

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Le dosage sanguin du mycophenolate mofetil chez les greffés rénaux du service de
néphrologie du CHU de Tlemcen

Présenté par :
BENZAGHOU Assia
BEKHTI Chahrazed

Soutenu le 05 Juin 2016

Le Jury

Président : Dr. KARA

Professeur en néphrologie au CHU de Tlemcen

Membres :

Dr. ABOUREDJAL

Maître assistante en toxicologie au CHU de Tlemcen

Dr. SEDJELMACI

Maître assistante en toxicologie au CHU de Tlemcen

Dr. HENAOUI

Maître de conférences à la faculté de médecine de Tlemcen

Encadreur :

Dr. SARI-HAMIDOU

Professeur en néphrologie au CHU de Tlemcen

DEDICACE

Je dédie ce travail,

A mes chers parents qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus, ont toujours été là pour moi dans mes bons et mauvais moments.

A mon adorable sœur Hidaya qui m'a beaucoup aidé dans ce travail, m'a encouragé et m'a pousser à donner le meilleur de moi-même.

A mon cher petit frère Riad, la joie de notre maison ; il m'a beaucoup soutenu.

A mon amie, collègue et binôme Chahrazed, avec qui j'ai partagé mon cursus et un bon bout de chemin.

A tous mes amis qui m'entourent et sont chers à mon cœur.

Un grand merci à mes chers parents et mes chers frères et sœurs, qui m'ont soutenu tout au long de ce travail.

Merci à mes beaux-parents pour leur accueil chaleureux.

Merci à AMINE, qui partage mon quotidien, mes joies, mes peines, mes difficultés et qui accepte sans rien dire ma mauvaise humeur et me soutient dans les moments de stress. Merci pour ta patience et tout l'amour que tu me portes, j'espère que l'on partagera ce chemin encore longtemps.

Je remercie également mes chères amies et plus particulièrement ma chère Souhila, Fadia et Leyla ainsi que toute la promo de 6^{ème} année pharmacie sans oublier ma chère amie, collègue, coéquipière et binôme Assia ainsi que sa sœur Hidaya qui nous a beaucoup aidés.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier le Professeur BENMANSOUR, chef du service de néphrologie, pour l'hospitalité et la liberté qu'il nous a accordé pour mener à bien notre travail.

Nous remercions vivement notre encadreur le Professeur SARI-HAMIDOU, pour son accueil, ses précieux conseils aussi bien pratiques que scientifiques tout au long de ce projet.

Nos remerciements s'adressent également aux membres de notre jury :

Au Professeur KARA, professeur en néphrologie et médecin responsable des greffés rénaux, qui a accepté de juger notre travail.

Au Docteur ABOUREDJAL, maître assistante en toxicologie, pour sa participation à notre travail et son précieux soutien.

Au Docteur SEDJELMACI, maître assistante en toxicologie, pour avoir accepté de faire partie de notre jury.

Ainsi qu'au Docteur HENAOUI, maître de conférences, pour sa précieuse collaboration dans notre travail.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail, en particulier le Docteur toxicologue Miloud Abid pour sa précieuse aide.

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES TABLEAUX :	7
LISTE DES FIGURES :	8
LISTE DES ABREVIATIONS :	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE I : LA TRANSPLANTATION RENALE	14
1. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE :	14
1.1. Définition :	14
1.2. Epidémiologie :	15
2. LA GREFFE RENALE :	15
2.1. Réponse immunitaire à une greffe:	15
2.2. Les types de rejet de greffe :	16
2.3. Traitement anti-rejet :	17
CHAPITRE II : LE MYCOPHENOLATE MOFETIL MMF	22
1. Historique du MMF :	22
2. Description du MMF :	22
3. Propriétés physico-chimiques :	23
4. Formes galéniques :	23
5. Pharmacocinetique du MMF :	24
5.1. Absorption du MMF :	24
5.2. Distribution :	24
5.3. Métabolisme du MMF :	24
5.4. Excrétion :	25
6. Mécanisme d'action :	25
7. Indications :	27
7.1. Le MMF en transplantation :	27
7.2. Le MMF et les néphropathies glomérulaires :	28
7.3. Le MMF en dermatologie :	29
7.4. Le MMF et le SIDA (VIH) :	29
8. Posologie et mode d'administration :	30
9. Effets indésirables :	30
10. Surdosage :	31
11. Contre-indications :	31

12. Grossesse :	32
13. Allaitement :	32
14. Population à risque :	32
15. Les sources de variabilité pharmacocinétique de l'AMP :	32
16. Intereactions médicamenteuses :	34
CHAPITRE III : LE SUIVI THERAPEUTIQUE DU MMF	36
1. Définition du suivi thérapeutique :	36
3. Le suivi thérapeutique du MMF :	37
3.1. Détermination de l'exposition à l'AMP :	37
3.2. Prélèvements sanguins :	39
3.3. Méthodes de dosage de l'AMP :	39
3.3.1. Les méthodes chromatographiques :	40
3.3.2. Les méthodes immunologiques :	40
3.3.3. Les autres méthodes :	42
3.4. Index thérapeutiques de l'AMP :	43
I. Introduction :	45
II. Matériel :	45
2.1. Patients :	45
2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion :	45
2.4. Modalités d'administration du traitement :	46
2.5. Modalités de prélèvement :	46
III. Méthodes :	46
3.1. Modalités et réalisation du dosage :	46
3.2. Analyse des données :	55
3.3. Adaptation de la posologie du MMF :	55
IV. Résultats :	57
4.1. Caractéristiques générales de la population :	57
4.2. Résultats de l'AUC :	62
4.3. Facteurs de variabilité	66
4.4. Interactions médicamenteuse du MMF :	67
4.5. Concentration résiduelle C_0 :	69
4.6. Adaptation des posologies :	71
V. Discussion :	73

5.1. Caractéristiques générales de la population :	73
5.2. Dosage sanguin du MMF :	74
5.3. Relation AUC et dose du MMF :	74
5.4. Facteurs de variabilité :	74
5.4.3. Fonction rénale :	75
5.4.4. L'hypoalbuminémie :	75
5.5. Interactions médicamenteuses :	75
5.6. Corrélation AUC et C_0 :	76
5.7. Concentration résiduelle et anti-calcineurine :	76
5.8. Adaptation de la posologie :	77
Conclusion :	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	80

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Répartition de la population étudiée selon le lieu de résidence.....	57
Tableau 2 : Les caractéristiques générales de la population étudiée.....	59
Tableau 3 : Répartition de de la population étudiée selon la néphropathie causale	60
Tableau 4 : Répartition de la population étudiée selon le traitement d'entretien.....	61
Tableau 5 : Répartition des AUC selon la dose journalière du MMF	63
Tableau 6 : Comparaison de l'AUC moyenne chez les 2 sexes	65
Tableau 7 : Comparaison des AUC du MMF en fonction de la dose journalière et de l'immunosuppresseur associée	68
Tableau 8 : Impact de l'interaction médicamenteuse sur l'AUC	69
Tableau 9 : Corrélation AUC et C_0	69
Tableau 10 : Détermination de la C_0 en fonction de l'anti-calcineurine associé.....	70
Tableau 11 : Répartition de la population selon la nécessité d'une adaptation posologique.....	71

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique	14
Figure 2 : Structure chimique du mycophénolate mofetil et de son métabolite l'acide mycophénolique.....	23
Figure 3 : Schéma représentatif des voies de synthèse des bases puriques.....	26
Figure 4 : Inhibition de l'IMPDH par l'acide mycophénolique	27
Figure 5 : Specificité et sensibilité des paramètres pharmacocinétique pour le suivi du MMF.....	38
Figure 6 : Proportion d'utilisation des différentes méthodes de dosage de l'AMP	39
Figure 7 : Principe de la méthode de dosage EMIT.....	41
Figure 8 : Répartition de la population étudiée selon les classes d'âge.....	57
Figure 9 : Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	58
Figure 10 : Répartition de la population étudiée selon le sexe et de l'âge	58
Figure 11 : Répartition de la population étudiée selon la stabilité du greffon.....	59
Figure 12 : Répartition de la population étudiée selon le traitement précédant la transplantation.....	60
Figure 13 : Répartition de la population étudiée selon la comorbidité.....	61
Figure 14 : Répartition de la population étudiée en fonction de l'immunosuppresseur associé au MMF.....	62
Figure 15 : Répartition de la population étudiée en fonction de l'AUC	62
Figure 16 : Corrélation entre la posologie journalière du MMF et son AUC.....	64
Figure 17 : Répartition de la population étudiée selon l'AUC et le sexe.....	65
Figure 18 : Répartition de la population étudiée en fonction de l'AUC et la stabilité du greffon	66
Figure 19 : Répartition des AUC du MMF en fonction de l'immunosuppresseur associé.....	67
Figure 20 : Répartition des AUC du MMF en fonction de la fenêtre thérapeutique et de l'immunosuppresseur associé	68
Figure 21 : Corrélation entre concentration résiduelle de l'AMP et AUC _{0-12h}	74

LISTE DES ABREVIATIONS :

Ac	anti-corps
AcAMPAG	acyl glucuronide acide mycophenolique
AND	acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ALG	globuline anti-lymphocyte
AMP	acide mycophenolique
AMPG	acide mycophénolique glucuronide
AP-I	activator protein 1
ARN	acide ribonucléique
ATG	globuline anti-thymocyte
AUC	aire sous la courbe
CEDIA	cloned enzyme immune donor assay
C _{max}	concentration maximale
CMH	complexe d'histocompatibilité
CPA	cellule présentatrice d'antigène
DHODH	dihydroorotate déshydrogénase
EMIT	enzyme multiplied immunoassay technique
FDA	food and drug administration
G6PDH	glucose 6-phosphate déshydrogénase
H ⁺	proton de l'hydrogène
HGPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase
HLA	antigènes leucocytaires humains
IL-2	interleukine 2
IMP	inosine monophosphate

IMPDH	inosine monophosphate déshydrogénase
LT	lymphocytes T
LTR	Lymphocyte T receptor
MAP	mitogene activated protein
MTOR	mammalian target of rapamycin
NADH	nicotinamide adénine dinucléotide
NFAT	facteur nucléaire des lymphocytes T
NF-KB	facteur nucléaire kappa B
NO	oxyde d'azote
PCR	polymerase chain reaction
PKC	protéine kinase C
PNN	polynucléaire neutrophile
RCP	résumé des caractéristiques du produit
UGT	UDP glucuronosyl transférase
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
XMP	xanthine monophosphate

INTRODUCTION

Introduction:

La transplantation d'organes est pratiquée depuis plus d'un demi-siècle. Grâce aux progrès de la chirurgie et à une meilleure compréhension du mécanisme de rejet, la transplantation est devenue une thérapeutique reconnue de plus en plus utilisée.

La découverte et le développement de plusieurs molécules à activité immunosuppressive ayant des mécanismes d'actions différents ont considérablement fait évoluer la transplantation d'organes en termes de survie du greffon et de survie des patients depuis ces 20 dernières années. Ces molécules présentent toutes un index thérapeutique étroit avec pour la plupart une toxicité dose-dépendante. L'individualisation de la dose de ces thérapeutiques, pour obtenir un rapport bénéfice/risque satisfaisant, est devenue une priorité pour améliorer la survie post-transplantation. La connaissance des relations pharmacocinétique-pharmacodynamique de ces molécules doit être approfondie. De nombreuses études pharmacocinétiques des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus et mycophénolate mofetil) ont montré la possibilité de doser la concentration plasmatique des principes actifs de ces médicaments. En fonction de la concentration, les posologies peuvent être adaptées. Mais ces méthodes ont des limites : la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques, les interactions médicamenteuses, l'influence de la pathologie sur le métabolisme des immunosuppresseurs. De plus, l'étude pharmacocinétique ne permet pas de connaître l'effet des immunosuppresseurs sur le système immunitaire et donc de déterminer la concentration efficace.

Le suivi pharmacodynamique des immunosuppresseurs représente une alternative pour individualiser le traitement antirejet. Il implique la mesure des effets biologiques du médicament sur sa cible, mais également la mesure d'un phénomène complexe nécessaire à une fonction immunitaire normale.

Nous avons choisi de déterminer la concentration plasmatique d'un immunosuppresseur le mycophénolate mofetil chez des transplantés rénaux afin d'en faire le suivi thérapeutique pour une meilleur adaptation posologique.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : LA TRANSPLANTATION RENALE

1. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE :

1.1. Définition :

Il existe diverses maladies rénales dont la plupart altèrent les néphrons et peuvent être responsables d'un désordre de leurs fonctions. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une détérioration progressive du capital néphronique avec baisse du débit de filtration glomérulaire. Elle s'installe lentement, silencieusement et progresse au fil des années. On distingue cinq stades évolutifs de l'IRC :

Les cinq stades de l'insuffisance rénale chronique		
	Fonction rénale	Description
Stade 1	Plus de 90 % et détérioration minimale des reins	Fonction rénale normale ou supérieure à la normale
Stade 2	60 à 89 % et détérioration minimale des reins	Inférieure à la normale
Stade 3a	45 à 59 %	Insuffisance rénale faible à modérée
Stade 3b	30 à 44 %	Insuffisance rénale modérée à grave
Stade 4	15 à 29 %	Insuffisance rénale grave
Stade 5	Moins de 15 %	Insuffisance rénale terminale

Adapté de KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1-163.

Figure 1 : Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique.¹

Au stade ultime de l'insuffisance rénale (Stade 5), le rein ne peut plus assurer ses fonctions d'équilibre acido basique, hydro électrolytique ; ses fonctions endocrines (synthèse d'érythropoétine et de vitamine D) et l'élimination des déchets des réactions de catabolisme (urée, créatinine, acide urique...). Une épuration extra rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) s'impose mais la transplantation est le seul traitement qui permet aux malades de retrouver leur autonomie et une vie quasi-normale. Cette modalité thérapeutique est ainsi une véritable révolution. Cependant, elle nécessite impérativement un traitement immunosuppresseur à vie.²

1.2. Epidémiologie :

90 000 greffes et dons d'organes sont réalisés dans le monde chaque année et le rein est l'organe le plus greffé.³ L'Algérie compte parmi les quelques pays africains qui pratiquent la greffe rénale avec en 2013 un intervalle compris entre 0 et 4.9 greffés pour chaque million d'habitants.⁴ (Annexe I)

2. LA GREFFE RENALE :

Une greffe de rein est la transplantation d'un rein prélevé sur un donneur et réimplanté dans la fosse iliaque d'un receveur souffrant d'insuffisance rénale. Les greffons peuvent provenir de 2 types de donneurs différents:

- **Des donneurs décédés (ou donneurs cadavériques) :** suite à une mort encéphalique ou par arrêt cardiaque.
- **Des donneurs vivants :** Le greffon issu d'un donneur vivant, prélevé chez un sujet en bonne santé après examens préopératoires sans risque de néphrectomie. Les donneurs vivants sont généralement des membres de la même famille du candidat à la greffe (enfant, père ou mère, frère ou sœur : donneur apparenté) cependant, les révisions régulières de la loi de bioéthique, ont permis d'élargir le cercle des donneurs aux conjoints ainsi qu'aux donneurs non apparentés.⁵

2.1. Réponse immunitaire à une greffe:

Le déclenchement de la réponse immunitaire face à un antigène étranger est dû à l'intégration de 3 signaux différents:

- Interaction d'un complexe «peptide étranger - complexe d'histocompatibilité CMH» à la surface d'une cellule présentatrice de l'Antigène (CPA) avec le récepteur d'un LT (TCR) couplé au CD3 entraînant la transduction d'un signal (signal 1).
- Interaction entre CD28 exprimé par le lymphocyte T et CD80 ou CD86 à la surface de la CPA générant une co-stimulation (signal 2).

Ces deux signaux activent trois voies de signalisation : la voie des canaux calciques (voie calcium-calcineurine), la voie des MAP kinases (mitogen-activated protein) et la voie de la protéine kinase C (PKC).

Ces voies de signalisation activent respectivement les facteurs de transcription comme l'activator protein 1 (AP-1), le facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NFAT) et le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B). Il en résulte l'expression de nombreux marqueurs membranaires et de cytokines, notamment la production d'interleukine 2 (IL-2) et de la chaîne α (CD25) de son récepteur.

Suite à l'activation des LT, la sécrétion de l'IL-2 et d'autres cytokines (par exemple l'interleukine 15) joue un rôle prépondérant dans l'expansion clonale des lymphocytes. En effet, la fixation de l'IL-2 sur son récepteur trimérique, composé de trois chaînes α (CD25), β et γ , déclenche un signal intracellulaire via l'activité kinase de la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin) qui constitue le «signal 3», à l'origine de la prolifération cellulaire (la prolifération des LT activés).

L'entrée du lymphocyte T dans le cycle cellulaire requiert la synthèse de novo des bases puriques et pyrimidiques constituant l'ADN ; synthèse qui dépend respectivement des enzymes inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et dihydroorotate déshydrogénase (DHODH).⁶ (Annexe II)

2.2. Les types de rejet de greffe :

La principale complication de la transplantation d'organes est le rejet, il dépend essentiellement de la réaction immunitaire du receveur contre les cellules du greffon.

On distingue 3 types de rejet de survenue plus ou moins précoce après la greffe en fonction de la réaction immune mise en jeu : le rejet hyper aigu, le rejet aigu et le rejet chronique.

2.2.1. Le rejet hyper-aigu:

Le rejet hyper-aigu survient au cours des premières minutes suivant la transplantation jusqu'à quelques heures après l'achèvement des anastomoses vasculaires, et entraîne une nécrose nécessitant le retrait du greffon. Ce rejet est dû à la présence d'anticorps anti-HLA (Antigènes Leucocytaires Humains) acquis le plus souvent au cours d'une transfusion, d'une grossesse ou d'une transplantation antérieure. La prévention indispensable de ce rejet est de faire un test de compatibilité entre le donneur et le receveur. La toxicité des anticorps du receveur contre les cellules du donneur est déterminée, c'est le « cross-match ». Une exploration avant la greffe à la recherche d'anticorps anti-HLA chez le receveur doit obligatoirement être effectuée.⁷

2.2.2. Le rejet aigu :

Le rejet aigu nécessite une présentation antigénique par les cellules présentatrices d'antigène qui viennent à la reconnaissance des lymphocytes du receveur au sein des organes lymphoïdes secondaires, ce qui demande plusieurs jours (plus de 5 jours). Les lymphocytes activés forment un clone spécifique de l'antigène et envahissent le greffon. Actuellement, grâce aux traitements immunosuppresseurs, les épisodes de rejet aigu surviennent dans moins de 20% des transplantations et sont généralement bien contrôlés par un traitement adapté.

Le rejet aigu survient essentiellement dans les 3 premiers mois avec un pic de fréquence dans le premier mois. Néanmoins, il peut s'observer à tout moment en cas d'arrêt du traitement immunosuppresseur (défaut d'observance). Il est diagnostiqué par la biopsie du rein greffé. Plus récemment, a également été identifié, notamment chez des patients immunisés, un type de rejet à médiation humorale (donc lié à l'apparition d'anticorps cytotoxiques spécifiques du donneur formés après la greffe), beaucoup plus agressif, et plus difficile à contrôler car ne répondant pas aux traitements immunosuppresseurs classiques.⁷

2.2.3. Le rejet chronique et néphropathie chronique du transplant:

La néphropathie chronique du transplant est caractérisée par une dysfonction rénale progressive accompagnée par une fibrose interstitielle chronique, une atrophie tubulaire, des occlusions vasculaires et une sclérose glomérulaire. C'est la cause principale de rejet de greffe en dépit des progrès dans le domaine de l'immunosuppression.⁸

Les lésions chroniques de rejet font partie de l'histoire naturelle du greffon, elles surviennent plus tardivement, plusieurs mois ou plusieurs années après la transplantation. Le rejet chronique s'accompagne d'une lente dégradation de la fonction du greffon et s'intègre dans une entité plus large nommée dysfonction chronique de greffon dans la mesure où la perte de fonction est liée à des agressions immunologiques et non immunologiques.

Le mécanisme physiopathologique immunologique est toujours mal connu. Le rejet chronique est souvent dû à la fréquence de rejet aigu. Les incompatibilités HLA sont également des facteurs de risque dans la perte tardive du greffon. La production d'anticorps anti-HLA après la transplantation est corrélée à une augmentation du risque de néphropathie chronique d'allogreffe.

Des facteurs non-immunologiques peuvent également jouer un rôle dans la pathogenèse de la néphropathie chronique d'allogreffe, dont : les lésions héritées du donneur, la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, les lésions post ischémiques, les infections, l'hypertension, le diabète, la récurrence de la maladie initiale sur le greffon...

La néphropathie chronique du transplant constitue la principale cause de perte du greffon rénal et il est encore très difficile de prévenir cette pathologie et de la traiter.⁹

2.3. Traitement anti-rejet :

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible, comporte des molécules principalement utilisées au moment de la transplantation et dans les jours qui suivent celle-ci. Utilisées comme traitement d'induction, elles provoquent un état de non-réponse immunitaire envers le greffon en déplaçant ou bloquant la prolifération cellulaire des lymphocytes T, élément clé de la réponse allo-immune. D'autres molécules dont l'objectif est la prévention du rejet aigu par le blocage des signaux cellulaires entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène seront utilisées au long cours comme traitement d'entretien.¹⁰

2.3.1. Traitement préventif d'induction:

Le traitement d'induction est un traitement court par des anticorps polyclonaux (globulines anti-lymphocytaires) ou des anticorps monoclonaux (anti-CD3 et anti CD25) réalisé au cours des premiers jours ou semaines suivant la transplantation.¹⁰

- **Les anticorps polyclonaux:** aussi appelé sérum anti-lymphocytaire (SAL) sont représentés par les globulines anti-lymphocyte (ALG) (LYMPHOGLOBULINE®) et globulines anti-thymocytes (ATG) (THYMOGLOBULINE®). Dans les années 1970, les anticorps polyclonaux antilymphocytes ont démontré leur efficacité en transplantation.¹¹
- **Les anticorps anti-lymphocytaires monoclonaux:** après leur découverte par Kohler et Milstein en 1975, les anticorps monoclonaux (Acm) ont été utilisés pour affiner la spécificité de l'immunosuppression. Certains ont connu un développement clinique et font désormais partie de l'arsenal thérapeutique. Beaucoup d'autres sont encore en développement et ont pour ambition de se substituer à l'immunosuppression pharmacologique en induisant des mécanismes de régulation immunologique.¹¹ On en cite :
- **Le muromonab, OKT3 (ORTHOCLONE®):**

L'OKT3 est le premier anticorps monoclonal utilisé en transplantation; il s'agit d'un anticorps murin spécifique du marqueur CD3 situé à la surface des LT, ce qui a pour effet de bloquer la transduction du signal d'activation des LT induisant ainsi une chute du nombre de lymphocytes CD3+.¹²

Le traitement dure environ 10 jours (au-delà de cette période, le patient s'immunise contre l'OKT3 en produisant des anticorps neutralisants qui le rendent inefficace).¹³

Anticorps dirigés contre la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (anti-CD25) : Ils entraînent une réduction de 30 à 40 % du risque relatif de rejet aigu à six mois quelle que soit la combinaison d'immunosuppresseurs. En revanche, ils permettent de diminuer les doses nécessaires des autres immunosuppresseurs et donc de limiter les effets secondaires.¹⁴ Il s'agit de :

- Basiliximab (SIMULECT®),
- Daclizumab (ZENAPAX®),
- Bélatacept (NIJLOJIX®).

2.3.2. Traitement d'entretien :

Après une phase de quelques jours de traitement d'induction, le traitement d'entretien comprend l'association de plusieurs immunosuppresseurs appartenant à différentes classes (tri ou quadrithérapie) pour diminuer la toxicité spécifique de chaque molécule et augmenter ainsi l'efficacité antirejet, en agissant à différents niveaux de la réaction à l'alloantigène. Il s'agit des molécules suivantes :

➤ Les anti-calcineurines:

Les inhibiteurs de la calcineurine constituent la base du traitement immunosuppresseur des patients transplantés. Les deux molécules représentant cette classe sont la ciclosporine A et le tacrolimus.

La ciclosporine SANDIMMUN® ou NEORAL® :

La ciclosporine représente une période-charnière dans l'histoire de la transplantation. C'est le premier traitement spécifique des lymphocytes T qui a amélioré considérablement la survie du greffon.

Le tacrolimus PROGRAF® ou ADVAGRAF® :

Le tacrolimus ou FK506 ou Prograf est un macrolide issu de la bactérie *Streptomyces tsukubaensis*. Il a le même mode d'action que la ciclosporine avec un récepteur intracellulaire différent, le FK-BP12 (FK-binding-proteins). Ce complexe se lie à la calcineurine et bloque l'activité enzymatique. Cette inhibition conduit au blocage de la prolifération des cellules T et de la transcription du gène de l'interleukine2, conduisant à une réduction marquée de l'activité des lymphocytes T effecteurs.

Les principaux effets indésirables rencontrés avec le tacrolimus sont : la néphrotoxicité, les tremblements, l'hypertension artérielle (moins fréquente et moins sévère que sous ciclosporine), le diabète. Les cancers sont retrouvés également avec le tacrolimus. L'alopécie et le syndrome hémolytique et urémique sont des effets indésirables moins fréquents.

Le choix entre la ciclosporine A (CSA) et le tacrolimus doit être guidé par leur spectre d'effets indésirables. A part les inconvénients essentiellement cosmétiques, tels que l'hirsutisme et hypertrophie gingivale avec la ciclosporine A ou alopécie pour le tacrolimus, deux complications métaboliques retiennent l'attention : l'hypercholestérolémie induite par la ciclosporine A et le diabète induit par le tacrolimus. Les deux drogues soient aussi néphrotoxiques l'une que l'autre.¹⁵

➤ Les inhibiteurs de la mTOR:

Le sirolimus RAPAMUNE® :

Le sirolimus est une lactone macrocyclique issue de la fermentation de la bactérie *Streptomyces hygroscopicus*. Il se lie à la même immunophiline que le tacrolimus, FKBP12, mais n'inhibe pas l'activité de la calcineurine. Le complexe est un inhibiteur hautement spécifique de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) inhibant ainsi, la voie de signalisation nécessaire à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire (signal 3 d'activation). Ses principaux effets secondaires sont l'hyperlipidémie, la toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie), ainsi que des lésions sur les muqueuses (aphtes).¹⁶

L'évérolimus CERTICAN® :

L'évérolimus a la même cible que le sirolimus. C'est une modification chimique du sirolimus pour améliorer son absorption. La différence entre ces 2 molécules se situe au niveau de la pharmacocinétique. La demi-vie de l'évérolimus est plus courte (28h) que celle

du sirolimus (62h). La concentration d'évérolimus atteint l'état stable sanguin au bout de 4 jours au lieu de 6 jours pour le sirolimus.¹⁷

➤ Les antiprolifératifs ou antimétabolites ou antipurines :

L'azathioprine (IMUREL®) :

C'est le dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine (6-MP). L'azathioprine est un inhibiteur compétitif de l'hypoxanthine-guanine-phospho-ribosyltransférase. Elle bloque donc la synthèse des bases puriques de l'ARN et de l'ADN inhibant ainsi la prolifération des lymphocytes et de l'IL-2.

L'Imurel® a longtemps été utilisé avant les anti-calcineurines, en association avec les corticoïdes. IL présente une toxicité médullaire (leucopénie principalement, anémie, thrombopénie) et hépatique (cholestase, péliose).

L'azathioprine est de plus en plus souvent remplacée par le mycophénolate mofetil en transplantation rénale, hépatique et cardiaque puisqu'il a été associé à une incidence plus faible de rejet aigu.¹⁸

Le mycophénolate mofetil (CELLCEPT®) :

C'est un immunosuppresseur, inhibiteur de la synthèse de novo des purines communément utilisé en combinaison avec un anti-calcineurine (ciclosporine ou le tacrolimus) en prévention du rejet de greffe.¹⁹

➤ Les corticoïdes: SOLUMEDROL®, CORTANCYL®, MEDROL® :

Les corticoïdes représentent l'une des premières classes de médicaments utilisées pour prévenir le rejet de greffe d'organes solides. Ils ont des effets immunosuppresseurs, anti-inflammatoires et anti-lymphocytaires. Les plus fréquemment utilisés sont : le prednisone et le méthylprednisolone. Il en résulte : une diminution de la production des cytokines et de la prolifération des lymphocytes ainsi qu'un changement dans le trafic cellulaire.

Leurs effets secondaires sont nombreux : le diabète, la prise de poids, l'ostéoporose, les troubles oculaires, l'hypertension, la dyslipidémie et l'acné.²⁰

2.3.3. Traitement curatif du rejet de greffe :

Malgré la mise en place d'un traitement préventif, une crise de rejet peut survenir, le risque maximal se situant pendant la première année. Le traitement mis en œuvre est en fonction de la gravité et de l'évolution du rejet. Il comprend des corticostéroïdes à haute dose, parfois combinés à des anticorps anti-lymphocytaires (particulièrement le muromonab-CD3). En cas d'échec, le choix thérapeutique porte alors sur le tacrolimus en transplantation rénale.²¹

2.3.4. Les nouvelles molécules en transplantation :

Plusieurs molécules à visée thérapeutique actuellement en cours de développement sont susceptibles d'avoir un intérêt en transplantation, il s'agit du :

- **CP-690550** aussi appelé le **tofacitinib**: inhibiteur spécifique de la protéine kinase JAK3, a un effet comparable au tacrolimus sur le taux de rejet aigu et la fonction rénale.²² Le tofacitinib réduit, en particulier, la sécrétion de cytokines induite par le TNF14.

- **AEB071 (sotrastaurin)** : inhibiteur de la protéine Kinase C, il devrait trouver sa place en association avec l'évérolimus dans les stratégies de minimisation des doses d'anti-calcineurines.²³
- **Alefacept**: est une protéine de fusion comprenant le premier domaine extracellulaire de LFA-3 fusionné à deux domaines constants d'une IgG1 humaine, a été conçu pour empêcher l'interaction entre LFA-3 et CD2, et donc d'interférer avec l'activation des cellules T.²⁴

D'autres molécules, comme les anti-lymphocytes B (Rituximab, Bortezomib, Belimumab et Atacicept) actuellement en développement dans d'autres indications, pourraient être testé en transplantation, en raison de l'implication de l'immunité à médiation humorale dans ce domaine.²⁴

CHAPITRE II : LE MYCOPHENOLATE MOFETIL MMF

1. Historique du MMF :

L'acide mycophénolique (AMP) métabolite actif du mycophénolate mofetil, a été découvert par le scientifique italien BARTOLOMEO Gosio qui a rassemblé un champignon de maïs moisi et l'a appelé glaucum de penicillium (les espèces s'appellent maintenant *Penicillium breviocompactum*). En 1893, il a constaté que le champignon avait une activité antibactérienne.²⁵ En 1896, il a pu isoler les cristaux du composé, qu'il a avec succès démontré comme composé antibactérien actif contre la bactérie d'anthrax, ce fut le premier antibiotique qui a été isolé sous forme pure et cristalline. Mais, la découverte a été oubliée.²⁶

Cette même molécule a été redécouverte par deux scientifiques américains ALSBERG et BLACK en 1912 sous le nom d'acide mycophénolique. Par la suite, il lui a été démontré des activités antivirales, antifongiques, antibactériennes, anticancéreuses et antipsoriasis. Elle n'a pas été commercialisée comme antibiotique à cause de ses effets indésirables mais son dérivé d'ester constitue une drogue approuvée pour son effet immunosuppresseur dans les transplantations de rein, cœur et foie.²⁵

Pendant les années 1970, le généticien sud-africain Anthony ALLISON et son épouse Elsie M. EUGUI en étudiant les causes biochimiques de l'immunodéficience chez les enfants ont découvert la voie métabolique impliquant une enzyme, la déshydrogénase monophosphate d'inosine responsable d'une réaction immunitaire indésirable dans les maladies auto-immunes, ainsi que pour le rejet immunisé dans la transplantation d'organe. Ils en ont alors conclu que si une molécule pouvait bloquer l'enzyme découverte, celle-ci serait une drogue immunosuppressive qui pourrait être employée dans le traitement des maladies auto-immunes et la survie des greffons. En 1981, ils ont approché plusieurs laboratoires pharmaceutiques à la recherche de cette drogue, ils ont employé un composé antibactérien, le mycophénolate mofetil, abandonné dans l'utilisation clinique due à ses effets indésirables. Ils ont découvert que le composé avait une activité immunosuppressive²⁷ et ont alors synthétisé une variante chimique pour en augmenter l'activité et réduire les effets indésirables. Celui-ci a été plus tard démontré utile dans la transplantation d'organe chez les rats expérimentaux.²⁸ Après des tests cliniques réussis, le composé a été approuvé pour l'usage dans la greffe de rein par les USA Food and Drug Administration le 3 mai 1995.²⁹

Il a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché respectivement en 1996 en transplantation rénale et en 1998 en transplantation cardiaque sous les noms commerciaux CellCept® (mycophénolate mofetil par le laboratoire Roche) et Myfortic® (mycophénolate de sodium par le laboratoire Novartis).³⁰

2. Description du MMF :

Le mycophénolate mofetil est le 2-morpholinoethyl (E)-6-(1,3dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methyl-4-hexenoate, de formule moléculaire C₂₃H₃₁NO₇ avec un poids moléculaire de 433,5 g/mol. Il s'agit d'un immunosuppresseur, inhibiteur de la synthèse de novo des purines.³¹

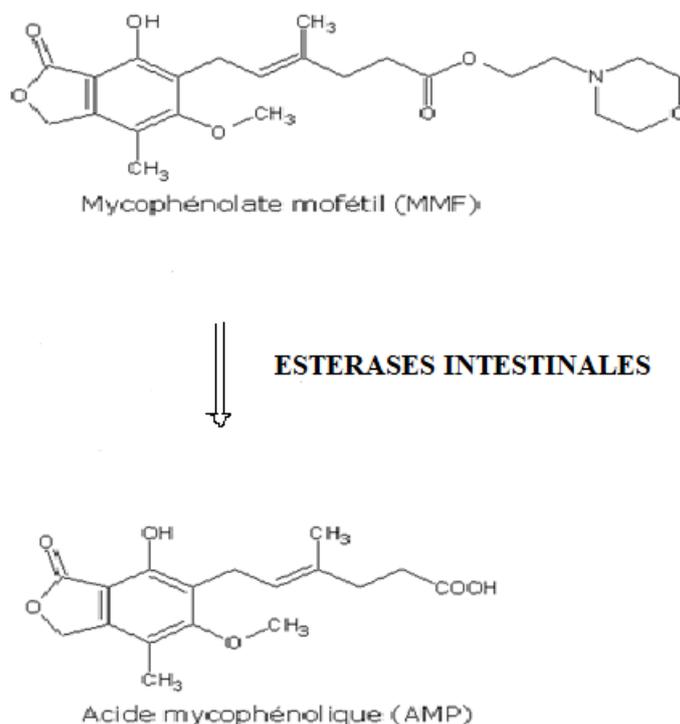


Figure 2 : Structure chimique du mycophénolate mofétil et de son métabolite l'acide mycophénolique.

3. Propriétés physico-chimiques :

Le mycophénolate mofétil est une poudre cristalline blanc cassé avec une pureté $\geq 95\%$, légèrement soluble dans l'eau (43 mg/mL à pH : 7,4), sa solubilité augmente en milieu acide (4,27 mg/L à pH : 3,6); soluble dans l'acétone, le méthanol et peu soluble dans l'éthanol anhydre. Le logP du MMF est de 2,5, c'est donc une molécule lipophile. Son pKa est de 5,6 pour le groupe morpholino et 8,5 pour le groupe phenolique.

L'acide mycophénolique, métabolite actif du mycophénolate mofétil a un poids moléculaire de 320,3 g/mol, est également lipophile avec un logP de 2,8. Son pKa est de 4,61. Son principal métabolite, le AMP-7-Oglucuronide (AMPG) est plutôt hydrophile (logP= 0,8), ce qui lui permet d'être plus facilement éliminé au niveau urinaire. Son poids moléculaire est de 496.5 g/mol.³²

4. Formes galéniques :

Le mycophénolate mofétil est commercialisé sous les formes galéniques suivantes :

- Poudre pour suspension buvable dosé à 1 g /5 ml conditionnée en Boîte d'un flacon.
- Gélules dosées à 250 mg boîte de 100.
- Comprimés pelliculés de 500 mg boîte de 50.

- Poudre pour solution à diluer pour perfusion de 500 mg (fiolle de 500mg à reconstituer dans 14 ml de D5W (5% dextrose in water) pour rapporter environ 15ml contenant 33,33mg/ml deMMF.³³ (Annexe III)

5. Pharmacocinetique du MMF : (Annexe IV)

5.1. Absorption du MMF :

Le MMF est une prodrogue développée en raison de la faible biodisponibilité de sa forme active l'AMP.³⁴ L'absorption de l'acide mycophénolique est très rapide et débute juste après l'administration orale. Le MMF est désestérifié au niveau du tube digestif proximal par les estérases gastriques et celles présentes dans l'intestin grêle puis, plus tardivement, par les estérases sanguines et hépatiques. Sa biodisponibilité orale est de 94%.³⁵ L'absorption de l'AMP est estimée à plus de 90% et la concentration maximale (C_{max}) est atteinte une heure après la prise orale.³⁶

La prise de concomitante d'aliments retarde l'absorption et entraîne une diminution de 25% de la C_{max} sans impact sur l'aire sous la courbe (AUC).³⁷

En ce qui concerne la forme sodique de l'AMP, une étude *in vitro* a démontré qu'à pH = 5, correspondant au pH de l'estomac, la forme sodique reste stable mais dès son arrivée dans l'intestin grêle sa solubilité devient très importante.³⁸

5.2. Distribution :

L'AMP et son métabolite l'AMPG (acide mycophénolique glucuronide) sont fortement lié à l'albumine (97 à 99 %, 82% respectivement).³⁵ Une hypoalbuminémie ≤ 31 g/l entraîne l'augmentation de l'AMP libre chez des patients ayant subi une greffe rénale. L'AMPG peut déplacer l'AMP de l'albumine à de fortes concentrations, ceci peut survenir lors d'une insuffisance rénale.³⁹

Une hypoalbumine, une concentration élevée d'AMPG ou de salicylates, une hyperbilirubinémie, une urémie et un pH faible peuvent tous augmenter significativement la fraction libre de l'AMP.⁴⁰

Il a été rapporté des volumes de distribution apparant dans le compartiment central de 36 L chez les patients transplantés stables et de 98 L chez les patients greffés *de novo*.⁴¹

5.3. Métabolisme du MMF :

Après son absorption, le MMF est hydrolysé rapidement et extensivement en AMP (95 %) par les estérases de l'intestin, du sang, du foie et des tissus.³⁶ Il a été montré que le MMF est indétectable dans le plasma quelle que soit la période après administration orale du médicament. Lorsqu'il est administré par injection intraveineuse, il n'est plus détectable dans le plasma après 10 à 30 minutes.⁴²

L'AMP est glucuronidé dans les intestins, le foie et les reins en AMPG, un métabolite majeur mais inactif. Il est aussi transformé en trois autres métabolites mineurs, dont le principal est l'AMP acylglucuronide (AcAMPG), actif *in vitro*.

Chez des individus sains, le cycle entérohépatique compte pour 40% de l'AUC totale de l'AMP. Après son excrétion dans la bile, l'AMPG est reconverti en AMP par les β -glucuronidases produites par la flore gastro-intestinale normale et l'AMP ainsi reformé est réabsorbé dans la circulation systémique. Le cycle entérohépatique produit un second pic de 6 à 12 heures postdose.³⁶

Par contre, plusieurs études n'arrivent pas à mettre en évidence de pic secondaire chez les patients ayant subi une greffe hépatique. On croit que le cycle entérohépatique est absent chez la majorité d'entre eux en raison d'une intégrité altérée de la flore et des muqueuses gastro-intestinales à la suite des traitements agressifs de chimiothérapie et de radiothérapie, de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et de l'utilisation concomitante de ciclosporine.⁴³

La valeur de l'AUC est la résultante du métabolisme hépatique de l'AMP et de son cycle entérohépatique. Ces processus peuvent être plus ou moins affectés au cours de certaines pathologies, faisant ainsi varier la biodisponibilité apparente totale.

5.4. Excrétion :

Chez des volontaires sains, le MMF est excrété sous forme d'AMPG à 93 % dans l'urine et à 6 % dans les fèces.³⁹ Sa demi-vie du MMF a été déterminée à 17 heures lors d'une administration par voie orale et intraveineuse.

Chez les greffés rénaux, la demi-vie du MMF est en moyenne de 11 heures, mais peut aller jusqu'à 16 à 18 heures.³⁶ Chez les patients ayant subi une greffe hépatique, sa demi-vie serait beaucoup plus courte et a été estimée en moyenne entre 1,5 et 3 heures avec une variation de 0,62 à 7,9 heures. Cette différence pourrait être attribuable à l'absence du cycle entérohépatique.⁴⁴ (Annexe 7)

6. Mécanisme d'action :

L'acide mycophénolique (AMP) métabolite actif du MMF, est un inhibiteur réversible et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Cette enzyme intervient dans la synthèse de novo des nucléotides puriques en catalysant la réaction de transformation de l'inosine monophosphate (IMP) en guanosine monophosphate (GMP) substrat essentiel pour la synthèse d'ADN et d'ARN.²⁹

Il existe en effet 2 voies de synthèse des purines :

- La voie de sauvetage utilisant les bases puriques (adénine, guanine) provenant de la dégradation des acides nucléiques.
- La voie de novo utilisant un précurseur, le 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate, permettant la synthèse d'inosine monophosphate IMP qui est ensuite transformée soit en guanosine monophosphate soit en adénosine monophosphate.

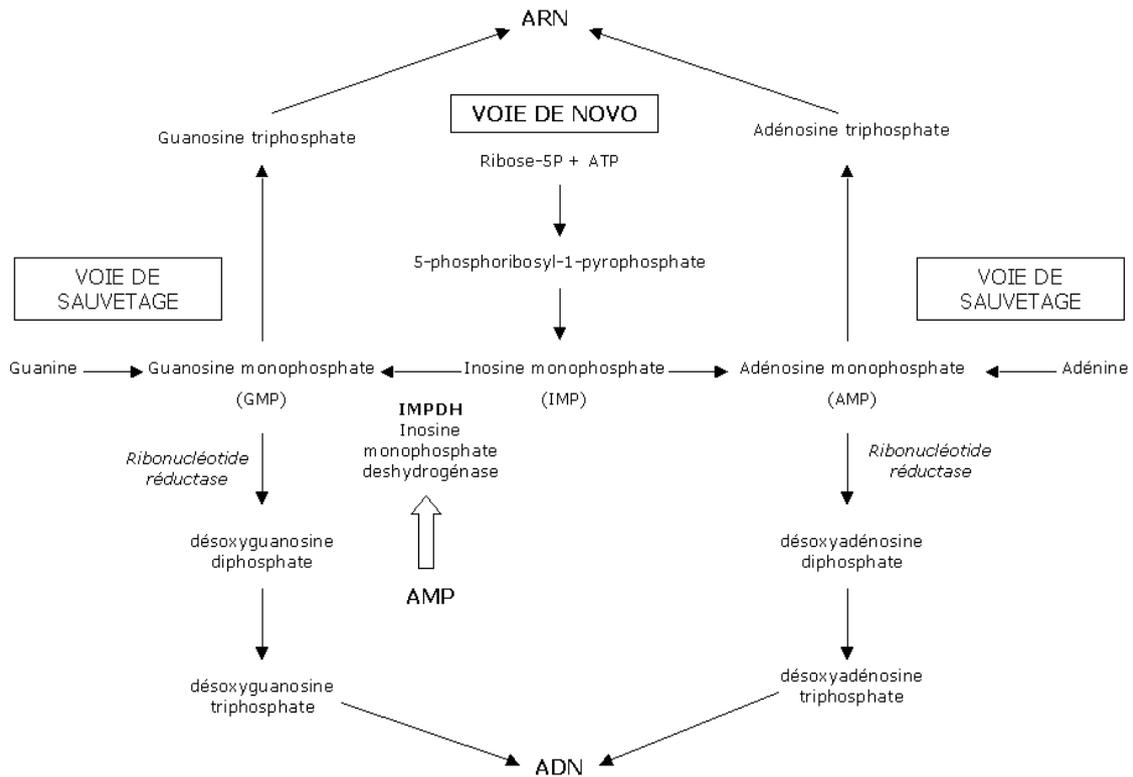


Figure 3 : Schéma représentatif des voies de synthèse des bases puriques.²⁸

L'inhibition spécifique de la voie de novo par l'acide mycophénolique touche spécifiquement les lignées lymphocytaires qui sont les seules cellules utilisant préférentiellement cette voie pour la synthèse nucléotidique. L'AMP épargne donc les autres lignées cellulaires, qui peuvent recourir à la voie de sauvetage.⁴⁵

Il existe deux isoformes de l'IMPDH. Le type I, constitutif, présent dans toutes les cellules. Le type II, inductible, se retrouvant surtout dans les cellules proliférantes. Les cellules cancéreuses présenteraient une activité accrue de l'IMPDH de type II.

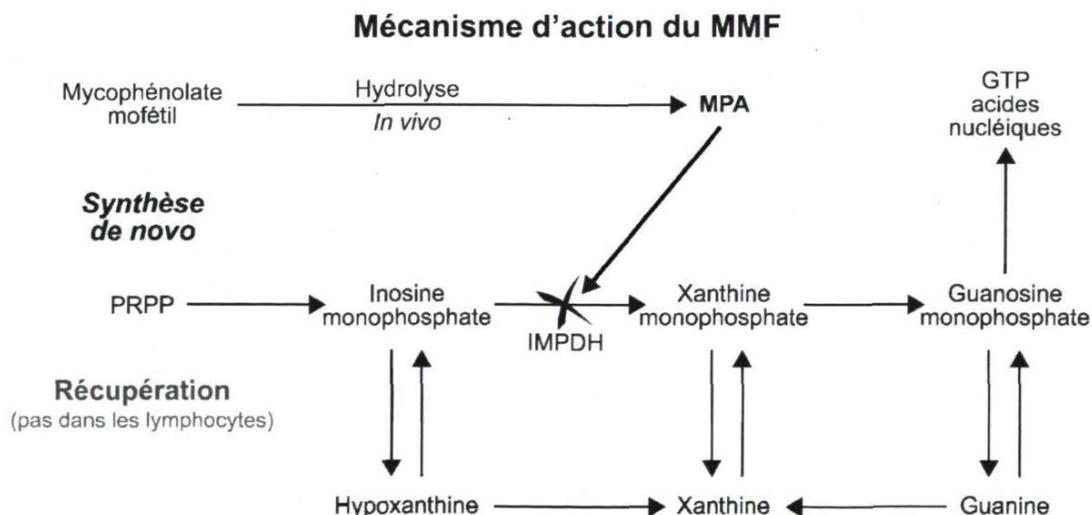


Figure 4 : Inhibition de l'IMPDH par l'acide mycophénolique.⁴⁶

L'AMP inhibe préférentiellement l'isoforme-2 de l'IMPDH exprimée sélectivement dans les lymphocytes activés. Il exerce donc spécifiquement son action sur les cellules des lignées lymphocytaires (B et T) dont il bloque la prolifération à un stade tardif induisant ainsi l'apoptose des cellules T activées.⁴⁶ A cette inhibition sélective de la prolifération des lymphocytes s'associent d'autres propriétés plus spécifiques telles que l'inhibition de la production d'anticorps, l'inhibition de la glycosylation et de l'expression des molécules d'adhésion, de la prolifération des cellules musculaires lisses qui font de cette molécule, un immunosuppresseur particulièrement intéressant. Aussi en diminuant les nucléotides à guanosine, le MMF diminue la tétrahydrobioptérine, un cofacteur de la NO-synthase inductible, réduit la production de NO par cette enzyme et ainsi les dommages tissulaires induits par les peroxy-nitrites. Le MMF supprimerait la réponse des cellules T aux cellules allogéniques et autres antigènes.⁴⁷

7. Indications :

7.1. Le MMF en transplantation :

Le MMF est utilisé dans presque 75% des greffes rénales, 52% des transplantations pulmonaires, 75 % des greffes cardiaques et son usage est préconisé lors de transplantation de foie et de cellules hématopoïétiques.⁴⁸

7.1.1. Le MMF en transplanation hépatique :

Le MMF a été évalué pour la première fois en transplantation hépatique en 1998, en comparant 2 groupes : un recevant tacrolimus et corticostéroïdes ; l'autre tacrolimus, corticostéroïdes et MMF et une diminution du rejet et de la néphrotoxicité ont été observés dans le groupe recevant le MMF.⁴⁹ En 2000, il a obtenu l'accord de la FDA pour son

utilisation en transplantation hépatique.⁵⁰ De nos jours 77% des transplantations hépatiques utilisent le MMF avec le tacrolimus et les corticostéroïdes.⁵¹

7.1.2. Le MMF en transplanation cardiaque :

La sécurité et l'efficacité du MMF en transplanation cardiaque a été initialement évalué dans le traitement du rejet aigu. Les transplantés cardiaques traités par MMF ont présenté une baisse importante des rejets aigus après 6 mois de greffe comparé à ceux recevant l'azathioprine.⁵²

7.1.3. Le MMF en transplanation pulmonaire :

L'utilisation du MMF en transplantation pulmonaire a fortement augmenté depuis les 10 dernières années. Il est à présent prescrit dans approximativement 50% des traitements d'entretien pour l'adulte et l'enfant.

La stratégie thérapeutique en transplantation pulmonaire, associant le tacrolimus, le MMF et les corticoïdes en première intention, semble être dictée à la fois par les résultats positifs obtenus dans les autres transplantations d'organe, et par l'expérience clinique de son efficacité lors des changements de traitement effectués au moment d'un rejet. Ainsi, entre 2002 et 2009, le traitement d'entretien de près de 40% des patients transplantés pulmonaires, à un et cinq ans post-greffe, consistait en l'association tacrolimus – MMF.⁵³

7.1.4. Le MMF en transplantation rénale :

Les inhibiteurs de la calcineurine ont constitué la base de la thérapie immunosuppressive dans la transplantation rénale. Avec le développement de nouveaux agents immunosuppresseurs également puissants et exemptes de néphrotoxicité tel le MMF, les études commencent à réévaluer le rôle des anti-calcineurines dans la transplantation rénale.⁵⁴

Il a été démontré que l'administration de doses fixes de 2 et 3g /jour de MMF associées à la ciclosporine (CsA) et aux corticostéroïdes pendant les 6 premiers mois post transplantation, réduisait de façon significative l'incidence des épisodes de rejet aigu (prouvé par biopsie) et les échecs du traitement (perte du greffon, décès ou interruption prématurée de la prise du médicament), comparé à un régime identique incluant l'azathioprine (Imurel®) ou un placebo à la place du MMF.⁵⁵

Des études à 1 an et 3 ans post-greffe ont confirmé l'efficacité du MMF en terme de survie du greffon. Ainsi le mycophénolate mofetil a largement remplacé l'azathioprine dans le traitement immunosuppresseur de la greffe rénale.⁵⁶

7.2. Le MMF et les néphropathies glomérulaires :

7.2.1. La Néphropathie lupique :

➤ La glomérulonéphrite lupique proliférative (III/IV) :

La néphrite lupique, surtout lorsqu'il s'agit d'une forme proliférative, évolue inexorablement vers l'insuffisance rénale terminale lorsqu'elle n'est pas traitée.⁵⁷

➤ La glomérulonéphrite lupique membraneuse (V).

7.2.2. Les syndromes néphrotiques :

➤ **La néphropathie à lésions glomérulaires minimes :**

La glomérulonéphrite à lésions minimes (GNLM) est généralement caractérisée par une excellente réponse aux corticoïdes. Les études concernant l'utilisation du MMF dans la GNLM portent donc sur le groupe de patients présentant un syndrome néphrotique cortico-dépendant ou résistant aux stéroïdes ainsi qu'aux autres immunosuppresseurs. Dans ce contexte, le recours au MMF s'est accompagné d'une rémission partielle ou complète permettant de réduire, voire d'interrompre, les corticostéroïdes.⁵⁸

➤ **L'hyalinose segmentaire et focale :**

Il a été démontré récemment, que dans le cadre d'hyalinose segmentaire et focale résistant aux agents cytotoxiques et aux inhibiteurs des calcineurines, près de la moitié des patients (8/18) répondaient au MMF par une réduction de la protéinurie de plus de 50% et une absence de détérioration de la fonction rénale. Cet effet perdurait une année après traitement. Aucun patient n'a atteint une rémission complète.⁵⁹

➤ **La glomérulonéphrite membrano-proliférative idiopathique (GNMP) :**

Chez un groupe de patients présentant une GNMP et traités par MMF et prednisone, une baisse de la protéinurie et une stabilité de la fonction rénale ont été observées par rapport à un groupe ne recevant pas de traitement immunosuppresseur.⁵⁸

➤ **Le syndrome de Goodpasture :**

Dans le syndrome de Goodpasture, rechutant après une induction induite par les échanges plasmatiques, le méthylprednisolone et le cyclophosphamide, il a été rapporté un cas d'induction de rémission d'hémorragie pulmonaire sous MMF à la posologie de 2 g/j, avec disparition des anticorps anti-membrane basale glomérulaire pendant l'année de suivi.⁵⁸

7.3. Le MMF en dermatologie :

En 1970, l'utilisation de l'acide mycophénolique dans le traitement du psoriasis fut abandonnée du fait du risque de carcinogénèse cutanée et des effets secondaires gastro-intestinaux. Des années plus tard, fut introduit le MMF comme prodrogue présentant de meilleures biodisponibilité et tolérance.

En 1995, la FDA a approuvé son utilisation dans la prévention des rejets aigus de greffe rénale et a été reconnu efficace dans le traitement alternatif des dermatoses inflammatoires, psoriasis, dermatite atopique sévère, maladies bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse) troubles du tissu conjonctif et atteinte cutanée de la sclérodermie systémique.⁶⁰

7.4. Le MMF et le SIDA (VIH) :

Le mycophénolate mofetil pourrait éventuellement être utilisé pour le contrôle de la réplication du VIH chez les patients infectés. Cet immunosuppresseur inhiberait la réplication virale selon deux modes : par un mécanisme antiviral en éliminant un substrat de la

transcriptase inverse et par un mécanisme immunologique, en réduisant le nombre de lymphocytes T CD4+ activés qui pourraient être un support à la réplication du virus.⁶¹

8. Posologie et mode d'administration :

La mise en œuvre et le suivi du traitement par le MMF doivent être effectués par des médecins spécialistes de la transplantation rénale ayant les compétences nécessaires. L'administration se fait par voie orale dans les 72 heures suivant la greffe.

- **Adultes:** La dose orale recommandée est de 2 g/jour répartie en 2 prises.
- **Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans) :** la dose orale recommandée est de 600 mg/m² répartie en 2 prises (au maximum 2 g/jour). Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus importante que chez les adultes. Une réduction temporaire de la posologie ou une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire et devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.
- **Enfant (< 2 ans) :** les données d'efficacité et de tolérance chez les moins de 2 ans sont limitées. Elles sont insuffisantes pour recommander une posologie et en conséquence l'utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.⁶²

9. Effets indésirables :

9.1. Troubles digestifs :

Le MMF est à l'origine de plusieurs troubles digestifs. Les plus fréquemment retrouvés sont : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation et dyspepsie. Leur apparition a souvent une cause multifactorielle liée à l'environnement, à l'alimentation et aux prédispositions du patient, il est ainsi difficile de les relier directement à l'exposition et à la dose de MMF ingérée. Néanmoins, l'apparition de diarrhées et de vomissements est plus fréquente chez des patients traités par le MMF que chez ceux sous azathioprine ou placebo.⁶³

9.2. Lymphomes :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, comportant le MMF, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant le MMF (2 g/jour), cardiaques ou hépatiques recevant (2 ou 3 g/jour) en association avec d'autres immunosuppresseurs et suivis pendant plus d'un an, 0,6 % des patients ont développé un syndrome lymphoprolifératif ou un lymphome. Des cancers cutanés non mélanomateux sont survenus chez 3,6 % des patients, d'autres types de tumeurs sont survenus chez 1,1 % des patients.⁶⁴

9.3. Neutropénie :

Une neutropénie sévère (<500 PNN/mm³) a été rapportée respectivement chez 2, 2,8 et 3,6% en greffe rénale, cardiaque et hépatique recevant quotidiennement 3g de mycophénolate mofetil.

La neutropénie été observée entre 31-180^{ème} jours post transplantation, elle peut être engendré par le mycophénolate mofetil, les médicaments associés, une infection virale ou l'ensemble de ces facteurs.⁶⁴

9.4. Effets indésirables infectieux :

L'effet immunosuppresseur du MMF est associé à l'apparition de diverses infections opportunistes. Le risque infectieux concerne notamment l'infection par le cytomégalovirus (CMV) et des infections virales, fongiques ou bactériennes. Une étude a fait état d'une concentration résiduelle (C₀) d'AMP plus élevée chez les patients présentant des infections.⁶⁵ Une fraction libre d'AMP élevée a également été associée à l'apparition d'infections opportunistes.⁶⁶

De plus, les patients traités par MMF avaient plus souvent développé des infections à herpès simplex (14,5% avec 2g et 11,3% avec 3g) et à herpès zoster (6,7% avec 2g et 5% avec 3g) que les patients sous placebo (respectivement 6% et 1,8% pour herpès simplex et herpès zoster).

9.5. Troubles hématologiques :

Le MMF entraîne des désordres sanguins de type leucopénie, anémie, thrombocytopénie et anémie hypochrome.⁴⁷

10. Surdosage :

Des cas de surdosage au Mycophénolate Mofetil ont été rapportés au cours d'essais cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Les effets observés sont une immunosuppression excessive et une augmentation de la sensibilité aux infections et à la myélosuppression. S'il apparaît une neutropénie, le traitement par le MMF doit être immédiatement interrompu ou la dose réduite.

L'hémodialyse ne semble pas permettre une élimination de quantités cliniquement importantes d'AMP ou d'AMPG. Les agents chélateurs des acides biliaires, tels que la cholestyramine, peuvent éliminer l'AMP en diminuant la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament.⁶²

11. Contre-indications :

Des réactions d'hypersensibilité, incluant un œdème angioneurotique et une réaction anaphylactique, ont été rapportée...

12. Grossesse :

Le transfert placentaire de l'AMP a été confirmé dans plusieurs cas : des niveaux thérapeutiques du médicament ont été mesurés à la naissance chez un enfant dont la mère avait pris du MMF pendant toute sa grossesse.⁶⁷

Diverses malformations ont été observées lors de l'administration du mycophenolate mofetil à des rats et à des lapins à des doses n'excedant pas les doses humaines employées lors de transplantations rénales (basées sur la surface corporelle). Parmi ces malformations, on note l'agnathie (sous-développement de la machoire), l'anophtalmie (absence d'yeux), l'agenésie rénale ainsi que des hernies ombilicales et diaphragmatiques. Ces malformations sont survenues sans que des signes de toxicité maternelle n'aient été décelés.⁶⁸

L'utilisation du MMF pendant la grossesse est limitée. La période critique d'exposition correspond probablement au premier trimestre. A ce jour, aucune corrélation ne peut être établie entre la dose de MMF et le risque de malformation majeure.⁶⁹ Les femmes exposées au MMF pendant l'embryogenèse devraient être informées et faire l'objet d'un suivi étroit de l'évolution de leur grossesse, comportant des échographies détaillées.

13. Allaitement :

Il n'est pas encore établi si le MMF est excrété dans le lait maternel. Puisque le potentiel d'effets secondaires du MMF est élevé chez les nourissons, il est judicieux d'arrêter soit l'allaitement soit la prise du MMF en évaluant son importance pour la mère.⁷⁰

14. Population à risque :

Le MMF inhibant l'inosine monophosphate déshydrogenase doit être évité chez les patients ayant une déficience héréditaire en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT), incluant le syndrome Kelley-Seegmiller ou Lesch-Nyhan.

La suspension orale de cellcept contient de l'aspartame, une source de phénylalanine (0.56 mg de phénylalanine/ml suspension). Son administration doit être surveillée chez les personnes présentant une phénylcétonurie.⁷⁰

15. Les sources de variabilité pharmacocinétique de l'AMP :

La pharmacocinétique de l'AMP est influencée par plusieurs paramètres mis en évidence dans plusieurs études par une différence dans les AUC_{12h} pour l'administration des doses différentes de MMF. Il s'agit de :

15.1. La fonction rénale :

L'élimination de l'AMP et notamment de ses métabolites comme l'AMPG se fait majoritairement par voie urinaire. Une altération de la fonction rénale a donc des conséquences sur la pharmacocinétique de celui-ci. Il a été démontré chez certains patients, qu'une filtration glomérulaire inférieure à 25 ml/min entraîne une accumulation d'AMPG 3 à 6 fois supérieure à celle observée chez les patients avec une fonction rénale physiologique.

L'accumulation d'AMPG dans le plasma entraîne un déplacement de l'équilibre entre la fraction libre d'AMP et la fraction liée à l'albumine par compétition entre l'AMP et l'AMPG.⁵⁷

Une urémie élevée participe aussi à l'augmentation de la fraction libre d'AMP en réduisant sa fixation à l'albumine par compétition entre l'urée et l'AMP. Une urémie élevée diminuerait d'un facteur 2 la fraction d'AMP liée à l'albumine en absence d'AMPG.⁷¹

15.2. Le régime alimentaire :

Peu d'études ont comparé la pharmacocinétique du mycophénolate en fonction du régime alimentaire et il n'a observé aucune différence de la AUC_{12h} de l'AMP entre les patients ayant consommé une nourriture grasse et ceux à jeûn. Le RCP du MMF ou du mycophénolate sodique, préconisent son utilisation à jeûn. Concernant le MMF, il est précisé que cette recommandation s'applique lors des phases précoces post-transplantation tandis que chez les patients stables, il peut être administré pendant les repas si nécessaire.⁶¹

15.3. L'origine ethnique :

Un taux plus important de rejet aigu a été observé chez les afro-américains par rapport aux caucasiens.⁶³

15.4. Le sexe :

Une étude a fait état d'une différence significative de la clairance de l'AMP entre les hommes et les femmes (11% plus faible chez les hommes).⁷² Une autre étude plus récente vient de contredire ces résultats prouvant que les hommes présenteraient une clairance d'AMP plus rapide, une AUC AMPG plus importante et moins d'effets indésirables. Sur une cohorte de 100 transplantés rénaux, le ratio moyen AMPG/AMP a été supérieur chez les hommes⁷³ selon l'hypothèse que les oestrogènes pourraient entrer en compétition avec l'AMP lors de son métabolisme via les enzymes UGT, ce qui expliquerait un métabolisme d'AMP plus lent chez les femmes et donc une AUC plus élevée.⁷⁴

15.5. Influence de l'albumine :

Du fait de la liaison de l'AMP à l'albumine, l'albuminémie joue un rôle important dans la pharmacocinétique du MMF. Une étude *in vitro* a montré qu'une réduction de moitié de la concentration plasmatique d'albumine (41,4 g/l à 20,7 g/l) entraînait une augmentation de la fraction libre d'AMP d'un facteur 2,2.⁷⁵ Ce résultat a été confirmé *in vivo* chez des patients transplantés rénaux.⁷⁶

De plus, l'insuffisance rénale peut entraîner une diminution du pH plasmatique qui pourrait altérer la liaison de l'AMP à l'albumine. *In vitro*, une diminution du pH plasmatique de 7,4 à 7,0 entraîne une augmentation de la fraction libre de l'AMP de 1,7 à 2,4%. Des changements dans la structure primaire de l'albumine ou un déplacement par des inhibiteurs endogènes accumulés chez l'insuffisant rénal pourraient expliquer la diminution de liaison à l'albumine. Enfin, des études *in vitro* ont montré que la liaison de l'AMP à l'albumine n'était pas modifiée en présence de concentrations thérapeutiques de warfarine, de digoxine, de phénytoïne, de ciclosporine, de tacrolimus et de prednisone.⁷⁷

15.6. La durée post-transplantation chez les transplantés rénaux :

Les transplantés rénaux sont des cas particulier en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'AMP. Il existe une période post transplantation où la fonction rénale n'est pas encore totalement rétablie. Le rétablissement de la fonction rénale du greffon n'est généralement atteint qu'entre 3 à 6 mois post transplantation. Il a été démontré l'importance de la fonction rénale dans la pharmacocinétique de l'AMP, elle sera différente chez les patient récemment transplantés par rapport aux patients stables. Plusieurs études ont rapporté des variations de l'ordre de 30 à 50% de l'AUC_{12h} moyenne, celles-ci étant plus faibles durant les périodes précoces.⁷⁷

15.7. L'insuffisance hépatique :

Il existe peu d'études concernant l'influence de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique de l'AMP. L'insuffisance hépatique ne semble pas affecter significativement la glucuroconjugaison de l'AMP en AMPG. En cas de cirrhose, la glucuroconjugaison hépatique de l'AMP est réduite mais pourrait être compensée par une augmentation de la glucuroconjugaison extra-hépatique, en particulier au niveau rénal. Dans la période post-transplantation hépatique immédiate, la majorité des patients présentent une hyperbilirubinémie. Ce facteur peut entraîner une augmentation de la fraction libre de l'AMP par son déplacement des sites de liaison à l'albumine par la bilirubine.⁷⁸ Cependant, aucun ajustement de posologie n'est recommandé dans le RCP du MMF chez les patients présentant une maladie hépatique.

16. Intereactions médicamenteuses :

Les patients greffés reçoivent un grand nombre de médicaments différents, en préparation à la greffe (agents chimiothérapeutiques pour les transplantations de cellules hématopoïétiques), en prophylaxie du rejet et lors de traitement d'épisodes de rejet (immunosuppresseurs), de même qu'en prophylaxie anti-infectieuse et lors du traitement d'infections secondaires (antibiotiques, antiviraux, facteur de stimulation des colonies de granulocytes). La possibilité d'interaction entre chacun de ces médicaments n'a pas encore été systématiquement évaluée. Cependant, l'interaction médicamenteuse existant entre le MMF et deux médicaments communément utilisés en combinaison avec ce dernier, soit la ciclosporine et le tacrolimus, a été identifiée comme une des causes de perturbation de la pharmacocinétique du MMF.^{79,80}

16.1. Interaction avec la ciclosporine :

En clinique, l'utilisation de la ciclosporine est associée à des concentrations plasmatiques d'AMP inférieures et à des niveaux d'AMPG augmentés. Une étude a suggéré que la ciclosporine pourrait modifier la flore intestinale, conduisant à une perturbation du cycle enterohépatique de l'AMP.⁸¹ Une autre étude a démontré que la ciclosporine inhibe le transporteur MRP2, qui est exprimé sur la surface apicale des hépatocytes et dont le rôle est d'excréter plusieurs métabolites pharmacologiques, dont ceux de l'AMP.⁸² Chez des rats déficients en MRP2, l'interaction entre le MMF et la CsA s'est avérée inexistante, alors qu'une diminution des niveaux plasmatiques de l'AMP entre 4 et 12 heures a été observée chez des rats normaux dans les mêmes conditions.

16.2. Interaction avec le tacrolimus :

L'interaction entre le tacrolimus (FK-506) et le MMF est sujette à une importante controverse dans la littérature scientifique. Les premières études menées avec cette combinaison de médicaments ont rapporté une augmentation significative des taux plasmatiques d'AMP.^{83,84} Une autre étude a par ailleurs démontré dans un modèle *in vitro* que le FK-506 est un inhibiteur spécifique de la glucuronidation de l'AMP.⁸⁵ Pourtant, dans des études ultérieures, on n'a observé aucune différence dans les niveaux plasmatiques d'AMP entre des patients traités au MMF seul ou en combinaison avec le FK-506.⁸¹ On a suggéré alors que cette augmentation ne serait présente qu'en comparant les groupes traités avec la CsA et le FK-506, et non en incluant un groupe traité au MMF en monothérapie.

16.3. Interactions avec d'autres médicaments :

D'autre part, les corticostéroïdes, fréquemment administrés conjointement avec le MMF, pourraient également modifier la pharmacocinétique de ce dernier. En effet, les corticostéroïdes peuvent induire les UGT et ainsi résulter en une augmentation de la glucuronidation de l'AMP.⁸⁶

Plusieurs autres médicaments, dont la rifampicine, altèrent également la pharmacocinétique du MMF (diminution de l'exposition à l'AMP).⁸⁷ La cholestyramine, les antiacides et les suppléments de fer diminuent également l'exposition à l'AMP, en interférant avec son absorption et/ou son recyclage entérohépatique.⁸⁸ Certains anti-inflammatoires non-stéroïdiens, pourraient également inhiber l'UGT2B7, impliquée dans la glucuronidation de l'AMP.⁸⁹

Quelques autres produits sont connus pour diminuer la liaison de l'AMP à l'albumine, dont l'éthanol (à des concentrations toutefois beaucoup plus supérieures à celles atteintes lors de consommation excessive), le furosémide et le salicylate de sodium.⁸⁸

Les pilules contraceptives doivent être prises avec précaution.

Le probénécide (uricosurique) peut inhiber la sécrétion tubulaire rénale et par conséquent, augmenter les concentrations plasmatiques des métabolites du mycophénolate.

D'autres médicaments connus pour être sécrétés dans les tubules rénaux peuvent entrer en compétition avec l'AMPG pour augmenter les concentrations plasmatiques des deux médicaments en cours de sécrétion tubulaire. En présence d'une insuffisance rénale, l'aciclovir ou le ganciclovir peut rivaliser avec l'AMPG pour la sécrétion tubulaire, ce qui augmente encore les concentrations plasmatiques de chacun.⁹⁰

CHAPITRE III : LE SUIVI THERAPEUTIQUE DU MMF

1. Définition du suivi thérapeutique :

Le suivi thérapeutique est défini par l'Association Internationale de Suivi Thérapeutique et de Toxicologie Clinique (IATDMCT) comme étant une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose des médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du suivi a été démontré. Le suivi thérapeutique prend en compte les paramètres connus pour avoir une influence sur la concentration sanguine du médicament *a priori* tels que :

- Certains paramètres démographiques ayant un impact démontré comme l'âge, le sexe et le régime alimentaire des patients.
- Certains paramètres cliniques comme le mode d'administration, la forme galénique ainsi que la posologie.
- Le génotype des protéines responsables du métabolisme et de l'absorption.
- La présence d'interactions médicamenteuses.⁹¹

Il repose sur une mesure permettant d'évaluer l'exposition du patient au médicament. Il peut s'agir d'un dosage sanguin du médicament et/ou de ses métabolites ou encore d'un paramètre biologique directement relié à l'effet de la molécule.

En pratique, le suivi thérapeutique n'est utile que pour des traitements de longue durée et ayant des effets indésirables lourds ou pour lesquels le risque d'inefficacité est grand. Pour des raisons pratiques et économiques, le suivi thérapeutique ne peut être effectué qu'aux traitements répondant aux critères suivants :

- Relation concentration-effet pharmacologique meilleure que la relation dose-effet.
- Relation dose-concentration présentant une forte variabilité inter-individuelle.
- Index thérapeutique étroit.
- Réponse pharmacologique difficilement accessible.
- Il est également préférable que sa variabilité intra-individuelle pharmacocinétique à court terme soit faible ou modérée.

2. Individualisation de la posologie :

L'individualisation de la posologie consiste à ajuster les doses de médicament administré à chaque patient afin d'obtenir l'effet thérapeutique maximal sans risque de toxicité, il est nécessaire de déterminer le schéma posologique optimal (dose et horaire d'administration) qui permettra de maintenir les concentrations du médicament dans une zone définie.

Les conditions nécessaires à la réalisation de l'adaptation posologique d'un médicament sont de disposer :

- D'objectifs cliniques en termes de fenêtre thérapeutique.
- De modèles performants pour décrire son comportement pharmacocinétique.
- De méthodes fiables pour déterminer son meilleur index d'exposition.⁹²

3. Le suivi thérapeutique du MMF :

Il a été démontré une association entre l'exposition à l'AMP (AUC_{12h}) ou la concentration résiduelle (C_0) et le risque de rejet. D'autres les ont corrélées avec le risque d'apparition d'effets secondaires.⁹³

Bien que le MMF soit administré à doses journalières fixes, la forte variabilité inter-individuelle de sa pharmacocinétique et de sa pharmacodynamie montrent la nécessité d'un suivi thérapeutique. Les recommandations en ce sens sont de plus en plus consensuelles.⁹⁴

De nombreuses études ont été conduites afin d'évaluer la relation entre les concentrations plasmatiques d'AMP et la fréquence de survenue de rejets aigus et/ou d'effets indésirables, en vue de définir la zone thérapeutique de ce médicament.

3.1. Détermination de l'exposition à l'AMP :

Plusieurs paramètres pharmacocinétiques (AUC_{0-12h} , C_{max} et C_0) peuvent être utilisés pour la détermination de l'exposition à l'AMP.⁹⁵

Il est admis que l' AUC_{0-12h} est le meilleur index d'exposition au MMF. C'est le reflet de l'exposition totale du patient à l'AMP durant les 12 premières heures après ingestion du médicament. Cette valeur est donc bien plus précise qu'une simple valeur de concentration résiduelle et/ou maximale puisqu'elle rend compte de l'exposition à l'AMP dans le temps et non à un instant donné. Cependant, sa détermination nécessite un trop grand nombre de prélèvements sanguins durant les 12 premières heures suivant l'administration du médicament et elle n'est donc pas réalisable en pratique clinique. Des stratégies d'estimation de cette AUC_{0-12h} ont été mises en place afin de réduire le nombre de prélèvements nécessaires en vue d'aboutir à l'estimation la plus fiable possible.

Une de ces stratégies consiste à estimer l' AUC_{0-12h} à l'aide d'un prélèvement unique mais plusieurs études ont montré que cette méthode présentait un biais trop important pour être pertinente.⁹⁶

Une deuxième stratégie consiste à estimer l' AUC_{0-12h} à partir d'un nombre limité de prélèvements (généralement entre 2 et 4). Pour cela, deux méthodes peuvent être utilisées : la méthode par régression linéaire multiple ou la méthode Bayésienne.

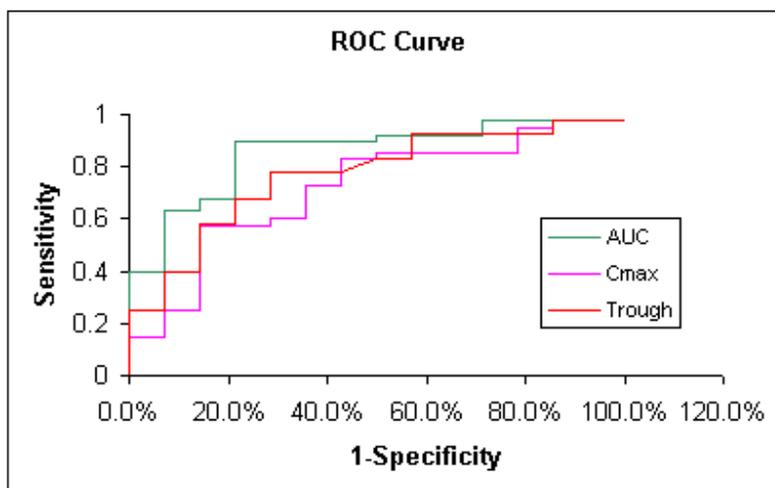


Figure 5 : Specificité et sensibilité des paramètres pharmacocinétique pour le suivi du MMF (AUC : aire sous la courbe, Cmax : concentraion maximale et trough : C_0 , la concentration résiduelle).⁹⁵

➤ **Méthode par regression linéaire multiple :**

La méthode d'estimation basée sur l'équation de régression présente de meilleurs résultats que la stratégie de prélèvement unique réduisant le biais tout en augmentant la précision. Un nombre minimum de 2 à 3 prélèvements est nécessaire, ceux-ci devant être préférablement effectués pendant les 2 premières heures après la prise du traitement.⁹⁷ Un prélèvement additionnel entre 3 h et 6 h post-dose permet d'augmenter la précision de l'estimation.^{98,99}

De nombreuses équations ont été développées dans les différents centres de transplantation, néanmoins une des limites de cette méthode est qu'une équation développée pour une population donnée présente souvent des résultats médiocres sur une population différente.¹⁰⁰ L'autre limite étant que les horaires de prélèvements doivent être scrupuleusement respectés pour avoir une estimation correcte de l' AUC_{0-12h} ce qui n'est pas toujours évident en pratique clinique. Enfin, les équations ne fournissent qu'un chiffre qui ne permet pas de juger de l'adéquation entre l'AUC estimée et les valeurs de concentrations mesurées.

➤ **Méthode par estimation bayésienne :**

La méthode d'estimation bayésienne présente l'avantage d'une plus grande souplesse dans le respect des horaires de prélèvements ce qui est plus compatible avec la pratique clinique. De plus, elle permet d'estimer les paramètres pharmacocinétiques du patient et de reconstituer la totalité de la courbe de la concentration en fonction du temps ce qui fournit un précieux indice de l'adéquation entre l'AUC estimée et les valeurs de concentrations mesurées.

Le seul estimateur bayésien rapporté à ce jour pour l'estimation de l'exposition à l'AMP a été développé au moyen d'une approche populationnelle.⁴¹

Il permet à partir de 3 prélèvements réalisés à 20 min, 1 h et 3 h après la prise du traitement, l'estimation de l'AUC d'AMP avec un biais de 7,7% (0,43%- 15,1%) et une précision de 12,4%.

3.2. Prélèvements sanguins :

Le dosage de l'AMP s'effectue dans le plasma. Les prélèvements sanguins sont réalisés dans des tubes EDTA puis le plasma est séparé par centrifugation et stocké. Les prélèvements sont stables 8 heures à température ambiante, 96h à +4°C et 11 mois à -20°C. Des études de stabilité ont montré que le stockage pendant une semaine à température ambiante d'échantillons plasmatiques surchargés en AMPG ou provenant de patients traités par MMF induisait une augmentation significative des concentrations d'AMP par déconjugaison de l'AMPG. Aucune augmentation des concentrations d'AMP n'était observée à +4°C et -20°C. Quelles que soient les conditions de stockage (température ambiante, +4°C ou - 20°C), les concentrations d'AMPaG ne sont pas stables et diminuent progressivement avec le temps. Seule une acidification des échantillons plasmatiques (pH 2,5) semble pouvoir éviter cette dégradation.

3.3. Méthodes de dosage de l'AMP :

De nombreuses techniques ont été développées pour le dosage sanguin des immunosuppresseurs. Il s'agit principalement d'immuno essais, mais également de méthodes séparatives par chromatographie liquide (HPLC).¹⁰¹

Pour le MMF, les immuno essais sont largement utilisés. Ces techniques présentent l'avantage par rapport aux méthodes séparatives conventionnelles de pouvoir effectuer des analyses avec un débit relativement élevé et une certaine facilité d'emploi. Ces méthodes ont cependant l'inconvénient de donner des réactions croisées avec certains métabolites pouvant ainsi conduire à une surestimation des taux réels du MMF.

En raison de leur spécificité pour les molécules mères, les techniques chromatographiques (LC-UV et surtout LC-MS ou LC-MS/MS) sont actuellement considérées comme des méthodes de choix pour le dosage du MMF.¹⁰²

Une étude effectuée sur 119 laboratoires européens participant au contrôle de qualité externe a déterminé la proportion d'utilisation des différentes méthodes pour le dosage de l'AMP.

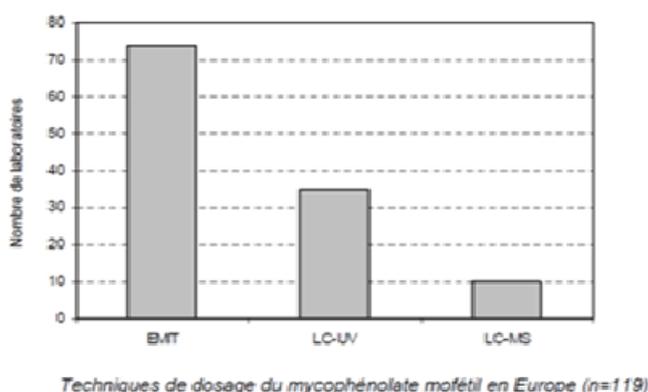


Figure 6 : Proportion d'utilisation des différentes méthodes de dosage de l'AMP.

3.3.1. Les méthodes chromatographiques :

Il existe plusieurs méthodes de dosage de l'AMP par chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à une détection UV ou à une détection par spectrométrie de masse (SM).

Une méthode HPLC couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a été développée et validée. Elle est sensible, reproductible, et facilement réalisable en clinique.¹⁰¹

La préparation de l'échantillon est une étape clé dans la plupart des processus analytiques et relève d'une importance particulière dans le cadre du dosage des immunosuppresseurs permettant d'augmenter la sélectivité (suppression des interférences avec les composés endogènes), de diminuer la contamination du système analytique (élimination des contaminants) et également de concentrer l'analyte (amélioration de la sensibilité).

Principe de la méthode HPLC :

L'étalon interne utilisé est le thiopental. L'extraction de l'AMP est réalisée en phase organique avec du dichlorométhane acidifié par une solution d'acide chlorhydrique HCl 1M. Après évaporation de la phase organique, le résidu sec est repris dans la phase mobile (acétonitrile/tampon formate d'ammonium pH = 3 ; 50/50). Cette dernière est injectée à un débit de 1 ml/min. La séparation des composés est réalisée à l'aide d'une pré-colonne C₁₈, à température ambiante. La détection de l'AMP est réalisée à 254 nm.¹⁰³

3.3.2. Les méthodes immunologiques :

Les immuno essais regroupent l'ensemble des méthodes analytiques quantitatives mettant en jeu la réaction immunologique antigène-anticorps. La majorité de ces techniques utilisent un troisième élément, le traceur, qui résulte de l'association de l'antigène ou de l'anticorps avec un marqueur (radioélément, enzyme, luminophore).

Un grand nombre de techniques immunologiques différentes sont utilisées pour le dosage sanguin du MMF, il s'agit de : EMIT, Roche enzymatic assay et CEDIA. Il a été démontré que ces méthodes donnent respectivement des valeurs de 30%, 5% et 158% supérieures à celles obtenues par HPLC.

Il semble que cette différence soit due à une réaction croisée avec le métabolite acyl-glucuronide (AcAMPG). De plus cette surestimation serait exacerbée dans l'EMIT et CEDIA en cas de dysfonctionnement rénal due à une accumulation du métabolite acyl-glucuronide.

➤ **Technique EMIT (Enzyme Multiplie Immunoassay Technique) :**

Un seul immuno essai (EMIT) est actuellement commercialisé pour le dosage du MMF.

Principe:

Cette technique est fondée sur la compétition entre le MMF à doser et du MMF marqué par une enzyme la G6PDH, pour se fixer sur les sites de liaison des anticorps anti-

MMF. Une fois le MMF marqué se lie à l'anticorps, la G6PDH perd son activité en raison de l'encombrement stérique qui en résulte.

L'activité enzymatique est en revanche conservée lorsque le MMF marquée est libre. La fixation du MMF à doser à l'Ac anti-MMF libère le MMF marqué par l'enzyme qui convertit le glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconolactone et le coenzyme NAD⁺ (cofacteur de la réaction) est réduit en NADH absorbant à une longueur d'onde de 340 nm.

L'absorbance ou la variation d'absorbance engendrée par la réaction permet la quantification du MMF par comparaison à une courbe de référence.¹⁰⁴

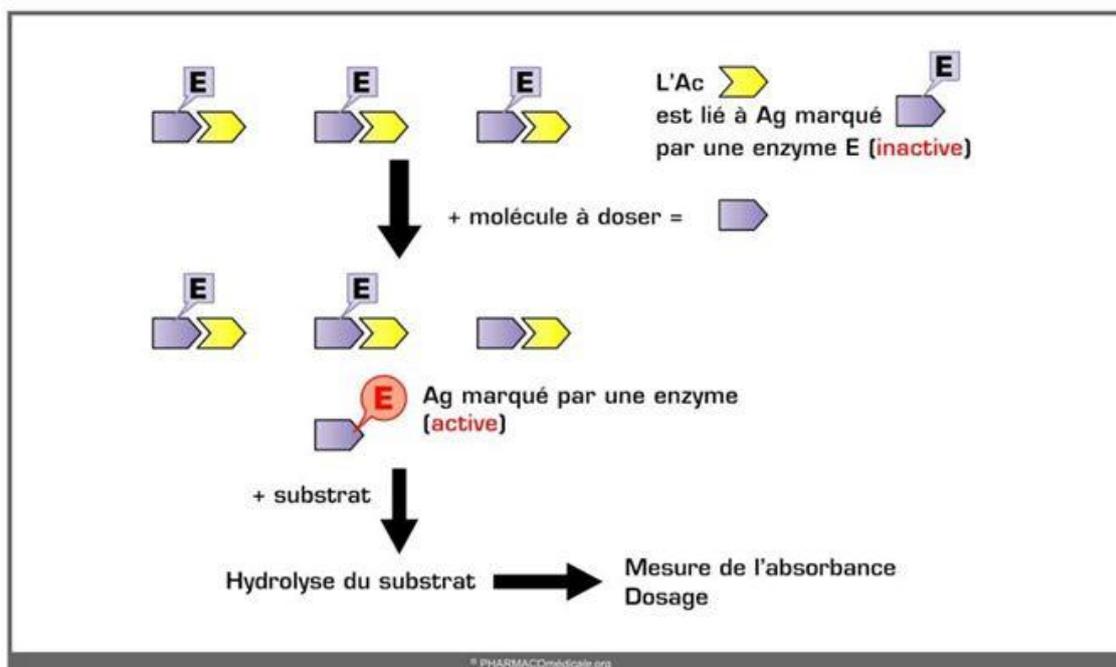


Figure 7 : Principe de la méthode de dosage EMIT.¹⁰⁴

Il a été suggéré que l'EMIT pourrait constituer une méthode de choix pour le dosage de l'AMP dans le cadre du suivi thérapeutique car elle est plus rapide, automatisée, et fournit un meilleur reflet de l'immunosuppression en dosant le métabolite actif de l'AMP avec une limite de sensibilité = 0,50 µg/ml. Dans cette perspective, il a été proposé une modification de la fenêtre thérapeutique de l'AMP (AUC₀₋₁₂ entre 35 et 70 mg.h/l et C₀ entre 1,3 et 4,5 mg/l) quand celui-ci était dosé avec la méthode EMIT.¹⁰⁵ Il semblerait que l'AMPaG ne contribue que très faiblement à l'activité immunosuppressive du MMF.

La technique HPLC a une meilleure sensibilité (limite de sensibilité = 0,18 µg/ml) que la méthode EMIT. La spécificité vis-à-vis des médicaments coadministrés en transplantation et des composés endogènes est satisfaisante pour les deux techniques.

Lors d'un dosage simultané par la méthode EMIT et HPLC, une bonne relation linéaire est observée entre les 2 méthodes signe d'une bonne corrélation : $EMIT = 1.10 \times HPLC + 0.305$; $r_2 = 0.948,55$.¹⁰⁶

➤ **Méthode CEDIA:** Cloned Enzym Immuno donor Assay

Le dosage **CEDIA[®] Acide mycophénolique** est un dispositif médical de diagnostic in vitro pour la détermination quantitative de l'acide mycophénolique dans le plasma humain à l'aide d'un analyseur de chimie clinique automatique.

Principe :

Le dosage CEDIA utilise les techniques de l'ADN recombinant (brevet américain n° 4708929) pour produire un système de dosage immuno enzymatique en phase homogène unique. Le dosage repose sur une enzyme, la β -galactosidase, qui a été scindée par génie génétique en deux fragments inactifs appelés enzyme donneur (ED) et enzyme accepteur (EA). Ces fragments se réunissent spontanément pour former un enzyme totalement actif, qui dans le cadre du dosage, clive un substrat, ce qui entraîne un changement de couleur que l'on peut mesurer par spectrophotométrie.¹⁰⁷

➤ **Roche enzymatic assay :**

Le kit TMPA (Roche Diagnostics[®]) utilise le dosage d'un des produits de réaction de l'enzyme cible de l'AMP, le NADH. La diminution de la concentration de NADH formée étant le reflet d'une inhibition de l'enzyme par l'AMP, celle-ci permet donc d'estimer la concentration d'AMP présente dans l'échantillon en référence à une courbe de calibration.¹⁰⁸

3.3.3. Les autres méthodes :

➤ **Dosage de l'activité IMPDH :**

L'IMPDH étant la cible du mycophénolate, l'activité de celle-ci est un bon indice de l'efficacité du traitement.

La première étude à ce sujet était publiée en 1992.¹⁰⁹ La méthode est basée sur une réaction d'oxydation catalysée par l'enzyme équimolaire correspondant à l'équation :



L'évaluation de l'activité enzymatique de l'IMPDH est basée sur la quantification de la vitesse de disparition d'un des substrats ou celle de la formation d'un des produits¹¹⁰ comme la détermination de la formation du XMP à l'aide de la méthode HPLC couplée à une détection UV.¹¹¹

Il existe également une méthode validée permettant de déterminer le taux d'expression des gènes de l'IMPDH I et II. Elle est basée sur une technique de quantification relative par PCR en temps réel. Elle est sensible et reproductible cependant, une augmentation ou une diminution de la transcription d'un gène n'est pas forcément reflétée par une augmentation ou une diminution de la protéine codée par celui-ci. Elle ne peut donc pas être utilisée pour quantifier l'activité IMPDH car, comme un certain nombre de gènes, il est probable que l'ARNm soit soumis à des modifications post-transcriptionnelles ayant une influence sur la traduction de celui-ci.¹¹²

3.4. Index thérapeutiques de l'AMP :

Une liste de recommandations et de directives médicales définissant les bases fondamentales nécessaires à la pratique du suivi thérapeutique du MMF a été formulée pour la première fois en 1998 lors d'une conférence de consensus. Il avait alors été conseillé de maintenir des valeurs d'AUC d'AMP supérieures à 20 mg.h/l chez des adultes, en période précoce suivant la transplantation. Par la suite, des nouvelles valeurs cibles ont été proposées sur la base d'études cliniques supplémentaires. Les zones thérapeutiques de 30 à 60 mg.h/l pour les valeurs d'AUC d'AMP total et de 1 à 3,5 mg/l pour les concentrations résiduelles d'AMP, l'HPLC-UV étant la méthode d'analyse de référence.¹¹³ Cependant, en utilisant méthode de dosage EMIT, les valeurs cibles sont de 35 à 70 mg.h/l pour l'AUC d'AMP et de 1,3 à 4,5 mg/l pour les concentrations résiduelles d'AMP.¹⁰⁵

Les études qui ont montré qu'une valeur d'AUC de l'AMP inférieure à 30 mg.h/l était associée à une augmentation de l'incidence de rejet aigu justifient cette valeur seuil. En revanche, la limite supérieure semble difficile à définir précisément car la relation entre les valeurs d'AUC d'AMP et le risque de toxicité n'est pas clairement établie.⁹⁴

PATIENS ET METHODES

1. Introduction :

L'introduction du mycophenolate mofetil dans le domaine de la transplantation a constitué une avancée supplémentaire. Des études ont montré que le MMF permettait une amélioration de la survie du greffon rénal.

Actuellement, le MMF est administré à doses quotidiennes mais les cliniciens sont parfois confrontés à des problèmes de tolérance du médicament conduisant à la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, pouvant compromettre la survie du greffon.

Un intérêt particulier est porté sur la pharmacocinétique (PK) de l'acide mycophenolique (AMP ; métabolite actif du MMF), qui constitue un facteur déterminant des effets du médicament.

Objectif principal :

Dosage de l'AMP dans le sang à l'aide d'une méthode analytique validée chez des greffés rénaux.

Objectifs secondaires :

- Détermination des facteurs de variabilité de la pharmacocinétique du MMF
- Adaptation des posologies en fonction de la variation des résultats de l'AUC du MMF.

II. Matériels :

1. Patients :

Il s'agit d'une étude prospective descriptive qui porte sur le dosage de l'AMP chez 61 greffés rénaux suivis au niveau du service de néphrologie du CHU de Tlemcen sur une période de 6 mois (allant de Novembre 2015 à Avril 2016).

2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

2.1. Critère d'inclusion :

Tout greffé rénal ; hommes /femmes, adulte et enfants âgés d'au moins 9ans ; recevant le MMF seul ou en association avec autres immunosuppresseurs.

2.2. Critères d'exclusion :

On n'a pas inclus dans l'étude :

- Patient ne pouvant se prêter à de multiples prélèvements.
- Patient prenant une dose unique quotidienne.
- Patient ayant été perdus de vue.

3. Les variables de l'étude : détaillées

3.1. Quantitatives : il s'agit de

-Age.

-dose journalière du MMF.

3.2. Qualitative : on a

-Sexe.

-Néphropathie causale.

-maladie concomitante..

-traitement associé

4. Modalités d'administration du traitement :

Le MMF était pris à jeun à 9h du matin sauf exception (prise à 07h00 ou 08h00 pour certains) et le prélèvement s'étendaient à T=20mn, T=1h et T=3h après la prise.

Les patients pouvaient prendre leur petit déjeuner après le 1^{er} prélèvement.

5. Modalités de prélèvement :

Le sang est recueilli dans des tubes EDTA sur lesquels sont mentionnés nom du patient et moment du prélèvement.

III. Méthodes :

1. Modalités et réalisation du dosage :

Les tubes sont acheminés au service de médecine nucléaire où le plasma est séparé par centrifugation et conservé à -20°C dans un congélateur pour être dosés durant la semaine qui suit par la méthode EMIT[®] 2000 mycophenolic Acid Assay.

1.1. Principe de la méthode Emit[®] 2000 mycophenolic Acid Assay :

Il s'agit d'une méthode immunoenzymatique homogène pour l'analyse de l'AMP dans le plasma. Elle repose sur la concurrence relative pour les sites de fixation de l'anticorps de l'AMP. L'AMP de l'échantillon est en concurrence avec L'AMP marquée par du glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) dans le réactif 2 enzymatique. L'enzyme actif (non lié) convertit le nicotinamide adénine di nucléotide (NAD) oxydé du réactif 1 **anticorps/substrat** en NADH entraînant un changement d'absorption cinétique qui peut être mesuré en termes spectrophotométriques. L'activité enzymatique décroît après la fixation à l'anticorps de sorte que la concentration d'AMP dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique.

Le sérum endogène G6P-DH n'interfère pas avec l'analyse puisque le coenzyme NAD fonctionne seulement avec l'enzyme bactérien (*Leuconostoc mesenteroides*) employé dans le dosage.

Au cours du dosage on a rencontré quelques problèmes (échantillon analysé au-dessus de la plage d'étalonnage) ce qui nous a conduit à faire une dilution manuelle d'une aliquote d'échantillon du patient avec le calibrateur 0µg/ml d'acide mycophenolique EMIT[®] 2000 selon les directives suivantes:

- Dans un godet pour échantillon propre COBAS MIRA, combiner 1 volume d'échantillon du patient avec 1 volume du calibrateur 0µg/ml d'acide mycophenolique EMIT[®] 2000 et bien mélanger
- Analyser l'échantillon dilué conformément à la méthode d'analyse
- Multiplier le résultat d'analyse par 2 pour obtenir l'estimation de la concentration d'acide mycophenolique

1.2. Caractéristiques spécifiques :

Les caractéristiques de performance du dosage d'acide mycophenolique EMIT[®] 2000 sont affectées par tous les paramètres de mesure.

Les informations suivantes représentent les performances totales du système

- **Plage d'analyse :**

La plage dynamique du dosage est de 0.1 µg/ml à 15 µg/ml en considérant la sensibilité analytique du dosage et le calibrateur le plus élevé.

- **Sensibilité :**

La sensibilité du dosage d'acide mycophenolique EMIT[®] 2000 est de 0.1µg/ml .ce niveau correspond à la plus faible concentration d'AMP qui peut être distinguée de 0µg/ml avec une confiance de 95 % dans le plasma humain normal.

- **Spécificité :**

Les molécules dont la structure chimique ou une utilisation thérapeutique concomitante indiquerait une interférence possible ont été testées. Aucune interférence n'a été constatée avec le dosage pondéral de 1µg/ml d'AMP quand celui-ci est testé en présence de ces molécules .Les niveaux analysés étaient sensiblement plus élevés que ceux normalement relevés chez les patients sous traitement

- **Substances endogènes :**

Aucune interférence n'a été détectée dans les échantillons auxquels étaient ajoutés 1250mg/dl de triglycérides, 20mg/dl de bilirubine, 20mg/dl d'acide urique, 500mg/dl de cholestérol ou 500 mg/dl d'hémoglobine.

- **Précision :**

La précision totale et son composant de précision dans la série ont été déterminés conformément à la directive EP5-T2 du comité national américain des normes de laboratoires cliniques (NCCLS) sur l'évaluation de la précision. Les contrôles d'acide mycophenolique EMIT[®] 2000 ont été (n=6) en analysant 2 séries par jour pendant 20 jours (n=240) à raison de 2 lots de réactifs, de calibrateurs et de contrôles.

Niveau de contrôle (µg/ml)	Précision dans la série plage CV (%)	Précision totale plage CV (%)
1 (bas)	3.4-4	5-6
7.5 (moyen)	2.4-3.6	3.1-4.5
12 (haut)	3.8-4.9	4.3-6.5

Des études internes ont démontré que les précisions obtenues avec les systèmes chimiques COBAS MIRA, COBAS MIRA S, COBAS MIRA plus sont comparables

- **Exactitude :**

Une étude a évalué l'exactitude du dosage pondéral de l'échantillon d'AMP et a comparé les résultats EMIT[®] 2000 à une méthode de référence HPLC. Ces deux méthodes ont été exécutées le même jour, en comparant avec la méthode HPLC par analyse de régression linéaire, les résultats obtenus étaient comme suit :

$$EMIT^{\text{®}} 2000 = 1.04 \text{ HPLC} + 0.377 \quad r=0.987, n=155$$

Les résultats EMIT[®] 2000 et HPLC ont été également comparés par paire pour déterminer les différences relatives. La différence relative est définie sous la forme :

$$x = \frac{\text{valeur EMIT 2000} - \text{VALEUR HPLC}}{\text{LA moyenne des 2 valeurs}}$$

- **Linéarité :**

La linéarité du dosage d'acide mycophénolique EMIT[®] 2000 a été déterminée conformément à la directive EP6-P du Comité national américain des normes de laboratoires cliniques (NCCLS) sur l'évaluation de la linéarité.

Le dosage a montré sa linéarité sur l'ensemble de la plage d'analyse.

1.3. Verreries et appareillage:

Tube EDTA :



Micropipettes :



Cupules :



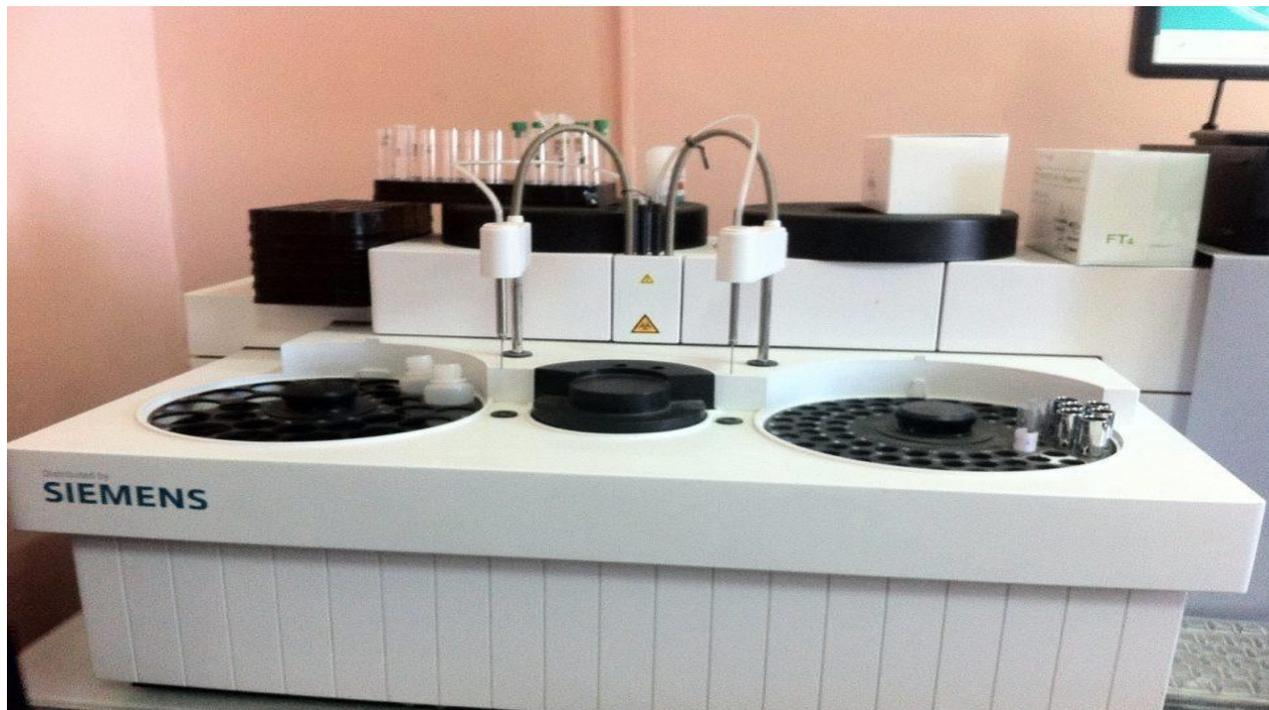
Centrifugeuse :



Réfrigérateur pour la conservation des prélèvements :



Appareille de dosage : SIEMENS Syva®

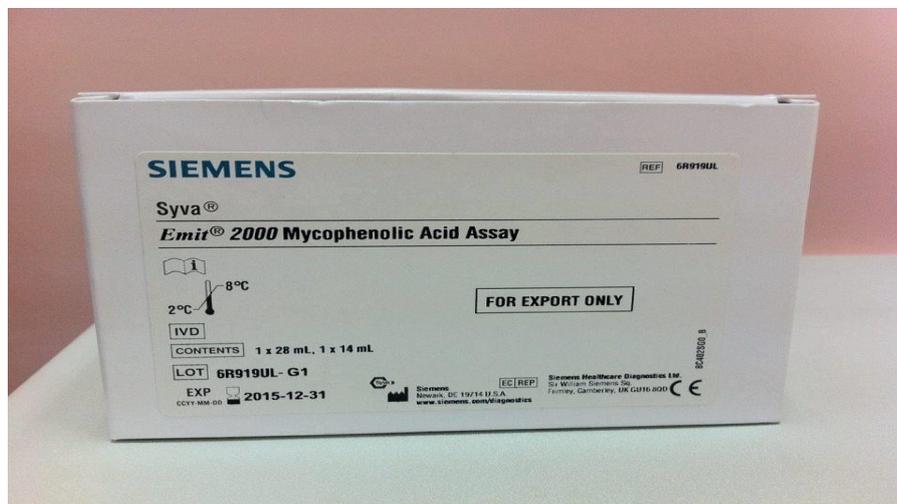


Portoir des échantillons :



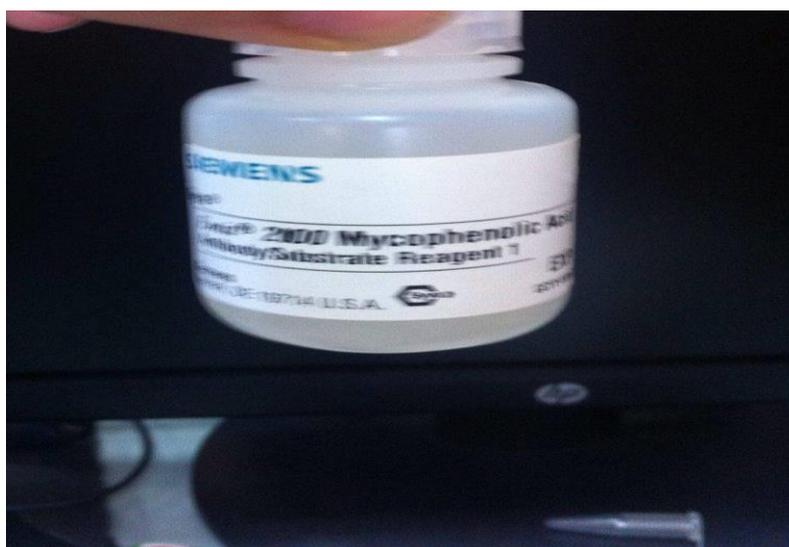
Les réactifs de dosage :

*Coffret-réactifs:



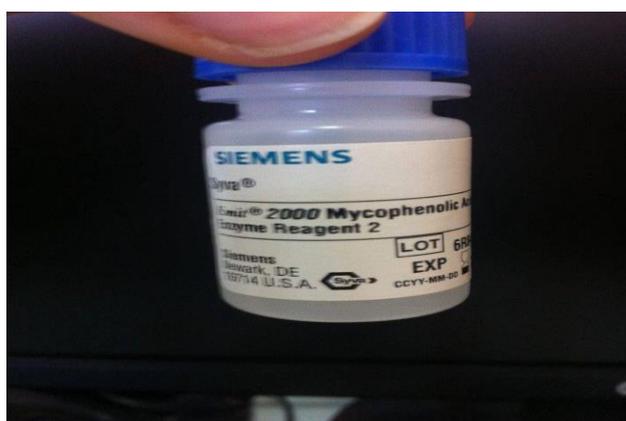
Réactif 1 anticorps/substrat :

Anticorps monoclonal murin anti acide mycophénolique (AMP) (4.1µg/ml) dans une matrice aqueuse de sérum albumine bovine (SAB) ; glucose-6-phosphate (22mM) ; nicotinamide adénine di nucléotide (36mM) ; agents de conservation ; volume=28 ml

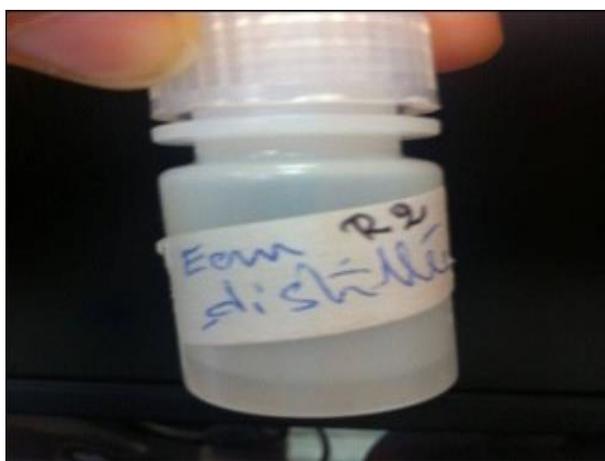


Réactif 2 enzymatique :

Acide mycophénolique conjugué au glucose-6-phosphate déshydrogénase bactérien (0.34U/ml) dans une matrice aqueuse de lactoglobuline bovine, agent de conservation

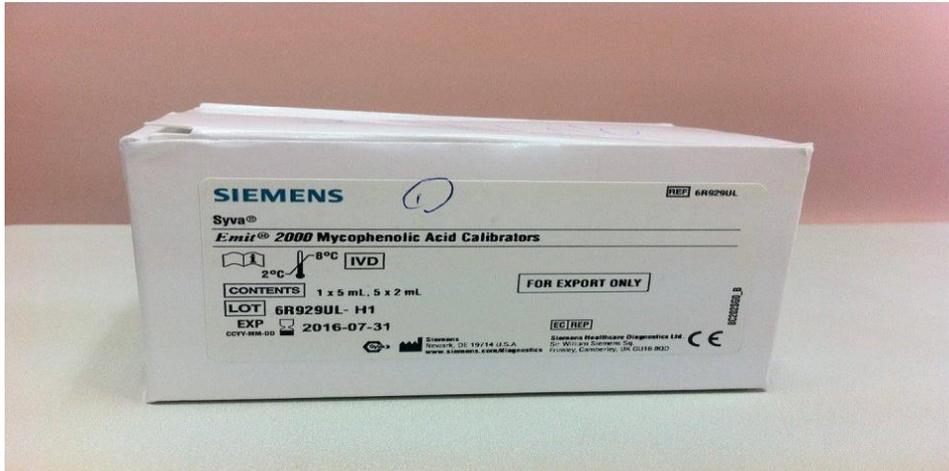


Eau distillée :



N.B : Les réactifs doivent être conservés entre 2 et 8 °C, positionnés à la verticale et soigneusement fermés. Il ne faut ni les congeler ni les exposer à des températures supérieures à 32°C.

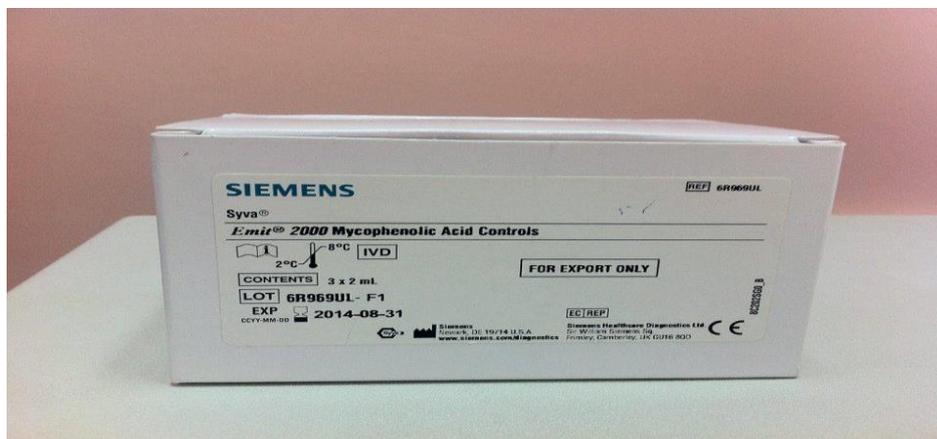
Les calibrateurs standards:



Les Calibrateurs d'acide mycophénolique EMIT[®]2000 servent de référence, lors du diagnostic in vitro pour la mesure de l'acide mycophénolique dans le plasma.



Les contrôles:



Les contrôles d'acide mycophénolique EMIT[®]2000 sont conçus pour être utilisés avec le dosage de l'acide mycophénolique comme suite :

Contrôle	Faible	Moyen	Elevé
Concentration µg/ml	1	7.5	12
Concentration µmol/ml	3	23	37



2. Analyse des données :

Les résultats du dosage du MMF sont envoyés au CHU de Limoges pour le calcul de l'AUC_{0-12h} et C₀ ainsi que pour l'adaptation de posologie si nécessaire. (Annexe VI)

Nous avons utilisé le logiciel d'analyse statistique SPSS version 20 (*Statistical Package for the Social Sciences*) pour calculer la probabilité « p » et la corrélation « r » en fonction des variables à comparer.

Une valeur p<0,05 est considérée statistiquement significative.

3. Adaptation de la posologie du MMF :

La dose nécessaire de MMF est calculée et arrondie au multiple de 250 mg le plus proche (correspondant au plus petit dosage de MMF disponible sur le marché). La modification maximale correspondant à 3 fois la dose initiale et une dose maximale de 4 g/jour.

La formule utilisée pour le calcul est la suivante :

$$\text{AUC based : New dose} = \frac{\text{old dose} \times \text{target MPA AUC}}{\text{measured MPA AUC}}$$

$$\text{C}_0 \text{ based : New dose} = \frac{\text{old dose} \times \text{target C}_0}{\text{measured C}_0}$$

RESULTATS

IV. Résultats :

1. Caractéristiques générales de la population :

1.1. Lieu de résidence :

Tableau 1 : Répartition de la population étudiée selon le lieu de résidence.

Wilaya	Effectif	Pourcentage (%)
Tlemcen	45	73,8
Naâma	7	11,5
Bechar	3	4,9
Aïn Témouchent	2	3,3
El beyadh	2	3,3
Bel abbes	1	1,6
Chlef	1	1,6

1.2. Age:

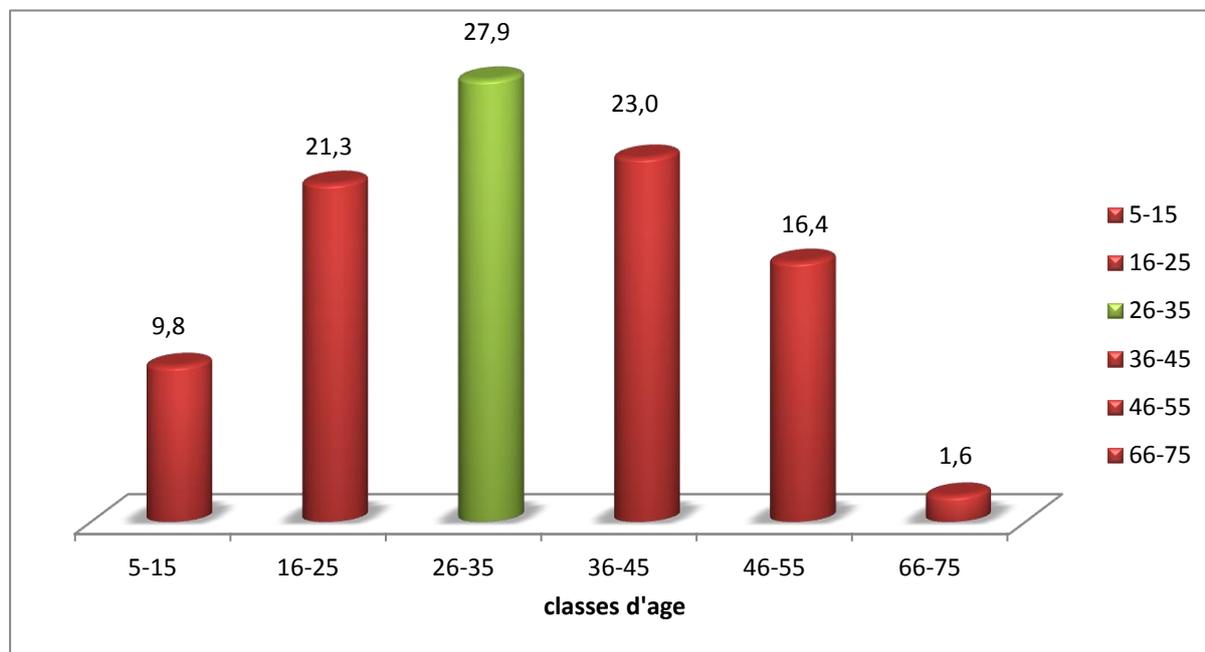


Figure 8 : Répartition de la population étudiée selon les classes d'âge.

La population de l'étude a une moyenne d'âge de $32,64 \pm 12,36$ ans allant de 9ans jusqu'à 68 ans. La plus grande proportion de l'effectif se situe dans la tranche d'âge 26-35 ans.

4.1.3. Sexe :

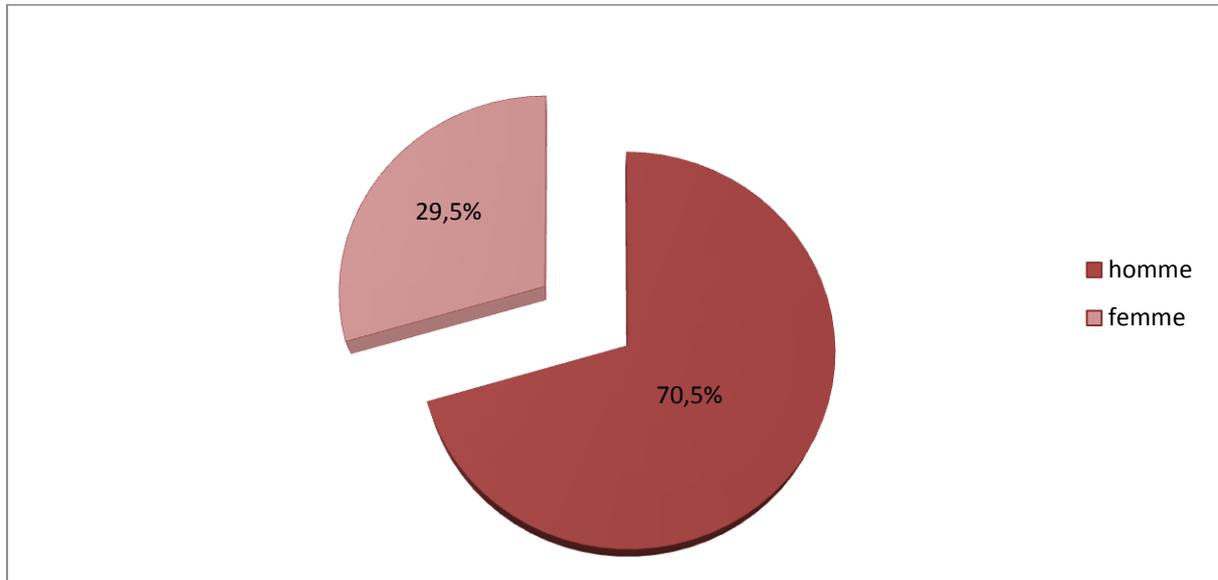


Figure 9 : Répartition de la population étudiée selon le sexe

La répartition selon le sexe rapporte 44 hommes contre 17 femmes. Le sex ratio est de 2,58.

1.4. Age et sexe :

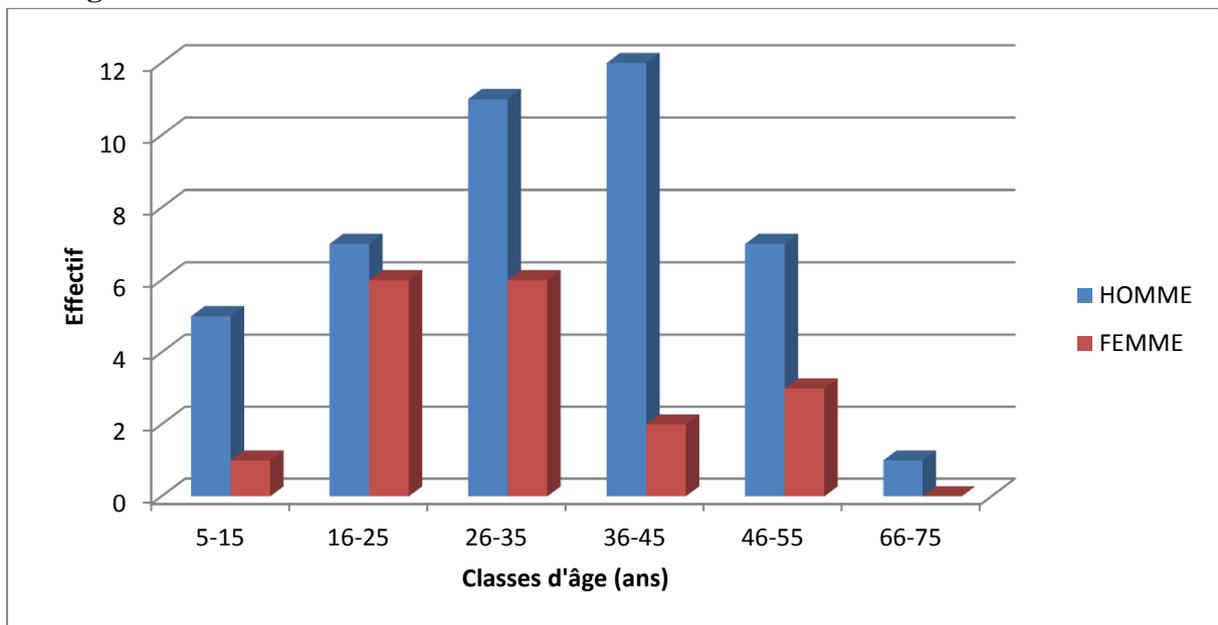


Figure 10 : Répartition de la population étudiée selon le sexe et l'âge.

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population étudiée

Effectif	n= 61	
Age (ans)	32 ± 12,36	9- 68
Enfants /Adultes	6 / 55	
Sexe		
Hommes / femmes	44 / 17	
Bilan biochimique		min-max
Créatinine (µmol/l)	111,98 ± 76,15	
Clairance de la créatinine (ml/mn)	98.81 ± 48.63	13-254
Albumine (g/l)	45,16 ± 5,12	
Urée (mmol/l)	7,21 ± 6,88	1.6-49
Glycémie (mmol/l)	5,85 ± 5,31	
Globules blancs (× 1000/mm ³)	7,73±1,93	3.6-13.5

1.5. Stabilité du greffon:

Le greffon est considéré comme stable s'il n'a pas été rejeté au bout de 3 mois post transplantation.

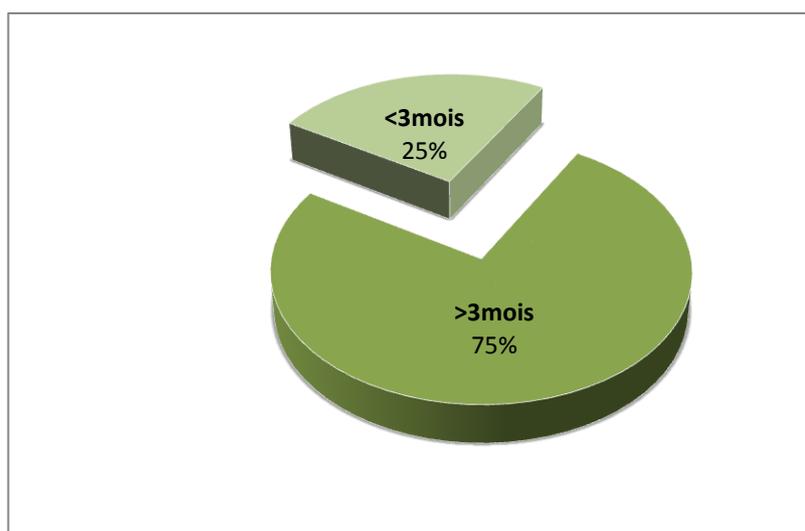


Figure 11: Répartition de la population étudiée selon la stabilité du greffon.

1.6. La néphropathie causale :

Tableau 3 : Répartition de de la population étudiée selon la néphropathie causale

Néphropathie causale	Effectif	
Indéterminée	50	82%
Néphropathie glomérulaire		
Amylose	1	
Néphropathie diabétique	1	
Néphropathie Ig A	2	
Néphropathie tubulo interstitielle		
Néphronoptise	1	
Reflux vesico-urétéral	6	

1.7. Le traitement précédent de la transplantation :

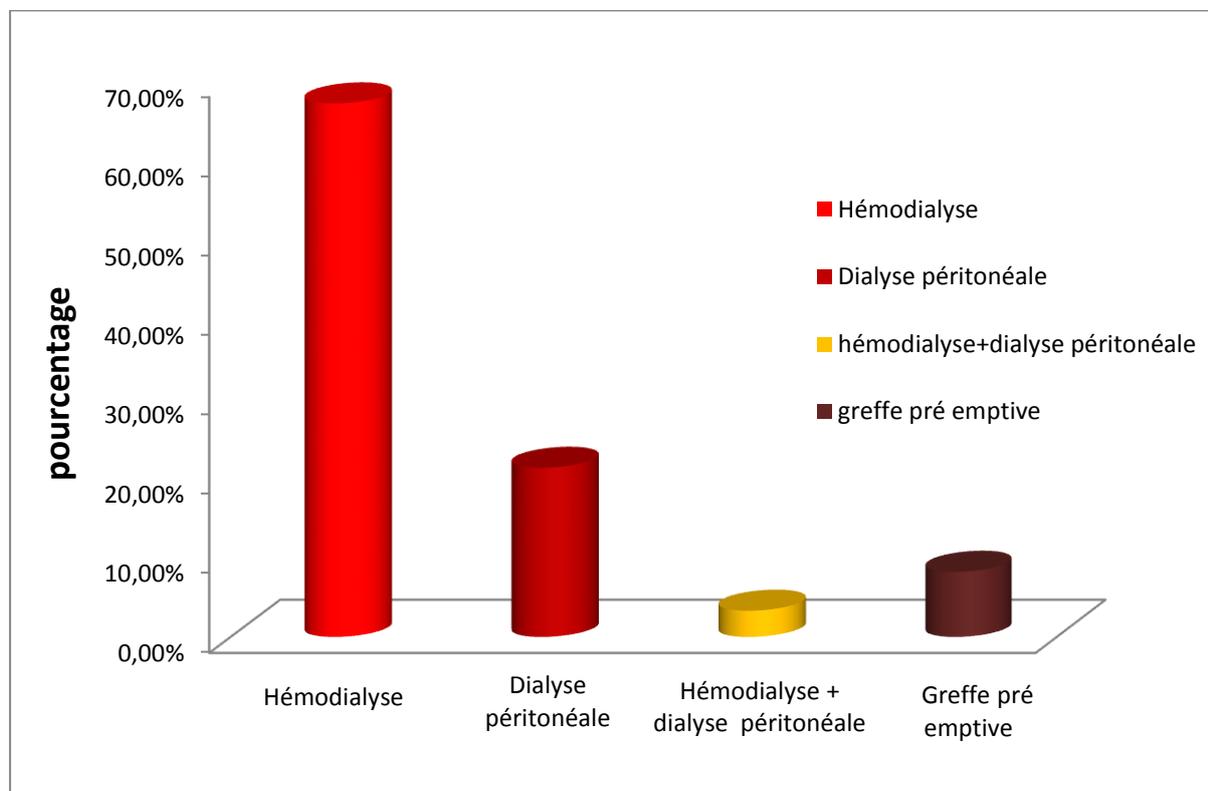


Figure 12 : Répartition de la population étudiée selon le traitement précédant la transplantation.

La majorité des greffés rénaux ont subi une hémodialyse avant la transplantation rénale.

1.8. La comorbidité :

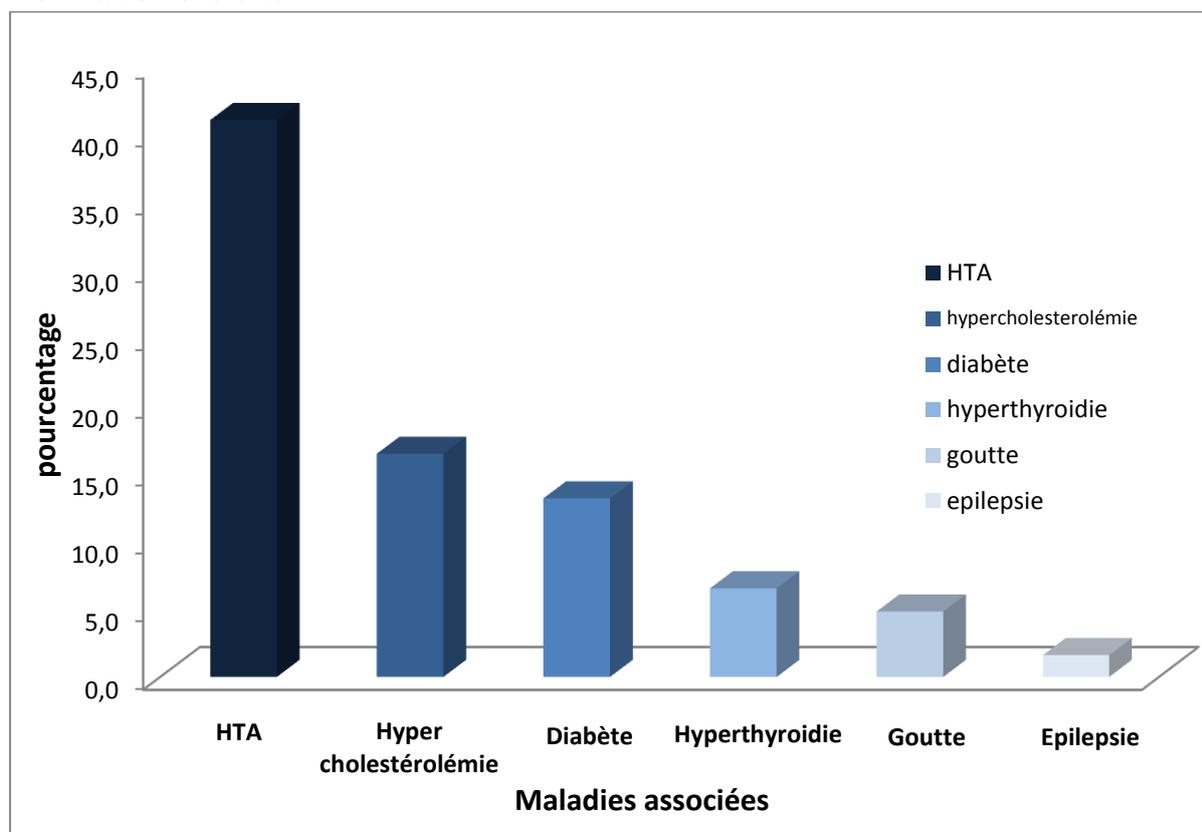


Figure 13 : Répartition de la population étudiée selon la comorbidité.

On note que 41 % des patients greffés rénaux souffrent d’hypertension artérielle (HTA), 16.4% d’hypercholestérolémie, 13.1% de diabète, 6.5% d’hyperthyroïdie, 4.8% de goutte et 1.6% d’épilepsie.

1.9. Le traitement d’entretien :

Tableau 4 : Répartition de la population étudiée en fonction du traitement d’entretien du greffon.

Traitement d’entretien	Effectif
MMF + anti-calcineurine + corticoïdes	58
MMF + corticoïdes	2
MMF seul	1

1.10. Le traitement immunosuppresseur associée :

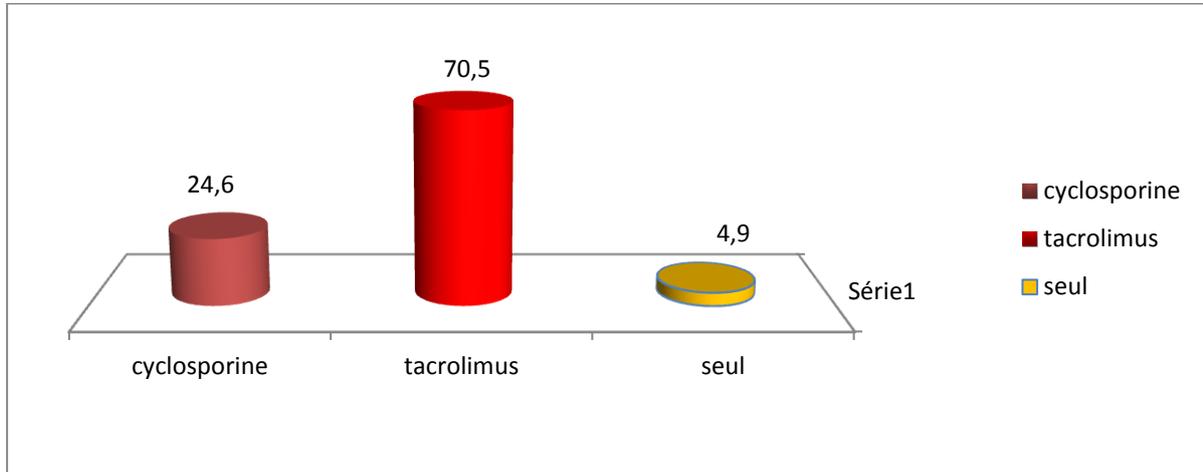


Figure 14 : Répartition de la population étudiée selon l’immunosuppresseur associé au MMF.

2. Résultats de l’AUC :

2.1. AUC :

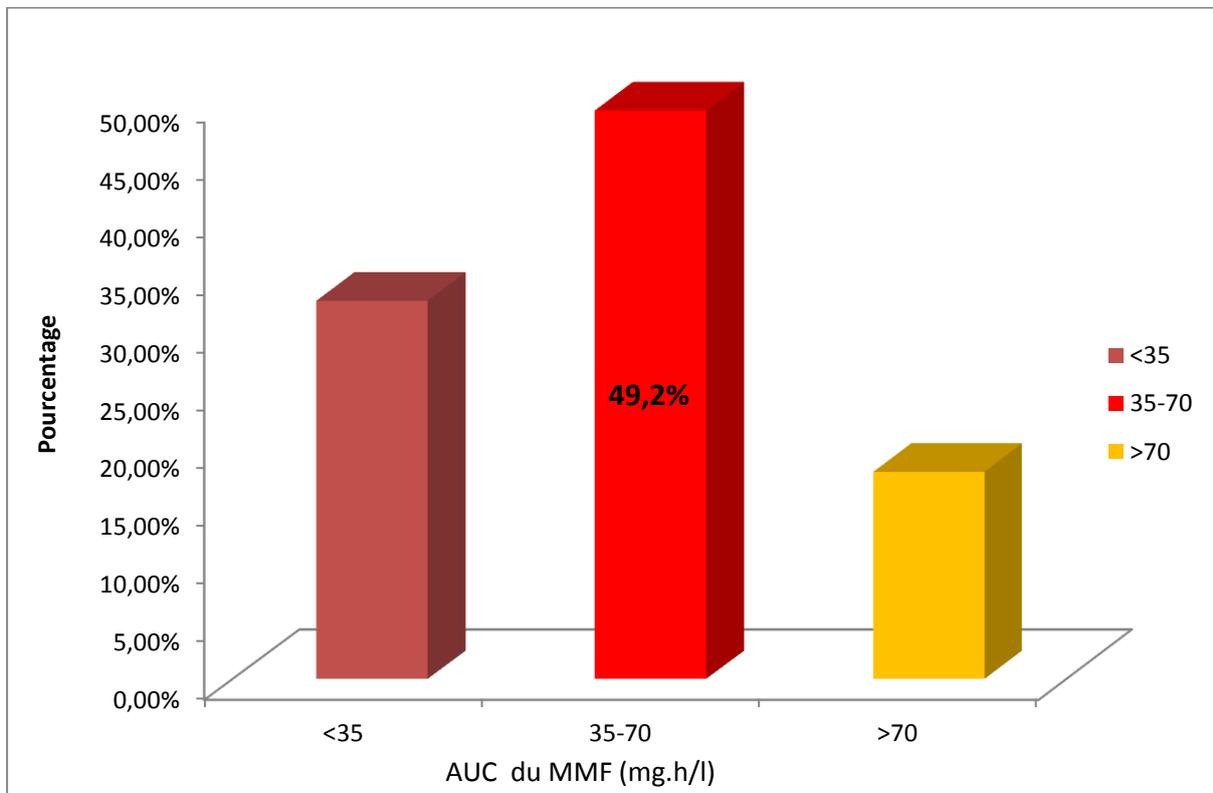


Figure 15 : Répartition de la population étudiée selon l’AUC.

Nous avons observé que 49.2% de la population étudiée de greffés rénaux sont normodosés, alors que 32.8% ont été retrouvé sous dosés et seulement 18% sont surdosés.

2.2. Dose du MMF et AUC :

Nous avons réparti les AUC de la population selon la dose quotidienne de MMF consommée.

Tableau 5 : Répartition des AUC selon la dose journalière du MMF

AUC _{0-12h} (mg.h/l)	<35	35-70	>70
Enfants n=6			
350-500mg/j n=2	100%	0%	0%
500-1000mg/j n=4	0%	100%	0%
Adultes n=55			
1000mg/j n=34	47%	47%	6%
1500mg/j n=4	0%	50%	41.9%
2000mg/j n=17	11.76%	47.05%	41.19%

La figure 16 met en évidence une corrélation significative entre la dose journalière du MMF et son AUC : r=0.38 et P=0.003

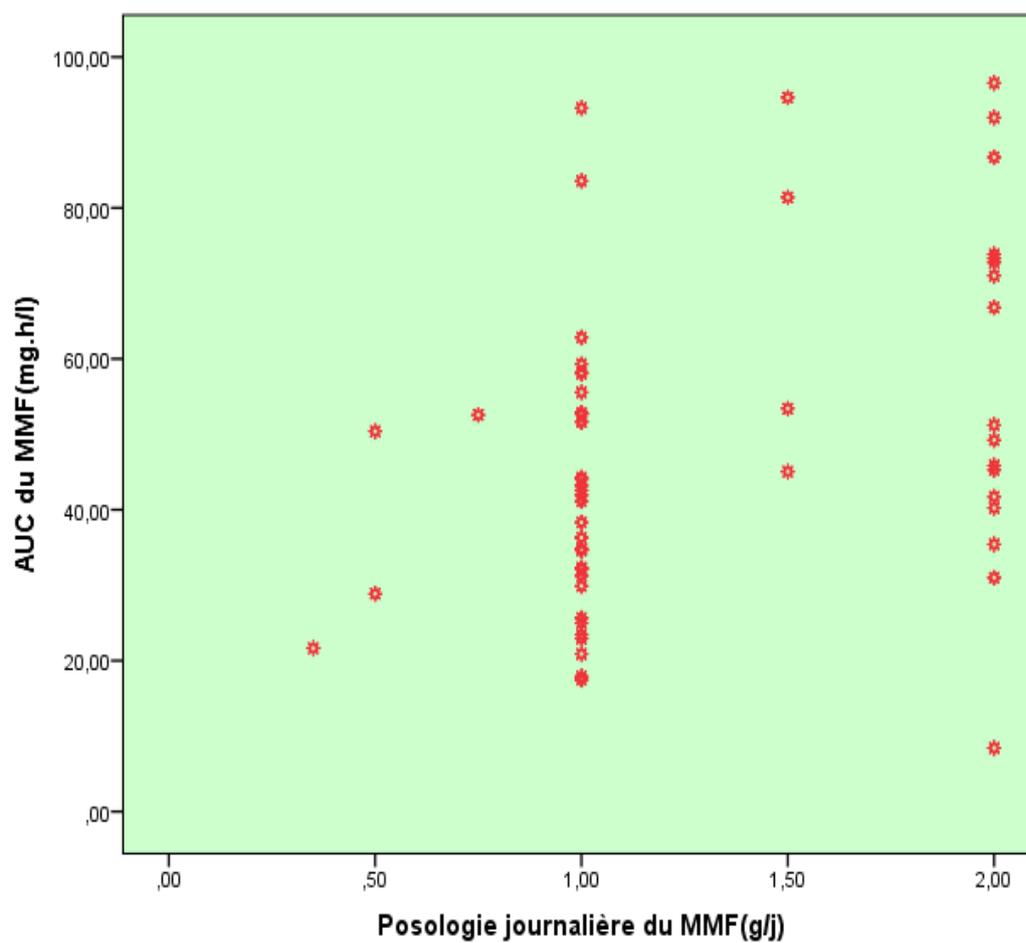


Figure 16 : Corrélation entre la dose journalière du MMF et son AUC

3. Facteurs de variabilité :

3.1. Age :

Aucune relation significative entre l'AUC et l'âge n'a été rapportée (p=0.44). L'intervalle de confiance est de 95%. La relation est significative lorsque p<0.05.

3.2. Sexe :

Tableau 6 : Comparaison de l'AUC moyenne chez les 2 sexes.

	Femmes	Hommes
AUC moyenne (mg.h/l)	54.58±23.47	45.35±19.64

On note que l'AUC moyenne chez les femmes est plus élevée que chez les hommes.

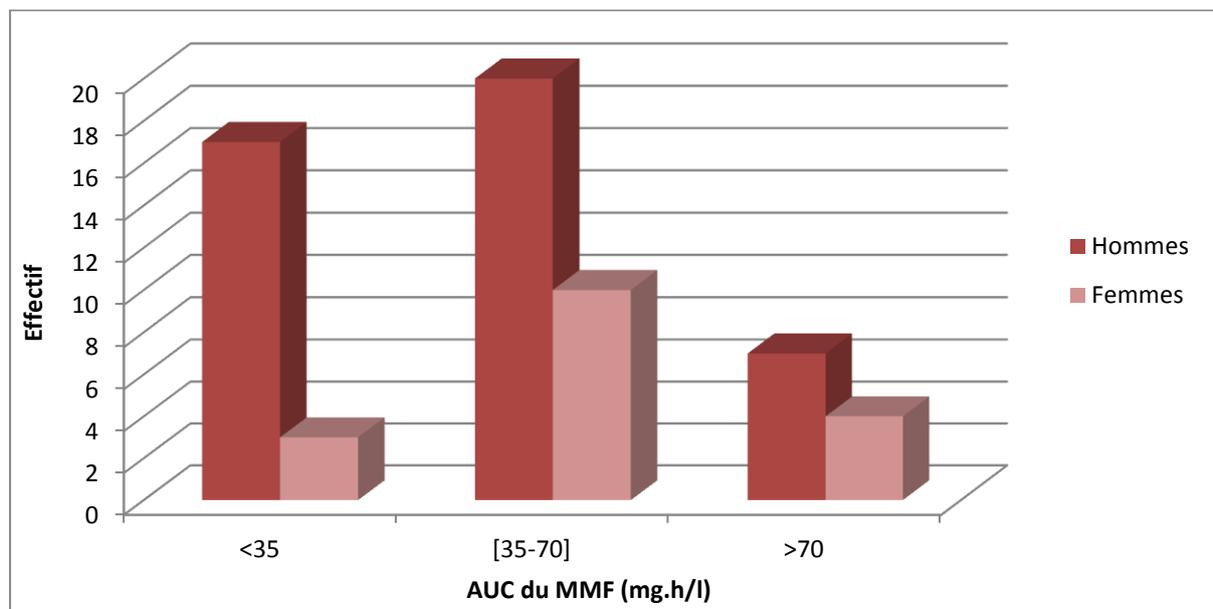


Figure 17 : Répartition de la population étudiée selon l'AUC et le sexe.

3.3. Stabilité du greffon :

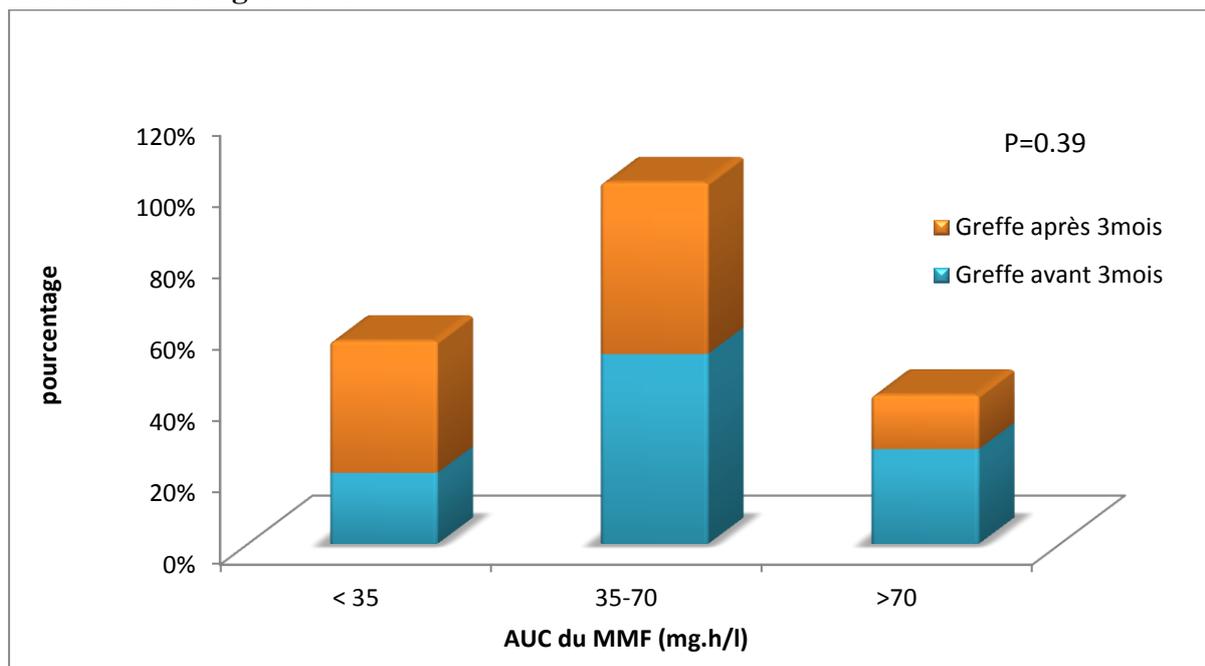


Figure 18 : Répartition de la population étudiée en fonction de l'AUC et la stabilité du greffon.

Nous avons constaté que :

47.8% des patients dosés **après** 3mois de greffe sont normodosés.

53.33% des patients dosés **avant** 3mois de greffe sont normodosés.

3.4. La clairance de la créatinine :

Le test de Khi-carré de PEARSON utilisé pour la détermination de la corrélation de la clairance de la créatinine avec l'AUC n'a pas révélé de relation significative entre AUC et clairance : $P=0.225$ ($P>0.05$)

3.5. L'albuminémie :

On observe qu'il n'y a pas de corrélation entre AUC et albuminémie : $r=0.13$ et $P=0.3$ ($P>0.05$) avec un taux d'albumine $>31g/l$ dans toute la population étudiée.

4. Interactions médicamenteuse du MMF :

4.1. Anti-calcineurines :

Nous avons réparti les AUC de la population en fonction de l'anti-calcineurine associé au traitement dans le but de mettre en évidence les interactions médicamenteuses.

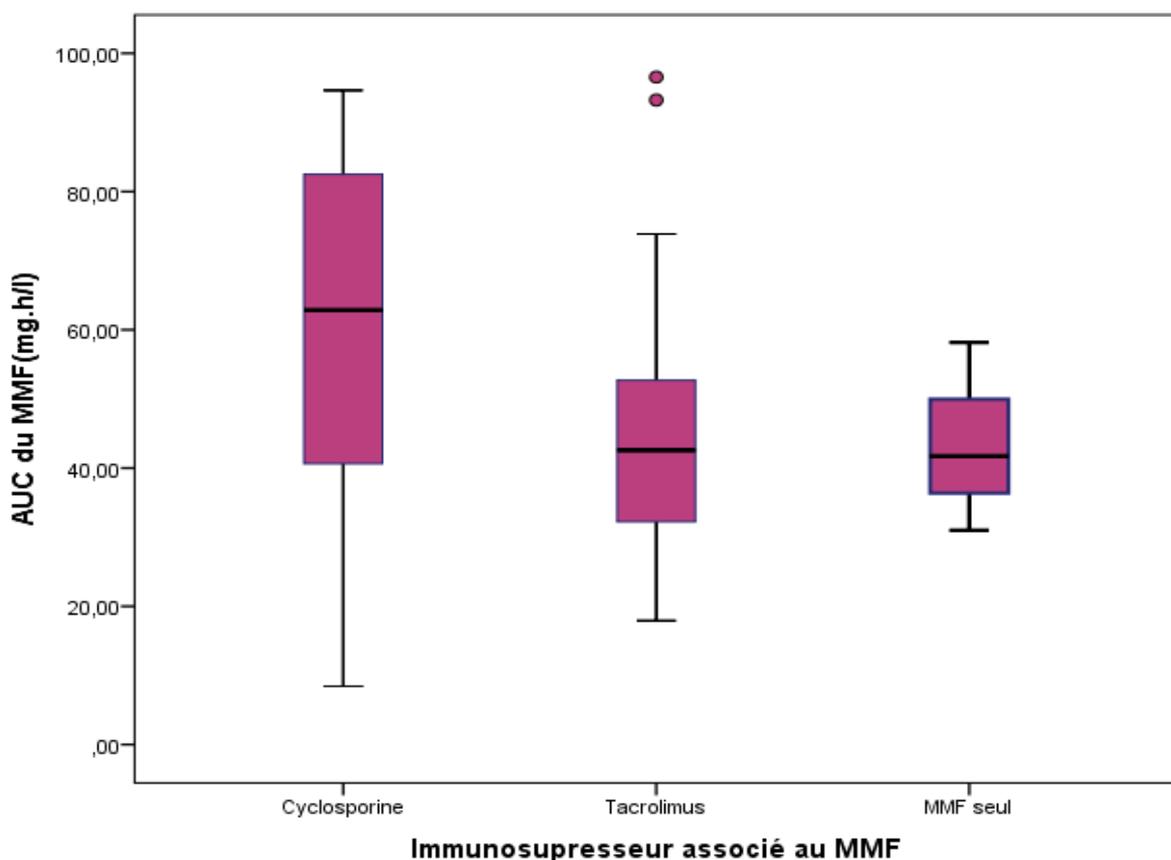


Figure 19: Répartition des AUC du MMF en fonction de l'immunosuppresseur associé.

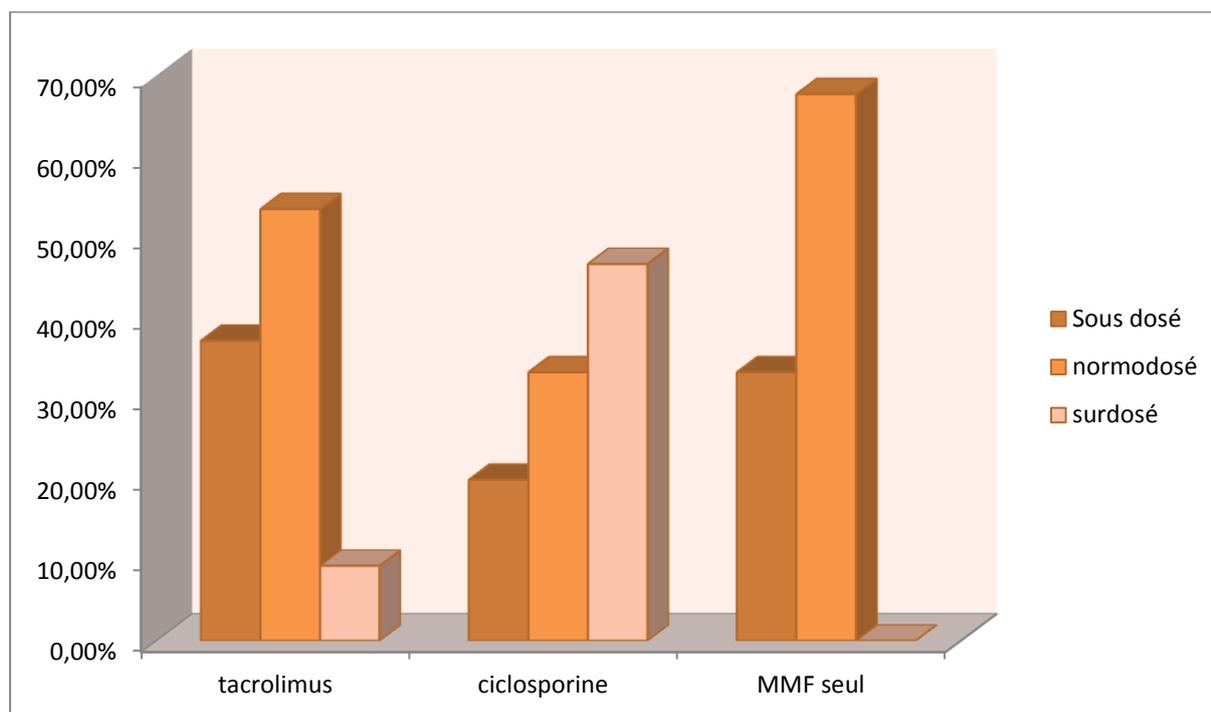


Figure 20 : Répartition des AUC du MMF en fonction de la fenêtre thérapeutique et de l'immunosuppresseur associé.

On constate que 53.5% des patients recevant le tacrolimus comme immunosuppresseur associé au MMF sont normodosés contrairement à 33.3% dans le groupe ciclosporine.

Tableau 7 : Comparaison des AUC du MMF en fonction de la dose journalière et de l'anti-calcineurine associé

Dose journalière du MMF	Ciclosporine	Tacrolimus
1g/j	n=4 AUC=47.38±31.18	n=31 AUC=40.84±14.94
2g/j	n=9 AUC=57.22±26.6	n=6 AUC=65.62±20.56

4.2. Autres classes de médicaments :

On a déterminé les AUC_{0-12h} chez 17 patients recevant une même dose journalière de 2g de MMF afin de déterminer les interactions médicamenteuses.

Tableau 8 : Impact de l'interaction médicamenteuse sur l'AUC.

	Recevant	Non recevant
IPP (Omeprazole)	n=7 61.96±21.06	n=10 54.77±26.35
Antiviral (Aciclovir/ganciclovir)	n=8 59.95±20.94	n=9 55.69±27.25
Antibiotique (Bactrim faible)	n=8 57.53±15.16	n=9 57.79±30.64

5. Concentration résiduelle C₀ :

5.1. C₀ et AUC :

Nous avons réparti les valeurs d'AUC de la population en fonction de valeurs cibles de la concentration résiduelle C₀.

Tableau 9 : Corrélation AUC et concentration résiduelle Concentration résiduelle C₀

Concentration résiduelle(C₀) (mg/l)	<1.3	1.3-4.5	>4.5
Effectif	18	41	2
Pourcentage	29.5%	67.2%	3.3%

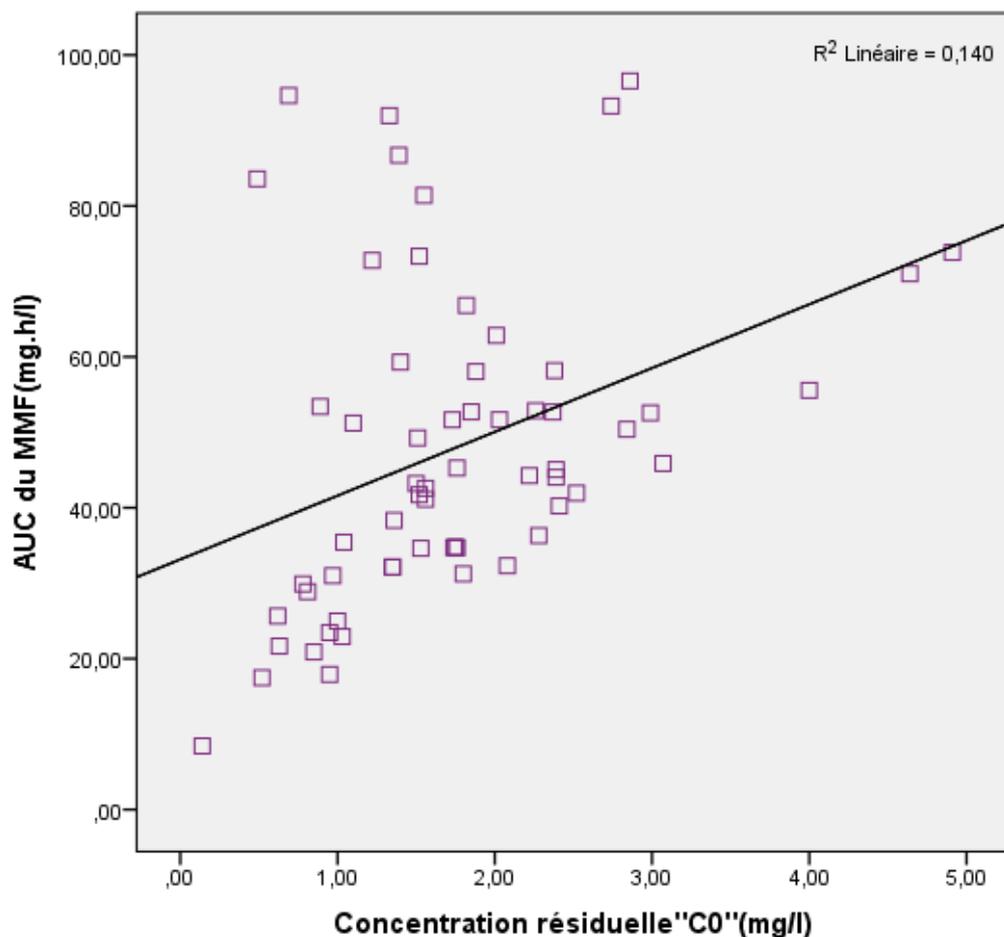


Figure 21 : Corrélation entre concentration résiduelle de l'AMP et AUC_{0-12h}

Le calcul des paramètres de détermination de corrélation, a retrouvé : $r=0.375$ et $P=0.003$

5.2. C₀ et anti-calcineurine :

Nous avons déterminé la concentration résiduelle moyenne de l'AMP en fonction de l'anti-calcineurine associé au MMF.

Tableau 10 : Détermination de la C₀ en fonction de l'anti-calcineurine associé

	TACROLIMUS	CICLOSPORINE
C₀ MOYENNE	1.9±0.95	1.2±0.71

La concentration résiduelle C₀ de l'AMP a été retrouvée plus élevée chez les patients recevant le tacrolimus que chez ceux recevant la ciclosporine.

6. Adaptation des posologies :

En prenant une valeur cible d'AUC= 50mg.h/l, on a déterminé le nombre de personnes nécessitant une adaptation de posologies.

Tableau 11 : Répartition de la population selon la nécessité d'une adaptation posologique.

Changement de posologie du MMF	OUI	NON
Effectif	38	23
Pourcentage	62.3%	37.7%

DISCUSSION

V. DISCUSSION :

1. Caractéristiques générales de la population :

Notre population est constituée d'une majorité masculine (sex ratio : 2.58) avec un effectif important dans la tranche d'âge 26-35 ans. Les enfants comptent pour plus de 9% dans cette population.

Les $\frac{3}{4}$ soit (46/61) de la population présentent un greffon stable (>3 mois post transplantation).

Une fonction rénale normale correspond à une clairance de la créatinine ≥ 90 ml/mn. Dans notre étude, la moyenne de la clairance est de 98.81ml/mn témoignant d'une fonction satisfaisante du greffon chez la majorité.

La formule de numération sanguine montre un taux moyen de globules blancs de $7.73 \times 1000/\text{mm}^3$, témoignant d'une absence d'infections.

La majorité des néphropathies ayant conduit à l'insuffisance rénale chronique n'ont pas pu être déterminées.

L'hémodialyse est la méthode d'épuration extra rénale la plus fréquente précédant la greffe soit 41/61 des traitements précédant la transplantation.

L'HTA est la comorbidité la plus observée dans notre population (41%). Une étude grecque a démontré une incidence de 70% à 90% d'hypertension post transplantation, les anti-calcineurines et les corticoïdes en seraient la cause. Cette étude a démontré la survenue d'HTA chez 15% des patients sous corticoïdes et 50% à 80% chez ceux recevant une association corticoïdes-ciclosporine.¹¹⁴

La quasi-totalité de la population (soit 95%) bénéficie d'un protocole associant : MMF, anti-calcineurine et corticoïdes conformément aux recommandations. Dans l'étude Symphony 62 à 69% des greffés recevaient cette trithérapie.¹¹⁵ Quant à une étude large multicentrique¹¹⁶ seulement 32.5% de la population, suivaient ce même protocole.

Le tacrolimus est l'anti-calcineurine le plus prescrit (70.5%) comparé à la ciclosporine (24.6%) puisqu'il entraîne une meilleure prévention du rejet de greffon et une plus faible manifestation d'effets indésirables, ceci a été démontré dans plusieurs travaux.^{117,118}

Une étude multicentrique sur 448 greffés rénaux et comparant les deux anti-calcineurines a rapporté une diminution significative du rejet aigu du greffon dans le groupe prenant tacrolimus (taux de rejet : 25.9%) par rapport à celui prenant la ciclosporine (taux de rejet : 45.7%).¹¹⁹ Une autre étude large portant sur 4102 patients a prouvé que 6 mois après transplantation, le rejet de greffe et la résistance aux corticoïdes étaient plus faibles chez le groupe tacrolimus.¹²⁰

Une autre étude américaine a trouvé qu'à 5 ans post transplantation l'utilisation d'antihypertenseurs et d'hypocholestérolémiants est plus élevée chez le groupe ciclosporine que le groupe tacrolimus avec (91.3% vs 80.9% pour les antihypertenseurs) et (58.8% vs 20%

pour les hypocholestérolémiants) prouvant ainsi une plus grande incidence d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie chez les greffés prenant la ciclosporine.¹²¹

2. Dosage sanguin du MMF :

L'AUC de l'AMP était comprise dans la fenêtre thérapeutique chez 49,2% de la population étudiée témoignant d'une dose adéquate du MMF. Une étude indienne effectuée sur 25 greffés rénaux a rapporté une proportion plus importante (62.5%).¹²² Alors qu'une étude iranienne portée sur 31 patients a retrouvé seulement 26% des AUC dans la fenêtre thérapeutique.¹²³

La population présentant un AUC en dessous de l'objectif recommandé, était considérée sous dosée en MMF et représentait 32.8% de la population, alors que les surdosés représentaient 18% des cas.

Les patients surdosés sont majoritairement ceux greffés depuis moins de 3 mois (26.67% vs 15.2%). Une forte dose de MMF durant les 3 premiers mois de la greffe est souvent préconisée du fait de l'instabilité du greffon.

3. Relation AUC et dose du MMF :

On observe une relation significative entre l'AUC et la dose journalière de MMF ($r=0.38$ et $p=0.003$), de même une étude japonaise qui a mis en évidence une augmentation de l'AUC de l'AMP en fonction des différentes doses de MMF consommées.¹²⁴ Ceci est aussi constaté dans la tranche d'âge pédiatrique de notre population.

Dans notre travail, cette relation n'est pas linéaire comme il a été constaté par 2 études américaines.^{125,126}

4. Facteurs de variabilité :

L'étude des facteurs influençant l'AUC du MMF a révélé des résultats variables :

4.1. Age:

Il n'existe pas de corrélation entre l'AUC et l'âge ($P=0.44$). Dans une étude chinoise les résultats étaient comparables ($P=0.41$), ceci nous amène à confirmer qu'il n'y a pas de différence statistique significative entre les enfants et les adultes ainsi l'interprétation de nos résultats sera la même pour les deux populations.¹²⁷

4.2. Sexe :

L'AUC moyenne est plus élevée chez les femmes comparée aux hommes étant donné que le sexe représente un facteur de variabilité dans le métabolisme du MMF selon l'hypothèse d'une compétition de son métabolisme avec les œstrogènes, ce qui a été confirmé dans la littérature par deux études :

La première, québécoise menée sur 100 transplantés rénaux dont le rapport moyen AMPG/AMP était 2 fois supérieur chez les hommes par rapport aux femmes témoignant d'une métabolisation importante de l'AMP chez l'homme et par conséquent un AUC moyen plus bas.⁷³

La seconde étude a été menée sur 2 groupes de 2 races différentes (le 1^{er} constitué de 13 femmes et 22 hommes afro-américains et le 2nd comportant 16 femmes et 16 hommes caucasiens), les résultats ont montré une clairance de l'AMP supérieure chez les hommes des 2 groupes par rapport aux femmes.⁷⁴

4.3. Fonction rénale :

La fonction rénale est représentée par la clairance de la créatinine. Une relation significative inverse entre concentration résiduelle C_0 de l'AMP ou AUC_{0-12h} et la fonction rénale a été déterminée; ceci a été rapporté dans une étude chez des transplantés rénaux.¹²⁸ Dans notre population la fonction rénale ne semble pas avoir d'effets sur l' AUC_{0-12h} puisqu'il n'y a pas de corrélation entre la créatininémie, la clairance de la créatinine et l' AUC_{0-12h} . ($P_{\text{créatinémie}}=0.69$ et $P_{\text{clairance}}=0.22$) comparé à l'étude chinoise où ($P_{\text{créatinémie}}=0.56$ et $P_{\text{clairance}}=0.22$).¹²⁷

Van HEST *et al*, ont montré que le changement d'AUC lié à la fonction rénale n'apparaît que si la clairance de la créatinine est inférieure à 25 ml/min ($0.41 \text{ ml/s}/1.73 \text{ m}^2$)¹²⁹ et des études récentes ont montré que chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée, l'AUC est augmentée alors que chez ceux souffrant d'une insuffisance rénale sévère, l'AUC de l'AMP est diminuée du fait d'une augmentation de sa clairance probablement due une augmentation de la fraction libre d'AMP. Ces études pourraient expliquer la divergence dans les résultats des différents travaux.¹³⁰

Deux de nos greffés ont présenté une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine entre (15-25) ml/mn cependant leurs AUC sont restées dans les normes avec (45.87 et 58.17)

4.4. L'hypoalbuminémie :

L'hypoalbuminémie étant un facteur de variabilité du métabolisme du MMF, ne peut influencer les AUC dans notre population car les taux d'albumine retrouvés sont dans les normes, ceci est confirmé par l'indice de corrélation retrouvé supérieur à 0.05 ($p=0.3$) comparé à l'étude chinoise ($p=0.17$) témoignant de l'absence de corrélation entre l'albumine et l'AUC de l'AMP.¹³²

5. Interactions médicamenteuses :

5.1. MMF et anti-calcineurines :

L'AUC chez le groupe recevant le tacrolimus est plus élevée que chez le groupe sous ciclosporine reflétant une diminution du métabolisme du MMF par le tacrolimus ainsi qu'une interaction de la ciclosporine avec le métabolisme du MMF probablement en inhibant son cycle entérohépatique. Ceci correspond à ce qui a été rapporté par 2 études l'une thaïlandaise sur une population adulte ($n=138$)¹³¹ et l'autre sur une population pédiatrique ($n=42$).⁸⁴

Dans notre étude, le groupe recevant le tacrolimus en association avec le MMF, la majorité (53.5%) des AUC sont présentes dans l'intervalle thérapeutique alors que pour le groupe recevant la ciclosporine la plus grande proportion est surdosée, ceci peut être expliqué par

l'utilisation de plus grandes doses de MMF par l'équipe médicale vu l'inhibition de son cycle enterohépatique par la ciclosporine.

On remarque que l'AUC du MMF à la dose de 2g/j est supérieur dans le groupe recevant tacrolimus par rapport au groupe sous ciclosporine contrairement aux groupes ne recevant que de faibles quantités du MMF (1g et 1.5g/j), ce qui serait dû à une interaction de la ciclosporine avec le métabolisme du MMF à fortes doses seulement. Cette relation de la dose du MMF avec la ciclosporine a été fortement suggérée dans une étude de grande envergure effectuée sur 7090 patients.¹³²

5.2. MMF et IPP :

Les inhibiteurs de la pompe à proton sont généralement utilisés pour prévenir les effets gastro-intestinaux communs à plusieurs médicaments dont les immunosuppresseurs. Quelques études ont montré que ces IPP ont un effet sur la pharmacocinétique du MMF. Une étude australienne sur 42 transplantés rénaux a trouvé que l'AUC_{0-12h} était non affectée par l'utilisation concomitante des IPP.¹³³ Ces résultats sont confirmés par notre étude où l'AUC semble non affectée par l'utilisation concomitante de l'omeprazole (61.96 vs 54.77).

5.3. MMF et anti-viraux :

L'AUC du MMF est plus élevée chez les greffés recevant l'aciclovir ou le ganciclovir par rapport à ceux ne recevant pas ce traitement, ceci peut être expliqué par l'inhibition de l'élimination tubulaire du MMF par l'antiviral d'où l'augmentation de son AUC (59.95 mg.h/l vs 55.69 mg.h/l) comme l'a démontré certains travaux.²⁹

5.4. MMF et antibiotiques :

Bactrim® est un antibiotique largement utilisé en transplantation rénale. Dans une étude croisée réalisée sur des volontaires sains prenant du Bactrim®, il a été retrouvé que l'AUC de l'AMP diminuait de 7%.¹³⁴ Ces résultats n'ont pas été constatés dans notre étude puisque l'AUC semble comparable pour les 2 groupes (ceux recevant le Bactrim et ceux ne recevant pas cet antibiotique).

6. Corrélation AUC et C₀ :

En comparant les C₀ de la population, on retrouve que 67.2% sont normodosés, alors qu'avec les AUC_{0-12h} seulement 49.2% le sont.

On note qu'il y a une faible corrélation entre la concentration résiduelle (C₀) de l'AMP et l'AUC_{0-12h} où R² = 0.14 et p < 0.05 confirmé par une étude allemande où R² = 0.342.¹³⁵ Ces résultats prouvent que l'AUC reste le paramètre le plus sensible et le plus spécifique pour le suivi thérapeutique du MMF.

7. Concentration résiduelle et anti-calcineurine :

La concentration résiduelle C₀ de l'AMP a été retrouvée plus élevée chez les patients recevant le tacrolimus que chez ceux recevant la ciclosporine,¹³⁶ ce qui est en corrélation avec ce que l'on a observé dans notre travail (C₀Tac = 1.9 mg/l vs C₀CsA = 1.2 mg/l).

8. Adaptation de la posologie :

Nos résultats préconisent une réadaptation de la posologie pour 62.3% des patients, bien que seulement 50.8% ont une AUC en dehors de l'intervalle thérapeutique, ceci implique un réajustement de posologies pour les sous dosés, surdosés et même certains normodosés dans le but d'atteindre une valeur cible de 50mg.h/l.¹³⁷

CONCLUSION

Conclusion :

Le MMF occupe une place importante comme immunosuppresseur en transplantation rénale. Son suivi thérapeutique nous a permis de déterminer les facteurs influençant sa pharmacocinétique ainsi que ses interactions avec d'autres médicaments rendant ainsi possible une adaptation des posologies pour une optimisation de la prise en charge des greffés rénaux. Il serait judicieux de compléter ces résultats par une détermination des facteurs influençant sa pharmacodynamie par l'étude la relation entre la dose du MMF, la survenue d'effets indésirables et l'incidence de rejet dans le but de mieux connaître cet immunosuppresseur afin d'exploiter au maximum son potentiel.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*, 2013, vol. 3, n°1, p. 1-163.
2. JUNGERS, P., MAN, NK., JOLY, D., *et al.* *L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement*. 4ème édition. Médecine sciences publications/ Lavoisier, 2011, 320 p.
3. PAYEN, L., ROUZIER, C., DE BROUCKER, F., *et al.* *Mort encéphalique et prélèvement d'organes : organisation de l'imagerie dans un Centre Hospitalier Général*. SOCIETE FRANÇAISE DE RADIOLOGIE, congrès 2011, France.
4. Global observatory on donation and transplantation, OMS. *Les chiffres de la transplantation rénale dans le monde*, 2013.
5. NEMATI, E., EINOLLAHI, B., LESAN PEZESHKI, M., *et al.* Does kidney transplantation with deceased or living donor affect graft survival? *Nephro-urology Monthly*, 2014, vol. 6, n°4, p. 121-182.
6. HALLORAN, PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 2004, vol. 351, n°26, p. 2715-2729.
7. MARKS, R., FINKE, J. Biologics in the prevention and treatment of graft rejection. *Seminars in Immunopathology*, 2006, vol. 27, p. 457-476.
8. NANKIVELL, BJ., BORROWS, RJ., CHIR, MB., *et al.* The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *The new england journal of medicine*, 2003, vol. 349, n° 21.
9. LEGENDRE, C. *La transplantation rénale*. Paris : Médecine-sciences publications-Lavoisier, DL 2011.
10. BALSSAAB, L., BITTARDAB, H., KLEINCLAUSS, F. Immunosuppression en transplantation rénale. *Progrès en urologie*, 2011, vol. 21, n° 4, p. 250-253.
11. VANHOVE, B. Anticorps monoclonaux en transplantation. *Médecine/Sciences*, 2009, vol. 25, p. 1121-1125.
12. ISMAILI, K., ABRAMOWICZ, D., ADAMS, B., *et al.* Le traitement immunosuppresseur en transplantation rénale pédiatrique. *Revue Médicale de Bruxelles*, 2005, vol. 26, p. 505-512.
13. CHAAYA, RY. *Rôle du stress oxydant induit par les monoamines oxydases dans la fibrose rénale : étude in vivo dans un modèle d'ischémie reperfusion*. Thèse de doctorat en innovation pharmacologique. TOULOUSE : Université de Toulouse III, 2010, 178p.
14. NASHAN, B., MOORE, R., AMLLOT, PL., *et al.* Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet*, 1997, vol. 350, p. 1193-1198.

15. SOLEZ, K., VINCENTI, F., FILO, RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus ciclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 2010, vol. 66, p. 1736-1740.
16. NEUZILLET, Y., KARAM, G., LECHEVALLIER, E., *et al.* MTOR inhibitors: from transplantation to oncology. AFU 2006 Transplantation Committee Review of the literature. *Progrès en Urologie*, 2007, vol. 17, p. 928-933.
17. PASCUAL, J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 2009, vol. 2, p. 9–21.
18. HONG, JC., KAHAN, BD. Immunosuppressive Agents in Organ Transplantation: Past, Present and Future. *Seminars in Nephrology*, 2000, vol. 20, n°2, p. 108-125.
19. JEONG, H., KAPLAN, B. Therapeutic Monitoring of Mycophenolate Mofetil. *Clinical journal of American society of nephrology*, 2007, vol. 2, n°1, p. 184–191.
20. STEINER, RL., AWDISHU, L. Steroids in kidney transplant patients. *Seminars in Immunopathology*, 2011, vol. 33, n°2, p. 157–167.
21. SATTERTHWAITTE, R., ASWAD, S., SUNGA, V., *et al.* Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK506 or ciclosporine. *Transplantation*, 2011, vol. 65, p. 446-449.
22. FOX, DA. Kinase inhibition : A new approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 367, p. 565-567.
23. ROSENGREN, S., CORR, M., FIRESTEIN, GS., *et al.* The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes : autocrine role of type I interferon. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2012, vol. 71, p. 440-447.
24. HARDINGER, KL., BRENNAN, DC. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. *World Journal of Transplantation*, 2013, vol. 3, n°4, p. 68–77.
25. REGUEIRA, TB., KILDEGAARD, KR., HANSEN, BG. Molecular Basis for Mycophenolic Acid Biosynthesis in *Penicillium brevicompactum*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2011, vol. 77, n°9, p. 3035–3043.
26. BENTLEY, R. Mycophenolic Acid : A One Hundred Year Odyssey from Antibiotic to Immunosuppressant. *Chemical Reviews*, 2000, vol. 100, n° 10, p. 3801–3826.
27. ALLISON, AC. Immunosuppressive drugs : the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology*, 2000, vol. 47, n°2-3, p. 63–83.
28. ALLISON, AC., EUGUI, EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clinical Transplantation*, 1996, vol. 10, n°1, Pt. 2, p. 77–84.

29. MYDLARSKI, PR. Mycophenolate Mofetil : A Dermatologic Perspective. *Skin Therapy Letter*, 2005, vol. 10, n°3, p. 1-6.
30. PARK, H. The Emergence of Mycophenolate Mofetil in Dermatology. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2011, vol. 4, n°1, p. 18–27.
31. KUNITHALA, VK., CHINTHAKINDI, KK., VEMULA, SK., *et al.* A new rapid and simple analytical method development and validation of estimation the mycophenolate in dosage form by UPLC technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2012, vol. 5, Issue. 3.
32. STAATZ, CE., TETT, SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clinical Pharmacokinetics*, 2007, vol. 46, n°1, p. 13-58.
33. FAHIMI, F., SHADI BANIASADI, S., MORTAZAVI, SA., *et al.* Physical and Chemical Stability of Mycophenolate Mofetil (MMF) Suspension Prepared at the Hospital. *Iran Journal of Pharmaceutical Research*, 2012, vol. 11, n°1, p. 171–175.
34. SHAW, LM., FIGURSKI, M., MILONE, MC., *et al.* Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2007, vol. 2, n°5, p. 1062-1072.
35. JACOBSON, PA., GREEN, KG., HERING, BJ. Mycophenolate mofetil in islet cell transplant : variable pharmacokinetics but good correlation between total and unbound concentrations. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2005, vol. 45, p. 901-909.
36. VAN HEST, RM., HESSELINK, DA., VULTO, AG., *et al.* Individualization of mycophenolate mofetil dose in renal transplant recipients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2006, vol. 7, p. 361-376.
37. SHAW, LM., KORECKA, M., VENKATARAMANAN, R., *et al.* Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *American Journal of Transplantation*, 2003, vol. 3, p. 534-542.
38. ARNS, W., BREUER, S., CHOUDHURY, S., *et al.* Enteric coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clinical Transplantation*, 2005, vol. 19, n°2, p. 199-206
39. JACOBSON, P., ROGOSHESKE, J., BARKER, JN., *et al.* Relationship of mycophenolic acid exposure to clinical outcome after hematopoietic cell transplantation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2005, vol. 78, p. 486-500.
40. THERRIEN, R., SASTRE, T. Pharmacocinétique du mycophénolate mofetil en greffe hématopoïétique : étude d'un cas pédiatrique. *Pharmactuel*, 2008, vol. 41, n° 2, p. 94-98.

41. LE GUELLEC, C., BOURGOIN, H., BUCHLER, M., *et al.* Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolic acid concentrations in stable renal transplant patients. *Clinical Pharmacokinetics*, 2004, vol. 43, n°4, p. 253-266.
42. ARMSTRONG, VW., TENDERICH, G., SHIPKOVA, M., *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolic acid after intravenous administration and oral administration of mycophenolate mofetil to heart transplant recipients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2005; vol. 27, n°3, p. 315-321.
43. NASH, RA., JOHNSTON, L., PARKER, P., *et al.* A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with ciclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2005, vol. 11, p. 495-505.
44. VAN HEST, RM., DOORDUIJN, JK., DE WINTER, BC., *et al.* Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2007, vol. 29, p. 353-360.
45. LAMBA, V., SANGKUH K., SANGHAVI, K., *et al.* PharmGKB summary : mycophenolic acid pathway. *Pharmacogenetics and genomics*, 2014, vol. 24, n°1, p. 73-79.
46. ALLISON, AC., EUGUI, EM. Mechanisms of Action of Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute and Chronic Allograft Rejection. *Transplantation*, 2005, vol. 80, Suppl. 2, p. 181-190.
47. ALLISON, AC., EUGUI, EM. Mechanisms of Action of Mycophenolate Mofetil. *Immunopharmacology*, 2000, vol. 47, n° 2-3, p. 85-118.
48. GINZLER, EM., DOLLEY, MA., ARANOW, C., *et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous ciclophosphamide for lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*, 2005, vol. 353, p. 2219-2228.
49. PAROTTE, MC., BOVY, C., KRZESINSKI, JM. Utilité du mycophénolate mofetil en pathologie rénale en dehors de la transplantation. *Revue Médicale Suisse*, 2007, vol. 3, p. 1899-1905.
50. CATTRAN, DC., WANG, MM., APPEL, G., *et al.* Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Nephrology*, 2004, vol. 62, p. 405-411.
51. ORVIS, AK., WESSON, SK., BREZA,TSJR., *et al.* Mycophenolate mofetil in dermatology. *Journal of American Academy of Dermatology*, 2009, vol. 60, n°2, p. 183-199.
52. PATRICK, M., MICHEL, C., MICHEL, W., *et al.* Effect of mycophenolate mofetil in heart transplantation. *Canadian Journal of Surgery*, 2000, vol. 43, n°3, p. 202-206.
53. CHRISTIE, JD., EDWARDS, LB., KUCHERYAVAYA, AY., *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : twenty-seventh official adult lung

and heart-lung transplant report-2010. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2010, vol. 29, n°10, p. 1104-1118.

54. MELE, TS., HALLORAN, PF. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology*, 2000, vol. 47, n°2-3, p. 215-245

55. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 1996, vol. 61, n°7, p. 1029-1037.

56. MATHEW, TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation : results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*, 1998, vol. 65, n°11, p. 1450-1454.

57. TAYLOR, DO., EDWARDS, LB., *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2008, vol. 27, n° 9, p. 943-956.

58. KALTENBORN A., SCHREM H., *et al.* MMF in liver transplantation. *Annals of Transplantation*, 2013, vol. 18, p. 685-696

59. BOUDJEMA, K., CAMUS, C., SALIBA, F., *et al.* Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *American Journal of Transplantation*, 2011, vol. 11, p. 965-976.

60. WIESNER, RH., FUNG, JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*, 2011, vol. 17, p. 1-9.

61. CHAPUIS, AG., RIZZARDI, GP., D'AGOSTINO, C., *et al.* Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Nature Medicine*, 2000, vol. 6, p.762-768.

62. ANSM. *Résumé des caractéristiques du produit*. [en ligne]. (mise à jour : 27/08/2013)

63. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*, 1995, vol. 345, n°8961, p. 1321-1325.

64. MCEVOY, GK. (ed.). American Hospital Formulary Service- Drug Information 2005. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2005, p. 3675, 3676.

65. TREDGER, JM., BROWN, NW., ADAMS, J., *et al.* Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients : toward a therapeutic range. *Liver Transplantation*, 2004, vol. 10, n°4, p. 492-502.

66. ATCHESON, BA., TAYLOR, PJ., MUDGE, DW., *et al.* Mycophenolic acid pharmacokinetics and related outcomes early after renal transplant. *British Journal of Pharmacology*, 2005, vol. 59, n° 3, p. 271-280.

67. TJEERTES, IF., BASTIAANS, DE., VAN GANZEWINKEL, CJ., *et al.* Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *Journal of Perinatology*, 2007, n°27, p. 62-64.
68. TARDIF, L., MARYSE, B. Le mycophénolate mofetil : un nouvel agent tératogène? *Pharmactuel*, 2001, vol. 43, n°4.
69. ANDERKA, MT., LIN, AE., ABUELO, DN., *et al.* Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen : Case report and review of literature. *American Journal of Medical Genetics*, 2009, vol. 149, p. 1241-1248.
70. THOMSON, PDR. Physician desk reference 60th ed, Montvale, NJ 2006, p. 2756.
71. MUDGE, DW., ATCHESON, BA., TAYLOR, PJ., *et al.* Severe toxicity associated with a markedly elevated mycophenolic acid free fraction in a renal transplant recipient. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2004, vol. 26, n°4, p. 453-455.
72. VAN HEST, RM., MATHOT, RA., VULTO, AG., *et al.* Mycophenolic acid in diabetic renal transplant recipients: pharmacokinetics and application of a limited sampling strategy. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2004; vol. 26, n°6, p. 620-625.
73. MORISSETTE, P., ALBERT, C., BUSQUE, S., *et al.* In vivo higher glucuronidation of mycophenolic acid in male than in female recipients of a cadaveric kidney allograft and under immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2001, vol. 23, n°5, p. 520-525.
74. TORNATORE, KM., MEANEY, CJ., WILDING, GE., *et al.* Influence of sex and race on mycophenolic acid pharmacokinetics in stable African American and Caucasian renal transplant recipients. *Clinical Pharmacokinetics*, 2015, vol. 54, n°4, p. 423-434
75. NOWAK, I., SHAW, LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin : characterization and relation to pharmacodynamics. *Clinical Chemistry*, 1995, vol. 41, n°7, p. 1011-1017.
76. WEBER, LT., SHIPKOVA, M., LAMERSDORF, T., *et al.* Pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) and determinants of MPA free fraction in pediatric and adult renal transplant recipients : German Study group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Journal of American Society of Nephrology*, 1998, vol. 9, n°8, p. 1511-1520.
77. BARAU, C. *Etude des facteurs influençant la pharmacocinétique de deux médicaments glucuronoconjugués, l'acide mycophénolique et le raltégravir.* Thèse de doctorat en Pharmacologie expérimentale et clinique. Paris : l'Ecole doctorale Innovation Thérapeutique, le 13 juin 2012, 164p.
78. BRUNET, M., CIRERA, I., MARTORELL, J., *et al.* Sequential determination of pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid in liver transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation*, 2006; vol. 81, n°4, p. 541-546.

79. WESTLEY, IS., BROGAN, LR. Role of Mrp2 in the hepatic disposition of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites : effect of ciclosporine. *Drug Metabolism and Disposition*, 2006, vol. 34, n°2, p. 261-266.
80. VAN HEST, RM., MATHOT, RA., *et al.* Within-patient variability of mycophenolic acid exposure : therapeutic drug monitoring from a clinical point of view. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2006, vol. 8, n°1, p. 31-34.
81. VAN GELDER, T., KLUPP, J., BARTEN, MJ., *et al.* Comparison of the effects of tacrolimus and ciclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2001, vol. 23, p. 119-128.
82. HESSELINK, DA., VAN HEST, RM., MATHOT, RA., *et al.* Ciclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *American Journal of Transplantation*, 2005, vol. 5, p. 987-994.
83. TAYLOR, AL., WATSON, CJ., BRADLEY, JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation : Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 2005, vol. 56, p. 23-46.
84. FILLER, G., ZIMMERING, M., MAI, I. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are influenced by concomitant immunosuppression. *Pediatric Nephrology*, 2000, vol. 14, p. 100-104.
85. ZUCKER, K., TSAROUCHA, A., OLSON, L., *et al.* Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1999, vol. 21, p. 35-43.
86. DJEBLI, N., PICARD, N., *et al.* Influence of the UGT2B7 promoter region and exon 2 polymorphisms and comedications on Acyl-MPAG production in vitro and in adult renal transplant patients. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2007, vol. 17, n°5, p. 321-330.
87. KUYPERS, DR., VERLEDEN, G., *et al.* Drug interaction between mycophénolate mofetil and rifampin : possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2005; vol. 78, n°1, p. 81-88.
88. AMOURA, Z., ZAHR, N., HAROCHE, J., *et al.* Etude des facteurs influençant l'exposition à l'acide mycophénolique au cours du lupus systémique. *La revue de médecine interne*, 2008; vol. 29, n° S1, p. 30.
89. MANO, Y., USUI, T., *et al.* Inhibitory potential of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on UDP-glucuronosyltransferase 2B7 in human liver microsomes. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2007; vol. 63, n° 2, p. 211-216.
90. GIMENEZ, F., FOEILLET, E., BOURDON, O., *et al.* Evaluation of pharmacokinetic interactions after oral administration of mycophenolate mofetil and valaciclovir or aciclovir to healthy subjects. *Clinical Pharmacokinetics*, 2004, vol. 43, n°10, p. 685-692.

91. KANG, JS., LEE, MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean Journal of Internal Medicine*, 2009, vol. 24, n°1, p. 1–10.
92. ILIADI, A. L'adaptation de posologie par ordinateur en pharmacocinetique clinique. *Informatique et Sante*, 1989 ; n° 2, p. 142-153.
93. LU, YP., ZHU, YC., et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid can be used as predictor of clinical events for kidney transplant recipients treated with mycophénolate mofetil. *Transplantation Proceedings*, 2006; vol. 38, n°7, p. 2048-2050.
94. BORROWS, R., CHUSNEY, G., et al. Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity. *American Journal of Transplantation*, 2006; vol. 6, n° 1, p. 121-128.
95. ZWEIG, MH., GREGORY, C. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 1993; vol. 39, n°4, p. 561-577.
96. KUYPERS, DR., CLAES, K., EVENEPOEL, P., et al. Longterm changes in mycophenolic acid exposure in combination with tacrolimus and corticosteroids are dose dependent and not reflected by trough plasma concentration: a prospective study in 100 de novo renal allograft recipients. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2003; vol. 43, n°8, p. 866-880.
97. TING, LS., PARTOVI, N., LEVY, RD., et al. Limited sampling strategy for predicting area under the concentration time curve of mycophenolic acid in adult lung transplant recipients. *Pharmacotherapy*, 2006; vol. 26, n° 9, p. 1232-1240.
98. MULLER, H., SOLARI, S., ZUNIGA, C., et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in kidney transplant patients: a abbreviated sampling strategy. *Transplantation Proceedings*, 2007; vol. 39, n°3, p. 596-599.
99. ZICHENG, Y., WEIXIA, Z., HAO, C., et al. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the plasma concentration-time curve in adult patients undergoing liver transplant. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2007; vol. 29, n°2, p. 207-214.
100. FLEMING, DH., MATHEW, BS., JOHN, GT., et al. A six-hour extrapolated sampling strategy for monitoring mycophenolic acid in renal transplant patients in the Indian subcontinent. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2006; vol. 52, n°4, p. 248-252.
101. ATCHESON, B., TAYLOR, PJ., MUDGE, DW., et al. Quantification of free mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in human plasma by liquid chromatography using mass spectrometric and ultraviolet absorbance detection. *Journal of Chromatography B*, 2004, vol. 799, n°1, p. 157-163.
102. DETERS, M., KAEVER, V., KIRCHNER, GI. Liquid Chromatography/Mass Spectrometry For Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressants. *Analytica Chimica Acta*, 2003, vol. 492, n°1-2, p. 133-145.

103. GANDIA1, P., KORAÏCHI, F., KAMAR, N., *et al.* Influence des immunosuppresseurs co-administrés au mycophénolate mofetil lors du dosage de l'acide mycophénolique par technique immuno-enzymatique. *Annales de Toxicologie Analytique*, 2011, vol. 23, n°3, p. 147-153.
104. ANSERMOT, N. *Dosage sanguin d'immunosuppresseurs : mise au point d'une méthode d'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse*. Université de Lausanne et Université de Genève. Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière Genève, janvier 2004; p34-53.
105. WEBER, LT., SHIPKOVA, M., ARMSTRONG, VW., *et al.* Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal-transplant recipient son mycophenolate mofetil therapy. *Clinical chemistry*, 2002, vol. 48, p. 517-525.
106. YAKUGAKU, I. Evaluation of Immunoassay (EMIT) for Mycophenolic Acid in Comparison with High-Performance Liquid Chromatography. *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2007, vol. 33, n°9, p. 804-808.
107. HENDERSON, DR., FRIEDMAN, SB., HARRIS, JD., *et al.* CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clinical chemistry*, 1986, vol. 32, p. 1637-1641.
108. GENSBURGER, O. *Etude pharmacogénétique et pharmacodynamique de la cible de l'acide mycophénolique : l'inosine monophosphate déshydrogenase de type II*. Thèse de Doctorat en Pharmacologie. LIMOGES : UNIVERSITE DE LIMOGES, 2010, 124p.
109. BALZARINI, J., CE, D. Assay method for monitoring the inhibitory effects of antimetabolites on the activity of inosinate dehydrogenase in intact human CEM lymphocytes. *Biochemical Journal*, 1992, vol. 287, Pt. 3, p. 785-790.
110. LANGMAN, LJ., NAKAKURA, H., THLIVERIS, JA., *et al.* Pharmacodynamic monitoring of mycophenolic acid in rabbit heterotopic heart transplant model. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1997, vol. 19, n°2, p. 146-152.
111. ALBRECHT, W., STORCK, M., PFETSCH, E., *et al.* Development and application of a high-performance liquid chromatography-based assay for determination of the activity of inosine 5-monophosphate dehydrogenase in whole blood and isolated mononuclear cells. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2000, vol. 22, n°3, p.283-294.
112. BREMER, S., ROOTWELT, H. BERGAN, S. Real-Time Pcr Determination Of Impdh 1 And IMPDH 2 Expression In Blood Cells. *Clin Chem*, 2007, vol. 53, n°6, p. 1023-1029.
113. COX, VC., ENSOM, MH. Mycophenolate mofetil for solid organ transplantation: does the evidence support the need for clinical pharmacokinetic monitoring? *Therapeutic Drug Monitoring*, 2003; vol. 25, n°2, p. 137-157.
114. VERGOULAS, G. Antihypertensive agents and renal transplantation. *Hippokratia quarterly medical journal*, 2007, vol. 1, n°1, p. 3-12.

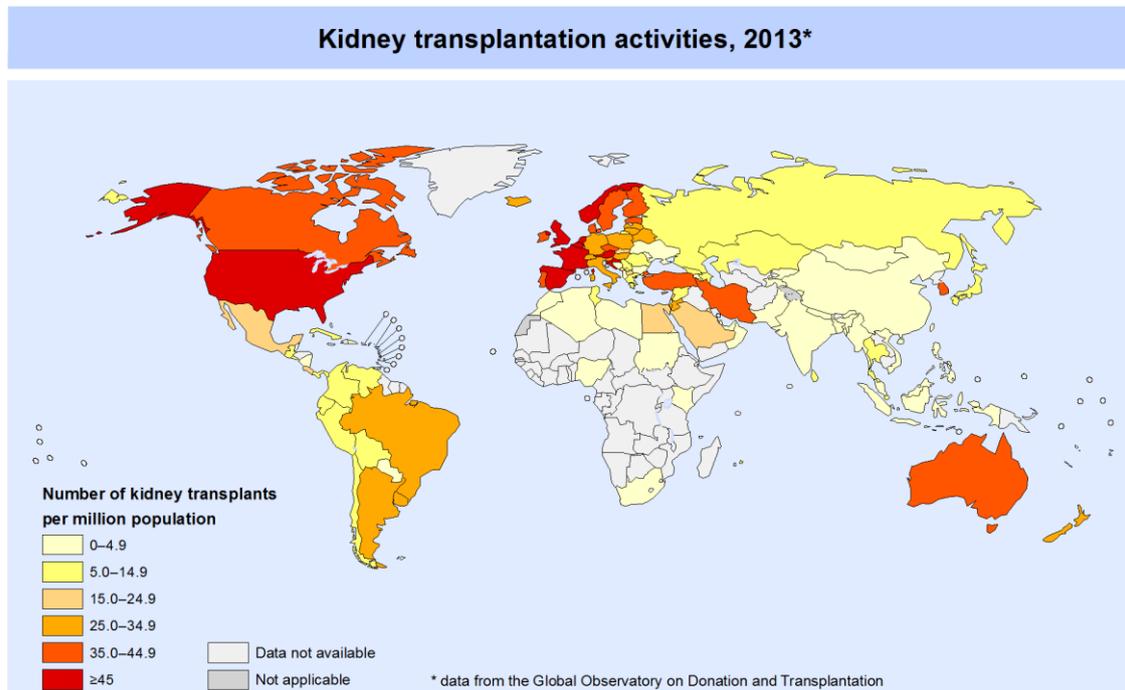
115. EKBERGA, H., BERNASCONIB, C., TEDESCO-SI, H. Calcineurin inhibitor minimization in the symphony study: observational results 3 years after transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2009, vol. 9, p. 1876–1885.
116. VITKO, S., KLINGER, M., SALMELA, K., *et al.* Two corticosteroid-free regimens-tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/mycophenolate mofetil-in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: results of the Atlas study. *Transplantation*, 2005, vol. 80, n°12, p.1734-1741.
117. MARGREITER, R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation : a randomised multicenter study. *Lancet*, 2002, vol. 359, p. 741–746.
118. MAYER, AD. Chronic rejection and graft half-life: five-year follow-up of the European tacrolimus multicenter renal study. *Transplantation Proceedings*, 2002, vol. 34, p. 1491–1492.
119. MAYER, AD., DMITREWSKI, J., SQUIFFLET, JP., *et al.* Multicenter Randomized Trial Comparing Tacrolimus (FK506) and Ciclosporine In The Prevention Of Renal Allograft Rejection1 : A Report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*, 1997, vol. 64, Iss. 3, p. 436-443.
120. WEBSTER, A., WOODROFFE, RC., TAYLOR, RS., *et al.* Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, n°4.
121. VINCENTI, F., JENSIK, SC., FILO, RS., *et al.* A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and ciclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*, 2002, vol. 73, p. 775–782.
122. SARANGI, SC., REETA, KH., AGARWAL, SK., *et al.* A pilot study on area undercurve of mycophenolic acid as a guide for its optimal use in renal transplant recipients. *Indian Journal of Medical Research*, 2012, vol. 135, n°1, p. 84–91.
123. HONARBAKHS, N., ROUINI, MR., LESAN-PEZESHKI, M., *et al.* Mycophenolic Acid Pharmacokinetics Early After Kidney Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*, 2013, vol. 11, n°2, p. 112-117.
124. TAKAHASHI, K., OCHIAI, T., UCHIDA, K., *et al.* Pilot study of mycophenolate mofetil (RS-61443) in the prevention of acute rejection following renal transplantation in Japanese patients.RS-61443 Investigation Committee–Japan. *Transplant Proceedings*, 1995, vol. 27, p. 1421-1424.
125. DE WINTER, BC., MATHOT, RA., SOMBOGAARD, F., *et al.* Nonlinear Relationship between Mycophenolate Mofetil Dose and Mycophenolic Acid Exposure: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2011, vol. 6, n°3, p. 656–663.

126. DONG, M., FUKUDA, T., COX, S., *et al.* British journal of clinical pharmacology population pharmacokinetic pharmacodynamic modelling of mycophenolic acid in paediatric and transplant recipients in the early post-transplant period. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2014, vol.78, n°5, p. 1102-1112.
127. ZICHENG, Y., PEIJUN, Z., DA, X., *et al.* Investigation on pharmacokinetics of mycophenolic acid In Chinese adult renal transplant patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2006, vol. 62, n°4, p. 446-452.
128. CATTANEO, D., GASPARI, F., FERRARI, S., *et al.* Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. *Clinical Transplantation*, 2001, vol. 15, n°6, p. 402-409.
129. VAN HEST, RM., MATHOT, RA., PESCOVITZ, MD., *et al.* Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing : a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Journal of American Society of Nephrology*, 2006, vol. 17, p. 871–880.
130. NAESENS, M., DE LOOR, H., VANRENTERGHEM, Y., *et al.* The impact of renal Allograft function on exposure and elimination of mycophenolic acid (MPA) and its metabolite MPA 7-O-glucuronide. *Transplantation*, 2007, vol. 84, p. 362–373.
131. PITHUKPAKORN, M., TIWAWANWONG, T., LALERD, Y., *et al.* Mycophenolic acid AUC in Thai kidney transplant recipients receiving low dose mycophenolate and its association with *UGT2B7* polymorphisms. *Pharmgenomics and Personalized Medicine*, 2014, vol. 7, p. 379-385.
132. SAINT-MARCOUX, F., VANDIERDONCK, S., PREMAUD, A., *et al.* Large scale analysis of routine dose adjustments of mycophenolate mofetil based on global exposure in renal transplant patients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2011, vol. 33, n°3, p. 285–294.
133. FAN, PYW., BARRACLOUGH, KA., ISBEL, NM., *et al.* Impact of omeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics in adult kidney transplant recipients. **In** : *Proceedings : XXIII International Congress of the Transplant Society, 15-19 August 2010, Vancouver Canada*.
134. WEIN, MR., LERMA, EV. *Kidney transplantation : practical guide to management*. USA : Springer-Verlag New York Inc, 2014, 438p.
135. FERTMANN, JM., ARBOGAST, HP., JAUCH, KW., *et al.* Mycophenolic Acid Absorption Profiles in Patients with Kidney or Combined Pancreas-Kidney Transplantation. *Open Journal of Nephrology*, 2012, vol.2, p. 116-122.
136. GRINY, JM., EKBERG, H., MAMELOK, RD., *et al.* The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose ciclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus : the Symphony pharmacokinetic substudy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009, vol. 24, p. 2269–2276.

137. DOYLE, IC., ZIKRI, A., BENNETT, WM., *et al.* *Mycophenolate Mofetil Therapeutic Drug Monitoring: Combined Multi-linear Regression and Bayesian Limited Sampling Area Under the Curve versus Standard Care*. Pacific University, 2010.

ANNEXES

Annexe I : Les chiffres de la transplantation rénale dans le monde en 2013.⁴

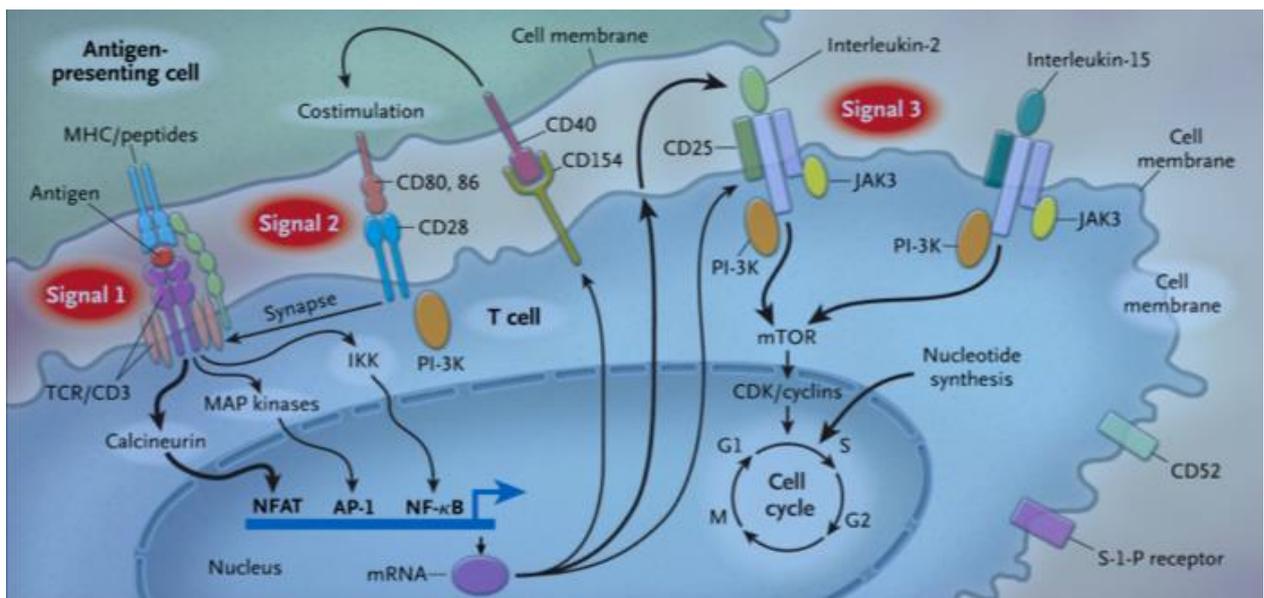


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: Global Observatory on Donation & Transplantation. Map Production: Health Statistics and Information Systems (HSI), World Health Organization

World Health Organization
© WHO 2015. All rights reserved.

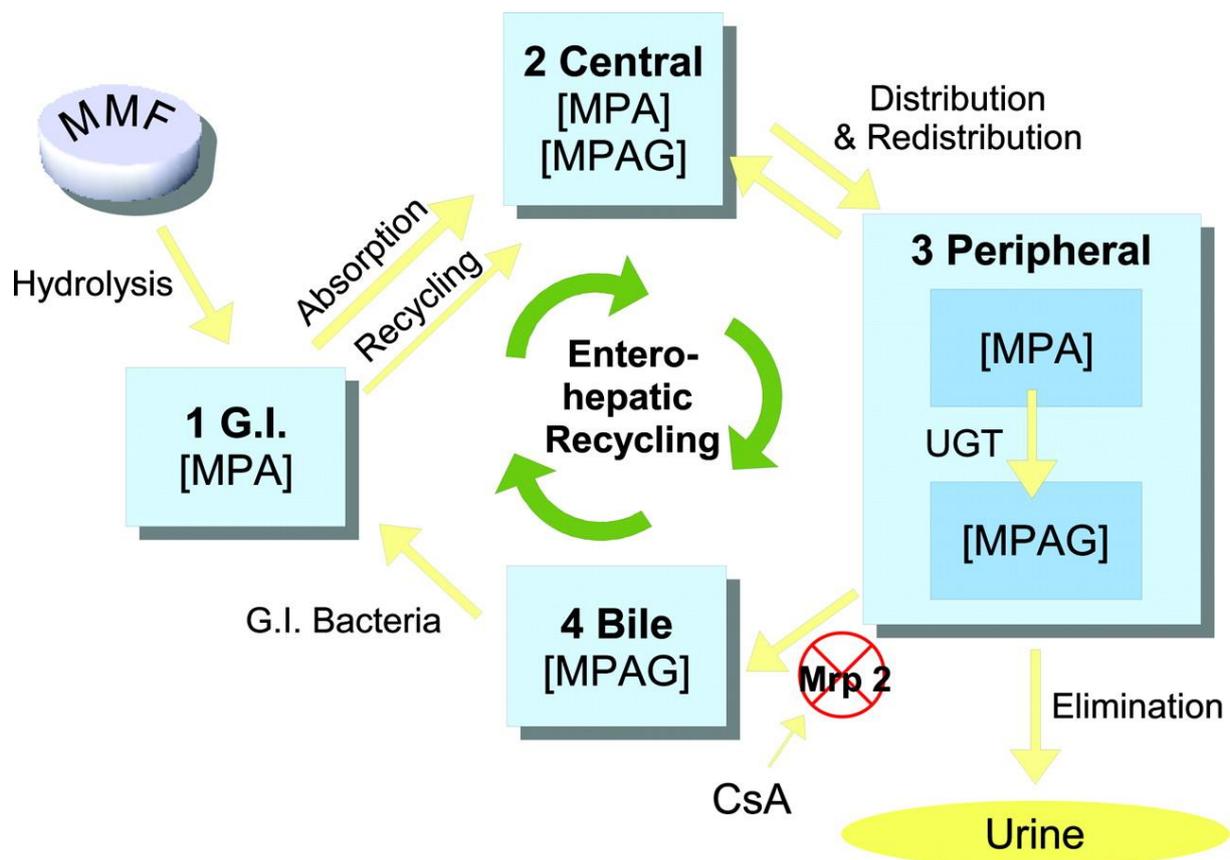
Annexe II : Activation du Système Immunitaire : 3 signaux.⁶



Annexe III : Les formes galéniques du mycophénolate mofetil.



Annexe IV : Pharmacocinétique du MMF (absorption, distribution, métabolisme et élimination).³⁴



Annexe V : fiche de renseignements.

Suivi thérapeutique du MMF chez le greffe rénal

Malade n° : Nom et prénoms :

Date de naissance : Homme femme

Wilaya : Tél :

Date de la greffe : >3mois <3mois

Néphropathie causale :

EER : oui non laquelle :

Maladies concomitantes :

1. Diabète	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
2. HTA	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
3. Infections urinaire :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
4. Autres :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

Traitement concomitant :

Ciclosporine :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>	dose :
Tacrolimus :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>	dose :
Prednisone :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>	dose :
Omeprazole :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>	dose :
Bactrim faible :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>	dose :
Autres :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>	dose :

Examens biologiques :

Bilan rénal	Bilan hépatique	Bilan sanguin
Urée :	TGO :	FNS :
Créatinine :	TGP :	Glycémie :
Protéine totale :	TG/cholestérol :	Albumine :

Analyse du MMF : 500mg per os

Posologie du MMF :

Temps de prélèvement	T=20'	T=1 h	T=3 h
Concentration du MMF (mg/l)
AUC (mg.h/l)		

Annexe VI : Aspect des résultats renvoyés du CHU de Limoges

A.B.I.S - Service de Pharmacologie - Toxicologie du CHU de Limoges

Modélisation par méthode Bayésienne des données de concentrations de l'acide mycophénolique, mesurées chez le patient 2 - CM, le 03/01/2016.

Demande n°83998 - 23/01/2016 11:27:21

Demande	Informations du demandeur
Identifiant du patient : 2 - CM né(e) le 11/01/1965 Type de greffe ou pathologie : Greffe rénale (Adulte) Traitement associé : Tacrolimus Méthode de dosage : AUTRE -> précisez commentaire Date de greffe : 01/03/2015 Date du prélèvement : 03/01/2016	E-mail: abouessrine@hotmail.fr Commentaires: <i>Cheikoune Hushapha</i>

Contexte de la demande
Contrôle d'une adaptation de posologie

Données du dosage
Nombre de prises par jour 2 Dose du matin 500 mg Dose du midi 0 mg Dose du soir 500 mg Temps écoulé depuis la prise matinale Concentration mesurée 20 min 8.18 mg/L 60 min 4.53 mg/L 180 min 2.78 mg/L

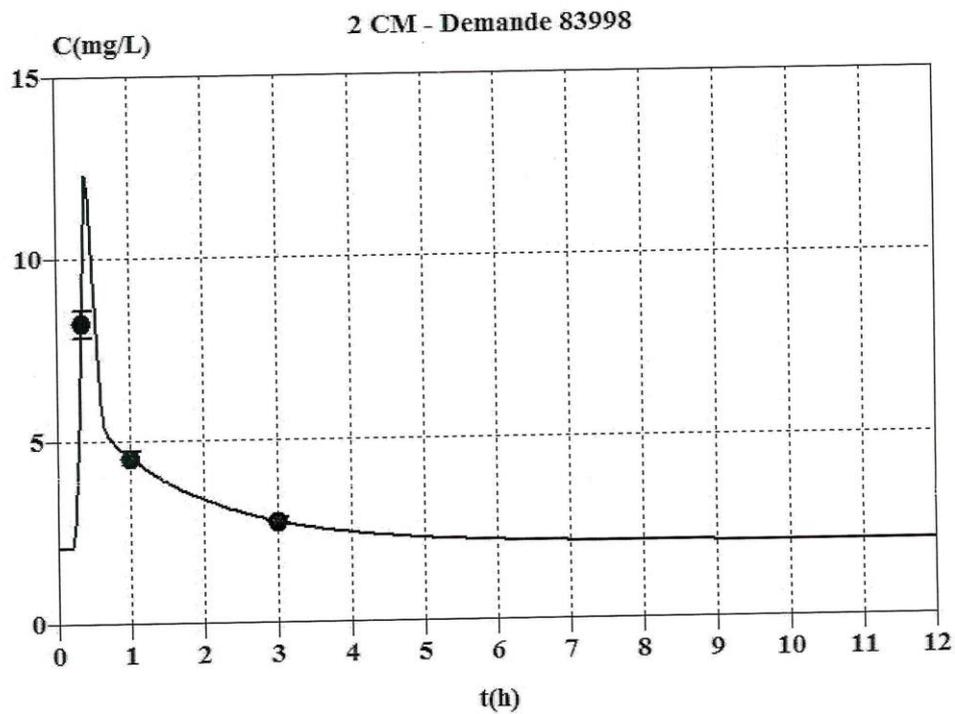
Résultats interprétés par J. Berthier - 25/01/2016 09:19:52
Délai entre greffe et dosage 308 jours Résultats obtenus par estimation Bayésienne : Taux résiduel 2,08 mg/L Cmax 12,45 mg/L AUC _{0-12h} 32,32 h.mg/L Adaptation de posologie proposée : Posologie actuelle 500 mg x 2 / j Posologie estimée pour une AUC _{0-12h} de 45 h.mg/L 750 mg x 2 / j Posologie estimée pour une AUC _{0-12h} de 30 h.mg/L 500 mg x 2 / j Posologie estimée pour une AUC _{0-12h} de 60 h.mg/L 1000 mg x 2 / j Ces résultats ne sont valides que si le patient a reçu la spécialité de référence (Cellcept®), les modèles pharmacocinétiques et estimateurs Bayésiens utilisés n'ayant été ni testés ni validés pour les autres formulations disponibles. Il est donc de la responsabilité du médecin ayant prescrit cet examen de s'assurer de la spécialité pharmaceutique reçue par le patient avant toute utilisation de ces résultats. Modèles mis au point avec la participation de : Laboratoire Roche

Modélisation par méthode Bayésienne des données de concentrations de l'acide mycophénolique, mesurées chez le patient 2 - CM, le 03/01/2016.

Demande n°83998 - 23/01/2016 11:27:21

Commentaires de l'interpréteur:

Résultat sous réserve : nous ne disposons pas d'un modèle Bayésien pour votre méthode de dosage. Modélisation effectuée avec un estimateur pour dosages effectués en HPLC



ملخص :

مقدمة : زرع الكلى علاج يستخدم على نطاق واسع حاليا و يتطلب أدوية مضادة للمناعة للحفاظ على العضو المزروع. هدفنا تحقيق المراقبة العلاجية للميكوفينولات موفيتيل مضاد للمناعة حديث عند مرضى الكلى من أجل تكييف الجرعات وفقا للنتائج وتحديد عوامل تقلب الدوائية لها.

المواد و الاساليب : لقد قمنا بدراسة وصفية بأثر تضم 61 مريض تعرض لزراعة كلية لمدة ستة أشهر (من نوفمبر 2016 الى أبريل 2016) على مستوى المستشفى الجامعي بتلمسان.

النتائج : 49.2% من المرضى لديهم مساحة تحت المنحنى داخل المجال العلاجي . العمر، نسبة الالبومين في الدم ، تصفية الكرياتينين لا يبدو أنهم يؤثران على مساحة تحت المنحنى ($P>0.05$) في حين أن الجنس والأدوية المتناولة معه (تاكروليماس ، السيكلوسبورين و مضادات الفيروسات) لها علاقة كبيرة مع مساحة تحت المنحنى . لا بد من ضبط جرعة يومية من ميكوفينولات موفيتيل في 62.3% من المرضى لتحقيق هدف مساحة تحت المنحنى 50مغ.س/ل .
خلاصة : مراقبة العلاج للميكوفينولات موفيتيل تمثل موردا هاما في زرع الكلى من أجل تحسين الرعاية الصحية للمريض .
الكلمات الاساسية : زرع الكلى، ميكوفينولات موفيتيل ، حمض الميكوفينوليك، مساحة تحت المنحنى، رصد العلاجي، تعديل جرعة.

Résumé :

Introduction : La transplantation rénale est une thérapeutique très utilisée actuellement qui nécessite un traitement immunosuppresseur pour préserver le greffon. Notre objectif étant de réaliser le suivi thérapeutique d'un immunosuppresseur récent le MMF, chez des greffés rénaux afin d'adapter les posologies conformément aux résultats d'AUC et de déterminer les facteurs de variabilité de sa pharmacocinétique.

Patients et méthodes : il s'agit d'une méthode descriptive prospective qui porte sur 61 greffés rénaux, réalisée sur une période de 6 mois (novembre 2015 – avril 2016) au niveau du service de néphrologie du CHU de Tlemcen.

Résultats : 49.2% des patients ont une AUC présente dans l'intervalle thérapeutique. L'âge, l'albuminémie et la clairance de la créatinine ne semblent pas affecter les AUC du MMF ($P>0.05$) contrairement au sexe et à la comédication (tacrolimus, ciclosporine et antiviraux) qui présentent une relation significative avec les AUC. On doit adapter la posologie journalière du MMF chez 62.3% des patients pour atteindre une AUC cible de 50 mg.h/L.

Conclusion : Le suivi thérapeutique du MMF est un atout en transplantation rénale permettant une meilleure prise en charge des greffés.

Mots clés : transplanation rénale, MMF, acide mycophénolique, suivi thérapeutique, AUC, adaptation posologique.

Abstract :

Introduction : Currently, renal transplantation therapeutic is very used and requires immunosuppressive drugs to preserve the graft. Our objective is to carry out a therapeutic drug monitoring of a recent immunosuppressive drug the MMF, in renal transplants recipients in order to adapt posologies in accordance with the results of AUC and determine the pharmacokinetic factors of variability.

Patients and methods : It is a prospective descriptive study which relates to 61 renal grafted patients, realized over a period of 6 months (November 2015-April 2016) within the service of nephrology of The University Hospital of Tlemcen.

Results: 49.2% of the patients present an AUC in the therapeutic range.

Age, serum albumin and creatinine clearance did not appear to affect the AUC of MMF ($P> 0.05$) while gender and comedication (tacrolimus, ciclosporine and antivirals) seem to have a significant relationship with the AUC.

We must adjust the daily dose of MMF in 62.3% of patients to achieve a target AUC of 50 mg.h /L.

Conclusion : The therapeutic drug monitoring of MMF represents an asset in renal graft that allows a better taking care of kidney graft recipients.

Key words : kidney transplantation, MMF, mycophenolic acid, therapeutic monitoring, AUC, dose adjustment.