		Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JQGA001		Extraction de grossesse extra-utérine abdominale au delà de 13 semaines d'aménorrhée, par laparotomie
O01		Môle hydatiforme
O02		Autres produits anormaux de conception

Age gestationnel médian théorique selon les issues de grossesse⁵

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

⁵ Institut National d'Etudes Démographiques. Statistiques d'IVG. <https://ivg-statistiques.site.ined.fr/fr/> [consulté le 26 mars 2019]

Codes utilisés pour définir le contexte pathologique d'utilisation du mycophénolate

Codes	Source	Libellé
Contexte de greffe		
Z940	CIM 10	Greffe de rein
Z941		Greffe du coeur
Z942		Greffe de poumon
Z943		Greffe de coeur et poumon
Z944		Greffe de foie
Z945		Greffe de peau
Z946		Greffe d'os
Z947		Greffe de cornée
Z948		Autres greffes d'organes et de tissus
Z9481		Greffe de pancréas
Z9482		Greffe d'intestin
Z9488		Greffe d'organes et de tissus, autres
Z949		Greffe d'organe et de tissu, sans précision
T86		Échec et rejet d'organes et de tissus greffés
T861		Échec et rejet d'une greffe de rein
T862		Échec et rejet d'une greffe de cœur
T863		Échec et rejet d'une greffe coeur-poumon
T864		Échec et rejet d'une greffe de foie
T868		Échec et rejet d'autres organes et tissus greffés
T8680		Echec et rejet de greffe d'intestin
T8681		Echec et rejet de greffe de pancréas
T8682		Echec et rejet de greffe de poumon
T8683		Echec et rejet de greffe de cornée
T8684		Echec et rejet de greffe d'os
T8685		Echec et rejet de greffe de peau
T8688		Autres échecs et rejets de greffe
T869		Échec et rejet d'un organe et d'un tissu greffés non précisés
Y830		Intervention chirurgicale avec transplantation d'un organe entier à l'origine de réactions anormales du patient ou de complications ultérieures, sans mention d'accident au cours de l'intervention [Y830]
DZEA001	CCAM	Transplantation itérative du cœur, par thoracotomie avec CEC
DZEA002		Transplantation orthotopique du cœur, par thoracotomie avec CEC
DZEA003		Transplantation hétérotopique du cœur, par thoracotomie avec CEC
DZEA004		Transplantation du bloc cœur-poumons, par thoracotomie avec CEC
GFEA001		Transplantation séquentielle des 2 poumons, par thoracotomie avec CEC
GFEA002		Transplantation de lobe pulmonaire, par thoracotomie avec CEC
GFEA003		Transplantation d'un poumon, par thoracotomie sans CEC
GFEA004		Transplantation séquentielle des 2 poumons, par thoracotomie sans CEC
GFEA005		Transplantation de lobe pulmonaire, par thoracotomie sans CEC
GFEA006		Transplantation bipulmonaire, par thoracotomie avec CEC
GFEA007		Transplantation d'un poumon, par thoracotomie avec CEC
HLEA001		Transplantation de foie total
HLEA002		Transplantation de foie réduit
HNEA002		Transplantation du pancréas et du rein, par laparotomie
HNEA900		Transplantation du pancréas, par laparotomie
JAEA003		Transplantation du rein
DZFA004		Exérèse d'un greffon de transplantation du cœur avec pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire interne, par thoracotomie avec CEC
HGEA005		Transplantation d'intestin grêle, par laparotomie
HGEA002		Transplantation d'intestin grêle et de foie réduit, par laparotomie
HGEA004		Transplantation d'intestin grêle et de foie total, par laparotomie
JAF015		Transplantectomie rénale, par abord direct

Hors contexte de greffe

Atteintes du tissu conjonctif (CONNECTIVITES)

Lupus

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

Autres atteintes tissu conjonctif

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

Sclérose systémique

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

Dermatomyosite

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

Sarcoïdose

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

Atteintes de la fonction rénale

Syndrome néphrotique

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

Glomérulopathie au cours d'atteinte systémique du tissu conjonctif

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

Syndromes néphritiques

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

Néphrites

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

Hématuries récidivantes

N02	CIM 10	Hématurie récidivante et persistante
N06	CIM 10	Protéinurie isolée avec lésions morphologiques précisées

Autres troubles rénaux

N07	CIM 10	Néphropathie héréditaire, non classée ailleurs
N13		Uropathie obstructive et par reflux
N14		Atteintes tubulo-interstitielles et tubulaires dues à des médicaments et métaux lourds
N15		Autres maladies rénales tubulo-interstitielles
N16		Maladies rénales tubulo-interstitielles au cours de maladies classées ailleurs

Atteintes vasculaires (VASCULARITES)

Périartérite noueuse et apparentés

M30	CIM 10	Périartérite noueuse et affections apparentées
-----	--------	------------------------------------------------

Autres vasculopathies nécrosantes

M31	CIM 10	Vasculopathies
Maladie de Behçet		
M35.2	CIM 10	Maladie de Behçet
Atteintes du système nerveux central		
Sclérose en plaques		
G35	CIM 10	Sclérose en plaques
Autres maladies démyélinisantes		
G37	CIM 10	Autres affections démyélinisantes du système nerveux central
Neuromyéélite optique		
G36.0	CIM 10	Neuromyéélite optique
Maladie de Susac		
I67.7	CIM 10	Maladie de Susac
Atteintes du système nerveux périphérique		
Myasthénies		
G70.0	CIM 10	Myasthénie et autres affections neuro-musculaires : dont G70.0 Myasthénie
G73		Affections musculaires et neuromusculaires au cours de maladies classées ailleurs : dont G73.1 Syndrome de Lambert-Eaton
Polynévrites		
G61.8	CIM 10	Autres polynévrites inflammatoires
G61.9		Polynévrite inflammatoire, sans précision
G62.9		Autre polynévrite, sans précision
Atteintes ophtalmiques		
Névrites optiques		
H46	CIM 10	névrite optique
Choriorétinites		
H30.1	CIM 10	Rétinochoroïdopathie de Birdshot
Atteintes musculaires		
Myopathies		
G71	CIM 10	Affections musculaires primitives
G72		Autres myopathies
Atteintes rhumatologiques		
Polyarthrites rhumatoïdes ou apparentées		
M05	CIM 10	Polyarthrite rhumatoïde séropositive
M06		Autres polyarthrites rhumatoïdes
M08		Polyarthrite juvénile (comprend PAR juvénile et spondylartrite ankylosante juvénile)
M09		Polyarthrite juvénile au cours de maladies classées ailleurs
Spondylartrite ankylosante et apparentées		
M08.1	CIM 10	spondylartrite ankylosante juvénile
M45		Spondylartrite ankylosante
M46		Autres spondylopathies inflammatoires
Arthropathies psoriasiques et entéropathiques		
M07	CIM 10	Arthropathies psoriasiques et entéropathiques
M07.0		Arthropathie psoriasique distale interphalangienne (L40.5†)
M07.1		Arthrite mutilante (L40.5†)

M07.2		Spondylite psoriasique (L40.5+)
M07.3		Autres arthropathies psoriasiques (L40.5+)

Atteintes digestives

K50	CIM 10	maladie de Crohn (MC)
K51		rectocolite hémorragique (RCH)
M07.4		Arthropathie au cours de la maladie de Crohn
M07.5		Arthropathie au cours de colite ulcéreuse
K74.3		Cirrhose biliaire primitive
K75.4		Hépatite auto-immune

Atteintes dermatologiques

L94.0	CIM 10	Sclérodermie localisée (Morphée)
L94.1		Sclérodermie linéaire
L94.2		Calcinose cutanée
L94.3		Sclerodactylie
L94.4		Papules de Gottron
L94.8		Autres affections localisées précisées du tissu conjonctif
L94.9		Affection localisée du tissu conjonctif, sans précision
L10		Pemphigus
L12		Pemphigoïde
L13		Autres dermatoses bulleuses
L20		Dermatites atopiques
L88		Pyoderma gangrenosum
L40	CIM 10	Psoriasis

Atteintes hématologiques

D69.3	CIM 10	Purpura thrombopénique idiopathique
D59.1		Autres anémies hémolytiques auto-immunes
D47.9		Syndrome lymphoprolifératif autoimmun

Greffes de cellules souches hématopoïétiques

Z94.802	CIM 10	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffon de moelle osseuse, de cellules souches périphériques ou d'unité de sang placentaire de donneur apparenté
Z94.803		Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffon de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques de donneur non apparenté
Z94.804		Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffon d'unité de sang placentaire de donneur non apparenté
Z94.809		Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, autres et sans précision
T86.0		Rejet d'une greffe de moelle osseuse

Codes utilisés pour identifier les tests de grossesse

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

Codes utilisés pour identifier la supplémentation en acide folique

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