

Sessions

é d u c a t i v e s d e l ' i n d u s t r i e

ACTUALITÉS DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS LE MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (CellCept®)

E. THERVET, *praticien hospitalier*

Service de néphrologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.

Les traitements immunosuppresseurs sont utilisés après transplantation d'organe afin de prévenir ou traiter les épisodes de rejets aigus. Ces dernières années ont vu la mise sur le marché de nouvelles molécules. Parmi celles-ci le mycophénolate mofétile (CellCept®) est à présent utilisé régulièrement et il est donc important d'en connaître non seulement les résultats cliniques mais aussi le mécanisme et les effets secondaires. Nous allons donc dans un premier temps revoir l'historique puis les caractéristiques de CellCept®.

Nous reverrons ensuite, au travers des études cliniques, le bénéfice qu'apporte CellCept® aux patients.

Nous envisagerons, pour finir, les règles d'utilisation et les recommandations pratiques de la prescription de CellCept®.

HISTORIQUE

L'histoire commence entre 1972 et 1975 quand Allison et Giblet découvrent les 2 voies majeures de synthèse de l'ADN dans les cellules :

- la voie de sauvetage,
- la voie de novo.

Alors que la plupart des cellules peuvent utiliser la *voie de sauvetage* et la *voie de novo*, les découvertes d'Allison ont permis d'établir que les neurones utilisent sélectivement la *voie de sauvetage* et les lymphocytes T et B uniquement la *voie de novo* (figure 1).

Il découlait de ces découvertes que le blocage spécifique de la synthèse de l'ADN par la voie de novo permet une immunosuppression sélective.

La recherche s'est alors concentrée sur la voie de novo.

Dans un premier temps, les études se sont portées sur l'inhibition de l'Adénosine Désaminase (ADA), mais les molécules s'avéraient trop toxiques pour pouvoir être utilisées en clinique humaine (figure 2).

La recherche d'un inhibiteur de l'Inosine Monophosphate Déshydrogénase (IMPDH) fut alors entreprise pour aboutir à la découverte de l'acide mycophénolique (figure 3). Et l'adjonction d'une fonction

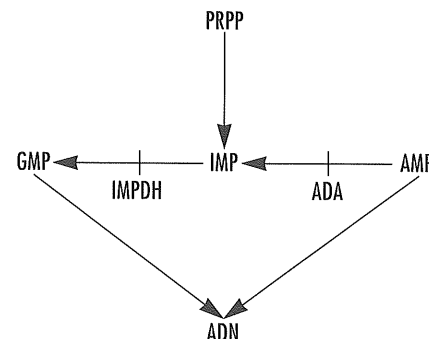


figure 2 : Schéma de la voie de novo de la synthèse des bases puriques

ester à cet acide forme le mycophénolate mofétile (CellCept®). Il permet ainsi une immunosuppression sélective en bloquant la voie de synthèse de novo de l'ADN.

MÉCANISMES D'ACTION

Les propriétés de ce nouvel immunosuppresseur sont multiples :

– CellCept® inhibe la prolifération des lymphocytes T et B.

– A cela, viennent s'ajouter deux autres propriétés :

- l'inhibition de la formation des anticorps,
- l'inhibition de la glycosylation des molécules d'adhésion.

– Enfin, l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, facteur prometteur pour la prévention de la dysfonction chronique du greffon.

PHARMACOCINÉTIQUE (Figure 4)

CellCept® est administré par voie orale. Le mycophénolate mofétile est alors absorbé à 94 % puis hydrolysé en acide mycophénolique (MPA), qui est le principe actif. En 50 minutes, la concentration du MPA atteint son maximum et sa demi-vie est de 16 heures.

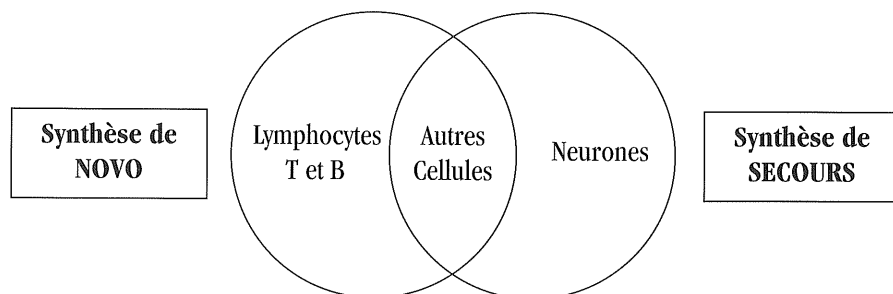


figure 1 : Utilisation des voies de synthèse des bases puriques selon le type cellulaire

Sessions

é d u c a t i v e s d e l ' i n d u s t r i e

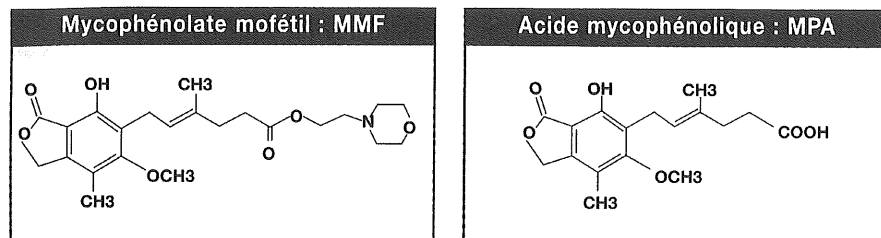


figure 3 : Formule du mycophénolate mofétil et de l'acide mycophénolique

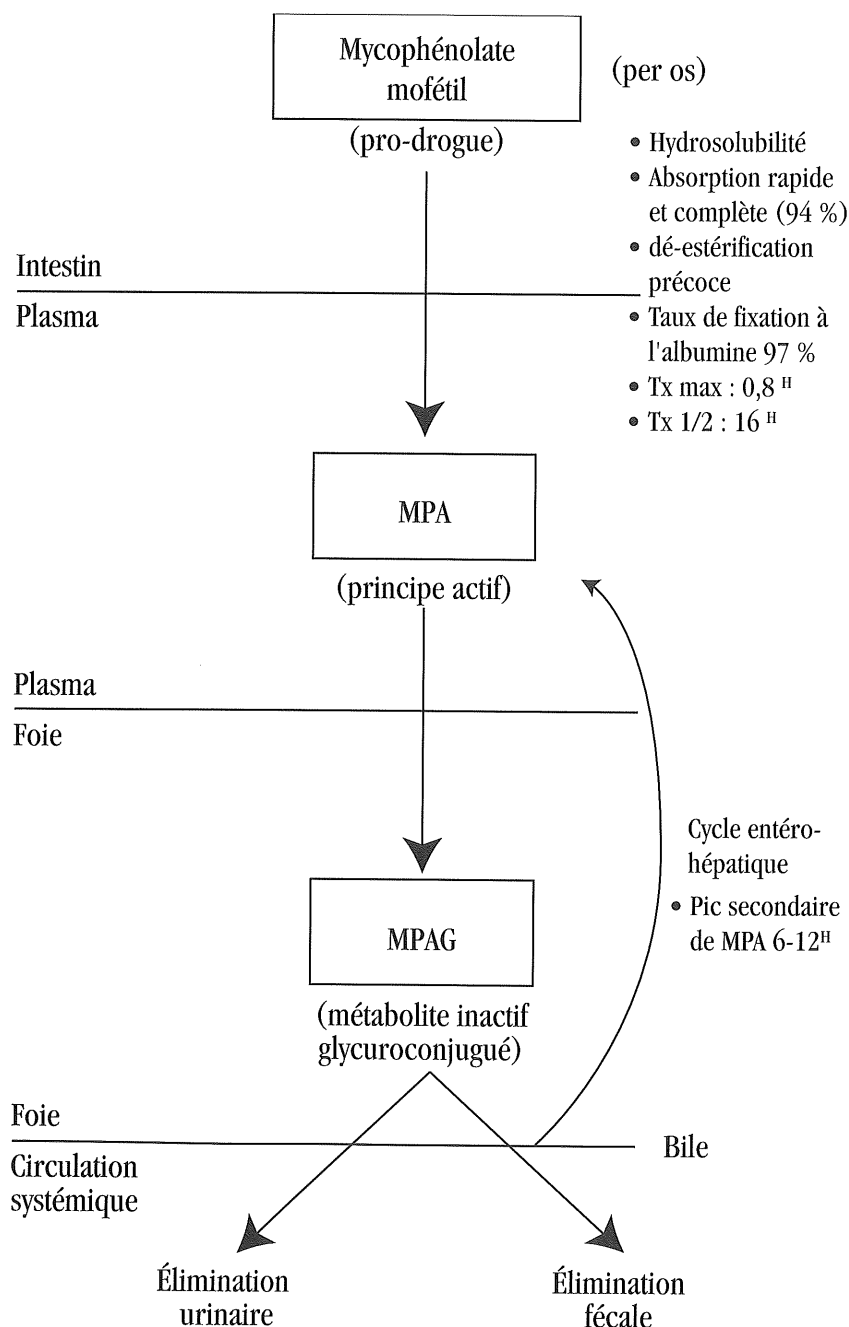


figure 4 : Pharmacocinétique du mycophénolate mofétil

La dégradation de l'acide mycophénolique se fait ensuite au niveau du foie : c'est une glycoconjugaison qui inactive le MPA en MPAG.

Ce métabolite inactif est éliminé essentiellement par voie urinaire.

Une partie du MPA subit un cycle entéro-hépatique responsable d'un pic plasmatique secondaire entre la 6^e et la 12^e heures.

RÉSULTATS CLINIQUES

Pour évaluer l'apport de CellCept® en transplantation rénale, de nombreuses études ont été menées.

In vitro tout d'abord, *in vivo* chez l'animal ensuite, puis enfin *in vivo* chez l'homme.

Parmi les études qui ont été réalisées chez l'homme, nous allons nous concentrer sur les trois principales études d'efficacité et de tolérance. Ces trois études multicentriques, contrôlées, en double aveugle et randomisées ont inclus environ 1 500 patients dans de nombreux centres, répartis en Amérique du Nord, en Europe et en Australie.

– **L'étude européenne** a comparé CellCept® 2 g/j et CellCept® 3 g/j au placebo, en association avec ciclosporine et corticostéroïdes.

– **L'étude tricontinentale** a étudié CellCept® 2 g/j et CellCept® 3 g/j en association avec ciclosporine et corticostéroïdes, contre azathioprine selon le même protocole.

– **L'étude américaine** étudiait un protocole identique mais précédé d'une induction par anticorps antilymphocytes.

Les trois études sont comparables et montrent des différences significatives en faveur de CellCept® 2 g/j et CellCept® 3 g/j.

CellCept® diminue d'environ 50 % le nombre de rejets aigus par rapport au

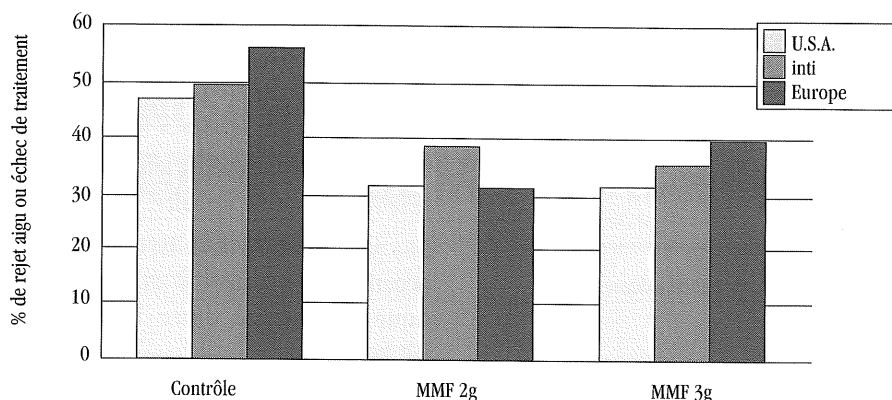


figure 5 : Incidence à 6 mois des rejets aigus et des échecs de traitement dans les études cliniques par le mycophénolate mofétil

protocole utilisant l'azathioprine ou placebo (figure 5).

L'analyse de la tolérance de CellCept® permet de conclure que les effets secondaires sont dose-dépendants et que le meilleur rapport/efficacité est obtenu à la dose de 2 g/jour (dose recommandée dans l'AMM).

Seuls les effets digestifs ont été augmentés de façon significative. En ce qui concerne la carcinogenèse et les syndromes lymphoprolifératifs, il n'existe pas de différences significatives par rapport aux groupes contrôles et ils ont été observés avec une fréquence conforme à ce qui est décrit dans la littérature.

La posologie recommandée de CellCept® est 2 g/j. Ces 2 grammes sont répartis en deux prises :

- soit de 2 comprimés de 500 mg, matin et soir,
- soit de 4 gélules de 250 mg, matin et soir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

D'un point de vue pratique, il est important de bien connaître les interactions d'un médicament. CellCept® ne présente pas d'interactions significatives avec les traitements classiques des patients transplantés, que ce soit :

- les traitements immunosuppresseurs classiques,
- les anti-infectieux,
- les contraceptifs œstroprogestatifs,
- les médicaments contre la goutte.

Les seules précautions à prendre en considération concernent :

- les protecteurs gastriques qui risquent de modifier l'absorption de CellCept®,
- la cholestyramine, qui en inhibant le cycle entérohépatique, baisse l'aire sous la courbe de CellCept® de 40 %.

Cette association doit donc être utilisée avec prudence.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

– Chez l'enfant, des études cliniques sont en cours pour démontrer l'efficacité de CellCept®, il est donc trop tôt pour conclure sur l'intérêt de ce dernier.

– Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, CellCept® peut être utilisé à la posologie de 2 g/j, sans adaptation particulière.

– En ce qui concerne la prescription de CellCept® à la femme en âge de procréer, il est indispensable de prendre des précautions, étant donné qu'à ce jour, aucune étude n'a démontré le caractère non tératogène de CellCept®. Une contraception efficace doit être prescrite avant le

début du traitement par CellCept®, pendant ce dernier ainsi qu'au cours des 6 semaines suivant son arrêt. Un test de grossesse négatif est nécessaire avant d'instaurer un traitement par CellCept® (et la survenue d'une grossesse au cours du traitement doit être signalée au médecin). Enfin, CellCept® ne doit être administré chez la femme enceinte que si le bénéfice thérapeutique l'emporte sur les risques encourus par le fœtus.

– Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, ou présentant un retard à la reprise du greffon, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Il n'est pas nécessaire non plus d'adapter les doses, ni les horaires de prise en cas de séances de dialyse. En effet, comme nous l'avons vu précédemment dans le métabolisme de CellCept®, c'est le métabolite inactif, le MPAG, qui est éliminé par voie urinaire. Et son accumulation en cas d'insuffisance rénale ne s'accompagne pas d'effets secondaires gênants.

Donc pour vous, c'est plus simple, la dialyse ne modifie pas le mode d'administration de CellCept®.

En revanche, en cas d'insuffisance rénale sévère, il ne faut pas dépasser la dose de 2 g/jour.

– La prescription de CellCept® aux patients atteints de cirrhose a été étudiée. Il en ressort que, malgré cette atteinte sévère du foie, il n'est pas nécessaire de changer la posologie de CellCept® dans ce cas précis.

GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Diarrhée

Nous avons vu précédemment que la manifestation indésirable significativement plus fréquente avec CellCept® qu'avec azathioprine, est la diarrhée :

- Tout d'abord, répartir la dose de 2 grammes sur 3 prises au lieu de 2.

Sessions

é d u c a t i v e s d e l ' i n d u s t r i e

- Si la diarrhée persiste, il convient de diminuer la dose de CellCept®.

- Si malgré cela, le patient se plaint encore de diarrhées, il pourra être nécessaire d'arrêter CellCept® pendant quelques jours. Le reprendre lorsque le patient aura retrouvé un transit normal.

Pour les patients recevant CellCept® à distance de la greffe, afin d'éviter les complications digestives (diarrhées), il est conseillé d'introduire CellCept® à 1 g/jour et d'augmenter progressivement la dose à 2 g/jour.

Leucopénie

Il a été observé des cas de leucopénie entre le deuxième et le sixième mois. Cette baisse de globules blancs se résout généralement bien en diminuant la dose de CellCept® pendant quelques jours.

Sinon, il est nécessaire d'interrompre momentanément la prise de CellCept®, le temps de voir la leucopénie disparaître.

Ensuite, il est prudent de réintroduire CellCept® de façon progressive.

CONCLUSION

Le mycophénolate mofétil (CellCept®) est un nouvel agent immunosuppresseur qui permet de diminuer de façon significative l'incidence des rejets aigus. Cette amélioration ne s'est pas accompagnée d'une augmentation importante des effets indésirables. Ceux-ci doivent être bien connus afin d'utiliser ce nouvel outil de l'arsenal thérapeutique de la façon la plus sûre possible.

