

## **Recommandations CEREVANCE pour les indications et l'utilisation pratique du mycophenolate mofetil (Cellcept®) chez les enfants et adolescents atteints de PTI**

*Le mycophenolate mofetil (Cellcept®) est un immunosuppresseur (IS) utilisé dans la prévention du rejet de greffe d'organe en association à d'autres IS, et dans le traitement de nombreuses maladies autoimmunes en monothérapie*

*Dans le PTI il a une efficacité équivalente à celle de l'azathioprine (Imurel®). Son utilisation est toutefois moins fréquente du fait de modalités d'utilisation plus contraignantes : 2 prises quotidiennes, contre-indication lorsque le PTI survient chez un patient en âge de procréer, toxicités digestives fréquentes*

### **RECOMMANDATIONS DU CEREVANCE**

Le MMF peut être discuté en seconde ligne chez un enfant atteint de PTI persistant (PTIP) ou chronique (PTIC), confirmé, avec des signes de gravité cliniques ou hématologiques, après avoir réactualisé l'enquête étiologique à la recherche d'un diagnostic différentiel ou d'un PTI secondaire.

#### **Bons candidats pour le mycophenolate mofetil (Cellcept®)**

- PTIC en l'absence d'argument pour utiliser un autre traitement de deuxième ligne
- PTIC avec des signes d'auto-immunité ALPS ou « ALPS-like » (lymphoprolifération, hypergammaglobulinémie, élévation des CD3 double négatifs  $\alpha/\beta$ , élévation de la vitamine B12)

#### **Contre-indications du mycophenolate mofetil (Cellcept®)**

Patient en âge de procréer (voir précautions ci-dessous)

#### **Modalités d'utilisation du mycophenolate mofetil (Cellcept®)**

##### **Bilan pré-thérapeutique :**

- Hémogramme, ASAT-ALAT, bilirubine, gamma-GT, PAL
- Sérologies VZV, CMV (avant immunoglobulines polyvalentes)

**Présentation :** gélules ou CP, 250 mg, 500 mg, solution buvable 1g / 5 ml

**Posologie :** 1200 mg/m<sup>2</sup>/j en 2 prises PO quotidiennes  
A prendre au cours ou en dehors d'un repas, à heures fixes

**Précautions :** Adaptation selon l'AUC (1/2 vie 12-16h). Cf. ci-dessous

Dans le PTIC, le MMF ne doit pas être associé à un autre immunosuppresseur (AZA, sirolimus, ciclosporine...)

Exposition au VZV, chez les patients non immunisés :

- En cas de contagement VZV : immunisation passive Ig anti-VZV
- En cas d'infection VZV : traitement antiviral

- Proposer la vaccination à la fratrie (Varilrix®)

Prévention de la pneumocystose (sulfaméthoxazole-triméthoprime)

- Inutile en monothérapie
- Indispensable si corticothérapie prolongée associée
- A discuter si déficit immunitaire sous-jacent

**Pour les patients en âge de procréer (ANSM Juillet 2018) :**

**Eviter une grossesse en cours de traitement et 6 semaines après la fin**

**Test de grossesse négatif préalable**

**Avant, pendant et 6 semaines après l'arrêt du traitement pour les femmes ; avant, pendant le traitement et 90 jours après l'arrêt du traitement pour les hommes : simple contraception obligatoire, double contraception recommandée.**

**Prophylaxie de la pneumocystose si bithérapie avec un autre immunosuppresseur**

**Délai de réponse :** 4 semaines, arrêt si inefficacité à 2 mois après ajustement sur l'AUC

**Durée de traitement :** Après 12 mois de RC persistante à l'équilibre, tenter une diminution progressive en 6-12 mois, pour une durée totale d'environ 2 ans

Après 12 mois de RP avec impression de réponse maximale obtenue, malgré ajustement de la posologie sur la PK, il est licite de tenter une baisse progressive avec arrêt en 3 mois

### **Surveillance spécifique sous mycophénolate mofetil (Cellcept®)**

Enregistrement dans la cohorte observationnelle OBS'CEREVANCE

Recommandation de suivi M1, M3, M6, M12 puis tous les 6 mois si le traitement est prolongé avec relai après la transition dans l'équipe d'adultes.

Déclaration des effets indésirables en pharmacovigilance

#### **▪ Suivi thérapeutique pharmacologique**

- **Détermination de l'AUC courte en 3 points (T20', T60', T180')**, qui impose une hospitalisation de jour  
A l'équilibre ( $\frac{1}{2}$  vie 12-16h), dans le mois qui suit l'initiation, après chaque modification ou en cas d'effet indésirable.
- Il n'existe pas chez l'enfant de corrélation posologie/concentration définie en fonction de l'âge, ni de cible efficace et non toxique validée dans l'indication PTI. Le suivi d'une AUC permet d'apprécier la compliance et d'éviter les concentrations toxiques. En cas d'inefficacité associée à une concentration faible, le raisonnement pour optimiser la posologie peut se baser sur les cibles validées pour le syndrome néphrotique ou le lupus de l'enfant (AUC > 45 mg.h/L).

- **Surveillance des effets indésirables**
  - Hématologiques (leucopénie) : contrôler l'hémogramme avant traitement puis à un rythme mensuel. Consulter en urgence en cas de fièvre
  - Digestifs : diarrhées et douleurs abdominales sont rares en monothérapie, mais justifient parfois l'arrêt du traitement
  - Infections virales : rare en monothérapie. Vérifier la sérologie CMV avant initiation du traitement. Consulter en urgence en cas de fièvre
  - Penser à réaliser un dosage pharmacologique résiduel ou une AUC en cas d'effet indésirable, pour documenter une corrélation concentration / toxicité
  
- **Vaccinations (voir fiche Recommandations vaccinales CEREVANCE, Mai 2020)**  
Contre-indication vaccins vivants, mise à jour des vaccins non vivants au cas par cas

### ASPECTS REGLEMENTAIRES

- **Hors AMM pour le PTI de l'enfant et de l'adulte.**
  
- AMM février 1996 : En association à la ciclosporine et aux corticoïdes, prévention du rejet aigu de greffe d'organe, pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique
  
- MMF tératogène majeur chez l'être humain : risque de fausses couches 45-49%, risque de malformation sévère 23-27%.
  - Juillet 2018 : Point d'information ANSM <https://ansm.sante.fr/afssaps/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Reduction-du-risque-lie-a-l-exposition-au-mycophenolate-au-cours-de-la-grossesse-mise-a-disposition-des-guides-et-du-formulaire-d-accord-de-soins-actualises-Point-d-information>
  - Février 2020 : Etude EPI PHARE et Point d'information ANSM <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-ses-generiques-et-Mycophenolate-sodique-Myfortic-R-modification-des-recommandations-en-matiere-de-contraception-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### COUT

Pour 1 mois, pour un enfant de 1m<sup>2</sup>=30 kg :

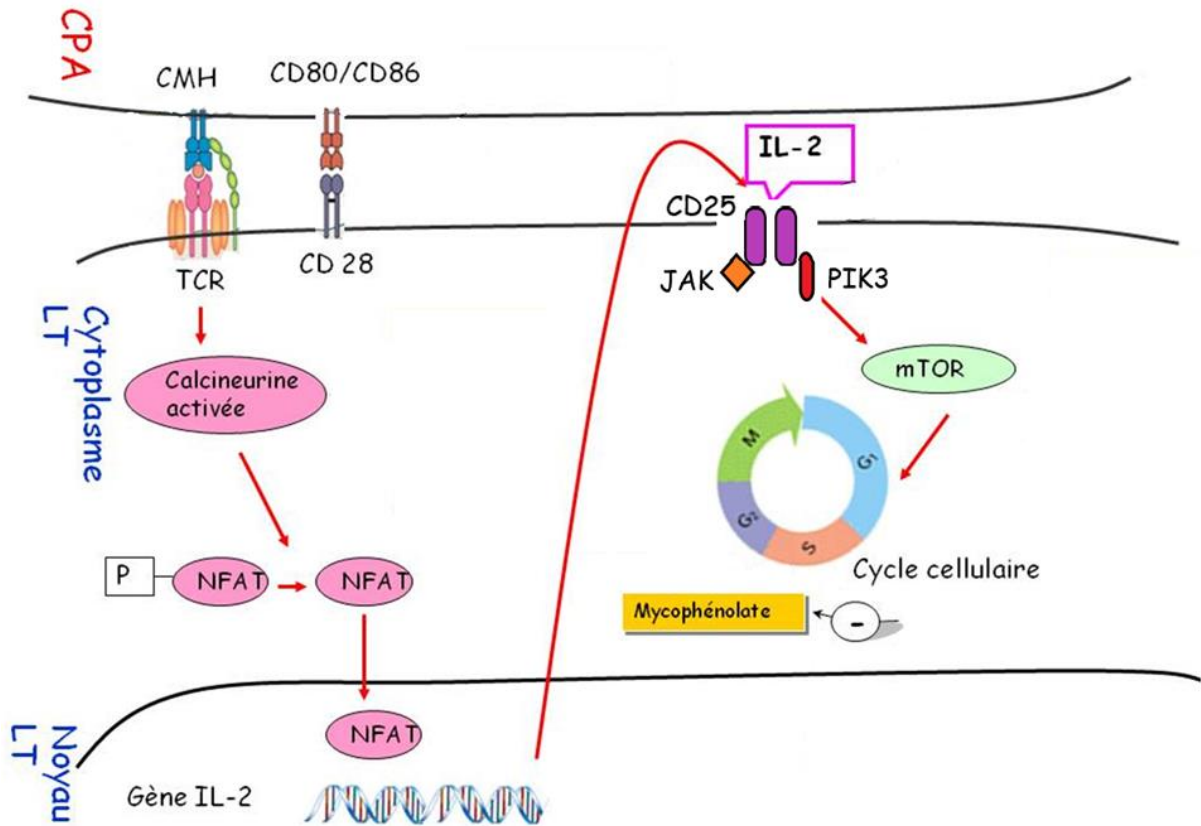
- Solution buvable 1g/ 5ml FL/160ml : 186 euros
- Comprimés ou gélules : 100 euros

Rédacteur : V. Barlogis  
 Relecteurs : N. Aladjidi, S. Ducassou, M. Fahd, S. Héritier, T. Leblanc, G. Leverger, M. Pasquet.  
 30/03/2021

## Annexe 1

### MECANISME D'ACTION DU MYCOPHENOLATE MOFETIL

Le MMF (Cellcept®) est un inhibiteur spécifique réversible et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (enzyme clef de la synthèse de novo des purines). Il bloque ainsi le cycle cellulaire et entraîne une déplétion lymphocytaire T, B et NK



## Annexe 2 : BIBLIOGRAPHIE

- Même s'il n'a l'AMM que dans la prévention du rejet de greffe, le mycophenolate mofetil (MMF) est utilisé dans de nombreuses maladies inflammatoires ou auto-immunes chroniques (polyarthrite rhumatoïde, pemphigus vulgaire, maladie de Crohn, syndrome néphrotique..). Dans la néphropathie lupique (Ginzler, NEJM 2005) et dans les cytopénies auto-immunes en contexte d'ALPS (Rao, BJH 2005), c'est l'un des traitements de référence.
- Dans le PTI chronique, plusieurs études chez les adultes, 2 séries pédiatriques récentes. Il est parfois instauré en association initiale avec une courte corticothérapie (4 à 6 semaines selon les études). Son utilisation en monothérapie prolongée présente le double avantage d'un excellent rapport bénéfice/risque et d'un délai de réponse rapide (4 à 6 semaines). Il est efficace même dans les PTI évoluant depuis plusieurs années.

Référence	Nb patients	Age median (années)	R : réponse RC : réponse complète	Suivi médian (années)	Délai réponse	Commentaires
Taylor et al, 2015	46	Adultes	52%R dont 33% RC	15 mois (2-90)	ND	
Miano et al, 2016	38	Enfants	58%R dont 32%RC	12.7 mois	30 jours	8 ALPS-like 62%R dont 50%RC
Panigrahi et al, 2017	6	Enfants	100%RC		16 jours	

### ▪ Suivi thérapeutique pharmacologique

Il n'existe pas de fourchette thérapeutique dans le PTI. Toutefois, l'AUC peut permettre d'éviter les doses toxiques. En post-transplantation, seuil d'efficacité > 30 mg.h/L; seuil toxique >60 mg.h/L. Plusieurs études de PK ont été menées sur des adultes ou des enfants traités par MMF pour un lupus ou un syndrome néphrotique (Woillard *Br J Clin Pharmacol* 2014, Tellier *Clin J Am Soc Nephrol* 2016). Ces études ont indiqué qu'une AUC > 45 mg.h/L peut être ciblée pour l'efficacité.

## REFERENCES

Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–28.

Rao VK, Dugan F, Dale JK, Davis J, Tretler J, Hurley JK, et al. Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2005;129:534–8.

Miano M, Ramenghi U, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology. *Br J Haematol* 2016;175:490–5.

Panigrahi A, Clark A, Myers J, Raj A. A novel immunomodulatory treatment involving mycophenolate mofetil and corticosteroids for pediatric autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:287–93.