

MYCOPHENOLATE MOFÉTIL

DEFINITION

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un immunosuppresseur indiqué en transplantation d'organes. Il s'agit d'un ester de l'acide mycophénolique (MPA), dont il est la prodrogue. Après administration orale ou intraveineuse, le MMF est rapidement et totalement transformé en MPA, son métabolite actif, dosé dans le sang.

Le MMF est indiqué « en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique ». Chez la plupart de ces patients, il a remplacé l'azathioprine (Imurel®), de moins en moins utilisée.

Il est commercialisé sous forme de gélules à 250 mg, de comprimés à 500 mg et de poudre pour solution buvable à 1 g/5 ml (administration orale) ainsi que sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion à 500 mg (administration parentérale).

Il est utilisé :

- chez les transplantés rénaux : 1 g, deux fois par jour ;
- chez les transplantés hépatiques : 1 g deux fois par jour en perfusion les 4 premiers jours suivant la greffe, puis relais par voie orale à la posologie de 1,5 g, deux fois par jour ;
- chez les transplantés cardiaques: 1,5 g, deux fois par jour.

Les principaux effets secondaires liés à l'administration du MMF en association à la ciclosporine et aux corticoïdes sont des diarrhées/vomissements, une leucopénie et des infections généralisées.

En 2009, le laboratoire Roche a informé les prescripteurs de la survenue de cas d'érythroblastopénie chez des patients traités par Cellcept® en association avec des médicaments incluant d'autres immunosuppresseurs.

Synonymes : nom commercial : Cellcept®.

NB : une nouvelle forme de mycophénolate a été développée (mycophénolate sodique) et commercialisée sous forme de comprimés pelliculés gastro-résistants (Myfortic®). Les profils d'efficacité et de tolérance du mycophénolate mofétil et du mycophénolate sodique semblent similaires ; leur biodisponibilité sous forme de MPA est également équivalente. Toutefois la variabilité individuelle d'exposition lorsqu'un des produits est substitué à l'autre n'est pas connue et ces médicaments ne sont pas bioéquivalents : le pic plasmatique/sérique (Tmax) de MPA du mycophénolate sodique est significativement plus allongé et sa concentration résiduelle plus élevée

que celle du MMF. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser son suivi thérapeutique.

PHARMACOCINETIQUE

Biodisponibilité (voie orale)	Après absorption gastrique, le MMF est rapidement et totalement transformé en MPA, métabolite actif, par les estérases intestinales et hépatiques. Biodisponibilité absolue : 94%
Pic plasmatique (Tmax)	Le Tmax de la forme MPA est d'environ 1 heure
Obtention de l'état d'équilibre	4 à 5 jours
Fixation protéique	95 à 97 % à l'albumine
Métabolisme	Conjugaison au niveau hépatique et transformation en glucuronate phénolique du MPA (MPAg), inactif. Il existe un cycle entérohépatique ce qui conduit à observer une augmentation secondaire de la concentration plasmatique de MPA, 6 à 12 heures après l'administration
Élimination	93 % dans les urines (< 1 % sous forme MPA, environ 93 % sous forme MPAG), 6 % dans les fécès
Demi-vie d'élimination	11 à 18 heures

INDICATION DE DOSAGE

En raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle des concentrations plasmatiques en MPA, le suivi thérapeutique du mycophénolate mofétil est utile pour vérifier le niveau de l'immunosuppression, et prévenir le rejet de greffe. Il est particulièrement justifié chez les sujets dont la fonction rénale est altérée et chez les patients âgés.

En effet, il a été montré une relation statistiquement significative entre le risque de rejet aigu chez les transplantés rénaux et les concentrations plasmatiques de MPA.

La corrélation avec le risque de rejet est encore meilleure si l'on détermine l'AUC (aire sous la courbe) 0-12 heures du MPA (l'AUC est calculée à partir de 3 prélèvements effectués à 20 minutes, une heure et 3 heures après la prise) ; en revanche, la corrélation entre la concentration résiduelle de MPA et l'AUC 0-12 h du MPA est faible.

Dans l'état actuel des connaissances, le risque d'apparition des effets secondaires ne semble pas lié aux concentrations sériques/plasmatiques résiduelles de MPA ni à l'AUC 0-12 h.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de

prélèvement et conservation-transport.

Prélever à l'état d'équilibre, obtenu après 4 à 5 jours de traitement, pour le dosage de la concentration résiduelle de MPA (C₀), juste avant la prise suivante.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

* Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

* Prenez-vous un autre traitement médicamenteux ? Les interactions médicamenteuses à prendre en compte pour l'interprétation des concentrations plasmatiques/sériques résiduelles de MPA sont les suivantes :

Les interactions médicamenteuses à prendre en compte pour l'interprétation des concentrations plasmatiques résiduelles de MPA sont les suivantes :

- cholestyramine (Questran®) : diminution de 40 % environ des concentrations plasmatiques (et de l'AUC) du MPA ;

- tacrolimus (Prograf®) : augmentation possible de la concentration résiduelle de 15 à 20 % (non démontré dans toutes les études) ; augmentation d'environ 30 % de l'AUC plasmatique du MPA ;

D'autres médicaments interfèrent avec d'autres paramètres pharmacocinétiques du MPA. A titre indicatif, les principaux sont cités ci-dessous.

- aciclovir (Activir®, Zovirax®) : augmentation des concentrations plasmatiques de MPAG (environ 8 %) :

- fer (Ferrostrane®, Ferrograd®...) : diminution de la C_{max} et de l'AUC du MPA ;

- ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®) : diminution de l'AUC plasmatique du MPA de 19 à 38 % ;

- ganciclovir (Cymévan®, Virgan®) : augmentation des concentrations plasmatiques de MPAG ;

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (sauf acide niflumique) : augmentation de la C_{max} du MPA ;

- métronidazole (Flagyl®, Elyzol®) : diminution de l'AUC du MPA et du MPAG.

METHODES DE DOSAGE

Les valeurs de référence pour la concentration résiduelle en MPA sont comprises entre 1,5 et 4,5 mg/l. En période post-greffe immédiate, ces concentrations permettent de prévenir le risque de rejet aigu du greffon.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Dictionnaire Vidal®.

■ Marquet P., Risco E., Le Guellec C., Billaud E.M., *Suivi thérapeutique du mycophénolate mofétile*. In : Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris. 2004 :305-318.

■ Marquet P., *Mycophénolate mofétile et mycophénolate sodique: deux médicaments ou deux formes galéniques?* La lettre du pharmacologue 2004; 18: 45-49

VALEURS DE REFERENCE

Spectrophotométrie, Immunoenzymologie (EMIT): dosage du MPA et MPA-acylglucuronate (métabolite actif minoritaire); CLHP ou Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse : dosage séparé du MPA et du MPAG.