

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

mycophénolate mofétil

**CELLCEPT 250 mg, 500 mg,  
1 g/5 mL,****gélule, comprimé pelliculé, poudre pour suspension bu-  
vable****Modification des conditions de l'inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 19 novembre 2025**

- Prévention des rejets aigus d'allogreffe rénale, cardiaque, hépatique
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson (> 1 an)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement dans « CELLCEPT est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients pédiatriques (de 1 à 2 ans) ayant bénéficié d'une allogreffe rénale et chez les patients pédiatriques (de 1 à 18 ans) ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque ou hépatique. »**

|  |   |
|--|---|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>Le mycophénolate mofétil (CELLCEPT) peut faire partie des protocoles d'immunosuppression de première intention dans le cadre de la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients pédiatriques âgés de 1 an et plus ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.</p> <p>Toutefois, dans la transplantation hépatique, au vu des résultats de l'étude de phase I/II (étude PA16497) et d'une publication récente<sup>76</sup>, l'immunothérapie suppressive à base de mycophénolate mofétil ne semble pas être utilisée en 1<sup>ère</sup> intention ; les protocoles utiliseraient davantage le tacrolimus associé aux corticoïdes.</p> <p>Dans la prévention du rejet aigu de greffe, les protocoles avec un traitement d'induction puis une association d'inhibiteurs de la calcineurine et de mycophénolate mofétil ont contribué à diminuer l'incidence des rejets aigus, des rejets corticorésistants et des rejets réfractaires.</p> <p>Un traitement immunosuppresseur à vie est nécessaire pour prévenir le rejet de l'organe transplanté.</p> |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>           | <b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.  |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>       | Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.  |

**Amélioration  
du Service mé-  
dical rendu  
(ASMR)**

**Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.**

Compte tenu :

- des données dans la prévention du rejet de greffe cardiaque et hépatique en pédiatrie chez le patient âgé de 1 an à moins de 18 ans, issues d'une revue de la littérature, bien que de faible niveau de preuve (études non comparatives, observationnelles, souvent monocentriques, parfois anciennes, portant sur de faibles effectifs), suggèrent que les protocoles d'immunosuppression incluant le mycophénolate mofétil sont efficaces pour réduire le risque de rejet aigu et permettent de diminuer les doses d'inhibiteurs de la calcineurine et de stéroïdes,
- des données dans la prévention du rejet de greffe rénale en pédiatrie chez le patient âgé de 1 an à moins de 2 ans reposant sur une étude pharmacocinétique ayant inclus 6 enfants de cette tranche d'âge parmi les 100 enfants inclus, dont les résultats ont permis d'établir les posologies adaptées aux enfants de 1 à 2 ans et d'extrapoler l'efficacité dans cette tranche d'âge à partir des données disponibles chez les patients plus âgés,
- du fait que le critère de jugement principal de la majorité des études est le rejet. Or, ce critère intermédiaire est discutable car il n'est pas toujours associé à une diminution de la survie du greffon ou du patient,
- de l'absence de comparaison robuste disponible versus le comparateur cliniquement pertinent à base d'azathioprine dans les différentes extensions d'indications pédiatriques ; des données comparatives versus azathioprine ayant été antérieurement évaluées par la Commission uniquement chez l'adulte,
- du profil de tolérance du mycophénolate mofétil dans la population pédiatrique qui ne semble pas différer de celui chez le patient plus âgé, caractérisé par des infections, des troubles gastro-intestinaux et des affections hématologiques et du système lymphatique,
- de l'absence de données de qualité de vie disponibles,

la Commission considère que CELLCEPT 250 mg, 500 mg, 1 g/5 mL (mycophénolate mofétil), gélule, comprimé pelliculé, poudre pour suspension buvable, apporte une amélioration mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2).

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Population cible</b>              | La population cible est estimée au maximum à 120 patients.  |
| <b>Demande de données</b>            | Sans objet.   |
| <b>Recommandations particulières</b> | <p>→ <b>Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament</b></p> <p>Selon le RCP, il est recommandé que CELLCEPT 1g/5 ml (mycophénolate mofétil), poudre pour suspension buvable, soit reconstitué par un pharmacien avant d'être délivré à un patient.</p> <p>→ <b>Autres demandes</b></p> <p>La Commission s'interroge sur la pertinence du libellé de l'indication de CELLCEPT (mycophénolate mofétil) limité à l'association avec la ciclosporine et aux corticoïdes, ce qui ne semble plus correspondre aux pratiques dans la mesure où le tacrolimus fait fréquemment partie des protocoles d'immunosuppression.</p> |

# Sommaire

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Contexte</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>   | <b>5</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                 | 5         |
| 2.2 Prise en charge actuelle  | 7         |
| 2.3 Couverture du besoin médical  | 8         |
| <b>3. Synthèse des données</b>  | <b>9</b>  |
| 3.1 Rappel des données initiales  | 9         |
| 3.1.1 Transplantation rénale chez l'adulte  | 9         |
| 3.1.2 Transplantation rénale en pédiatrie chez les patients âgés de 2 à moins de 18 ans | 10        |
| 3.1.3 Transplantation hépatique chez l'adulte   | 10        |
| 3.1.4 Transplantation cardiaque chez l'adulte   | 11        |
| 3.2 Nouvelles données   | 11        |
| 3.2.1 Transplantation rénale chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 2 ans  | 11        |
| 3.2.2 Transplantation hépatique en pédiatrie  | 11        |
| 3.2.3 Transplantation cardiaque en pédiatrie  | 14        |
| 3.3 Synthèse des données d'efficacité   | 15        |
| 3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission             | 15        |
| 3.3.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation           | 15        |
| 3.4 Profil de tolérance   | 18        |
| 3.5 Synthèse des données d'utilisation  | 20        |
| 3.6 Modification du parcours de soins   | 20        |
| 3.7 Programme d'études  | 20        |
| <b>4. Discussion</b>  | <b>20</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                               | <b>22</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                                 | 22        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu                       | 23        |
| 5.3 Service Médical Rendu   | 23        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu   | 24        |
| 5.5 Population cible  | 24        |
| 5.6 Demande de données  | 25        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission   | 25        |
| <b>6. Annexes</b>   | <b>26</b> |

# 1. Contexte

|   |  |
|---|--|
| <b>Résumé du motif d'évaluation</b>             | <b>Extension d'indication</b>  |
| <b>Précisions</b>                               | Il s'agit d'une extension d'indication pédiatrique avec une utilisation désormais possible de CELLCEPT (mycophénolate mofétil) dès l'âge de 1 an dans toutes ses indications ; son utilisation était auparavant limitée aux adultes suite à une allogreffe cardiaque ou hépatique, et aux adultes, aux enfants et adolescents âgés de 2 ans à 18 ans suite à une allogreffe rénale.  |
| <b>Indication concernée par l'évaluation</b>    | <p><b>Indication de l'AMM</b> : « CELLCEPT est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients adultes et pédiatriques (de 1 an à 18 ans) ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. »</p> <p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande</b> : « CELLCEPT est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, dans la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients pédiatriques (de 1 à 2 ans) ayant bénéficié d'une allogreffe rénale et chez les patients pédiatriques (de 1 à 18 ans) ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque ou hépatique. »</p> |
| <b>DCI (code ATC)</b>                           | mycophénolate mofétil (L04AA06)  |
| <b>Présentations concernées</b>                 | <p><b>CELLCEPT 250 mg, gélule</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 10 plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 10 gélule(s) (CIP : 34009 359 525 8 5)</li> </ul> <p><b>CELLCEPT 500 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5 plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 34009 359 527 0 7)</li> </ul> <p><b>CELLCEPT 1 g/5 mL, poudre pour suspension buvable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec seringue(s) pour administration orale de 110 g (CIP : 34009 359 529 3 6)</li> </ul>   |
| <b>Listes concernées</b>                        | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>   |
| <b>Laboratoire</b>                              | Roche  |
| <b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b> | <p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– CELLCEPT 250 mg, 500 mg : 14/02/1996</li> <li>– CELLCEPT 1 g/5 mL, poudre pour suspension buvable : 26/02/1999</li> </ul> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Extension d'indication dans la prévention du rejet de greffe rénale chez les enfants âgés de 1 à 2 ans et dans la prévention du rejet de greffe hépatique et cardiaque chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans : 13/12/2024.</li> </ul> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>  |
| <b>Conditions et statuts</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Prescription initiale hospitalière annuelle</li> <li>• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription hospitalière annuelle nécessite le recueil d'un accord de soins : la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.</li> </ul> </li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b> | La dose d'initiation recommandée de mycophénolate mofétil pour les patients pédiatriques transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques est de 600 mg/m <sup>2</sup> (de surface corporelle) administrée par voie orale deux fois par jour (la dose d'initiation quotidienne totale ne doit pas excéder 2 g ou 10 mL de suspension buvable).<br><br>Pour plus de précisions, se référer au RCP.   |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit d'un agent immunosuppresseur sélectif.   |
| <b>Information au niveau international</b> | Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>– En Europe, CELLCEPT (mycophénolate mofétil) n'est pas pris en charge dans l'extension d'indication pédiatrique.</li> <li>– Aux Etats-Unis, CELLCEPT (mycophénolate mofétil) a obtenu une extension de son AMM le 6 juin 2022 dans l'indication « <i>prophylaxis of organ rejection, in adult and pediatric recipients 3 months of age and older of allogeneic kidney, heart or liver transplants, in combination with other immunosuppressants.</i> ».</li> </ul> |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>         | CELLCEPT (mycophénolate mofétil) est également indiqué chez les adultes dans le cadre de l'allogreffe cardiaque ou hépatique, et chez les adultes et chez les enfants et adolescents âgés de 2 ans à 18 ans dans le cadre de l'allogreffe rénale » (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)  |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | La CT a déjà évalué CELLCEPT (mycophénolate mofétil) dans l'indication « prévention des rejets aigus d'organe chez les adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale » et l'extension d'indication « dans la prévention des rejets aigus d'organe chez les enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, et chez les adultes ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque ou hépatique » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR II par rapport à l'azathioprine (IMUREL) en terme d'efficacité (Avis du 18/12/2002).   |
| <b>Evaluation par la Commission</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 19 novembre 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : non</li> <li>– Expertise externe : oui</li> </ul>   |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Les causes d'insuffisance terminale d'organe amenant à la transplantation en pédiatrie sont multiples et différent de celles observées chez l'adulte. L'insuffisance hépatique et cardiaque terminales engagent le pronostic vital à court terme alors que l'insuffisance rénale terminale peut bénéficier d'un traitement de suppléance par dialyse. Néanmoins, la transplantation rénale présente un bénéfice en termes d'espérance de vie majeur comparé à la dialyse de l'ordre de 20 années chez l'enfant. De ce fait la transplantation d'organe solide est le traitement de référence chez l'enfant apportant un bénéfice majeur en termes de survie et de qualité de vie.

Toutefois, la transplantation d'organe ne peut être considérée comme un traitement « curatif » de l'insuffisance d'organe du fait de :

- la durée de vie limitée des greffons avec un pourcentage de patient vivant avec greffon fonctionnel à 10 ans de : 74% en transplantation cardiaque, 86% en transplantation hépatique, 73% en transplantation rénale,
- la nécessité de 2ème transplantation au cours de la vie notamment pour les transplantés rénaux,
- la nécessité d'un traitement immunosuppresseur à vie pour prévenir le rejet de l'organe transplanté.

Le rejet de greffe est un processus immunologique complexe médié par différentes barrières génétiques et immunologiques tels que les groupes sanguins ou les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH/HLA)<sup>1</sup>. Le diagnostic du rejet est précisé par l'apparition de symptômes cliniques plus ou moins spécifiques ainsi que par l'identification d'anomalies biologiques attestant de la dysfonction de l'organe greffé.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

Le rejet hyper-aigu<sup>2</sup> survient dans les minutes après la greffe suite à des anticorps préformés chez le receveur et dirigés contre le système HLA du donneur. Ce risque majeur est aujourd'hui évité par des examens de compatibilité du donneur et du receveur. Toutefois, ces vérifications n'écartent pas le risque de rejet du greffon à distance : ce risque nécessite un traitement immunosuppresseur à vie.

Le rejet aigu intervient dans les premières semaines ou premiers mois post-greffe. L'administration d'immunosuppresseurs permet de relativement bien maîtriser ce risque : la survie des greffons à un an est aujourd'hui de l'ordre de 90 %, avec des différences selon les organes<sup>2</sup>.

Le rejet chronique intervient au long cours et est dû à l'attaque lente et progressive du greffon par le système immunitaire de l'hôte. Sur une durée de plusieurs mois ou années, les greffons subissent des lésions répétées et perdent progressivement leur fonctionnalité. Les mécanismes en cause associent la réponse immunitaire du receveur, la toxicité des médicaments et d'autres phénomènes biologiques ou infectieux qui sont à l'étude<sup>2</sup>.

Les épisodes de rejet ne correspondent pas à une complication spécifique d'un organe et peuvent intervenir quel que soit l'organe transplanté. Le mécanisme de rejet ne semble pas différer chez l'adulte et chez l'enfant<sup>3</sup>.

La survie des greffons rénaux dépend de différents facteurs tels que<sup>4</sup> :

- la période de greffe : la survie à 5 ans est passée de 67,3 % à 87,0 % chez les patients greffés respectivement au cours des périodes [1985 – 1995] et [2016 – 2022] ;
- l'âge du receveur : la transplantation chez le jeune patient est associée à des difficultés chirurgicales et à un risque de non-fonction primaire défini comme l'absence de récupération du rein une fois greffé ;
- l'âge du donneur, avec un taux d'échec accru pour les donneurs âgés de moins de 2 ans et de plus de 18 ans (taux de survie à 10 ans < 65 %) par rapport aux donneurs âgés de 3 à 17 ans (taux de survie > 75 %).

La survie à 5 ans des greffes hépatiques chez les patients pédiatriques est passée de 83,2 % et 80,0 % au cours des périodes [2002 – 2006] et [2007 – 2010] à 87,8 % sur la période [2011 – 2022]. A la

<sup>1</sup> Georgescu, D., Perrari-Lacraz, S. & Villard, J. Anticorps anti-HLA et rejet en transplantation rénale : impact des nouvelles techniques de détection. Rev Med Suisse 108, 1064–1069 (2007).

<sup>2</sup> INSERM. Transplantation d'organes / Greffe Le dernier recours en cas de défaillance d'un organe vital. La science pour la santé. Modifié le 18/04/2024, publié le : 11/07/2017. <https://www.inserm.fr/dossier/transplantation-organes-greffe/>

<sup>3</sup> EMA. EPAR. 14 November 2024

<sup>4</sup> Agence de la Biomédecine. Greffe rénale pédiatrique 2023. <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-pediatrique-0>.

différence de la transplantation rénale, aucun facteur autre que la période de la greffe n'a été identifié comme impactant la durée de vie du greffon<sup>5</sup>.

La survie des receveurs pédiatriques après la greffe cardiaque ne diffère pas significativement avec l'âge au moment de l'inscription bien qu'elle tende à être plus faible chez les patients âgés de 3-5 ans en raison d'une surmortalité précoce, avec un taux de survie à 1 an de 80,0 %. La survie post-greffe des receveurs pédiatriques s'est aussi améliorée avec le temps avec une survie à 5 ans de 57,8 % au cours de la période [1985 – 1995] à 86,8 % au cours de la période [2012 – juin 2022]<sup>6</sup>.

## Épidémiologie

Selon le rapport de l'agence de la Biomédecine, 260 greffes ont été effectuées chez des receveurs pédiatriques (âge à l'inscription < 18 ans)<sup>7</sup>, en France en 2024, soit 4 % de l'ensemble des greffes. Dans la population concernée par les extensions d'indication, ont été dénombrées 1 greffe rénale chez un patient âgé de 0 à 2 ans, 96 greffes hépatiques et 20 greffes cardiaques chez des patients âgés entre 0 et 17 ans.

## 2.2 Prise en charge actuelle

La réponse immunitaire vis-à-vis de l'allogreffe aboutit, en l'absence de traitement immunosuppresseur, au rejet de la greffe. Comme chez l'adulte, les protocoles d'immunosuppression pédiatriques reposent sur une phase initiale d'induction suivie d'une phase de maintenance<sup>8</sup>. Les stratégies de prévention du risque de rejet doivent être évaluées en termes d'efficacité mais également de risque infectieux et néoplasique qui sont responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante chez les patients transplantés.

La phase initiale d'induction, avec une immunosuppression plus forte, est basée sur l'administration d'anticorps monoclonaux (anti-CD3) ou polyclonaux (sérum anti-lymphocytaire) déplétants ou non déplétants (basiliximab). La phase d'entretien se poursuit durant toute la vie du greffon. Le traitement nécessite une surveillance pharmacologique, soit par des dosages de concentration résiduelle des traitements immunosuppresseurs ou au pic, soit par des aires sous la courbe (AUC). Il s'agit souvent de traitements à marge thérapeutique étroite. Les traitements immunosuppresseurs utilisés, dont certains sont utilisés en dehors de leur AMM<sup>12</sup>, appartiennent à 5 classes thérapeutiques<sup>9</sup> :

- les corticoïdes :
  - prednisone (CORTANCYL)<sup>10</sup> ;
  - méthylprednisone (SOLUMEDROL) ;
- les anti-calcineurines (CNI) :
  - ciclosporine (NEORAL) ;
  - tacrolimus (TAC) (PROGRAF, MODIGRAF, ADVAGRAF) ;
- les inhibiteurs de la prolifération cellulaire :

<sup>5</sup> Agence de la Biomédecine. Greffe hépatique pédiatrique 2023. <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-hepatique-pediatrique-0>.

<sup>6</sup> Agence de la Biomédecine. Greffe cardiaque pédiatrique 2023. Agence de la biomédecine <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardiaque-pediatrique-0>

<sup>7</sup> Agence de la Biomédecine. Greffe d'organes : données générales et méthodes. <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-dorganes-donnees-generales-et-methodes>

<sup>8</sup> Breda, A., Budde, K. & Figueiredo, A. EAU Guidelines on Renal Transplantation. (2024).

<sup>9</sup> PNDS. Transplantation rénale chez l'enfant. Centres de Référence des Maladies Rénales Rares Sous l'égide de la filière ORKiD. Juillet 2024

<sup>10</sup> CORTANCYL 1 mg, 5 mg, 20 mg (prednisone), comprimé est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

- mycophénolate mofétil (CELLCEPT et génériques en gélule et comprimé) et mycophénolate sodique (MYFORTIC - hors AMM) ;
- azathioprine (IMUREL) ;
- les immunosuppresseurs inhibiteurs mTOR :
  - sirolimus (RAPAMUNE - hors AMM) ;
  - évérolimus (CERTICAN – hors AMM) ;
- l’inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T :
  - bélatacept (NULOJIX - hors AMM).

La plupart des protocoles d’immunosuppression chez les enfants sont similaires à ceux utilisés chez les adultes avec une trithérapie immunosuppressive d’entretien incluant un inhibiteur de calcineurine (comme la ciclosporine ou le tacrolimus), un antimétabolite (mycophénolate mofétil ou plus rarement l’azathioprine) et des corticoïdes. L’utilisation des corticoïdes n’est pas systématique, beaucoup de protocoles visant une minimisation des corticoïdes voire un arrêt rapide (J4 ou fin du premier mois) en cas de 1ère transplantation chez un patient à faible risque immunologique<sup>12</sup>.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l’évaluation

### → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l’évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l’AMM dans le périmètre de l’évaluation

| NOM (DCI)<br>Laboratoire   | Indication de l’AMM   | Date de l’avis                                   | SMR       | ASMR |
|--|---|--|-----------|------|
| IMUREL 25 mg, 50 mg,<br>comprimé pelliculé<br>(azathioprine)<br>HAC PHARMA | Transplantation d’organes : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d’autres agents immunodépresseurs. | 07/10/2015<br><br>(renouvellement d’inscription) | Important |      |

Ce traitement est pris en charge en France.

Le mycophénolate sodique (MYFORTIC) du laboratoire NOVARTIS, indiqué en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d’organe chez les patients adultes ayant bénéficié d’une allogreffe rénale, est utilisé hors AMM<sup>9</sup>.

### → Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert de disposer d’alternatives efficaces, bien tolérées et adaptées pour la population pédiatrique.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Rappel des données initiales

#### 3.1.1 Transplantation rénale chez l'adulte

L'avis d'inscription du 18 décembre 2002 mentionnait les données cliniques suivantes :

- une méta-analyse (n=1 493) montrait une diminution de l'incidence des échecs thérapeutiques à 6 mois dans les groupes mycophénolate mofétil (31% à 38%) versus groupes témoin (48% à 56%) et une diminution de la perte du greffon à 1 an (6,3% versus 2,6%).
- une analyse rétrospective du registre américain de transplantation rénale rapportait une perte de greffon par néphropathie chronique chez des patients exempts de rejets aigus avec mycophénolate mofétil (14,4%) versus azathioprine (18,1%).
- une étude randomisée, contrôlée, multicentrique (n=143) qui a analysé l'effet sur la fonction rénale de l'arrêt ou la diminution des doses de ciclosporine dans des traitements associés à mycophénolate mofétil et corticoïdes, a montré une amélioration ou une stabilisation sur le critère impact sur la créatinémie de la diminution de dose de ciclosporine : groupe mycophénolate mofétil (58%) groupe ciclosporine (32%).
- une étude rétrospective (n=118) avec diminution ou arrêt des inhibiteurs de la calcineurine + corticoïdes + mycophénolate mofétil (2g/j) avec évaluation de la fonction rénale avant l'introduction de mycophénolate mofétil et après une durée moyenne de 651 jours de suivi par analyse de la régression linéaire rapportait une amélioration ou un arrêt de la détérioration de la fonction rénale : ciclosporine (51,7%) versus tacrolimus (59,3%).

L'avis de renouvellement d'inscription du 3 septembre 2008 mentionnait les données cliniques suivantes non susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission :

- une étude REFERENCE (M55018) de phase IIIb, randomisée, ouverte a évalué l'efficacité et la tolérance de l'introduction de mycophénolate mofétil associé à la réduction de la moitié de la posologie de ciclosporine sur la fonction rénale chez les transplantés rénaux.
- Une étude ELITE–Symphonie randomisée, ouverte a comparé 4 groupes de protocoles de traitement chez des transplantés rénaux : 1/ ciclosporine dose standard + mycophénolate mofétil + corticostéroïdes 2/ ciclosporine faible dose + mycophénolate mofétil + corticostéroïdes 3/ tacrolimus faible dose + daclizumab pendant les 2 premiers mois post-transplantation + mycophénolate mofétil + corticostéroïdes 4/ sirolimus faible dose + daclizumab pendant les 2 premiers mois post-transplantation + mycophénolate mofétil + corticostéroïdes.

L'avis de renouvellement d'inscription du 23 avril 2014 mentionnait les données cliniques suivantes non susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission :

- une revue systématique de la littérature visant à évaluer mycophénolate mofétil versus azathioprine en termes d'incidence de rejet aigu, de survie du patient et du greffon chez des patients transplantés rénaux (Knight S R et al)<sup>11</sup>,
- une étude de suivi au long cours (médiane de 13,8 ans [0,1-17,3 ans]) de 133 patients australiens qui avaient été inclus dans une étude azathioprine (100 mg/jour (poids <75 kg) et

<sup>11</sup> Knight S R, Russell NK, Barcena L, et al. Mycophenolate Mofetil Decreases Acute Rejection and may Improve Graft Survival in Renal Transplant Recipients When Compared with Azathioprine: A Systematic Review. *Transplantation* 2009; 87(6): 785–794.

150 mg/jour poids (>75 kg)) versus mycophénolate mofétil (2 g/jour ou 3 g/jour) (Clayton PA et al)<sup>12</sup>,

- une étude prospective, randomisée, en ouvert, monocentrique (au Brésil), de comparaison de l'efficacité en termes d'incidence de rejet aigu confirmée par biopsie, de perte du greffon, de décès, d'un traitement immunosuppresseur à base de tacrolimus et de corticoïdes, en association avec le mycophénolate mofétil ou le sirolimus, portant sur 100 patients transplantés rénaux (Sampaioa EL et al)<sup>13</sup>.

L'avis de renouvellement d'inscription du 4 septembre 2019 mentionnait la publication d'une étude versus azathioprine (Wagner M et al)<sup>14</sup> non susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### **3.1.2 Transplantation rénale en pédiatrie chez les patients âgés de 2 à moins de 18 ans**

L'avis d'inscription du 18 décembre 2002 mentionnait une étude en ouvert portant sur 100 patients âgés de 9 mois à 18 ans qui a montré une incidence des rejets aigus à 6 mois et à 1 an, un taux de survie du patient et du greffon comparables à ceux observés chez l'adulte.

### **3.1.3 Transplantation hépatique chez l'adulte**

L'avis d'inscription du 18 décembre 2002 mentionnait une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique (n=565) qui a montré une réduction de l'incidence des rejets aigus à 6 mois sous mycophénolate mofétil (38,5%) versus azathioprine (47,7%) et une absence de différence en termes de survie du greffon à 1 an.

L'avis de renouvellement d'inscription du 3 septembre 2008 mentionnait une étude ELITE RESPECT de phase IIIb, prospective, randomisée, ouverte, comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance sur la fonction rénale de 3 schémas immunosuppresseurs chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique (non susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission).

L'avis de renouvellement d'inscription du 23 avril 2014 mentionnait une revue systématique de la littérature dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de deux formulations d'acide mycophénolique : le mycophénolate mofétil et l'acide mycophénolique sous forme de sel de sodium, dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur avec un agent inhibiteur de la calcineurine à faibles doses chez des greffés hépatiques (Goralczyk AD et al)<sup>15</sup>, non susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

<sup>12</sup> Clayton PA, McDonald SP, Chapman JR, et al. Mycophenolate Versus Azathioprine for Kidney Transplantation: A 15-Year Follow-Up of a Randomized Trial. *Transplantation* 2012;94(2): 152-158.

<sup>13</sup> Sampaioa EL, Pinheiro-Machadoa P G, Garcia R, et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Clinical Transplantation* 2008; 22: 141–149.

<sup>14</sup> Wagner M, Earley AK, Webster AC, et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD007746

<sup>15</sup> Goralczyk AD, Bari N, Abu-Ajaj N, et al. Calcineurin Inhibitor Sparing With Mycophenolate Mofetil in Liver Transplantation: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J of Transplant.* 2012; 12(10):2601-2607.

L'avis de renouvellement d'inscription du 4 septembre 2019 mentionnait deux publications d'études Schlitt HJ et al<sup>16</sup>, D'Avola D et al<sup>17</sup> non susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 3.1.4 Transplantation cardiaque chez l'adulte

L'avis d'inscription du 18 décembre 2002 mentionnait les données cliniques suivantes :

- Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée (n =578) n'a pas mis en évidence de différence de taux de rejet aigu à 6 mois, une diminution des rejets prouvés par biopsie avec défaillance hémodynamique ou retransplantation ou décès avec mycophénolate mofétil (11,4%) versus azathioprine (17,3%), une amélioration de la survie avec mycophénolate mofétil (93,8%) versus azathioprine (88,6%) à 1 an, une amélioration de la survie avec mycophénolate mofétil (88,1%) versus azathioprine (81,6%) à 3 ans.
- Une étude rétrospective du registre américain (n=5 600) rapportait une amélioration significative de la survie du patient sous mycophénolate mofétil (96%) versus l'azathioprine (93%) à 1 an, une amélioration significative de la survie du patient sous mycophénolate mofétil (91%) versus azathioprine (86%) à 3 ans.

L'avis de renouvellement d'inscription du 3 septembre 2008 mentionnait la publication d'une étude clinique (Eisen HJ et al)<sup>18</sup> non susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

L'avis de renouvellement d'inscription du 4 septembre 2019 mentionnait la publication d'une étude versus évérolimus (Eisen HJ et al)<sup>19</sup> non susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 3.2 Nouvelles données

### 3.2.1 Transplantation rénale chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 2 ans

Dans l'indication en prévention des rejets aigus d'organe chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 2 ans suite à une allogreffe rénale, le laboratoire a fourni les données de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance de l'étude pédiatrique MYC2675 qui a inclus 6 patients âgés de 1 à 2 ans, précédemment évaluée par la Commission (avis du 18 décembre 2002).

### 3.2.2 Transplantation hépatique en pédiatrie

Dans l'indication en prévention des rejets aigus d'organe chez les patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 18 ans ayant bénéficié d'une allogreffe hépatique, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de pharmacocinétique de phase I/II (étude PA16497), mono-bras, multicentrique, chez des

<sup>16</sup> Schlitt HJ, Jonas S, Ganten TM, Grannas G, Moench C, Rauchfuss F, et al. Effects of mycophenolate mofetil introduction in liver transplant patients: results from an observational, non-interventional, multicenter study (LOBSTER). Clin Transplant. 2013;27(3):368-78.

<sup>17</sup> D'Avola D, Cuervas-Mons V, Marti J, Ortiz de Urbina J, Llado L, Jimenez C, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. Liver Transplant. 2017;23(4):498-509.

<sup>18</sup> Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh a et al. Three-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine in Cardiac Transplant Recipients. The Journal of Heart and Lung Transplantation. Etude FG-506-02-34

<sup>19</sup> Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. Am J Transplant. 2013;13(5):1203-16.

patients pédiatriques âgés de 9 mois à 12 ans ayant reçu une allogreffe hépatique qui comportait 2 phases (cf. paragraphe 3.3.2.2).

Une revue de la littérature a identifié de nombreuses références bibliographiques (cf. tableau de synthèse de ces différentes études en annexe) : 9 études prospectives, observationnelles ou monobras<sup>20,21,22,23,24,25,26,27,28</sup> et 25 études rétrospectives<sup>29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53</sup>.

- <sup>20</sup> Ferraris J, Duca P, Prigoshin N, et al. Mycophenolate mofetil and reduced doses of cyclosporine in pediatric liver transplantation with chronic renal dysfunction: changes in the immune responses. *Pediatr Transplant*. 2004;8(5):454-9.
- <sup>21</sup> Teisseyre J, Kalicinski P, Markiewicz-Kijewska M, et al. Three years follow up of two methods of tacrolimus-based immunosuppression with or without MMF for early steroid withdrawal in children after liver transplantation. Abstract# 370. *Pediatr Transplant*. 2011;15:131.
- <sup>22</sup> Schukfeh N, Lenz V, Metzelder M, et al. First case studies of successful ABO incompatible living-related liver transplantation in infants in Germany. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(1):77-81.
- <sup>23</sup> Martin S, Alvarez F, Anand R, et al. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. 2011;17(4):393-401.
- <sup>24</sup> Dehghani SM, Honar N, Inaloo S, et al. Neuromuscular complication after liver transplant in children: a single-center experience. *Exp Clin Transplant*. 2010;8(1):9-13.
- <sup>25</sup> Lightdale J, Renz JF, Ascher NL, et al. Mycophenolate mofetil with cyclosporine and prednisone as effective primary immunosuppression in children following liver transplantation. In *Gastroenterology* 1997 Apr 1;112(4): A1320-A1320. 1600 John F Kennedy Boulevard, Ste 1800, Philadelphia, PA 19103-2899.
- <sup>26</sup> Rauschenfels, Grothues, Marquardt, et al. Mycophenolate mofetil-associated reversal of glomerular filtration rate loss in liver-transplanted children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;48(Suppl 3):E114-5.
- <sup>27</sup> Teisseyre J, Kalicinski P, Markiewicz-Kijewska M, et al. A comparison of two methods of tacrolimus based immunosuppression with or without MMF for early steroid withdrawal in children after liver transplantation-preliminary results: 282. *Liver Transpl*. 2006;12(5):C-71.
- <sup>28</sup> Wiederkehr JC, Coelho IM, Silva EM, et al. Persistent diarrhea in patients submitted to liver transplant in use of mycophenolate mofetil. Abstract #P-185. *Liver Transpl*. 2012;18:S200.
- <sup>29</sup> Chardot C, Nicoluzzi JE, Janssen M, et al. Use of mycophenolate mofetil as rescue therapy after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2001;71(2):224-9.
- <sup>30</sup> Aw MM, Verma A, Rela M, et al. Long-term outcome of mycophenolate mofetil rescue therapy for resistant acute allograft rejection in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2008;14(9):1303-8.
- <sup>31</sup> Aw MM, Samaroo B, Baker AJ, et al. Calcineurin-inhibitor related nephrotoxicity - reversibility in paediatric liver transplant recipients. *Transplantation*. 2001;72(4):746-9.
- <sup>32</sup> Nobili V, Comparcola D, Sartorelli M, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric liver transplant patients with renal dysfunction: preliminary data. *Pediatr Transplant*. 2003;7(6):454-7.
- <sup>33</sup> Evans H, McKiernan P, Kelly D, et al. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2005;79:1575-80.
- <sup>34</sup> Tannuri U, Gibelli NE, Maksoud-Filho JG, et al. Mycophenolate mofetil promotes prolonged improvement of renal dysfunction after pediatric liver transplantation: experience of a single center. *Pediatr Transplant*. 2007;11(1):82-6.
- <sup>35</sup> Leiskau C, Rajanayagam J, Pfister E, et al. Side effects and efficacy of renal sparing immunosuppression in pediatric liver transplantation - A single center matched cohort study. *Pediatr Transplant*. 2018;22(5):e13207.
- <sup>36</sup> Mysore K, Himes R, Rana A, et al. ABO-incompatible deceased donor pediatric liver transplantation: Novel titer-based management protocol and outcomes. *Pediatr Transplant*. 2018;22(7):e13263.
- <sup>37</sup> Dhungel A, Mohan N, Goyal D, et al. Answering the donor graft shortages successful outcome of abo incompatible pediatric living related liver transplants. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(3):421-2.
- <sup>38</sup> Shen Z, Wang Z, Zhu Z, et al. Pediatric liver transplantation in 31 consecutive children. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(20):2001-3.
- <sup>39</sup> Xinias I, Mavroudi A, Vrani O, et al. Liver transplantation in Greek children: 15 years' experience. *Pediatr Rep*. 2010;2(2):e14.
- <sup>40</sup> Colombani PM, Lau H, Prabhakaran K, et al. Cumulative experience with pediatric living related liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 2000;35(1):9-12.
- <sup>41</sup> Gavalda J, Cabral E, Alonso E, et al. Influenza A H1N1/2009 infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):584-8.
- <sup>42</sup> Hafliadottir S, Østensen AB, Matthews IL, et al. Mycophenolate Mofetil Use Is Associated With Reduced Incidence of Food Allergy in Liver Transplanted Children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2022;75(2): 138-44.
- <sup>43</sup> Honda M, Sugawara Y, Kadohisa M, et al. Long-term outcomes of ABO incompatible pediatric living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2018;102(10):1702.
- <sup>44</sup> Imanieh MH, Jalali Z, Azarpira N, et al. Post-transplant Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Liver Transplantation: A Population-based Study from Shiraz, Iran. *Shiraz E-Med J*. 2022;23(3):e110017.
- <sup>45</sup> Nayagam JS, Heneghan MA, Samyn M, et al. Epstein-Barr virus status and immunosuppression use in paediatric autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:455-63.
- <sup>46</sup> Öztürk H, Ekşi NB, Sarı S, et al. Predictable and unusual adverse effects of immunosuppression in pediatric liver transplant patients. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl 1):230-3.
- <sup>47</sup> Renz JF, Lightdale J, Mudge C, et al. Mycophenolate mofetil, microemulsion cyclosporine, and prednisone as primary immunosuppression for pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg*. 1999;5(2):136-43.
- <sup>48</sup> Seo E, Kim J, OH SH, et al. Epstein-Barr viral load monitoring for diagnosing post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2020;24(4):1-10:e13666.

### 3.2.3 Transplantation cardiaque en pédiatrie

Dans le traitement préventif du rejet de greffe chez les patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 18 ans ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque, une revue de la littérature a identifié de nombreuses références bibliographiques (cf. tableau de synthèse de ces différentes études en annexe) : 4 études prospectives, observationnelles<sup>54, 55, 56, 57, 58</sup> et 17 études rétrospectives<sup>59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75</sup>.

- <sup>49</sup> Vazin A, Shahriarirad R, Azadeh N, et al. Incidence, Clinicomicrobiological Characteristics, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Bacterial Infections Following Liver Transplantation in Pediatrics: A Retrospective Cohort Study. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2022;10(4):e118809.
- <sup>50</sup> Balci Sezer O, Baris Z, Ecevit Z, et al. Prevalence of infections in infants within the first 6 months of liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2020;18(Suppl 1): 93-95.
- <sup>51</sup> Weiner C, Weintraub L, Wistinghausen B, et al. Graft rejection in pediatric liver transplant patients with Epstein-Barr Viremia and post-transplant lymphoproliferative disorder. *Pediatr Transplant.* 2012;16(5):458-64.
- <sup>52</sup> Hudert C, Mueller S, Luck W. Mycophenolate mofetil monotherapy in paediatric primary liver transplant patients. *ESPGHAN 52nd Annual Meeting Abstracts 2019. J Pediatr Gastroenterol.* 2019;68:1–1243.
- <sup>53</sup> Shen Z, Wang Z, Zhu Z, et al. Pediatric liver transplantation in 31 consecutive children. *Chin Med J (Engl).* 2008;121(20):2001-3.
- <sup>54</sup> Lamour JM, Mason KL, Hsu DT, et al. Early outcomes for low-risk pediatric heart transplant recipients and steroid avoidance: A multicenter cohort study (Clinical Trials in Organ Transplantation in Children - CTOTC-04). *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):972-81.
- <sup>55</sup> Boyer O, Le Bidois J, Dechaux M, et al. Improvement of renal function in pediatric heart transplant recipients treated with low-dose calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 2005;79(10):1405-10.
- <sup>56</sup> Fine NM, Greenway SC, Mulvagh SL, et al. Feasibility of Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography to Detect Cardiac Allograft Vasculopathy in Pediatric Heart Transplant Recipients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(5): 503-10.
- <sup>57</sup> Schubert S, Renner C, Hammer M. Relationship of immunosuppression to Epstein-Barr Viral load and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(1):S100-5.
- <sup>58</sup> Jacobsen MC, Manunta MD, Pincott ES, et al. Specific immunity to cytomegalovirus in pediatric cardiac transplantation. *Transplantation.* 2018;102(9):1569-75.
- <sup>59</sup> Dipchand A, Benson L, McCrindle B et al. Mycophenolate mofetil in pediatric heart transplant recipients: a single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2001b;5(2):112-8.
- <sup>60</sup> Groetzner J, Reichart B, Roemer U, et al. Cardiac transplantation in pediatric patients: fifteen-year experience of a single center. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):53-60.
- <sup>61</sup> Marshall CD, Richmond ME, Singh RK, et al. A comparison of traditional versus contemporary immunosuppressive regimens in pediatric heart recipients. *J Pediatr.* 2013;163(1):132-6.
- <sup>62</sup> Lammers AE, Roberts P, Brown KL, et al. Acute rejection after pediatric heart transplantation: far less common and less severe. *Transpl Int.* 2010;23(1):38-46.
- <sup>63</sup> Moffett BS, Hong BJ, Denfield SW, et al. The effect of medication regimens on cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(4):p.Abs610.
- <sup>64</sup> Rosenthal LM, et al. Long-term follow-up of calcineurin inhibitor-free immune suppression in pediatric heart transplantation recipients. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2021;69 (Suppl 2).
- <sup>65</sup> Singh TP, Faber C, Blume ED, et al. Safety and early outcomes using a corticosteroid-avoidance immunosuppression protocol in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(5):517-22
- <sup>66</sup> Urschel S, Larsen IM, Kirk R, et al. ABO-incompatible heart transplantation in early childhood: an international multicenter study of clinical experiences and limits. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(3):285-92.
- <sup>67</sup> Nunoda S, Homma S, Shitakura K, et al. Post-transplant care during the late post-transplant period in pediatric heart transplant patients: a single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2013;17(3):316.
- <sup>68</sup> Li F, Cai J, Sun YF et al. Pediatric Heart Transplantation: Report from a single center in China. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(17):2290-4.
- <sup>69</sup> Castleberry C, Ziniel S, Almond C, et al. Clinical practice patterns are relatively uniform between pediatric heart transplant centers: A survey-based assessment. *Pediatr Transplant.* 2017;21(5),e13013:1-6.
- <sup>70</sup> Haregu A, McCulloch M, White S, et al. Efficacy and Safety of desensitization therapy in pediatric heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(4):S228-S229.
- <sup>71</sup> Dipchand AI, Seifert-Hansen M. Early experience with varicella vaccination in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(8):1023-26.
- <sup>72</sup> Siddiqi N, Lamour JM, Hsu DT. The effect of MMF dose and trough levels on adverse effects in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2015;19(6):618-22.
- <sup>73</sup> Singh TP, Cherikh WS, Hsich E. The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Twentyfifth pediatric heart transplantation report—2022; focus on infant heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(10):1357-65.
- <sup>74</sup> Hingler S, Peters B, Yigitbasi M, et al. Impact of immunosuppressive therapy on anti-ebv specific CD8+ T-cells in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(4):S191–2.
- <sup>75</sup> Lehmkuhl H, Schubert S, Schweiger M, et al. Immunosuppression with everolimus in pediatric de-novo heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(S 01):V10.

## 3.3 Synthèse des données d'efficacité

### 3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

Dans son avis du 18 décembre 2002, dans la transplantation rénale chez l'adulte, la Commission avait relevé que l'analyse rétrospective suggérait une meilleure survie à moyen terme des patients et des greffons sous mycophénolate mofétil (critère secondaire : amélioration du taux de survie à 4 ans des patients : 91,4% sous mycophénolate mofétil – 89,8% sous azathioprine), mais ces données doivent être confirmées. Ces deux études montrent que les résultats observés sous mycophénolate mofétil sont supérieurs en termes d'efficacité à ceux observés sous azathioprine dans la prévention du rejet aigü en transplantation rénale chez l'adulte.

Chez l'enfant, les résultats obtenus en termes d'efficacité sont comparables à ceux obtenus chez l'adulte.

Chez des malades sous inhibiteurs de la calcineurine et corticoïdes, l'adjonction de mycophénolate mofétil lors de l'arrêt ou la diminution de doses des inhibiteurs de la calcineurine permet d'obtenir une amélioration ou une diminution de la dégradation de la fonction rénale. Cependant on ne dispose pas de données à long terme permettant d'évaluer l'amélioration sur l'incidence du rejet chronique.

En transplantation cardiaque, les 2 études sont en faveur d'une supériorité du mycophénolate mofétil versus azathioprine.

En transplantation hépatique, la Commission relevait une efficacité supérieure du mycophénolate mofétil versus azathioprine dans la prévention des rejets aigus à 6 mois.

### 3.3.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

#### 3.3.2.1 Transplantation rénale chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 2 ans

L'extension d'indication chez les patients âgés de 1 à moins de 2 ans ayant reçu une greffe rénale repose sur les données de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance issues de l'étude pédiatrique MYC2675 précédemment évaluée par la Commission, dans laquelle 6 patients étaient âgés entre 1 et 2 ans sur les 100 patients inclus âgés entre 1 et 18 ans. Les résultats concluent qu'il n'existe pas de différence majeure en termes de caractéristiques pharmacocinétiques moyennes du MMF/MPA chez les patients pédiatriques transplantés dans la tranche d'âge de 1 à 18 ans. A la dose recommandée, la même exposition à la cible thérapeutique est atteinte indépendamment de l'âge du patient. Après un suivi de 3 ans post greffe, les résultats sur le taux de rejet de greffe (30 %) et la survie du patient et de la greffe (93 %) suggèrent que l'efficacité chez les enfants âgés de 1 à 2 ans ne diffère pas de celle observée chez les patients plus âgés.

#### 3.3.2.2 Transplantation hépatique en pédiatrie

L'étude 1019844 (PA16497) est une étude de phase IV, en ouvert, multicentrique, réalisée chez des patients pédiatriques âgés de 9 mois à 12 ans ayant reçu une allogreffe hépatique et dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance du mycophénolate mofétil administré par voie orale concomitamment avec la ciclosporine (Cs) et les corticostéroïdes.

La première partie de l'étude visait à rechercher une dose de MMF qui fournirait une exposition au MPA, chez les patients pédiatriques, comparable à celle obtenue chez les patients adultes transplantés hépatiques et recevant le MMF à la dose approuvée (soit la dose de traitement nécessaire pour

atteindre une exposition de 58 µg.h/mL chez les patients en état stable). La deuxième partie de l'étude visait à définir le profil pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du MMF à la dose proposée, dans la période juste après la greffe.

Afin de garantir la comparabilité des données à celles des patients adultes, il était prévu que la population pédiatrique incluse soit traitée par la trithérapie immunosuppressive ciclosporine, corticostéroïdes et MMF. Cependant, en pratique, la prise en charge pédiatrique différait, la majorité des patients recevant une bithérapie incluant le tacrolimus au lieu de la trithérapie. En raison des difficultés de recrutement inhérentes à cette observation, l'étude a été interrompue dès la 1<sup>ère</sup> phase et la seconde phase n'a pas pu être réalisée.

L'étude a inclus 9 patients, âgés en moyenne de 1,3 ans ( $\pm$  1,5 ans), le plus jeune ayant 9 mois et le plus âgé 5 ans à l'inclusion. Six patients avaient moins de 24 mois. L'IMC moyen était de 0,4.

Les résultats de cette étude dont l'analyse a été réalisée au sein de la population de pharmacocinétique (n = 8) indiquent qu'une posologie plus élevée de 740 mg/m<sup>2</sup> serait nécessaire pour atteindre l'exposition cible de référence de 58 µg.h/mL dans la période stable post-transplantation chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques.

Seul un événement indésirable (EI) de type pyrexie a été rapporté chez un patient. Cet EI était d'intensité légère et a été évalué par l'investigateur comme n'étant pas lié au traitement à l'étude. Aucune infection opportuniste, aucun décès, aucun EI grave ni aucun EI ayant conduit à l'interruption du traitement n'ont été rapportés au cours de la 1<sup>ère</sup> phase de l'étude.

#### → Rejet de greffe

L'analyse rétrospective (Chardot et al. 2001)<sup>29</sup> chez 19 patients d'âge médian 30 mois [7 ; 149] au moment de la transplantation suggère l'efficacité du MMF, administré à une dose initiale médiane de 23 mg/kg/jour, pour prévenir le rejet ou l'immunosuppression insuffisante chez 62% (n=10/16) des patients, avec une normalisation des paramètres biologiques hépatiques et de l'histologie hépatique.

L'analyse rétrospective (Aw et al. 2008)<sup>30</sup> portant sur 26 enfants (pour 28 transplantations hépatiques) d'âge médian lors de la transplantation 1,7 ans [0,4 ; 13,6] suggère que 21 des 28 épisodes de rejet résistant aux stéroïdes ont répondu positivement au MMF, avec un suivi médian de 8,8 ans.

#### → Préservation de la fonction rénale

L'étude prospective (Aw et al. 2001)<sup>31</sup> chez 14 enfants d'âge médian lors de la transplantation 4,2 ans [0,9 ; 13,8] a montré une augmentation significative du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 52 à 73 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> après 12 mois de traitement par MMF. L'ajout du MMF au protocole immunosuppresseur des enfants greffés avec une néphrotoxicité liée aux CNI permet de réduire la dose de CNI et d'améliorer la fonction rénale (amélioration du DFG) avec une incidence de rejet d'allogreffe de 21%.

L'étude Nobili et al. (2003)<sup>32</sup> a analysé les conséquences de l'introduction du MMF et de la réduction des CNI chez 8 enfants d'âge moyen 13 ans transplantés hépatiques depuis plus de 5 ans avec une fonction du greffon stable et un dysfonctionnement rénal. Une amélioration significative des paramètres de la fonction rénale a été observée après l'introduction du MMF et la réduction des doses de CNI (ciclosporine majoritairement ou tacrolimus).

Chez les enfants avec une insuffisance rénale induite par la Cs, l'ajout de MMF a permis de réduire la dose de Cs avec une amélioration de la fonction rénale et sans augmentation apparente du risque de rejet dans une étude (Ferraris et al. 2004)<sup>20</sup> portant sur 11 enfants qui suggère une diminution de la créatinine plasmatique et une augmentation de la clairance de la créatinine après 12 mois de traitement combiné par MMF et Cs réduite.

L'analyse rétrospective (Evans et al. 2005)<sup>33</sup> portant sur 48 enfants d'âge médian 11,1 ans [0,9 ; 18,1] suggère une amélioration du DFG chez 92% des enfants traités par MMF pour une dysfonction rénale post-transplantation.

L'analyse rétrospective (Tannuri et al. 2007)<sup>34</sup> portant sur 11 enfants entre 3 et 15 ans suggère une amélioration des paramètres de leur fonction rénale pour 82% des patients après l'introduction du MMF et la réduction des doses de CNI.

→ Réduction des stéroïdes

L'étude prospective (Teisseyre et al. 2011)<sup>27</sup> comparant le TAC associé au MMF (Groupe A, 22 patients âgés de 0,2 à 18 ans), au TAC associé aux stéroïdes (Groupe B, 22 patients âgés de 0,12 à 18,1 ans), chez des enfants après une transplantation hépatique conclut que l'immunosuppression sans corticostéroïde est possible.

→ Transplantation ABO-incompatible

L'étude prospective, monocentrique (Schukfeh et al. 2015)<sup>22</sup> chez 6 enfants d'âge médian 13 mois [6 ; 30] suggère que les transplantations hépatiques ABO-incompatibles peuvent être réalisées avec un protocole d'immunosuppression contenant du MMF, avec des taux de survie des greffons et des patients comparables à ceux ayant bénéficié de transplantations ABO-compatibles.

L'étude rétrospective, monocentrique (Mysore et al. 2018)<sup>36</sup> portant sur un groupe contrôle ABO compatible de 19 patients d'âge médian 13,5 mois [8,2 ; 20,6] et un groupe ABO incompatible de 10 patients d'âge médian 8,9 mois [5,1 mois ; 9,3 ans] suggère que les patients ayant bénéficié d'une transplantation ABO-incompatible avaient des taux de complications comparables à ceux des patients ABO-compatibles, avec une survie des greffons et des patients de 100% à un suivi médian de 3,3 ans.

L'étude rétrospective, monocentrique (Dhungel et al. 2019)<sup>37</sup> portant sur 8 enfants d'âge médian 31 mois [7 ; 91] suggère un taux de survie des patients et des greffons de 100% chez les receveurs après un suivi moyen de 33 mois.

### 3.3.2.3 Transplantation cardiaque en pédiatrie

→ Rejet de greffe

L'étude rétrospective, monocentrique (Groetzner et al. 2005)<sup>60</sup> portant sur 47 patients (30 avec une cardiomyopathie dilatée, 17 avec une cardiopathie congénitale) d'âge moyen  $9,4 \pm 6,9$  ans [4 jours ; 17,9 ans] suggère que l'introduction du MMF a augmenté le taux d'absence de rejet aigu qui était de 62 % après 5 ans ; ce taux était de 40 % avec la ciclosporine et de 56 % avec le tacrolimus.

L'étude rétrospective (Lammers et al. 2010)<sup>62</sup> portant sur 105 patients (66 cardiomyopathies dilatées, 12 cardiomyopathies restrictives, 27 cardiopathies congénitales) d'âge lors de la greffe  $8,3 \pm 5,8$  ans suggère que l'association de MMF et de tacrolimus offre le meilleur profil protecteur contre le rejet hémodynamiquement significatif.

L'étude observationnelle, rétrospective, contrôlée (Marshall et al. 2013)<sup>61</sup> portant sur 103 patients (64 dans le groupe contrôle Cs -AZA-prednisone sans induction, et 39 avec le nouveau protocole combinaison TAC-MMF et absence de stéroïdes d'entretien (induction par sérum anti-lymphocytaire et stéroïdes à forte dose pendant 5 jours) d'âge lors de la transplantation  $9,7 \pm 6,1$  ans (nouveau protocole  $7,8 \pm 6,7$  ans) suggère que le passage d'un régime à base d'AZA à un régime à base de MMF avec induction cytolytique réduisait significativement les épisodes de rejet aigu (36 % contre 58 % dans le groupe contrôle,  $p = 0,042$ ) ;

L'étude de cohorte, prospective, observationnelle, multicentrique (Lamour et al. 2019)<sup>54</sup> portant sur 186 patients d'âge médian 6 ans [6 ; 14] suggère que les patients traités avec un régime sans stéroïdes contenant du MMF avaient une excellente survie à court terme (94,5% à un an), un faible risque de diabète de type 1 et de lymphoprolifération post-transplantation (PTLD) la première année suivant la transplantation.

### → Vasculopathie de l'allogreffe cardiaque (VAC)

L'étude rétrospective, monocentrique (Moffett et al. 2014)<sup>63</sup> portant sur 148 patients d'âge < 19 ans suggère que l'utilisation du MMF réduisait le risque de développer une vasculopathie de l'allogreffe cardiaque (VAC) chez les patients pédiatriques ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque (HR = 0,45 ; [IC95% : 0,2 ; 0,98] ; p = 0,04).

### → Préservation de la fonction rénale

L'étude prospective (Boyer et al. 2005)<sup>55</sup> portant sur 14 patients pédiatriques transplantés ayant reçu du MMF en raison d'un déclin de la fonction rénale (âge moyen de la transplantation : 0,5 à 204 mois) suggère une amélioration de la fonction rénale chez les enfants recevant du MMF après réduction de la dose de CNI, avec une augmentation significative des clairances de l'inuline et de la créatinine.

L'étude rétrospective, monocentrique (Rosenthal et al. 2021)<sup>64</sup> portant sur 15 patients avec transplantation cardiaque suggère l'efficacité de la thérapie immunosuppressive sans Cs, sans augmentation du rejet ou de la mortalité, avec une récupération de la fonction rénale.

### → Réduction des stéroïdes

L'étude rétrospective, monocentrique (Dipchand et al. 2001)<sup>59</sup> portant sur 21 patients d'âge médian 12,3 ans [11 mois ; 16,9 ans] au moment de l'inclusion, d'âge médian 10,7 ans [55 jours ; 16,7 ans] au moment de la greffe, avec une médiane d'initiation post-transplantation du MMF de 4,3 mois [1 jour ; 4,5 ans], suggère qu'il est possible de réduire et/ou d'arrêter les corticostéroïdes chez les patients pédiatriques avec une transplantation cardiaque, avec une interruption réussie chez 28 % des patients sous MMF et une réduction continue de la dose chez 20 % des patients.

L'étude rétrospective (Singh et al. 2010)<sup>65</sup> portant sur 55 patients d'âge médian 7,1 ans [2 semaines ; 22 ans] suggère qu'un protocole d'immunosuppression sans corticostéroïdes, incluant le MMF, était associé à des taux de rejet acceptables pendant la première année après la transplantation (87 % de survie sans rejet à un an).

### → Transplantation ABO-incompatible

L'étude rétrospective, multicentrique (Urschel et al. 2013)<sup>66</sup> portant sur 58 patients d'âge 6,8 mois [0,03 ; 90] au moment de la greffe suggère que les transplantations cardiaques ABO-incompatibles utilisant des traitements immunosuppresseurs contenant du MMF étaient réalisées avec succès chez les enfants de moins de 8 ans, avec des rejets et une vasculopathie de l'allogreffe, rares.

## Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 3.4 Profil de tolérance

Les données de la littérature identifiées suite à une greffe hépatique (cf. paragraphe 3.2.2) ou cardiaque (cf. paragraphe 3.2.3) confirment le profil de tolérance connu du mycophénolate mofétil, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés incluent les infections (notamment les infections à cytomégalovirus [CMV] et à virus Epstein-Barr [EBV]), les troubles gastro-intestinaux (du type diarrhée et ulcères duodénaux), et les affections hématologiques et du système lymphatique (telles que la leucopénie et la neutropénie).

Le laboratoire a fourni un rapport couvrant la période du 03 Mai 2017 au 02 Mai 2024, regroupant 6 PBRER qui ne met pas en évidence de nouveau signal.

Le résumé des risques du PGR de CELLCEPT (mycophénolate mofétil) (version 1.2, approuvée par le CHMP le 14 novembre 2024) figure dans le tableau ci-après.

**Tableau 2 : Profil de sécurité de CELLCEPT (mycophénolate mofétil)**

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Risques importants identifiés</b> | Anomalies congénitales à l'issue de la grossesse, notamment la tératogénicité et la mutagénicité  |
| <b>Risques importants potentiels</b> | Aucun   |
| <b>Informations manquantes</b>       | Sécurité à long terme (retard de croissance, maturation pubertaire et fertilité, état osseux, troubles métaboliques et développement neurocognitif) |

Le plan de réduction des risques comprend des mesures additionnelles de réduction du risque. Compte tenu du risque tératogène majeur, les spécialités à base de mycophénolate mofétil ou d'acide mycophénolique font l'objet de mesures de prévention de la grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Selon le RCP, le type et la fréquence des effets indésirables ont été évalués dans une étude clinique à long terme, incluant 33 patients pédiatriques transplantés rénaux, âgés de 3 ans à 18 ans, ayant reçu 23 mg/kg de mycophénolate mofétil par voie orale, deux fois par jour. Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez ces 33 enfants et adolescents était similaire à celui observé chez les receveurs adultes d'allogreffes d'organes solides.

Des observations similaires ont été faites dans une autre étude clinique, qui a recruté 100 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de 1 an à 18 ans. Le type et la fréquence des effets indésirables chez les patients ayant reçu de 600 mg/m<sup>2</sup>, jusqu'à 1 g/m<sup>2</sup> de mycophénolate mofétil par voie orale deux fois par jour, étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour.

Un résumé des effets indésirables les plus fréquents est présenté dans le tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3 : Résumé des effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'une étude évaluant le traitement par mycophénolate mofétil chez 100 patients pédiatriques transplantés rénaux (posologie en fonction de l'âge/de la surface corporelle [600 mg/m<sup>2</sup>, jusqu'à 1 g/m<sup>2</sup> deux fois par jour])**

| Effet indésirable  | <6 ans<br>(n=33)      | 6-11 ans<br>(n=34)    | 12-18 ans<br>(n=33)   |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Classe de systèmes d'organes</b>                        |                       |                       |                       |
| Infections et infestations                                 | Très fréquent (48.5%) | Très fréquent (44.1%) | Très fréquent (51.5%) |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |                       |                       |                       |
| Leucopénie   | Très fréquent (30.3%) | Très fréquent (29.4%) | Très fréquent (12.1%) |
| Anémie   | Très fréquent (51.5%) | Très fréquent (32.4%) | Très fréquent (27.3%) |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                      |                       |                       |                       |
| Diarrhées  | Très fréquent (87.9%) | Très fréquent (67.6%) | Très fréquent (30.3%) |
| Vomissements   | Très fréquent (69.7%) | Très fréquent (44.1%) | Très fréquent (36.4%) |

Sur la base de données limitées de sous-groupes (c'est-à-dire 33 patients sur 100), une fréquence plus élevée des diarrhées sévères (fréquent, 9,1 %) et des candidoses cutanéomuqueuses (très fréquent, 21,2 %) a été constatée chez les enfants de moins de 6 ans par rapport à la cohorte pédiatrique plus âgée dans laquelle aucun cas de diarrhée sévère n'a été rapporté (0,0 %) et où les candidoses cutanéomuqueuses étaient fréquentes (7,5 %).

La revue de la littérature médicale disponible sur les patients pédiatriques transplantés hépatiques et cardiaques montre que le type et la fréquence des effets indésirables rapportés sont équivalents avec ceux observés chez les patients pédiatriques et adultes après une transplantation rénale.

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés (voir rubrique 4.4 du RCP) :

- lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques,
- des affections du sang et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques âgés de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux,
- des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Les patients transplantés rénaux âgés de moins de 2 ans peuvent présenter un risque plus élevé d'infections et d'événements respiratoires que les patients plus âgés. Cependant, ces données doivent être interprétées avec précaution en raison du nombre très limité de cas post-commercialisations concernant les mêmes patients souffrant d'infections multiples.

### 3.5 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

### 3.6 Modification du parcours de soins

Sans objet.

### 3.7 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

Dans son avis du 18 décembre 2002, la Commission avait relevé que les études versées au dossier ont montré la supériorité de mycophénolate mofétil (CELLCEPT) versus azathioprine (IMUREL) dans la prévention du rejet aigu en transplantation cardiaque, rénale et hépatique chez l'adulte. La supériorité de mycophénolate mofétil (CELLCEPT) en termes de survie du greffon a été mise en évidence lors de transplantation cardiaque (analyse per protocole). Le mycophénolate mofétil (CELLCEPT) est mieux toléré que les inhibiteurs de la calcineurine (fonction rénale, pression artérielle, lipides). La tolérance de mycophénolate mofétil (CELLCEPT) est proche de celle de l'azathioprine (IMUREL).

L'extension des indications de CELLCEPT (mycophénolate mofétil) pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients pédiatriques (de 1 à 18 ans) ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque ou hépatique repose sur une analyse de la littérature.

L'extension d'indication dans la prévention du rejet de greffe rénale chez les patients âgés de 1 an à moins de 2 ans repose sur les données de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance issues de l'étude pédiatrique MYC2675 précédemment évaluée par la Commission chez les patients âgés de 2 ans et plus, dans laquelle 6 patients étaient âgés entre 1 et 2 ans sur les 100 patients âgés entre 1 et

18 ans. Les résultats concluent qu'il n'existe pas de différence majeure en termes de caractéristiques pharmacocinétiques moyennes du MMF/MPA chez les patients pédiatriques transplantés dans la tranche d'âge de 1 à 18 ans.

En transplantation cardiaque, il n'a pas été réalisé d'étude de pharmacocinétique.

Dans l'allogreffe hépatique, l'étude 1019844 (PA16497) de phase IV, en ouvert, réalisée chez des patients pédiatriques âgés de 9 mois à 12 ans ayant reçu une allogreffe hépatique avait pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance du mycophénolate mofétil concomitamment avec la ciclosporine et les corticostéroïdes. Les résultats de la 1<sup>ère</sup> partie de cette étude indiquent qu'une posologie plus élevée de 740 mg/m<sup>2</sup> serait nécessaire pour atteindre l'exposition cible de référence de 58 µg.h/mL dans la période stable post-transplantation chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques. Le RCP mentionne une dose d'initiation recommandée de 600 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle deux fois par jour, qui peut être augmentée à 900 mg/m<sup>2</sup> si la dose d'initiation recommandée est bien tolérée mais ne permet pas d'atteindre une immunosuppression cliniquement adéquate. Cette étude prévoyait que la population pédiatrique incluse soit traitée par trithérapie immunosuppressive (ciclosporine, corticostéroïdes et mycophénolate mofétil). Cependant, la seconde phase de l'étude n'a pas pu être réalisée, car en pratique la prise en charge pédiatrique différait, la majorité des patients recevant une bithérapie incluant le tacrolimus (TAC) au lieu de la trithérapie mycophénolate mofétil associée à la ciclosporine et aux corticostéroïdes.

Au vu des résultats de cette étude et d'une publication récente<sup>76</sup>, l'immunothérapie suppressive à base de mycophénolate mofétil ne semble pas être utilisée en 1<sup>ère</sup> intention ; les protocoles utiliseraient davantage le tacrolimus associé aux corticoïdes.

En prévention du rejet de greffe cardiaque ou hépatique, des études<sup>27,59,61,62</sup> montrent que le mycophénolate mofétil est associé au tacrolimus et non pas à la ciclosporine. L'étude de pratique Castleberry et al.<sup>69</sup> montre que 95% des transplantés cardiaques pédiatriques reçoivent une association de tacrolimus et mycophénolate mofétil avec ou sans corticoïdes, en accord avec les recommandations de l'International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT)<sup>77</sup>.

Les différentes études de cohorte observationnelles et séries temporelles ayant comparé le risque de rejet aigu sous traitement par anticalcineurine + azathioprine versus anticalcineurine + mycophénolate mofétil suggèrent que l'utilisation du mycophénolate mofétil réduit le risque de rejet et de vasculopathie de l'allogreffe après transplantation cardiaque chez l'enfant. Les données suggèrent que l'utilisation de mycophénolate mofétil en association avec le tacrolimus permet l'épargne cortisonique et la transplantation de patient à risque immunologique.

Dans la transplantation rénale, une publication récente<sup>78</sup> témoigne d'une utilisation préférentielle du tacrolimus par rapport à la ciclosporine dans les protocoles d'immunosuppression contenant du mycophénolate mofétil.

Dans ce contexte, la Commission s'interroge sur la pertinence du libellé de l'indication de CELLCEPT (mycophénolate mofétil) limité à l'association avec la ciclosporine, ce qui ne semble pas correspondre aux pratiques.

---

<sup>76</sup> Voytek Slowik1 | Stacey M. Lerret 2 | Steven J. Lobritto et al. Variation in immunosuppression practices among pediatric liver-transplant centers—Society of Pediatric Liver Transplantation survey results. *Pediatric Transplantation*. 2021;25:e13873. <https://doi.org/10.1111/ptr.13873>

<sup>77</sup> Joelle Nelson, Nicole Alvey, Lyndsey Bowman et al. Consensus Recommendations for Use of Maintenance Immunosuppression in Solid Organ Transplantation (2022). *Pharmacotherapy*. 2022;42:599–633. DOI: 10.1002/phar.2716

<sup>78</sup> Oomen L, Bootsma-Robroeks CMHHT, Bouts AHM, Carbonell Pradas M, Gander R, Kienzl-Wagner K, König P, Pereira PL, Duanand O, Mosca SMFS, Pac M, Podracka L, Prytula AA, Sangermano M, Vitkevicius R, Zieg J, van der Zanden LFM, Feitz WFJ and de Wall LL (2024) Pediatric kidney transplantation in Europe, a clinical snapshot pilot. *Front. Pediatr.* 12:1432027. doi: 10.3389/fped.2024.1432027

Les études identifiées dans la revue de la littérature (de faible niveau de preuve car non comparatives, observationnelles, souvent monocentriques, parfois anciennes, portant sur de faibles effectifs de patients) suggèrent que, comme chez les adultes, les protocoles d'immunosuppression contenant du mycophénolate mofétil sont efficaces chez les patients pédiatriques ayant reçu une transplantation hépatique ou cardiaque, et permettent la réduction de l'incidence du rejet aigu ainsi que la réduction de la dose d'inhibiteur de calcineurine et de stéroïdes administrés concomitamment. Le traitement par des associations d'immunosuppresseurs contenant du mycophénolate mofétil semble améliorer les résultats de la transplantation chez les patients avec une incompatibilité avec le groupe sanguin du donneur (ABOi).

Il est à noter que le critère de jugement principal de la majorité des études est le rejet. Or, ce critère intermédiaire est discutable car il n'est pas toujours associé à une diminution de la survie du greffon ou du patient.

Dans les extensions d'indications pédiatriques dans les 3 types de greffes, il n'a pas été identifié d'étude clinique randomisée ayant comparé directement l'association inhibiteur de calcineurine + mycophénolate mofétyl + corticothérapie versus inhibiteur de calcineurine + azathioprine + corticothérapie.

Les données de la littérature dans la population pédiatrique confirment le profil de tolérance connu du mycophénolate mofétil. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés incluent les infections (notamment les infections à cytomégalovirus [CMV] et à virus Epstein-Barr [EBV]), les troubles gastro-intestinaux (comme les diarrhées et les ulcères duodénaux), et les affections hématologiques et du système lymphatique (telles que la leucopénie et la neutropénie). Des cas de syndrome lymphoprolifératif post-transplantation ont été décrits mais les données sont insuffisantes pour évaluer un éventuel surrisque associé avec l'utilisation du mycophénolate mofétil.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de CELLCEPT (mycophénolate mofétil) sur la morbi-mortalité, l'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Le mycophénolate mofétil (CELLCEPT) peut faire partie des protocoles d'immunosuppression de première intention dans le cadre de la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients pédiatriques âgés de 1 an et plus ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

Toutefois, dans la transplantation hépatique, au vu des résultats de l'étude de phase I/II (étude PA16497) et d'une publication récente<sup>76</sup>, l'immunothérapie suppressive à base de mycophénolate mofétil ne semble pas être utilisée en 1ère intention ; les protocoles utiliseraient davantage le tacrolimus associé aux corticoïdes.

La revue de la littérature souligne 3 indications potentielles du mycophénolate mofétil en transplantation hépatique :

- le traitement du rejet,
- la néphroprotection via la réduction de l'exposition aux inhibiteurs de la calcineurine,

- l'épargne cortisonique.

Dans la prévention du rejet aigu de greffe, les protocoles avec un traitement d'induction puis une association d'inhibiteurs de la calcineurine et de mycophénolate mofétil ont contribué à diminuer l'incidence des rejets aigus, des rejets corticorésistants et des rejets réfractaires.

Un traitement immunosuppresseur à vie est nécessaire pour prévenir le rejet de l'organe transplanté.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

## 5.3 Service Médical Rendu

- Les rejets aigus d'organe chez les patients pédiatriques ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique présentent un caractère de gravité par leur impact sur la survie du greffon.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité compte tenu des données disponibles, mais d'un impact supplémentaire non démontré sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin ou de vie pour le patient ou son entourage, en l'absence de données fournies,

CELLCEPT (mycophénolate mofétil) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CELLCEPT 250 mg, 500 mg, 1 g/5 mL (mycophénolate mofétil) est important dans l'extension d'indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CELLCEPT 250 mg, 500 mg, 1 g/5 mL (mycophénolate mofétil) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indications et aux posologies de l'AMM.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données dans la prévention du rejet de greffe cardiaque et hépatique en pédiatrie chez le patient âgé de 1 an à moins de 18 ans, issues d'une revue de la littérature, bien que de faible niveau de preuve (études non comparatives, observationnelles, souvent monocentriques, parfois anciennes, portant sur de faibles effectifs), suggèrent que les protocoles d'immunosuppression incluant le mycophénolate mofétil sont efficaces pour réduire le risque de rejet aigu et permettent de diminuer les doses d'inhibiteurs de la calcineurine et de stéroïdes,
- des données dans la prévention du rejet de greffe rénale en pédiatrie chez le patient âgé de 1 an à moins de 2 ans reposant sur une étude pharmacocinétique ayant inclus 6 enfants de cette tranche d'âge parmi les 100 enfants inclus, dont les résultats ont permis d'établir les posologies adaptées aux enfants de 1 à 2 ans et d'extrapoler l'efficacité dans cette tranche d'âge à partir des données disponibles chez les patients plus âgés,
- du fait que le critère de jugement principal de la majorité des études est le rejet. Or, ce critère intermédiaire est discutable car il n'est pas toujours associé à une diminution de la survie du greffon ou du patient,
- de l'absence de comparaison robuste disponible versus le comparateur cliniquement pertinent à base d'azathioprine dans les différentes extensions d'indications pédiatriques ; des données comparatives versus azathioprine ayant été antérieurement évaluées par la Commission uniquement chez l'adulte,
- du profil de tolérance du mycophénolate mofétil dans la population pédiatrique qui ne semble pas différer de celui chez le patient plus âgé, caractérisé par des infections, des troubles gastro-intestinaux et des affections hématologiques et du système lymphatique,
- de l'absence de données de qualité de vie disponibles,

**la Commission considère que CELLCEPT 250 mg, 500 mg, 1 g/5 mL (mycophénolate mofétil), gélule, comprimé pelliculé, poudre pour suspension buvable, apporte une amélioration mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2).**

## 5.5 Population cible

La population cible de CELLCEPT (mycophénolate mofétil) correspond aux patients pédiatriques âgés de 1 à 2 ans ayant bénéficié d'une allogreffe rénale et aux patients pédiatriques âgés de 1 à 18 ans ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque ou hépatique.

Selon le rapport de l'agence de la Biomédecine, 260 greffes ont été effectuées chez des receveurs pédiatriques (âge à l'inscription < 18 ans)<sup>7</sup>, en France en 2024, dont :

- 133 greffes rénales chez des patients âgés entre 0 et 17 ans, dont 1 patient âgé de 0 à 2 ans,
- 96 greffes hépatiques et 20 greffes cardiaques chez des patients âgés entre 0 et 17 ans.

En 2023, 237 greffes ont été effectuées chez des receveurs pédiatriques (âge à l'inscription < 18 ans), dont :

- 120 greffes rénales, parmi lesquelles 5 ont été réalisées chez des patients âgés de 0 à 2 ans,
- 91 greffes hépatiques,
- 21 greffes cardiaques.

La population cible est estimée au maximum à 120 patients.

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Le conditionnement de CELLCEPT 1g/5ml, poudre pour suspension buvable est adapté aux conditions de prescriptions.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 4 septembre 2019, la Commission avait relevé que les conditionnements en boîte de 100 gélules et de 50 comprimés ne sont pas adaptés. La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

### → Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Selon le RCP, il est recommandé que CELLCEPT 1g/5 ml (mycophénolate mofétil), poudre pour suspension buvable soit reconstitué par un pharmacien avant d'être délivré à un patient.

### → Autres demandes

La Commission s'interroge sur la pertinence du libellé de l'indication de CELLCEPT (mycophénolate mofétil) limité à l'association avec la ciclosporine et aux corticoïdes, ce qui ne semble plus correspondre aux pratiques dans la mesure où le tacrolimus fait fréquemment partie des protocoles d'immunosuppression.

### → Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux présentations génériques de CELLCEPT (mycophénolate mofétil).

## 6. Annexes

Tableau 4 : Etudes dans la transplantation hépatique pédiatrique – données d'efficacité

| Etude/<br>Référence    | Conception de l'étude  | Dosage, formulation, et durée   | Données démographiques   | Principaux résultats  | Principales conclusions   |
|------------------------|--|---|--|---|---|
| <b>Rejet de greffe</b> |  |   |  |   |   |
| Chardot et al. 2001    | Analyse rétrospective  | Dose médiane de MMF : 23 mg/kg/jour [12 ; 43]<br>Formulation du MMF non précisée<br>Suivi médian depuis l'instauration du MMF : 642 jours [229 ; 1 606]   | N = 19<br>Age médian au moment de la transplantation : 30 mois [7 ; 149]<br>Hommes = 8<br>Femmes = 11  | Le MMF a été utilisé chez 16 patients ayant un rejet d'allogreffe hépatique ou d'immunosuppression insuffisante. Chez 10 de ces patients, une normalisation des analyses sanguines de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, $\gamma$ -GT, bilirubine totale et conjuguée) et de l'histologie hépatique a été observée.<br><br>Le MMF a été utilisé avec succès chez un patient ayant une hépatite immune post-transplantation et chez un patient ayant une dépendance aux stéroïdes.<br><br>Chez trois patients ayant une insuffisance rénale, le MMF a permis une réduction de la dose de Cs ou de TAC sans rejet.  | Traitement du rejet de greffe allogénique<br><br>Le MMF est efficace chez les enfants transplantés hépatiques ayant un rejet du greffon ou une immunosuppression insuffisante.                                      |
| Aw et al. 2008         | Étude rétrospective, monobras, évaluant l'utilisation du MMF dans le traitement du rejet de greffe hépatique allogénique (prouvé par biopsie) résistant aux stéroïdes. | Le MMF a été ajouté à une posologie de 10 mg/kg/jour, en doses fractionnées, et la posologie a été augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg/kg/jour sur 2 semaines.<br><br>Suivi médian : 8,8 ans [7,7 ; 11,5] | N = 26 enfants (pour 28 transplantations hépatiques)<br>Âge médian lors de la transplantation : 1,7 ans [0,4 ; 13,6]<br>Hommes = 10<br>Femmes = 16 | L'immunosuppression primaire reposait sur une trithérapie à base de Cs chez 22 enfants et une bithérapie à base de TAC chez 6 enfants.<br><br>25 enfants ont reçu du TAC avant l'ajout du MMF.<br><br>Le délai médian avant le traitement du rejet par le MMF était de 1,8 mois [0,4 ; 35,8], les patients ayant reçu en moyenne 2 cures de stéroïdes à forte dose. 21 des 28 épisodes de rejet résistant aux stéroïdes ont montré une première réponse positive au MMF. Le suivi médian était de 8,8 ans [7,7 ; 11,5]. Chez les répondeurs, il y a eu 1 décès dû à un trouble lymphoprolifératif post-transplantation, aucun greffon n'a été perdu en raison d'un rejet chronique. Chez les 7 non-répondeurs, 3 greffons ont été perdus pour cause de rejet chronique et 2 ont entraîné le décès. Les enfants survivants étaient cliniquement en bonne santé, avec une bonne fonction hépatique, et 17 sont restés sous MMF. Trois enfants avaient un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 80 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> . | Traitement du rejet de greffe allogénique<br><br>Le MMF est efficace dans le traitement du rejet aigu d'allogreffe résistant aux stéroïdes chez les patients pédiatriques ayant reçu une transplantation hépatique. |

### Préservation de la fonction rénale - Néphroprotection

|                      |   |  |  |  |  |
|----------------------|---|--|--|--|--|
| Aw et al. 2001       | Etude prospective d'efficacité du MMF dans la réduction des CNI chez des enfants transplantés hépatiques présentant une néphrotoxicité liée aux CNI, sans augmentation du taux de rejet.  | Posologie :<br>MMF 20 mg/kg/jour réparti en 2 prises pendant 1 semaine, puis 40 mg/kg/jour en 2 prises fractionnées après 1 semaine. Les doses de CNI (Cs et TAC) sont réduites.<br><br>Formulation du MMF non précisée<br><br>Période d'études : 12 mois<br><br>Suivi médian : 24 mois [14 ; 38] depuis l'introduction du MMF | N = 14<br><br>Âge médian lors de la transplantation : 4,2 ans [0,9 ; 13,8]<br><br>Sexe non précisé   | Le DFG médian (en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) était de 52 [31 ; 71] à l'inclusion dans l'étude à 69 [38 ; 111] à 6 mois et à 73 [35 ; 98] à 12 mois (p = 0,00014). Au moment de l'inclusion dans l'étude, 13 enfants étaient encore sous Cs et un avait basculé sous TAC. Dix de ces enfants prenaient encore de la Cs à la fin de la période d'étude.<br><br>3 patients ont rapporté des EI dont 2 ont rapporté une leucopénie et 1 patient des douleurs dorsales. 2 de ces patients ont arrêté le MMF. Un rejet aigu d'allogreffe s'est produit chez 3 enfants. Les 14 enfants se portaient bien avec un suivi médian de 24 mois [14 ; 38] depuis l'introduction du MMF.<br><br>Les enfants transplantés hépatiques dont la fonction du greffon est stable, et avec une néphrotoxicité liée aux CNI, peuvent bénéficier de l'ajout du MMF à leur protocole immunosuppresseur, avec une réduction conséquente de la dose de CNI. Idéalement, cette modification du traitement devrait être tentée avant que le DFG ne se détériore à < 50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> . | Préservation de la fonction rénale<br><br>L'ajout du MMF au protocole immunosuppresseur des enfants greffés ayant une néphrotoxicité liée aux CNI permet de réduire la dose de CNI et d'améliorer la fonction rénale (amélioration du DFG) avec une incidence de rejet d'allogreffe de 21 %. |
| Nobili et al. 2003   | Les conséquences de l'introduction du MMF et de la réduction des CNI ont été analysées chez les patients transplantés hépatiques il y a ≥ 5 ans présentant une fonction du greffon stable et un dysfonctionnement rénal. La créatininémie, l'uricémie, l'azotémie et la clairance de la créatinine (avant et 6 mois après l'inclusion dans l'étude) ont été mesurées. | Posologie initiale du MMF : 20 mg/kg/jour fractionnée en 2 prises, doublée au cours du premier mois à 40 mg/kg/jour.<br><br>Formulation du MMF non précisée<br><br>Suivi : 6 mois après l'introduction du MMF  | N = 8<br><br>Âge moyen : 13 ans [10 ; 15]<br><br>Hommes = 4<br><br>Femmes = 4  | Six mois après le début de l'étude, la créatininémie, l'uricémie, l'azotémie et la clairance de la créatinine se sont améliorées chez tous les patients.<br><br>Les concentrations d'ASAT et d'ALAT sont restées stables pendant toute la durée de l'étude et la bilirubine sérique n'a pas augmenté. Les résultats indiquent que la fonction rénale s'améliore de manière significative lorsque le traitement par MMF est instauré et que le CNI est réduit.  | Préservation de la fonction rénale :<br><br>L'ajout du MMF au protocole immunosuppresseur des enfants transplantés hépatiques, ayant une néphrotoxicité liée aux CNI, permet de réduire la dose de CNI et de récupérer la fonction rénale  |
| Ferraris et al. 2004 | Évaluation prospective de l'incidence de l'insuffisance rénale chronique chez les patients avec plus de 5 ans de suivi après une transplantation hépatique et bénéficiant d'une diminution de la dose de Cs et de   | Posologie du MMF : 600 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour<br><br>Formulation du MMF : non précisée.<br><br>Suivi : 1 an après la réduction de la dose de Cs et l'introduction du MMF.  | Receveurs de transplantation : N = 60<br><br>Survie > 5 ans : N = 50<br><br>Patients présentant une insuffisance rénale chronique : N = 14 | 14 patients ont développé un dysfonctionnement rénal chronique, secondaire à la toxicité de la Cs, évalué par biopsie rénale. Chez 11/14 patients, la dose de Cs a été réduite à des niveaux cibles entre 40 - 90 mg/mL, et le MMF a été ajouté au traitement.<br><br>La créatinine plasmatique a diminué (de 1,0 ± 0,03 à 0,8 ± 0,03 ng/dL, p < 0,007), la clairance de la créatinine a augmenté (de 66,8 ± 3,0 à 99,2 ± 6,3 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , p < 0,002) et la microalbuminurie a   | Préservation de la fonction rénale<br><br>Pour les enfants ayant une insuffisance rénale induite par la Cs, l'ajout de MMF a permis de réduire la dose de Cs avec une amélioration de la fonction rénale et  |

|                     |  |   |   |   |   |
|---------------------|--|---|---|---|---|
|                     | l'introduction du MMF sur la fonction rénale et la réponse immunitaire.  |   | <p>Patients inclus dans l'étude : N = 11</p> <p>Âge moyen au début de l'étude : 12,5 ± 2 ans.</p> <p>Hommes = 5</p> <p>Femmes = 6</p> | <p>diminué (de 21,0 ± 8,6 à 3,6 ± 1,1 mg/24 h, p &lt; 0,05) après 12 mois de traitement par la Cs combinée au MMF.</p> <p>Pendant le traitement combiné, la prolifération, la réponse cytolytique et cytotoxique des anticorps n'ont pas montré de changements significatifs, alors que le rapport CD4/CD8 a augmenté (de 1,2 ± 0,2 à 1,4 ± 0,1, p &lt; 0,05). La sécrétion du TNF<math>\alpha</math> a augmenté (p &lt; 0,005) pendant le traitement par MMF.</p> <p>La libération de l'interleukine-10 a nettement augmenté sous les deux protocoles immunosuppresseurs, mais la libération du TGF-<math>\beta</math> et de l'interféron-<math>\gamma</math> n'a pas changé.</p> <p>Les auteurs ont conclu que l'instauration d'un traitement par MMF, associé à des doses réduites de Cs, permettait de rétablir la fonction rénale avec des modifications mineures de la réponse immunitaire.</p> | sans augmentation apparente du risque de rejet.   |
| Evans et al. 2005   | Analyse rétrospective de l'effet du MMF sur la dysfonction rénale après transplantation hépatique.   | <p>MMF en monothérapie (N = 36)</p> <p>MMF associé à des stéroïdes (N = 4)</p> <p>MMF associé à la Cs à faible dose ou au TAC (N = 8)</p> <p>Posologie du MMF : jusqu'à 40 mg/kg par jour à répartir en 2 prises.</p> <p>Formulation du MMF non précisée.</p> <p>Suivi médian depuis l'introduction du MMF : 24 mois.</p> | <p>N = 48</p> <p>Âge médian : 11,1 ans [0,9 ; 18,1]</p> <p>Hommes = 23</p> <p>Femmes = 25</p>   | <p>Chez 92 % des enfants ayant un dysfonctionnement rénal après une transplantation hépatique, le traitement par MMF a fourni une immunosuppression sûre et efficace et a permis d'arrêter ou de réduire le CNI (Cs ou le TAC), ce qui a conduit à une amélioration de la fonction rénale.</p> <p>L'amélioration a été plus marquée chez les jeunes enfants et chez ceux qui ont commencé le MMF, rapidement après la transplantation hépatique. Les effets secondaires étaient rares.</p> <p>L'auteur a conclu qu'une couverture stéroïdienne supplémentaire pendant le changement de traitement vers le MMF devrait être envisagée pour prévenir le rejet de l'allogreffe de foie.</p>  | <p>Préservation de la fonction rénale</p> <p>L'ajout du MMF au protocole immunosuppresseur chez des enfants ayant une néphrotoxicité liée aux CNI permet de réduire la dose de CNI et de rétablir la fonction rénale.</p> |
| Tannuri et al. 2007 | Analyse rétrospective de l'utilisation du MMF chez les enfants transplantés hépatiques et présentant une insuffisance rénale due à un CNI. | <p>Posologie : le protocole d'immunosuppression habituel consistait en la prise de Cs associée aux glucocorticoïdes. En 2001, le protocole a été modifié pour passer au TAC associé à des glucocorticoïdes. Le MMF a été ajouté à raison de 10 mg/kg deux fois par jour, puis augmenté à</p>                              | <p>N = 11</p> <p>Tranche d'âge : 3 à 15 ans.</p> <p>Hommes = 5</p> <p>Femmes = 6</p>  | <p>L'intervalle de temps entre la transplantation hépatique et l'introduction du MMF variait d'1 an et quatre mois à 12 ans et six mois.</p> <p>Neuf patients (82 %) ont eu une amélioration de tous les paramètres de la fonction rénale après l'introduction du MMF et la réduction des doses de CNI, par rapport aux valeurs avant traitement.</p> <p>Les deux patients qui n'ont pas eu d'amélioration des paramètres de la fonction rénale avaient eu l'intervalle</p>   | <p>Préservation de la fonction rénale</p> <p>L'ajout du MMF au protocole immunosuppresseur des enfants ayant une néphrotoxicité liée aux CNI permet de réduire la dose de CNI et de rétablir la fonction rénale.</p>      |

|                     |   |   |   |   |  |
|---------------------|---|---|---|---|--|
|                     |   | <p>40 mg/kg/jour sur 2 semaines.</p> <p>La dose de CNi a été réduite de 50 % par rapport à la dose initiale sur une période d'un mois.</p> <p>Formulation du MMF non précisée.</p> <p>Suivi des patients : 24 mois.</p>   |   | <p>de temps le plus long entre la transplantation et l'introduction du MMF (11 et 12 ans).</p> <p>Pour tous les patients, les paramètres de la fonction hépatique sont restés inchangés.</p> <p>Pour tous les patients, aucun épisode de rejet aigu ou chronique n'a été détecté au cours de la période.</p>  |  |
| Leiskau et al. 2018 | <p>Étude de cohorte apparée monocentrique.</p> <p>Pour chaque patient sous MMF + TAC une comparaison a été effectuée avec 2 patients qui ont été sélectionnés rétrospectivement (un ayant reçu du TAC en monothérapie et l'autre recevant une association de Cs + des stéroïdes) et présentant des caractéristiques similaires (même âge et même diagnostic).</p> | <p>Posologie : Le MMF a été débuté 7 jours après la transplantation à la dose de 10 mg/kg/jour administré en 2 prises pendant 2 semaines, puis augmenté progressivement jusqu'à la dose maximale de 20 mg/kg/jour (maximum 2 x 750 mg) en 2 prises.</p> <p>Formulation du MMF non précisée.</p> <p>Suivi : 1 an après la transplantation.</p> | <p>MMF + TAC (N = 19) :</p> <p>Âge à la transplantation : 6 ans et 9 mois [3 mois ; 16 ans et 6 mois]</p> <p>Hommes = 10</p> <p>Femmes = 9</p> <p>TAC (N = 19):</p> <p>Âge à la transplantation : 5 ans et 7 mois [7 mois ; 16 ans et 11 mois]</p> <p>Hommes = 7</p> <p>Femmes = 12</p> <p>Cs + stéroïdes (N = 19) :</p> <p>Âge : 5 ans et 5 mois [5 mois ; 15 ans et 9 mois].</p> <p>Hommes = 9</p> <p>Femmes = 10</p> | <p>Tous les patients ont survécu la première année après la transplantation hépatique.</p> <p>La survie du greffon était de 89,5 % pour les patients traités par MMF + TAC et de 94,8 % dans les groupes Cs et TAC (p = 0,55).</p> <p>Dans le groupe MMF + TAC comme dans le groupe TAC, le rejet aigu de greffe prouvé par biopsie (score RAI ≥ 3) est observé dans 31,5 % des cas au cours de la 1<sup>ère</sup> année après la transplantation hépatique. Dans le groupe Cs, 42,1 % des patients souffraient d'un rejet aigu prouvé par biopsie (OR = 1,50 ; IC95 % = [0,42 ; 5,44] ; p = 0,52). Aucun cas de rejet chronique n'a été observé.</p> <p>Tous les groupes ont montré une détérioration significative de la fonction rénale après la transplantation avec un nadir à 3 mois et une stabilisation obtenue à 12 mois.</p> <p>Aucune différence significative dans la clairance de la créatinine ou le taux de filtration glomérulaire estimé n'a été observée entre les 3 groupes à aucun moment pendant la période d'observation.</p> <p>Les résultats diffèrent des observations de Tannuri et Evans, qui ont constaté une amélioration de la fonction rénale peu de temps après le début du traitement par MMF post-transplantation. Notamment, la plupart de ces patients ont reçu une monothérapie par MMF. D'autres études documentant une meilleure fonction rénale ont observé une amélioration seulement après plusieurs années. La réduction du TAC pourrait ne pas être suffisante pour constater un bénéfice rénal. Les auteurs notent que, dans des études pédiatriques antérieures, le MMF a été introduit chez des patients présentant un dysfonctionnement rénal induit par un</p> | <p>Préservation de la fonction rénale</p> <p>Le bénéfice de l'utilisation du TAC et du MMF de novo chez les enfants transplantés hépatiques n'a pas été étayé.</p> |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | CNI, alors que dans cette étude, les patients ont reçu un traitement de novo par le MMF. |  |
|--|--|--|--|--|--|

### Réduction des stéroïdes

|                       |  |   |   |  |  |
|-----------------------|--|---|---|--|--|
| Teisseyre et al. 2011 | Étude prospective comparant le TAC associé au MMF (Groupe A), au TAC associé aux stéroïdes (Groupe B), chez des enfants après une transplantation hépatique. | <p>Groupe A : MMF du jour 0 au jour 90, puis réduit et arrêté 4 mois après la transplantation.</p> <p>Groupe B : Stéroïdes selon un schéma à faible dose, puis retrait des stéroïdes après 7 mois.</p> <p>Dose de MMF non précisée.</p> <p>Formulation de MMF non précisée.</p> <p>Suivi : 3 ans.</p> | <p>Groupe A : 22 patients âgés de 0,2 à 18 ans.</p> <p>Groupe B : 22 patients âgés de 0,12 à 18,1 ans.</p> <p>Sexe non précisé.</p> | <p>Les fonctions hépatiques et rénales, la glycémie et l'incidence des infections à CMV étaient similaires dans les deux groupes à 1, 2 et 3 ans après la transplantation.</p> <p>Groupe A vs groupe B :</p> <p>Dans le groupe A, réduction de la nécessité d'un traitement antihypertenseur (<math>p &lt; 0,05</math>) au début et à 1 et 2 ans après la transplantation.</p> <p>Incidence plus faible dans le groupe A de l'infection par le virus EBV 1, 2 et 3 ans après la transplantation (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Les épisodes de rejet aigu, dans le groupe A, étaient plus fréquents au cours de la deuxième année suivant la transplantation (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Plus de patients dans le groupe A avaient une histologie hépatique normale un an après la transplantation, mais cette différence n'était pas significative.</p> <p>Aucun rejet aigu résistant aux stéroïdes n'a été observé dans les deux groupes. L'immunosuppression utilisant un protocole à base de TAC et de MMF mais sans stéroïdes est faisable et sûre chez les enfants après une transplantation hépatique.</p> | <p>Réduction des stéroïdes</p> <p>L'immunosuppression sans stéroïdes est possible après une transplantation hépatique.</p> |
|-----------------------|--|---|---|--|--|

### Greffe ABO-incompatible

|                      |  |   |  |   |  |
|----------------------|--|---|--|---|--|
| Schukfeh et al. 2015 | Étude prospective monocentrique comparant les patients recevant une transplantation hépatique ABO incompatible aux patients recevant une transplantation ABO compatible au cours de la même période. | <p>Dose : le protocole immunosuppresseur pour tous les patients consistait en l'administration d'un stéroïde IV ou oral (initialement 15 mg/m<sup>2</sup> des jours 1 à 10 post-opératoires), du TAC (de 2 x 0,05 à 0,1 mg/kg) par voie orale et du MMF (2 x 10 mg/m<sup>2</sup> par voie orale depuis Jour 3)</p> <p>Formulation du MMF : orale (formulation exacte non précisée).</p> | <p>ABO incompatible : N = 6</p> <p>Âge : médian 13 mois [6 ; 30].</p> <p>Hommes = 4</p> <p>Femmes = 2</p> <p>ABO compatible : N = 6 patients apparus</p> | <p>Groupe ABO incompatible : Survie du patient et du greffon 83 %.</p> <p>Une patiente est décédée dans les 24 heures en raison d'une septicémie fulminante à Gram négatif. Un autre patient a développé un rejet cellulaire aigu au 8ème jour postopératoire, qui a répondu à un traitement stéroïdien. Aucune autre complication n'est survenue.</p> <p>Groupe ABO compatible : Survie du patient 100 %, et survie du greffon 83 %.</p> <p>Un patient a bénéficié d'une nouvelle transplantation après 4 jours.</p> | <p>Greffe ABO-incompatible</p> <p>La transplantation hépatique ABO incompatible utilisant le TAC et l'immunosuppression à base de MMF est réalisable chez les enfants de moins de 3 ans.</p> |
|----------------------|--|---|--|---|--|

|                     |  |   |   |   |  |
|---------------------|--|---|---|---|--|
|                     |  | Suivi médian : 2,6 ans [1 ; 4,5]  |   |   |  |
| Mysore et al. 2018  | Etude rétrospective monocentrique comparant les résultats de transplantation chez les patients transplantés hépatiques ABO compatibles et ABO incompatibles. | <p>Pour les patients ABO incompatibles, le protocole immunosuppresseur est déterminé par les titres d'isohémagglutinine.</p> <p>Posologie : patients présentant un titre d'isohémagglutinine élevé (<math>\geq 1/32</math>) : régime immunosuppresseur renforcé incluant plasmaphérèse, rituximab, immunoglobuline intraveineuse et MMF (15 mg/kg 2 fois par jour).</p> <p>Patients présentant de faibles titres d'isohémagglutinine (<math>\leq 1/16</math>) : stéroïdes et TAC.</p> <p>Formulation du MMF : non précisée.</p> <p>Suivi : 3 ans.</p> | <p>Groupe contrôle ABO compatible N = 19</p> <p>Âge médian : 13,5 mois [8,2 ; 20,6]</p> <p>Groupe ABO incompatible N = 10</p> <p>Âge médian : 8,9 mois [5,1 mois ; 9,3 ans]</p> | <p>Les taux de complications (rejet, infections, biliaires et vasculaires) à un an et jusqu'à trois ans après la transplantation étaient comparables entre les 2 groupes. Chez les patients ayant subi une transplantation hépatique ABO incompatible, une bonne fonctionnalité du greffon a été observée, avec un taux de survie de 100 % après un suivi médian de 3,3 ans.</p> <p>L'étude n'a pas été conçue pour comparer l'efficacité des régimes immunosuppresseurs, mais elle a démontré que, chez les patients ABO incompatibles à haut risque, un protocole thérapeutique basé sur les titres d'isohémagglutinine (avec des traitements immunosuppresseurs intensifs comprenant du MMF en cas de titres d'isohémagglutinine élevés) entraînait des taux de complications comparables à ceux observés chez les témoins ABO compatibles à plus faible risque.</p> | <p>Greffe ABO-incompatible</p> <p>Une greffe ABO incompatible utilisant des protocoles immunosuppresseurs adaptés aux titres d'isohémagglutinine est réalisable.</p> |
| Dhungel et al. 2019 | Étude rétrospective monocentrique portant sur des enfants recevant une transplantation hépatique ABO-incompatible.   | <p>Formulation et posologie du MMF non précisée – MMF débuté 1 semaine avant la transplantation.</p> <p>MMF, TAC et Cs utilisés en post-opératoire.</p> <p>Le protocole consistait en l'administration de rituximab 2 semaines avant (chez patients de plus de 3 ans) et une plasmaphérèse avant la transplantation hépatique.</p>  | <p>N = 8</p> <p>Âge médian : 31 mois [7 ; 91]</p> <p>Sexe : non précisé.</p>  | <p>La survie des patients et des greffons était de 100 % chez les receveurs après un suivi moyen de 33 mois [2 ; 80].</p>   | <p>Greffe ABO-incompatible :</p> <p>Les greffes ABO-incompatibles avec des protocoles immunosuppresseurs contenant du MMF sont réalisables.</p>                      |

#### Autres avantages du MMF

|                  |  |                                    |        |   |                                 |
|------------------|--|------------------------------------|--------|---|---------------------------------|
| Shen et al. 2008 | Etude rétrospective monocentrique des indications, des techniques chirurgicales et de la | Dose médiane de MMF non spécifiée. | N = 31 | 30 patients ont reçu du TAC + MMF + stéroïdes et 1 patient a reçu un traitement à base de Cs. | Population pédiatrique chinoise |
|------------------|--|------------------------------------|--------|---|---------------------------------|

|                    |  |  |  |   |   |
|--------------------|--|--|--|---|---|
|                    | prise en charge post-opératoire.   | Formulation du MMF non précisée.<br>Suivi moyen : 21,8 mois.   | Âge à la transplantation : 12,4 ans [5 mois ; 18 ans].   | 5/31 patients sont décédés pendant la période postopératoire (soit un taux de mortalité de 16,1 %). Les complications postopératoires chez 10 patients ont été une fuite biliaire, un rejet aigu, une infection abdominale, une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C et une infection pulmonaire. Le taux de survie cumulé à 1 an, 3 et 5 ans était respectivement de 78,1 %, 62,6 % et 62,6 %.  |   |
| Xinias et al. 2010 | Étude de cas rétrospective et monocentrique.   | Posologie : Cs (2 - 6 mg/kg/jour – concentration cible : 200 - 400 ng/mL) ou TAC (0,3 mg/kg/jour – concentration cible 5 - 15 ng/mL) + MMF (100 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour) et stéroïde.<br>Formulation du MMF non précisée.<br>Suivi médian : 35 mois [23 ; 180]. | N = 16 (19 transplantations réalisées, mais 3 patients sont décédés immédiatement après l'intervention)<br>Age moyen : 4,7 ± 2,3 ans<br>Hommes = 8<br>Femmes = 8   | 13 patients en vie (période de suivi : 23 ; 180 mois). 4 patients ont eu au moins un épisode de rejet chronique du greffon. 2 d'entre eux ont été traités avec des injections de cortisone et 2 ont reçu du sérum anti-lymphocytaire. Les seules modifications de l'immunosuppression nécessaires ont été le passage de la Cs au TAC chez 3 patients, et du TAC à la Cs chez un patient. Les auteurs font remarquer que les nouveaux agents immunosuppresseurs tels que le MMF n'ont pas d'effet négatif sur la fonction rénale et qu'il est donc possible d'obtenir une immunosuppression en utilisant des CNi à des doses permettant d'éviter les effets secondaires.   | Schéma en entretien du MMF utilisé chez 13 patients   |
| Martin et al. 2011 | Étude observationnelle avec un suivi à long terme comparant les résultats d'une transplantation hépatique consécutive à une hépatite auto-immune versus une transplantation hépatique dans la population pédiatrique globale (hépatite non auto-immune). | Dose médiane de MMF non spécifiée.<br>Formulation du MMF non précisée.<br>Suivi : 5 ans.   | Hépatite auto-immune (N = 113):<br>Age moyen : 12,9 ± 0,4 ans<br>Age médian : 14,2 ans<br>Ratio hommes / femmes : 35 % versus 65 %<br><br>Hépatite non auto-immune (N = 411):<br>Age moyen : 6,7 ± 0,1 ans<br>Age médian : 4,8 ans<br>Ratio hommes / femmes : 49 % versus 51 % | L'immunosuppression initiale, chez les patients atteints d'hépatite auto-immune, par rapport à la population des patients atteints d'hépatite non auto-immune : utilisation de TAC : 72,6 % versus 62,6 % ; p = 0,045 ; utilisation de MMF : 31,0 % versus 21,6 % ; p = 0,02 et l'immunosuppression 2 ans après la transplantation : monothérapie : 51,9 % versus 17,3 % ; p < 0,0001. Le MMF, au moment de la transplantation, a été utilisé chez une plus grande proportion de patients atteints d'hépatite auto-immune que d'hépatite non auto-immune ; au fil du temps, des réductions semblables mais légères de l'utilisation du MMF ont été signalées dans les deux groupes. Un rejet tardif (> 3 mois), mais non résistant aux stéroïdes ou non chronique était plus fréquemment observé chez les patients présentant des hépatites auto-immunes (log-rank p = 0,0015). La survie à 5 ans après transplantation pour l'hépatite auto-immune était de 86 % (IC95% = [73 ; 93]).<br><br>L'étude ne visait pas à comparer les schémas thérapeutiques d'immunosuppression, mais à démontrer que les schémas thérapeutiques standards étaient efficaces après une transplantation chez des patients atteints d'hépatite auto-immune, bien que ces patients | Hépatite auto-immune<br><br>Les schémas immunosuppresseurs comprenant le MMF sont efficaces chez les enfants transplantés hépatiques à la suite d'une hépatite auto-immune. |

aient nécessité d'un degré d'immunosuppression plus élevé que les patients transplantés pour d'autres indications.

Abréviations : ALAT = alanine aminotransferase, ASAT = aspartate aminotransferase, EBV = epstein-Barr virus,  $\gamma$ -GT = gamma-glutamyl transferase, MMF = mycophénolate mofétil, RAI = rejection activity index, DFG = débit de filtration glomérulaire

**Tableau 5 : Etudes dans la transplantation hépatique pédiatrique – données de tolérance (source tableau 34 de l'EPAR)**

| Etude / Référence    | Conception de l'étude   | Dosage, formulation, et durée   | Données démographiques   | Principaux résultats   |
|----------------------|---|---|--|--|
| Dehghani et al. 2010 | <p>Étude prospective visant à évaluer les complications neuromusculaires chez 28 patients transplantés hépatiques pédiatriques.</p> <p>Durée moyenne du suivi de <math>21,6 \pm 9,4</math> mois.</p> <p>Bras comparateur : non</p>  | <p>TAC (N = 44) ou Cs (N = 4) combiné avec MMF (N = 33), et prednisolone (N = 18).</p> <p>Dosage non rapporté.</p>  | <p>N = 48; 33 ont reçu MMF.</p> <p>Âge moyen : <math>9,6 \pm 4,3</math> ans.</p> <p>Hommes = 30</p> <p>Femmes = 18</p>   | <p>20 patients ont développé des complications neurologiques, dont 17 sous MMF. Les complications les plus courantes étaient des tremblements, convulsions, de l'insomnie, des maux de tête, des crampes musculaires, des paresthésies et de la faiblesse. Les auteurs ont conclu que le tremblement est la complication neurologique la plus fréquente après une transplantation hépatique chez les enfants, comme chez les patients adultes, ce qui peut être dû à un taux d'utilisation plus élevé de TAC chez ces patients.</p>  |
| Ferraris et al. 2004 | <p>Étude prospective visant à évaluer l'effet de l'initiation du MMF et la réduction de la dose de Cs chez les patients transplantés hépatiques pédiatriques avec une insuffisance rénale chronique secondaire à une toxicité à la CS. La durée totale de doses réduites de Cs associées au MMF était de 24 mois.</p> <p>Bras comparateur : non</p>   | <p>Cs à dose réduite (40-90 ng/ml) combiné avec 600 mg/m<sup>2</sup> de MMF 2 fois par jour pendant 24 mois.</p>  | <p>N = 11; tous ont reçu MMF.</p> <p>Âge moyen : <math>6,2 \pm 0,4</math> ans à la transplantation, <math>12,5 \pm 2</math> ans au début de l'étude.</p> <p>Hommes = 5</p> <p>Femmes = 6</p> | <p>Amélioration significative de la fonction rénale et réduction de la microalbuminurie. Le MMF permet une réduction sûre de Cs sans risque de rejet et avec des changements mineurs dans la réponse immunitaire.</p>  |
| Aw et al. 2008       | <p>Étude rétrospective visant à évaluer le résultat à long terme d'un traitement de sauvetage par MMF d'un rejet résistant aux stéroïdes chez les patients transplantés hépatiques pédiatriques. Le délai médian jusqu'au sauvetage par MMF était de 1,8 mois (intervalle : (0,4-35,8)).</p> <p>Le suivi médian était de 8,8 ans (intervalle : 7,7-11,5).</p> <p>Bras comparateur : Non</p> | <p>MMF (10 mg/kg/jour en doses divisées, augmenté à 40 mg/kg/jour sur deux semaines).</p> <p>L'immunosuppression primaire était basée sur le CsA chez 22 patients, et sur le TAC chez 6 patients.</p> | <p>N = 26 ; tous ont reçu MMF.</p> <p>Âge : 4,8 mois à 13,6 ans (médiane : 1,7 ans).</p> <p>Hommes = 10</p> <p>Femmes = 16</p>   | <p>12 patients ont rapporté des effets indésirables liés au MMF : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, entéropathie exsudative, leucopénie, EBV séropositif (3 ont développé un trouble lymphoprolifératif post-transplantation [PTLD]).</p> <p>Un patient a arrêté le MMF temporairement en raison d'une neutropénie.</p> <p>Survenue de deux décès : un dû à une dysfonction du greffon après la troisième transplantation, un autre dû à un PTLT.</p> <p>Six enfants avaient un DFG &lt; 80 ml/minute/1,73 m<sup>2</sup>, dont 5 avaient précédemment arrêté le MMF en raison d'effets indésirables. Le MMF a été réintroduit</p> |

| Etude / Référence     | Conception de l'étude  | Dosage, formulation, et durée  | Données démographiques   | Principaux résultats   |
|-----------------------|--|--|--|--|
|                       |  |  |  | <p>en association avec une dose de TAC plus faible chez 4 enfants, avec des améliorations ultérieures du DFG chez 3 d'entre eux.</p> <p>La néphrotoxicité est un effet indésirable connu du TAC.</p> <p>Le MMF a été arrêté chez 6 enfants et a été réintroduit avec succès chez les enfants restants.</p>   |
| Chardot et al. 2001   | <p>Étude rétrospective visant à évaluer l'utilisation du MMF comme un traitement de secours chez les patients transplantés hépatiques pédiatriques et d'évaluer son efficacité et sa sécurité.</p> <p>Suivi médian après instauration du traitement par MMF : 642 jours (intervalle : 229-1606).</p> <p>Bras comparateur : Non</p> | <p>Dose initiale médiane de MMF : 23 mg/kg/jour (12-43) par voie orale.</p> <p>Délai médian entre la transplantation et l'initiation du MMF : 130 jours (intervalle : 13-3732 jours)</p>   | <p>N = 19; tous ont reçu MMF.</p> <p>Âge : 30 mois (7-149).</p> <p>Hommes = 8</p> <p>Femmes = 11</p>           | <p>32 % des patients ont rapporté des effets secondaires, principalement gastro-intestinaux et hématologiques, qui se sont résolus à l'arrêt du MMF pour 5 cas et la réduction de la dose pour 3 cas. Un cas de PTLD est survenu sous MMF. Quatre patients avaient une primo-infection à EBV sans PTLD ultérieur. Trois patients avaient une primo-infection à CMV et cinq réactivations de CMV. Sept sont restés asymptomatiques et un a présenté une entérite à CMV. Un patient, atteint de cardiomyopathie avant la transplantation hépatique, est décédé 18 mois après une nouvelle transplantation, en raison de la progression de la maladie cardiaque, alors que le traitement par MMF avait été arrêté cinq mois plus tôt. Aucun décès ni perte de greffon sous MMF. Les auteurs ont conclu que le MMF est un immunosuppresseur efficace et sûr chez les patients transplantés hépatiques pédiatriques. Son utilisation est entravée par de fréquents effets secondaires gastro-intestinaux et hématologiques. Le MMF ne semble pas augmenter le risque de PTLD ni de maladie à CMV.</p> |
| Colombani et al. 2000 | <p>Étude rétrospective visant à examiner les complications de la chirurgie de transplantation hépatique, de l'immunosuppression, du rejet et le taux de survie global après une transplantation hépatique orthotopique entre novembre 1992 et octobre 1998 (5 ans, 11 mois).</p> <p>Bras comparateur : Non</p>                     | <p>Tous, sauf 4 patients, ont reçu un régime immunosuppresseur à base de TAC. Les autres ont été traités par Cs.</p> <p>L'immunosuppression concomitante comprenait des stéroïdes et du MMF.</p> <p>MMF : 600 mg/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures.</p> | <p>N = 30; tous ont reçu MMF.</p> <p>Âge : 3 mois à 7 ans (âge moyen : 28 mois).</p> <p>Sexe non spécifié.</p> | <p>Complications de l'immunosuppression : hypertension systémique persistante, acidose tubulaire rénale, hyperglycémie à court terme, neurotoxicité, néphrotoxicité, allergies alimentaires, PTLD. Deux patients ont nécessité une nouvelle transplantation. Quatre décès précoces ont été entraînés par des complications chirurgicales post-opératoires : 1 par non-fonction primaire, 2 par septicémie et 1 par insuffisance rénale-arythmie et arrêt cardiaque.</p> <p>Aucune information n'était disponible concernant le médicament immunosuppresseur qui a causé les complications du traitement immunosuppresseur.</p>   |

| Etude / Référence         | Conception de l'étude  | Dosage, formulation, et durée   | Données démographiques   | Principaux résultats   |
|---------------------------|--|---|--|--|
| Evans et al. 2005         | Étude rétrospective visant à évaluer l'effet du MMF sur la fonction rénale après initiation en raison d'un dysfonctionnement rénal chez les enfants ayant subi une transplantation hépatique orthotopique. La durée d'observation était d'au moins 1 an.<br>Bras comparateur : Non   | MMF monothérapie : 20 mg/kg/jour en deux doses.<br>MMF avec Cs ou TAC à faible dose : 8.<br>MMF avec stéroïdes : 4. | N = 48 ; tous ont reçu MMF.<br>Âge : 10,8 mois à 18,1 ans (médiane : 11,1 ans).<br>Hommes = 23<br>Femmes = 25    | Augmentation significative du DFGe chez 92 % des patients, plus importante chez les enfants âgés de < 3 ans au moment de la transplantation ou qui étaient âgés de < 5 ans après la transplantation et au moment où le MMF a été instauré. Huit patients ont développé des effets indésirables : myélosuppression transitoire avec diminution du taux de globules blancs chez 3 patients, nausées, maux de tête, alopecie, saignement gastro-intestinal nécessitant l'arrêt du MMF. Des anomalies de la fonction hépatique sont survenues chez sept patients (15%) : élévation des transaminases transitoire chez trois patients, rejet aigu chez deux patients, rejet chronique chez deux patients, dont un a nécessité une nouvelle transplantation.   |
| Gavalda et al. 2012       | Étude rétrospective ayant inclus 49 patients pédiatriques (< 18 ans) qui ont subi une transplantation hépatique (32), rénale (13) ou foie-rein (3) avec une infection à pH1N1 confirmée microbiologiquement au cours d'une période d'étude de 6 mois dans un seul centre.<br>Bras comparateur : Non  | Régimes immunosuppresseurs triples (TAC, Cs, méthylprednisolone, MMF et Eve).                                       | N=49 ; 25 ont reçu MMF.<br>Âge médian : 10 ans (7-14 ans).<br>Sexe non spécifié.                                 | Tous les patients ont développé une infection confirmée par pH1N1. Pneumonie diagnostiquée chez 4 patients (8,2 %), dont 3 nécessitant un soutien respiratoire. Le nombre de patients transplantés hépatiques ayant reçu du MMF et ayant progressé vers ces événements indésirables n'est pas clairement établi.<br><br>Aucun décès lié au traitement.   |
| Haflidadottir et al. 2022 | Collecte de données rétrospective à partir des dossiers médicaux, incluant l'immunoglobuline E (IgE) totale et spécifique, la protéine cationique éosinophile et la numération des éosinophiles (12 mois après la transplantation et lors du suivi annuel) afin d'identifier les facteurs de risque de développement d'allergies alimentaires chez les enfants transplantés hépatiques. Les concentrations résiduelles de MMF et de TAC à 3, 6 et 12 mois après la transplantation ont été enregistrées. | Dose et formulation non rapportées. Durée de traitement : 0,2 mois à plus de 2 ans.                                 | N = 107 ; 85 sous MMF.<br>Âge à la transplantation : 1,9 ans (8,4 mois à 8,3 ans).<br>Hommes = 54<br>Femmes = 53 | 31% des patients ont arrêté le MMF en raison d'effets secondaires (neutropénie, symptômes gastro-intestinaux, stomatite herpétique). L'âge à l'arrêt du MMF était de 1,5 (0,9-8,6) ans, et le délai entre la transplantation et l'arrêt du MMF était de 0,4 (0,2-0,5) ans. Seulement 7 des 24 patients atteints d'allergie alimentaire avaient été traités avec du MMF 1 an après la transplantation. L'allergie alimentaire était moins fréquente chez les enfants qui recevaient du MMF en association avec du TAC 1 an après la transplantation que chez les patients ne recevant pas de MMF (12,5 % contre 37,8 %, P = 0,003). Les patients traités avec du MMF 1 an après la transplantation avaient également moins de sensibilisation alimentaire 1 an après la transplantation (8,9 % contre 17,8 %, P = 0,02) et à tout moment (26,8 % contre 57,8 %, P = 0,002) par rapport à ceux ne recevant pas de MMF. |

| Etude / Référence   | Conception de l'étude   | Dosage, formulation, et durée  | Données démographiques  | Principaux résultats   |
|---------------------|---|--|---|--|
| Honda et al. 2018   | Étude rétrospective des patients transplantés hépatiques pédiatriques avec donneur vivant ABO-incompatible et évaluation de l'adéquation du protocole immunosuppresseur contre la barrière ABO entre décembre 1998 et mars 2016 (17 ans, 3 mois). | MMF : 10 mg/kg deux fois par jour par voie orale.<br><br>Groupe 1 : ABO-i N = 29 TAC + stéroïdes + MMF<br>En complément, les patients pédiatriques ayant eu un PTLD (âgés de 2 à 18 ans ; N = 10) ont reçu du rituximab supplémentaire.<br><br>Groupe 2 : Non-ABO-i N = 131 TAC + stéroïdes. | N = 160; 29 ont reçu MMF.<br>Groupe 1 : N = 29 (10 garçons, âge moyen : 3 ans).<br>Groupe 2 : N = 131 (58 garçons, âge moyen : 4,6 ans).  | Pour 29 patients sous MMF dans le Groupe 1 : 10 (34,5 %) ont développé une infection bactérienne, 14 (48,3 %) ont développé une infection à CMV, 13 (44,8 %) ont développé un rejet cellulaire aigu, 3 (10,3 %) ont développé des complications biliaires, 3 ont développé une sténose de la veine porte/thrombose de la veine porte (10,3 %), 2 (6,9 %) ont développé un rejet à médiation humorale, et une infection fongique, une sténose de la veine hépatique et une sténose de l'artère hépatique ont été rapportées chez 3 patients uniques (3,4 % chacun). Au cours de la période d'étude, le taux de mortalité dans le groupe ABO-incompatible non traité par rituximab était de 15,8 %, et de 30,0% dans le groupe ABO-incompatible traité par rituximab. La cause du décès dans le premier groupe était l'insuffisance cardiaque (liée à la maladie initiale, la glycogénose de type IV), l'hypertension pulmonaire (liée à la maladie initiale, le syndrome de déplétion de l'ADN mitochondrial) et la pneumonie interstitielle. La cause du décès dans le dernier groupe était le rejet à médiation humorale chez 2 patients et une défaillance multiviscérale liée aux complications de la maladie initiale (choléstase intrahépatique familiale progressive de type 1), notamment un saignement sévère de l'iléostomie. |
| Imanieh et al. 2022 | Étude rétrospective visant à évaluer la prévalence du PTLD basée sur les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des donneurs et des receveurs pédiatriques de transplantation âgés de moins de 18 ans                                     | Dose moyenne de MMF non précisée.<br><br>Les médicaments immunosuppresseurs (prednisolone, tacrolimus, sirolimus, CellCept) ont été utilisés pendant 14,79 ± 14,40 mois à partir du moment de la transplantation jusqu'à la date du diagnostic de PTLD.                                      | N = 1 207 (nombre de patients sous MMF inconnu).<br>Âge à la transplantation :<br>PTLD : 4,93 ± 1,07 ans.<br>Non-PTLD : 7,80 ± 5,54 ans.<br>Ratio filles:garçons = 51,49 % dans le groupe PTLD et 44,56 % dans le groupe non-PTLD | 49 patients ont été diagnostiqués avec un PTLD (prévalence de 4 %). La survie cumulative était plus élevée chez les garçons et les patients de moins de six ans.   |
| Leiskau et al. 2018 | Étude rétrospective chez des patients après une transplantation hépatique recevant une immunosuppression avec MMF+TAC comparés à des patients rétrospectivement sélectionnés, appariés pour   | Groupe 1 : MMF+TAC ; N = 19 (MMF : 10 mg/kg en 2 doses pendant 2 semaines, augmenté à 20 mg/kg/jour).  | N = 57 ; 19 ont reçu MMF.<br>Âge <18 ans.<br>Sexe non spécifié.   | Deux patients du groupe 1 ont interrompu le traitement par MMF pendant 2 et 3 semaines, respectivement, en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux, mais ont pu le reprendre avec une dose réduite de 10 mg/kg/jour. Une leucopénie  |

| Étude / Référence   | Conception de l'étude   | Dosage, formulation, et durée   | Données démographiques   | Principaux résultats   |
|---------------------|---|---|--|--|
|                     | l'âge et le diagnostic, sous monothérapie TAC et sous Cs+corticothérapie. L'efficacité, la fonction rénale et les effets secondaires ont été analysés pendant 1 an après la transplantation hépatique.<br><br>Bras comparateur : oui.   | Groupe 2 : TAC monothérapie ; N = 19.<br><br>Groupe 3 : Cs+stéroïdes ; N = 19.        |  | est survenue chez 3 patients lors d'une association avec du ganciclovir, mais s'est améliorée après l'arrêt du ganciclovir. Les patients sous MMF+TAC présentaient un risque significativement plus élevé d'infections (68,4 %), cependant le nombre exact de patients qui ont présenté ces événements indésirables est inconnu par rapport au TAC (31,6 %), mais pas au groupe Cs (57,6 %). La réactivation de l'EBV était plus fréquente chez les patients sous Cs (84,2 %) que chez les patients sous MMF/TAC (47,4) et les patients sous TAC (52,6 %), il en était de même pour les autres infections virales : 47,4 % (Cs) contre 15,8 % (TAC). |
| Nayagam et al. 2022 | Étude observationnelle rétrospective, monocentrique, visant à évaluer le statut EBV et les complications liées à l'EBV dans les cas d'hépatite auto-immune.   | MMF (durée médiane) : 6 ans [IQR, 4,0-12,9], dose : 24,3 mg/kg/jour [IQR, 16,4-33,1]. | N = 245 (patients avec hépatite auto-immunes) dont 150 (61,2 %) étaient des filles et 69 sous MMF.<br><br>39 patients transplantés hépatiques, dont 19 sous MMF.<br><br>Âge médian au début du MMF : 13,7 ans. | 73,7 % des receveurs de greffe sous MMF ont développé une virémie EBV post-transplantation, avec un délai médian de 53 jours. Il n'y avait pas d'association entre le MMF pré-transplantation et le développement d'une virémie à EBV post-transplantation ou les caractéristiques de la virémie post-transplantation. Aucun PTLD identifié dans le groupe MMF comparé aux 2 PTLD identifiés dans le groupe AZA.   |
| Öztürk et al. 2019  | Étude rétrospective visant à déterminer les effets indésirables potentiels des protocoles immunosuppresseurs après une transplantation hépatique chez les enfants entre février 2006 et janvier 2018 (11 ans, 11 mois).<br><br>Bras comparateur : Non   | Corticostéroïde, TAC, et MMF (20 mg/kg/jour préopératoire, puis pendant 1 an).        | N = 60 ; tous ont reçu MMF.<br><br>Âge : 6,1 ans (3 mois à 17 ans).<br><br>Hommes = 34<br><br>Femmes = 26  | La diarrhée était l'événement indésirable rapporté comme étant associé au MMF (nombre de cas inconnu). De plus, 9 des 60 patients ont rapporté des événements indésirables inhabituels, dont 3 patients avec une hémolyse sous MMF et TAC. Deux patients avaient une gastro-entérite éosinophilique, dont un traité avec le TAC seul, et l'autre avec le TAC et le MMF ; l'événement s'est résolu dans les deux cas après un traitement correctif et l'arrêt du TAC.   |
| Renz et al. 1999    | Étude rétrospective visant à comparer la fonction rénale post-transplantation, l'incidence de la leucopénie et la tolérance au médicament dans le groupe MMF, microémulsion de Cs et stéroïdes (groupe CNp), avec le groupe AZA, Cs en gélules à base d'huile et stéroïdes avec un traitement d'induction par anticorps anti-cellules T (groupe ACp). Les médianes de suivi | MMF : 10-12,5 mg/kg/dose (oral, deux fois par jour)                                   | N = 45 ; 26 ont reçu MMF.<br><br>Âge : 1 mois à 16 ans (moyenne : 58 mois)<br><br>Hommes = 17<br><br>Femmes = 9  | Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne le taux de créatinine sérique ou l'incidence de la leucopénie nécessitant un traitement médical au cours de la première année post-transplantation. Les symptômes gastro-intestinaux observés chez les receveurs pédiatriques de transplantation hépatique du groupe CNp comprenaient des nausées, des vomissements et de la diarrhée, avec une incidence globale d'environ 30 %. La gestion des symptômes  |

| Etude / Référence   | Conception de l'étude   | Dosage, formulation, et durée   | Données démographiques  | Principaux résultats   |
|---------------------|---|---|---|--|
|                     | (intervalle, en mois) sont CNp : 21 (12-28) et ACp : 41 (29-50).  |   |   | cliniques par une simple réduction de la dose de MMF a été couramment réalisée, ainsi que l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons par voie orale. Un seul patient (4 %) est passé à une immunothérapie à base de TAC en raison d'une intolérance gastro-intestinale au CNp.   |
| Seo et al. 2020     | Étude rétrospective visant à évaluer la charge virale d'EBV chez les patients transplantés hépatiques en lien avec le diagnostic de PTLD (avec au moins 6 mois de suivi).<br><br>Bras comparateur : Non   | Thérapie immunosuppressive avec TAC, stéroïdes et MMF   | N = 142 ; nombre de patients pédiatriques sous MMF inconnu.<br><br>Âge médian : 1,5 ans | Sur un total de 142 patients (nombre inconnu sous MMF), 100 ont développé une ADNémie à EBV ; parmi eux, 14/100 ont développé un PTLD. Deux patients (2/14, 14,3 %) sont décédés 38 mois et 16 mois après le diagnostic de PTLD ; les causes du décès étaient l'insuffisance hépatique et le syndrome de détresse respiratoire aigu associé à une pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> , respectivement.   |
| Tannuri et al. 2007 | Étude rétrospective visant à évaluer la fonction rénale chez les patients qui ont subi une transplantation hépatique orthotopique entre 1988 et 2003 (15 ans).  | La fonction rénale a été évaluée par des paramètres biochimiques en cinq phases : immédiatement avant l'administration de MMF ; 3, 6, 12 et 24 mois après l'introduction du MMF.<br><br>MMF : 10 mg/kg (deux fois par jour), augmenté progressivement à 40 mg/kg/jour | N = 191 ; tous ont reçu MMF.<br>Âge <18 ans<br>Sexe non spécifié.                       | 82 % ont montré une amélioration des paramètres de la fonction rénale par rapport aux valeurs avant traitement par MMF.  |
| Vazin et al. 2022   | Étude rétrospective visant à examiner l'incidence, les caractéristiques clinico-microbiologiques, les facteurs de risque et les résultats du traitement des infections bactériennes chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans ayant subi une transplantation hépatique. | Doses et formulation non disponibles  | N = 80 ; 69 sous MMF.<br>Âge moyen : 6,0 ± 4,0 ans<br>Sexe non spécifié.                | 24 patients sous MMF ont eu une infection bactérienne. Le seul facteur de risque pour les infections bactériennes était la durée du séjour en soins intensifs. Le délai moyen d'infection après la transplantation hépatique était de 7,87 ± 3,32 jours. Les infections les plus fréquemment enregistrées étaient les infections du site opératoire intra-abdominal (24,24 %), les co-infections (19,69 %), les infections des voies urinaires (19,69 %) et les infections hématogènes (19,69 %). On ne sait pas quels événements indésirables ont été signalés avec le MMF. |

| Etude / Référence        | Conception de l'étude  | Dosage, formulation, et durée   | Données démographiques  | Principaux résultats  |
|--------------------------|--|---|---|---|
| Balci Sezer et al. 2020  | <p>Étude rétrospective visant à évaluer l'infection comme cause principale de morbidité et de mortalité après une transplantation hépatique pédiatrique chez les patients ayant reçu du MMF comme immunosuppresseur. La durée de l'étude n'a pas été précisée.</p> <p>Bras comparateur : Non</p>   | Régime immunosuppresseur standard avec TAC, MMF et stéroïdes  | <p>N = 34 ; tous ont reçu MMF.<br/>           Âge : 4-12 mois (médiane : 8)<br/>           Sexe non spécifié.</p> | 27 patients ont signalé la présence d'au moins un organisme pathogène dans les six premiers mois après la transplantation.  |
| Hudert et al. 2019       | <p>Étude rétrospective visant à évaluer l'évolution clinique de 10 patients pédiatriques après une transplantation hépatique qui sont passés d'un protocole d'immunosuppression à base de TAC à une monothérapie par MMF. Période cumulée de 480 patient-mois de traitement (médiane : 37,5 mois, intervalle : 11-103).</p>  | MMF (dose et formulation non rapportées)  | <p>N = 10 ; tous ont reçu MMF.<br/>           Âge moyen : 14,5 ans<br/>           Sexe non spécifié.</p>          | <p>Après passage au MMF, cinq biopsies ont été réalisées en raison de tests anormaux de la fonction hépatique, mais aucun rejet aigu ou chronique n'a été noté.</p> <p>La diarrhée associée au MMF est survenue chez un patient, mais a cessé après une réduction de la dose. Il n'y a pas eu de pathologies hématologiques persistantes attribuables au MMF.</p>   |
| Lightdale et al. 1997    | <p>Étude prospective non randomisée visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de MMF, Cs et stéroïdes vs. AZA, Cs et stéroïdes de décembre 1993 à octobre 1996 (2 ans, 10 mois).</p> <p>Bras comparateur : Oui.</p>   | <p>Groupe 1: MMF+Cs+ stéroïdes: n=20.<br/>           MMF : 20-25 mg/kg 2 fois/jour.<br/>           Groupe 2: AZA+Cs+ stéroïdes: n=20.</p> | <p>N = 40 ; 20 ont reçu MMF.<br/>           Âge médian : 17 mois<br/>           Sexe non spécifié.</p>            | 9 patients (45 %) du Groupe 1 (incluant le MMF) et 13 patients (65 %) du Groupe 2 (groupe témoin) ont rapporté une myélosuppression induite. Il n'y avait pas de différence entre le Groupe 1 et le Groupe 2 dans l'évolution de la créatinine sérique à 6 mois. À 1 an, le Groupe 1 avait un taux de survie de 100 % contre 95 % dans le Groupe 2.   |
| Rauschenfels et al. 2009 | <p>Étude prospective comparant des enfants ayant subi une transplantation hépatique orthotopique et traités par MMF et Cs à ceux recevant un traitement immunosuppresseur par CNI. Le temps médian était de 4,7 ans (intervalle : 1,1-15,6) après la transplantation hépatique orthotopique, avec un traitement immunosuppresseur combiné de MMF et Cs, par rapport au développement de la fonction rénale dans un groupe témoin historique avec un temps médian de 5,1 ans (intervalle : 1,0-10,7) après la transplantation hépatique orthotopique sous traitement immunosuppresseur par CNI.</p> | <p>Groupe 1 : MMF + Cs ; n=25.<br/>           Groupe 2 : CNIs ; n=51 (36 Cs, 15 TAC)</p>  | <p>N = 76 ; 25 ont reçu MMF.<br/>           Âge : 2-16,5 ans<br/>           Sexe non spécifié.</p>                | <p>Le DFG a augmenté de 60 à 77 mL/min à 24 mois dans le groupe MMF+Cs et a diminué de 11 % de 67±23 mL/min à 59±22 mL/min à 24 mois dans le Groupe 2. La posologie du MMF a dû être réduite en raison d'effets secondaires gastro-intestinaux chez 2 patients. Un patient du Groupe 1 a rapporté un rejet aigu après refus de médicament, alors qu'aucun rejet n'a été signalé dans le Groupe 2. Les tests de la fonction hépatique et les numérations sanguines complètes dans les deux groupes n'ont pas montré de changements significatifs.</p> <p>L'introduction du MMF associée à une réduction de la dose de Cs entraîne une meilleure amélioration de la fonction rénale chez les receveurs de transplantation hépatique que le groupe 2. Les effets</p> |

| Etude / Référence     | Conception de l'étude  | Dosage, formulation, et durée  | Données démographiques   | Principaux résultats   |
|-----------------------|--|--|--|--|
|                       | Bras comparateur : Oui   |  |  | secondaires sous surveillance étroite du MMF étaient rares.  |
| Sadiq et al. 2013     | Étude en deux phases (rétrospective et prospective) visant à évaluer l'incidence de la diarrhée induite par le MMF chez les patients transplantés hépatiques pédiatriques ainsi que le délai d'initiation et la dose appropriés de MMF. Dans cette étude en deux phases, la première phase consistait à examiner les dossiers des enfants qui avaient subi une transplantation hépatique au cours de la dernière année. Tous les patients qui avaient subi une transplantation hépatique au cours des 6 mois suivants ont été inclus dans la deuxième phase.<br>Bras comparateur : Oui | Phase 1 : dose conventionnelle de MMF ; n=36<br>Phase 2 : dose réduite de MMF ; n=17   | N = 53 ; tous ont reçu MMF.<br>Âge non spécifié<br>Sexe non spécifié.            | Phase 1 : 70 % des patients ont eu une diarrhée. Parmi ces 22 patients, 85,7% ont eu une diarrhée modérée à sévère.<br>Phase 2 : 75 % des patients ont eu une diarrhée, mais seulement 41,6 % étaient modérés à sévères.<br>Aucune information n'était disponible concernant la réduction éventuelle de la dose de MMF en réponse à la diarrhée.   |
| Teisseyre et al. 2006 | Étude rétrospective visant à comparer l'efficacité et la sécurité de l'immunosuppression sans stéroïdes basée sur le TAC et le MMF avec le TAC et les stéroïdes. La durée de l'étude n'a pas été précisée.<br>Bras comparateur : Oui   | Groupe 1 : TAC+MMF ; n=19.<br>Groupe 2 : TAC+stéroïdes ; n=20.   | N = 39 ; 19 ont reçu MMF.<br>Âge <18 ans<br>Sexe non spécifié.                   | Le groupe 1 a montré moins d'événements de copies d'ADN EBV, d'infection CMV et d'hépatite aiguë que le groupe 2.  |
| Teisseyre et al. 2011 | Étude prospective visant à comparer deux méthodes d'immunosuppression à base de TAC, avec ou sans MMF. La durée de l'étude n'a pas été précisée.<br>Bras comparateur : Oui   | Groupe A : TAC+MMF ; n=22.<br>Groupe B : TAC+stéroïdes ; n = 22.<br>Le MMF a été administré du jour 0 au 90, puis réduit et finalement arrêté 4 mois après la transplantation hépatique. | N = 44 ; 22 ont reçu MMF.<br>Âge : 5,8 semaines à 18,1 ans<br>Sexe non spécifié. | Le Groupe A (incluant le MMF) a eu un besoin réduit de traitement antihypertenseur dans la période post-transplantation précoce et 1 et 2 ans après la transplantation.<br>Une incidence plus faible d'infection à EBV a été observée dans le groupe A 1, 2 et 3 ans après la transplantation hépatique.<br>Plus de patients du groupe A ont eu une histologie hépatique normale 1 an après la transplantation hépatique, la différence n'était pas significative. |
| Weiner et al. 2012    | Revue rétrospective de dossiers de patients transplantés hépatiques pédiatriques pour l'infection primaire par EBV et le PTLD. La durée de l'étude n'a pas été précisée.<br>Bras comparateur : Non   | Induction avec daclizumab, stéroïdes et MMF (15 mg/kg, deux fois par jour) avec initiation retardée du TAC et des stéroïdes en   | N = 187 ; tous ont reçu MMF.<br>Âge : 1 mois à 20 ans<br>Sexe non spécifié.      | 25 % des patients ont eu une virémie EBV et 8,7 % ont développé un PTLD.   |

| Etude / Référence      | Conception de l'étude   | Dosage, formulation, et durée  | Données démographiques  | Principaux résultats   |
|------------------------|---|--|---|--|
|                        |   | maintenance (principalement 6 mois), suivie d'une monothérapie par TAC.      |   |  |
| Wiederkehr et al. 2012 | Etude prospective pour observer la fréquence de la diarrhée chez les receveurs pédiatriques de greffe hépatique traités par MMF et comparer les résultats avec les receveurs adultes. | Tous les patients ont reçu du MMF.<br>Traitements concomitants non spécifiés | N = 55 ; tous ont reçu MMF.<br>Âge moyen : 45 mois,<br>Hommes = 34<br>Femmes = 55 | 4 des 89 patients ont développé une diarrhée permanente associée à une perte de poids et la dose de MMF a été réduite (non spécifiée). Les symptômes sont apparus 6 mois après la greffe hépatique chez 3/4 des patients. Les quatre enfants avaient une colite érosive et un avait une infection associée. La substitution du MMF a donné de bons résultats sans risque accru de rejet. |

Abréviations : CMV = cytomegalovirus, Cs = ciclosporine, EBV = virus d'Epstein-Barr, Eve = évérolimus, MMF = mycophénolate mofétil, PTLD = trouble lymphoprolifératif post-transplantation, TAC = tacrolimus, DFGc = débit de filtration glomérulaire calculé, DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimé, DFG = Débit de filtration glomérulaire, pH1N1 = grippe A (H1N1), AILD = maladie hépatique auto-immune

**Tableau 6 : Etudes dans la transplantation cardiaque pédiatrique – données d'efficacité**

| Etude/Référence        | Conception de l'étude  | Dosage, formulation, et durée   | Données démographiques  | Principaux résultats   | Principales conclusions   |
|------------------------|--|---|---|--|---|
| <b>Rejet de greffe</b> |  |   |   |  |   |
| Dipchand et al. 2001   | Etude monocentrique rétrospective des dossiers de patients passés de l'AZA au mycophénolate mofétil (MMF) pour cause de réduction/suppression des stéroïdes ou problèmes de tolérance. | La dose moyenne de MMF était de 40,14 mg/kg.<br><br>Le MMF a été instauré chez les patients prenant des stéroïdes et de l'AZA ; 20 patients sur 21 ont également reçu du TAC (dose médiane de 0,18 mg/kg [0,03-0,64] et 1 patient sur 21 a reçu de la Cs 10 mg/kg). L'AZA a été interrompue lorsque le MMF a été instauré.<br><br>Formulation du MMF non précisée.<br><br>Suivi médian : 1,3 an [72 jours ; 5,4 ans] après la greffe cardiaque. | N = 21<br>Âge médian au moment de l'inclusion : 12,3 ans [11 mois ; 16,9 ans].<br>Âge médian au moment de la greffe : 10,7 ans [55 jours ; 16,7 ans].<br><br>La médiane d'initiation post-transplantation du MMF est de 4,3 mois [1 jour ; 4,5 ans].<br><br>Hommes = 12<br>Femmes = 9 | Le MMF semble être efficace dans le traitement du rejet dans la population pédiatrique en attente d'une transplantation cardiaque et présente un profil d'effets secondaires acceptable. En outre, il peut jouer un rôle dans la prophylaxie du rejet primaire et peut faciliter la réduction de dose des stéroïdes ou l'immunosuppression sans stéroïdes. | Traitement et prophylaxie du rejet<br><br>Epargne stéroïdienne<br><br>Le passage de l'AZA au MMF semble être efficace pour le traitement et la prévention du rejet en cas de transplantation cardiaque. Le MMF pourrait faciliter la réduction de dose des stéroïdes ou l'immunosuppression sans stéroïdes. |
| Groetzner et al. 2005  | Etude monocentrique, rétrospective.  | Avant 1994 : Cs, corticostéroïdes et AZA.   | N = 47 (30 avec une cardiomyopathie)  | L'absence de rejet aigu après 5 ans était de 40 % avec un traitement immunosuppresseur avec Cs et 56   | Prophylaxie du rejet  |

|                      |  |   |   |  |  |
|----------------------|--|---|---|--|--|
|                      |  | <p>Après 1994 : TAC ou Cs, corticostéroïdes et AZA.</p> <p>Après 1995 : TAC ou Cs, corticostéroïdes et MMF.</p> <p>Objectifs de concentration minimale pour la première année : TAC : 11-15 ng/mL, Cs: 250-350 ng/mL, acide mycophénolique : 2-4 mg/L</p> <p>Formulation du MMF : 250 mg/jour IV après l'opération, puis par voie orale après extubation (formulation orale non spécifiée).</p> <p>Durée du suivi : en moyenne 5,25 ± 3,6 ans</p> | <p>dilatée, 17 avec une cardiopathie congénitale).</p> <p>Âge moyen : 9,4 ± 6,9 ans [4 jours ; 17,9 ans].</p> <p>Hommes = 29<br/>Femmes = 18</p>  | <p>% avec un immunosuppresseur avec TAC.</p> <p>Depuis l'introduction du MMF, le taux d'absence de rejet aigu est de 62 %.</p> <p>L'analyse de la survie actuarielle à 1 an, 5 et 10 ans était respectivement de 86 %, 80 % et 80 %. La survie actuarielle s'est améliorée significativement depuis 1995 à 1 an : 92 % vs 78 % (p = 0,09) ; et à 5 ans : 92% vs 68% (p = 0,04)</p>   | <p>Depuis l'introduction du MMF, la diminution du nombre de rejet s'est améliorée de manière significative.</p>  |
| Marshall et al. 2013 | <p>Etude observationnelle rétrospective contrôlée visant à comparer les résultats des associations de traitements immunosuppresseurs, Cs + AZA vs TAC + MMF.</p> | <p>Avant avril 2008 (groupe témoin) : Cs -AZA-prednisone sans induction</p> <p>Après avril 2008 (nouveau protocole) : combinaison TAC-MMF et absence de stéroïdes d'entretien (induction par sérum anti-lymphocytaire et stéroïdes à forte dose pendant 5 jours)</p> <p>Dose de MMF : non spécifiée.</p> <p>Formulation de MMF : non spécifiée.</p> <p>Suivi : 6,3 ± 1 ans (groupe témoin), 3,6 ± 0,6 ans (nouveau protocole).</p>                | <p>N = 103 (64 dans le groupe contrôle, et 39 avec le nouveau protocole).</p> <p>Âge des patients lors de la transplantation : 9,7 ± 6,1 ans.</p> <p>Nouveau protocole 7,8 ± 6,7 ans.</p> <p>Le sexe n'est pas précisé.</p> | <p>Dans le groupe de contrôle, 37/64 patients (58 %) ont eu au moins 1 épisode de rejet au cours de la première année post-transplantation, contre 14/39 patients (36 %) dans le groupe recevant le nouveau protocole (OR = 0,41 ; IC95 % = [0,18 ; 0,92], p = 0,042).</p> <p>Parmi les patients suivis pendant une durée ≥ 2 ans, 2/37 patients (5 %) recevant le nouveau protocole ont connu un épisode de rejet au cours de la deuxième année.</p> <p>Dans le groupe témoin, 2/56 patients (4 %) ont connu un épisode de rejet au cours de la deuxième année (p = 0,67).</p> <p>Le décès au cours de la première année après l'intervention chirurgicale est survenu chez 8/64 patients (13 %) dans le groupe contrôle, contre seulement 1/39 patients (3 %) dans le groupe recevant le nouveau protocole, mais la différence n'était pas statistiquement</p> | <p>Prophylaxie du rejet</p> <p>On observe significativement moins d'épisodes de rejet aigu lors du passage d'un protocole contenant de l'AZA sans traitement d'induction à un protocole contenant du MMF avec traitement d'induction.</p> <p>Ce bénéfice s'est prolongé jusqu'à 1 an après la transplantation cardiaque.</p> |

|                     |   |   |   |   |   |
|---------------------|---|---|---|---|---|
|                     |   |   |   | <p>significative (OR = 0.18 ; IC95% = [0,022 ; 1,53], p = 0,15).</p> <p>La survie globale du greffon n'était pas différente entre les deux groupes (p = 0,68), mais le régime associant le TAC et le MMF a été associé à un moindre rejet du greffon.</p>   |   |
| Lammers et al. 2010 | <p>Étude rétrospective du rejet aigu afin d'identifier les facteurs prédisposants, incluant : les facteurs de risque de la population (sexe, ethnie, nombre de mésappariements HLA, et mésappariement du groupe sanguin ABO) les traitement immunosuppresseurs, ainsi que des facteurs tels que le statut cytomégalovirus (CMV)</p> | <p>Trithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAC (ou sirolimus, en cas de dysfonctionnement rénal sévère).</li> <li>- Stéroïdes (supprimés si possible après la 2e biopsie endomyocardique négative).</li> <li>- AZA (avant avril 2005) ou MMF (après avril 2005).</li> </ul> <p>Dose de MMF : non spécifiée.</p> <p>Formulation de MMF : non spécifiée.</p> <p>Suivi : en moyenne <math>2,6 \pm 1,6</math> ans [0; 5,5]</p> | <p>N = 105<br/>(66 cardiomyopathies dilatées, 12 cardiomyopathies restrictives, 27 cardiopathies congénitales).</p> <p>Âge lors de la greffe : <math>8,3 \pm 5,8</math> ans.</p> <p>Hommes = 50<br/>Femmes = 55</p> | <p>7 patients sont décédés (6,7 %), dont 5 pendant le traitement d'admission pour cause d'une défaillance aiguë du greffon ou d'une hypertension pulmonaire (4,8 %). Ces 5 patients ont été exclus de l'analyse.</p> <p>50/100 enfants qui ont survécu et qui sont sortis de l'hôpital après leur transplantation, ont reçu à la fois du TAC et du MMF.</p> <p>6 enfants ont reçu du sirolimus et du MMF (5 avec un stéroïde supplémentaire). 31 ont reçu du TAC et de l'AZA.</p> <p>13 ont reçu du TAC sans inhibiteur du cycle cellulaire (6 étaient sous stéroïdes supplémentaires). Le suivi total post-transplantation des patients est égal à 271 patients-année pendant lequel on compte 23 épisodes de rejets importants chez 21 patients.</p> <p>Les patients sous sirolimus sans CNI, avec un statut CMV (IgG) positif avant transplantation et d'origine non caucasienne ont été associés à un rejet compromettant sur le plan hémodynamique.</p> <p>Aucun des patients présentant un collapsus hémodynamique n'était sous MMF.</p> <p>Le sirolimus a également été associé à une incidence plus élevée de rejet symptomatique (p = 0,0001),</p> | <p>Prophylaxie du rejet</p> <p>Incidence plus faible du rejet avec le TAC comparé à l'association TAC et AZA ou TAC en monothérapie seul. Le MMF pourrait avoir un effet protecteur contre le rejet associé à un collapsus hémodynamique.</p> |

|                    |   |  |   |   |   |
|--------------------|---|--|---|---|---|
|                    |   |  |   | <p>tandis que le TAC était associé à une incidence plus faible de rejet symptomatique (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Les auteurs ont constaté que l'incidence de rejet était plus faible avec les protocoles immunosuppresseurs comprenant le TAC et le MMF.</p> <p>Cependant, la différence entre TAC + MMF vs. TAC + AZA n'était pas statistiquement différente.</p> <p>Les auteurs ont conclu que le TAC combiné au MMF était le protocole de choix. Le MMF pouvait protéger contre le rejet associé à un collapsus hémodynamique car aucun des patients nécessitant une oxygénation par membrane extracorporelle comme traitement de secours et aucun cas de rejet sévère n'a été observé chez les patients traités par TAC + MMF.</p>  |   |
| Lamour et al. 2019 | <p>Etude de cohorte, prospective, observationnelle, multicentrique concernant les enfants sans anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur au moment de la transplantation</p> | <p>Protocole excluant les stéroïdes au-delà de la première semaine suivant la transplantation.</p> <p>Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par thymoglobuline (dose cumulative totale de 7,5 mg/kg) et un traitement immunosuppresseur d'entretien avec TAC et MMF</p> <p>Dose du MMF : données non recueillies.</p> <p>Formulation du MMF : non spécifiée</p> <p>Suivi : minimum 1 an</p> | <p>N = 186</p> <p>Âge médian : 6 ans [6;14]</p> <p>Hommes = 90</p> <p>Femmes = 96</p> | <p>182 patients ont survécu jusqu'à la sortie de l'hôpital, 181 sont sortis sous traitement TAC. Le MMF était le seul immunosuppresseur d'appoint chez 155 patients (85,2 %) au cours de la première année et 27 patients ont utilisé de l'AZA. La probabilité de survie des patients à 1 an était de 94,5 % (IC95 % = [0,01 ; 0,97]). Au cours de la première année post-greffe, 58 patients (31,2 %) ont eu un événement de rejet aigu, et 21 patients (11,3 %) ont eu un rejet récurrent (&gt; 2 épisodes). L'absence de rejet cellulaire aigu était de 78,6 %, de 94,4 % pour le rejet médié par les anticorps et de 97,1 % pour les rejets avec atteinte hémodynamique.</p> <p>Le modèle de régression logistique multivarié a permis d'identifier des facteurs de risque de rejet</p> | <p>Prophylaxie du rejet</p> <p>Épargne stéroïdienne</p> <p>Chez les receveurs d'une transplantation cardiaque, sans anticorps spécifique au donneur au moment de la transplantation, et avec un régime d'éviction aux stéroïdes, les résultats ont démontré une excellente survie à court terme, un faible risque de diabète sucré au cours de la première année et de troubles lymphoprolifératifs post-transplantation lorsqu'ils sont traités avec le MMF dans le cadre de leur traitement d'entretien immunosuppresseur</p> |

|  |  |  |  |   |  |
|--|--|--|--|---|--|
|  |  |  |  | <p>cellulaire aigu tel que : l'âge (p = 0,0055) et les origines afro-américaines (p = 0,059).</p> <p>Un autre modèle logistique multivariable a permis d'identifier les facteurs de risque pour tout type de rejet, notamment l'âge avancé (p = 0,0117), les origines afro-américaines (p = 0,0043) et la présence d'anticorps non spécifiques au donneur avant la transplantation (p = 0,0527).</p> <p>Notons qu'un diabète a été observé chez 3 patients (1,6 %).</p> |  |
|--|--|--|--|---|--|

### Vasculopathie de l'allogreffe cardiaque (VAC)

|                     |  |  |   |   |   |
|---------------------|--|--|---|---|---|
| Moffett et al. 2014 | <p>Etude monocentrique rétrospective chez des patients dont la transplantation cardiaque a été réalisée entre 1996 et 2012 dans le but d'identifier l'effet des différents immunosuppresseurs sur le développement des vasculopathies d'allogreffes cardiaques</p> | <p>Les patients qui ont reçu des protocoles médicamenteux différents ont été suivis jusqu'à la réalisation d'un des trois critères d'évaluation suivants : date du premier diagnostic de VAC, d'une nouvelle greffe cardiaque ou d'un décès.</p> <p>La VAC a été déterminée par angiographie/imagerie.</p> <p>Les traitements médicamenteux comprenaient : Cs, TAC, MMF, sirolimus, prednisone, statines, bêta-bloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.</p> <p>Le protocole médicamenteux des patients ayant développé une VAC a été comparé à celui des patients qui n'avaient pas développé de VAC.</p> | <p>N = 148</p> <p>Age : &lt; 19 ans</p> <p>Hommes = 85</p> <p>Femmes = 62</p> | <p>La perte du greffon s'est produite pour 27 % des patients et la VAC était présente chez 24 % des patients.</p> <p>Les patients ont été exclus si le décès survenait avant la première visite à la clinique, s'ils n'avaient pas été transplantés dans l'établissement, s'ils avaient subi une transplantation d'organes ou une nouvelle transplantation. L'analyse statistique comprenait des modèles de risque univariés et multivariés.</p> <p>Le délai médian avant la VAC était de 5,52 ans [1,0 ; 12,3].</p> <p>Aucune différence n'a été observée chez les patients ayant développé une VAC par rapport à ceux sans VAC, en ce qui concerne l'âge au moment de la transplantation cardiaque, le sexe ou le statut CMV.</p> <p>Parmi ceux qui ont développé une VAC, 97 % étaient sous stéroïdes contre 78 % sans VAC, 26 % des patients ayant développé une VAC étaient sous MMF, contre 60 % sans VAC. L'étude a démontré que les statines et le MMF protégeaient</p> | <p>Prophylaxie de la Vasculopathie de l'allogreffe cardiaque (VAC)</p> <p>L'utilisation du MMF a un effet protecteur contre le développement d'une VAC chez les enfants ayant reçu une transplantation cardiaque.</p> |
|---------------------|--|--|---|---|---|

de manière significative contre le développement de la VAC (RR = 0,39 et RR = 0,45, respectivement).

### Préservation de la fonction rénale

|                              |  |   |  |  |  |
|------------------------------|--|---|--|--|--|
| <p>Boyer et al. 2005</p>     | <p>Étude prospective chez des patients pédiatriques recevant des CNI et de l'AZA qui ont développé un déclin progressif de la fonction rénale &gt; 2 ans après un traitement cardiaque.</p>                  | <p>Réduction de 50 % de la dose des CNI et remplacement de l'AZA par le MMF.</p> <p>Dose de MMF : 300 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour augmentée après 1 semaine à 600 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour</p> <p>Formulation du MMF : non spécifiée.</p> <p>Suivi moyen de 26,3 mois [15 ;36]</p> | <p>14/52 patients pédiatriques transplantés ont reçu du MMF en raison d'un déclin de la fonction rénale (âge moyen de la transplantation : 0,5 à 204 mois).</p> <p>Hommes = 6<br/>Femmes = 8</p> | <p>La clairance de l'inuline chez les 14 enfants recevant du MMF a diminué de 84,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> un an après la transplantation à 46,5 ± 9,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> au moment du changement de traitement immunosuppresseur. Des lésions rénales significatives ont été observées dans les biopsies rénales réalisées avant le changement.</p> <p>Après 1 an, la clairance de l'inuline avait augmenté de 67 %.</p> <p>Chez 6 patients qui ont subi un second examen, 2 ans après le changement de traitement immunosuppresseur, la clairance de l'inuline n'était pas significativement différente de la valeur à 1 an.</p> <p>Il y a eu trois épisodes de rejet aigu réversible chez trois patients.</p> <p>L'incidence des épisodes de rejet n'était pas différente de celle d'un groupe témoin de patients dont le traitement n'a pas été modifié.</p> <p>La réduction de la dose des CNI et le remplacement de l'AZA par le MMF est un moyen sûr d'améliorer la fonction rénale chez les enfants transplantés présentant une néphrotoxicité induite par les CNI.</p> | <p>Préservation de la fonction rénale</p> <p>La réduction des CNI et le remplacement de l'AZA par le MMF ont amélioré la fonction rénale.</p>  |
| <p>Rosenthal et al. 2021</p> | <p>Etude rétrospective monocentrique évaluant l'innocuité à long terme d'un traitement immunosuppresseur sans CNI.</p> <p>Elle étudie la survie, l'échec de la greffe et l'impact sur la fonction rénale</p> | <p>Les patients qui ont interrompu un traitement par CNI ont été maintenus sous MMF et évérolimus sans utiliser de corticostéroïdes.</p> <p>La durée médiane de suivi après changement de traitement</p>  | <p>N = 15</p>  | <p>La surveillance du rejet a été assurée par un cathétérisme annuel pour l'évaluation de l'hémodynamique et une biopsie endomyocardique.</p> <p>Les taux de créatinine sérique et les taux estimés de filtration glomérulaire ont été analysés pour</p>   | <p>Préservation de la fonction rénale</p> <p>L'arrêt des CNI et le passage à un traitement sous MMF et évérolimus est sans danger et conduit à une amélioration significative de la fonction rénale.</p> |

|  |   |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
| chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques | immunosuppresseur était de 6 ans [0 ;11].<br>Les CNI ont été arrêtés après une durée médiane de 9 ans [3 ; 14]. |  | évaluer la fonction rénale. La durée médiane de survie après la transplantation était de 15 ans [5 ; 23]. Un patient est décédé d'un rejet humoral aigu 15 ans après la transplantation, les 14 autres patients étaient en vie avec une bonne fonction du greffon.<br><br>Aucune augmentation du taux de rejet n'a pu être observée après l'arrêt du traitement par CNI. Les taux de créatinine sérique ont significativement diminué et la filtration glomérulaire estimée a augmenté de manière significative. L'interruption du traitement d'entretien par un CNI semble sûre chez les enfants ayant reçu une greffe cardiaque, sans augmenter le risque de rejet ou de décès. Il conduit à une récupération significative de la fonction rénale altérée. |  |
|--|---|--|--|--|

### Épargne stéroïdienne

|                   |  |   |   |  |   |
|-------------------|--|---|---|--|---|
| Singh et al. 2010 | Étude rétrospective évaluant les résultats précoces de l'immunosuppression sans stéroïdes. | Tous les patients ont reçu une induction avec de la thymoglobuline 1,5 mg/kg/dose et un traitement stéroïde par voie intraveineuse.<br><br>Dose : les patients ont été traités par TAC oral en fonction de l'âge et par MMF 1 200 mg/m <sup>2</sup> /jour divisé en 2 ou 3 doses.<br><br>La dose de MMF a été ajustée pour atteindre un niveau de 2 à 4 mg/dL.<br><br>Formulation du MMF : non spécifiée<br><br>Suivi médian : 19 mois [2 ; 46] | N = 55<br>Âge médian : 7,1 ans [2 semaines ; 22 ans].<br>Hommes = 27<br>Femmes = 28 | 50 patients ont survécu jusqu'à leur sortie de l'hôpital après la transplantation.<br><br>Parmi eux, 2 patients (4 %) sont sortis sous stéroïdes, et 8 patients (16 %) ont commencé à prendre des stéroïdes en traitement d'entretien au cours de leur suivi. Un rejet a été diagnostiqué chez 8 patients (rejet cellulaire chez 3 patients et un rejet médié par les anticorps chez 5 patients).<br><br>L'absence de rejet était de 92 % à 6 mois (IC95 % = [80 ; 97] et de 87 % à 1 an (IC95 % = [73 ; 94]). La survie post-greffe était de 91 % à 6 mois et de 88 % à 12 et 24 mois (IC95 % = [75 ; 95]). | Épargne stéroïdienne<br><br>Un protocole d'immunosuppression sans stéroïdes comprenant le MMF a été associé à une faible incidence de rejet au cours de la première année après la transplantation cardiaque, chez les patients pédiatriques. |
|-------------------|--|---|---|--|---|

Il y a eu 1 décès dû à un rejet médié par des anticorps 8 mois après la greffe.

### Greffe ABO-incompatible

Urschel et. al. 2013

Etude multicentrique rétrospective sur la transplantation cardiaque concernant les groupes sanguins incompatibles ABO

L'immunosuppression d'induction comprenait du sérum anti-lymphocytaire (61 %), du basiliximab (32 %), aucun des deux (7 %). Tous les patients ont reçu des CNI (90 % du TAC, 10 % de la Cs), 62 % ont reçu du MMF, 10% ont reçu l'AZA, 2 % ont reçu de l'évérolimus 24 % des stéroïdes.

Dose de MMF : non spécifiée.

Formulation de MMF : non spécifiée.

Suivi médian de 37,7 mois [0,46 ; 117]

N = 58

Âge au moment de la greffe : 6,8 mois [0,03 ; 90].

Hommes = 30

Femmes = 28

La survie du greffon était de 100 %, 96 % et 69 % à 1 an, 5 et 10 ans, respectivement.

2 patients sont décédés au cours de la période de suivi. L'un dû à une défaillance multi-organique aiguë avec infection systémique alors qu'il était inscrit sur la liste des patients devant subir une nouvelle transplantation pour une vasculopathie sévère du greffon, 5,5 ans après la première greffe. L'autre patient est décédé en raison d'un rejet cellulaire et d'un rejet médié associés à des anticorps HLA spécifiques du donneur et d'un cross match lymphocytaire positif 85 jours après la greffe.

2 patients ont subi une nouvelle greffe (donneur groupe A chez un receveur O) après 5,7 ans et avaient développé une cardiomyopathie obstructive hypertrophique réfractaire et une insuffisance mitrale dont la réparation chirurgicale a échoué.

Une nouvelle transplantation a été effectuée chez un patient après 6,5 ans (un donneur AB chez un receveur A) en raison d'une défaillance chronique du greffon.

Il n'a pas été démontré, dans la population dont la greffe a échoué, de tendance spécifique concernant les données démographiques, les antécédents pré-greffe et l'immunosuppression d'induction ou d'entretien. Tous les patients avaient moins de 1 an au moment

Transplantation ABO incompatible

La transplantation cardiaque ABO incompatible avec des immunosuppresseurs contenant du MMF est possible chez les enfants âgés de moins de 8 ans.

|  |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
|  |  |  | <p>de la transplantation et aucun d'entre eux n'avait signalé des niveaux d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes du groupe sanguin du donneur supérieurs à 1:4 après la transplantation.</p> <p>Aucune de ces 4 pertes de greffons n'a été attribuée à une incompatibilité du groupe sanguin ABO. Les auteurs ont conclu que la transplantation cardiaque avec incompatibilité ABO peut être réalisée avec succès chez un patient à un âge plus avancé et avec des niveaux d'isohémagglutinines plus élevés que ce qui était initialement supposé, en utilisant des protocoles immunosuppresseurs similaires à ceux utilisés pour la transplantation cardiaque ABO compatible.</p> |  |
|--|--|--|---|--|

#### Autres avantages des MMF

|                    |                                   |  |   |   |                    |
|--------------------|-----------------------------------|--|---|---|--------------------|
| Nunoda et al. 2013 | Etude rétrospective monocentrique | <p>Les patients ont reçu une trithérapie standard comprenant Cs ou TAC, MMF et un corticostéroïde.</p> <p>5 des 26 patients ont reçu des inhibiteurs du signal de prolifération (un avec sirolimus et quatre avec l'everolimus) pendant la période post-transplantation tardive.</p> <p>Dose du MMF : non spécifiée.</p> <p>Formulation du MMF : non spécifiée.</p> <p>Suivi : 9,24 ans ± 5,54 ans</p> | <p>N = 26</p> <p>Âge au moment de la greffe : 7,6 ± 4,2 ans</p> <p>Hommes = 16</p> <p>Femmes = 10</p> | <p>La survie des patients à 1 an, 5, 10 et 20 ans après la transplantation était respectivement de 96,2 %, 91,3 %, 85,3 % et 85,3 %.</p> <p>Au cours de la période de suivi, un patient est décédé d'un VAC à 4,8 ans, et un autre d'un trouble lymphoprolifératif post-transplantation à 7,3 ans.</p> <p>Un patient a souffert d'une défaillance primaire du greffon et a reçu une nouvelle greffe deux jours plus tard.</p> <p>Les taux de survie pédiatriques étaient meilleurs que ceux observés dans les mêmes centres pour la cohorte adulte. En effet, les taux de survie étaient de 94,7 %, 94,7 %, 81,2 % et 72,2 % à respectivement 1 an, 5, 10 et 15 ans (après la transplantation).</p> | Suivi à long terme |
|--------------------|-----------------------------------|--|---|---|--------------------|

|                         |   |   |   |  |   |
|-------------------------|---|---|---|--|---|
|                         |   |   |   | <p>La croissance des patients est revenue normale après la greffe et 25 des 26 patients (96%) n'ont pas eu besoin d'une limitation d'activité après la transplantation et sont retournés à l'école.</p> <p>Un patient a eu besoin d'une assistance totale en raison d'un accident vasculaire cérébral post-greffe.</p>   |   |
| Li et al. 2015          | Etude rétrospective monocentrique des dossiers patients                                       | <p>L'immunothérapie d'entretien comprenant : Cs, MMF et stéroïdes avant 2011 et TAC, MMF et stéroïdes à partir de 2011.</p> <p>Dose du MMF : non spécifiée.</p> <p>Formulation du MMF : non spécifiée.</p> <p>Suivi : 1 à 70 mois</p> | <p>N = 19</p> <p>Age moyen au moment de la greffe : 12,6 ans.</p> <p>Age médian au moment de la greffe : 15 ans [3 mois ; 18 ans].</p> <p>Hommes = 10</p> <p>Femmes = 9</p> | <p>La survie globale après une transplantation chez la population pédiatrique est d'environ 90 % à 1 an. Le taux de survie pendant l'hospitalisation était de 100 % dans ce centre.</p> <p>Tous les patients ont été suivis après leur sortie de l'hôpital. La durée du suivi a varié de 1 mois à 70 mois. Un seul patient est décédé subitement d'une défaillance primaire du greffon. Il n'y a pas eu de maladie vasculaire du greffon ou de maladie lymphoproliférative durant le suivi.</p>  | <p>Bénéfice au sein de la population chinoise</p> <p>Le MMF est utilisé dans le cadre de l'immunosuppression des patients chinois lors d'une greffe cardiaque</p>   |
| Castleberry et al. 2017 | Évaluation des modèles de pratique clinique entre les centres de transplantation pédiatriques | <p>Dose du MMF : données non recueillies.</p> <p>Formulation du MMF : données non recueillies.</p> <p>Suivi : données non recueillies.</p>  | Données non collectées.   | <p>Le taux de réponse a été de 77 % (40 réponses sur 52 centres contactés, 37 avec des réponses complètes).</p> <p>La majorité des répondants provenaient de centres de transplantation situés aux États-Unis (36/40, 90 %).</p> <p>Les autres participants étaient originaires du Royaume-Uni (2/40 soit 5%), du Canada (1/40 soit 2,5 %), et du Brésil (1/40 soit 2,5 %).</p> <p>La plupart des centres ont indiqué que le TAC (36/38 soit 95%) et le MMF (36/38 soit 95%) étaient utilisés comme traitement immunosuppresseur d'entretien.</p> <p>Le nombre médian de greffes cardiaques réalisées annuellement</p> | <p>Autres avantages</p> <p>La majorité des protocoles cliniques dans les centres pédiatriques aux États-Unis et dans d'autres centres internationaux ont déclaré utiliser le TAC et le MMF (36/38 soit 95 % pour les deux) pour la plupart des patients dans le cadre du maintien à long terme de l'immunité.</p> |

|                    |  |   |        |   |   |
|--------------------|--|---|--------|---|---|
|                    |  |   |        | <p>était de 8 (écart interquartile de 3-19), et le volume médian au cours des 3 dernières années était de 25 (intervalle interquartile de 7-57).</p> <p>58 % des cliniciens des centres (23/40) étaient prêts à accepter un donneur dont le test de compatibilité croisée était positif et 87 % des centres (33/38) étaient prêts à effectuer des transplantations ABO incompatibles, chez les nourrissons.</p> <p>L'enquête a montré qu'il y avait un niveau élevé d'uniformité et d'accord sur le maintien de l'immunité et le traitement du rejet.</p>   |   |
| Haregu et al. 2021 | <p>Etude monocentrique, rétrospective d'un centre de 12 candidats greffés cardiaque hautement sensibles qui ont subi une thérapie de désensibilisation à l'hôpital de l'Université de Virginie entre 2014 et 2020.</p> | <p>La majorité des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur oral de prednisone (0,3 mg/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 12,5 mg) et d'un antimétabolite (CELLCEPT (mycophénolate mofétil) 60 mg/kg/dose jusqu'à 1 000 mg toutes les 12 heures ou IMURAN (azathioprine) 1-2 mg/kg/jour) suivi d'une perfusion unique de rituximab (37 mg/m<sup>2</sup>) et des perfusions mensuelles d'immunoglobulines (2 g/kg) ; la plasmaphérèse a été utilisée chez un patient et le bortezomib a été utilisé chez deux patients.</p> | N = 12 | <p>Les anticorps réactifs du panel ont diminué en moyenne de près de 20 % après 17,5 semaines. Les anticorps HLA I étaient plus sensibles à la désensibilisation que les anticorps HLA II (réduction moyenne des anticorps de 60 % contre 36 %, respectivement). Les médicaments immunosuppresseurs ont été bien tolérés, un seul patient ayant dû interrompre le rituximab en raison d'hypotension, d'une tachycardie et d'une détresse respiratoire.</p> <p>Il n'y a pas eu de cas de rejet médié par les anticorps chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque. Dans cette cohorte, les thérapies ciblées, sur les cellules B et les anticorps, ont été jugés sûres et efficaces pour améliorer l'allo-sensibilisation et permettre des transplantations réussies, bien que les anticorps HLA II aient été plus résistants à la thérapie.</p> | <p>Thérapie de désensibilisation</p> <p>La thérapie de désensibilisation chez les candidats à la transplantation cardiaque en pédiatrie est possible en utilisant des anticorps ciblant les lymphocytes B et un traitement immunosuppresseur contenant des stéroïdes et du MMF.</p> |

Abréviations : MMF = mycophénolate mofétil, VAC = vasculopathie de l'allogreffe cardiaque, CMV = cytomégalovirus, TNF = Tumor necrosis factor, DFG = débit de filtration glomérulaire

Tableau 7 : Etudes dans la transplantation cardiaque pédiatrique – données de tolérance

| Etude / Référence    | Conception de l'étude  | Dosage, formulation, et durée   | Données démographiques  | Principaux résultats  |
|----------------------|--|---|---|---|
| Fine et al. 2021     | Étude prospective chez patients transplantés cardiaques âgés de 10 à 21 ans et ayant subi une transplantation depuis plus d'un an, recrutés au moment d'une angiographie coronarienne invasive cliniquement indiquée ou dans les 6 mois suivant une angiographie invasive pour subir un examen d'échocardiographie de contraste myocardique en temps réel.<br>Bras comparateur : Oui | Dose et formulation de MMF non rapportées   | N = 36 ; 18 ont reçu du MMF<br>Âge moyen : 13,5 ± 4,3 ans ;<br>Hommes = 21<br>Femmes = 15                     | 3/18 patients sous MMF avaient une vasculopathie de l'allogreffe cardiaque (CAV) (comparé à 5/36 pour l'ensemble du groupe).  |
| Schubert et al. 2008 | Étude prospective, monocentrique, observationnelle surveillant l'immunosuppression et la mesure de la charge virale d'EBV par PCR quantitative en temps réel entre janvier 2001 et décembre 2006 (5 ans et 11 mois).<br>Bras comparateur : Oui   | MMF-Cs (N=17)<br>Cs-AZA (N=11)<br>Cs-Everolimus (N=9)<br>Cs (N=4)<br>Dose et formulation de MMF non rapportées  | N = 41 ; 17 ont reçu du MMF<br>Âge : 7,2 mois à 19,3 ans (âge médian : 8,1 ans)<br>Hommes = 16<br>Femmes = 25 | 1/17 patients (5,8 %) sous MMF et Cs, 2/11 patients (18,2 %) sous Cs-AZA et 1/9 patients (11,1 %) sous Cs-Eve ont développé un PTLD.<br><br>La charge virale d'EBV était significativement augmentée chez les patients sous Cs-AZA par rapport aux patients sous Cs-MMF et Cs seul. Les patients sous Cs-Eve avaient une charge virale d'EBV élevée par rapport à Cs-MMF, ce qui n'était pas statistiquement significatif. La charge virale d'EBV a diminué chez 6 patients chez qui l'AZA a été arrêté et remplacé par Cs-Eve après un suivi d'un an, sans apparition de PTLD. |
| Jacobsen et al. 2018 | Étude de cohorte longitudinale prospective chez des enfants transplantés cardiaques pendant un an post-transplantation.<br>Bras comparateur : Non  | Tous les patients ont reçu une induction avec du basiliximab et des stéroïdes IV. Le traitement d'entretien était composé de TAC et de MMF avec des stéroïdes oraux diminués progressivement en 6 mois.<br>Dose et formulation de MMF non rapportées. | N = 28 ; tous ont reçu du MMF<br>Âge : 5 mois à 16 ans<br>Sexe non spécifié.                                  | 7/28 patients (25 %) avaient une détection d'ADN CMV dans les 12 premières semaines post-transplantation.   |
| Dipchand et al. 2001 | Rapport rétrospectif sur l'expérience du MMF chez 21 patients transplantés hépatiques cardiaques afin d'évaluer le MMF comme traitement efficace du rejet et de  | Dose moyenne de MMF 40 ± 14 mg/kg.  | N = 21 ; tous les patients sous MMF.  | Effets indésirables rapportés chez 38 % des patients : diarrhée, 10 % ; inconfort gastro-intestinal, 20 % ; leucopénie, 20 %. Une réduction de la   |

|                      |  |  |  |   |
|----------------------|--|--|--|---|
|                      | la prophylaxie du rejet dans la transplantation d'organe solide  |  | <p>Âge : 12,3 ans (11 mois à 16,9 ans).</p> <p>Âge au traitement : 10,7 ans (55 jours à 16,7 ans).</p>   | <p>dose ou une interruption temporaire a été nécessaire chez 63 % des patients ayant présenté des effets secondaires (24 % du nombre total de patients). Des infections opportunistes se sont développées chez 10 % des patients (cryptococcus, CMV). Le MMF semble être efficace pour le traitement du rejet dans la population pédiatrique transplantée cardiaque et a un profil de sécurité acceptable. De plus, il peut jouer un rôle dans la prophylaxie du rejet primaire et peut faciliter une posologie réduite de stéroïdes ou un schéma d'immunosuppression sans stéroïdes.</p> |
| Dipchand et al. 2022 | Étude observationnelle rétrospective, monocentrique surveillant l'expérience initiale avec le vaccin vivant atténué contre la varicelle dans une cohorte de 31 enfants après une transplantation cardiaque | TAC-MMF (N = 13)<br>Sirolimus-MMF (N = 1)  | <p>N = 31 ; 14 ont reçu du MMF.</p> <p>Âge : 2,4 semaines à 5,9 ans (âge médian à la transplantation 8,64 mois).</p> <p>Âge à la vaccination 3,17-17,93 (âge médian à la vaccination 11,7 ans).</p> <p>Hommes = 13<br/>Femmes = 18</p>                 | <p>13/31 patients (41,9 %) sous MMF et TAC et 1/31 (3,2 %) sous MMF et sirolimus.</p> <p>Aucun événement indésirable majeur ; éruption cutanée rapportée chez 29 % des patients (sur 31), les tâches étaient peu nombreuses et se résolvaient d'elles-mêmes en 1 à 3 jours. Les patients sous MMF ont présenté des événements indésirables mineurs comme décrit, fournissant une preuve que les enfants sous MMF peuvent être éligibles au vaccin.</p>  |
| Giuliano et al. 2022 | Analyse rétrospective de la base de données du United Network for Organ Sharing chez les patients transplantés cardiaques pédiatriques d'octobre 1987 à novembre 2019                                      | MMF presque toujours utilisé en association avec d'autres traitements.<br>Dose et formulation de MMF non rapportées. | <p>N = 8 581, dont 5,2 % (N = 444) étaient des nouvelles transplantations et 0,7 % (N = 63) étaient des receveurs multi-organes.</p> <p>Plus de 65% sous MMF.</p> <p>Âge moyen à la Tx : 6,7 ans (± 6,2).</p> <p>Hommes = 4 781<br/>Femmes = 3 800</p> | <p>3 818 patients dans la cohorte avaient des statuts CMV et EBV connus du receveur et du donneur.</p> <p>Un cancer s'est développé chez 8,1 % de l'ensemble de la cohorte (86,4 % PTLD).</p> <p>Dans l'analyse multivariée, le MMF a été associé à une réduction du risque de malignité, une observation qui a été rapportée chez les patients adultes transplantés cardiaques. Le MMF est presque toujours utilisé en association avec d'autres traitements, mais cela soutient que l'ajout du MMF à un schéma thérapeutique est sûr.</p>   |

|                       |  |   |   |   |
|-----------------------|--|---|---|---|
| Groetzner et al. 2005 | Analyse rétrospective des patients pédiatriques transplantés cardiaques entre 1988 et 2002 (14 ans).   | <p>La majorité des patients (35 sur 47 ; 74 %) ont reçu de la Cs comme traitement immunosuppresseur principal. Au fil du temps, après l'introduction du TAC, un nombre croissant de patients a reçu du TAC (12 sur 47 ; 26 %). L'immunosuppression à long terme associait un CNI et de l'AZA (11 ; 25 %) ou du MMF (33 ; 75 %).</p> <p>Le MMF a été administré par voie intraveineuse (250 mg/jour) pendant les premiers jours postopératoires et a été poursuivi par voie orale après l'extubation. Les concentrations résiduelles cibles étaient de 2-4 mg/L pour le MPA au cours de la première année.</p> | <p>N = 47 ; 33 ont reçu du MMF.<br/> Âge : 4 jours à 17,9 ans.<br/> Sexe non spécifié.</p>                  | <p>Le MMF était associé à des effets secondaires gastro-intestinaux sévères chez 4/33 patients (12,1 %) nécessitant un changement pour l' AZA.</p> <p>L'absence de rejet aigu à 5 ans s'est améliorée significativement lorsque les CNI étaient administrés en association avec le MMF comme immunosuppresseur secondaire (40 % avec un schéma immunosuppresseur primaire à base de ciclosporine, 56 % avec le TAC et 62 % avec le MMF).</p> <p>Parmi les 47 patients au total, trois sont décédés des suites d'une défaillance primaire du greffon et les détails du traitement n'étaient pas disponibles.</p>   |
| Marshall et al. 2013  | Étude observationnelle rétrospective comparant les résultats à court terme chez les patients qui ont reçu un protocole à base de Cs-AZA-stéroïdes sans induction, et ceux qui ont été transplantés en utilisant un protocole épargnant les stéroïdes, à base de TAC-MMF avec l'utilisation d'une thérapie d'induction cytolytique entre le 1er janvier 2005 et le 31 mai 2010 (5 ans et 5 mois). | <p>Groupe étudié : TAC + MMF ; n=39</p> <p>Groupe contrôle : Cs + AZA + stéroïdes ; n=64.</p> <p>Dose et formulation de MMF non rapportées.</p>   | <p>N = 103 ; 39 ont reçu du MMF.<br/> Âge : 7,8 ± 6,7 ans.<br/> Sexe non spécifié.</p>                      | <p>La mortalité dans la première année après traitement était de 13 % dans le groupe de contrôle contre 3 % dans le groupe d'étude (TAC+MMF).</p> <p>Les patients des deux groupes ont présenté des taux similaires d'infections bactériennes, fongiques et virales (infection à EBV, infection à CMV) au cours des 12 premiers mois suivant la transplantation.</p> <p>L'anémie (51 % contre 14 %) et la neutropénie (18 % contre 5 %) étaient plus fréquemment observées dans le groupe d'étude que dans le groupe témoin. Il n'y avait pas de différence dans la fréquence de thrombocytopénie entre les deux groupes (OR=1,1, IC à 95 % : 0,3 à 4, p&gt;0,9).</p> |
| Siddiqi et al. 2015   | Analyse rétrospective évaluer les résultats d'une cible de niveau résiduel de MPA de 0,8 à 2,0 µg/mL chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques,   | Dose moyenne de MMF 596 ± 99 mg/m <sup>2</sup> .  | <p>N = 22 ; tous ont reçu du MMF.<br/> Âge : 4,8 mois à 19 ans (âge médian : 2,5 ans).<br/> Hommes = 12</p> | Effets indésirables rapportés : leucopénie (N = 13), événements gastro-intestinaux (N = 3), pneumonie bactérienne (N = 1), rejet aigu nécessitant un traitement par stéroïdes (N =  |

|                     |  |  |  |   |
|---------------------|--|--|--|---|
|                     | recueillis 2 à 12 mois après la transplantation.   |  | Femmes = non rapporté  | 1). Le MMF a été arrêté chez deux patients pour leucopénie, et un patient est passé du MMF à l'AZA pour des troubles gastro-intestinaux avec résolution ultérieure des symptômes gastro-intestinaux."   |
| Singh et al. 2010   | Analyse rétrospective des patients transplantés cardiaques pédiatriques pris en charge à l'aide d'un protocole d'épargne des stéroïdes pendant la période d'étude (2005-2009 ; 4 ans).           | Immunoglobulines de lapin anti-thymocytes et méthylprednisolone pendant 5 jours, suivies de TAC+MMF (1 200 mg/m <sup>2</sup> ).<br><br>La posologie du MMF a été ajustée pour atteindre un niveau résiduel cible de 2-4 mg/dL. | N = 55 ; tous ont reçu du MMF.<br>Âge : 2 semaines à 22 ans (âge médian : 7,1 ans).<br>Hommes = 27<br>Femmes = 28                  | Effets indésirables rapportés : antigénémie CMV (N = 11), virémie EBV (N = 8), diabète sucré insulino-dépendant (N = 1), intolérance au glucose transitoire (N = 1).<br><br>6 décès, dont 5 décès hospitaliers précoces dans la période post-transplantation dus à une défaillance multiviscérale. Les patients atteints de diabète sucré et d'intolérance transitoire au glucose avaient des antécédents familiaux de diabète.   |
| Singh et al. 2022   | Analyse rétrospective de plus de 3500 transplantations cardiaques infantiles.  | Dose et formulation de MMF non rapportées.   | N > 3 500 ; plus de 1 250 sous MMF (≈ 70 % en 2005-2009 et 91 % en 2009-2018). Âge < 1 an (nourrissons).<br><br>Sexe non spécifié. | Le MMF était l'antimétabolite privilégié, utilisé chez 91 % des nourrissons transplantés entre 2010-2018 à la sortie de l'hôpital.<br><br>L'absence de PTLD était de 98,8 % à 1 an, de 95,3 % à 5 ans et de 88,4 % à 10 ans après la transplantation chez les receveurs de transplantation cardiaque infantile. Il est probable qu'une partie de la diminution de l'utilisation du MMF entre la sortie de l'hôpital et 1 an après la transplantation soit due à ses effets secondaires (non précisés). Les facteurs de risque significatifs associés à une mortalité plus élevée à 5 ans, conditionnelle à la survie de la première année post-transplantation, étaient le sexe féminin et les antécédents de rejet traité au cours de la première année post-transplantation |
| Hingler et al. 2013 | Étude prospective visant à vérifier la charge virale d'EBV chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques en fonction de leur traitement immunosuppresseur. Les patients sous CsA-Eve et | Cs+MMF<br>Cs+Everolimus<br>Dose et formulation de MMF non rapportées.  | N = 39 ; nombre de patients sous MMF inconnu.<br><br>Âge médian : 13,8 ans (2,9-26,5).   | Les patients sous Cs+MMF ont montré une activité réduite de l'EBV par rapport aux patients sous Cs+Eve.   |

|                      |  |   |   |   |
|----------------------|--|---|---|---|
|                      | CsA-MMF ont été comparés dans une sous-analyse. Le temps médian après la transplantation était de 7,5 ans (intervalle : 0,2-17,5).   |   | Sexe non spécifié.  | Comparé au Cs+Eve, l'association CsA+MMF semble améliorer la réponse des lymphocytes T CD8+ spécifiques à l'EBV chez les receveurs pédiatriques de transplantation cardiaque avec la même exposition à la Cs.   |
| Kis et al. 2016      | Étude rétrospective des complications post-transplantation cardiaque pédiatrique depuis 2007. Des contrôles réguliers ont été programmés toutes les 2 à 6 semaines, le suivi moyen était de 3,4 (2,1) ans. | Immunosuppression initiale : TAC + MMF.<br>Dose et formulation de MMF non rapportées.   | N = 29 ; nombre de patients sous MMF inconnu.<br>Âge : 7,1 ans.<br>Sexe non spécifié. | Six des 29 patients ont rencontré des problèmes gastro-intestinaux liés au MMF, suite auxquels le MMF a été arrêté et de l'Eve a été administré.  |
| Lehmkuhl et al. 2011 | Étude clinique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'everolimus comparé au MMF pendant un suivi de 24 mois.   | Groupe A : Eve ; n=24.<br>Groupe B : MMF ; n=28 (dose et formulation non rapportées).<br>Tous les patients ont reçu de la Cs comme immunosuppresseur de novo et ont été suivis pendant 24 mois. | N = 52 ; 28 ont reçu du MMF.<br>Âge <18 ans.<br>Sexe non spécifié.                    | 4 patients (16,1 %) dans le groupe A, et 5 patients (17,8 %) dans le groupe B ont développé une VAC à 12 mois.<br><br>Une infection à CMV est survenue chez 1 patient (4 %) du Groupe A et chez 4 patients (14,2 %) du Groupe B. Six enfants sont décédés (n=1 dans le Groupe A et n=5 dans le Groupe B). Deux enfants sont décédés d'un rejet aigu cellulaire (Groupe B). Les effets secondaires tels que les infections, les taux d'hospitalisation, la concentration d'hémoglobine, la numération plaquettaire, le développement d'une maladie lymphoproliférative et les valeurs de cholestérol étaient similaires entre les groupes. |
| Nunoda et al. 2013   | Étude prospective observationnelle des patients transplantés cardiaques pédiatriques.<br>Le délai médian post-transplantation était de 7,5 ans (intervalle : 0,2-17,5).                                    | Tous les patients ont reçu une trithérapie standard comprenant de la CsA ou du TAC, du MMF (dose et formulation non rapportées) et un corticostéroïde   | N = 26 ; tous ont reçu du MMF.<br>Âge : 7,6 ± 4,2 ans.<br>Hommes = 16<br>Femmes = 10  | La survie des patients à 1 an, 5, 10 et 20 ans post-transplantation était de 96,2 %, 91,3 %, 85,3 % et 85,3 %, respectivement.<br><br>Les taux de survie pédiatriques étaient meilleurs que les taux de survie des adultes qui étaient de 94,7 % à 1 an, 94,7 % à 5 ans, 81,2 % à 10 ans et 72,2 % à 15 ans. Un patient est décédé d'une CAV 4,8 ans après une transplantation cardiaque et un  |

|                     |   |   |   |   |
|---------------------|---|---|---|---|
|                     |   |   |   | <p>autre d'un PTLD 7,3 ans après une transplantation cardiaque.</p> <p>Les EI survenus pendant la période après la transplantation comprenaient une VAC (n=3), un PTLD (n=4) et une dysfonction rénale (n=2). Le délai avant l'apparition de ces événements après le début du traitement par MMF était inconnu.</p>                       |
| Reichel et al. 2000 | <p>Évaluation comparative rétrospective des patients transplantés cardiaques pédiatriques pendant 82 patient-mois d'immunosuppression avec MMF et d'un groupe historique de patients transplantés cardiaques pédiatriques pendant 41 patient-mois de traitement avec AZA. La durée de l'étude n'a pas été précisée.</p> | <p>MMF (N=8)<br/>AZA (N=6)<br/>Dose et formulation de MMF non rapportées.</p> | <p>N = 14 ; 8 ont reçu du MMF.<br/>Âge : 6 mois à 9 ans (âge moyen : 3,5 ans).<br/>Sexe non spécifié.</p> | <p>Fréquences des infections pendant l'immunosuppression : 0,21 par patient-mois sous MMF, et 0,44 par patient-mois sous AZA.</p> <p>Fréquences d'infections graves : 0,17 par patient-mois sous MMF et 0,10 par patient-mois sous AZA.</p> <p>Fréquences des épisodes de rejet nulles sous MMF et de 0,17 par patient-mois sous AZA.</p> |

Abréviations : MMF = mycophénolate mofétil, Cs = Ciclosporine, AZA = Azathioprine, Eve = Évérolimus, TAC = Tacrolimus, CMV = Cytomégalovirus, EBV = Virus d'Epstein-Barr, PTLD = Désordre lymphoprolifératif post-transplantation, VAC = Vasculopathie de l'allogreffe cardiaque