

Le mofétilmycophénolate : un nouvel agent tératogène?

Lyne Tardif, Maryse Bernard

Mots-clés : mofétilmycophénolate, acide mycophénolique, tératogénicité, anomalies congénitales, embryopathie, grossesse

Exposé de la question

Avec le développement de thérapies immunosuppressives efficaces, il est possible que des femmes ayant reçu une transplantation d'organe puissent envisager une grossesse sans compromettre leur condition médicale ni la santé de leurs futurs enfants^{1,2}. Le mofétilmycophénolate (MMF) est indiqué pour la prévention du rejet des greffes solides et fait aussi partie des agents utilisés pour le traitement de certaines maladies auto-immunes³. Cependant, plusieurs notifications de cas récentes ont sonné l'alarme quant au risque tératogène potentiel de cet agent immunosuppresseur. Quelles sont donc les données appuyant ce potentiel tératogène, et comment pouvons-nous conseiller une patiente traitée avec du MMF, qui planifie une grossesse?

Pharmacologie et données animales

À la suite de son administration, le mofétilmycophénolate est hydrolysé en acide mycophénolique (AMP), son métabolite actif³. L'AMP est un puissant inhibiteur sélectif de l'inosine-monophosphate déshydrogénase, qui inhibe la voie de synthèse de la guanosine, une purine nécessaire à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T et B³.

Diverses malformations ont été observées lors de l'administration de mofétilmycophénolate à des rats et à des lapins à des doses n'excédant pas les doses humaines employées lors de transplantations rénales (basées sur la surface corporelle). Parmi ces malformations, on note l'agnathie (sous-développement de la mâchoire), l'anophthalmie (absence d'yeux), l'agénésie rénale ainsi que des hernies ombilicales et diaphragmatiques. Les malformations rapportées sont survenues sans que des signes de toxicité maternelle n'aient été décelés^{4,5}.

Utilisation du MMF chez l'humain

Le transfert placentaire de l'AMP a été décrit dans une notification de cas : des niveaux thérapeutiques du médicament ont été mesurés à la naissance chez un enfant dont la mère avait pris du MMF pendant toute sa grossesse⁶. Chez l'humain, l'expérience quant à l'utilisation du MMF durant la grossesse est limitée. Il existe des notifications de cas de naissances normales et anormales

avec l'usage de ce médicament par les femmes enceintes. L'issue de 122 grossesses est exposée au MMF^{2,7,8-11}. Les données actuelles proviennent principalement de femmes transplantées ayant été exposées au médicament alors que la grossesse n'était pas connue. Parmi les cas rapportés, la durée d'exposition, les doses employées ainsi que les autres médicaments pris en concomitance sont variables. Certains de ces médicaments, tels que la prednisone, comportent d'ailleurs eux-mêmes un risque tératogène⁸.

Un modèle spécifique d'anomalies

À ce jour, on compte 16 notifications de cas publiées, rapportant des malformations majeures avec l'utilisation du MMF. Tous les cas impliquent une exposition au moins durant le premier trimestre et parfois tout au long de la grossesse. Les malformations rapportées se résument en un phénotype comportant de la microtie (aplasie du pavillon de l'oreille) (10/16), une atteinte du canal auditif (7/16), une atteinte oculaire (6/16), une fente labiale et palatine (8/16), de l'hypertélorisme oculaire (3/16), une anomalie rénale (3/16) ou cardiaque (5/16)^{8-10,12,13}. Ce phénotype est d'ailleurs similaire à celui observé lors des études animales. Il est important de préciser que certaines des femmes ayant donné naissance à un enfant présentant des malformations alors qu'elles étaient sous MMF ont également donné naissance à un enfant en bonne santé alors qu'elles ne prenaient pas ce médicament.

Le registre post commercialisation de la compagnie Roche fait état de 77 grossesses exposées au MMF (trimestre d'exposition non précisé). On y rapporte 14 malformations majeures, telles que des anomalies oculaires, rénales, cardiaques et des fentes labiales et palatines⁵. Le registre américain de transplantation, le *National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR)*, fait état de 33 grossesses exposées au MMF chez 24 femmes transplantées (trimestre d'exposition non précisé) et rapporte quatre malformations majeures^{2,5,11}. Il est fort probable qu'il y ait chevauchement entre les cas de ces registres et les notifications mentionnées précédemment. Les taux augmentés d'avortements spontanés, de pertes fœtales

Lyne Tardif, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine

Maryse Bernard, B.Pharm., M.Sc., était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont lors de la rédaction de cet article

et de prématurité observés dans ces registres pourraient être associés au médicament lui-même, mais la contribution de la condition maternelle ne peut être écartée^{2,11}.

Ainsi, le nombre de cas rapportés et la répétition d'un modèle d'anomalies constituent un signal d'une association probable entre le MMF et une embryopathie caractéristique. La période critique d'exposition correspond probablement au premier trimestre. À ce jour, aucune corrélation ne peut être établie entre la dose de MMF et le risque de malformation majeure⁷. Les femmes exposées au MMF pendant l'embryogenèse devraient être informées de ces données et adressées à un centre tertiaire pour un suivi étroit de l'évolution de leur grossesse, comportant des échographies détaillées¹⁴.

Le mycophénolate de sodium est également commercialisé au Canada sous le nom Myfortic^{MD}. L'embryotoxicité de cet agent est sans doute similaire à celle observée avec le MMF⁴.

Délai recommandé avant la conception

En raison de ces données, la compagnie Roche a émis, en octobre 2007, un avis recommandant l'utilisation de deux méthodes de contraception fiables pendant le traitement au MMF, et ce, jusqu'à six semaines après l'arrêt du médicament^{3,5}. Cependant, compte tenu de la demi-vie d'élimination du médicament, il est peu probable qu'un enfant dont la mère a cessé le médicament plus d'une semaine avant la conception puisse présenter l'embryopathie décrite⁴.

Approche clinique

Une femme ayant reçu une transplantation d'organe sans épisode de rejet et chez qui la condition est stable depuis plus d'un an peut envisager une grossesse^{1,2,9,14}. Il est important d'avoir une bonne maîtrise des comorbidités (hypertension, diabète) avant la conception^{1,14}. Les risques d'une grossesse doivent être clairement expliqués à la patiente, notamment le risque augmenté de pré éclampsie, d'avortements spontanés et de prématurité^{2,11,14}. Le risque de rejet du greffon durant la grossesse doit aussi être évalué par l'équipe médicale¹⁴. Puisque l'interruption du traitement immunosuppresseur n'est pas une option, une thérapie à base de cyclosporine, d'azathioprine ou de tacrolimus avec ou sans corticostéroïdes devrait être envisagée pour les patientes transplantées qui désirent une grossesse^{1,14}. Le MMF devrait, si possible, être remplacé par une autre thérapie trois à six mois avant la conception afin de s'assurer de l'efficacité du nouveau régime⁸. Une fois la grossesse confirmée, une prise en charge étroite de la patiente doit être prévue pour la surveillance d'infections, d'hypertension et de pré éclampsie^{1,14}. Les femmes enceintes exposées au MMF après une transplantation peuvent être adressées au registre *NTPR* qui cumule des données sur le déroulement des grossesses de patientes greffées.

Leurs coordonnées sont disponibles sur leur site web⁵.

Comme les patientes greffées, celles traitées pour une maladie auto-immune doivent planifier leur grossesse, et leur traitement doit être modifié afin que les médicaments ne comportent pas de risque tératogène aussi important que celui associé au MMF. Le choix du traitement dépend de la condition de la patiente¹⁵.

Exposition paternelle au MMF

Les auteurs du rapport issu du *NTPR* font état de 843 grossesses ayant été conçues alors que le père était traité avec différents immunosuppresseurs, dont le MMF. Sur les 178 grossesses dont on connaît l'issue, le risque de malformations congénitales semble comparable à celui observé dans la population générale¹¹.

Conclusion

Avec les informations disponibles à ce jour, il est possible d'affirmer qu'il existe une association très préoccupante entre l'usage du MMF durant la grossesse et un risque de malformations majeures spécifiques. L'ampleur de ce risque reste toutefois difficile à estimer, puisque les données actuelles s'appuient essentiellement sur des notifications de cas. Les femmes traitées avec le MMF devraient être informées des risques tératogènes associés à ce médicament et des méthodes contraceptives fiables à utiliser. D'autres options de traitement devront leur être proposées au moment où elles envisagent une grossesse.

Références

1. Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl. 4):50-5.
2. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev* 2008;22:223-40.
3. Roche. Monographie du mofétilmycophénolate (CellCept). Mississauga, Ontario. Avril 2009.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 8e éd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p.1255-8.
5. Food and Drug Administration. Important changes in the CellCept (mycophenolate mofetil) prescribing information - Use of CellCept is associated with increased pregnancy loss and congenital malformations/change from pregnancy category C to pregnancy category D, [En ligne]. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM154077.pdf> (site visité le 13 mars 2010).
6. Tjeertes IF, Bastiaans DE, Van Ganzewinkel CJ, Zegers SH. Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *J Perinatol* 2007;27:62-4.
7. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: Case report and review of literature. *Am J Med Genet A* 2009;149(A):1241-8.
8. Pisoni CN, D'Cruz D. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:219-22.
9. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Sáenz P, Roma E, Poveda JL et coll. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet Part A* 2008;146A:1-7.
10. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplant* 2006;82:1698-702.
11. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Radomski JS, Gaughan WJ, McGroarty CH et coll. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancy later after transplantation. *Clin Transpl* 2007;29:42.
12. Jackson P, Paquette L, Watiker V, Randolph L, Ramanathan R, Seri I. Intrauterine exposure to mycophenolate mofetil and multiple congenital anomalies in a newborn: possible teratogenic effect. *Am J Med Genet A* 2009 Jun;149A:1231-6.

13. Dei Malatesta MF, Rocca B, Gentile T, Hadjistilianou T, Borri M, de Francesco S et coll. A case of coloboma in a newborn to a woman taking mycophenolate mofetil in pregnancy after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:1407-9.
14. McKay DB, Josephson MA. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transpl* 2005;5:1592-9.
15. Weber F, Mahone M, Malo J, Précourt A, Spiesser-Robelet L. Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé. Dans : Ferreira E, rédactrice. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. 1re éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007. p.507-38.

FORMATION CONTINUE

25 mars 2011 — 26^e journée annuelle de pharmacothérapie du Centre d'information pharmaceutique de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

Hôtel Sheraton Laval • Renseignements : Louise Pepin tél. : 514 338-2213 ou www.infocip.com



26 au 29 janvier 2011 — 50 ans d'actions! – Congrès annuel

• Lieu : Château Frontenac, Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



22 et 24 février 2011 — Soirées de formation et de développement « Les produits naturels »

• Lieu : 22 février, Québec – 24 février, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



24 et 25 mars 2011 — Journées de formation « Le traitement de la douleur »

• Lieu : Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



14 et 19 avril 2011 — Soirées de formation et de développement « Innovation concernant les voies non usuelles d'administration des médicaments »

• Lieu : 14 avril, Québec – 19 avril, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.

12 mai 2011 — Journée des séminaires des résidents en pharmacie

• Lieu : locaux du pavillon Jean-Coutu, Université de Montréal, de 8 h à 16 h • Renseignements : Johanne Lorion (johanne.lorion@umontreal.ca) 514 343-6111, poste 4215

16, 17 et 18 juin 2011 — 20^e Symposium de cardiologie interventionnelle

• Lieu : Théâtre Centaur, Montréal • Renseignements : www.mhi.interv.org ou cardio2011@jpd.com



13 et 15 septembre 2011 — Soirées de formation et de développement « Antidotes »

• Lieu : 13 septembre, Québec – 15 septembre, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



29 et 30 septembre 2011 — Journées de formation « Revue de traitements »

• Lieu : Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



15 et 17 novembre 2011 — Soirées de formation et de développement « Oncologie »

• Lieu : 15 novembre, Québec – 17 novembre, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



24 et 25 novembre 2011 — Journées de formation « Neurologie et psychiatrie »

• Lieu : Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org