



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

**MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

**Intérêt de l'acide mycophénolique (MPA) et de son métabolite
glucuronidé (MPAG) dans le suivi thérapeutique des greffés.**

Présenté par **ABLA Yasmin**

Soutenu le 28 avril 2023 devant le jury constitué de :

Pr Jean Marc Lessinger, Président

Dr Véronique KEMMEL Véronique, Directrice de thèse

Dr Amélia-Naomi Sabo, Membre du jury



Doyen : Jean-Pierre GES
Directeurs-adjoints : Esther KELLENBERGER (enseignement)
Emilie SICK (enseignement)
Pauline SOLAS-SFRAUEL (hôpital / recherche)
Etudiant : Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	ANDRE	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDER	Biophotonique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Marie-Claude	KILHOFFER	Biologie moléculaire
Maxime	LE-MANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHON	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHIN-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEBERLE	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Pauline	SOLAS-SFRAUEL	Immunologie
Geneviève	LEBAUD-SEQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FUTER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER- WEBERLE	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLE	Chimie analytique
Nathalie	BOLLANGER	Parasitologie
Aurélié	BOURDEROUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIFER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GORG	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Gsèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LODEL	Chimie analytique
Carisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADI	Chimie
Nathalie	NEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZAGUIRE	Pharmacognosie
Sylvie	FERROTEY	Parasitologie
Frédéric	FRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Éléonore	REAL	Biologie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZAN	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNS	Chimie physique
Aurélié	URBAN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENOU	Chimio-génomique

Maîtres de conférences- praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ETIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	RETA	Biochimie
--------	------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au jury de ma thèse :

À Dr Kemmel Véronique,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de diriger et d'encadrer ma thèse. Vos conseils et votre expertise ont été essentiels pour m'aider à développer mes compétences de recherche et à mener à bien mon projet. Je suis consciente du temps et de l'énergie que vous avez consacrés à la direction de ma thèse, et je vous en suis très reconnaissante.

Au Pr LESSINGER Jean-Marc,

Je tiens à vous remercier de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse. Les conseils que vous m'avez apportés lors de la présentation de mon mémoire bibliographique ont été très précieux pour moi et m'ont aidé à améliorer mon travail. Merci encore pour le temps et l'expertise que vous m'avez consacrés à l'évaluation de ma thèse.

À Dr SABO Amelia-Naomi,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci encore pour votre temps, votre expertise et votre contribution à l'évaluation de ma thèse.

Enfin, je ne pourrais pas conclure ces remerciements sans penser à ma famille, dont l'affection, l'amour, le soutien et l'encouragement constants m'ont été d'un grand réconfort et ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Papa, je tiens à te remercier pour avoir été un modèle pour moi et pour avoir rêvé que je poursuive mes études. Ton rêve s'est réalisé et je sais que tu es fier de moi. Sache que c'est moi qui suis fière d'être ta fille.

Maman, tu étais à mes côtés à chaque étape de ce parcours et tu n'as jamais cessé de me montrer ton amour. Tu m'as appris tout ce dont j'avais besoin pour devenir la personne que je suis aujourd'hui. Je te remercie du fond du cœur.

À mes **frères**, je suis reconnaissante de votre présence et de votre tendresse, qui ont été si importants pour moi tout au long de cette aventure.

Ma belle-mère, mes belles sœurs, je vous remercie de tout cœur pour votre aide, votre soutien, j'en serai toujours reconnaissante.

Mon mari, tes encouragements constants et ta patience m'ont donné la force et le courage de poursuivre. Ton soutien a été d'une grande aide pour moi et l'amour que tu m'as montré, et que tu continues de me montrer, est tout ce dont j'ai besoin. Un grand merci pour toi!

Enfin, à toi **Taym**, mon cœur, je veux te dire que ton amour m'a donné beaucoup de force et m'a permis de voir la vie autrement. Aujourd'hui, j'ai terminé mon parcours d'études et le tiens viens de commencer ! je te souhaite à toi aussi la réussite. Je sais que c'est un long chemin, mais n'abandonne jamais, car c'est une clé de la vie !

Table des matières

I. Introduction	14
II. Prérequis.....	16
1. La transplantation d'organe.....	16
A. Généralités	16
B. Aspects épidémiologiques.....	19
C. Aspects médico-légaux.....	20
D. Règles d'attribution	21
E. Les complications immunologiques, les différents types de rejet	22
a. Rejet humoral hyperaigu	22
b. Rejet aigu	22
c. Rejet chronique	23
2. Les traitements immunosuppresseurs de la transplantation	24
A. Rôle et cible thérapeutique	24
B. Classifications des immunosuppresseurs.....	26
a. Les anticorps	26
b. Les inhibiteurs de la co-stimulation.....	29
c. Les Glucocorticoïdes	29
d. Les inhibiteurs de la calcineurine	30
e. Les inhibiteurs du signal de prolifération (mTOR).....	31
f. Les anti-métabolites	32
C. Stratégies thérapeutiques pour obtenir une immunosuppression efficace	34
a. Traitement d'induction	35
b. Traitement d'entretien	35
c. Traitement du rejet	36

D.	Conclusion	36
III.	L'acide mycophénolique.....	38
1.	Généralités	38
A.	Molécules disponibles sur le marché	38
a.	Le mycophénolate mofétil	38
b.	Le mycophénolate sodique.....	39
B.	Utilisation thérapeutique du mycophénolate.....	40
a.	L'administration	40
b.	Les Contre-indications	41
c.	Les effets indésirables	41
C.	Controverses.....	44
2.	La pharmacologie de l'acide mycophénolique	45
A.	La pharmacodynamie	45
B.	La Pharmacocinétique	48
a.	Les Caractéristiques pharmacocinétiques.....	48
b.	Les profils pharmacocinétiques	54
c.	Les variabilités pharmacocinétiques	55
d.	Modélisation pharmacocinétique	68
D.	La pharmacogénétique.....	71
a.	L'uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGTs)	71
b.	La MRP2, Multi-drug Resistance associated Protein 2	72
c.	La SLCO, solute carrier organic anion	73
d.	L'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH 2).....	73
3.	Le suivi thérapeutique pharmacologique.....	74
A.	Définition	74
B.	Le suivi thérapeutique de l'acide mycophénolique	74
C.	Réalisation du STP du MPA.....	75

a.	Prélèvements sanguins.....	75
b.	Méthodes de dosages.....	76
c.	La différence entre les méthodes de dosage	80
D.	La pratique du STP du MPA en clinique	80
E.	Problématique	82
IV.	Travaux personnels.....	84
1.	Contexte	84
2.	Matériels et méthodes	85
A.	Méthode de dosage du MPA et du MPAG au laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire	85
B.	Méthode de calcul des AUC	86
C.	Méthodes statistiques	87
3.	Résultats	87
A.	Données démographiques	87
B.	Profils pharmacocinétiques.....	88
C.	Études de corrélation et de régression linéaire	95
4.	Discussion	99
5.	Conclusion	102

LISTE DES FIGURES :

Figure 1:Présentation de peptides par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II dans le cadre de la réponse immunitaire. LyT : lymphocyte T ; TCR : T cell receptor (3).	17
Figure 2: Les mécanismes de reconnaissance par les lymphocytes T allo-géniques (3).	19
Figure 3 : Les quatre signaux d'activation de la réponse lymphocytaire T (3).....	26
Figure 4 : Mécanismes d'actions des immunosuppresseurs (23).....	34
Figure 5 : Structure chimique du mycophénolate mofétil (30)	38
Figure 6 : Structure chimique du mycophénolate sodique (30)	39
Figure 7 : Inhibition de l'IMPDH par l'acide mycophénolique (53).	46
Figure 8 : Métabolisme du mycophénolate (28)	50
Figure 9 : Schéma résumant la pharmacocinétique du mycophénolate (53).....	52
Figure 10: Profils d'évolution des concentrations du MPA (fig. A1, B1, C1, D1) et du MPAG (fig. A1, B2, C2, D2) en fonction du temps à différentes visites (V0, V0-3mois, V3-6mois et V>6mois). Une même couleur de courbe est associée au suivi du même patient. Les deux courbes tracées en pointillés représentent l'évolution des concentrations chez les patients sous Myfortic®	89
Figure 11: Évolution des concentrations résiduelles du MPA et du MPAG en fonction des différentes visites.....	93
Figure 12: Évolution des AUCs du MPA et du MPAG en fonction des différentes visites. ...	94
Figure 13: Régression linéaire entre l'aire sous la courbe du MPA (AUC MPA) et la concentration résiduelle du MPA (C ₀ MPA).....	95

Figure 14: Régression linéaire entre le calcul d'aire sous la courbe du MPAG (AUC MPAG) et la concentration résiduelle du MPAG (C_0 MPAG).....	96
Figure 15 : Absence de régression linéaire entre le calcul d'aire sous la courbe du MPAG (AUC MPAG) et le calcul d'aire sous la courbe du MPA (AUC MPA)	97
Figure 16 : Analyse par « corrélation de matrices » entre les AUCs de patients ayant bénéficiés de dosage de MPA et de MPAG à différents temps. Les chiffres en bleu correspondent à une tendance allant dans le même sens pour les 2 valeurs alors que les chiffres en rouge montrent des valeurs allant dans le sens inverse. Seules les valeurs absolues supérieures à 0,5 sont considérées comme significativement corrélées.	98

LISTES DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Accès à la transplantation des principaux organes en 2021 selon le rapport de l'agence de la Biomédecine (6).....	20
Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de l'acide mycophénolique (59,60,61,62)	53
Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses du mycophénolate. (35,36,98)	67
Tableau 4: résumé des études de modélisations analysés (CSA : ciclosporine ; T bile : Temps de vidange de la vésicule biliaire ; CL : clairance ; CL/F : clairance apparente ;Vd/F : volume de distribution apparent) ; C : concentration).....	70
Tableau 5 : Détails des conditions MS/MS préconisées pour l'installation du kit DOSIMYCO® (135).	86
Tableau 6:Données démographiques de la population étudiée.	88
Tableau 7 : Tableau synthétisant les moyennes des principaux paramètres pharmacocinétiques du MPA et du MPAG en fonction de la visite.	91

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AcMPAG	Acyl glucuronide mycophénolique
ADN	Acide désoxyribonucléique
AUC	Aire sous la courbe
C	Concentration
C0	Concentration résiduelle
CEDIA	Cloned enzyme donor immunoassay
CL	Clairance
CL/F	Clairance apparente
Cmax	Concentration maximale
CMH	Complexe d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
Cpts	Compartiments
CsA	Ciclosporine A
FAD	Food and Drug Administration
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human Antigen Leucocytes
IATDMCT	Association Internationale de Suivi Thérapeutique et de Toxicologie Clinique
Ig	Immunoglobuline
IMPDH	Inosine monophosphate déshydrogénase
LEMP	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
LSS	Stratégie de prélèvements limités
MCP-1	Protéine chimio-attractrice du monocyte-1
MMF	Mycophénolate mofétil
MPA	Acide mycophénolique
MRP2	Protéine multirésistante-2
MPS	Mycophénolate sodique
NFAT	Facteur nucléaire des lymphocytes T activés, facteur de transcription
PETINIA	Particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay
T bile	Temps de vidange de la vésicule biliaire
Tmax	Temps maximal
SNP	Seul polymorphisme nucléotidique
SLCO	Solute carrier organic anion

STP
UGT
Vd/F

Suivi thérapeutique pharmacologique
Uridine diphosphate glucuronosyltransférases
Volume de distribution apparent

I. Introduction

La transplantation d'organes constitue une thérapie de dernier recours et reste une alternative raisonnable mise en œuvre dans les situations de dégradations importantes et irréversibles d'organes vitaux (cœur, foie, poumons, rein, etc...) (1). Cependant, la transplantation s'accompagne d'un risque de rejet du greffon (sauf en cas d'autogreffe) qui demeure l'obstacle majeur aux transplantations. En effet, l'organisme receveur réagit contre le greffon car il le considère comme un élément étranger (réaction de l'hôte vis-à-vis du greffon). Pour prévenir ce risque, une thérapie immunosuppressive est mise en place en amont de la greffe puis administrée durant toute la vie du greffon.

Ces dernières décennies, le pronostic des greffes a été largement amélioré, se traduisant par une augmentation de l'espérance et de la qualité de vie des patients. Ces résultats sont en partie dus aux avancées des techniques chirurgicales et des soins post-opératoires, mais surtout à l'émergence de nouvelles molécules immunosuppressives ayant une action plus ciblée et produisant moins d'effets secondaires. Cette progression a été possible grâce à une meilleure connaissance de la réponse du système immunitaire face au greffon et des cibles thérapeutiques moléculaires et cellulaires impliquées dans cette réponse. Par ailleurs, ces médicaments agissant à différents niveaux de la réponse immunitaire ont permis la mise en place d'une stratégie thérapeutique basée sur l'association de plusieurs molécules immunosuppressives afin d'optimiser la réponse thérapeutique, tout en limitant les effets indésirables liés, d'une part, à la toxicité spécifique de chaque molécule et, d'autre part, à l'immunodépression générée (infections, cancers...).

Cependant, ces médicaments sont tous des traitements à marge thérapeutique étroite. Ainsi les patients sous immunosuppresseurs vivent en permanence avec le risque d'une « sous-immunosuppression » ou d'une « sur-immunosuppression ».

Une « sous-immunosuppression » favorise les phénomènes de rejet aigu qui conduisent à la perte du greffon, Tandis qu'une « sur-immunosuppression » favorise l'apparition d'effets toxiques tels qu'une néphrotoxicité, une hépatotoxicité, une hyperlipidémie, une leucopénie, une hypertension artérielle, des infections ou encore certaines pathologies néoplasiques. Ainsi, pour pallier ces effets indésirables, un suivi thérapeutique pharmacologique est indispensable. L'acide mycophénolique (MPA) a été introduit comme immunosuppresseur sous deux formes galéniques : le mycophénolate mofétil (MMF, Cellcept®) et le mycophénolate sodique (MPS, Myfortic®). Son introduction sur le marché en 1996 de cette nouvelle molécule a représenté une

petite révolution thérapeutique dans le domaine de transplantation d'organes, grâce à son efficacité démontrée l'efficacité dans la prévention du rejet de la greffe. Des études ont également montré une équivalence thérapeutique des deux formes galéniques bien qu'un débat persiste quant à leur équivalence en termes de sécurité clinique.

L'administration de l'une ou l'autre des formes galéniques permet la libération de l'acide mycophénolique, le principe actif des deux médicaments. Il agit comme un inhibiteur puissant sélectif, réversible et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme clé impliquée dans la synthèse de novo des nucléotides puriques nécessaires à la synthèse de l'ADN dans les lymphocytes T et B.

La pharmacocinétique du MPA se caractérise par une variabilité inter- et intra-individuelle importante. Les concentrations plasmatiques du MPA sont proportionnelles à l'efficacité thérapeutique, mais restent influencées par différents facteurs tels que le délai post-greffe et les maladies concomitantes. Par ailleurs, certaines interactions alimentaires et médicamenteuses existent et doivent être surveillées. En résumé, la pharmacocinétique est un élément déterminant des effets du médicament et incite à un suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

Le suivi thérapeutique pharmacologique peut être réalisé selon différentes méthodologies. Soit en mesurant l'exposition de l'organisme au médicament sur la durée d'une prise (aire sous la courbe), soit en mesurant la concentration résiduelle du MPA. Des études cliniques ont permis de déterminer des valeurs cibles pour assurer une efficacité optimale du traitement. Ces valeurs cibles permettent de proposer un traitement personnalisé et adapté à chaque patient en se basant sur son profil pharmacocinétique spécifique.

Depuis peu et avec l'avènement des méthodes LC/MS des kits multiparamétriques sont apparus, où le dosage du MPA est associé, dans le même échantillon, à la mesure de la concentration de l'acide mycophénolique glucuronidé (MPAG), métabolite majoritaire du MPA.

Ainsi, lors d'un STP chez des patients sous Cellcept® les deux molécules sont dosées sans connaître clairement l'intérêt du MPAG dans la réponse thérapeutique ou clinique du patient.

Le travail rapporté dans cette thèse a comme objectif principal de déterminer si le dosage du MPAG pourrait être un indicateur précoce de l'évolution de la concentration plasmatique du MPA et permettrait de mieux prédire l'efficacité thérapeutique du MPA.

II. Prérequis

1. La transplantation d'organe

A. Généralités

Lors d'une dysfonction terminale d'un organe vital, la transplantation vise à restaurer les fonctions de l'organe en implantant dans le corps d'un receveur un organe étranger prélevé sur un donneur (1).

Les travaux sur les greffes ont commencé au début du 20^{ème} siècle. En 1954, la première greffe d'organe réussie dans l'histoire de la médecine a été réalisée par le Dr Joseph Murray. Il s'agissait d'une transplantation rénale effectuée entre deux jumeaux monozygotes pour qui la compatibilité HLA était complète (100%). Cependant, des problèmes de compatibilité donneur-receveur ont été très rapidement identifiés, provoquant le rejet de l'organe par le receveur et rendant la transplantation complexe, voire impossible tant que le système immunitaire n'est pas contenu. Depuis, la recherche sur le système immunitaire a progressé et ce problème de compatibilité tend à se résoudre (2).

Une meilleure compréhension du système immunitaire a permis la découverte de traitements antirejet et la progression des greffes en instaurant des règles de compatibilité puis en les assouplissant dans certains cas. Ainsi, la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), la clé de l'immunité cellulaire, responsable de la discrimination entre le « soi » et le « non soi » a permis de mettre en place ces règles puisque le CMH reconnaît le « soi » et le « non soi » et le présente aux lymphocytes T (3).

Chez l'être humain, on parle de HLA (Human Antigen Leucocytes). En effet, les antigènes HLA présents à la surface de l'organe greffé sont présentés sous forme de peptides aux lymphocytes T qui les reconnaissent via leurs récepteurs TCR. L'association de cet antigène au sein d'une molécule du CMH forme un complexe CMH/ peptide. Ces empreintes peptidiques sont donc identifiées par le système immunitaire du receveur comme des éléments étrangers qu'il faut combattre et les cellules qui les portent sont à détruire (3).

Il existe deux systèmes de CMH : les CMH de classes I comprennent les locus HLA A, B, C. Les molécules de cette classe sont exprimées sur la surface de toutes les cellules nucléées et les plaquettes, mais absentes sur les globules rouges. Elles sont principalement reconnues par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 après une présentation des peptides. Ces peptides sont issus de la dégradation par le protéasome, des protéines d'origine endogène provenant du cytoplasme (intracellulaire) (3).

Les CMH de classe II comprennent les locus DR, DQ et DP. Les molécules de cette classe sont présentes essentiellement sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA) telles que les cellules dendritiques, les macrophages, et les lymphocytes B, mais aussi les cellules endothéliales ou les lymphocytes T activés (cf. figure 1). Elles présentent aux lymphocytes T CD4 des peptides dérivés de l'environnement extracellulaire après internalisation et dégradation dans les lysosomes (3).

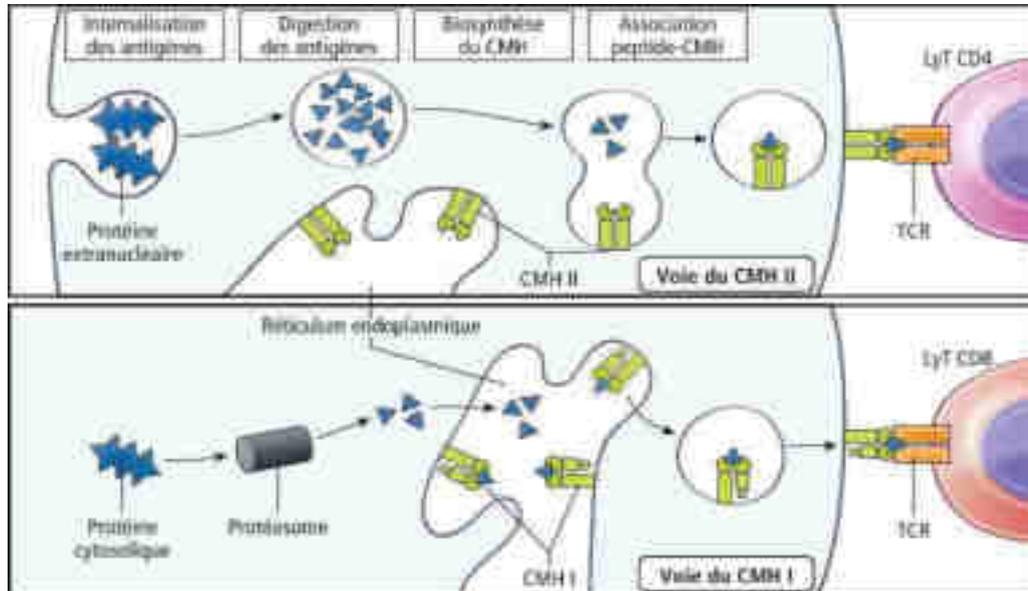


Figure 1:Présentation de peptides par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II dans le cadre de la réponse immunitaire. LyT : lymphocyte T ; TCR : T cell receptor (3).

Le chromosome (chromosome 6) qui porte ces allèles est appelé haplotype. Les groupes HLA sont transmis en bloc à la descendance en codominance. Ce système d'histocompatibilité décrit comme un « code-barres » cellulaire, est propre à chaque individu et correspond à une combinaison quasi-unique de différents allèles. Autrement dit, la probabilité que deux individus aient le même assortiment de molécules de HLA est très faible étant donné le nombre d'allèles identifiés (1000 allèles) et les configurations possibles (3–5).

Cette grande diversité du système HLA constitue l'une des limites de la transplantation (3-5). Actuellement, la majorité des transplantations d'organes sont réalisées entre des donneurs et des receveurs d'une même espèce (allogreffe). Ce type de greffe engendre le risque d'une réaction allo-immune. À savoir, en période précoce, certains lymphocyte T du receveur dit allo-réactifs, sont capables de reconnaître directement une molécule du CMH du donneur sans apprêtement, c'est la reconnaissance directe. Par conséquent, cette reconnaissance directe peut être responsable de rejet précoce, de l'ordre de quelques heures à quelques semaines. Les CPA du donneur disparaissent progressivement. Une fois absentes, les CPA du receveur entrent en jeu et engagent une présentation indirecte. Elle est décrite par la présentation d'un peptide issu de la dégradation d'une molécule de CMH allo-génique du donneur, associée à une molécule de CMH du receveur située sur une CPA de ce dernier (du « soi ») (cf. figure 2). Ce phénomène semi-précoce voire tardif, peut persister tant que l'organe greffé est en place, et peut provoquer un rejet plus tardif, souvent chronique (4).

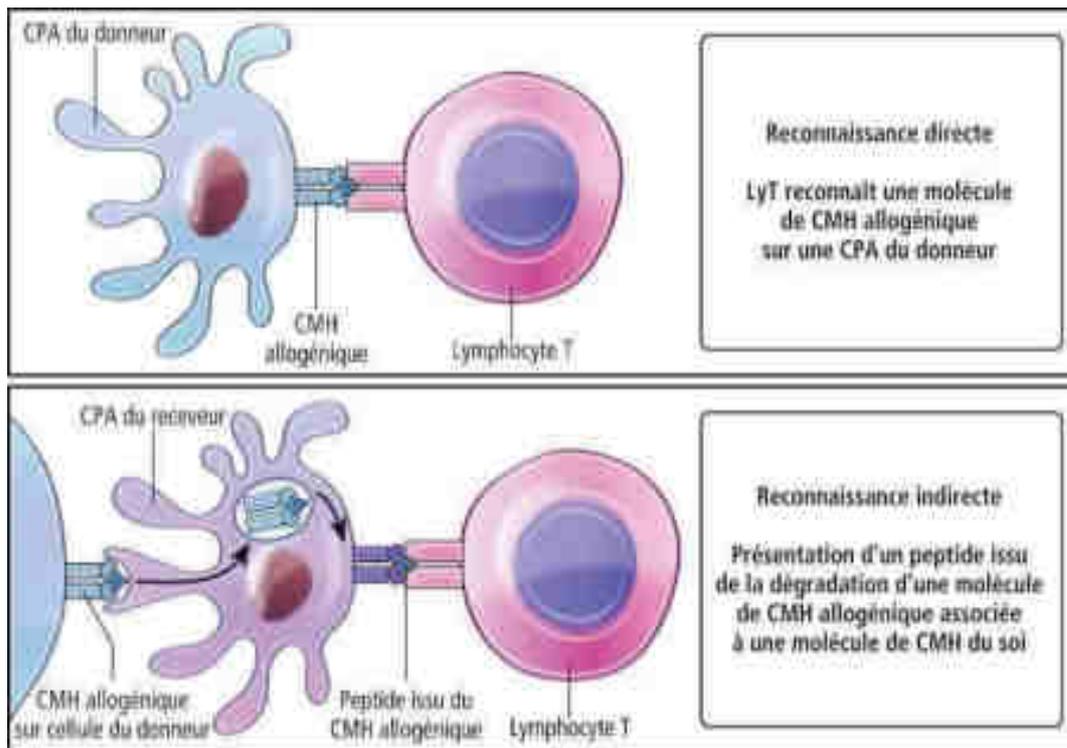


Figure 2: Les mécanismes de reconnaissance par les lymphocytes T allo-géniques (3).

À l'exception des jumeaux monozygotes, qui sont les seuls à échapper à cette allo-réactivité, un traitement immunosuppresseur devient indispensable et sera nécessaire à vie pour tous les autres patients. La transplantation permet de prolonger et d'améliorer la vie des patients en défaillance terminale d'un ou plusieurs organes. Cependant, pour obtenir de meilleurs résultats, il est nécessaire d'évaluer et de sélectionner les couples receveurs / donneurs et de mettre une immunosuppression suffisante mais sans excès.

B. Aspects épidémiologiques

En France, une pénurie d'organes demeure (cf. tableau 1). Les besoins surpassent largement les possibilités de greffe. L'activité de greffe d'organes en 2020 est égale à 4421 dont 405 à partir de donneurs vivants. Seulement 15% des transplantations rénales sont réalisées à partir de donneurs vivants. Quant aux États Unis ou dans les pays scandinaves ce chiffre atteint 40-50% (6).

À noter aussi que l'activité de prélèvement et de greffe d'organes a été affectée par la crise sanitaire provoquée par l'épidémie de COVID-19 dans notre pays.

Tableau 1 : Accès à la transplantation des principaux organes en 2021 selon le rapport de l'agence de la Biomédecine (6)

Transplantation	Rein	Foie	Cœur	Poumon	Pancréas	Cœur- poumon	Intestin	Total
Nombre d'inscrits sur la liste d'attente active au 1 ^{er} janvier 2021	8926	840	299	155	98	16	2	10336
Nouveaux inscrits dans l'année 2020	4697	1838	543	321	70	12	5	7486
Nombre total de candidats dans l'année 2020	20855	3384	936	502	285	31	8	26001
Nombre de patients transplantés en 2020 (dont donneurs vivants)	2595 (390)	1128 (15)	370	283	34	8	3	4421 (405)
Nombres de patients décédés en liste d'attente en 2020	579	257	68	16	10	2	1	933

C.Aspects médico-légaux

Les aspects médico-légaux des transplantations d'organes solides sont contrôlés par l'Agence de la Biomédecine.

En effet, le don d'organe en France repose sur trois grands principes définis par la loi de bioéthique. Il nécessite :

- Un consentement présumé du donneur,
- La gratuité du don,
- Le maintien de l'anonymat entre le donneur et le receveur.

Les donneurs décédés en mort encéphalique représentent la principale source de donneurs d'organes solides. Ainsi, depuis le 1^{er} janvier 2017, tous les défunts diagnostiqués en mort encéphalique sont considérés comme donneurs par défaut. Les personnes refusant le don d'organe doivent s'inscrire au registre national des refus de don d'organes ou transmettre à leurs proches un témoignage oral ou écrit allant dans ce sens. En outre, une nouvelle autorisation de recours à des donneurs décédés après un arrêt cardiaque persistant est mise en place par le décret n°2005-949, loi du 2 août 2005.

Pour compenser la pénurie d'organe, le cercle des donneurs s'est également élargi à des donneurs vivants. Les futurs donneurs sont protégés par le comité des donneurs vivants qui autorise ou non le prélèvement et s'assure que le donneur vivant est libre de sa décision. Le Président du Tribunal de Grande Instance vérifie que le consentement est libre et éclairé et s'assure que le don est conforme aux conditions fixées par la loi de bioéthique (7,8).

D. Règles d'attribution

Il existe quatre niveaux de répartition des organes prélevés aux receveurs sur liste d'attente : local, régional, national et international.

Les règles de répartition et d'attribution des organes prélevés pour la transplantation sont basées sur les principes d'équité et d'éthique médicale, tout en visant à améliorer la qualité des soins. Lorsqu'une transplantation d'organe est indiquée chez un patient, il sera reconnu comme un receveur potentiel de greffe d'organe et doit être inscrit sur une liste nationale d'attente gérée par l'agence de la biomédecine, qui organise et assure la répartition et l'attribution des organes selon des règles. Les greffons sont attribués en fonction d'une échelle de priorités qui s'applique à tous les greffons et à tous les patients futurs receveurs.

Les propositions de greffe prennent en compte en priorité l'urgence de la greffe (vie menacée à court terme) ou la difficulté d'y accéder pour certains malades (hyperimmunisés, groupes rares, âges des patients (receveurs pédiatriques), tout en visant une répartition équitable et une utilisation optimale des greffons (8,9).

La sélection des receveurs et des donneurs est une étape primordiale dans la transplantation. Les critères d'appariement donneur-receveur respectent des caractéristiques médicales et immunologiques, tels que la compatibilité du groupe sanguin ABO, l'histocompatibilité HLA, le temps d'ischémie froide le plus court possible (état pendant lequel le sang oxygéné ne circule

plus dans le greffon). En outre, des critères morphologiques tels que la taille du receveur et du donneur sont également nécessaires en transplantation d'organes thoraciques ou de foie. Les critères d'appariement prennent également en compte un principe d'équité, comme le temps d'attente sur la liste (8,10).

E. Les complications immunologiques, les différents types de rejet

En post-transplantation, les complications immunologiques sont caractérisées par les rejets. Plusieurs types de rejets ont été définis en fonction du mécanisme en cause et du délai de survenue après la transplantation.

a. Rejet humoral hyperaigu

Il représente la manifestation clinique la plus dramatique, survenant dans les premières minutes suivant la transplantation et conduit à une perte irrémédiable du greffon. Il est dû à l'existence chez le receveur d'anticorps préformés avant la greffe, souvent acquis lors de transfusions sanguines ou de grossesses (anticorps anti-donneurs, anti- HLA, anti- ABO) qui se fixent sur l'endothélium vasculaire de l'organe greffé, entraînant alors une thrombose inflammatoire. Ce type de rejet peut être observé lors des tentatives de désensibilisation chez les hyperimmunisés ou lors de greffes ABO-incompatibles.

Le rejet humoral hyperaigu est prévenu par la réalisation systématique d'un cross-match juste avant la greffe (test de lymphocytotoxicité qui permet d'identifier dans le sérum du receveur la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les antigènes du donneur) et par le respect des règles de compatibilités ABO (4,8,10–12).

b. Rejet aigu

Il est caractérisé par une dysfonction rapide de l'organe, sa survenue est maximale au cours des trois premiers mois. Le rejet aigu peut être soit à médiation humorale soit à médiation cellulaire (4,8,10–12).

i. Rejet aigu humoral

Il survient généralement dans les premières semaines de la transplantation. Souvent, il est lié à la présence d'anticorps préformés dirigés contre les antigènes HLA du greffon mais non détectés par le cross-match. Une diminution brutale du traitement immunosuppresseur peut également provoquer une apparition d'anticorps dits de novo et par conséquent conduire à un rejet humoral aigu à distance (après trois mois). Le rejet aigu humoral peut également être observé chez des sujets greffés hyperimmunisés désensibilisés. Après un traitement adapté, la réversibilité des lésions reste incomplète et laisse généralement des lésions chroniques. Des biopsies de contrôles permettent de poser le diagnostic (4,8,10–12).

ii. Rejet aigu cellulaire

Il concerne 5 à 10% des rejets de greffe. Il se manifeste essentiellement dans les 3 premiers mois. Le rejet aigu cellulaire est dû à une infiltration du greffon par des lymphocytes T cytotoxiques et s'observe au moins cinq jours après la transplantation. Les biopsies systématiques au 3^{ème} mois permettent de détecter et d'envisager un traitement de rejet si le diagnostic est posé. En effet, le plus souvent le pronostic d'un rejet aigu cellulaire est bon et ces lésions sont réversibles (4,8,10–12).

c. Rejet chronique

Ce type de rejet est généralement multifactoriel et se caractérise par une détérioration progressive de la fonction du greffon, ce qui en fait la première cause de perte de greffon. Il survient au-delà de 6 mois après la transplantation. Les deux mécanismes immunologiques, humoral ou cellulaire, sont possibles, même s'il est à médiation humoral le plus souvent. Dans ce cas, la dégradation de la fonction du greffon est irréversible. Pour prévenir le rejet d'une greffe, un traitement immunosuppresseur est indispensable en dehors de quelques rares exceptions (4,8,10–12).

2. Les traitements immunosuppresseurs de la transplantation

Les progrès des connaissances concernant le fonctionnement du système immunitaire, notamment dans la réponse allo-génique, ont permis l'émergence de nouvelles molécules immunosuppressives d'action plus ciblée. Une meilleure utilisation de ces traitements en association a conduit à une réduction drastique des taux de rejets, tout en limitant les complications liées à la toxicité des traitements ainsi qu'à l'immunodépression induite (infections, cancers...). En effet, un sous-dosage peut exposer au risque de rejet de greffe tandis qu'un surdosage peut entraîner d'effets secondaires graves. Par conséquent, une surveillance particulière via un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est nécessaire en raison de la marge thérapeutique étroite des immunosuppresseurs.

A. Rôle et cible thérapeutique

Comme leur nom l'indique, les agents immunosuppresseurs visent principalement à empêcher ou à diminuer la réponse immunitaire. En transplantations d'organe, leur objectif est de bloquer l'allo-réactivité qui suit les étapes classiques de toute reconnaissance immune. Les immunosuppresseurs permettent ainsi de prévenir le rejet des allogreffes d'organes ou de moelle osseuse, ainsi que de traiter de manière curative les rejets aigus. Mais ils sont également indiqués dans la prise en charge de certains cancers, dans le traitement de certaines pathologies auto-immunes, dermatologiques et rénales (12,13).

Les immunosuppresseurs ont pour principal rôle d'éliminer les lymphocytes T par déplétion ou en bloquant à différents niveaux les étapes de la réponse immunitaire. Ils ciblent donc les phénomènes de l'activation et la co-stimulation lymphocytaire qui sont responsables de la production de cytokines et de la prolifération des lymphocytes T. Dans de rares cas, ils ciblent également les lymphocytes B (10).

Quatre signaux sont nécessaires pour permettre l'activation des lymphocytes T :

- Signal 1 : reconnaissance par le récepteur TCR d'un antigène présenté par le CMH d'une CPA.
- Signal 2 : signaux de co-stimulation, tels que la reconnaissance des molécules CD80/86 présentes sur la CPA par le CD28 exprimé par le lymphocyte T. Cette co-stimulation renforce le premier signal transmis par le récepteur TCR.
- Signal 3 : signaux provenant d'une stimulation cytokinique, comme IL2, et aboutissant à la prolifération puis de polarisation des lymphocytes T.
- Signal 4 : la prolifération lymphocytaire via la synthèse de nucléotides puriques et pyrimidiques. Cette synthèse est notamment dépendante des enzymes inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH).

Après stimulation antigénique, lorsque les signaux 1 et 2 sont combinés, l'activation de la Calcineurine enzyme clés de la cascade de signalisation intracellulaire est déclenchée (figure 3). La calcineurine active la traduction de l'IL-2. Une fois l'IL-2 produite, qui se fixe sur son récepteur, le CD25 à la surface des LT et active la voie de signalisation mTOR (Mechanistic Target Of Rapamycin). Cette dernière permet l'activation du cycle cellulaire puis la prolifération des lymphocytes T (4).

Chacun de ces signaux constitue une cible thérapeutique potentielle pour induire une immunosuppression.

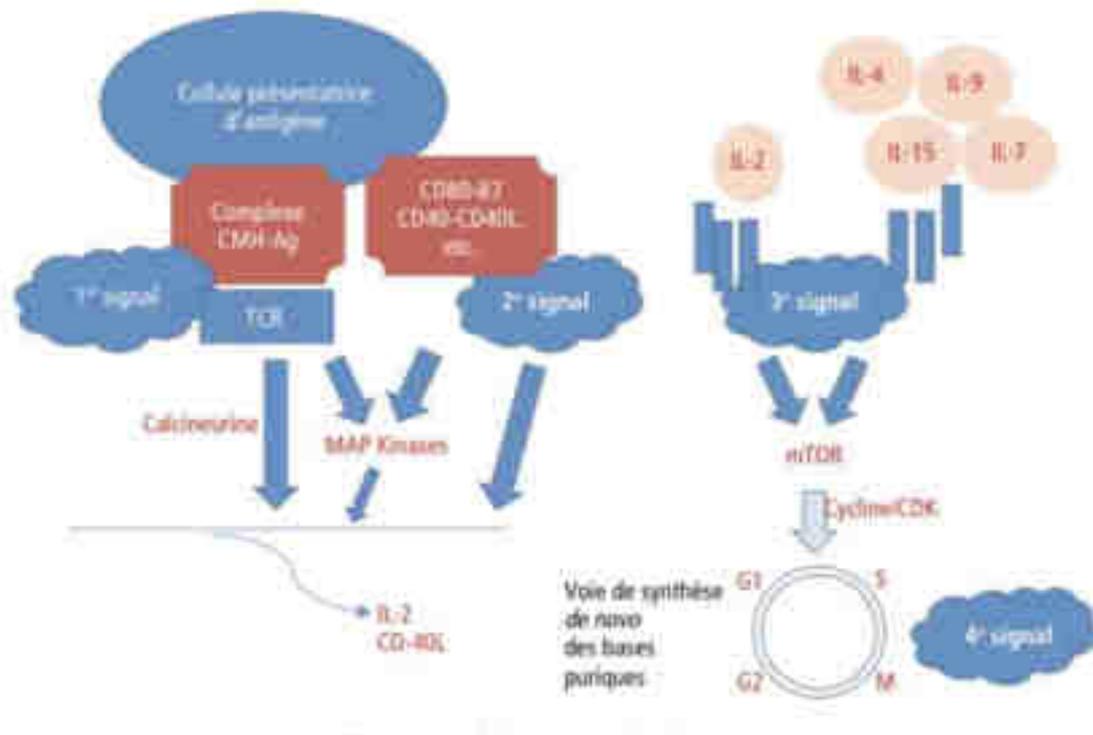


Figure 3 : Les quatre signaux d'activation de la réponse lymphocytaire T (3)

B. Classifications des immunosuppresseurs

Selon leur structure, on distingue les immunosuppresseurs d'origine chimique et les immunosuppresseurs d'origine biologique. De plus, leur classification dépend aussi de leur mécanisme d'action et de leur cible thérapeutique. Il en résulte qu'ils peuvent être classés en six groupes. (Cf. figure 4)

a. Les anticorps

i. Les anticorps déplétants :

Les anticorps polyclonaux déplétants :

Les anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires sont des immunosuppresseurs biologiques fabriqués à partir du sang d'animaux immunisés par des lymphocytes T ou des thymocytes humains.

On distingue les globulines anti-thymocytaires (Thymoglobuline®) et les anti-lymphoglobulines (Lymphoglobuline®). Ces anticorps sont dirigés contre des molécules de surface intervenant dans la communication intercellulaire (CD2, CD3, CD4, CD25...) et dans la migration leucocytaire. Ils agissent essentiellement en opsonisant les lymphocytes circulants, qui sont ensuite éliminés, induisant ainsi une lymphopénie rapide profonde et durable. Ils entraînent ainsi une déplétion lymphocytaire souvent totale et donc une immunosuppression majeure et prolongée.

Ces anticorps sont administrés par voie intraveineuse, soit sous forme de bolus peropératoire, soit en perfusion quotidienne. Ils sont souvent utilisés comme traitement d'induction à la phase initiale de la transplantation ou parfois comme traitement curatif des rejets aigus.

Plusieurs effets indésirables ont été observés chez les patients sous anticorps polyclonaux : réaction d'hypersensibilité (anaphylaxie, maladie sérique), thrombopénie, infections (3,8,11).

Les anticorps monoclonaux déplétants :

Anticorps anti- CD3 :

L'anticorps muromonab (Orthoclone® OKT3) est un anticorps murin dirigé contre l'antigène CD3 des lymphocytes T. Le CD3 marqueur spécifique du lymphocyte T qui s'associe au récepteur TCR (récepteur des lymphocytes T) pour former le complexe CD3-TCR, élément clé de la reconnaissance antigénique (complexe CMH-antigène). L'OKT3 interagit avec la protéine CD3 et bloque sa fonction en induisant un blocage de la transduction du signal d'activation des lymphocytes T. L'Orthoclone® a été retiré du marché en 2009 en raison de ses effets indésirables, notamment la survenue de syndromes lymphoprolifératifs (3,13).

Anticorps anti-CD20 :

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique (murine et humaine). Il se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine exprimée par les lymphocytes pré-B et les lymphocytes B matures, mais pas à la surface des plasmocytes. Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20, tandis que le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse des lymphocytes B. Cette lyse est provoquée par une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (3,14).

Initialement indiqué dans les traitements des lymphomes, ce traitement est actuellement utilisé en induction chez les patients greffés à très haut risque, notamment en cas de présence d'anticorps anti-HLA préformés et en cas de greffe ABO-incompatible (14).

Anticorps anti- CD52 :

L'alemtuzumab (Campath®) est un anticorps monoclonal IgG1, humanisé, dirigé contre une glucoprotéine membranaire (CD52) située à la surface des lymphocytes T, B, NK. La lyse cellulaire est induite par une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (11). Ce médicament est indiqué dans le traitement du rejet humoral ou cellulaire réfractaire aux traitements conventionnels (15).

ii. Les anticorps non déplétants

Le **basiliximab** (Simulect®) est un anticorps monoclonal chimérique non déplétant qui cible la chaîne alpha (CD25) du récepteur de l'interleukine 2 (IL-2) présent principalement sur les lymphocytes T. en saturant le récepteur, il empêche la fixation de l'IL-2 et bloque ainsi sa fonction, réduisant la prolifération lymphocytaire.

Ce traitement est administré juste avant et/ou en début de la greffe, comme traitement d'induction, par voie intraveineuse en deux perfusions. Il a une excellente tolérance, seuls quelques cas d'hypersensibilités au produit ont été signalés (3,8).

Le daclizumab (Zenapax®) est un anticorps monoclonal humanisé qui antagonise le récepteur de l'IL-2. Il a été retiré du marché par l'agence européenne des médicaments (EMA) en décembre 2008 (11).

L'éculizimab (Soloris®) est un anticorps monoclonal, inhibiteur de la voie terminale du complément (anti-C5). Il est indiqué dans la prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et dans la prévention ou le traitement des syndromes hémolytiques et urémiques atypiques. Il peut également être utilisé pour prévenir le rejet médié par les anticorps (3,16).

b. Les inhibiteurs de la co-stimulation

En l'absence du deuxième signal de co-stimulation, le lymphocyte T se dirigera vers l'anergie ou une apoptose précoce, ce qui supprimera la réponse à la stimulation antigénique.

Le **Bélatacept** (Nulojix®), une protéine de fusion soluble issue de la recombinaison du gène CTLA4-Ig (cytotoxic T lymphocytes-Associated protein 4) lié à la portion constante d'une Ig humaine. Il a été développé pour inhiber les phénomènes de co-stimulation des lymphocytes T. Ainsi, le bélatacept bloque de façon sélective l'interaction entre les complexes CD80/CD86 des cellules présentatrices de l'antigène et la molécule CD28 du lymphocyte T. À l'heure actuelle, son utilisation est indiquée uniquement dans le cadre d'une transplantation rénale, en particulier chez les patients exposés au virus d'Epstein-Barr. Le Nulojix® 250 mg se présente sous forme de poudre pour solution à diluer. Il est administré par voie intraveineuse et sa dose recommandée est établie en fonction du poids du patient (5 à 6 mg/kg). Son avantage s'explique par l'absence de néphrotoxicité et la survenue moins fréquente de certains effets secondaires tels que l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie et le diabète. En revanche, le bélatacept est contre-indiqué chez les patients séronégatifs ou de statut sérologique inconnu pour le virus Epstein-Barr, compte tenu du risque de développer un syndrome lymphoprolifératif en post-transplantation (10,17).

c. Les Glucocorticoïdes

Grâce à leur caractère lipophile, les glucocorticoïdes traversent la membrane cellulaire et se fixent sur leurs récepteurs intracellulaires. Ils inhibent l'expression génique de nombreuses cytokines en agissant directement sur les facteurs de transcription (NF-kB, AP-1) responsables de l'activation de leur synthèse. Ainsi, l'administration de glucocorticoïdes se traduit par une diminution de la synthèse des cytokines inflammatoires comme l'IL-1, le TNFalpha, l'IL-6, l'IL-8, mais aussi des molécules d'adhérence comme ICAM-1 et VCAM-1.

Les glucocorticoïdes ciblent donc le deuxième signal (costimulation) de manière réversible. Par ailleurs, ils inhibent l'expression des récepteurs lymphocytaires de certaines cytokines et diminuent aussi l'adhérence et l'extravasation leucocytaire lorsqu'ils sont administrés à fortes doses. Ils induisent également l'apoptose des lymphocytes T CD4⁺ (3,12).

En transplantation, cette classe d'immunosuppresseur chimique est utilisée soit à faible dose, à titre préventif du rejet (prédnisone, Cortancyl®), avec une dose initiale de 20 à 25 mg par jour,

soit à forte dose (500 mg à 1g pendant 1 à 3 jours), à titre curatif du rejet (méthylprednisone, Solumédrol®) (11). Les effets secondaires sont nombreux : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, prise de poids, complications osseuses, troubles de croissance chez l'enfant, cataracte... ce qui explique l'utilisation plus rare des glucocorticoïdes au long court dans la greffe (8).

d. Les inhibiteurs de la calcineurine

Ces médicaments agissent sur une étape très précoce de l'activation cellulaire, en bloquant l'activité de la calcineurine, enzyme clé impliquée dans la production des cytokines, notamment l'IL2. Ils font partie des immunosuppresseurs chimiques.

i. La ciclosporine A (CsA) (Néoral®)

Cette molécule, un polypeptide cyclique de 11 acides aminés, se fixe sur son récepteur cytoplasmique lymphocytaire appelé cyclophiline. Le complexe formé inhibe la calcineurine (18).

La ciclosporine est administrée per os à une posologie initiale de 4-6 mg/kg/jour en 2 prises, puis la posologie est adaptée en fonction de la concentration sanguine résiduelle. Cette personnalisation du traitement tient également compte de la compatibilité du greffon pour le patient. La métabolisation de la ciclosporine se fait au niveau hépatique et intestinal par le cytochrome P450 3A, ce qui explique le grand nombre d'interactions médicamenteuses possibles. Les principaux effets secondaires liés à la ciclosporine sont d'ordre rénal (néphrotoxicité aiguë et chronique) mais aussi vasculaire (hypertension artérielle). L'hypertrophie gingivale et l'hyperpilosité sont également des effets indésirables fréquents (8,10).

ii. Le tacrolimus (FK506) (Prograf®, Advagraf®, Envarsus®, Adoport®)

Il s'agit d'un macrolide immunosuppresseur qui se lie à la protéine cytosolique FKBP12. Le tacrolimus empêche, par compétition, la fixation du calcium sur la calcineurine et bloque la transduction des messages indispensables à la réponse cellulaire (18).

Le tacrolimus est prescrit à une dose initiale de 0,075 à 0,3 mg/kg/j per os. La dose varie en fonction du type de greffe, de l'âge du patient, de la tolérance clinique, et des concentrations résiduelles dans le sang total (19). Une analyse pharmacogénétique est conseillée en amont de

la prescription et nécessite une adaptation de la prise initiale de tacrolimus en cas de polymorphismes CYP3A4*1B, CYP3A4*22, et CYP3A5*3. Cette dose est ensuite ajustée en fonction de la concentration sanguine de tacrolimus (20).

Néanmoins, il existe sous deux formulations galéniques : une à libération immédiate (Prograf[®], Adoport[®]) qui nécessite une répartition en deux prises par jour et une forme à libération prolongée (Advagraf[®], Envarsus[®]) administrable en une seule prise par jour.

Le tacrolimus est métabolisé au niveau du foie via le cytochrome CYP 3A4 et 3A5, il est donc sujet à de nombreuses interactions médicamenteuses, tout comme la ciclosporine (8).

Son efficacité est légèrement supérieure à celle de la ciclosporine, et présente une toxicité rénale (néphrotoxicité) et vasculaire (hypertension artérielle) assez similaires, bien que moins fréquente. Cette molécule n'induit pas d'hypertrophie gingivale ni d'hyperpilosité, Au contraire, elle peut induire un prurit et des alopecies. Néanmoins, la fréquence des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de glycorégulation est plus élevée lors de la prise de tacrolimus à forte doses en comparaison avec la ciclosporine. Afin de réduire la survenue de ces effets indésirables, une diminution de la posologie est recommandée mais elle doit être compensée par la prise d'une autre classe thérapeutique d'immunosuppresseur afin de maintenir la même efficacité immunosuppressive sur l'organisme (10).

e. Les inhibiteurs du signal de prolifération (mTOR)

Les molécules bloquant la protéine mTOR inhibent les signaux intracellulaires de progression du cycle cellulaire, de la phase G1 à la phase S et donc la prolifération des lymphocytes T (signal 3).

Le **sirolimus** (Rapamune[®]) et l'**évérolimus** (Certican[®]) dérivent de la rapamycine, un macrolide cyclique, structurellement proche du tacrolimus. Ils se fixent également sur l'immunophiline FKBP12. Cependant le mécanisme d'action des inhibiteurs mTOR diffère de celui du tacrolimus. En effet, le complexe FKBP12-inhibiteur mTOR interagit avec deux kinases mTOR-1 et mTOR-2 associées à la transition de phase G1 vers la phase S du cycle cellulaire.

La rapamycine inhibe la transduction du signal de nombreux récepteurs de facteurs de croissance utilisant la voie PI3K/AKT/mTOR. Par conséquent, cette inhibition n'est pas spécifique des lymphocytes T. Les inhibiteurs de mTOR agissent également sur les

lymphocytes B activés, les macrophages, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes et les cellules endothéliales.

En traitement d'induction (pendant les 2-3 premiers mois en post-transplantation), le sirolimus est administré par voie orale le plus rapidement possible, à une dose de charge de 6 mg. La deuxième dose est réduite à 2 mg/j en une seule prise thérapeutique puis adaptée en fonction du suivi des concentrations sanguines résiduelles (valeurs cibles = 4-12 ng/ml). La Rapamune® doit être prise à une heure fixe par rapport à la prise de ciclosporine, soit un intervalle de 4 heures après la dose de ciclosporine (21).

La posologie initiale de l'évérolimus est de 0,75 mg lorsqu'il est co-administré avec de la ciclosporine et de 1 mg lorsqu'il est co-administré avec du tacrolimus. Elle est répartie en deux prises compte tenu de sa demi-vie plus courte que celle du sirolimus (22).

De nombreuses interactions médicamenteuses existent en raison de la métabolisation des inhibiteurs de mTOR au niveau hépatique et intestinal par les cytochromes CYP 3A4.

Les principaux effets secondaires sont la survenue d'une thrombopénie et d'une hyperlipidémie. La survenue d'une protéinurie est également assez fréquente. D'autres effets bénins tels que l'apparition d'aphtes, des éruptions cutanées, des œdèmes ou des troubles de la fertilité masculine impactent la qualité de vie des patients. Le risque d'une pneumopathie de type immuno-allergique est rare mais grave et nécessite généralement l'arrêt du traitement.

L'association ou plus rarement la conversion précoce à 3 mois d'un inhibiteur de calcineurine par un inhibiteur mTOR permet un gain de fonction rénale à un an. En effet, la rapamycine seule ne semble pas néphrotoxique, et lorsqu'elle est associée à un inhibiteur de calcineurine, elle diminue fortement le risque de néphrotoxicité (8,10).

f. Les anti-métabolites

La prolifération lymphocytaire nécessite la synthèse des bases puriques et pyrimidiques permettant la duplication d'ADN. Cette voie métabolique représente la cible de cette classe d'immunosuppresseurs chimiques.

Les inhibiteurs de la synthèse des bases puriques comprennent deux molécules : l'azathioprine et l'acide mycophénolique.

i. Azathioprine (Imurel®)

Il s'agit d'une prodrogue de la 6-mercaptopurine, analogue de base purique. Il est capable de s'incorporer au sein des acides nucléiques de l'ADN et de provoquer des cassures chromosomiques. Le métabolite actif de l'azathioprine (la 6-mercaptopurine) peut aussi interférer avec des enzymes des deux voies de la synthèse des bases puriques (la voie de novo et la voie de sauvetage) telles que la phosphoryl phosphatase, inosine monophosphate déshydrogénase, aminidotransférase et adénosyl succinate synthase (10,12).

L'azathioprine est administrée soit par voie orale en une seule prise, soit par voie intraveineuse à la posologie de 1 à 2 mg/kg sans dépasser les 150 mg/j. L'azathioprine est à l'origine d'un risque de toxicité hépatique mais surtout médullaire (leucopénie, anémie macrocytaire). C'est pourquoi, l'azathioprine nécessite une surveillance clinique particulière et la recherche d'éventuels déficits en thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) présents chez 10% de la population caucasienne. Pour ces patients, la prise d'azathioprine augmente le risque de myélosuppression sévère, précoce et potentiellement fatale, après l'initiation du traitement (10). L'azathioprine est un agent antiprolifératif non spécifique connu depuis le milieu des années 1990, mais il est de moins en moins utilisé en raison de sa potentielle oncogénicité cutanée. Il est plutôt remplacé par un autre inhibiteur de la synthèse des bases puriques : l'acide mycophénolique (8,10).

ii. L'acide mycophénolique

Deux formes moléculaires sont couramment utilisées : le **mycophénolate mofétil** (Cellcept®) qui est une prodrogue et le mycophénolate sodique (Myfortic®). La molécule active dans l'organisme est l'acide mycophénolique (MPA). Ce dernier est un inhibiteur puissant, sélectif, réversible et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), une enzyme clé impliquée dans la synthèse de novo des nucléotides puriques nécessaires à la synthèse de l'ADN dans les lymphocytes B et T.

Le Cellcept® est généralement administré chez l'adulte à une dose de 1 à 2 g/j en deux prises. Pour le Myfortic® sa posologie initiale est de 1440 à 2880 mg/j, elle est répartie également en deux prises. Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont d'ordre digestif (diarrhées) ou hématologique (leucopénie, neutropénie) (8,10,12).

NB : Nous aborderons et développerons davantage la pharmacologie et le suivi thérapeutique de l'acide mycophénolique dans le chapitre 2 ci-dessous.

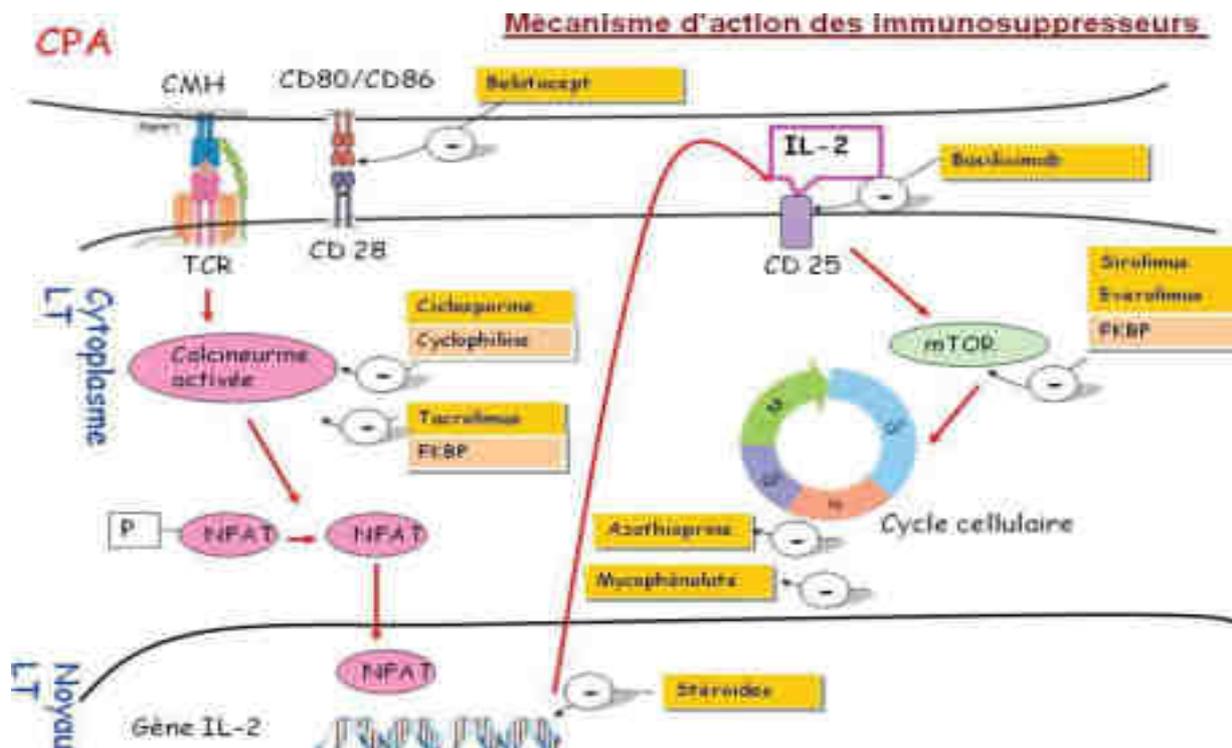


Figure 4 : Mécanismes d'actions des immunosuppresseurs (23)

C. Stratégies thérapeutiques pour obtenir une immunosuppression efficace

Généralement, la stratégie thérapeutique en transplantation d'organe solide et de cellules hématopoïétiques se base sur l'association de plusieurs molécules immunosuppressives ciblant l'activation des cellules effectrices à différents niveaux. Cette approche vise à obtenir une synergie d'action entre les molécules bloquant la réponse lymphocytaire tout en permettant de diminuer la toxicité spécifique de chaque molécule par la diminution des doses administrées (3).

Le traitement immunosuppresseur est également personnalisé et adapté à chaque patient en fonction de ses caractéristiques génétiques, de compatibilités entre le greffon et le receveur, du type de greffe et des médicaments associés au traitement. Le choix des associations d'immunosuppresseurs peut se faire selon plusieurs critères. Le risque immunologique fait partie de ces critères, il est défini par le degré d'incompatibilité HLA, le degré d'immunisation

anti-HLA et le type de transplantation. Le choix tient également compte de la qualité du greffon et des caractéristiques du receveur, telles que l'ethnie, le sexe, l'âge, les antécédents tumoraux, métaboliques, cardiovasculaires, le risque viral ou même de la pathologie initiale. En l'occurrence, l'utilisation de la pharmacogénétique peut également devenir un critère de choix pour la dose initiale d'immunosuppresseurs (12).

On distingue trois phases dans l'utilisations des immunosuppresseurs en transplantation d'organe : la phase d'induction, la phase d'entretien et enfin la phase de traitement du rejet.

a. Traitement d'induction

Au cours des premiers jours de la transplantation, le risque de rejet est accru. Le traitement d'induction est instauré afin d'induire une immunosuppression forte juste avant la greffe en prévision d'un rejet aigu. Les molécules souvent utilisées en France sont les anticorps polyclonaux déplétants (Thymoglobulines[®]) pour les patients à fort risque immunologique et/ou un anticorps monoclonal non déplétant (Simulect[®]) pour les patients à faible risque immunologique (8,10,24).

b. Traitement d'entretien

Ce traitement est utilisé afin de prévenir à long terme la survenue d'un épisode de rejet aigu avec la moindre iatrogénie possible. Pour des raisons pratiques et d'observance mieux respectées, ce traitement doit être simple : en prise orale quotidienne voire biquotidienne.

Le schéma de référence actuel repose sur une trithérapie associant un inhibiteur de calcineurine (Prograf[®] ou Advagraf[®] plutôt que Néoral[®]), un antiprolifératif (Cellcept[®] ou Myfortic[®] plutôt qu'Imurel[®]) et un corticoïde (Cortancyl[®] ou Solupred[®]) (8,10). Cette trithérapie est souvent réduite à une bithérapie dans le second semestre de la transplantation à la suite de l'arrêt des corticoïdes, en raison de leurs nombreux effets indésirables consécutifs à une prise prolongée dans le temps (10). Des protocoles sans corticoïdes ont été développés pour les patients présentant un faible risque immunologique et ne sont appliqués que sous couvert d'un traitement d'induction (anticorps polyclonaux de préférence). Or, en suivant ce régime le risque de rejet aigu est accru par rapport à des régimes d'immunosuppression utilisant les corticoïdes (3,10).

Pour limiter la néphrotoxicité des inhibiteurs de calcineurine, une association précoce (dès les premiers jours voire mois) entre un inhibiteur de calcineurine et un inhibiteur de mTOR est souvent préconisée. Ainsi, des nouvelles stratégies d'utilisation du bélatcept émergent en relais des anti-calcineurines, notamment en association à de faibles doses d'inhibiteurs de mTOR, en raison d'une approche de minimisation des doses d'inhibiteurs de calcineurine (10,17,25,26).

c. Traitement du rejet

Le choix du traitement anti-rejet dépend du type du rejet (cellulaire ou humoral), de son caractère aigu ou chronique et du contexte clinique (3).

Des bolus de corticoïdes (Solumédrol®), 3 à 5 injections intraveineuses à des doses supérieures à 20 mg/kg sont fréquemment utilisés en raison de leurs effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires.

En cas de rejet aigu cellulaire cortico-résistant, des anticorps polyclonaux déplétants sont utilisés comme traitement immunosuppresseur. Pour les épisodes de rejet aigu humoral médiés par des anticorps anti-donneur, différentes options sont disponibles : technique d'aphérèse (plasmaphérèse ou immunoadsorption), immunoglobulines intraveineuses, ou les anti-lymphocytes B, tel que le rituximab. Les inhibiteurs de protéasome (bortézomib) et le traitement neutralisant l'action des anticorps sur la cellule cible (écilizumab) ont été utilisés dans ce contexte, mais sans preuve concluante de leur efficacité (3,10).

D. Conclusion

Pour conclure cette partie, il est essentiel de souligner que la thérapie immunosuppressive joue un rôle crucial dans la prévention du rejet d'organe. Une combinaison d'immunosuppresseurs permet de bloquer la réponse immunitaire à différents niveaux, réduisant ainsi les doses et les toxicités de chaque médicament.

Pendant les trois premiers mois post-transplantation, période où le risque de rejet aigu est le plus élevé, le nombre des immunosuppresseurs prescrit est le plus important et les doses administrées sont les plus fortes.

Pour maîtriser l'efficacité et la tolérance des immunosuppresseurs, un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est recommandé. Le STP des inhibiteurs de calcineurine et de mTOR

se base généralement sur les concentrations sanguines résiduelles. En effet, une relation a été mise en évidence entre la concentration sanguine, l'efficacité mesurée, le nombre, la gravité des rejets aigus et la toxicité (18). En revanche, pour le STP de l'acide mycophénolique, le critère le plus pertinent est l'indice d'exposition. Il est obtenu par le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques du MPA en fonctions du temps ; bien que les valeurs cibles des concentrations ou de l'AUC soient personnalisées, elles dépendent de l'organe greffé, du délai post transplantation, des associations médicamenteuses et de l'état immunologique de chaque patient (27). Le suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique est étudié plus en détail dans la suite dans cette thèse.

III. L'acide mycophénolique

1. Généralités

Initialement isolé du *penicillium glaucum*, l'acide mycophénolique (MPA), métabolite actif du mycophénolate mofétil (MMF) a été proposé en 1960, comme antibiotique, antinéoplasique et anti psoriasique.

En raison de ses propriétés immunosuppressives, ce médicament a ensuite été introduit dans les protocoles d'immunosuppression après transplantation d'organes solides et dans le traitement de certaines maladies auto-immunes (28).

A. Molécules disponibles sur le marché

Actuellement deux molécules sont commercialisées : le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique.

a. Le mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une prodrogue qui résulte de l'estérification de l'acide mycophénolique (MPA) avec le mofétil (le N-2-hydroxyethyl) (29) (cf. figure 5).

La première mise sur le marché du MMF en 1996 par les laboratoires Roche est le Cellcept® (30). Cette spécialité est disponible sous forme de gélules à 250 mg, de comprimés à 500 mg, et de poudre pour suspension buvable 1g/5ml.(4,28)

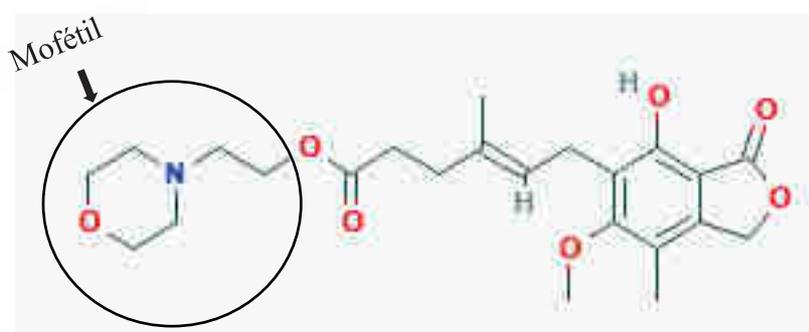


Figure 5 : Structure chimique du mycophénolate mofétil (30)

Une dissolution rapide et efficace du MMF est assurée dans l'estomac grâce à sa bonne solubilité et à sa bonne stabilité à pH acide ($\text{pH} < 5$). Par conséquent, le MPA est libéré immédiatement après hydrolyse du MMF par des estérases présentes au niveau de l'estomac et de l'intestin (29,30).

Cellcept® est indiqué en association aux inhibiteurs de calcineurine et aux corticoïdes pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Même si dans les faits, il peut être utilisé dans tous les types de greffes et peut être associé aux inhibiteurs de mTOR (31).

En outre, il est de plus en plus utilisé dans la prévention et le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte suite à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (32).

Cette forme présente différents effets indésirables en particulier digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales...) avec des signes d'atrophie villositaire du duodénum, une entérocolite érosive de l'intestin similaires à la maladie de Crohn (28,29).

b. Le mycophénolate sodique

Dans l'objectif de limiter la toxicité gastro intestinal du MMF et d'augmenter son index thérapeutique, le laboratoire Novartis a obtenu une autorisation de mise sur le marché d'une nouvelle molécule en 2003 : Le mycophénolate sodique.

Cette molécule est sous forme de sel de sodium (MPS), (cf. figure 6), commercialisée sous le nom Myfortic®, une formulation gastro-résistante (30,33).

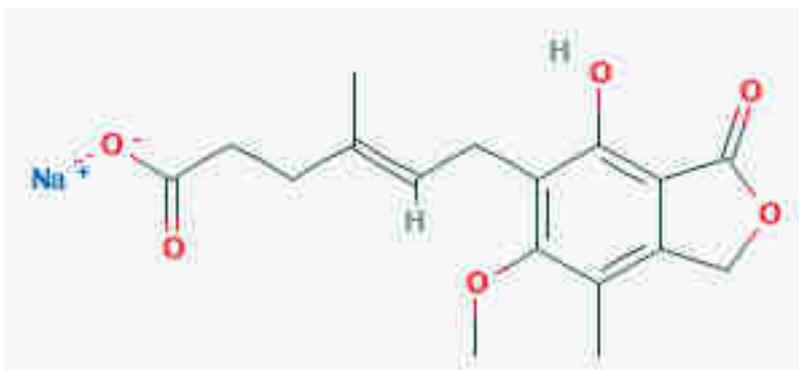


Figure 6 : Structure chimique du mycophénolate sodique (30)

Cette deuxième molécule a été conçue selon la stratégie d'enrobage du principe actif pour éviter sa libération dans l'estomac et donc d'éviter certains effets indésirables comme les troubles gastro-intestinaux. (30).

Le mycophénolate sodique est un sel d'acide mycophénolique, entouré d'une pellicule prévue pour résister au pH acide de l'estomac pendant deux heures à 37°C. Puis, il se dissout en moins de trente minutes à pH neutre au niveau de l'intestin (pH=6,8) (30).

De nom commerciale Myfortic[®], il est disponible sous forme de comprimés gastro-résistants à 180 mg et à 360 mg. Il est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, même si dans les faits il peut être utilisé dans tous les types de greffes et peut être associé aux inhibiteurs de mTOR (34).

B. Utilisation thérapeutique du mycophénolate

a. L'administration

i. Cellcept[®]

En transplantation rénale, le Cellcept[®] doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. Pour les adultes, la dose recommandée par voie orale est de 1 g deux fois par jours. Pour les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans, la posologie recommandée est de 600 mg /m² par voie orale en deux prises.

En transplantation cardiaque, le traitement doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe. Chez les adultes, la dose quotidienne recommandée est de 3 g (1,5 g deux fois par jour).

En transplantation hépatique, Cellcept[®] est administré par voie intraveineuse pendant les quatre premiers jours suivant la greffe. Puis une fois qu'il est toléré, un relais est effectué par voie orale avec une posologie de 1,5 g deux fois par jour (31,35).

ii. Myfortic[®]

Le Myfortic[®] est indiqué en association avec d'autres immunosuppresseurs dans la prévention de rejet aigu lors d'une transplantation rénale chez les adultes.

Il doit être initié dans les 72 heures suivant la transplantation.

La posologie recommandée est de 720 mg en deux prises par jour au cours ou en dehors des repas, mais une fois ce choix effectué, les patients doivent s'y conformer (36).

b. Les Contre-indications

Outre les effets d'hypersensibilité liés à la substance active ou à l'un des excipients, le mycophénolate est aussi un tératogène majeur chez les enfants exposés in utero. Il est donc contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer si elles n'utilisent pas des méthodes de contraception hautement efficaces, et en absence d'un test de grossesse négatif à l'initiation du traitement. Il est également contre indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique.

Le risque de fausse couche et de malformations congénitales est accru lorsque les patientes en âge de procréer sont sous mycophénolate, d'où la nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace avant le début du traitement, pendant et 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Parallèlement, chez les hommes sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminines, il est conseillé d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate (35,36).

c. Les effets indésirables

Les principaux effets indésirables attribuables aux deux formulations du mycophénolate sont d'ordre digestif, hématologique et infectieux.

i. Troubles digestifs

La survenue de diarrhées est fréquente après une transplantation d'organe solide, et environ 40 à 50% des patients connaissent des effets indésirables gastro-intestinaux est d'environ (37).

La prise du mycophénolate peut être à l'origine de cet effet secondaire mais également de certaines infections. L'administration des antibiotiques pour traiter ces infections peuvent aussi être à l'origine de troubles digestifs.

Plusieurs études ont suggéré que les lésions du tractus gastro-intestinale dues au MPA ressemblent à la colite observée lors de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ou lors d'une maladie de Crohn. Par ailleurs, une toxicité à ce niveau peut être due à la présence des métabolites du MPA : le MPAG et l'AcMPAG (38–40).

Les affections gastro-intestinales telles que les diarrhées, les nausées et les vomissements sont les plus fréquentes. Tandis que les ulcérations (ulcères buccaux œsophagiens, gastriques, duodénaux et intestinaux) et les hémorragies (hématémèse, méléna, formes hémorragiques de gastrite et de colite) sont les plus grave (34,35).

ii. Troubles hématologiques

Les cytopénies comprenant les leucopénies, les anémies, les thrombopénies et les pancytopénies, sont des risques liés à la prise de mycophénolate. Ces troubles peuvent également contribuer à la survenue d'infections ou d'hémorragies (36).

Chez les patients transplantés recevant du mycophénolate, des cas de leucopénie associés ou pas à une neutropénie ont été rapportés (41). Cependant, d'autres thérapies peuvent être responsables de cet effet, comme le traitement par du Valganciclovir ou Valciclovir en prophylaxie pour prévenir une infection par le Cytomégalovirus (CMV) (41).

Une étude transversale réalisée chez 650 patients a mis en évidence des cas d'anémie (39%) associés à la prise du MMF (42).

iii. Troubles infectieux

Tous les patients traités par des immunosuppresseurs encourent un risque accru de développer des infections bactériennes, virales, et fongiques incluant celles dues à des agents opportunistes et à la réactivation d'une infection latente (36).

Les infections les plus graves pouvant avoir une issue fatale sont la méningite, l'endocardite infectieuse, la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques...

Des cas de néphropathie à virus BK, et des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs dont le Cellcept® et le Myfortic®.

Des patients sous Cellcept® ou sous Myfortic® associés à d'autres immunosuppresseurs ont été suivis pendant au moins un an. Les infections opportunistes les plus communes observées étaient les candidoses cutanéomuqueuses, une virémie par cytomégalovirus ou un herpès (35,36).

iv. Lymphomes et tumeurs malignes

Les patients immunodéprimés présentent un risque important de cancer en raison d'une diminution des défenses immunitaires. Chez Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs molécules dont le MPA, le risque de développer un lymphome et d'autres tumeurs malignes (notamment cutanées) est accru (27,28).

Dans une étude menée en Amérique sur 302 transplantés cardiaques sous MMF suivis pendant 18 ans, l'utilisation du MMF était associée à un risque plus important de cancer de la peau, en particulier le carcinome basocellulaire (n= 54) avec un risque relatif égal à 2,74 (43).

Cependant la relation entre l'exposition de l'organisme au MPA et la survenue des effets secondaires est faible et des résultats contradictoires ont été rapportés (44).

Une étude multivariée rétrospective a été effectuée chez 125 patients transplantés rénaux co-traités par du tacrolimus, afin d'évaluer cliniquement la survenue des effets indésirables. Il a été démontré qu'une concentration résiduelle du MPA supérieure à 1 mg/L sur une période de 30 jours était associée à un risque accru d'anémie (risque relative RR = 1,62 ; p<0,001), de leucopénie (RR= 1,62 ; P<0,001), de diarrhée (RR = 1,54 ; p<0,001), et d'infections virales (RR=2,71 ; p<0,001). L'apparition des effets secondaires était plus fréquente chez les patients ayant une concentration résiduelle supérieure à 3 mg/L (45).

Cependant dans trois études prospectives et randomisées ; APOMYRGRE (46), FDCC (47) et Optcept (48), aucune corrélation entre la concentration résiduelle, l'AUC du MPA et les effets indésirables liés au MMF n'a été observée au cours de la première année après la transplantation.

Le risque de cancer lié à la prise du mycophénolate est aussi difficile à déterminer car la thérapie post-transplantation implique généralement une combinaison de plusieurs immunosuppresseurs, également suspectée d'être à l'origine de ce risque (27).

C. Controverses

La commission de transparence considère que le service médical rendu par les spécialités de ces deux molécules (MMF et MPS) reste important et justifie ainsi l'indication médicale et leur autorisation de mise sur le marché (AMM) (31,34).

Cependant, des questions se posent en termes d'efficacité et de sécurité clinique sur le choix d'une molécule parmi les deux disponibles sur le marché, bien qu'elles délivrent la même fraction active.

En effet, à l'initiative de Novartis, deux études cliniques multicentriques comparatives de phase III ont été réalisées chez des transplantés rénaux. La première étude (essai B301) effectuée chez 423 patients de novo, suivis pendant 12 mois et recevant l'une ou l'autre des deux formes médicamenteuses en double aveugle, a montré une efficacité et une sécurité clinique équivalentes entre les deux molécules (49).

La deuxième étude (essai B302) avait pour objectif de déterminer si la prise du MMF pouvait être substitué par le MPS. Elle a été menée chez 322 patients greffés rénaux stables et traités par ciclosporine, MMF et corticoïdes depuis au moins 4 semaines. Les patients ont été randomisés en double aveugle dans un groupe recevant deux fois par jours soit du Cellcept® 1000 mg soit du Myfortic® 720 mg. Ces résultats ont démontré que le MMF pouvait être remplacé par du MPS sans compromettre l'équivalence et la sécurité clinique chez les transplantés rénaux stables (50).

Le rapport public d'évaluation du Myfortic® de janvier 2005 émis par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, basé sur les deux études cliniques B301 et B302 a confirmé l'équivalence thérapeutique entre le Myfortic® (1,44 g/j) et le Cellcept® (2g/j) (33). Le profil de tolérance du Myfortic® évalué au cours de ces deux études ne diffère pas de celui du Cellcept®. Ainsi la meilleure tolérance gastro-intestinale de Myfortic® par rapport au Cellcept® n'a pas été démontrée (33).

La forme pharmaceutique des deux molécules n'est pas la même. La libération retardée du MPA avec le mycophénolate sodique (MPS) implique une absorption retardée et des concentrations résiduelles plus élevée d'où une pharmacocinétique différente du MMF. La vitesse d'absorption de ces deux produits n'est donc pas similaire (22,25).

Bien qu'une équivalence thérapeutique moyenne ait été observée, Myfortic® et Cellcept® ne sont pas bio-équivalents et ne devraient pas être interchangeable sans contrôle médical (30,33).

Les études précédentes ont approuvé que l'efficacité et la sécurité clinique de ces deux molécules sont équivalentes. Cette équivalence concerne également les effets indésirables digestifs aussi bien pour le tractus digestif supérieur que pour l'intestin grêle et le côlon. Particulièrement, l'incidence de la diarrhée qui s'est révélée identique avec les deux molécules. En effet, les formes gastro-résistantes sont censées protéger la muqueuse gastrique mais pas la muqueuse intestinale (30,37).

En revanche, une étude plus récente, l'étude de Jia et al., de 2018 a utilisé le rat comme modèle pour étudier les effets toxiques du MMF et du MPS sur les six segments anatomiques du tractus gastro-intestinal comprenant estomac, duodénum, jéjunum, iléon et le rectum (29). L'intensité de la diarrhée et de la perte du poids a été significativement plus importante chez les rats ayant reçu du MMF par rapport à ceux ayant reçu du MPS. L'analyse histologique des segments étudiés a montré que le mycophénolate sodique protège le jéjunum et l'iléon. Au contraire du mycophénolate mofétil qui peut cibler ces deux segments et provoquer des lésions graves dans le tractus gastro-intestinal.

Cette protection serait due au fait que le mycophénolate sodique est libéré plus tardivement, et absorbé dans l'intestin distal, tandis que le mycophénolate mofétil est absorbé au niveau du tube digestif supérieur (29).

Bien que les débats soient toujours ouverts, ces résultats tendent à prouver une amélioration de la tolérance gastro-intestinale du Myfortic® par rapport au Cellcept®. Cependant, il convient de noter que seul l'acide mycophénolique est retrouvé dans le sang après absorption des deux formes de molécules.

2. La pharmacologie de l'acide mycophénolique

A. La pharmacodynamie

L'acide mycophénolique est un inhibiteur puissant, sélectif, réversible et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme clé impliquée dans la synthèse de novo des nucléotides puriques (Cf. figure 7).

Il existe en effet deux voies de synthèses des purines : la voie de sauvetage qui utilise les bases puriques (adénine, guanine) provenant de la dégradation des acides nucléiques, et la voie de novo qui utilise un précurseur, le 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate.

La prolifération des lymphocytes B et T dépendent principalement de la synthèse de novo des purines. Bien que d'autres types de cellules puissent utiliser des voies métaboliques « de suppléance », comme la voie de sauvetage, les lymphocytes n'en sont pas capables.

C'est pourquoi le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules (27,51).

Selon l'étude de Allison et Eugui de 2005, l'IMPDH existe sous deux isoformes, de type I et de type II. Les lymphocytes B et T activés expriment l'isoforme II, qui a également une plus grande affinité pour le MPA que l'isoforme I. Cela confère à l'acide mycophénolique un caractère sélectif dans son action(52).

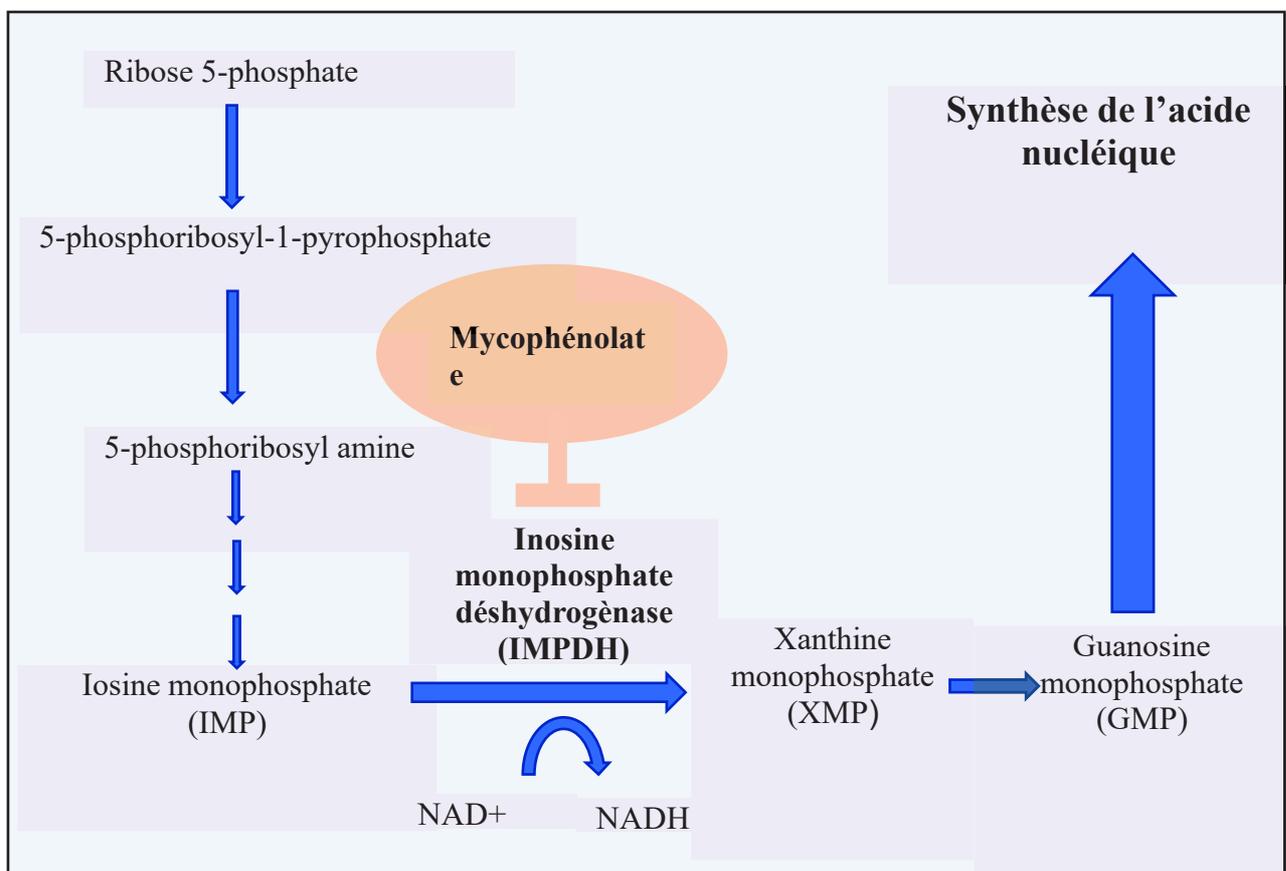


Figure 7 : Inhibition de l'IMPDH par l'acide mycophénolique (53).

L'IMPDH joue aussi un rôle dans la production de glycoprotéines et des molécules d'adhésion qui sont nécessaires au recrutement et à l'infiltration des lymphocytes dans un organe transplanté. L'inhibition de cet enzyme conduit à une inhibition de la réaction immunitaire et donc à une diminution du risque de rejet aigu de la greffe. (27)

D'après Shui et al., de 2010, le MPA inhibe également la protéine chimio-attractrice des monocyte-1 : la MCP-1. Cette protéine est un facteur chimio-attractif important pour les macrophages et les lymphocytes. Son inhibition empêche le recrutement des cellules monocytaires dans le site de rejet et diminue également la réaction inflammatoire (54).

L'étude Fourtounas et al., de 2010 a montré que le taux de lymphocytes T régulateurs étaient plus important chez les patients recevant du mycophénolate mofétil (MMF) que chez les patients n'en n'ayant pas reçu, d'où une meilleure tolérance immunitaire observée chez ces patients (55). Par analogie, dans les études de Abadja et al., de 2009 et Demirikiran et al., de 2009, cette augmentation des lymphocytes régulateurs a été soulignée à la suite de l'inhibition des lymphocytes Th17 et des lymphocytes pro-inflammatoires par le MPA (56,57). En effet, ces derniers sont impliqués dans le processus de rejet de greffe. Leur inhibition modifie ainsi l'équilibre des cellules de l'immunomodulation penchant vers une augmentation du taux des lymphocytes régulateurs et donc une amélioration de la tolérance immunitaire.

En ce qui concerne les lymphocytes B, une inhibition de leur prolifération cellulaire in vitro a été mise en évidence via le MPA dans l'étude de Heidt et al., de 2008 (58). Cette inhibition a provoqué une diminution de la production des anticorps IgM et IgG (27). In vivo, cet effet a aussi été démontré chez des transplantés rénaux par une diminution des taux sanguins d'Ig totales (51). Sachant que l'immunité humorale joue un rôle important dans le processus du rejet aigu de greffe, son inhibition protège le greffon à long terme.

En résumé, l'acide mycophénolique interrompt le cycle cellulaire en phase G1, inhibant ainsi la prolifération cellulaire. Il interfère aussi avec le phénomène de recrutement et d'adhésion des cellules immunitaires, étape clé du phénomène inflammatoire. En outre, il diminue la synthèse d'anticorps. L'inhibition de la réponse inflammatoire, de la réponse cellulaire et de la réponse humorale, réduit le risque du rejet aigu du greffon (29).

B. La Pharmacocinétique

a. Les Caractéristiques pharmacocinétiques

Un résumé des caractéristiques pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 2.

i. Absorption et distribution

Les deux molécules disponibles sur le marché ont des profils d'absorption différents.

Après administration orale, le mycophénolate mofétil est rapidement absorbé avec un taux d'absorption supérieur à 90%. Durant ce processus qui commence au niveau de l'estomac et qui se poursuit dans l'intestin, le MMF est hydrolysé par des estérases en acide mycophénolique. Ces estérases sont présentes dans l'estomac, le petit intestin, le sang et le foie. Compte tenu de l'aire sous la courbe, la biodisponibilité absolue du MPA est de 93%. Les pics de concentrations plasmatiques surviennent généralement entre 30 et 90 minutes (59,60).

De même pour le mycophénolate sodique, après administration orale son taux d'absorption digestive est d'environ 93%. La biodisponibilité absolue du MPA est de 72%. Cependant en raison de sa forme pharmaceutique gastrorésistante, le MPS résiste au pH acide de l'estomac et est principalement absorbé à pH neutre de l'intestin. Par conséquent, l'absorption est retardée et la concentration maximale est atteinte entre 90 minutes et 2 heures (61,62).

Une fois absorbé, le MPA pénètre très peu dans les cellules sanguines et se trouve à 99,99% dans le plasma. Il est fortement lié à l'albumine plasmatique à hauteur de 97%. Cependant, seul le MPA libre et intracellulaire est capable d'inhiber l'IMPDH. Le volume de distribution du MPA à l'état d'équilibre est d'environ 50 litres (59,61-62).

La liaison du MPA aux protéines plasmatiques est influencée par la disponibilité des sites de liaison à l'albumine sérique et par la compétition du MPA avec l'urée et le glucuronide phénolique du MPA (MPAG) pour ces sites. Dans le cas d'une maladie hépatique, rénale ou d'une hypoalbuminémie, la fraction libre du MPA peut être influencée (62).

ii. Métabolisme et excrétion

Le MPA est principalement métabolisé par glucuronidation dans le tractus gastro-intestinal, le foie et les reins via les uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGTs) (cf. figure 8).

Le principal métabolite, le MPAG, est un glucuronide phénolique qui n'a aucune activité pharmacologique sur l'inhibition de l'IMPDH. Selon des études d'inhibition *in vitro*, l'isoforme UGT1A9 est responsable à 55%, 75% et 50% de la production du MPAG dans le foie, les reins et la muqueuse intestinale respectivement. Le MPAG est également produit via les isoformes UGT1A7, 1A8 et 1A10, mais de manière minoritaire (63).

Ce métabolite se caractérise par une forte liaison à l'albumine plasmatique (82%). Sa concentration plasmatique est de 20 à 100 fois plus élevée que celle du MPA, sa demi-vie est d'environ 16 heures avec une clairance de 0,45 l/h (59,62).

Deux autres métabolites minoritaires se forment : un acyl-glucuronide (AcMPAG) et le 7-O-glucoside.

Seule l'isoforme UGT2B7 présente dans le foie et les reins est responsable de la production de l'acyl glucuronide. Ce dernier inhibe, *in vitro*, l'IMPDH proportionnellement à sa concentration plasmatique. Néanmoins ce métabolite pourrait être responsable de certains effets secondaires tels qu'une diarrhée, une leucopénie et une hypersensibilité. Le 7-O-glucoside est contrairement au AcMPAG, dénué d'activité biologique (59,62).

Le MPA est également métabolisé par le cytochrome, produisant un métabolite minoritaire, le 6-O-desmethyl-MPA (DM-MPA). À noter que l'isoforme CYP 3A est impliqué dans au moins 50% de la production du DM-MPA (62).

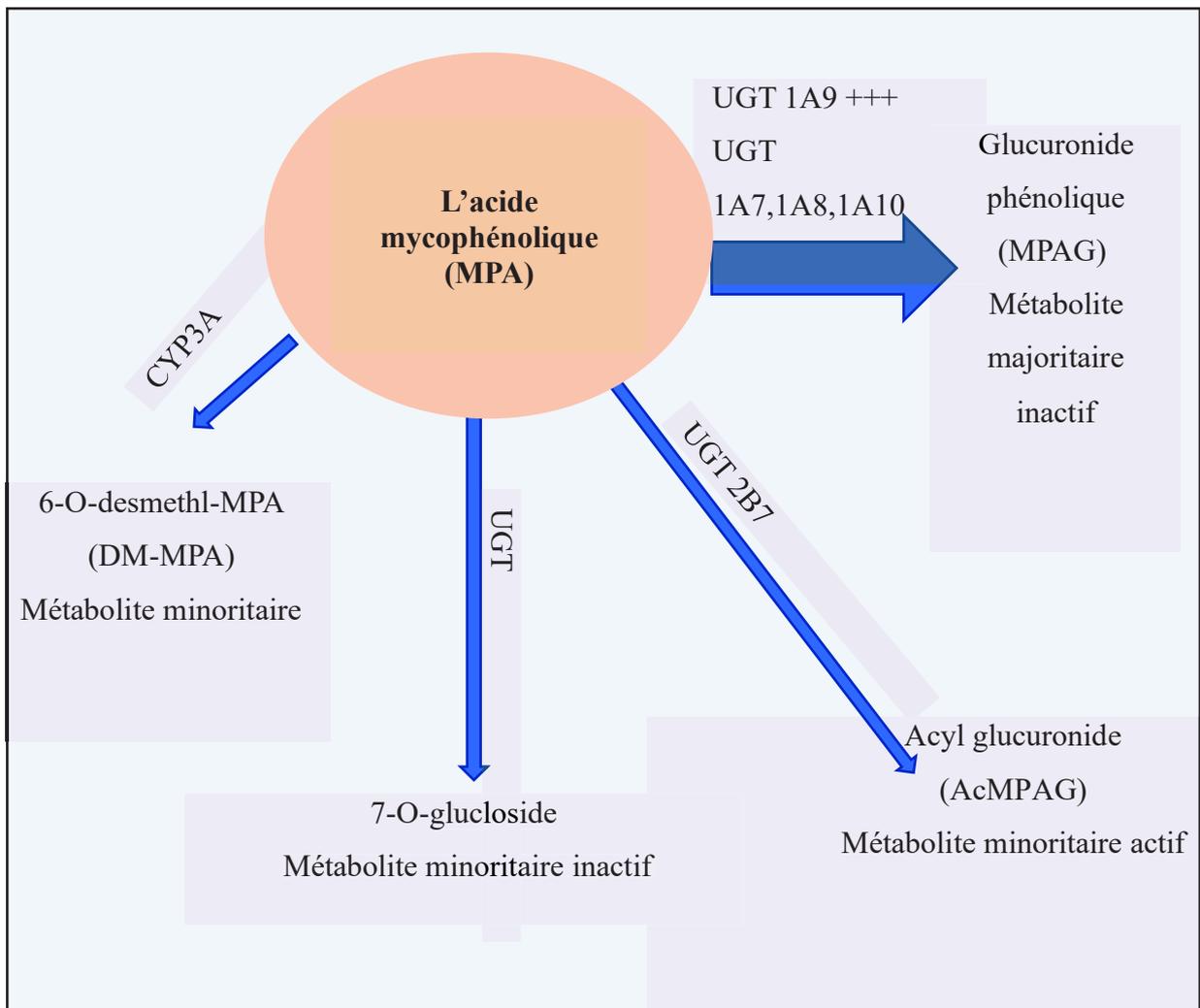


Figure 8 : Métabolisme du mycophénolate (28)

La demi-vie du MPA est d'environ 12 heures et sa clairance est de 8,6 l/h (61).

Une étude a été effectuée chez quatre jeunes volontaires sains de sexe masculin ayant reçu par voie orale du mycophénolate mofétil radiomarqué. Dans les urines, 93% de la radioactivité ont été retrouvés dont environ 87% sous forme du MPAG. Six pourcents de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces. De faibles quantités de MPA inchangé et d'AcMPAG ont également été retrouvées dans les urines (64).

L'élimination du MPA par voie urinaire se fait principalement par une sécrétion tubulaire active impliquant les transporteurs MRP2 (protéine 2 associée à la multi résistance des médicaments) et OATPs (transporteurs d'anions organiques) (61,62) (Cf. figure 9).

Une partie majoritaire du MPA est donc éliminée par voie urinaire sous forme du MPAG. Une petite partie du MPA et MPAG est aussi excrétée dans la bile. Les isoformes OATPs (OAT1, OAT3), MRP2 et BCRP (protéine de résistance des cancers du sein) sont les transporteurs associés à l'excrétion biliaire. Une fraction de la bile est excrétée en continu dans le duodénum. La faible proportion du MPAG éliminée par voie biliaire est ensuite reconvertie en MPA libre, et ce dernier est réabsorbé via un cycle entérohépatique. Ainsi, le MPAG est reconverti en MPA dans l'intestin, entre les régions proximales et distales, sous l'action d'enzymes de type *B*-glucuronidase libérées par les bactéries du tractus gastro intestinal (60,62) (Cf. figure 9). Le MPA néoformé est alors réabsorbé dans la circulation porte hépatique donnant lieu à un cycle entéro hépatique. Cela se traduit par un rebond sur les courbes de concentrations en fonction du temps (32,65).

L'importance de la contribution du cycle entéro hépatique dans la pharmacocinétique du MPA a été étudiée grâce à la colestyramine (65) : une résine basique synthétique échangeuse d'ions, possédant une forte affinité pour les acides biliaires. La colestyramine fixe les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entérohépatique et augmentant leur élimination fécale (66). La Co-administration de la colestyramine et du Cellcept® chez des volontaires sains a provoqué une diminution moyenne de la valeur de l'AUC du MPA totale d'environ 37% (65).

Le recyclage entérohépatique du MPAG augmente d'environ 40% l'exposition de l'organisme au MPA, la fraction active des deux médicaments (59).

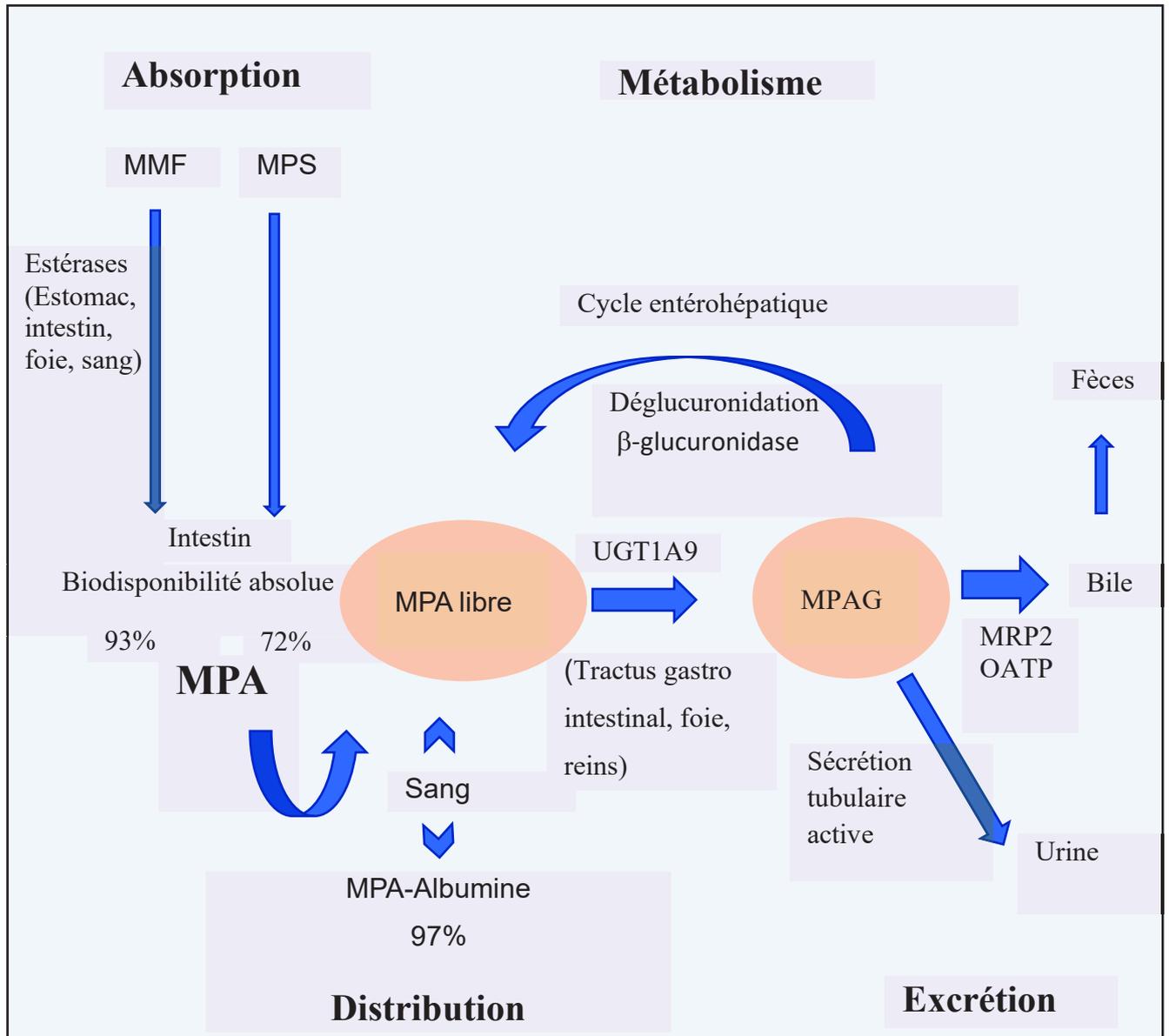


Figure 9 : Schéma résumant la pharmacocinétique du mycophénolate (53)

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de l'acide mycophénolique (59,60,61,62)

	MMF	MPS
Absorption	<p>Principalement absorption gastrique</p> <p>Transformation en MPA par des estérases</p> <p>Biodisponibilité absolue 94%</p> <p>Tmax : entre 30 et 90 min</p>	<p>Résistance au pH acide de l'estomac</p> <p>Absorption intestinale</p> <p>Biodisponibilité absolue 72%</p> <p>Tmax : entre 90 min et 2 heures</p>
Distribution	97% lié à l'albumine plasmatique	
Biotransformation	<p>Métabolisation en phase II du MPA par la glucuronosyl transférase :</p> <p>Principalement via l'isoforme UGT1A9 en glucuronide phénolique du MPA (MPAG) inactif. In vivo, le MPAG est reconverti en MPA libre via sa recirculation liée au cycle entéro-hépatique.</p> <p>Secondairement via UGT2B7 en acyl-glucuronide (AcMPAG) (minoritaire) mais pharmacologiquement actif et pourrait être responsable de certains des effets indésirables du MMF (diarrhée, leucopénie).</p> <p>Autre métabolite minoritaire formé : le 7-O-glucoside inactif</p> <p>Métabolisation en phase I :</p> <p>Par le cytochrome CYP 3A, un métabolite minoritaire est formé</p> <p>Le 6-O-Desmethyl-MPA</p>	
Élimination	<p>Dans l'urine :</p> <p>87% sous forme du MPAG</p> <p>< 1% sous forme MPA</p> <p>Dans la bile :</p> <p>Cycle entérohépatique du MPAG</p>	

b. Les profils pharmacocinétiques

De nombreuses études pharmacocinétiques ont permis de caractériser le profil de la courbe « concentration-temps » du MPA et de ses métabolites. Les principaux paramètres pharmacocinétiques rapportés sont :

- L'aire sous la courbe (AUC), qui représente la moyenne des concentrations plasmatiques d'exposition au médicament entre deux administrations.
- La concentration plasmatique maximale de la molécule (C_{\max})
- Le temps nécessaire pour atteindre la C_{\max} (T_{\max})
- La concentration minimale de la molécule (concentration résiduelle C_0) (62,65)

Le profil pharmacocinétique du MPA est linéaire après administration du Cellcept® (1g) ou du Myfortic® (720 mg). Sous Cellcept®, un premier pic plasmatique apparaît environ une heure après administration. Sous Myfortic®, le premier pic plasmatique survient plus tardivement, environ deux heures après, et forme ainsi un profil d'absorption retardé comparé au Cellcept® (27). À ces posologies, l'AUC et la C_{\max} du MPA sont similaires pour les deux formulations (62).

Ce pic est suivi d'une diminution rapide des concentrations, puis un deuxième pic est souvent aperçu mais pas systématiquement. Ce pic apparaît généralement entre 6 et 12 heures après la prise du médicament (65). D'autres auteurs ont estimé que le pic apparaît plutôt entre 4 et 12 heures. Sa présence étant attribuée au cycle entéro hépatique du MPA et du MPAG (67,68).

Cependant une variabilité importante des concentrations résiduelles du MPA, liée aux différentes formulations, a été décrite dans la littérature (61). Ainsi, en moyenne, 46% des concentrations sont plus élevées lors de la prise de MPS comparées à celle du MMF (69). En effet, les résultats de l'étude Jia et al., de 2018 suggèrent une glucuronidation du MPA plus importante et retardée lors de la prise de MPS comparée à celle du MMF (29). Cela peut influencer le cycle entéro hépatique en l'amplifiant et, par conséquent avoir un impact sur la concentration résiduelle du MPA en l'augmentant.

Les concentrations plasmatiques du MPAG suivent la même évolution que celles du MPA avec une concentration maximale du MPAG décalée en moyenne d'une heure après le pic du MPA, ce qui correspond au temps nécessaire à la métabolisation du MPA en MPAG. Cependant ce décalage fait l'objet d'une grande variabilité inter-individuelle et en réalité varie entre une et quatre heures (70).

Les concentrations du MPAG sont de 20 à 100 fois plus élevées que celles du MPA, et les AUC totales sont aussi 20 à 60 fois supérieures (62,71).

L'étude longitudinale de Kuypers et al., de 2003, menée auprès de 33 patients transplantés rénaux, recevant du mycophénolate mofétil et du tacrolimus en co-thérapie, a montré que la fraction libre du MPA est positivement corrélée à l'AUC du MPAG (72).

Dans l'étude de Thodorova et al., de 2015, une étude cohorte a analysé 82 profils de l'AUC du MPA chez 26 enfants transplantés rénaux. Les résultats ont mis en évidence une corrélation entre la concentration résiduelle du MPA et de l'AUC du MPA avec un coefficient égal à 0.7769 (73).

Néanmoins, l'étude Atcheson et al., de 2005 réalisée chez 42 transplantés rénaux n'a pas montré de corrélation entre l'AUC du MPA et la concentration résiduelle du MPA libre et totale, les coefficients de corrélation respectif étant de 0,11 et 0,16. Cette étude a toutefois montré une corrélation entre l'AUC du MPAG et la concentration résiduelle du MPAG libre et totale avec un coefficient de corrélation respectif de 0,98 et 0,95 (74).

Afin de mieux comprendre notre population locale de patients greffés, nous aborderons ce point particulier concernant la corrélation entre l'exposition et la concentration résiduelle du MPA, dans la partie travaux personnels.

c. Les variabilités pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du MPA est complexe et dépend de plusieurs facteurs responsables d'une grande variabilité non seulement inter individuelle mais aussi intra individuelle.

Premièrement, il existe une variation de l'exposition au MPA (AUC) entre les premières semaines et les mois qui suivent la transplantation. À noter que les paramètres pharmacocinétiques du MPA et du MPAG sont liés à l'état de la fonction rénale, du tractus digestif et de la fonction hépatique et biliaire. Par ailleurs, la concentration d'albumine sérique influence également la fraction libre et totale d'acide mycophénolique. Enfin, le MPA est sujet à des interactions médicamenteuses, qui peuvent modifier sa pharmacocinétique en fonction des traitements co-administrés.

i. Le délai post-transplantation

D'un point de vue temporel, de nombreuses études pharmacocinétiques ont mis en évidence l'existence d'une importante variabilité inter et intra individuelle en fonction du temps après la greffe.

Par exemple, l'étude Barraclough et al., de 2012 réalisée chez des transplantés rénaux recevant du MMF, a rapporté une variabilité inter individuelle importante de l'AUC du MPA. Il a été observé entre le premier et le quatrième jour après la greffe, une augmentation significative de l'AUC, multipliée par 8, puis entre le premier jour et un mois suivant la greffe l'AUC a été multipliée par 13 (75).

Chez des transplantés rénaux, la moyenne des AUC_{0-12h} du MPA au cours des premières semaines post-transplantation a été inférieure d'environ 30 à 50% par rapport à une période plus tardive (1 à 6 mois) (62). Ce changement au fil du temps est susceptible d'être le résultat d'un certain nombre de facteurs cliniques, notamment l'amélioration de la fonction rénale, une normalisation de l'albuminémie, la réduction des doses en corticostéroïdes, ou encore les modifications de posologie des immunosuppresseurs tels que la ciclosporine et le tacrolimus. Cette multitude de facteurs traduit l'existence d'une grande variabilité intra-individuelle et explique la nécessité d'un suivi thérapeutique pharmacologique (76).

Finalement, entre la période post-transplantation dite « précoce » (avant le premier mois suivant la transplantation) et la période dite « stable » (3 mois après la greffe), la pharmacocinétique du MPA n'est plus la même (64). Ainsi, la variabilité intra-individuelle diminue de manière significative ($p < 0,001$) (76).

ii. La population pédiatrique

Selon le résumé caractéristique du produit du Cellcept[®], ce médicament est indiqué chez les enfants greffés rénaux à partir de 2 ans (11).

Après administration orale du mycophénolate mofétil, à 600 mg/m², deux fois par jour chez des enfants transplantés rénaux, les profils pharmacocinétiques observés sont comparables à ceux obtenus chez les adultes recevant 1 g du mycophénolate mofétil par voie orale et deux fois par jour (65).

Une étude rétrospective menée par Martial et al., en 2016 a examiné 53 enfants transplantés rénaux recevant du MMF avec une posologie dépendante de la surface corporelle (600 mg/m²), deux fois par jour et par voie orale. Ces jeunes patients ont été séparés en deux groupes en

fonction de la période post-transplantation. Le groupe 1, composé de 39 enfants, a été suivi pendant les 3 premières semaines, et le groupe 2, formé de 14 enfants, a été suivi sur une période plus longue, au-delà de 18 semaines. L'analyse des aires sous la courbe a montré une différence significative ($p < 0,001$) entre les deux groupes (groupe 1 : AUC moyenne = 29,7 h.mg/L (ratio $AUC_{max}/AUC_{min}=10$) ; groupe 2 : AUC moyenne = 56,6 h.mg/L (ratio $AUC_{max}/AUC_{min}=4$) (77).

En conclusion, ces résultats mettent en évidence une importante variabilité inter individuelle, et une augmentation significative de l'AUC en fonction du délai post greffe. Des résultats similaires ont été observés précédemment chez les adultes (77).

iii. L'insuffisance rénale

Comme vu précédemment, le MPA est principalement éliminé sous forme du MPAG par voie urinaire. À partir du moment où la fonction rénale est nettement altérée, une diminution de l'excrétion urinaire du MPAG est observée. En conséquence, le MPAG s'accumule et ses concentrations plasmatiques augmentent de manière significative.

D'après Johnson et al., la C_0 et l'AUC du MPAG, tout comme l'AUC du MPA sont inversement corrélées à la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ainsi, chez les patients ayant un DFG inférieur à 25 mL/min, la concentration plasmatique du MPAG est multipliée par 3 voire par 6 (78).

Au niveau des sites de liaison du MPA aux protéines, le glucuronide du MPA rentre en compétition avec le MPA, le déplace et augmente ainsi la fraction libre du MPA (62).

L'augmentation du MPA libre pourrait ainsi provoquer une activité pharmacologique plus intense lors d'un traitement standard, mais cela risque de s'accompagner aussi d'une intensification des effets indésirables (79).

Ainsi, chez les patients présentant une insuffisance rénale, la fraction libre du MPA était augmentée à 7 % voire plus, alors que chez les patients ayant une fonction rénale normale, la fraction libre du MPA était de l'ordre de 1 à 2,5% de la fraction totale (62).

Dans une étude comparative réalisée chez 43 greffés rénaux à l'état stable (délai post greffe supérieur à six mois), 23 patients avaient une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine < 60 mL/min) et 17 avaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 60 mL/min). Les patients ont été traités par du mycophénolate mofétil, des inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) et des corticoïdes. L'analyse des paramètres

pharmacocinétiques a mis en évidence une augmentation significative de l'aire sous la courbe (0 - 4 heures) et de la concentration résiduelle (C_0) du MPAG ($p < 0,001$), ainsi qu'une augmentation significative de la concentration résiduelle C_0 du MPA chez les patients ayant une fonction rénale altérée, par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale ($p = 0,01$) (79). L'augmentation du C_0 du MPA peut s'expliquer par une recirculation entérohépatique intensifiée du MPA et du MPAG chez les insuffisants rénaux. Cependant, il n'y avait pas de différence significative de l'AUC_{0-4h} et de la concentration maximale (C_{max}) du MPA entre les deux groupes $p = 0,285$ et $p = 0,65$ respectivement (79).

Enfin, cette étude a montré une corrélation négative entre la fonction rénale (clairance de la créatinine) et les paramètres pharmacocinétiques du MPAG (AUC, C_0 , et C_{max}). En ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques du MPA, seule la concentration résiduelle était corrélée avec la clairance de la créatinine (79).

Selon l'étude de Winter et al., de 2009, une analyse pharmacocinétique chez des patients recevant du MMF associé à un inhibiteur de la Calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) et des corticoïdes, a montré qu'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 50 à 10 ml/min) a des effets majeurs sur l'exposition au MPAG total et au MPAG libre. Toutefois, sur l'exposition au MPA total et au MPA libre, les effets sont plus faibles et dépendent notamment du choix de l'inhibiteur de la calcineurine. Dans le cas où la ciclosporine est associée au MMF, l'AUC du MPA total diminue de 23,9 à 21,5 h.mg/L. Dans l'autre cas, où le tacrolimus y est associé, l'AUC du MPA total augmente de 25,1 à 31,6 h.mg/L. Ces variations ne sont pas significatives. Dans les deux cas l'AUC du MPA libre paraissait stable. Ces effets opposés peuvent être expliqués par le fait que la ciclosporine minimise la recirculation entérohépatique du MPAG (80).

Pour conclure, il semble qu'un défaut d'élimination rénale du MPAG, induit une augmentation incontrôlée de sa concentration plasmatique et s'associe à une augmentation de la fraction libre du MPA, la seule forme active immunosuppressive. Néanmoins, agir à ce niveau n'aurait que peu d'impact clinique puisque l'AUC du MPA libre semble peu affectée par ces changements (79,80).

D'ailleurs, même si les paramètres pharmacocinétiques du MPA total sont peu altérés, leur interprétation nécessite une prudence notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (62,65).

Selon les RCPs du Myfortic® et du Cellcept®, les patients atteints d'insuffisances rénales sévères (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive par un suivi thérapeutique pharmacologique. Chez ces patients, il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g deux fois par jour pour le Cellcept®, et de ne pas dépasser 1440 mg par jour pour le Myfortic® (11,81), puis d'adapter la posologie en fonction de l'AUC du MPA obtenue à ces doses.

Étant donné que l'accumulation du MPAG peut indiquer une détérioration de la fonction rénale ; des questions se posent alors sur l'intérêt de son dosage dans l'optimisation des schémas posologiques du traitement chez les insuffisants rénaux.

iv. L'hypoalbuminémie

L'acide mycophénolique et son principal métabolite glucuronidé sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Le nombre de sites de liaison protéiques est corrélé à la concentration plasmatique de l'albumine. Une diminution de la concentration de l'albumine entraîne une baisse du nombre de sites de liaison ce qui produit une augmentation de la fraction libre du MPA et du MPAG. Mais pour contrebalancer ce phénomène, il se produit une augmentation de la clairance du MPA. Par conséquent, l'AUC du MPA total diminue. Ainsi, une corrélation entre l'AUC du MPA total et la concentration d'albumine a aussi été observée (80).

Selon Winter et al., de 2009, une diminution de la concentration d'albumine entre 0,6 à 0,4 mmol/l (soit entre 28 à 42 g/L) induit une diminution de l'AUC du MPA totale de 30,1 à 17,7 h.mg/l chez les patients co-traités par de la ciclosporine et de 31,1 à 20,4 h.mg /l chez les patients co-traités par du tacrolimus. Sachant que pour atteindre la zone d'efficacité, la valeur minimale de l'AUC_{0-12 h} doit être égale à 30 h.mg/l. Donc une diminution de la concentration d'albumine peut impliquer une chute de l'AUC en dessous de cette valeur minimale, ce qui nécessite un ajustement du dosage (80).

Pourtant, cette même étude a montré que le changement de concentration de l'albumine n'a pratiquement pas affecté l'AUC du MPA libre, ni l'exposition de l'organisme au MPAG totale ou au MPAG libre (80).

Ainsi, dans ce cas précis la mesure d'AUC du MPA total ne semble pas être le meilleur indicateur d'efficacité thérapeutique et une AUC du MPA libre serait certainement plus adaptée pour réaliser le suivi thérapeutique.

Selon l'étude Atcheson et al., de 2004, une valeur seuil de 31 g/l ou de 0,44 mmol/l pour l'albumine sérique a été identifiée. En dessous de ce seuil, la fraction libre du MPA est constatée comme significativement élevée (environ 20% au-dessus de la limite supérieure de sa valeur normale) ($p < 0,0001$). Ainsi, la concentration d'albumine sérique sous ce seuil serait un bon prédicteur de la modification du pourcentage du MPA libre avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 80%. Il serait donc utile pour prédire quels patients sont susceptibles d'avoir une fraction libre du MPA anormalement élevée, appelant les cliniciens à envisager une surveillance à partir des valeurs de concentration du MPA libre et non total (82).

v. *Interactions alimentaires :*

La prise de mycophénolate mofétil à une posologie de 1,5 g deux fois par jour, par voie orale et après un repas peut réduire la C_{max} de 40% par rapport à une administration à jeun, sans pour autant avoir un effet sur l'AUC du MPA (35).

L'administration d'une dose unique de 720 mg de Mycophénolate sodique avec un repas riche en graisse n'a pas altéré l'exposition systémique du MPA, mais a entraîné une réduction de 33% de sa contraction maximale et un retard de 3 à 5 heures du T_{max} . C'est ainsi que l'alimentation peut conduire à une superposition de la phase d'absorption d'une prise à l'autre (83).

vi. *Interactions médicamenteuses*

Un résumé synthétique est présenté dans le tableau 3.

Généralement, en pharmacocinétique, le métabolisme hépatique est l'étape la plus fréquemment impliquée dans les interactions médicamenteuses, principalement via les cytochromes. En revanche, l'acide mycophénolique est principalement métabolisé par glucuronidation, c'est pourquoi il n'est que très peu sujet aux interactions au niveau des cytochromes (84).

Certains médicaments peuvent néanmoins influencer la pharmacocinétique du MPA, notamment les immunosuppresseurs associés, les antiacides, les résines et certains antibiotiques car ils interfèrent avec le cycle entérohépatique du MPA mais surtout du MPAG.

Afin d'optimiser la thérapie immunosuppressive, différentes molécules sont généralement associées, telles que le mycophénolate, un anti-calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) et un

inhibiteur de mTor (sirolimus ou évérolimus) ou un corticoïde, bien que des interactions entre ces molécules aient été décrites.

MPA et inhibiteurs de la calcineurine :

Les effets des inhibiteurs de la calcineurine sur la pharmacocinétique du MPA dépendent de la molécule choisie (ciclosporine ou tacrolimus).

Une comparaison entre l'association de l'acide mycophénolique avec du tacrolimus ou de la ciclosporine a été effectuée chez des patients transplantés rénaux. Les résultats montrent que l'exposition au MPA est 1,7 fois plus élevée avec du tacrolimus ($AUC = 68,9 \pm 30,9$ h.mg/L) qu'avec la ciclosporine ($AUC = 40,8 \pm 17,6$ h.mg /L) $p < 0.001$. Le second pic du MPA dû au cycle entérohépatique est plus prononcé chez les patients co-traités par le tacrolimus que chez les patients co-traités par la ciclosporine (85).

Initialement, on pensait que le tacrolimus augmentait l'AUC et la C_0 du MPA en inhibant la glucuronidation. Mais plusieurs études réalisées ont contredit cette hypothèse.

En effet, la ciclosporine inhibe l'excrétion biliaire du MPAG via le transporteur MRP2, cela conduit à une réduction de la reconversion du MPAG en MPA via le cycle enterohépatique. Cependant, l'accumulation plasmatique de MPAG provoque une augmentation de la fraction libre du MPA en la déplaçant du site de liaison (62,86).

Or, dans l'étude cohorte de Winter et al., de 2011 réalisée chez des patients ayant reçu une greffe rénale, 140 des patients ont pris de la ciclosporine avec du MMF et 101 ont pris du tacrolimus avec du MMF. L'étude a montré que la clairance du MPA plusieurs semaines après la transplantation a été estimée à 19,2 L/h chez les patients co-traités par la ciclosporine contre 17,0 L/h chez les patients co-traités par du tacrolimus (87).

De même l'étude Meaney et al., de 2019, a démontré que lorsque le mycophénolate est co-administré avec du tacrolimus, la clairance du MPA ($10,6 \pm 4,7$ L/h) est 48% inférieure à celle observée lorsqu'il est administré avec de la ciclosporine ($20,5 \pm 10,0$ L/h) $p < 0,001$ (85).

Ainsi, la clairance du MPA est augmentée lorsque le MMF est administré avec de la ciclosporine ce qui peut expliquer la baisse d'exposition au MPA chez ces derniers.

De plus, l'étude de Patel et al., de 2013 réalisée sur des cellules humaines exprimant la MRP2, suggère que l'inhibition de l'excrétion biliaire du MPAG par la ciclosporine pourrait être due à l'inhibition des transporteurs d'absorption plutôt qu'à la MRP2 (88).

Cette étude a suggéré que la ciclosporine associée au MMF peut inhiber le cycle entérohépatique, entraînant une exposition plus faible au MPA par rapport à une administration

du MMF seul ou avec du tacrolimus. Cependant, cette différence a été signalée comme moins importante lorsque de faibles doses de ciclosporine ont été administrées (27).

L'interprétation de l'exposition totale du MPA est difficile lorsqu'il s'agit d'une association avec de la ciclosporine, puisque cette dernière inhibe la reconversion du MPAG en MPA, elle augmente la fraction libre du MPA mais aussi sa clairance.

MPA et les corticoïdes :

Les corticoïdes peuvent induire l'expression de certaines enzymes notamment les UGT, qui jouent un rôle clé dans le métabolisme du MPA, et influencent ainsi sa pharmacocinétique (65). Dans le cadre d'une étude prospective portant sur 26 adultes transplantés rénaux, l'exposition au MPA a été mesurée à 6 mois lorsque les patients recevaient des doses relativement élevées de méthylprednisone, à 9 mois lorsque la dose des corticostéroïdes a été diminuée, puis à nouveau à 21 mois après l'arrêt des corticoïdes. Un deuxième groupe de patients a reçu une corticothérapie à 21 mois post greffe et a été inclus en tant que groupe témoin.

Les résultats ont montré que l'exposition de l'organisme au MPA a augmenté au fur et à mesure que les doses de corticostéroïdes étaient diminuées. Le groupe témoin avait une exposition très similaire à celle du groupe d'étude à 6 mois post greffe.

Les corticoïdes peuvent augmenter la clairance apparente du MPA en induisant l'activité de l'UGT, ce qui conduit à une glucuro-conjugaison accrue du MPA et donc une réduction de sa biodisponibilité (89).

Récemment, la différence de l'effet inductif des corticostéroïdes entre la période initiale et la période dite stable a été expliquée par un lien avec les variations de la clairance rénale entre les deux périodes (60).

MPA et les résines :

La co-administration du Mycophénolate et d'une résine modifie la pharmacocinétique du MPA. Le Sevelamer, un chélateur de phosphate et résine absorbante, a provoqué une diminution de l'exposition au MPA d'environ 25% en réduisant son absorption gastro-intestinale du fait de la capture du MPA et du MPAG par la résine (90).

La colestyramine notamment, interagit avec le mycophénolate via l'inhibition de son cycle entérohépatique et en conséquence, une diminution de l'AUC du MPA est observée (35,66).

MPA et les antiacides

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'administration d'un traitement antiacide, contenant des hydroxydes de magnésium et hydroxydes d'aluminium, a été associée à une diminution de l'absorption digestive du MMF à une dose unique de 2g (65).

L'étude de O. Rissling et al., de 2015 a évalué l'impact du pantoprazole administré à une dose de 40 mg sur la pharmacocinétique du MPA. Cette étude randomisée croisée et monocentrique a été réalisée chez 20 patients transplantés rénaux en période stable (6 mois post-transplantation), recevant du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique en association avec la ciclosporine (traitement d'entretien). Les résultats ont montré une légère interaction entre les deux formulations avec le pantoprazole (91).

En comparant les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du MPA chez les patients recevant du mycophénolate mofétil seul et chez les patients recevant du MMF associé à du pantoprazole à une dose de 40 mg : les AUC étaient respectivement de 55,7 h.mg/L et de 49,8 h.mg.h/L ($p=0,304$), le C_{max} de 19,49 mg/L et 15,93 mg/L ($p=0,228$) et le T_{max} était d'une heure dans les 2 cas. On en déduit qu'après la prise du MMF associée à du pantoprazole : la C_{max} et l'exposition au MPA étaient légèrement réduites.

D'autre part, les paramètres pharmacocinétiques du MPA après la prise du MPS seul ont été comparés à ceux après la prise du MPS associé à du pantoprazole. Dans le cas d'une association du MPS avec du pantoprazole, Le T_{max} diminuait de 3 à 2 heures ($p=0,028$). La C_{max} égale à 46,3 mg/L était légèrement plus élevée qu'après la prise du MPS seul ($C_{max}=43,39$ mg/L) ($p=0,259$). L'augmentation de l'AUC était légèrement plus élevée à 57,64 h.mg/L lorsque le pantoprazole a été associé au MPS comparée à 53,64 h.mg/L ($p=0,46$) avec le MPS seul.

Cependant, cette étude n'a pas montré d'effets significatifs sur la pharmacocinétique du MPAG (91).

L'étude de Miura et al., a montré que le Lansoprazole exerçait une influence significative sur la C_{max} du MPA mais pas sur son exposition. Or, pour le Rabéprazole, aucune diminution significative n'a été démontrée, ni pour la C_{max} ni pour l'AUC du MPA (92).

Dans une autre étude menée sur des patients chinois transplantés recevant de l'oméprazole avec du MMF ou du MPS, aucune augmentation significative de rejet aigu ou de retard de la fonction du greffon n'a été signalée bien qu'une augmentation significative des paramètres

pharmacocinétiques ait été retrouvée chez les patients sous MPS (93). En effet, une modification du pH gastrique peut influencer la dissolution et l'absorption du MPA.

Le MMF est principalement absorbé au niveau de l'estomac à pH acide, par conséquent une augmentation du pH provoque une diminution de l'absorption et une diminution de la C_{max} .

La MPS est normalement absorbée au niveau de l'intestin à pH plus élevé. Une augmentation du pH gastrique entraîne une dissolution plus précoce du MPS, ce qui conduit à une diminution du T_{max} .

Donc en fonction du choix de l'antiacide, la pharmacocinétique ne sera pas la même (91).

MPA et la Rifampicine :

La rifampicine induit l'expression de protéines multirésistantes (MRP1, MRP2), des cytochromes (CYP3A4), et des uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGTs) (94).

La variabilité de l'exposition à l'acide mycophénolique (MPA) et à ses métabolites (MPAG et AcMPAG) résulte en partie de la variabilité de son métabolisme via UGT1A9, UGT2B7 et au niveau de son excrétion via MRP2 (95). Ainsi, une induction de l'UGT diminue significativement l'exposition au MPA ce qui réduit son efficacité clinique (94).

L'étude de Kuypers et al, en 2005 décrit une interaction forte entre la Rifampicine et le Mycophénolate mofétil. En effet, l'arrêt d'un traitement à long terme par la rifampicine a entraîné une augmentation importante de l'exposition au MPA (AUC_{0-12h} , C_0 et C_{max}) (94).

Une étude prospective non randomisée a été réalisée par Naesens et al., en 2006 chez 8 receveurs d'allogreffe rénale stables, traités par du Mycophénolate mofétil à une posologie moyenne de 2g /jour et de la rifampicine à 600 mg/jour pendant 8 jours. Les paramètres pharmacocinétiques avec, et sans rifampicine ont été comparés et les résultats montrent que l' AUC_{0-12h} totale du MPA a diminué d'une manière significative après une administration concomitante de rifampicine (diminution de 17,5%, $p=0,0234$). De même l' AUC_{6-12h} a diminué de 32,9% ($p=0,0078$) ce qui est dû à une diminution de la recirculation entérohépatique du MPA. L' AUC_{6-12h} du MPA libre a également diminué significativement (22,4%, $p=0,0391$). Néanmoins, les AUC_{0-12h} du MPAG totale et du AcMPAG totale ont significativement augmenté de 34,4% ($p=0,0156$) et 193% ($p=0,0078$) respectivement. Les fractions d'excrétion urinaire du MPAG et du AcMPAG ont également significativement augmenté ($p=0,0078$) alors que la clairance rénale de ces métabolites glucuronidés n'a pas changé (95).

La rifampicine induit donc la glucuronidation du MPA et inhibe le cycle entérohépatique, ceci pourrait favoriser une sous-exposition du MPA et par conséquent une perte d'efficacité clinique, surtout que le mycophénolate fait partie des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite. Par ailleurs, une augmentation des concentrations plasmatiques des métabolites glucuronidés pourrait entraîner des effets secondaires.

MPA et autres antibiotiques :

Selon le RCP du Cellcept[®], l'association de la norfloxacine et du métronidazole diminue l'exposition au MPA d'environ 30% après administration d'une dose unique du MMF (35).

Dans l'étude de Narder et al., de 2005, 11 volontaires sains ont reçu une dose unique de 1g du MMF par voie orale, puis ont été randomisés en 3 groupes pour comparer différents antibiotiques : norfloxacine, métronidazole et une combinaison des deux. Les paramètres pharmacocinétiques du MPA et du MPAG ont été comparés lorsque le MMF était administré seul ou en association avec les antibiotiques.

Les résultats ont montré une diminution de l'AUC du MPA d'environ 10%, 19% et 33% lorsqu'il était administré avec la norfloxacine, le métronidazole, et la combinaison des deux antibiotiques respectivement. De même, l'AUC du MPAG a également été réduite respectivement d'environ 10%, 27%, 41% par rapport aux AUC obtenues lors d'un traitement au MMF seul.

La conversion du MPAG en MPA se produit sous l'action de l'enzyme β -glucuronidase libérée par des bactéries aérobies et anaérobies à gram négatif, bactéries qui composent la flore intestinale. Une antibiothérapie aura donc pour effet une réduction significative de l'exposition au MPA et au MPAG à la suite de l'inhibition du cycle entérohépatique (96).

MPA et les antiviraux :

Selon une étude de Gimenez et al., de 2004, réalisée sur 15 sujets caucasiens volontaires sains, l'administration d'une dose unique du MMF à 1 g avec de l'aciclovir ou du valaciclovir n'a pas montré aucune différence statistiquement significative dans les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate. Cependant, une augmentation non significative de 12% de l'AUC du MPAG a été mise en évidence (97).

Chez patients insuffisants rénaux, une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale peut entraîner une accumulation de MPAG et de l'antiviral (aciclovir ou ses prodrogues, ganciclovir ou ses prodrogues), conduisant à une augmentation supplémentaire de la concentration du MPA et de l'antiviral. Par conséquent, chez les patients insuffisants rénaux recevant simultanément du mycophénolate et des antiviraux, aucune adaptation des doses de mycophénolate n'est nécessaire et l'antiviral doit être administré selon les doses recommandées, tout en faisant l'objet d'une surveillance rigoureuse (35,36).

Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses du mycophénolate. (35,36,98)

Interaction médicamenteuse	Mécanisme	Impact sur la PK
Ciclosporine	Inhibition de l'excrétion biliaire du MPAG	AUC MPA ↓ AUC MPAG ↑
Corticoïdes	Induction de l'activité de l'UGT	AUC MPA ↓
Les résines Ex : Colestyramine, sévéramer	Inhibition de l'absorption du MPA ou de son cycle entérohépatique	AUC MPA ↓
Les anti-acides	↓ absorption du MMF	Cmax MPA ↓
	Dissolution plus précoce du MPS	Tmax MPA ↓
Inducteurs enzymatiques Ex : Rifampicine	↑ métabolisme du MPA Induction de l'UGT Induction du MRP2	AUC MPA ↓ AUC MPAG ↑
Antibiotiques Ex : Métronidazole et norfloxacine	↓ production de l'enzyme β-glucuronidase par les bactéries	AUC MPA ↓ AUC MPAG ↓
Antiviraux Ex : aciclovir et ses prodrogues	Compétition au niveau de l'excrétion tubulaire	AUC MPAG ↑

d. Modélisation pharmacocinétique

L'acide mycophénolique présente un profil pharmacocinétique très complexe, en raison des variabilités inter et intra individuelles.

Avec l'utilisation croissante du mycophénolate, la nécessité de développer des stratégies de modélisation pharmacocinétique s'est avérée évidente afin d'optimiser la thérapie.

Au fil des décennies, plusieurs études de pharmacocinétique ont été réalisées sur différentes populations en utilisant diverses approches.

Ces modèles ont évolué avec le temps, passant de modèles linéaires simples à un compartiment, à des modèles complexes à plusieurs compartiments incluant divers facteurs susceptibles d'influencer la pharmacocinétique du MPA tels que des facteurs cliniques, démographiques, génétiques ou environnementaux (60,99).

À l'heure actuelle la majorité des études utilisent des modèles non linéaires à effets mixtes. Quant au nombre de compartiments (cpt), il varie de deux à six avec une tendance à modéliser le cycle entérohépatique en raison de son impact sur l'exposition au MPA.

Les variables les plus fréquemment retrouvées sont : un traitement concomitant par ciclosporine, le poids, l'albuminémie et le polymorphisme génétique.

Dans l'étude de Sam et al., réalisée chez des patients recevant du mycophénolate sodique, une constante d'absorption K_a du MPA a été estimée à $0,67 \text{ h}^{-1}$ alors que dans d'autres études cette valeur estimée varie entre $2,27$ et $4,10 \text{ h}^{-1}$ sous mycophénolate mofétil. Cette différence est due à la formulation pharmacologique (100).

L'étude de Dong et al., de 2014, a développé une modélisation « pharmacocinétique-pharmacodynamique » en prenant en compte l'activité de l'IMPDH, comme indicateur de l'efficacité thérapeutique, et le dosage plasmatique de la concentration du MPA. Étant donné que l'activité de l'IMPDH est corrélée au risque de rejet de greffe aigu, une activité élevée de l'IMPDH est associée à un risque accru de rejet. À l'inverse, une baisse de l'activité enzymatique est associée à une augmentation des effets indésirables dus à une immunosuppression très importante (101).

Pour rappel, le MPA inhibe l'IMPDH au niveau des cellules mononucléaires périphériques sanguines. L'étude de Riglet et al., a établi un modèle pharmacocinétique décrivant les variations des concentrations plasmatiques du MPA libre et total, notamment dans les cellules

mononucléaires. Au niveau de ces cellules, Riglet et al., ont pu mettre en évidence des concentrations du MPA supérieures à la concentration médiane efficace (102).

Les principales études sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4: résumé des études de modélisations analysés (CSA : ciclosporine ; T bile : Temps de vidange de la vésicule biliaire ; CL : clairance ; CL/F : clairance apparente ; Vd/F : volume de distribution apparent) ; C : concentration)

Études		Yau et al,2009 (103)	Sam et al,2009 (100)	Winter et al,2012 (104)	Colom et al,2014 (105)	Dong et al,2014 (101)	Riglet et al 2020 (102)
Modélisation		MPA total MPAG total	MPA MPAG AcMPAG	MPA total	MPA MPAG AcMPAG	MPA IMPDH	MPA total MPA libre
Population	Type de greffe	Rénale	Rénale	Rénale Pulmonaire	Rénale	Rénale	Rénale
	Adultes ou enfants	Adultes	Adultes	Adultes	Adultes	Enfants	Adultes
	Nombres de sujets	14	18	116 41	56	24	78
Modèle utilisé	Modèle	5 cpts	6 cpts	2 cpts	5 cpts	2 cpts	3 cpts
	Logiciel	WinNonlin	NONMEM	NONMEM	NONMEM	NONMEM	Monolix
	Absorption	Ordre 1	Ordre 1	Ordre 1	Ordre 1	Ordre 1	Ordre 0
	Élimination	Ordre 1	Ordre 1	Ordre1	Ordre1	-	Ordre 1
Modélisation du EHC		Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
Co-variables		Influence dose/poids CSA sur Tbile	Influence de la fonction rénale (DFG) sur CL/F et Vd/F du MPA	Influence du type de la greffe, et de la mucoviscidose, sur la CL/ F	- CsA sur le transport via MRP2 - La fonction rénale sur la CL MPAG, AcMPAG - CsA vs Macrolide sur l'exposition du MPA	- Poids sur CL/F - Dose et la C du MPA sur l'activité de l'IMPDH	Influence du polymorphisme du transporteur ABCB1 sur la CL/F

D.La pharmacogénétique

Par définition, la pharmacogénétique est l'étude de l'influence des polymorphismes génétiques sur la réponse individuelle à un traitement.

Dans le domaine de la transplantation et plus particulièrement dans le domaine des immunosuppresseurs, les variabilités inter-individuelles de la réponse aux traitements sont importantes et plus marquées que les variabilités intra-individuelles. En effet, le profil génétique est l'un des déterminants de la réponse aux traitements (efficacité, tolérance) et de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (1).

Plusieurs études ont décrit l'influence des polymorphismes génétiques d'enzymes impliquées dans la glucuroconjugaison du MPA ou de transporteurs impliqués dans la sécrétion biliaire ou urinaire du MPAG sur la pharmacocinétique du MPA. Il existe également un impact du polymorphisme de l'IMPDH sur la pharmacodynamique du MPA.

a. L'uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGTs)

L'UGT1A9 est l'enzyme clé de la glucuronidation du MPA car elle produit le métabolite majoritaire : le MPAG. L'UGT 2B7 est responsable de la production du métabolite minoritaire AcMPAG. Un polymorphisme nucléotidique (SNP) peut être responsable d'une grande variabilité inter-individuelle.

Dans la population caucasienne, deux SNPs fréquents ont été découverts au niveau du promoteur du gène de l'UGT1A9 : -2152 C>T et -275 T>A. Cette fréquence est estimée à 15%. Ce polymorphisme est associé à une augmentation de l'activité de la glucuronidation d'environ 2,1 fois par rapport au génotype sauvage, et en conséquence une diminution de l'exposition de l'organisme au MPA. Un autre SNP présent chez moins de 5% de la population caucasienne : l'UGT1A9*3 (T98C), pourrait induire une baisse de l'activité enzymatique de l'UGT1A9 et donc une augmentation de l'exposition au MPA (106).

L'étude de Ciftci et al., de 2018 a étudié l'effet de l'UGT1A9 1399 C > T (CC : génotype sauvage ; CT et TT génotypes mutants) sur la pharmacocinétique du MPA chez des transplantés rénaux d'origine turque. Pendant le premier mois, la concentration du MPA était significativement plus élevée avec l'UGT1A9 1399 C>TTT comparée à l'UGT1A9 1399 C > T CT et > T CC. Par conséquent, une réduction de la dose du mycophénolate a été nécessaire durant le premier mois post greffe chez les patients présentant ce polymorphisme (107).

Dans l'étude de Xie et al., de 2015 réalisée chez 127 transplantés rénaux d'origine chinoise, les polymorphismes des différents isoformes des UGTs ont été analysées. Elle a rapporté que les SNPs UGT1A9 - 440 CT , -331 TC et UGT1A7 622 CC sont associés à une augmentation significative de l'exposition de l'organisme au MPAG par rapport aux génotypes UGT 1A9 - 440 C/-331 T homozygotes et UGT1A7 622 T homozygotes. Cependant le génotype UGT1A9 1818 T>C et UGT1A8 518 > CG sont associés à une diminution de l'exposition de l'organisme au MPAG. En ce qui concerne l'UGT2B7, le polymorphisme IVS1+985 A>G qui touche le variant d'épissage 1, est associé à une augmentation d'environ 48% de la dose ajustée à l'AUC_{0-12h} du MPA. Ceci pourrait expliquer les 11,2% des variabilités inter-individuelles (108).

Dans le polymorphisme de l'UGT2B7, le plus étudié et le plus connu est le SNP C802T au niveau de l'exon 2 du gène, à l'origine d'une substitution d'une histidine en tyrosine à la position 268 de la protéine (1).

L'étude de Ting et al., de 2010, menée chez des transplantés cardiaques et pulmonaires a souligné une augmentation de l'exposition au AcMPAG chez les patients ayant le variant 802 T de l'UGT2B7 (2,4 fois chez les transplantés pulmonaires et 3,6 fois chez les transplantés cardiaques). Un ratio AcMPAG /MPA supérieur à 2 est lié à une augmentation du risque de rejet et à une survenue d'effets secondaire accrue (109).

b. La MRP2, Multi-drug Resistance associated Protein 2

La MRP2, codée par l'ATP-binding cassette subfamily C member 2 (ABCC2), joue un rôle de transporteur impliqué dans l'excrétion biliaire du MPAG dans l'intestin.

Après avoir prouvé l'effet de la ciclosporine, inhibiteur de la MRP2, sur le cycle entéro-hépatique, l'étude de Burckart et al., de 2014 a analysé l'effet du polymorphisme de ABCC2 rs717620A sur la pharmacocinétique du MPA chez des 290 transplantés cardiaques. Les

résultats montrent que le risque d'un rejet de greffe aigu ou retardé était plus fréquemment associé au génotype ABCC2 rs717620-GG (n= 200) comparé au génotype -AG ou-AA (n= 81, n=9 respectivement). Ces deux derniers génotypes prédisent ainsi une amélioration de la survie du greffon (110). En outre, le SNP C24T dans la région MRP2 5'-UTR est présent avec une fréquence d'environ 18% plus élevée. L'étude de Loberas et al., de 2011 réalisé chez 66 transplantés rénaux a mis en évidence une exposition au MPA réduite en présence du variant MRP2 C24T. Cette réduction de l'AUC n'était significative que chez les patients ayant une administration concomitante de macrolides (111).

c. La SLCO, solute carrier organic anion

Le MPAG est un substrat du transporteur SLCO1B3, transporteur responsable de l'entrée du MPAG dans le foie.

L'étude de Tague et al., de 2019 menée chez 275 transplantés rénaux (228 sous MPA, et 47 sous Azathiopine) a montré que les SNPs, SLCO1B3 rs4149117 et rs7311358 étaient associés à une diminution de la survie du greffon à un an, à 3 ans, ainsi qu'un risque de rejet aigu augmenté (112).

d. L'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH 2)

Dans l'étude de Winnicki et al., de 2010, réalisée chez des patients porteurs d'un seul polymorphisme nucléotidique (SNP) au niveau de l'intron rs11706052, l'activité antiproliférative du MPA sur les lymphocytes avait baissé d'environ 50% par rapport à la forme sauvage de l'IMPDH II. Ceci peut expliquer une perte d'efficacité chez les porteurs de ce SNP (113).

Au total, l'apport de la pharmacogénétique est très avantageux et intéressant dans l'amélioration du rapport bénéfice/risque du traitement, en individualisant a priori (avant même la première administration) le choix de la molécule et la dose des immunosuppresseurs à administrer. Cependant dans la pratique c'est beaucoup plus complexe à mettre en œuvre pour des raisons financières mais également car la variabilité pharmacogénétique ne dépend pas d'un seul SNP mais souvent de plusieurs qui peuvent se compenser leurs effets.

3. Le suivi thérapeutique pharmacologique

A. Définition

En se basant sur la définition du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) proposée par l'Association Internationale de Suivi Thérapeutique et de Toxicologie Clinique (l'IATDMCT), le STP est une spécialité clinique multidisciplinaire dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge du patient, en ajustant de manière individuelle la dose de médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière. Il reposerait sur des caractéristiques pharmacogénétiques, démographiques et cliniques et/ou sur la mesure *a posteriori* des concentrations sanguines de médicaments (suivi pharmacocinétique) ou sur des composés endogènes de substitution ou encore sur des paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) (114).

B. Le suivi thérapeutique de l'acide mycophénolique

Compte tenu des variations de l'exposition de l'organisme au MPA liées à une grande variabilité intra et inter-individuelle et de sa marge thérapeutique étroite, un suivi thérapeutique est justifiable.

Ce suivi peut être réalisé grâce à deux méthodes : la mesure de la concentration résiduelle et/ou le calcul de l'exposition de l'organisme au MPA (AUC). La Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé en 2007 un suivi thérapeutique réalisé sur la base de l'AUC (115,104). En effet, l'AUC a démontré une meilleure utilité clinique que la concentration résiduelle en tant que marqueur de rejet de greffe car l'AUC présente une meilleure corrélation avec l'apparition d'un rejet dans plusieurs études cliniques. A noter que la corrélation entre la C_0 et l'AUC était relativement faible dans ces études cliniques (45,46,116).

En revanche, la détermination de l'AUC individuelle nécessite un nombre suffisant de prélèvements sur 12 heures ce qui est difficilement réalisable en routine clinique. C'est pourquoi les études pharmacocinétiques se basent principalement sur la stratégie de prélèvements limités (LSS) afin d'estimer l'AUC en utilisant généralement une approche bayésienne.

Les profils pharmacocinétiques des deux molécules présentes sur le marché sont différents, notamment au niveau de l'absorption. C'est la raison pour laquelle les algorithmes de calcul de l'AUC du MPA ne sont pas les mêmes que ceux pour le MPS (117).

Bien que pour le MMF, la LSS sur 2 à 3 points dans le temps au cours des 3 premières heures suivant l'administration ($C_{20\text{ min}}$ - $C_{60\text{ min}}$ - $C_{180\text{ min}}$) est généralement utilisée pour estimer l'AUC, pour le MPS, trois échantillons de sang n'étaient généralement pas suffisants. Ainsi, 4 à 8 prélèvements étaient nécessaires sur une période plus longue de 4 à 9 heures. En effet, Hougardy et al., ont rapporté que l'estimation de l'AUC à l'aide d'une LSS grâce à quatre points a échoué pour plus de 30 % des patients sous MPS (118).

L'étude de Xu et al., de 2018 menée chez des transplantés rénaux d'origine chinoise et recevant du mycophénolate sodique, a analysé les profils pharmaceutiques du MPA total, du MPA libre ainsi que du métabolite majoritaire, le MPAG total. Cette étude a montré que la stratégie de prélèvements limités à partir de 3 à 4 points : C_{2h} - C_{4h} - C_{6h} et C_{2h} - C_{4h} - C_{6h} - C_{8h} est recommandée pour déterminer l'AUC_{0-12h} (93).

C. Réalisation du STP du MPA

a. Prélèvements sanguins

Dans le sang total, le MPA est présent à 99,9% dans la fraction plasmique. Toutes les études de suivi thérapeutique ont été réalisées à partir de plasma ou de sérum (119).

Afin de standardiser le STP, la matrice recommandée pour le dosage du MPA est le plasma. Les prélèvements sanguins sont réalisés grâce à des tubes contenant de l'EDTA comme anticoagulant. Ensuite le sang est centrifugé et le plasma peut être stocké jusqu'à analyse (118). En général, la stabilité du MPA dans le plasma a été rapportée jusqu'à 8 heures à température ambiante, quatre jours à 2-8°C et 11 mois à -20°C (118).

Afin de simplifier le stockage du plasma, une préparation lyophilisée a été proposée pour détecter le MPA mais cela est difficilement praticable en laboratoire de Biologie Médicale de routine. Dans l'étude de Wang et al., de 2016, après analyse du lyophilisat par HPLC, il a été démontré que cette méthode de stockage était précise et exacte sur une plage linéaire de 0,5-50 mg/L avec une imprécision inférieure à 7% et un biais inférieur à 10%. Les échantillons lyophilisés étaient stables à température ambiante pendant au moins 40 jours (120).

Les dosages effectués à partir du sérum ont aussi été développés et validés. Selon Merrigan et al., la stabilité du sérum est aux moins deux semaines à -20°C pour les trois analytes : MPA, MPAG et AcMPAG (121).

Une autre matrice d'échantillon a également été étudiée ces dernières années : la salive. C'est aussi un moyen pour remplacer le prélèvement sanguin car c'est une méthode de prélèvement plus simple et moins invasive. En termes de stabilité, le fluide buccal a les mêmes caractéristiques que le plasma (122). Une étude récente de Ferreira et al., de 2018 a mis en évidence une corrélation entre les concentrations du MPA issues des prélèvements salivaires et ceux des prélèvements plasmatiques avec un coefficient de corrélation $r = 0,9646$. Il en est de même pour les AUC du MPA avec un coefficient $r = 0,9946$. Les concentrations du MPAG ainsi que les AUC résultants des deux matrices d'échantillons sont, elles, corrélées avec un coefficient $r = 0,9210$ et $r = 0,9986$ respectivement. Les prélèvements salivaires pourraient donc également remplacer les prélèvements sanguins (122).

b. Méthodes de dosages

Le développement, la validation, l'assurance qualité et la maintenance globale des procédures analytiques pour le STP des médicaments immunosuppresseurs ont été discutée en 2016 dans un article publié par IATDMCT (123).

Les méthodes de dosages peuvent être répartie en 3 groupes principaux :

- Les méthodes chromatographiques,
- Les méthodes par immunoanalyse,
- Les méthodes d'inhibition de l'IMDPH par le MPA.

i. Les méthodes chromatographiques

Depuis une vingtaine d'années, les méthodes chromatographiques sont utilisées dans le suivi thérapeutique pharmacologique du MPA. Ces méthodes majoritairement utilisées jouent un rôle déterminant dans l'analyse pharmacocinétique du MPA.

Parmi les groupes des pairs décrits par les fournisseurs d'évaluations externes de la qualité, un grand nombre de laboratoires utilisent actuellement des procédures chromatographiques pour le STP du MPA et la majorité utilise une chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem LC-MS/MS (118).

Les avantages de ces méthodes sont leur spécificité et leur étendue de mesure très large, ainsi que la détection simultanée des MPA, MPAG et AcMPAG. Cependant, l'analyse simultanée est sujette à des questions car l'interprétation de ces molécules n'est pas claire, elles présentent une grande variabilité inter individuelle et le MPAG est présent à des concentrations très importantes qui peuvent saturer les détecteurs (MPAG 20-100 fois MPA) alors que le AcMPAG est présent à des concentrations très faibles (MPA 10 fois supérieur AcMPAG) (118).

Les méthodes HPLC conventionnelles sont encore très fréquemment utilisées car elles sont robustes et fournissent des mesures répétables reproductibles et spécifiques de la concentration totale du médicament. Bien que l'utilisation de détecteurs par la fluorescence soit également possible, la plupart des méthodes utilisent la détection UV-Visible. Les spectres d'absorbance UV du MPA et de ses métabolites (MPAG et AcMPAG) sont très caractéristiques car chacun comprend une combinaison différente de 3 pics d'absorbance et ces méthodes séparatives permettent d'obtenir un pic par molécule recherchée (118).

La LC-MS/MS est la méthode qui s'installe progressivement dans les laboratoires en raison de ses nombreux avantages : elle permet d'utiliser de plus petits volumes d'échantillons, d'obtenir les résultats plus rapidement et avec une plus grande spécificité et sensibilité (124,125). Cependant, cette méthode présente certains inconvénients à prendre en compte lors de l'analyse du MPA et ses métabolites, tels que la nécessité de personnel spécialisée en chromatographie (une compétence rare dans les laboratoires de grande routine), la préparation des échantillons en amont de l'analyse LC/MS² qui est souvent manuelle et un coût d'appareillage qui reste élevé même s'il tend à diminuer avec la démocratisation de cette méthode (123).

La source d'ionisation electrospray utilisée dans la majorité des LC-MS/MS, pour mesurer le MPA et les concentrations très élevées de MPAG, peut entraîner une ionisation incomplète des molécules du fait de la compétition au niveau de la source entre ces molécules (MPA, MPAG). Pour éviter que ces effets n'aient un retentissement sur le résultat des dosages l'utilisation d'étalons internes marqués par des isotopes stables tels que du MPA et du MPAG marqués par du Deutérium (²H ou D) et/ou du Carbone 13 (¹³C) est indispensable (125).

Le MPAG et l'AcMPAG possèdent la même masse moléculaire et des spectres de masse très semblables, c'est pourquoi leur analyse nécessite une séparation chromatographique même en LC/MS². Par ailleurs, dans certaines méthodes, ces métabolites ainsi qu'un étalon interne non isotopique (l'éther carboxybutoxy du MPA) peuvent subir une fragmentation en MPA si lors de la mise au point, le laboratoire n'a pas pris en compte ces données. Ceci peut fausser les mesures de concentrations du MPA en rendant des valeurs plus élevées. Cependant à l'heure

actuelle, rares sont les laboratoires qui tombent dans ce piège et la majorité des méthodes utilisent des standards internes isotopiques et ont des masses de détection (2 MRM au minimum) différentes pour chaque molécule analysée. Ainsi, la séparation, la surveillance de la formation d'adduits d'ammonium (M^+ , NH_4^+) et le choix des conditions de spectrométrie de masse plus sélectives permettent d'éviter ces résultats erronés. (124,125)

Généralement, les méthodes chromatographique (HPLC conventionnelle et LC-MS/MS) correctement conçue et entretenues sont en mesure d'atteindre facilement une précision analytique avec un coefficient de variation CV inférieur à 10% et une exactitude avec un biais analytique inférieur à 10%, et de couvrir en même temps une étendue de mesure suffisante pour le MPA soit entre 0,1 -50 mg/L (123).

ii. Les dosages immunologiques

Initialement, les dosages immunologiques étaient utilisés par des petits laboratoires cliniques n'ayant pas de secteur d'analyses chromatographiques pour effectuer des tests en routine. Seuls quelques laboratoires pratiquent encore cette technique. Le choix de cette méthode pour le dosage du MPA dans le cadre du STP est basé sur sa disponibilité, sa rapidité et la facilité d'utilisation de l'automate.

Cependant, la surestimation significative de la concentration du MPA (biais positif) représente un inconvénient à prendre en compte. (118)

Trois méthodes de dosage ont été décrites pour les dosages immunologiques : la technique EMIT « Enzyme Multiplied Immunoassay », la technique CEDIA « cloned enzyme donor immunoassay » et la PETINIA « particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay ».

Pour l'EMIT, la surestimation du taux du MPA varie de 15% à 37,7%. Ce biais positif est dû à la réaction croisée entre le MPA et ses métabolites MPAG et AcMPAG d'où la nécessité de réaliser des études de validation de méthode adéquates afin d'améliorer la précision des résultats. C'est également en raison de ces interférences que la méthode EMIT disparaît progressivement des laboratoires (118,126,127).

iii. Méthode enzymatique mesurant l'inhibition du IMPDH par le MPA

La méthode de dosage du MPA du kit « The Roche Total MPA[®] » (Roche Diagnostics, Suisse) est basée sur la liaison spécifique du MPA à sa cible : l'enzyme IMPDH II. Ce dernier catalyse l'oxydation de l'inosine monophosphate (IMP) en Xanthosine monophosphate (XMP). La réaction est couplée à la réduction du NAD⁺ en NADH (cf. fig. 7). La présence du MPA inhibe la réaction enzymatique provoquant une diminution du taux de production de NADH. Le NADH peut être déterminé en mesurant l'absorbance à 340 nm (128).

Étant donné que cette méthode se base sur le mécanisme d'action de l'enzyme clé, elle présente une meilleure spécificité analytique que les dosages immunologiques. Le MPAG n'interfère pas dans la réaction enzymatique car ce n'est pas un substrat de l'enzyme.

Comparée à la méthode LC-MS/MS qui est la technique de référence, la méthode enzymatique ne surestime pas les concentrations du MPA et présente des coefficients de variation inférieurs à 5% ; en revanche leur étendue de mesure est limitée de 0,1 à 15 mg/L. Or dans le cadre des calculs d'AUC, les concentrations C_{20min} sont majoritairement supérieurs à 15 mg/L (118).

L'utilisation de l'analyseur Roche[®] de type ABX Pentra 400[®] par exemple, apporte plusieurs avantages au laboratoire. C'est une méthode de dosage automatisée, rapide, avec moins d'intervention du personnel, des réactifs liquides prêts à l'emploi, et l'utilisation d'une interface LIS (Laboratory Information System).

L'inconvénient majeur de cette méthode est que l'analyse des échantillons 1-2 h après administration de la dose nécessite des dilutions manuelles et cela représente environ 15% des échantillons car une dilution automatique avec un diluant « canal ouvert » n'est pas possible avec cet analyseur.

Par ailleurs, le coût des réactifs de la méthode enzymatique est élevé (entre 2 à 3 fois plus élevé) comparé aux méthodes LC/MS². Enfin, pour les laboratoires qui ont peu d'analyses du MPA, la stabilité des kits de dosages enzymatiques embarqués n'est pas garantie sur un temps long ce qui entraîne des pertes de réactifs du fait de leur péremption (128).

c. La différence entre les méthodes de dosage

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est un outil incontournable d'optimisation du traitement. Or, l'incohérence entre les résultats obtenus par les différentes méthodes de dosages, et les coefficients de variations élevés (atteignant fréquemment les 10%) peuvent impacter les décisions cliniques (118). En effet, un patient peut être perçu comme étant en dessous ou au-dessus de la cible thérapeutique simplement parce que les concentrations ont été déterminées par une autre méthode ou un autre laboratoire. Cela peut conduire à une modification inappropriée de la posologie et par conséquent, le patient risque une sur-immunosuppression ou un rejet de la greffe. C'est pourquoi, aujourd'hui la majorité des laboratoires ont le souhait d'utiliser des méthodes LC/MS² qui est la méthode de référence.

L'identification des valeurs cibles spécifiques pour le laboratoire est une approche utile pour atténuer ces différences. Ainsi, une vigilance lors de l'interprétation des résultats est nécessaire. Pour conclure, le STP est un processus dont la réussite de sa finalité est liée au respect des bonnes pratiques, commençant par les modalités du prélèvement jusqu'à l'interprétation et l'adaptation posologique.

D. La pratique du STP du MPA en clinique

L'objectif du suivi thérapeutique pharmacologique du MPA est d'analyser l'exposition (AUC) de l'organisme au MPA et/ou sa concentration résiduelle et de comparer ces données à des valeurs cibles. La deuxième étape étant de proposer ou non selon les résultats une adaptation posologique du médicament permettant de maximiser l'efficacité et minimiser la toxicité du traitement.

Lors d'une thérapie immunosuppressive incluant le mycophénolate, deux difficultés sont souvent rencontrées : la survenue des rejets tardifs et la fréquence élevée des effets indésirables conduisant généralement à un arrêt du traitement ou à une réduction de la posologie chez plus de la moitié des patients. Un traitement personnalisé et adapté à chaque patient basé sur leurs profils pharmacocinétiques, pharmacodynamique, et pharmacogénétiques permet d'éviter la survenue de telles conséquences.

La revue d'articles de Bergan et al., de 2021 présente un consensus actualisé de la prise en charge personnalisée du traitement par le mycophénolate. Ce consensus synthétise les résultats obtenus lors d'essais cliniques et les recommandations des cibles thérapeutiques en fonction du type de la greffe.

Ainsi, pour une transplantation rénale de patients adultes, traités par du MMF en association avec du tacrolimus ou de la ciclosporine, associé ou non à des glucocorticoïdes : une valeur entre 30-60 h.mg/L est recommandée comme cible d'AUC_{0-12h} pour le MPA (118). La même cible (30-60 h.mg/L) d'AUC_{0-12h} du MPA est recommandée pour les enfants transplantés rénaux (77).

Au-delà d'un an après la greffe, aucune recommandation n'a été donnée pour le suivi thérapeutique des patients (118). Ainsi, la cible de l'AUC_{0-12h} n'a pas été définie même si en pratique la même cible (30-60 h.mg/L) d'AUC_{0-12h} du MPA est utilisée au CHU de Strasbourg et plus largement en France.

En ce qui concerne le MPS, il n'y a pas d'étude concernant l'effet de l'exposition de l'organisme au MPA (AUC) ou de la concentration résiduelle chez l'adulte, ni chez l'enfant et cela quel que soit le type de greffe (118).

Même si l'utilisation de la concentration résiduelle C₀ n'est pas conseillée lors du suivi thérapeutique pharmacologique du MMF ou du MPS, l'étude OPTICEPT (37) a tout de même défini des cibles de la C₀ qui varient en fonction du traitement anti-calcineurine associé. Ainsi, lorsque le MMF est combiné à la ciclosporine, la concentration résiduelle cible du MPA doit être supérieure ou égale à 1,3 mg/l (48). Tandis que lors d'une combinaison avec le tacrolimus, la concentration résiduelle cible doit être égale ou supérieure à 1,9 mg/L. De plus, une étude réalisée chez des enfants transplantés rénaux recevant du mycophénolate mofétil et du tacrolimus a montré qu'une concentration résiduelle inférieure à 1,3 mg/L est associée à un risque accru de rejet de greffe tardif (129).

Selon les recommandations de la HAS, la posologie initiale du MMF recommandée est de 1,5 grammes en deux prises pour les patients sous ciclosporine alors qu'elle est de 2 g/jour pour les patients sous tacrolimus. Un ajustement en fonction de la pharmacocinétique du MPA peut être proposé entre le troisième et le septième jour après le début du traitement, et/ou entre le dixième et le quatorzième jour post-greffe. Une analyse complémentaire peut être effectuée entre la troisième et la quatrième semaine post-transplantation et/ou après tout changement de traitement immunosuppresseur, d'association à un médicament sujet à une interaction avec le MPA et/ou en cas de rejet de greffe ou d'effets indésirables (115).

Dans la transplantation hépatique, les patients sous MMF, traités de novo par du tacrolimus et sans glucocorticoïdes ont une valeur cible d'AUC_{0-12h} recommandée entre 30 et 60 h.mg/L (130).

Pour les greffes de foie issue de « donneur vivant », les patients ayant une dose réduite du MMF (500 mg par jour) et traités par du basiliximab, du tacrolimus et des glucocorticoïdes (traitement d'induction), ont une cible d'AUC_{0-12h} du MPA recommandée entre 15 et 30 h.mg/L les deux premières semaines du traitement. Le respect de cette cible thérapeutique permet une meilleure efficacité clinique du traitement d'induction (131).

Une concentration résiduelle du MPA comprise entre 1 et 3,5 mg/L peut être recommandée afin de diminuer le risque de rejet et la survenue des effets indésirables. En effet, une étude de cohorte comportant 210 patients, adultes et enfants, sous MMF a démontré qu'une C₀ inférieure à 1 mg/L était associée à un risque relatif de rejet aigu égal à 2,5. En outre, Tredger et al., ont montré que le risque relatif de leucopénie, de troubles gastro-intestinaux et d'infection était multiplié par 3 lorsque la C₀ était comprise entre 3 et 4 mg/L (132).

En transplantation thoracique, chez les nouveaux greffés cardiaques traités avec du mycophénolate mofétil, un inhibiteur de la calcineurine et des glucocorticoïdes, une AUC_{0-12h} du MPA comprise entre 36-60 h.mg/L ou une concentration résiduelle supérieure à 2 mg/L sont recommandées afin de minimiser le risque de rejet cellulaire aigu pendant une période de 3 à 6 mois après la greffe (118,133,134).

E. Problématique

Comme l'indique les informations précédemment présentées, le suivi thérapeutique du MMF repose en pratique principalement sur 2 indicateurs l'AUC_{0-12h} du MPA ou la concentration résiduelle en MPA. Toutefois, les méthodes analytiques, permettent le dosage des métabolites glucuronidés du MPA, et notamment le MPAG qui est dosé en même temps que le MPA lors d'un suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique. Ce dernier est le métabolite majoritaire mais il est inactif. Cependant en raison du cycle entérohépatique, le MPAG est réabsorbé par l'intestin après sa déglucuronidation, puis il est réactivé sous forme de MPA, la molécule active immunosuppressive. Alors que dans l'interprétation des résultats du patient, les résultats du MPAG ne sont rendus et on ne tient pas compte des concentrations du

MPAG ni de son AUC. Il est donc légitime de se demander si le dosage du MPAG pourrait être utile dans le suivi thérapeutique du MPA.

IV. Travaux personnels

1. Contexte

Notre méthode de dosage du MPA plasmatique permet de mesurer simultanément la concentration du MPA et du MPAG dans un seul échantillon. Ainsi, lors du suivi thérapeutique pharmacologique d'un patient sous mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique sodique, nous obtenons les résultats des concentrations du MPA et du MPAG et lorsqu'une AUC du MPA est prescrite nous pourrions réaliser un calcul d'AUC du MPAG. Cependant, à l'heure actuelle, aucune recommandation ne définit clairement l'intérêt de la concentration de MPAG dans la réponse thérapeutique (inefficacité, efficacité, toxicité).

C'est pourquoi, nous avons décidé de réaliser, sur la cohorte de patients pour lesquels nous avons des résultats de MPA et de MPAG obtenus au laboratoire une étude rétrospective. L'objectif principal est de déterminer si la concentration ou l'AUC du MPAG pourrait servir d'indicateur prédictif de la concentration du MPA plasmatique. En effet, notre hypothèse repose sur le fait que le MPAG (inactif) représente un stock de MPA qui peut être libéré lors du cycle entérohépatique. Ainsi, une augmentation importante du MPAG pourrait prédire une augmentation décalée du MPA, le temps que la conversion se fasse. À l'inverse une diminution du MPAG permettrait de prédire une diminution du MPA plasmatique.

Pour répondre à notre problématique, une exploitation des paramètres et des profils pharmacocinétiques du MPA et du MPAG a été réalisée puis confrontée à la littérature. Par ailleurs, nous avons recherché s'il existe des liens mathématiques de type corrélation entre l'exposition de l'organisme (AUC) au MPA et au MPAG.

Dans cette étude très préliminaire, nous avons choisi de nous concentrer sur l'analyse des concentrations de MPA et de MPAG, sans rechercher de lien avec l'efficacité clinique ou les effets secondaires.

2. Matériels et méthodes

A. Méthode de dosage du MPA et du MPAG au laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire

Cette étude a été effectuée chez des patients transplantés (greffe rénale, pulmonaire, cardiaque etc....) traités par du Cellcept® majoritairement ou du Myfortic® plus rarement (n=2) et qui ont bénéficié d'un STP au sein des services de transplantation du CHU de Strasbourg, Colmar et Haguenau entre avril 2018 et mai 2019. Seuls, les patients ayant bénéficiés d'au moins deux visites durant cette période et pour lesquels une AUC a été réalisée sur 5 prélèvements à chaque visite : T0 - T20min - T60min - T120min - T180min ont été inclus dans l'étude. Certaines données biologiques ont été recueillies grâce au système d'information de laboratoire GLIMS pour chaque patient. Toutes les données ont été anonymisées en amont de leur analyse statistique.

Les données démographiques de 33 patients ont été regroupées dans le tableau 6. Au total, 71 STPs ont été réalisés chez ces patients.

Les concentrations plasmatiques du MPA et du MPAG ont été mesurées à partir de plasma décanté dans les 4h après un prélèvement de sang total réalisé dans un tube EDTA. L'analyse a été réalisée grâce à la méthode DOSIMYCO® (AlsaChim, Illkirch, France) sur un appareillage LC/MS² de la société Shimadzu (8050, Shimadzu France, Marne-la- vallée, France).

De manière simplifiée, la méthode DOSIMYCO® est une méthode de dosage multiplexe de l'acide mycophénolique et de son métabolite principal le MPAG dans le plasma. Réalisée par une technique chromatographique liquide en 2 dimensions couplée à un spectromètre de masse de type triple quadripôle, la méthode se décompose en 3 étapes indépendantes et successives :

1. Une déprotéinisation des échantillons
2. Une séparation chromatographique des molécules
3. La détection et la quantification de chaque molécule par spectrométrie de masse (MS²).

De manière plus détaillée, le prélèvement est déprotéinisé grâce à une solution d'extraction composée de solvants organiques et contenant du sulfate de zinc. Après centrifugation, une partie du surnageant de cette préparation est injectée dans le système chromatographique en 2 dimensions qui dans un premier temps piège les molécules d'intérêt sur une colonne de type « trap colonne » puis sépare les molécules grâce à une colonne analytique. La détection et la quantification de chaque molécule se fait ensuite par un spectromètre de masse équipé d'une source de type électrospray (en mode positif). L'acquisition des ions se fait en mode MRM en fonction du rapport spécifique de leur masse et de leur charge (m/z). Cette méthode a été validée par le laboratoire et donne des résultats de performance tout à fait comparable à ce qui est décrit dans la littérature (123).

Les conditions MS/MS conseillées dans le kit DOSIMYCO[®] sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : Détails des conditions MS/MS préconisées pour l'installation du kit DOSIMYCO[®] (135).

Molécule	Formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)	Transition MRM-1 Quantitative	Transition MRM-2 Qualitative
MPA	C ₁₇ H ₂₀ O ₆	320,12	338,1 ->207,1	338,1 ->159,1
[¹³ C, ² H ₃]-MPA	C ₁₆ ¹³ CH ₁₇ D ₃ O ₆	324,15	342,1 ->211,1	342,1 ->159,1
MPAG	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	496,16	514,1 ->207,1	514,1 ->159,1
[¹³ C, ² H ₃]-MPAG	C ₂₂ ¹³ CH ₂₅ D ₃ O ₁₂	500,18	518,1 ->211,1	518,1 ->159,1

B. Méthode de calcul des AUC

À partir de 5 échantillons du même patient à différents temps T0 - T20min - T60min - T120min - T180min et en utilisant la méthode des moindres carrées, la valeurs d'AUC du MPA et du MPAG a été déterminée. Les courbes d'évolution des concentrations du MPA et du MPAG en fonction du temps de prélèvement ont été obtenues grâce au logiciel Graph pad Prism[®] (GraphPad Software[®], San Diego, CA, USA). Tous les autres graphes ont été obtenus grâce au logiciel Excel (Microsoft, Redmond, USA).

C. Méthodes statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Excel pour le calcul des moyennes, des écarts types et du coefficient de Pearson (r). Le test ANOVA a été utilisé pour déterminer s'il existe une différence significative entre plusieurs groupes ($p < 0,05$).

Afin d'étudier les corrélations possibles entre les différents temps d'analyse des concentrations de MPA et de MPAG de notre cohorte, nous avons réalisé une analyse comparative de nos différentes paires de groupes (temps, molécules) par une matrice de corrélation, utilisée pour évaluer la dépendance entre plusieurs variables en même temps. Nous avons choisi de calculer pour chaque paire d'ensembles de données Y, la corrélation de Pearson (r), dès lors que le nombre de paires est supérieure ou égal à 3. Chaque ligne contenant une valeur manquante est omise du calcul des coefficients de corrélation pour la variable/colonne contenant la valeur manquante. Les autres valeurs de cette ligne (c'est-à-dire les valeurs des autres variables) sont incluses dans les calculs pour les variables auxquelles elles appartiennent. Par ailleurs, nous sommes partis avec l'hypothèse que les données soient échantillonnées à partir d'une distribution gaussienne.

Comme la corrélation quantifie le degré de relation entre deux variables, mais pas la relation mathématique entre les données. Nous avons ensuite confirmé ou non, si les corrélations identifiées par la matrice de corrélation suivent des lois de régressions linéaires. Pour ce faire, nous avons effectué une analyse de régression linéaire pour obtenir un coefficient de détermination (r^2) et évaluer la significativité statistique d'un lien de linéarité entre les données analysées.

3. Résultats

A. Données démographiques

Les données démographiques de la population étudiée montrent un âge moyen de 55 ans des patients inclus. L'âge des patients varie entre 16 et 71 ans, avec une médiane de 59 ans. Les patients sont majoritairement de sexe féminin $n = 20$ contre $n = 13$ hommes.

Même si le médicament administré ne fût pas renseigné systématiquement (n=10) dans la base de données, l'étude regroupe principalement des patients sous Cellcept® (n= 21). Étant donné que le suivi thérapeutique n'est pas indiqué ni réalisé dans le cadre de prise du Myfortic®, nous pouvons estimer que le médicament administré chez les dix patients est le Cellcept®.

Tableau 6:Données démographiques de la population étudiée.

Âge (ans)	Moyenne=55 Médiane =59 Extrêmes (16 – 71)	
Sexe	Femme	20
	Homme	13
Médicament administré	Cellcept® en 2 prises par jour	21
	Myfortic® en 2 prises par jour	2
	Non renseigné	10

B. Profils pharmacocinétiques

En se basant sur notre base de données, nous avons réparti les résultats en quatre groupes de temps : V_0 définit la première visite durant laquelle tous les patients inclus dans l'étude (n=33) ont été suivis. Certains d'entre eux (n=11) ont bénéficié d'un suivi dans les 3 mois qui suivent ($V_{0-3 \text{ mois}}$). D'autres (n=19) ont été suivis après une période de 3 à 6 mois ($V_{3-6 \text{ mois}}$). Enfin, pour quelques patients (n=6), le suivi a été réalisé après 6 mois ($V_{>6 \text{ mois}}$)

Les courbes décrivant l'évolution des concentrations du MPA et MPAG observées en fonctions du temps et à différentes visites sont représentées dans la figure 9.

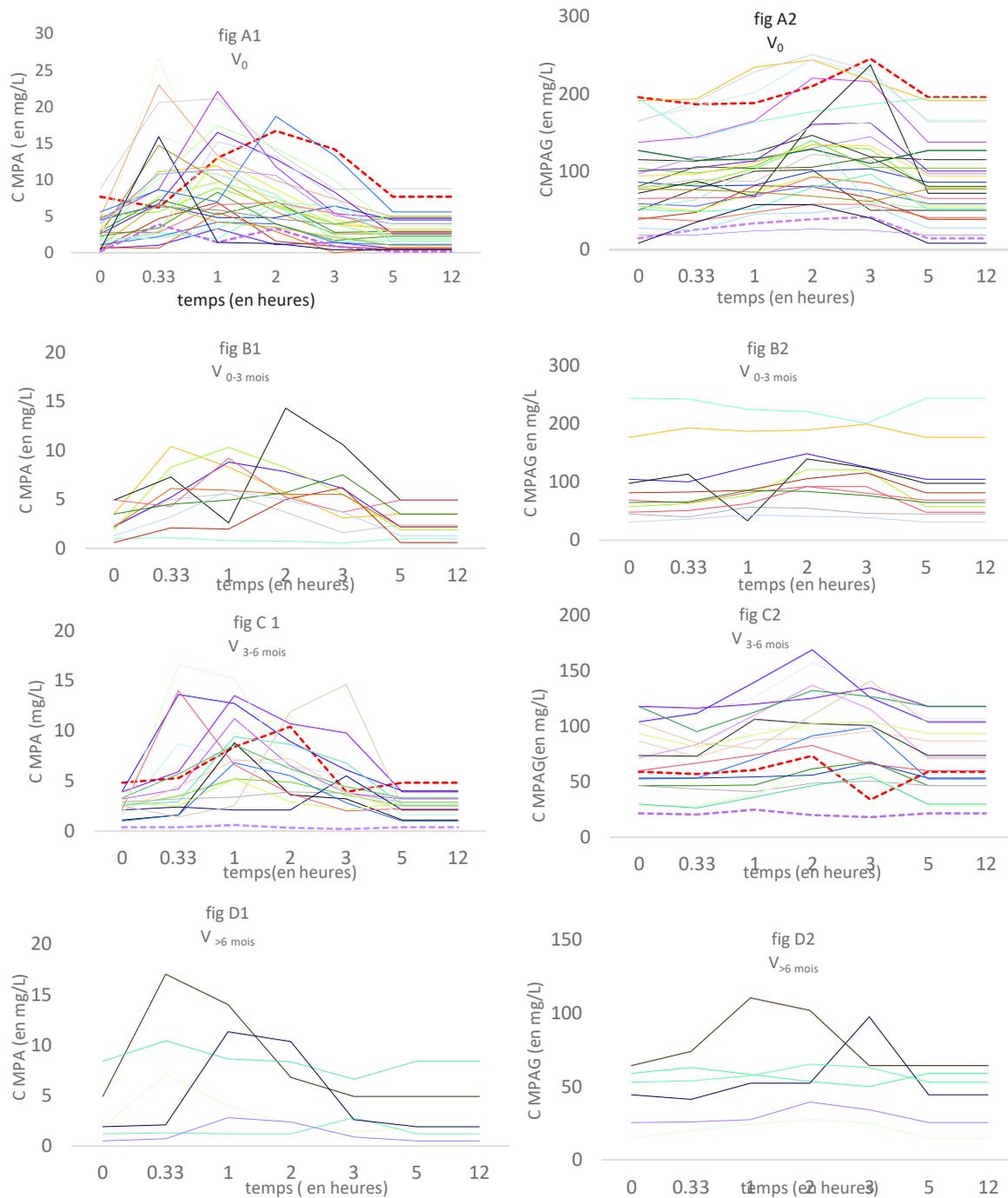


Figure 10: Profils d'évolution des concentrations du MPA (fig. A1, B1, C1, D1) et du MPAG (fig. A1, B2, C2, D2) en fonction du temps à différentes visites (V₀, V_{0-3mois}, V_{3-6mois} et V_{>6mois}). Une même couleur de courbe est associée au suivi du même patient. Les deux courbes tracées en pointillés représentent l'évolution des concentrations chez les patients sous Myfortic®.

En comparant les profils pharmacocinétiques du MPA et du MPAG obtenus lors d'une visite donnée on constate qu'il existe :

- une variation très importante entre les profils pharmacocinétiques des différents patients et que cela concerne tous les paramètres pharmacocinétiques (C_0 , C_{max} , T_{max}). Ce qui s'explique par une variabilité inter-individuelle très importante.
- une évolution de la concentration du MPAG légèrement décalée dans le temps par rapport à l'évolution des concentrations du MPA, même si les concentrations du MPAG sont 6 à 136 fois plus élevées selon les patients.

Pour mieux comprendre cette variabilité inter-individuelle, nous avons fait un tableau de synthèse incluant les moyennes et les écarts types des différents paramètres mesurés (Concentrations plasmatiques) au calculés (AUC).

Tableau 7 : Tableau synthétisant les moyennes des principaux paramètres pharmacocinétiques du MPA et du MPAG en fonction de la visite.

		MPA			MPAG		
		Moyenne (Min-Max)	Écart type	n	Moyenne (Min-Max)	Écart type	n
Visite V ₀	C ₀ (mg/L)	2,94	2,16	33	83,51	51,09	33
	C _{max} (mg/L)	6,9	6,45		129,47	64,45	
	T _{max} (min)	65	41		132	38	
	AUC (h.mg/L)	51,95	28,43		1150,93	665,55	
Visite V _{0-3mois}	C ₀ (mg/L)	2,74	1,36	11	77,83	41,73	11
	C _{max} (mg/L)	8,41	2,77		109,63	44,97	
	T _{max} (min)	86	55		114	44	
	AUC (h.mg/L)	46,41	16,05		1018,35	502,01	
Visite V _{3-6mois}	C ₀ (mg/L)	2,56	1,14	19	70,64	30,33	19
	C _{max} (mg/L)	9,23	4,18		96,7	40,67	
	T _{max} (min)	77	51		136	44	
	AUC (h.mg/L)	44,92	16,09		953,4	389,96	
Visite V _{>6mois}	C ₀ (mg/L)	3,12	2,99	6	43,45	19,53	6
	C _{max} (mg/L)	8,3	5,42		67,15	32,11	
	T _{max} (min)	80	59		113	52	
	AUC (h.mg/L)	45,8	36,94		541,92	256,66	

Le tableau 7 nous permet de conclure à une grande variabilité inter-individuelles pour tous les paramètres.

La concentration résiduelle moyenne est de $2,94 \pm 2,16$ mg/L, $2,74 \pm 1,36$ mg/L, $2,56 \pm 1,14$ et $3,12 \pm 2,99$ mg/L respectivement à V_0 , $V_{0-3\text{mois}}$, $V_{3-6\text{mois}}$ et $V_{>6\text{ mois}}$ pour le MPA. La C_0 moyenne de $83,51 \pm 51,09$ mg/L, $77,83 \pm 41,73$ mg/L, $70,64 \pm 30,33$ mg/L, et $43,45 \pm 19,53$ mg/L respectivement à V_0 , $V_{0-3\text{mois}}$, $V_{3-6\text{mois}}$ et $V_{>6\text{ mois}}$ pour le MPAG.

Les concentrations maximales du MPA à V_0 , $V_{0-3\text{mois}}$, $V_{3-6\text{mois}}$ et $V_{>6\text{ mois}}$ sont respectivement : $6,9 \pm 6,45$ mg/L, $8,41 \pm 2,77$ mg/L, $9,23 \pm 4,18$ mg/L et $8,3 \pm 5,42$ mg/L, quant aux concentrations maximales du MPAG sont respectivement : $129,47 \pm 64,45$ mg/L, $109,63 \pm 44,97$ mg/L, $96,7 \pm 40,67$ mg/L.

La concentration maximale de l'acide mycophénolique est atteinte après 65 ± 41 minutes à V_0 , 86 ± 55 minutes à $V_{0-3\text{mois}}$, 77 ± 51 minutes à $V_{3-6\text{mois}}$, et 80 ± 59 minutes à $V_{>6\text{ mois}}$. Et après 132 ± 38 minutes, 114 ± 44 minutes, 136 ± 44 minutes et 113 ± 52 minutes pour le métabolite glucuronidé. Concernant la moyenne de l'AUC du MPA, elle est égale à : $51,95 \pm 28,43$ h.mg/L à V_0 , $46,41 \pm 16,05$ h.mg/L à $V_{0-3\text{mois}}$, $44,92 \pm 16,09$ h.mg/L à $V_{3-6\text{mois}}$, $45,8 \pm 36,94$ h.mg/L à $V_{>6\text{ mois}}$ et celle du MPAG est égale à $1150,93 \pm 665,55$ h.mg/L à V_0 , $1018,35 \pm 502,01$ h.mg/L à $V_{0-3\text{mois}}$, $953,4 \pm 389,96$ à $V_{3-6\text{mois}}$, $541,92 \pm 256,66$ à $V_{>6\text{ mois}}$.

Par la suite nous avons suivi l'évolution des concentrations du MPA et du MPAG en fonction des différentes visites (Cf figure 11). Nous avons également suivi l'évolution des AUCs du MPA et du MPAG en fonction des différentes visites (Cf. figure 12).

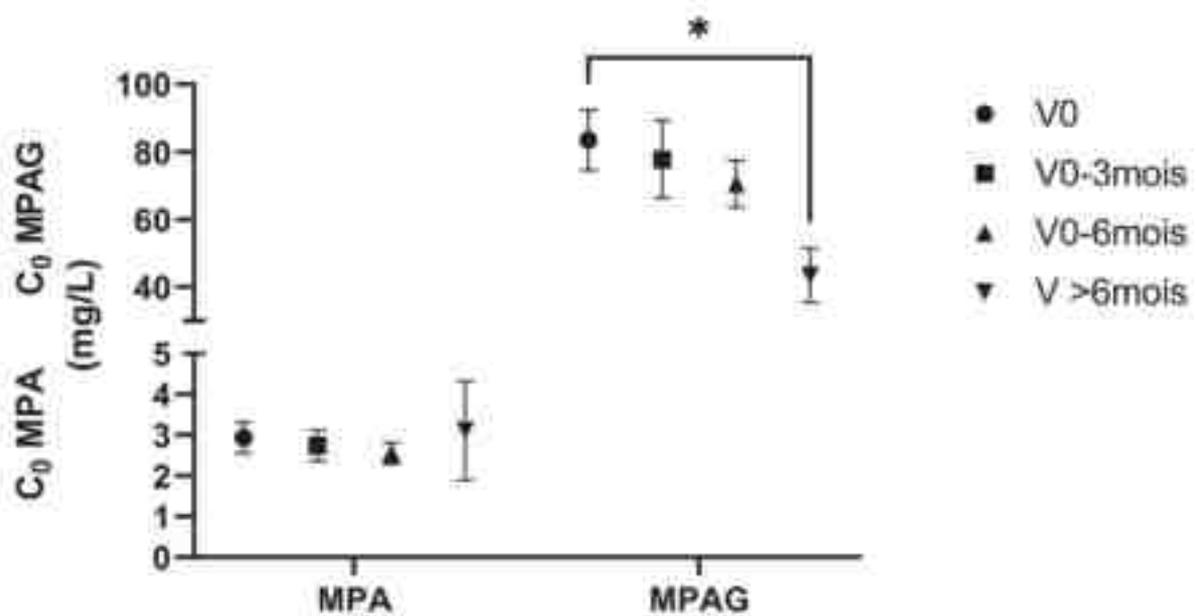


Figure 11: Évolution des concentrations résiduelles du MPA et du MPAG en fonction des différentes visites.

Les résultats présentés dans la figure 11 indiquent que la concentration moyenne résiduelle du MPA reste relativement stable et dans la zone thérapeutique (1,9 à 4,5 mg/L) en oscillant entre 2,5 et 3,5 mg/L. Les concentrations de MPA ne sont pas significativement différentes entre les différentes visites ($p > 0,999$ pour chaque groupe comparé à V0).

Cependant, la concentration résiduelle du MPAG diminue avec le temps C₀ MPAG à V0 = 83,51 mg/L et C₀ du MPAG à V>6 mois = 43,45 mg/L. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les visites V0 et V0-3mois ($p = 0,91$) et V0 et V0-6mois ($p = 0,35$), la différence devient significative entre la visite V0 et la visite V>6mois ($p = 0,0102$).

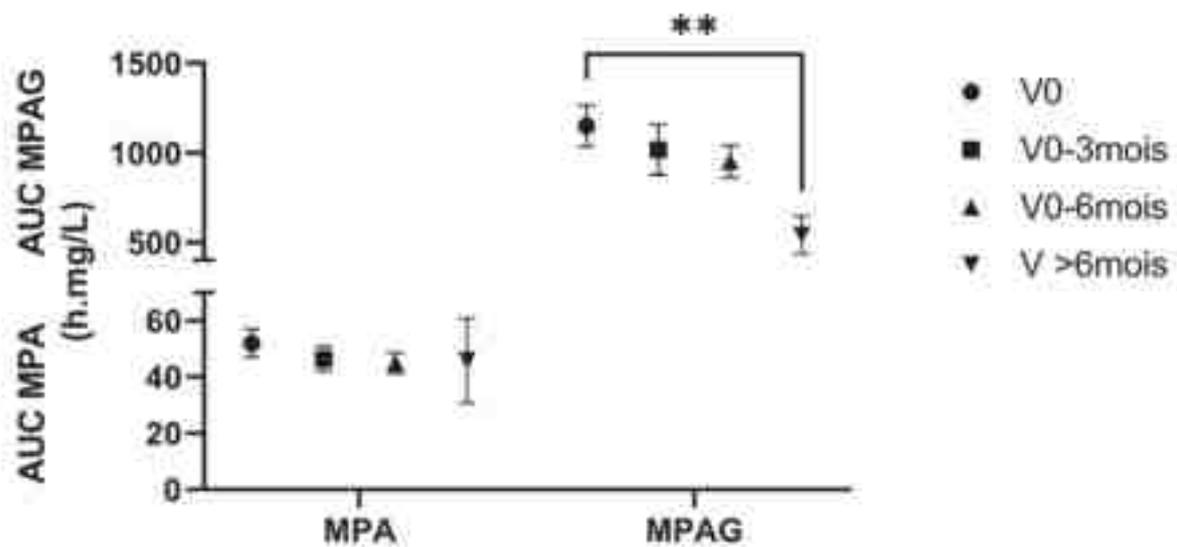


Figure 12: Évolution des AUCs du MPA et du MPAG en fonction des différentes visites.

De même, les valeurs d'AUC du MPA reste relativement stables et dans la zone thérapeutique (30 à 60 h.mg/L avec une cible optimale à 45 h.mg/L). Les AUCs de MPA ne sont pas significativement différentes aux différents temps de visites ($p>0,99$). Bien que la visite V0 présente une AUC de $51,9 \pm 28,4$ h.mg/L supérieure à la cible, la visite V>6 mois montre une AUC de $45,8 \pm 36,9$ h.mg/L ce qui correspond à la cible thérapeutique.

Cependant, l'AUC du MPAG diminue au fil du temps. L'AUC du MPAG à V0 est de 1150,93 h.mg/L, tandis que l'AUC du MPAG à V>6 mois est de 541,92 h.mg/L. Bien que la différence entre les visites V0 et V0-3mois ($p=0,64$) ou entre V0 et V0-6mois ($p=0,213$) ne soit pas significative, il existe une différence significative entre les visites V0 et V>6mois ($p=0,0017$) (cf. figure 12).

En conclusion, il semble que l'AUC suive la même tendance que la concentration résiduelle, ce qui suggère que la C0 ainsi que l'AUC pourraient être utilisées comme des mesures de base dans le suivi thérapeutique pharmacologique du MPA.

C. Études de corrélation et de régression linéaire

Des études de corrélations ont été réalisées en se référant aux résultats renseignés dans notre base de données, suivies d'une recherche de régression linéaire.

Les deux premières études ont comme objectif de vérifier si nos résultats obtenus sont en accord avec la littérature. Nous avons donc recherché s'il existe une corrélation entre la concentration résiduelle du MPA et son aire sous la courbe (cf. figure 13). De même, si une corrélation existe entre la concentration résiduelle du MPAG et son aire sous la courbe (cf. figure 14).

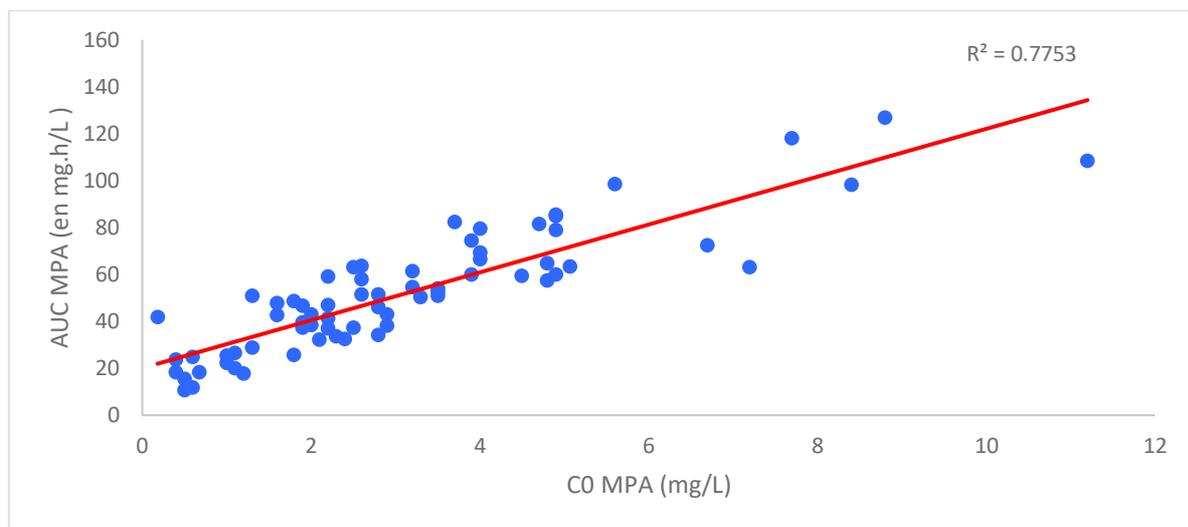


Figure 13: Régression linéaire entre l'aire sous la courbe du MPA (AUC MPA) et la concentration résiduelle du MPA (C_0 MPA).

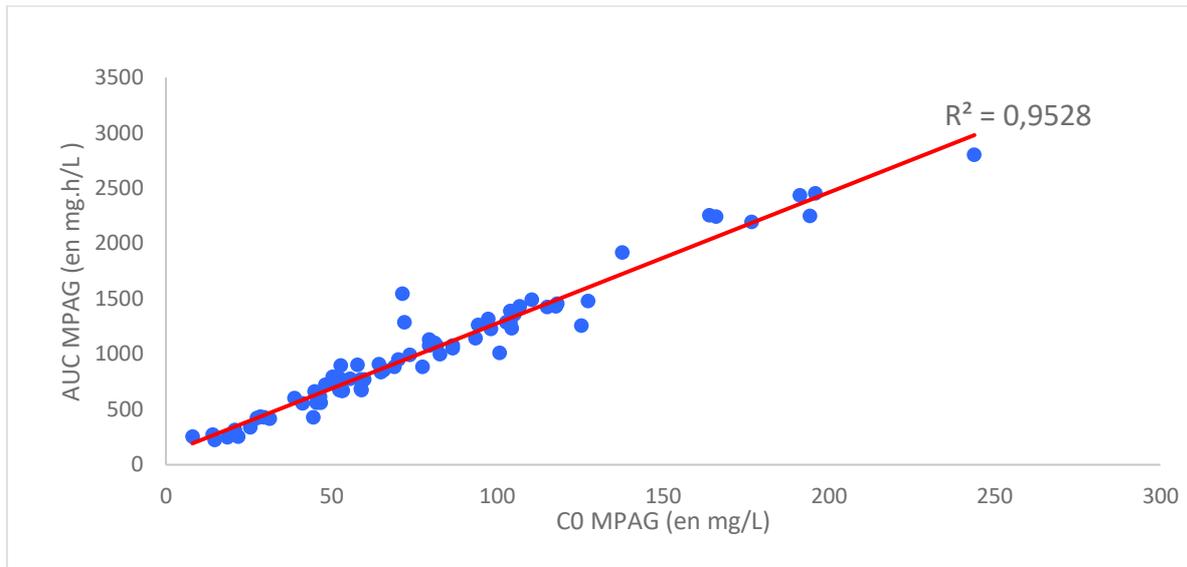


Figure 14: Régression linéaire entre le calcul d'aire sous la courbe du MPAG (AUC MPAG) et la concentration résiduelle du MPAG (C_0 MPAG).

Les résultats ont révélé l'existence d'une régression linéaire entre la C_0 du MPA et son aire sous la courbe ($R^2=0,7754$). De même, il existe une forte régression linéaire ($R^2=0,9528$) entre la C_0 du MPAG et son aire sous la courbe ($R=0,98$). Ainsi, on peut conclure que la concentration de MPAG est mieux corrélée linéairement à son AUC que le MPA.

Dans le but de répondre à la problématique principale, et de trouver l'intérêt du dosage du métabolite majoritaire glucuronidé dans la pratique courante d'un suivi thérapeutique pharmacologique, une troisième étude de corrélation a été menée. Cette étude visait à établir un lien entre l' AUC_{0-12h} du MPAG et l' AUC_{0-12h} du MPA, étant donné que la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de réaliser le suivi thérapeutique pharmacologique sur la base de l'aire sous la courbe (cf. figure 15).

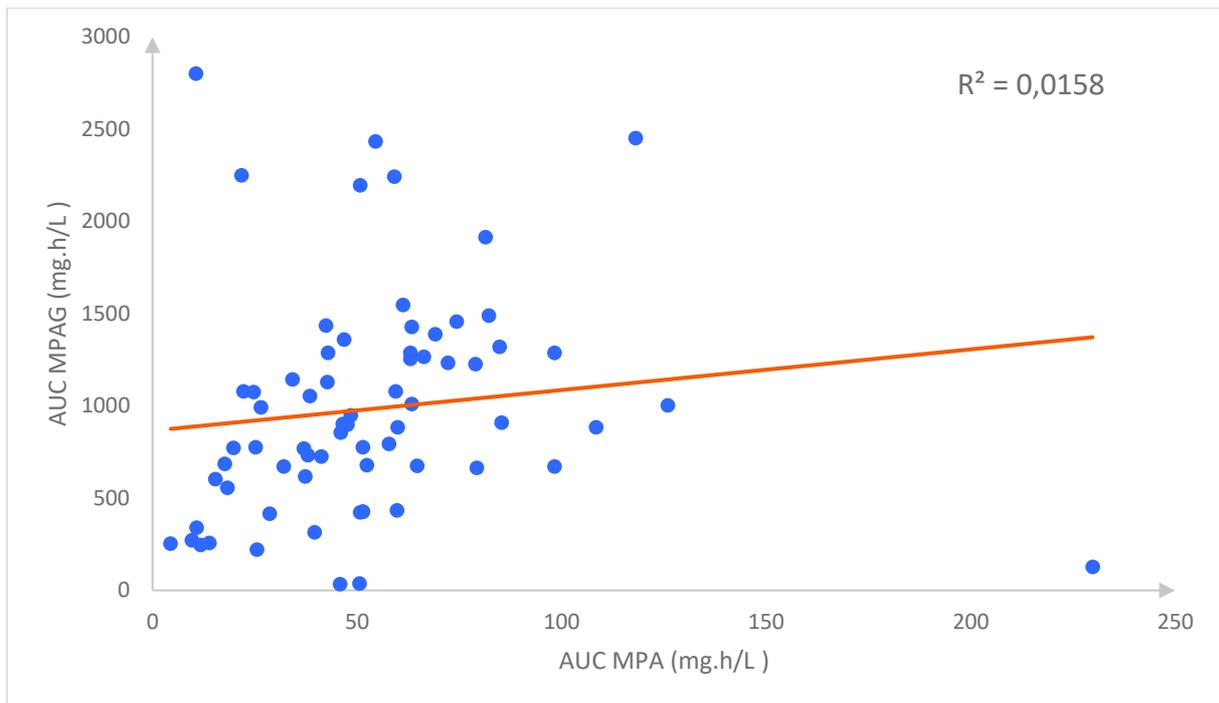


Figure 15 : Absence de régression linéaire entre le calcul d'aire sous la courbe du MPAG (AUC MPAG) et le calcul d'aire sous la courbe du MPA (AUC MPA)

Il convient de souligner que cette étude a été menée en utilisant toutes les AUCs disponibles dans notre base de données, sans considérer les temps des différentes visites.

Les résultats de cette étude montrent qu'il n'y a pas de corrélation significative entre l'aire sous la courbe (AUC) du MPAG et celle du MPA, avec un coefficient de corrélation R égal à 0,12. De plus, il n'y a pas de relation linéaire entre l'AUC du MPAG et celle du MPA ($R^2 = 0,01$) (cf. figure 15).

Nous avons ensuite recherché, grâce à une corrélation de matrice, un lien entre les données de l'AUC du MPA et du MPAG et les différents temps d'analyse : V_0 , $V_{0-1\text{mois}}$, $V_{3-6\text{mois}}$ et $V_{>6\text{mois}}$. L'objectif étant de rechercher une tendance ou un lien entre ces groupes de données (cf. figure 16).

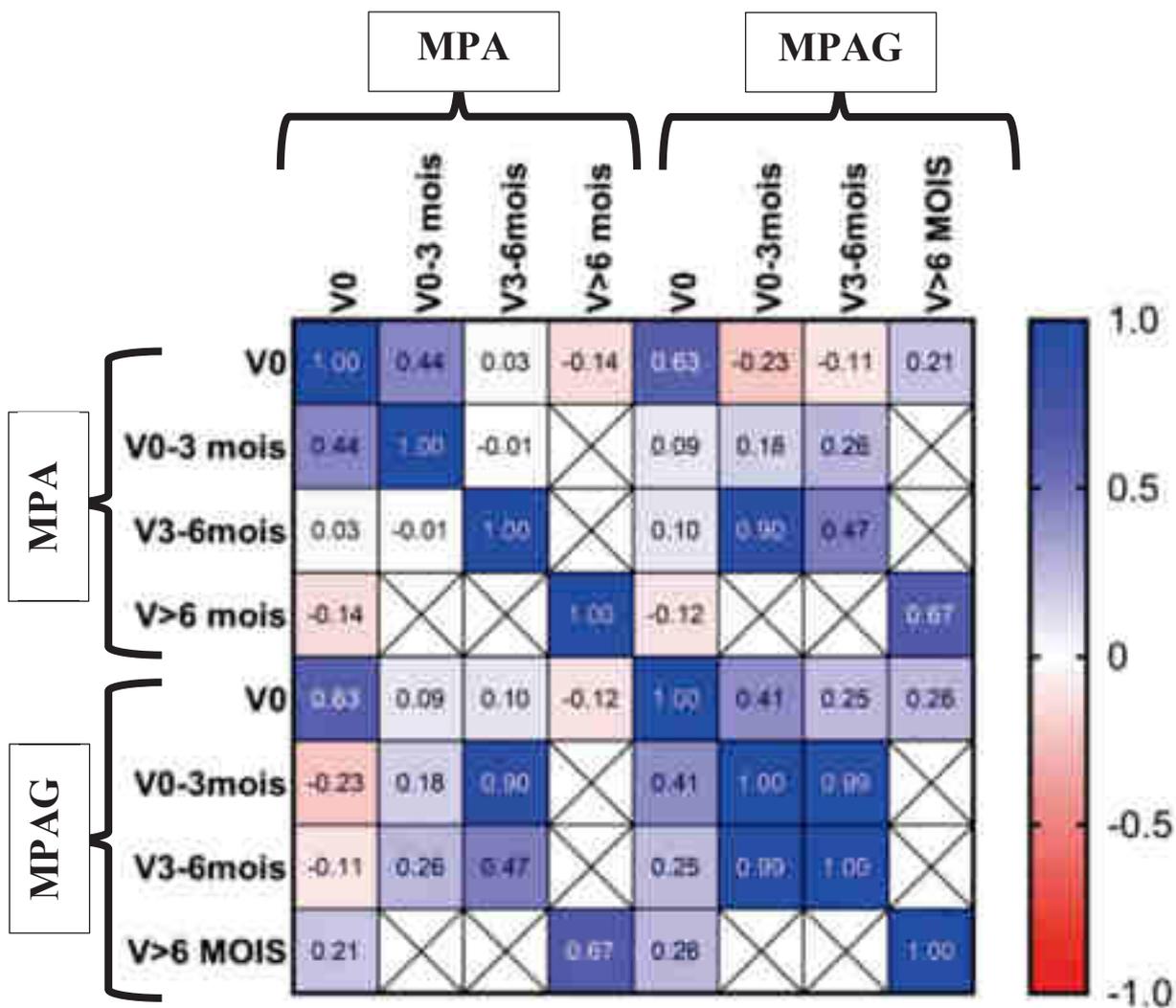


Figure 16 : Analyse par « corrélation de matrices » entre les AUCs de patients ayant bénéficiés de dosage de MPA et de MPAG à différents temps. Les chiffres en bleu correspondent à une tendance allant dans le même sens pour les 2 valeurs alors que les chiffres en rouge montrent des valeurs allant dans le sens inverse. Seules les valeurs absolues supérieures à 0,5 sont considérées comme significativement corrélées.

Nous pouvons identifier une tendance significative entre les paires de données suivantes :

- AUC du MPA et AUC du MPAG respectivement :
 - À V₀ et à V₀ (R = 0,63)
 - À V_{>6 mois} et à V_{>6 mois} (R =0,67)
 - À V_{3- 6mois} et à V_{0-3mois} (R = 0,9)
- AUC du MPAG à V_{0-3mois} et AUC du MPAG à V_{3- 6mois} (R=0,99)

Pour chacune des paires de valeurs corrélées, Nous avons ensuite recherché s'il existe une relation de régression linéaire entre ces données.

- AUC du MPA et AUC du MPAG respectivement :
 - À V_0 et à V_0 ($R^2=0,4$)
 - À $V_{>6 \text{ mois}}$ et à $V_{>6 \text{ mois}}$ ($R^2=0,45$)
 - À $V_{3-6 \text{ mois}}$ et à $V_{0-3 \text{ mois}}$ ($R^2= 0,81$)
- AUC du MPAG à $V_{0-3 \text{ mois}}$ et AUC du MPAG à $V_{3-6 \text{ mois}}$ ($R^2=0,97$)

Nous avons établi une régression linéaire entre les différentes paires de données qui ont été préalablement identifiées comme étant corrélées. Cependant le lien n'est pas très fort entre l'AUC du MPA et du MPAG à V_0 , et non plus à $V > 6$ mois.

En outre, il n'y a que trois points de données communs entre V_0-3 mois et V_3-6 mois, ce qui rend les résultats peu fiables.

4. Discussion

L'étude réalisée est une étude rétrospective, non randomisée réalisée sur une période limitée avec un nombre limité de patients. Cette étude préliminaire a été réalisée de manière à décider de l'opportunité à faire ou non une étude plus importante et contenant plus d'informations cliniques sur les patients inclus. C'est pourquoi, elle présente certainement un biais de sélection car ce sont des patients tous suivis au CHU, n'ayant pas de critères d'inclusions cliniques particuliers et bénéficiant d'un suivi thérapeutique. Par ailleurs, pour des raisons pratiques, nous n'avons utilisé que les renseignements disponibles au laboratoire qui sont très limités par exemple les changements de posologie sont souvent non connus.

Toutefois, les données de la cohorte de patients ont permis d'obtenir des profils pharmacocinétiques complets (sur 5 échantillons prélevés entre T_0 et $T_{180 \text{ min}}$) et de suivre l'évolution de ces profils sur plusieurs mois et plusieurs visites.

La présente étude a révélé une importante variabilité inter-individuelle, comme en témoignent les écarts-types élevés observés pour tous les paramètres pharmacocinétiques examinés (C_0 , C_{max} , T_{max} , AUC), tels qu'indiqués dans le tableau 7. Cette variabilité est à l'origine des différences significatives observées dans les profils pharmacocinétiques entre les patients lors d'une visite donnée, comme illustré dans la figure 10.

En outre, nous avons observé une faible variabilité intra-individuelle chez les quelques patients pour lesquels nous avons pu suivre à la fois les concentrations résiduelles et les AUC du MPA lors des quatre visites. La concentration résiduelle moyenne était d'environ $3 \pm 0,5$ mg/L, ce qui est conforme aux plages cibles thérapeutiques définies par la littérature (132). De même, l'AUC moyenne était d'environ 45 ± 6 h.mg/L, ce qui est également dans la cible thérapeutique de 30-60 h.mg/L (118). Ces résultats suggèrent la possibilité de réduire la plage thérapeutique cible pour l'AUC du MPA, mais davantage d'études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. En ce qui concerne le MPAG, nous n'avons pas observé de différence significative dans la concentration résiduelle et l'aire sous la courbe entre V0 et V0-3 mois, V3-mois. Cependant, une variabilité significative de la C0 et de l'AUC a été observée entre V0 et V>6mois. La variation significative que nous avons observée peut-être expliquée par divers facteurs qui exercent une influence sur la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique, tels que le temps écoulé depuis la transplantation, les traitements concomitants, l'état de la fonction rénale. Cependant, ces informations n'étaient pas disponibles dans la base de données que nous avons utilisée. En outre, les différences inter-individuelles peuvent également être dues à des facteurs pharmacogénétiques.

Études de corrélations comparées à la littérature

Dans la littérature un débat existe sur la corrélation entre la concentration résiduelle et l'aire sous la courbe du MPA et du MPAG.

D'après Thodorova et al., de 2015, une corrélation a été démontrée entre la concentration résiduelle du MPA et l'AUC du MPA avec un coefficient égal à 0,7769 (73). Néanmoins, l'étude Atcheson et al., de 2005 n'a pas montré de corrélation entre l'AUC du MPA (la concentration résiduelle du MPA libre et totale ont un coefficient de corrélation respectif de 0,11 et 0,16) (74). L'HAS considère également que la corrélation entre la C0 et l'AUC est faible (115).

L'étude Atcheson et al., a montré une corrélation entre l'AUC du MPAG et la concentration résiduelle du MPAG libre et totale avec un coefficient de corrélation respectif de 0,98 et 0,95. Pour répondre à ce débat, nous avons utilisé les résultats renseignés dans la base de données afin de vérifier cette relation de corrélation (74).

Nous avons trouvé dans notre étude une corrélation positive forte qui existe entre la C0 du MPA et son aire sous la courbe ($R=0,88$), et également entre la C0 du MPAG et son aire sous la courbe ($R=0,98$). Nos résultats sont cohérents avec l'étude de Atcheson et al., de 2005.

Intérêt du dosage du MPAG dans la pratique du STP

La zone thérapeutique d'un médicament est définie par l'intervalle dans lequel doit se trouver la concentration sanguine du médicament chez un patient pour avoir une action thérapeutique optimale. Si la concentration excède la borne supérieure de l'intervalle, le risque de toxicité est augmenté, si la concentration est plus basse que la borne inférieure de l'intervalle, un risque d'inefficacité existe.

L'AUC représente la concentration plasmatique moyenne de la molécule concernée. Dans notre étude, la zone thérapeutique se rapporte à l'AUC du MPA dont la valeur cible recommandée est comprise entre 30 et 60 h.mg/L et de manière optimale à 45 h.mg/L.

L'AUC du MPAG a été calculée dans le but de déterminer si le dosage du MPAG a un intérêt cliniquement pertinent, notamment dans la réflexion de la zone thérapeutique du médicament (Cellcept®).

Les résultats de notre étude, qui ont analysé la corrélation et la régression linéaire entre l'AUC du MPAG et celle du MPA, ont montré des coefficients proches de zéro, indiquant l'absence de corrélation significative ($R = 0,12$) et de relation linéaire ($R^2 = 0,01$) entre ces deux paramètres. Toutefois, il est important de noter que notre étude n'a pas pris en compte les différentes visites ni les éventuelles corrélations possibles entre elles. Par ailleurs, la littérature met en évidence un lien entre la concentration de MPAG plasmatique et la fonction rénale. A savoir que la concentration de MPAG augmente lorsque le débit de filtration glomérulaire diminue (78).

Après avoir identifié des corrélations entre les paires suivantes : AUC du MPA et AUC du MPAG respectivement à V_0-V_0 , $V_{>6\text{mois}}-V_{>6\text{mois}}$ et à $V_{3-6\text{mois}}-V_{0-3\text{mois}}$, ainsi que l'AUC du MPAG à $V_{0-3\text{mois}}$ et l'AUC du MPAG à $V_{3-6\text{mois}}$, la régression linéaire trouvée n'est pas fiable, en particulier entre les paires $V_{0-3\text{mois}}$ et $V_{3-6\text{mois}}$, car il n'y a que trois points communs entre ces deux visites. Par conséquent, il est recommandé de réaliser une étude prospective plus approfondie, avec un suivi plus organisé et un nombre de patients plus élevé, afin d'analyser de manière plus précise le lien entre les paires.

5. Conclusion

Dans cette étude rétrospective, nous avons collecté les données de 33 patients qui ont bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique sur une période d'environ un an (avril 2018- mai 2019) sans connaître le délai post-transplantation effectif. Les résultats ont été classés en quatre groupes V_0 , $V_{0-3 \text{ mois}}$, $V_{3-6 \text{ mois}}$, $V_{>6 \text{ mois}}$.

La plupart des patients ont été traités avec du Cellcept[®], mais certains ont reçu Myfortic[®]. Les prélèvements permettant le calcul d'AUC, ont été effectués selon la stratégie à 5 points (C0, C20, C60, C120, C180) pour les deux médicaments, ce qui pourrait avoir influencé l'interprétation des résultats.

Les profils pharmacocinétiques du MPA et du MPAG étaient très hétérogènes, reflétant ainsi de fortes variabilités inter-individuelles. Ces variations peuvent être expliquées par différents facteurs influençant la pharmacocinétique du MPA, comme les fonctions rénales ou hépatiques mais aussi la pharmacogénétique. Néanmoins, ces données n'ont pas été incluses dans notre étude préliminaire.

Les courbes des concentrations plasmatiques dans le temps (permettant le calcul d'AUC) du MPA et du MPAG ont une allure similaire, avec une certaine stabilité chez le même patient. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés sont cohérents avec les données de la littérature. Cependant nous n'avons observé aucune corrélation linéaire entre ces 2 paramètres (AUC du MPA et AUC du MPAG), certainement en raison de l'influence de la fonction rénale sur la concentration de MPAG.

L'aire sous la courbe du MPA est le paramètre retenu pour réaliser le suivi thérapeutique pharmacologique du MPA étant donné qu'il représente la concentration plasmatique moyenne d'exposition de l'organisme au MPA sur la durée d'une prise. Cependant, dans la littérature, le débat sur la relation entre la concentration résiduelle et l'AUC du MPA persiste et nous a incité à investiguer localement ce qu'il en est. Une corrélation positive forte est donc mise en évidence entre ces deux paramètres. Et il est indéniable qu'il est plus simple de réaliser une mesure de concentration résiduelle (1 prélèvement) que le calcul d'une AUC qui demande une série de 3 à 5 prélèvements à des temps précis. L'AUC est une pratique qui demande un temps infirmier bien plus important qu'une concentration résiduelle. Cependant dans la littérature, la cible thérapeutique du MPA est bien plus précise lorsque l'on utilise l'AUC que la concentration résiduelle.

La finalité de cette étude étant d'étudier le rôle du MPAG dans l'évolution de la concentration plasmatique du MPA, nous avons recherché une éventuelle corrélation entre les concentrations résiduelles ou l'AUC du MPA et celles du MPAG à différents temps post greffe. Les résultats n'ont pas montré de corrélations significatives entre ces paramètres même si l'analyse de corrélation sur la matrice de données a montré un lien entre les données de MPAG à 0-3 mois et de MPA à 6mois. Cependant le nombre de patients a été insuffisant pour conclure définitivement.

Notre étude n'a pas permis de démontrer l'intérêt du dosage de MPAG lors d'un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA, mais de nombreuses pistes restent à explorer. Notamment le rapport des concentrations MPAG/MPA qui peut définir un indicateur d'efficacité des enzymes métaboliques transformant le MPA en MPAG, ou d'insuffisance rénale ou de l'efficacité des transporteurs biliaires et donc de l'intensité du cycle entéro hépatique.

Bien qu'il n'y ait actuellement pas suffisamment d'éléments pour recommander le dosage du MPAG dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique, il est possible de justifier cette pratique par le fait qu'une augmentation de la concentration plasmatique du MPAG pourrait être associée à une augmentation retardée de la concentration plasmatique du MPA, avec des conséquences potentielles sur l'apparition d'effets indésirables. Des recherches supplémentaires doivent être entreprises pour mieux comprendre cette augmentation et son impact sur la santé des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Djebli N. Etude de l'influence des polymorphismes des enzymes du métabolisme sur la pharmacocinétique des immunosuppresseurs (sirolimus et mycophénolate mofétil) et pharmacocinétique de population du sirolimus. Th D Médecine, Limoges (2006).
2. Dumas C. Il y a 50 ans : la première greffe d'organe. 2004. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/il-y-a-50-ans-la-premiere-greffe-d-organe_19262, consulté le 01 avril 2022.
3. Eric Thervet et al. Traité de Néphrologie. Séli Arslan. 2017. (Traités).
4. Bouvier Amélie, Robert M, Duschamp B. L'immunologie facile aux ECNi. Elsevier Masson. 2022. (Faciles aux ECNI).
5. Delbos F, Malard S, Congy N. Le système HLA : génétique, structure et fonctions. déc 2018; XVIII(3-4). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/courrier-transplantation/systeme-hla-genetique-structure-fonctions>, consulté le 02 avril 2022
6. Agence de la biomédecine. Greffe d'organes : données générales et méthodes. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-dorganes-donnees-generales-et-methodes>, consulté le 02/04/2022.
7. Robin N. Le don d'organes : toujours plus ! Toujours mieux ? Application de la théorie morale conséquentialiste à la pratique du prélèvement d'organes. Spécialité Sciences santé et société, Paris-Saclay (2016).
8. Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Néphrologie. 8e éd. ellipses; 2018. (réussir l'iECN).
9. Agence de la biomédecine. Procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédés. 2013. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/regles_repartition_organes_decembre2013.pdf, consulté le 04 avril 2022.
10. Collège des enseignants d'immunologie. Immunopathologie. 2e éd. Elsevier Masson; 2018. (Les référentiels des collèges).
11. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit.. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_fr.pdf, consulté le 15 mars 2022.
12. Collège national de pharmacologie médicale, Société française de pharmacologie et de la thérapeutique. Pharmacologie des Médicaments de la douleur, des pathologies inflammatoires, immunitaires et rhumatismales et de l'anesthésie. Elsevier Masson; 2020.
13. Vidal. Muromonab-CD3 : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/muromonab-cd3-4036.html>, consulté le 04 février 2023.
14. Vidal. Rituximab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rituximab-18205.html>, consulté le 04 février 2023.
15. Campath 30MG/ML SOL INJ FL Thériaque. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/journal.php?menu=2&id=29>, consulté le 05 février 2023.
16. Vidal. éculizumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/eculizumab-22903.html>, consulté le 05 février 2023.

17. Vidal. NULOJIX (bélatcept) : modification de la posologie d'entretien suite à un nouveau procédé de fabrication. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29913-nulojix-belatacept-modification-de-la-posologie-d-39-entretien-suite-a-un-nouveau-procede-de-fabrication.html>, consulté le 05 février 2023.
18. Megarbane B. Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs. Science direct. 2006;15:303-9.
19. Vidal. PROGRAF 5 mg gel. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/prograf-5-mg-gel-13815.html>, consulté le 05 février 2023.
20. Haufroid V, Wallemacq P, VanKerckhove V, Elens L, De Meyer M, Eddour DC, et al. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study. Am J Transplant. nov 2006;6(11):2706-13.
21. Vidal. RAPAMUNE. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rapamune-23924.html>, consulté le 05 février 2023.
22. Vidal. CERTICAN. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/certican-24178.html>, consulté le 05 février 2023.
23. Collège national de pharmacologie médicale. Immunosuppresseurs : les points essentiels pharmacomédicale.org. 2018. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>, consulté le 20 décembre 2022.
24. Abouzid Z, Amar MA, Abdessater M, Alioubane M, Benjaafar A, Ouzeddoun N, et al. La thymoglobuline en traitement d'induction chez les transplantés rénaux à faible risque immunologique: une expérience marocaine. Pan Afr Med J. 17 févr 2022;41:138.
25. HAS. NULOJIX (bélatcept) Haute Autorité de Santé. 2022 Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983846/fr/nulojix-belatacept, consulté le 05 février 2023.
26. Kervella D, Blancho G. Nouvelles stratégies immunosuppresseuses en transplantation. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 avr 2022;206(4):540-50.
27. Staatz C. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. Arch toxicol. 2014;88(7):1351-89.
28. Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, Niedmann PD, Schütz E, Brenner-Weiß G, et al. Identification of glucoside and carboxyl-linked glucuronide conjugates of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. Br J Pharmacol. mars 1999;126(5):1075-82.
29. Jia Y, Wang R, Li L, Zhang Y, Li J, Wang J, et al. Sites of gastrointestinal lesion induced by mycophenolate mofetil: a comparison with enteric-coated mycophenolate sodium in rats. BMC Pharmacol Toxicol. 4 juill 2018;19(1):39.
30. Marquet P. Mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique : deux médicaments ou deux formes galéniques ? La lettre du pharmacologue. 2004;18(2).
31. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence Avis mofétil mycophénolate 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17036_CELLCEPT_PIS_RI_Avis1_CT17036.pdf, consulté le 12 novembre 2022
32. Zhang D, Renbarger JL, Chow DSL. Pharmacokinetic Variability of Mycophenolic Acid in Pediatric and Adult Patients With Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Clin Pharmacol. nov 2016;56(11):1378-86.
33. affsaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Rapport public d'évaluation Myfortic 180 mg, 360 mg ; comprimés gastro-résistants. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b4ede7e3523fba381e5a8ab044c357be.pdf, consulté le 12 novembre 2022.
34. HAS. Commission de la transparence Avis acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT->

13925_MYFORTIC_PIS_RI_Avis3_CT13925.pdf, consulté le 20 novembre 2022.

35. HAS ANSM Assurance maladie. Mycophenolate mofetil Mylan 500 mg, comprimé pelliculé-Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66950569>, consulté le 20 novembre 2022.
36. HAS ANSM Assurance maladie. Myfortic 180 mg, comprimé gastro-résistant Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69678277>, consulté le 20 novembre 2020.
37. Cooper M, Deering KL, Slakey DP, Harshaw Q, Arcona S, McCann EL, et al. Comparing outcomes associated with dose manipulations of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation*. 27 août 2009;88(4):514-20.
38. Behling KC, Foster DMJ, Edmonston TB, Witkiewicz AK. Graft-versus-Host Disease-Like Pattern in Mycophenolate Mofetil Related Colon Mucosal Injury: Role of FISH in Establishing the Diagnosis. *Case Rep Gastroenterol*. 9 déc 2009;3(3):418-23.
39. Al-Absi AI, Cooke CR, Wall BM, Sylvestre P, Ismail MK, Mya M. Patterns of injury in mycophenolate mofetil-related colitis. *Transplant Proc*. nov 2010;42(9):3591-3.
40. Jakes AD, Roy A, Veerasamy M, Bhandari S. Case report: Crohn's-like mycophenolate-induced colitis, a fallout in steroid-free regimens. *Transplant Proc*. mars 2013;45(2):842-4.
41. Brum S, Nolasco F, Sousa J, Ferreira A, Possante M, Pinto JR, et al. Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. avr 2008;40(3):752-4.
42. Ghafari A, Noori-Majelan N. Anemia among long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2008;40(1):186-8.
43. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, Roenigk RK, Jacobs MA, Van de Beek D, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol*. déc 2009;145(12):1391-6.
44. Kuypers DRJ, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. févr 2010;5(2):341-58.
45. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, et al. Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity. *Am J Transplant*. janv 2006;6(1):121-8.
46. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant*. nov 2007;7(11):2496-503.
47. van Gelder T. Mycophenolate blood level monitoring: recent progress. *Am J Transplant*. juill 2009;9(7):1495-9.
48. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw LM, Angelis M, et al. Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Optcept trial. *Am J Transplant*. juill 2009;9(7):1607-19.
49. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. févr 2004;4(2):231-6.
50. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant*. févr 2004;4(2):237-43.
51. Venetz JP, Barbey F, Halabi G. Place du mycophénolate mofétil dans le traitement des glomérulopathies. *Revue Medicale Suisse*; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicaire-suisse/2003/revue-medicaire-suisse-2426/place-du-mycophenolate-mofetil-dans-le>

traitement-des-glomerulopathies, consulté le 28 janvier 2023.

52. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation*. 15 oct 2005;80(2 Suppl):S181-190.
53. Collège national de pharmacologie médicale. Immunosuppresseurs antimétabolite/antifolate. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate>, consulté le 05 février 2023.
54. Shui H, Gao P, Si X, Ding G. Mycophenolic acid inhibits albumin-induced MCP-1 expression in renal tubular epithelial cells through the p38 MAPK pathway. *Mol Biol Rep*. avr 2010;37(4):1749-54.
55. Fourtounas C, Dousdampanis P, Sakellaraki P, Rodi M, Georgakopoulos T, Vlachojannis JG, et al. Different immunosuppressive combinations on T-cell regulation in renal transplant recipients. *Am J Nephrol*. 2010;32(1):1-9.
56. Abadja F, Videcoq C, Alamartine E, Berthoux F, Mariat C. Differential effect of cyclosporine and mycophenolic acid on the human regulatory T cells and TH-17 cells balance. *Transplant Proc*. oct 2009;41(8):3367-70.
57. Demirkiran A, Sewgobind VDKD, van der Weijde J, Kok A, Baan CC, Kwekkeboom J, et al. Conversion from calcineurin inhibitor to mycophenolate mofetil-based immunosuppression changes the frequency and phenotype of CD4+FOXP3+ regulatory T cells. *Transplantation*. 15 avr 2009;87(7):1062-8.
58. Heidt S, Roelen DL, Eijssink C, van Kooten C, Claas FHJ, Mulder A. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. *Transplantation*. 15 nov 2008;86(9):1292-300.
59. Vidal. CELLCEPT 1 g/5 ml pdre p susp buv Pharmacocinétique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/cellcept-3456-pharmacocinetique.htm>, consulté le 20 novembre 2022.
60. Sherwin CMT, Fukuda T, Brunner HI, Goebel J, Vinks AA. The evolution of population pharmacokinetic models to describe the enterohepatic recycling of mycophenolic acid in solid organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Pharmacokinet*. janv 2011;50(1):1-24.
61. Vidal. MYFORTIC 360 mg cp gastrorésis. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/myfortic-127293-pharmacocinetique.htm>, consulté le 20 novembre 2022.
62. Christine E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clinical pharmacokinet*. 2007;46(1):13-58.
63. Picard N, Ratanasavanh D, Prémaud A, Le Meur Y, Marquet P. Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism. *Drug Metab Dispos*. janv 2005;33(1):139-46.
64. Zanker B, Schleibner S, Schneeberger H, Krauss M, Land W. Mycophenolate mofetil in patients with acute renal failure: evidence of metabolite (MPAG) accumulation and removal by dialysis. *Transpl Int*. 1996;9 Suppl 1:S308-310.
65. Prémaud A. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique du mycophénolate mofétil dans le traitement anti-rejet de greffe. Spécialité de sciences technologie et santé, Limoges (2004).
66. Vidal. Substance active colestyramine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/colestyramine-1059.html>, consulté le 15 décembre 2022.
67. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant*. mai 2003;3(5):534-42.
68. Naesens M, de Loo H, Vanrenterghem Y, Kuypers DRJ. The impact of renal allograft

function on exposure and elimination of mycophenolic acid (MPA) and its metabolite MPA 7-O-glucuronide. *Transplantation*. 15 août 2007;84(3):362-73.

69. Tedesco-Silva H, Felipe CR, Park SI, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Slade A, et al. Randomized crossover study to assess the inter- and intrasubject variability of morning mycophenolic acid concentrations from enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2010;24(4):E116-123.

70. Lu-yang BScPharm X. Pharmacokinetics Evaluation of Mycophenolic Acid and Its Glucuronide Metabolite in Chinese Renal Transplant Recipients Receiving Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Tacrolimus. Wolters Kluwer. 2018;40(5):572-80.

71. Sobiak J, Resztak M, Głyda M, Szczepaniak P, Chrzanowska M. Pharmacokinetics of mycophenolate sodium co-administered with tacrolimus in the first year after renal transplantation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. août 2016;41(4):331-8.

72. Kuypers DRJ, Vanrenterghem Y, Squifflet JP, Mourad M, Abramowicz D, Oellerich M, et al. Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit*. oct 2003;25(5):609-22.

73. Todorova E. What is the inpatient variability of mycophenolic acid trough levels? *Pediatr Transplant*. 2015;19(7):669-74.

74. Atcheson BA, Taylor PJ, Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, et al. Mycophenolic acid pharmacokinetics and related outcomes early after renal transplant. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2005;59(3):271-80.

75. Barraclough KA, Staatz CE, Johnson DW, Lee KJ, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Kidney transplant outcomes are related to tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone exposure in the first week. *Transpl Int*. nov 2012;25(11):1182-93.

76. van Hest RM, Mathot RAA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. mars 2006;17(3):871-80.

77. Martial LC, Jacobs BAW, Cornelissen EAM, de Haan AFJ, Koch BCP, Burger DM, et al. Pharmacokinetics and target attainment of mycophenolate in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. juin 2016;20(4):492-9.

78. Johnson HJ, Swan SK, Heim-Duthoy KL, Nicholls AJ, Tsina I, Tarnowski T. The pharmacokinetics of a single oral dose of mycophenolate mofetil in patients with varying degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther*. mai 1998;63(5):512-8.

79. Kamińska J, Głyda M, Sobiak J, Chrzanowska M. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and its phenyl glucuronide metabolite in kidney transplant recipients with renal impairment. *Arch Med Sci*. 29 févr 2012;8(1):88-96.

80. de Winter BCM, van Gelder T, Sombogaard F, Shaw LM, van Hest RM, Mathot RAA. Pharmacokinetic role of protein binding of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in renal transplant recipients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. déc 2009;36(6):541-64.

81. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Myfortic. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224055.htm>, consulté le 15 janvier 2023

82. Atcheson BA, Taylor PJ, Kirkpatrick CMJ, Duffull SB, Mudge DW, Pillans PI, et al. Free mycophenolic acid should be monitored in renal transplant recipients with hypoalbuminemia. *Ther Drug Monit*. juin 2004;26(3):284-6.

83. Novartis. Myfortic (mycophenolic acid) delayed-release tablets, for oral use. Disponible sur: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/myfortic.pdf, consulté le 20 avril

2022.

84. Ansermot N. Dosage sanguin d'immunosuppresseurs: mise au point d'une méthode d'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. Pharmacie hospitalière, Genève (2004).
85. Meaney CJ, Sudchada P, Consiglio JD, Wilding GE, Cooper LM, Venuto RC, et al. Influence of Calcineurin Inhibitor and Sex on Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Adverse Effects Post-renal Transplant. *J Clin Pharmacol.* oct 2019;59(10):1351-65.
86. Cremers S. Characterizing the role of enterohepatic recycling in the interactions between mycophenolate mofetil and calcineurin inhibitors in renal transplant patients by pharmacokinetic modelling. *British journal of clinical Pharmacology.* 2005;60(3):249-56.
87. de Winter BCM, Mathot RAA, Sombogaard F, Vulto AG, van Gelder T. Nonlinear Relationship between Mycophenolate Mofetil Dose and Mycophenolic Acid Exposure: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. *Clin J Am Soc Nephrol.* mars 2011;6(3):656-63.
88. Patel CG, Ogasawara K, Akhlaghi F. Mycophenolic acid glucuronide is transported by multidrug resistance-associated protein 2 and this transport is not inhibited by cyclosporine, tacrolimus or sirolimus. *Xenobiotica.* 1 mars 2013;43(3):229-35.
89. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Gotti E, Remuzzi G. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int.* sept 2002;62(3):1060-7.
90. Pieper AK, Buhle F, Bauer S, Mai I, Budde K, Haffner D, et al. The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* oct 2004;19(10):2630-3.
91. Rissling O, Glander P, Hambach P, Mai M, Brakemeier S, Klonower D, et al. No relevant pharmacokinetic interaction between pantoprazole and mycophenolate in renal transplant patients: a randomized crossover study. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2015;80(5):1086-96.
92. Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, Suzuki T, et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther Drug Monit.* févr 2008;30(1):46-51.
93. Xu L, Cai M, Shi BY, Li ZL, Li X, Jin HL. A prospective analysis of the effects of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil co-medicated with a proton pump inhibitor in kidney transplant recipients at a single institute in China. *Transplant Proc.* juin 2014;46(5):1362-5.
94. Kuypers DRJ, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y. Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2005;78(1):81-8.
95. Naesens M, Kuypers DRJ, Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, Verbeke K, et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2006;80(5):509-21.
96. Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL, Wiwattanawongsa K, Johnson MW, Smith PC. The influence of norfloxacin and metronidazole on the disposition of mycophenolate mofetil. *J Clin Pharmacol.* févr 2005;45(2):219-26.
97. Gimenez F, Foeillet E, Bourdon O, Weller S, Garret C, Bidault R, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions after oral administration of mycophenolate mofetil and valaciclovir or aciclovir to healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(10):685-92.
98. Barau C. Etude des facteurs influençant la pharmacocinétique de deux médicaments glucuroconjugués, l'acide mycophénolique et le raltégravir. *Pharmacologie expérimentale et clinique, Paris Sud 11* (2012).

99. Dong M, Fukuda T, Vinks AA. Optimization of mycophenolic acid therapy using clinical pharmacometrics. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(1):4-11.
100. Sam WJ, Akhlaghi F, Rosenbaum SE. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid and its 2 glucuronidated metabolites in kidney transplant recipients. *J Clin Pharmacol.* févr 2009;49(2):185-95.
101. Dong M, Fukuda T, Cox S, de Vries MT, Hooper DK, Goebel J, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of mycophenolic acid in paediatric renal transplant recipients in the early post-transplant period. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2014;78(5):1102-12.
102. Riglet F, Bertrand J, Barrail-Tran A, Verstuyft C, Michelon H, Benech H, et al. Population Pharmacokinetic Model of Plasma and Cellular Mycophenolic Acid in Kidney Transplant Patients from the CIMTRE Study. *Drugs R D.* déc 2020;20(4):331-42.
103. Yau WP, Vathsala A, Lou HX, Zhou S, Chan E. Mechanism-based enterohepatic circulation model of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite: assessment of impact of cyclosporine dose in Asian renal transplant patients. *J Clin Pharmacol.* juin 2009;49(6):684-99.
104. de Winter BCM, Monchaud C, Prémaud A, Pison C, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, et al. Bayesian estimation of mycophenolate mofetil in lung transplantation, using a population pharmacokinetic model developed in kidney and lung transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 1 janv 2012;51(1):29-39.
105. Colom H, Lloberas N, Andreu F, Caldés A, Torras J, Oppenheimer F, et al. Pharmacokinetic modeling of enterohepatic circulation of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Kidney International.* 1 juin 2014;85(6):1434-43.
106. Girard H, Court MH, Bernard O, Fortier LC, Villeneuve L, Hao Q, et al. Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics.* août 2004;14(8):501-15.
107. Ciftci HS, Demir E, Karadeniz MS, Tefik T, Nane I, Oguz FS, et al. Influence of uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (1A9) polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in patients with renal transplant. *Ren Fail.* 17 juill 2018;40(1):395-402.
108. Xie X chun, Li J, Wang H yang, Li H liang, Liu J, Fu Q, et al. Associations of UDP-glucuronosyltransferases polymorphisms with mycophenolate mofetil pharmacokinetics in Chinese renal transplant patients. *Acta Pharmacol Sin.* mai 2015;36(5):644-50.
109. Ting LSL, Benoit-Biancamano MO, Bernard O, Riggs KW, Guillemette C, Ensom MHH. Pharmacogenetic impact of UDP-glucuronosyltransferase metabolic pathway and multidrug resistance-associated protein 2 transport pathway on mycophenolic acid in thoracic transplant recipients: an exploratory study. *Pharmacotherapy.* nov 2010;30(11):1097-108.
110. Burckart GJ, Figg WD, Brooks MM, Green DJ, Troutman SM, Ferrell R, et al. Multi-institutional Study of Outcomes After Pediatric Heart Transplantation: Candidate Gene Polymorphism Analysis of ABCC2. *J Pediatr Pharmacol Ther.* janv 2014;19(1):16-24.
111. Lloberas N, Torras J, Cruzado JM, Andreu F, Oppenheimer F, Sánchez-Plumed J, et al. Influence of MRP2 on MPA pharmacokinetics in renal transplant recipients-results of the Pharmacogenomic Substudy within the Symphony Study. *Nephrol Dial Transplant.* nov 2011;26(11):3784-93.
112. Tague LK, Byers DE, Hachem R, Kreisel D, Krupnick AS, Kulkarni HS, et al. Impact of SLCO1B3 polymorphisms on clinical outcomes in lung allograft recipients receiving mycophenolic acid. *Pharmacogenomics J.* févr 2020;20(1):69-79.
113. Winnicki W, Weigel G, Sunder-Plassmann G, Bajari T, Winter B, Herkner H, et al. An inosine 5'-monophosphate dehydrogenase 2 single-nucleotide polymorphism impairs the effect

- of mycophenolic acid. *Pharmacogenomics J.* févr 2010;10(1):70-6.
114. International association of Therapeutic Drug Monitoring and clinical Toxicology. Definitions of TDM & CT. Disponible sur: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>, consulté le 06 mai 2022.
115. HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_629812/fr/suivi-ambulatoire-de-l-adulte-transplante-renal-au-dela-de-3-mois-apres-transplantation, consulté le 15 janvier 2023.
116. Bennett WM. Immunosuppression with mycophenolic acid: one size does not fit all. *J Am Soc Nephrol.* sept 2003;14(9):2414-6.
117. Breilh D, Djabarouti S. Suivi thérapeutique de l'acide mycophénolique chez le patient lupique T. *La Lettre du Pharmacologue.* Mars 2008;22(1)
118. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F, et al. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* 1 avr 2021;43(2):150-200.
119. Langman LJ, LeGatt DF, Yatscoff RW. Blood distribution of mycophenolic acid. *Ther Drug Monit.* déc 1994;16(6):602-7.
120. Wang L, Qiang W, Li Y, Cheng Z, Xie M. A novel freeze-dried storage and preparation method for the determination of mycophenolic acid in plasma by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr.* sept 2017;31(9).
121. Stephen D. LC-MS/MS method for quantitation of mycophenolic acid, mycophenolic acid acyl-glucuronide, and 7-O-mycophenolic acid glucuronide in serum. *Science direct.* 2017;3:41-8.
122. Ferreira PCL, Thiesen FV, de Araujo TT, D'Ávila DO, Gadonski G, de Oliveira CSA, et al. Comparison of plasma and oral fluid concentrations of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite by LC-MS in kidney transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2019;75(4):553-9.
123. Seger C, Shipkova M, Christians U, Billaud EM, Wang P, Holt DW, et al. Assuring the Proper Analytical Performance of Measurement Procedures for Immunosuppressive Drug Concentrations in Clinical Practice: Recommendations of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Immunosuppressive Drug Scientific Committee. *Ther Drug Monit.* avr 2016;38(2):170-89.
124. Shipkova M, Valbuena H. Liquid chromatography tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs: Achievements, lessons and open issues. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 1 nov 2016;84:23-33.
125. Syed M, Srinivas NR. A comprehensive review of the published assays for the quantitation of the immunosuppressant drug mycophenolic acid and its glucuronidated metabolites in biological fluids: Bioanalysis of mycophenolic acid and metabolites: Comprehensive review. *Biomed Chromatogr.* mai 2016;30(5):721-48.
126. Irtan S, Azougagh S, Monchaud C, Popon M, Baudouin V, Jacqz-Aigrain E. Comparison of high-performance liquid chromatography and enzyme-multiplied immunoassay technique to monitor mycophenolic acid in paediatric renal recipients. *Pediatr Nephrol.* oct 2008;23(10):1859-65.
127. Chen B, Gu Z, Chen H, Zhang W, Fen X, Cai W, et al. Establishment of high-performance liquid chromatography and enzyme multiplied immunoassay technology methods for determination of free mycophenolic acid and its application in Chinese liver transplant recipients. *Ther Drug Monit.* oct 2010;32(5):653-60.
128. Parant F, Ranchin B, Gagnieu MC. The Roche Total Mycophenolic Acid® assay: An

- application protocol for the ABX Pentra 400 analyzer and comparison with LC–MS in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pract Lab Med.* 4 janv 2017;7:19-26.
129. Filler G, Todorova EK, Bax K, Alvarez-Elías AC, Huang SHS, Kobrzynski MC. Minimum mycophenolic acid levels are associated with donor-specific antibody formation. *Pediatr Transplant.* févr 2016;20(1):34-8.
130. Saliba F, Rostaing L, Gugenheim J, Durand F, Radenne S, Leroy V, et al. Corticosteroid-Sparing and Optimization of Mycophenolic Acid Exposure in Liver Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus: A Randomized, Multicenter Study. *Transplantation.* août 2016;100(8):1705-13.
131. Kim H, Yi NJ, Lee J, Kim J, Moon MR, Jeong J, et al. Safety of reduced dose of mycophenolate mofetil combined with tacrolimus in living-donor liver transplantation. *Clin Mol Hepatol.* sept 2014;20(3):291-9.
132. Tredger JM, Brown NW, Adams J, Gonde CE, Dhawan A, Rela M, et al. Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: toward a therapeutic range. *Liver Transpl.* avr 2004;10(4):492-502.
133. Figurski MJ, Pawiński T, Goldberg LR, DeNofrio D, Nawrocki A, Taylor DO, et al. Pharmacokinetic monitoring of mycophenolic acid in heart transplant patients: correlation the side-effects and rejections with pharmacokinetic parameters. *Ann Transplant.* 2012;17(1):68-78.
134. Gajarski RJ, Crowley DC, Zamberlan MC, Lake KD. Lack of correlation between MMF dose and MPA level in pediatric and young adult cardiac transplant patients: does the MPA level matter? *Am J Transplant.* sept 2004;4(9):1495-500.
135. Alsachim. Instruction Manuel for quantification of mycophenolic acid in plasm by LC/MS/MS : DOSIMYCO. 2021.