

Item 127 :

Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques , **principes de traitement et surveillance** , complications et pronostics, aspects éthiques et légaux.
Argumenter l'attitude thérapeutique et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté.

Plan

Introduction

1. Anticorps anti-lymphocytaire

Thymoglobuline, Globulines antilymphocytaires, Lymphoglobuline , muromonab-CD3,

2. Anticorps anti-IL2

Basiliximab, daclizumab,

3. Glucocorticoïdes

4. Inhibiteurs de la calcineurine

Cyclosporine, tacrolimus

5. Inhibiteurs mTOR

Sirolimus, évérolimus

6. Antimétabolites

Azathioprine, mycophénolate mofétil

Introduction

Le succès de la greffe d'organe allogénique repose sur l'immunosuppression du receveur. L'inhibition de la réponse immune primaire (processus antigénique, prolifération cellulaire, synthèse des lymphokines), est plus facile à effectuer que l'inhibition des réponses indésirables. L'immunosuppression doit être instaurée précocement.

Les classes d'agents immunosuppresseurs sont :

- Immunoglobulines : Anticorps anti-lymphocytaires, Anticorps anti-IL2,
- Glucocorticoïdes,
- Inhibiteurs de la calcineurine,
- mTOR Inhibiteurs,
- Antimétabolites,
- Agoniste des récepteurs s1p : en essai clinique

1. Anticorps anti-lymphocytaire

1. 1. Anticorps antilymphocytaires

Solution pour injection IV :

- Thymoglobuline[®],
- Lymphoglobuline[®],
- Globulines antilymphocytaires,

Il existe trois préparations anti-lymphocytaire T humains d'origine animale, l'une est obtenue à partir de sérum de cheval (Lymphoglobuline[®]) et les deux autres sont à base de sérum de lapin (Thymoglobuline[®], Globulines antilymphocytaires).

L'effet immunosuppresseur repose sur un mécanisme de lyse massive des lymphocytes T dépendant du complément.

Ils provoquent ainsi une déplétion de lymphocytes T humains rapide et massive. L'immunisation vis à vis des Ig d'origine animale est observée chez environ 40 % de patients.

1.1.2. Indications :

- Prévention du rejet d'allogreffe,
- Traitement du rejet aigu d'allogreffe,
- En hématologie dans le traitement de l'aplasie médullaire,

Le traitement est de quelques jours à 3-15 jours maximum en raison de lymphopénie profonde qu'ils entraînent.

Ces médicaments sont uniquement destinés à un usage hospitalier

1.1.3. Effets indésirables :

- Risque d'infection,
- Augmentation du risque de cancer, lymphomes,
- Peu de temps après administration d'Ig : libération de cytokines entraînant : fièvre, frissons, vertiges, nausées, érythème, prurit, hypo ou hypertension artérielle,
- Allergie (manifestations cutanées, respiratoires),
- Choc anaphylactique,
- Réactions allergiques retardées : myalgie, arthralgie, fièvre, prurit, se manifestant 7-15 j après le traitement,
- Pré-adminidtration de corticoïdes atténue les réactions liées à la libération de cytokines (fièvre, vertiges, frissons, nausées, érythème, prurit, hypo ou hypertension artérielle),

1.2. Immunoglobuline anti-CD3 = muromonab-CD3

Solution pour injection IV : Muromonab-CD3 = Orthoclone OKT3[®],

Muromonab-CD3 est un anticorps monoclonal murin dirigé contre l'antigène CD3 des lymphocytes T. Muromonab-CD3 se lie à l'antigène CD3, antigène composant des récepteurs des lymphocytes T, impliqué dans la reconnaissance des antigènes, la transduction du signal aux lymphocytes T, la signalisation et prolifération cellulaire.

Muromonab-CD3 provoque l'internalisation des récepteurs des lymphocytes T impliqués dans la reconnaissance des antigènes donc diminue la reconnaissance des antigènes.

Après une stimulation transitoire et la libération de cytokines, muromonab-CD3 inhibe l'activité des lymphocytes T et diminue les réactions de rejet de greffe rénale, cardiaque, hépatique. L'administration de muromonab CD3, anticorps murin, induit la formation d'anticorps anti-muromonab CD3. La formation d'anticorps anti-muromonab CD3, si elle est importante, exclut sa réutilisation ultérieure. Par ailleurs.

1.2.1. Effets indésirables :

- Syndrome de libération de cytokines dans les 30 min suivant l'injection IV de muromonab-CD3, cette libération persiste plusieurs heures : augmentation de $TNF\alpha$, IL2, IL6, Interféron γ ,
- Ce syndrome entraîne : fièvre, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, douleurs abdominales, myalgie, arthralgie, réactions cutanées, fatigue, Phénomènes neuropsychiatriques (convulsions, encéphalopathie, oedème cérébral, méningite aseptique et céphalées)
- Il serait susceptible d'induire une prolifération tumorale
- L'administration de corticoïdes avant l'administration de muromonab prévient cette libération de cytokines donc diminue les effets indésirables. L'administration de corticoïdes est désormais dans le protocole d'utilisation du muromonab,
- Autres effets indésirables : réactions allergiques (manifestations cutanées, respiratoire), anaphylaxie, fièvre, néoplasme, infections, hypersensibilité, phénomènes neuropsychiatriques.

1.2.2. Indications :

- Traitement du rejet aigu de d'allogreffe de rein, de cœur, de foie résistants aux corticoïdes pendant 10-14 j en administration en IV avant cette administration injection IV de corticoïdes.

Ces médicaments sont uniquement destinés à un usage hospitalier

1.2.3. Contre-indications :

- Hypersensibilité au muromonab ou à tout autre produit d'origine murine,
- Patients ayant des titres d'anticorps anti-OKT3 murin supérieur ou égal à 1/1 000,
- Insuffisance cardiaque non compensée ou une surcharge liquidienne, visible à la radiographie du thorax ou se manifestant par un gain de poids supérieur à 3 % au cours de la semaine précédant l'administration prévue d'Orthoclone OKT3,
- Hypertension non contrôlée,
- Antécédents convulsifs ou prédisposés aux convulsions,
- Femmes enceintes ou susceptibles d'être enceintes, ou qui allaitent.

2. Anticorps anti-IL2

Poudre pour solution injectable IV :

- Basiliximab = Simulect[®],
- Daclizumab = Zenepax[®]

Ce sont des anticorps monoclonaux chimériques dirigés contre l'une des chaînes du récepteur de l'interleukine 2 (=IL2) présent dans les lymphocytes activés.

Ils empêchent la fixation de l'IL2 à son récepteur et bloquent ainsi l'action de l'IL2.

2.1. Pharmacocinétique :

- Basiliximab $T_{1/2} = 7 \pm 3$ jours,
- Daclizumab $T_{1/2} = 20$ jours.

2.2. Indications :

- Prévention du rejet d'allogreffe de rein en association avec d'autres immunosuppresseurs tels la ciclosporine ou le tacrolimus et les corticoïdes,

Ces médicaments sont uniquement destinés à un usage hospitalier

2.3. Effets indésirables :

- Apparition d'anticorps humains anti-murins chez environ 2 % de patients,
- Pas de symptômes liés à la libération de cytokines,
- Augmentation des infections,
- Augmentation du risque de tumeur, lymphomes,
- Hypersensibilité,
- Constipation, infection urinaire, douleurs, nausées, oedèmes périphériques, hypertension, anémie, céphalées, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, complication de lésion postopératoire, prise de poids, élévation de la créatinine sanguine, hypophosphatémie, diarrhées et infections respiratoires,

3. Glucocorticoïdes

Voir Chapitre Anti-inflammatoire stéroïdien photocopié DCEM1

4. Inhibiteurs de calcineurine

- Ciclosporine = Sandimmun® (injectable, solution buvable, capsules), Néoral® (capsules, solution buvable),
- Tacrolimus : Prograf® (gélules, injectable),

La ciclosporine est isolé à partir du champignon *Tolycladium inflatum* et le tacrolimus (= FK 506) est isolé à partir du champignon *Streptomyces tsukubaensis*.

4.1. Mécanisme d'action :

La ciclosporine et le tacrolimus inhibent la réponse immunitaire à médiation T dépendante. Ils inhibent l'activation des lymphocytes T_4 en inhibant la production et la libération de cytokines, essentiellement l'IL-2, l'IL-3 et l'interféron γ .

Ce sont des inhibiteurs de la calcineurine, une sérine thréonine phosphatase Ca^{++} - calmoduline dépendante.

La ciclosporine et le tacrolimus n'ont pas le même site de fixation intracellulaire. La ciclosporine et le tacrolimus entrent dans les lymphocytes et la ciclosporine se fixe à la cyclophiline et le tacrolimus se fixe à la protéine FK-BP12.

Le complexe ciclosporine-cyclophiline (ou tacrolimus-FKBP12) se lie à la calcineurine et inhibe l'activité phosphatasique de la calcineurine. Ceci bloque la déphosphorylation du NF-AT (= Nuclear Factor of Activated T cell).

Normalement, sous sa forme déphosphorylée le NF-AT active la transcription de nombreux gènes de molécules impliquées dans la prolifération des lymphocytes T, notamment le gène de l'IL-2, l'interféron γ , l'IL-3, des récepteurs de l' IL-2.

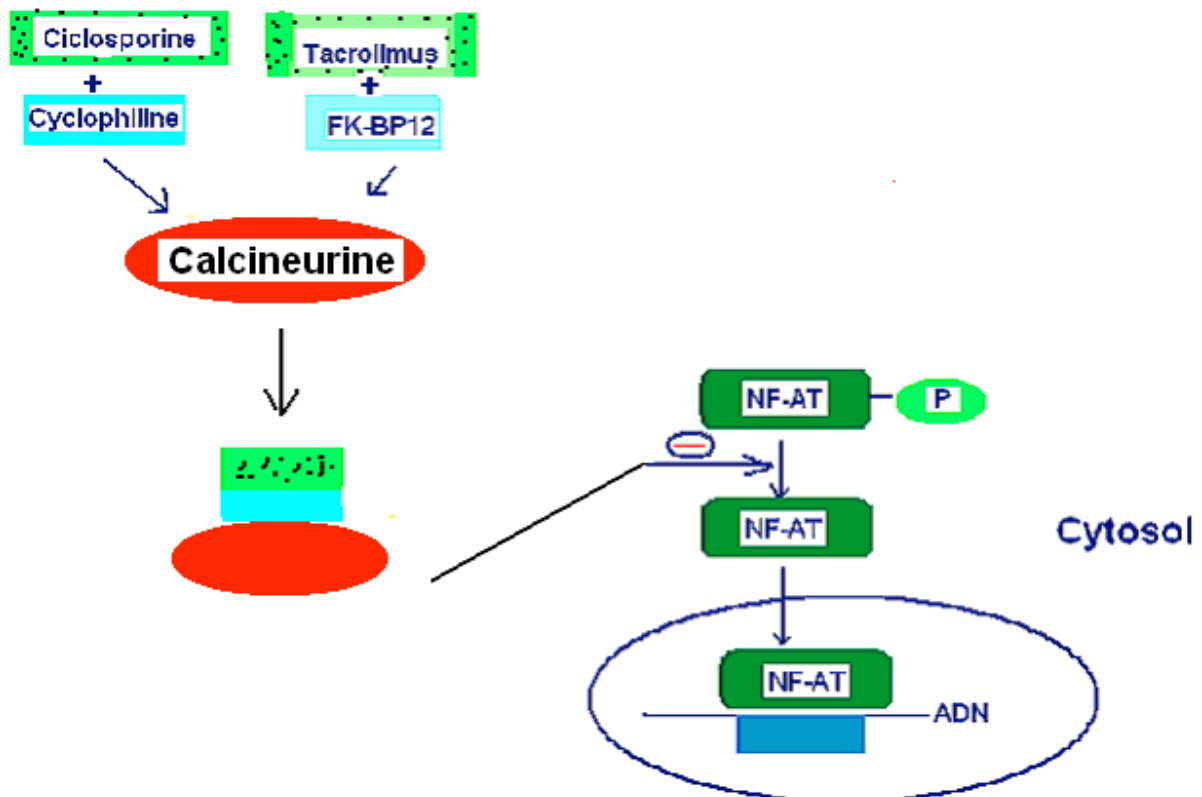


Fig. 1 : Mécanisme d'action de la ciclosporine et du tacrolimus

Par ailleurs, la ciclosporine augmente l'expression de TGF_{β} (= Transforming Growth Factor), TGF_{β} inhibe la stimulation, la prolifération des lymphocytes T et la génération de lymphocytes T cytotoxiques par l'IL-2.

4.2. Pharmacocinétique :

Ciclosporine :

- Forte variabilité intra et inter-individuelle,
- Molécule très lipophile,
- Absorption orale incomplète,
- Sandimmun® et Néoral® ne sont pas bioéquivalents :
 - o Sandimmun® : Biodisponibilité orale de 20-50 %, $T_{1/2}$ = 19h, Cmax en 1-6 h,
 - o Néoral® : Biodisponibilité orale meilleure de 30 % par rapport à celle de Sandimmun® et plus régulière pour chaque individu, $T_{1/2}$ = 8h, Cmax en 1 h de moins que le Sandimmun®,
- La prise de repas retarde et diminue l'absorption orale : AUC diminuée de 15 % avec un repas riche en graisse,
- Liaison aux protéines plasmatiques : 90 % essentiellement aux lipoprotéines,
- Répartition dans le sang : 41-58 % dans les hématies, 33-47 % dans le plasma, 10-20 % dans les leucocytes,

Métabolisme :

- o par le CYP 3A4 du foie, du tube digestif, des reins : ajustement nécessaire de la posologie en cas d'insuffisance hépatique,

Élimination :

- o 95 % : fèces,
- o 5 % dans les urines avec 0,1 % sous forme inchangée donc pas d'ajustement nécessaire de la posologie chez l'insuffisant rénal,

Tacrolimus :

- Forte variabilité intra et inter-individuelle,
- Absorption orale incomplète, biodisponibilité orale de 25 %, cycle entérohépatique,
- Alimentation diminue l'absorption orale,
- Liaison aux protéines plasmatiques : 75-99 %,

Métabolisme :

- o CYP450 3A4 du foie, de l'intestin,
- o T_{1/2} 12-16 h chez les transplantés,

Elimination :

- o > 98 % dans les fèces,
- o < 1 % sous forme inchangée dans les urines,

4.3. Indications :

Ciclosporine :

- Prévention du rejet de greffe chez un transplanté (foie, rein, cœur, pancréas, poumon),
- Prévention du rejet de moelle osseuse,
- Traitement du rejet d'allogreffe,
- Traitement de syndrome néphrotique,
- Traitement du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde, de dermatite atopique, d'uvéites, d'aplasie médullaire,

Tacrolimus :

- Prévention du rejet de greffe chez un transplanté (foie, rein, cœur, pancréas, poumon),
- Traitement du rejet d'allogreffe,

4.4. Suivi thérapeutique :

- Suivi thérapeutique nécessaire de la concentration sanguine de tacrolimus et de ciclosporine,

4.4.1. Relais ciclosporine, tacrolimus :

- Ciclosporine et tacrolimus ne doivent pas être pris ensemble : pour prendre relais, prendre le nouvel inhibiteur de la calcineurine 24h après la dernière prise du précédent inhibiteur de la calcineurine.

4.4.2. Association sirolimus et ciclosporine :

- Ciclosporine et sirolimus : prendre le sirolimus 4 h après la ciclosporine car interaction sur le CYP3A4, le sirolimus augmente les concentrations et la néphrotoxicité de la ciclosporine et la ciclosporine augmente les effets hyperlipémiant et myélosuppresseur du sirolimus.

4.5. Interactions médicamenteuses :

4.5.1. Contre-Indications :

Ciclosporine et tacrolimus :

- + **Inducteurs enzymatiques** : augmentation du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus donc diminution de leur concentration sanguine
 - o + Millepertuis,
- + **Inhibiteurs enzymatiques** : ralentissent le CYP 3A4 donc augmentent la concentration de ciclosporine et de tacrolimus,
 - o + Kétoconazole : CI pour le tacrolimus et association déconseillée pour la ciclosporine,

Ciclosporine :

- + Rosuvastatine : augmentation des concentrations de rosuvastatine par inhibition de son métabolisme avec augmentation du risque de rhabdomyolyse et de néphrotoxicité, avec les autres statines association déconseillée car augmentation du risque de rhabdomyolyse,
- + Bosentan : compétition vis-à-vis du CYP 3A4 : diminution des concentrations de ciclosporine et augmentation des concentrations de bosentan,

4.5.2. Associations déconseillées avec la ciclosporine et le tacrolimus :

- + Inhibiteurs du CYP 3A4 Erythromycine et autres macrolides, pristinamycine, quinipristine, dalpopriline, danazol, antiprotéases, oméprazole, vérapamil, , diltiazem, jus de pamplemousse (aussi inhibiteur de Pgp), antifongiques (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) : augmentation des concentrations de ciclosporine et de tacrolimus,
- + Aminosides, AINS, COX-2 inhibiteurs, amphotéricine B : augmentation de la néphrotoxicité,
- + Vaccins vivants atténués : augmentation du risque de déclencher la maladie car immunosuppression,
- + Diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium : risque d'hyperkaliémie,

4.5.3. Associations déconseillées avec la ciclosporine :

- + Amiodarone : augmentation des concentrations de ciclosporine,
- + Nifédipine : augmentation des gingivopathies,
- + Orlistat : diminution de l'absorption intestinale de ciclosporine. Prendre à distance l'orlistat environ de 3 heures,
- + Colchicine : augmentation des effets indésirables neuromusculaires de la colchicine,
- + Méthotrénate : augmentation des effets indésirables de la ciclosporine et du méthotrénate, augmentation de la créatininémie,
- + Octréotide, lantréotide : diminution des concentrations de ciclosporine car diminution de son absorption intestinale,

4.5.4. Associations déconseillées avec le tacrolimus :

- + Efavirenz, névaripine : diminution des concentrations de tacrolimus par augmentation du métabolisme du tacrolimus,

4.6. Effets indésirables :

Communs à la ciclosporine et au tacrolimus :

- Néphrotoxicité,
- Hypertension artérielle : chez 50 % des greffés rénaux, chez 100 % des transplantés cardiaques sous inhibiteur de la calcineurine,
- Augmentation de l'activité de la Pgp,
- Hyperkaliémie,
- Hyperglycémie, diabétoène : avec les corticoïdes : plus de risque chez les obèses, chez les Afro-américains, personnes hispaniques, chez les personnes de famille de diabétiques de type II,
- Augmentation des infections,
- Augmentation du développement de cancer, lymphomes,
- Tremblements, maux de tête,

Ciclosporine :

- Hirsutisme,
- Hyperuricémie, goutte,
- Hyperlipidémie, hypercholestérolémie, augmentation des LDL,
- Hyperplasie des gencives,

Tacrolimus :

- Troubles gastro-intestinaux,

5. Inhibiteurs de mTOR

- Sirolimus = rapamycine = Rapamune® : comprimés enrobés, solution buvable,
- Évérolimus = Certican® : comprimés, comprimés dispersibles,

5.1. Mécanisme d'action :

Sirolimus et évérolimus inhibent l'activation des lymphocytes T et la prolifération de l'IL2 et d'autres facteurs de croissance des lymphocytes T. Ainsi, le sirolimus inhibe la prolifération néointimale d'où son utilisation dans les stents.

Ils se lient à FKBP12 et inhibent une protéine kinase la mammalian target of rapamycine = mTOR, qui est une enzyme clé de la progression cellulaire.

Ils entraînent un blocage du cycle cellulaire en phase G1 S. →

5.2. Pharmacocinétique :

Sirolimus :

- Absorption rapide, pic en 1h et en 2h pour les greffés rénaux,
- Les repas diminuent l'absorption de 35 % donc le sirolimus est à prendre toujours pendant ou avant le repas,
- Liaison aux protéines plasmatiques : 40 %,

Métabolisme :

- Par le foie : par le CYP3A4, transport par Pgp,
- Contrôle et adaptation si nécessaire chez les insuffisants hépatiques,

Elimination :

- 98 % dans les fèces,
- 2 % dans les urines : pas besoin d'adaptation de posologie chez les insuffisants rénaux,

Évérolimus :

- Absorption rapide, pic en 1-2h chez les greffés rénaux,
- Les repas diminuent l'absorption de 15 % donc l'évérolimus est à prendre toujours pendant ou avant le repas,
- Liaison aux protéines plasmatiques : 40 %,

Métabolisme :

- Par le foie : par le CYP3A4, transport par Pgp,
- Contrôle et adaptation si nécessaire chez les insuffisants hépatiques,

Élimination :

- 80 % dans les fèces,
- 5 % dans les urines : pas besoin d'adaptation de posologie chez les insuffisants rénaux,

5.3. Indications :

Sirolimus :

- Prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale,
- Initier le traitement par sirolimus en association avec la ciclosporine et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Sirolimus peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine peut être arrêtée progressivement dans les 3 mois suivant la greffe,
- Prendre le sirolimus 4 h après ciclosporine + corticoïdes.

Évérolimus :

- Prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque.
- Doit être utilisé en association avec de la ciclosporine et des corticoïdes,
- Essai clinique ayant prouvé l'efficacité de l'évérolimus dans le cancer du rein, cette option devrait être dans son AMM en 2009,

Les patient Afro-Américains ont besoin d'une dose de sirolimus ou d'évérolimus plus élevée pour obtenir une efficacité similaire à celle des autres patients.

5.4. Suivi thérapeutique :

Sirolimus :

- Pendant les 2-3 premiers mois du début du traitement, avec ciclosporine et corticoïdes : obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 4 et 12 ng/ml.
- Traitement d'entretien : la ciclosporine doit être progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines et la posologie de sirolimus doit être ajustée afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 12 et 20 ng/ml. Sirolimus doit être associé à des corticoïdes. Chez les patients pour lesquels l'arrêt de la ciclosporine est un échec ou ne peut être envisagé, l'association de ciclosporine et de Rapamune ne doit pas être poursuivie au-delà de 3 mois après la transplantation, un autre protocole immunosuppresseur doit être instauré.

Évérolimus :

- Concentration résiduelle conseillée : ≥ 3 ng/ml,

5.5. Interactions médicamenteuses :

Le sirolimus et l'évérolimus sont métabolisés par le CYP 3A4 et transportés par la Pgp d'où de nombreuses interactions médicamenteuses.

- + **Inducteurs du CYP3A4** : rifampicine, rifabutine, millepertuis augmentent le métabolisme du sirolimus et de l'évérolimus donc diminuent leur concentration, association déconseillée,
- + **Inhibiteurs puissants du CYP3A4** : kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télichromycine, clarithromycine, diminuent le métabolisme du sirolimus et de l'évérolimus donc augmentent leur concentration. Leur association est déconseillée.
- + **Autres inhibiteurs du CYP3A4** : diltiazem, vérapamil, érythromycine : surveiller les doses d'inhibiteurs de mTOR,
- Jus de Pamplemousse qui est un inhibiteur de la Pgp et du CYP3A4 : augmentation de la biodisponibilité des inhibiteurs de la mTOR donc augmentation de leur concentration,
- Sirolimus + Ciclosporine : prendre le sirolimus 4 h après la ciclosporine car le sirolimus augmente les concentrations et la néphrotoxicité de la ciclosporine et la ciclosporine augmente les effets hyperlipémiant et myélosuppresseur du sirolimus,
- Sirolimus + mycophénolate mofétil : augmentation des concentrations d'acide mycophénolique avec le sirolimus par rapport aux concentration d'acide mycophénolique quand le mycophénolate mofétil est associé à la ciclosporine,
- Vaccins vivants atténués : augmentation du risque de déclencher la maladie car immunosuppression.

5.6. Effets indésirables :

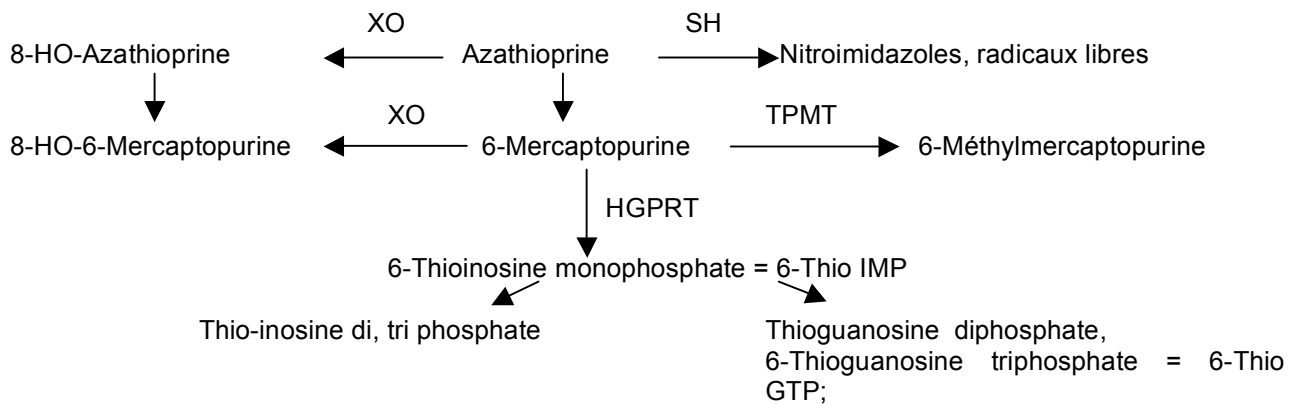
- Infections, Infections de l'appareil urinaire,
- Augmentation du risque de cancer, lymphomes,
- Thrombocytopénie, anémie, troubles de la coagulation, purpura thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique,
- Hypercholestérolémie, hyperlipidémie,
- Lymphocèle, accident thromboembolique veineux,
- Pneumonie,
- Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements,
- Oedème de Quincke, acné, cicatrisation post-opératoire anormale,
- Myalgie, Oedème, douleur,
- Pour le sirolimus : perturbation des tests fonctionnels hépatiques, hypokaliémie, polynéphrite, tachycardie, arthralgie, élévation de la lactico-déshydrogénase sanguine,
- Pour l'évérolimus : Hypertension artérielle,

6. Anti-métabolites

6.1. Azathioprine :

- Azathioprine = Imurel[®], comprimés, injectable,

6.1.1. Mécanisme d'action :



XO : Xanthine Oxydase,
SH : Molécules soufrées, essentiellement sur le glutathion,
HGPRT : Hypoxanthine Guanine PhosphoRibosyl Transférase,
TPMT : ThioPurine Méthyl Transférase

L'azathioprine est métabolisé en présence de glutathion en 6-mercaptopurine qui est métabolisé en métabolites, qui inhibent la synthèse de purines des lymphocytes T.

6-Thio-IMP est converti en 6-Thio-GMP puis en 6-Thio-GTP qui est incorporé dans l'ADN. Il y a synthèse d'ADN et d'ARN anormaux par remplacement des nucléotides physiologiques par des dérivés de la 6-mercaptopurine. La prolifération cellulaire est inhibée ainsi que les fonctions des lymphocytes. L'azathioprine est plus immunosuppressive que la 6-mercaptopurine.

6.1.2. Pharmacocinétique :

- $T_{1/2} \approx 30$ min,
- Absorption orale : bonne,
- $T_{1/2}$ du 6-Mercaptopurine ≈ 1 h, $T_{1/2}$ des autres métabolites ≈ 5 h,
- Liaison aux protéines plasmatiques : faible,
- Élimination essentiellement sous forme de métabolites,
- Traverse le placenta et passe dans le lait maternel,

6.1.3. Indications :

- Prévention du rejet de greffe d'organe en association avec les corticoïdes et un autre immunosuppresseur, l'azathioprine est le premier immunosuppresseur mis au point, n'est plus guère utilisé dans la prévention du rejet de greffe,,
- Traitement des maladies autoimmunes : lupus, polyarthrite rhumatoïde, thrombopénie idiopathique, anémie hémolytique autoimmune, maladie de Crohn, dermatomyosite,

Adapter la posologie si insuffisance rénale ou hépatique,

6.1.4. Suivi thérapeutique :

La TPMT est une enzyme cytoplasmique avec une différence d'activité selon le génotypage.

Polymorphisme de la TPMT :

- Activité élevée : 10 % de la population,
- Activité intermédiaire : 85-90 %
- Activité non détectée ou faible : 0,3 % de la population,

Les salicylés et la sulfasalazine inhibent l'activité de la TPMT,

Quand il n'y a pas d'activité de la TPMT, le métabolisme de l'azathioprine est dévié vers la HGPRT donc il y a plus de production de métabolites produits par l'HGPRT dont la 6-thioguanosine responsable de la myélotoxicité, d'accidents hématologiques.

Le génotypage de la TPMT est faisable à partir du sang du patient, il est conseillé de l'effectuer avant la mise en place du traitement par l'azathioprine ou par la 6-mercaptopurine (Purinéthol®).

Déficit en xanthine oxydase :

- Anomalie autosomique rare (≈ 2% de la population) se traduisant par une hypouricémie quand prise d'azathioprine.

6.1.5. Interactions médicamenteuses :

Associations à prendre en compte :

- + Allopurinol qui inhibe la xanthine oxydase : diminuer les doses d'azathioprine 2/3 ou ¾ car il y a une insuffisance médullaire réversible, mais éventuellement grave,
- + Phénytoïne : diminution de l'absorption de phénytoïne d'où risque de convulsions,
- + Vaccins vivants atténués : augmentation du risque de déclencher la maladie car immunosuppression,

6.1.6. Effets indésirables :

- Myélosuppression donc leucopénie, thrombocytopénie, anémie,
- Infections (bactérienne, virale),
- Hépatotoxicité,
- Alopécie,
- Pancréatite,
- Troubles gastro-intestinaux donc à prendre pendant les repas,
- Augmentation du développement de cancer, lymphomes, néoplasie,

6.2. Mycophénolate mofétil, acide mycophénolique

- Mycophénolate mofétil = Cellcept® comprimés, injectable, solution buvable,
- Acide mycophénolique = Myfortic® comprimés pelliculés gastro-résistants

6.2.1. Mycophénolate mofétil = Cellcept®

6.2.1.1 Mécanisme d'action :

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une pro-drogue qui est rapidement hydrolysée en acide mycophénolique (MPA). L'acide mycophénolique est un inhibiteur réversible, non compétitif de l'inosine monophosphate deshydrogénase (IMPDH), enzyme impliquée dans la synthèse des nucléotides guanosidiques.

Les lymphocytes B et T sont dépendants de la synthèse de ses nucléotides guanosidiques pour leur prolifération. Le MPA inhibe donc sélectivement la prolifération des lymphocytes et la formation des anticorps, ainsi que l'adhésion cellulaire, la fonction des lymphocytes.

6.2.1.2. Pharmacocinétique :

- *Absorption* : rapide et complète du MMF, un repas riche en graisse ne modifie pas la pharmacocinétique du MPA,
- *Liaisons aux protéines plasmatiques* : 97 % pour MPA, 82 % pour MPAG, La concentration de MPA libre peut augmenter en cas de diminution des sites de fixation protéique (urémie, insuffisance hépatique, hypoalbuminémie, utilisation concomitante de médicaments à forte fixation protéique).
- *Métabolisme* : du MPA en MPAG (= Glucuronide d'acide mycophénolique) qui est inactif,
- *Élimination* : < 1% de MPA dans les urines, 87 % sous forme MPAG dans les urines, les concentrations plasmatiques de MPA et de MPAG augmentent en cas d'insuffisance rénale,
- *Cycle entérohépatique* : Le MPAG excrété dans la bile peut être déconjugué par la flore intestinale. Le MPA qui en résulte est ensuite réabsorbé. Environ 6 à 12 heures après l'administration de mycophénolate mofétil, un second pic de concentration du MPA peut être observé.
- $T_{1/2}$ du MPA \approx 16 h,

6.2.2. Acide mycophénolique = Myfortic®

6.2.2.1 Mécanisme d'action :

L'acide mycophénolique (MPA) de Myfortic® est un principe actif sous forme de comprimé gastro-résistant. Mécanisme d'action de MPA : voir mycophénolate mofétil = Cellcept®

6.2.2.2. Pharmacocinétique

- *Absorption* : Après administration orale, l'absorption de l'acide mycophénolique (MPA) est quasiment complète.
- *Métabolisme, liaison aux protéines plasmatiques, élimination, demie-vie* : voir mycophénolate mofétil = Cellcept®

6.3.1. Mycophénolate mofétil (Cellcept®), Acide mycophénolique (Myfortic®) :

6.3.1.1 Indications :

- Prévention du rejet de greffe d'organe en association avec les corticoïdes et un inhibiteurs de la calcineurine (greffe de rein, foie),

6.3.1.2. Suivi thérapeutique du mycophénolate mofétil (Cellcept®):

- Variabilité intra et inter individuelle de la pharmacocinétique du MPA, il est donc conseillé au début du traitement de contrôler les concentrations plasmatiques par des dosages,
- Pour le Cellcept : l'AUC du MPA est le bon reflet de la pharmacocinétique : du MPA. Avec les données de pharmacocinétique de population, chez les greffés rénaux ou hépatiques possibilité d'estimer l'AUC à partir de 3 prélèvements effectués à T+20 min, T+60 min et T+180 min, au vue d'essais cliniques une AUC comprise entre 30-60h.mg/l est conseillée chez les greffés rénaux.

6.3.1.3. Interactions médicamenteuses :

- Pas de contre-indications,

A prendre en compte :

- + Tacrolimus : plus d'effets indésirables gastro-intestinaux, l'AUC de MPA avec prise de tacrolimus augmente de 20% par rapport à l'administration de ciclosporine,
- + Sirolimus : l'AUC de MPA avec prise de sirolimus est augmentée par rapport à l'administration de ciclosporine,
- + Ciclosporine : le MPA ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciclosporine. La ciclosporine diminue les AUC de MPA de 16 à 38 %,
- + Aluminium, Magnésium : diminution de l'absorption du Cellcept® donc ne pas prendre ces médicaments en même temps,
- + Cholestyramine : diminution du cycle entérohépatique donc diminution de l'AUC du MPA donc surveillance,
- + Aciclovir, ganciclovir : compétition avec le MPAG pour la sécrétion rénale d'où une augmentation des concentration de MPAG et des antiviraux donc attention si insuffisance rénale,

6.3.1.4. Effets indésirables :

- Infections,
- Augmentation du risque de cancer, lymphomes, tumeurs malignes,
- Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales,
- Leucopénie, pancytopénie
- Pneumonie,
- Acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie,
- Hyperglycémie,
- Hypomagnésémie, hypocalcémie,
- Hypercholestérolémie, hyperlipidémie,
- Hypophosphatémie, hyperuricémie, goutte,
- Anorexie,
- Convulsions, hypertonie,
- Tremblements, somnolence,
- Syndrome myasthénique,
- Vertiges, céphalées, paresthésies, dysgueusie,
- Tachycardie, hyper ou hypotension,
- Augmentation des enzymes hépatiques,