



Société Française de  
Pharmacologie  
et de Thérapeutique

Groupe  
Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

## RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU **MYCOPHENOLATE MOFÉTIL** DANS LES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT. (jan. 2012)

F. Saint-Marcoux<sup>(1)</sup>, F. Goirand<sup>(2)</sup>, Anne Hulin<sup>(3)</sup> et Bernard Royer<sup>(4)</sup> ; pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.

Services de Pharmacologie et Toxicologie : (1) CHU de Limoges, (2) CHU de Dijon, (3) Hôpital Henri Mondor (AP-HP), (4) CHU de Besançon.

---

Cet article a pour objectif de proposer des modalités de suivi thérapeutique Pharmacologique (STP) du mycophénolate mofétile (MMF ; Cellcept<sup>®</sup>) dans le contexte des cytopénies auto-immunes.

### **CONTACT :**

Dr Franck SAINT-MARCOUX ; [franck.saint-marcoux@unilim.fr](mailto:franck.saint-marcoux@unilim.fr)

Responsable UF de Pharmacologie Biologique et Pharmacocinétique  
Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance  
CHU de LIMOGES, FRANCE  
Tel : +33(0)555056140 ou +33(0)614994548

### **Cytopénies auto-immunes :**

Les cytopénies auto-immunes (purpuras thrombopéniques immunologiques, PTI ; et anémies hémolytiques auto-immunes, AHAI) sont des maladies hématologiques rares et graves du jeune enfant. Ces pathologies évoluent très fréquemment vers la chronicité et s'accompagnent alors de maladies auto-immunes ou de déficits immunitaires nécessitant des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs prolongés.

Les données de la littérature pédiatrique ne permettent pas, à ce jour, de déterminer une stratégie thérapeutique optimale en cas d'échappement au traitement de première ligne (immunoglobulines polyvalentes et/ou corticothérapie). La splénectomie est le traitement curatif le plus efficace (guérison dans 50 à 85% des cas), mais son indication chez l'enfant est envisagée le plus tard possible. De fait, les traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs sont largement prescrits en deuxième ligne. Il s'agit notamment du rituximab, de l'azathioprine, du mycophénolate mofetil, de la ciclosporine et de l'hydroxychloroquine. Cependant l'utilisation de ces différentes molécules demeure très empirique.

### **Suivi Thérapeutique Pharmacologique du MMF en transplantation :**

L'intérêt du STP du MMF en transplantation a fait l'objet de très nombreuses conférences de consensus. A ce jour, la transplantation rénale demeure le contexte pour lequel le plus grand nombre de données objectives a pu être obtenu et les derniers consensus <sup>(1-2)</sup> se recourent, a minima, sur les conclusions suivantes :

- Il existe une très importante variabilité interindividuelle pharmacocinétique et une absence de relation entre la dose et l'exposition au MPA (Acide mycophénolique ; forme active du MMF).
- Le STP du MMF doit être basé sur la mesure de l'aire sous la courbe (AUC) qui seule permet d'évaluer précisément l'exposition au MPA chez un patient ; la mesure des concentrations résiduelles (C0) n'est pas un bon marqueur de l'exposition au MPA.
- Les études concentration-contrôlée ont démontré qu'une cible d'AUC de 30 à 60 mg.h/L est souhaitable.

Dans une étude menée chez environ 7000 patients transplantés suivis dans 53 centres et dont les données étaient collectées sur un site internet dédié à l'adaptation de posologie des immunosuppresseurs (<https://pharmaco.chu-limoges.fr/>), l'équipe de Pharmacologie du CHU de Limoges a montré que l'ajustement de posologie du MMF sur la base de l'AUC, par modélisation pharmacocinétique et estimation Bayésienne, permettait de réduire très significativement la variabilité inter- et intraindividuelle de l'exposition au MPA et ainsi de minimiser les sous et surexpositions <sup>(3)</sup>.

### **Suivi Thérapeutique Pharmacologique du MMF hors transplantation :**

Le paragraphe suivant rapporte les résultats de quelques études ayant exploré les relations exposition-effets du MPA dans des populations de patients traités par MMF (hors transplantation).

---

- **Dans une population de 71 patients adultes souffrant d'un lupus**, Zahr et al. ont montré que l'activité de la maladie était significativement corrélée à l'AUC<sub>0-12h</sub> du MPA <sup>(4)</sup>. Cette équipe utilisait un estimateur Bayésien développé dans une première cohorte de patients et permettant le calcul de l'AUC par modélisation pharmacocinétique et estimation Bayésienne à l'aide de 3 prélèvements sanguins <sup>(5)</sup>. Dans cette étude rétrospective <sup>(4)</sup>, les patients ayant une maladie active (score de SLEDAI = 11.6 ± 4.4 ; n=26) présentaient une valeur d'AUC<sub>0-12h</sub> du MPA significativement plus faible que chez les patients ayant une maladie inactive (score de SLEDAI = 1.9 ± 1.6 ; n=45) : 26.8 ± 13.6 vs 46.5 ± 16.3 mg.h/L ; p < 0.0001. Une analyse multivariée des données rapportait que l'AUC était le seul paramètre associé à l'activité de la maladie et les auteurs proposait qu'une cible d'AUC<sub>0-12h</sub> de 35 mg.h/L soit visée chez ces patients (valeur prédictive négative de 92%). Dans cette population où seulement 11% des patients (8/71) présentaient une AUC supérieure à 60 mg.h/L, aucune corrélation entre exposition et toxicité n'a été retrouvée.

- **Dans une population de 19 enfants souffrant d'un lupus**, Sagcal-Gironella et al. ont observé que les patients avec une valeur d'AUC<sub>0-12h</sub> supérieure à 30 mg.h/L avaient présenté les plus fortes baisses du score d'activité de la maladie <sup>(6)</sup>. Dans cette étude, les relations exposition-toxicité n'avaient pas été étudiées.

- **Dans une population de 26 enfants suivis dans 5 centres français et recevant du MMF dans le cadre d'un lupus**, Jurado et al. ont observé que les patients présentant une valeur d'AUC/dose inférieure à 0.058 mg.h/L/mg (soit une AUC < 35 mg.h/L pour une dose standard de 600 mg) tendaient à avoir un risque plus élevé de maladie active (OR= 4.8 ; 95CI: 0.9-25.0; p = 0.067) <sup>(7)</sup>. Cette population a servi de base au développement d'un estimateur Bayésien permettant le calcul de l'AUC sur la base de 3 prélèvements sanguins.

- **Dans une population de 60 enfants suivis dans 6 centres français pour un syndrome néphrotique**, Saint-Marcoux et al. ont observé que les patients en rémission totale avaient des AUC significativement plus élevées que les patients en rémission partielle (p=0.007) ou en rechute partielle (p=0.005) <sup>(8)</sup>. L'albumine avait été identifiée comme une covariable influençant l'exposition, l'AUC étant positivement corrélée à l'albuminémie tant que cette constante restait inférieure à 30 g/L. Un estimateur Bayésien permettant le calcul de l'AUC a également été développé dans cette population.

Plus récemment, dans une **extension de cette population permettant de regrouper 90 patients et 134 valeurs d'AUC obtenues en routine avec cet estimateur Bayésien** <sup>(9)</sup>, Dallochio et al. ont observé que (i) la réalisation d'une AUC avait conduit à une adaptation de posologie dans 48 cas (36%) ; (ii) le taux de rechutes sous MMF avait diminué de 1 pour 19 patients-mois à 1 pour 31 patients-mois après réalisation de la première AUC (p < 0.01) ; (iii) La proportion de patients sans rechute sous MMF était significativement plus élevée dans le groupe avec une valeur moyenne d'AUC > 45 h.mg/l (82% contre 52% en dessous de ce seuil). Dans un modèle comprenant sexe, âge au diagnostic, nombre de traitements immunosuppresseurs avant MMF, et âge à l'introduction du MMF, une valeur d'AUC > 45 h.mg/l était associée à une diminution du taux de rechutes (RR 0,64 [IC95% 0,49-0,91] ; p = 0.01).

---

- La littérature ne rapporte aucune information objective permettant de définir la meilleure stratégie de suivi thérapeutique pharmacologique du MMF chez l'enfant porteur d'une cytopénie auto-immune.

Cependant, plusieurs études menées chez des patients adultes ou pédiatriques souffrant d'une pathologie auto-immune pour laquelle un traitement par MMF est instauré ont montré, a minima, qu'un STP du MMF sur la base de la mesure de l'AUC est justifié et que cet indice d'exposition globale est très vraisemblablement corrélé avec l'expression de la maladie.

- Les cibles d'AUC actuellement recommandées en transplantation peuvent vraisemblablement servir de base à un STP. En effet, malgré l'absence d'études « concentration-contrôlée », il apparaît d'emblée évident qu'une sous- ou sur-exposition importante méconnue pourrait avoir des conséquences délétères importantes pour les enfants. Au vu de la littérature, il est concevable que la valeur basse acceptée en transplantation (30 mg.h/L) puisse a minima être visée dans le contexte d'une cytopénie auto-immune. Même si très peu d'informations sont disponibles en ce qui concerne la relation exposition-toxicité (même en transplantation), il est également vraisemblable que des valeurs d'AUC supérieures à 60 mg.h/L n'apportent aucun bénéfice supplémentaire et augmentent l'incidence des effets indésirables imputables au MMF.

- La littérature rapporte le développement de différents estimateurs Bayésiens permettant un calcul de l'AUC sur la base d'un nombre limité de prélèvements dans des populations pédiatriques (6, 10). Cependant, comme le rappelle une conférence de consensus (2), il n'est pas concevable (pour ne pas dire dangereux) d'appliquer directement ces outils au contexte des cytopénies auto-immunes.

De ce fait, en l'absence d'outils pharmacocinétiques développés et validés dans des populations de patients atteints d'une cytopénie auto-immune, il est proposé de réaliser des AUC à partir d'un nombre suffisant de prélèvements sanguins, selon un schéma identique à celui mené dans d'autres études pédiatriques françaises (4, 7, 8).

La stratégie de prélèvements d'une AUC complète sur 12h, même si elle apparaît justifiée sur le plan clinique, reste une limite réelle. Cependant, comme dans le cas des populations de patients lupiques ou d'enfants atteints d'un syndrome néphrotique, il est probable qu'une estimation fiable l'AUC à partir d'une stratégie de prélèvements limité soit proposée, dès lors qu'un nombre suffisant de cinétiques aura été collecté.

**Au total, les recommandations pour un STP du MMF dans le cadre d'une cytopénie auto-immune sont les suivantes :**

**Modalités :**

Réalisation d'une mesure de l'AUC sur la base de 8 prélèvements : juste avant la prise de MMF puis 20min, 40 min, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h et éventuellement 12h (pour les patients hospitalisés) après la prise.

**Contexte de réalisation :**

- A l'initiation du traitement (état d'équilibre atteint en moyenne au bout d'une semaine).
- Contrôle d'une adaptation de posologie antérieure (état d'équilibre atteint en moyenne au bout d'une semaine).
- Modification du traitement associé (gestion d'une interaction médicamenteuse).
- Contrôle d'un traitement d'entretien :
  - o Vérifier que l'inefficacité complète du traitement ne soit pas due à une sous-exposition manifeste (<30 mg.h/L).
  - o Vérifier qu'un traitement considéré comme efficace ne soit pas le fait d'une surexposition manifeste.
- Mettre en évidence un lien entre un effet indésirable du MMF et une surexposition.

## EN PRATIQUE

### **Modalités de prélèvement :**

Nature : le dosage de l'acide mycophénolique est réalisé dans le plasma.

Contenant : tube en verre sans séparateur, contenant de l'EDTA ou de l'héparine ou tube sec.

### **Horaires de prélèvement :**

Juste avant la prise matinale de MMF, puis 20min, 40 min, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h et éventuellement 12h (pour les patients hospitalisés) après la prise.

### **Acheminement du prélèvement :**

Délai et conditions de température : +2 à +8°C si acheminement dans les 48 h ; -20°C au-delà.

Protection de la lumière : oui (risque d'hydrolyse du MPAG en MPA à la lumière)

Pré-traitement éventuellement nécessaire et conservation pré-analytique : Centrifuger le sang, décanter le sérum ou le plasma et conserver entre +2 et +8 °C (pour une analyse dans la semaine).

### **Délai maximal admissible avant analyse :**

Pour une bonne conservation : quelques heures à température ambiante, environ une semaine entre +2°C et +8°C, plusieurs mois à -20°C.

Pour l'intérêt clinique : Sauf effets indésirables suspectés, résultat rarement urgent.

## Références :

- 1- Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, Tönshoff B, Holt DW, Chapman J, Gelder T; Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):341-58.
- 2- Tett SE, Saint-Marcoux F, Staats CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, Marquet P, Kuypers DR, van Gelder T, Cattaneo D. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Apr;25(2):47-57.
- 3- Saint-Marcoux F, Vandierdonck S, Prémaud A, Debord J, Rousseau A, Marquet P. Large scale analysis of routine dose adjustments of mycophenolate mofetil based on global exposure in renal transplant patients. *Ther Drug Monit*. 2011 Jun;33(3):285-94.
- 4- Zahr N, Arnaud L, Marquet P, Haroche J, Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Funck-Brentano C, Piette JC, Amoura Z. Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul;62(7):2047-54.
- 5- Zahr N, Amoura Z, Debord J, Hulot JS, Saint-Marcoux F, Marquet P, Piette JC, Lechat P. Pharmacokinetic study of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus and design of Bayesian estimator using limited sampling strategies. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(4):277-84.
- 6- Sagcal-Gironella AC, Fukuda T, Wiers K, Cox S, Nelson S, Dina B, Sherwin CM, Klein-Gitelman MS, Vinks AA, Brunner HI. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Feb;40(4):307-13.
- 7- C Jurado, B Bader-Meunier, B Ranchin, S Decramer, M Fischbac, E Bérard, F Saint-Marcoux. Is there any relationship between the exposure to mycophenolic acid and the clinical status in children with lupus? *Pediatric Rheumatology* 2011, 9(Suppl 1):P248
- 8- Saint-Marcoux F, Guignonis V, Decramer S, Gandia P, Ranchin B, Parant F, Bessenay L, Libert F, Harambat J, Bouchet S, Broux F, Compagnon P, Marquet P. Development of a Bayesian estimator for the therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pharmacol Res*. 2011 May;63(5):423-31.
- 9- Dallochio A, Guignonis V, Saint-Marcoux F, Morin D, Bessenay L, Broux F, Porquet V, Decramer S, Harambat J. Intérêt du suivi pharmacologique thérapeutique du mycophenolate mofetil dans le syndrome néphrotique corticodépendant. *Congres de la société de Néphrologie pédiatrique* . Nov 2011 Paris.
- 10- Zhao W, Elie V, Baudouin V, Bensman A, André JL, Brochard K, Broux F, Cailliez M, Loirat C, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Apr;69(4):358-66.