

Pharmacocinétique du mofétilmycophénolate en greffe hématopoïétique : étude d'un cas pédiatrique

Roxane Therrien, Tania Sastre

Résumé

Objectif : Connaître les particularités de la pharmacocinétique du mycophénolate mofétil en greffe hématopoïétique à l'aide d'un cas clinique.

Résumé du cas : Patiente de onze ans ayant reçu du mycophénolate mofétil comme immunosuppresseur à la suite de deux greffes hématopoïétiques en raison d'une neurotoxicité à la cyclosporine et d'une insuffisance rénale au tacrolimus. De nombreux dosages de creux sériques ont été effectués chez cette patiente, mais une seule aire sous la courbe a été calculée. Il a été très difficile d'obtenir des niveaux thérapeutiques de mofétilmycophénolate malgré les doses très élevées qui lui ont été administrées. La patiente a développé une maladie du greffon contre l'hôte digestive, cutanée et hépatique chronique.

Discussion : La pharmacocinétique du mofétilmycophénolate est bien connue en greffe rénale. En greffe hématopoïétique, son utilisation est beaucoup plus récente et sa pharmacocinétique peu connue. À la lumière des données actuelles, il semble que son temps de demi-vie serait plus court, qu'il n'y aurait pas de recirculation entérohépatique et que sa biodisponibilité varierait beaucoup chez les patients ayant subi une greffe hématopoïétique par rapport aux patients ayant eu une greffe rénale.

Conclusion : La pharmacocinétique du mycophénolate mofétil en greffe rénale ne peut être extrapolée à la pharmacocinétique en greffe hématopoïétique. Beaucoup de questions demeurent quant aux valeurs visées, au meilleur analysat, au moment opportun pour doser le produit ainsi qu'à la relation entre l'efficacité et les effets indésirables.

Mots clés : mycophénolate mofétil, mofétilmycophénolate, acide mycophénolique, pharmacocinétique, greffe hématopoïétique, greffe de moelle, pédiatrie

Introduction

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un immunosuppresseur utilisé principalement dans les cas de greffe d'organes solides (GOS), plus particulièrement de greffes rénales (GR), où il est devenu un traitement standard depuis une dizaine d'années¹. En raison de son succès dans les cas de GOS, on a tenté d'utiliser le MMF pour les greffes

hématopoïétiques (GH) en prévention du rejet du greffon et de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH)¹⁻⁴. Par contre, peu de données pharmacocinétiques sont disponibles quant à son utilisation dans ce contexte.

Présentation du cas

Nous décrivons ici le cas de la première patiente du CHU Sainte-Justine à avoir reçu du MMF comme immunosuppresseur à la suite d'une GH.

On a diagnostiqué, chez une patiente, une leucémie aiguë lymphoblastique à l'âge de sept ans. Elle a été traitée selon le protocole Boston 1995. En raison d'une rechute, trois ans et demi après la fin de ses traitements, elle a reçu une greffe d'un sang de cordon non apparenté 4/6 après une mise en rémission avec une induction du protocole Boston 2000. La prophylaxie initiale de GVH était constituée de cyclosporine, de globuline antithymocytaire de lapin (ATG) et de corticostéroïdes. Elle a développé, sous l'effet de la cyclosporine, de la somnolence et de la confusion. La cyclosporine a donc été remplacée par le tacrolimus. La patiente a ensuite fait une insuffisance rénale (IR) aiguë secondaire à ce médicament. Ce dernier a été interrompu et remplacé par le MMF. Quatre mois après sa première greffe, la patiente a reçu une deuxième greffe de sang de cordon non apparentée 5/6 en raison d'un rejet de sa première greffe. Cette fois-ci, sa prophylaxie initiale de GVH était constituée de MMF, de méthotrexate, de globuline antithymocytaire de cheval (ATGAM) et de corticostéroïdes. Au jour 45 après sa deuxième greffe, la patiente a développé une GVH cutanée, hépatique et intestinale. Elle a d'abord été traitée avec des corticostéroïdes puis de l'infliximab à cause d'une réponse sous-optimale au niveau digestif. En raison d'un contrôle toujours insatisfaisant de la GVH, l'administration de rituximab et de budésonide oral ont été entrepris quatre mois après la seconde greffe. Avec ces traitements, on est parvenu à contrôler la GVH, mais dix mois après la seconde greffe, la patiente a eu une exacerbation de sa GVH intestinale, probablement secon-

Roxane Therrien, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Tania Sastre est étudiante de deuxième année au baccalauréat en pharmacie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

taire à une infection à rotavirus. Un traitement hebdomadaire au daclizumab a donc été instauré. En tout, la patiente a reçu du budésonide pendant douze mois et pendant vingt-cinq mois, du daclizumab.

Des niveaux sous-thérapeutiques de MMF ont été mis en cause dans l'apparition de la GVH. Malgré des dosages fréquents du creux sérique (Cmax) et des augmentations substantielles des doses, le Cmax se maintenait bas. Un total de 99 dosages de Cmax ont été effectués durant une période de vingt-six mois, soit près d'un dosage par semaine. Les doses de MMF prises par la patiente variaient entre 1 000 mg à 8 000 mg par jour, et les Cmax obtenus lors de dosages oscillaient entre 0 et 25,5 µg/ml (valeur visée = 1,3 à 3,5 µg/ml). Le Cmax médian était de 2,4 µg/ml et le Cmax moyen, de 1,7 µg/ml. Sur ces 99 dosages, 40 avaient une valeur = 1 µg/ml, dont 20 étaient à 0 µg/ml et 4 valeurs étaient, étonnamment, = 10 µg/ml. Près de deux ans après le début de la prise de MMF, on a calculé une première aire sous la courbe (ASC) lorsque la patiente prenait une dose de 2 000 mg par la bouche, deux fois par jour. Le résultat obtenu pour une ASC_{0-12h} était de 33,4 µg.h/ml (valeur visée = 30 à 60 µg.h/ml).

Analyse

Mécanisme d'action

Le MMF est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphatase déshydrogénase de type II (IMPDH)^{1,3,5-7}. Cette enzyme est nécessaire à la synthèse *de novo* des purines. La prolifération des lymphocytes B et T est largement dépendante de cette voie, contrairement aux autres cellules qui peuvent utiliser la voie de sauvetage de la guanosine^{1,3,5-7}.

Métabolisme

Le MMF est une prodrogue qui a été développée en raison de la faible biodisponibilité de sa forme active, l'acide

mycophénolique (AMP)^{1,3,7,9}. Après son absorption, le MMF est hydrolysé rapidement et extensivement en AMP (95 %) par les estérases du sang, de l'intestin, du foie et des tissus^{1,5,7,9}. L'AMP est ensuite glucuronidé dans les intestins, le foie et les reins en acide mycophénolique glucuronide (AMPG), un métabolite majeur mais inactif^{7,8}. Il est aussi transformé en trois autres métabolites mineurs, dont le principal est l'AMP acylglucuronide, actif *in vitro*^{1,5,7,8}.

Chez des individus sains, la recirculation entérohépatique compte pour 40 % (10 à 60 %) de l'ASC totale de l'AMP^{1,5,7}. Après son excrétion dans la bile, l'AMPG est reconverti en AMP par les β-glucuronidases produites par la flore gastro-intestinale normale, et l'AMP ainsi reformé est réabsorbé dans la circulation systémique^{1,5,8}. La recirculation entérohépatique produit un second pic de 6 à 12 heures postdose^{1,5,7,10}.

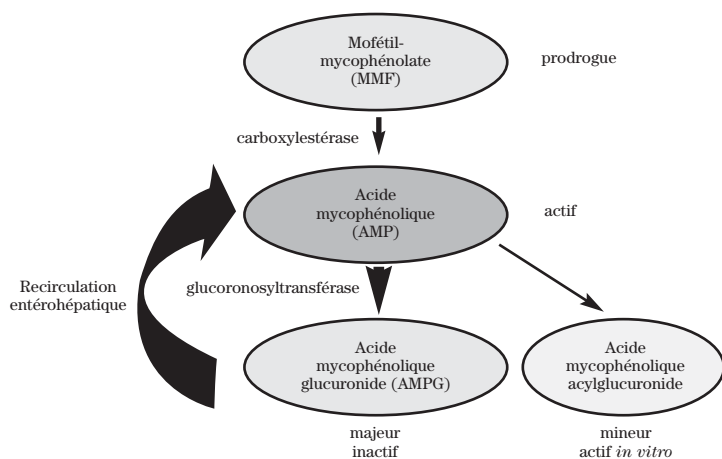
Par contre, plusieurs études n'arrivent pas à mettre en évidence de pic secondaire chez les patients ayant subi une GH^{3,11}. On croit que la recirculation entérohépatique est absente chez la majorité d'entre eux en raison d'une intégrité altérée de la flore et des muqueuses gastro-intestinales à la suite des traitements agressifs de chimiothérapie et de radiothérapie, de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et de l'utilisation concomitante de cyclosporine^{3,5,11}.

Absorption

L'absorption est rapide, le Cmax est atteint une heure après la prise d'une dose orale^{1,7}. La biodisponibilité orale du MMF a été déterminée à 94 % par une étude sur 12 volontaires en bonne santé, âgés de 20 à 45 ans¹⁰. S'appuyant sur ces données, la compagnie a recommandé de maintenir un ratio 1 : 1 entre la forme orale (PO) et la forme intraveineuse (IV)⁵. La prise de nourriture en même temps que l'administration de MMF retarde l'absorption de celui-ci et cause une diminution de 25 % du Cmax mais n'a aucun impact sur l'ASC¹².

Jacobson et ses collaborateurs ont étudié la biodisponibilité orale du MMF chez des patients adultes ayant reçu une GH associée à un régime non myéloablatif. Pour chaque patient, l'ASC IV a été comparée à l'ASC PO. La biodisponibilité moyenne était de 72,3 % mais variait de 20,5 % à 172 %, ce qui donnait un ratio de variabilité allant de un à huit entre les patients. Vingt-huit pour cent des patients avaient une biodisponibilité = à 50 %. Près de 80 % des patients avaient une ASC_{0-12h} < 30 µg.h/ml pour la forme orale, et l'ASC était faible aussi pour la forme IV, ce qui laisse croire qu'il ne s'agit pas seulement d'un problème de biodisponibilité mais aussi d'un métabolisme différent chez les patients ayant subi une GH. Le ratio 1 : 1 n'est donc pas adéquat pour les patients ayant eu une GH, et le passage à la voie orale devrait être étroitement monitoré⁵. Une autre étude en GH allogénique apparentée avec régime myéloablatif a montré une biodisponibilité médiane de 63 % avec un écart de 13 à 161 % chez 31 patients adultes³.

Figure I : Métabolisme du MMF



Distribution

L'AMP est fortement lié à l'albumine (97 à 99 %) ^{1,2,7,9}. *In vitro*, il a été démontré que la suppression de la prolifération lymphocytaire est hautement dépendante de la concentration libre d'AMP ⁸. Une hypoalbuminémie ≤ 31 g/l entraîne une augmentation de l'AMP libre chez des patients ayant subi une GR ^{7,8,13}. L'AMPG est lui aussi fortement lié à l'albumine (82 %) et peut déplacer l'AMP de l'albumine à de fortes concentrations, ce qui peut survenir lors d'une IR ^{7,8}. La diminution de l'albumine, l'augmentation de la concentration d'AMPG, une concentration élevée de salicylates, une hyperbilirubinémie, l'urémie et un pH abaissé peuvent tous contribuer significativement à augmenter la fraction libre de l'AMP ⁷.

Excrétion

Chez les volontaires sains, l'AMPG est excrété à 93 % inchangé dans l'urine et à 6 % dans les fèces ^{7,8}. La demi-vie du MMF a été déterminée à 17 heures chez 12 volontaires sains lors d'une administration par voie orale et intraveineuse ¹⁰. Chez les greffés rénaux, la demi-vie du MMF est en moyenne de 11 heures, mais peut aller jusqu'à 16 à 18 heures ¹. Chez les patients ayant subi une GH, la demi-vie du MMF administré par voie orale ou intraveineuse serait beaucoup plus courte et a été estimée en moyenne entre 1,5 et 3 heures avec une variation de 0,62 à 7,9 heures ^{2,4}. Cette différence pourrait être attribuable à l'absence de recirculation entérohépatique.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus importants du MMF sont les effets gastro-intestinaux, qui sont une cause importante de l'arrêt du médicament ¹. La diarrhée est la manifestation la plus fréquente et aussi la manifestation principale d'une GVH intestinale, comme chez notre patiente, ce qui peut brouiller le diagnostic. Parmi les patients ayant subi une GR, 12,7 % à 32,5 % souffraient de diarrhée un an après la greffe, alors qu'ils prenaient une dose quotidienne de MMF de 2 g, et 15,6 % à 37,3 % de ceux qui prenaient une dose de 3 g en étaient aussi atteints ¹⁴. Les céphalées, l'hypertension (28-32 %), l'œdème périphérique (28 %) sont aussi des effets fréquents. L'anémie et la leucopénie surviennent dans 23 à 46 % des cas ^{2,12}.

Posologie

Par le passé, on a toujours utilisé d'emblée une dose standard de MMF de 1 g PO BID pour l'adulte ayant eu une GR ¹⁷. Cette dose a été choisie parce que les études sur les GR avaient démontré qu'une dose de 1,5 g BID ne diminuait pas le taux de rejet mais augmentait la toxicité GI et le taux d'infection au cytomegalovirus (CMV) ¹. La dose de départ recommandée pour les enfants ayant eu une GR est de 600 mg/m²/dose BID, mais des doses plus élevées sont souvent requises pour les enfants plus jeunes ^{6,7}. La dose habituelle pour les cas de GH est de 15 mg/kg/dose q12 h IV ou

PO pour l'adulte et l'enfant ¹. Si notre patiente a reçu une dose aussi élevée de MMF, soit 100 mg/kg/dose PO BID, c'est en raison d'une GVH que l'on croyait incontrôlée.

Dans les cas de GH, une étude a évalué trois doses orales différentes, soit 15 mg/kg/dose aux q12 h, aux q8 h ou aux q6 h. C'est l'administration toutes les huit heures qui a permis d'atteindre les mêmes concentrations visées d'ASC que pour les cas de GR. On n'a pas noté d'augmentation des diarrhées avec l'augmentation de la dose. Parmi tous les patients, un seul a développé une toxicité gastro-intestinale ayant nécessité une restriction de la dose, qu'il recevait toutes les six heures. Par la suite, ce patient a développé une GVH intestinale grave ³. Ce cas montre que l'intervalle d'administration pourrait être plus court pour les patients ayant eu une GH et qu'il peut y avoir une confusion entre la toxicité du médicament et une GVH intestinale ³.

Suivi pharmacothérapeutique

La relation entre l'exposition à l'AMP et les résultats cliniques, comme le rejet aigu, a été rigoureusement établie dans les cas de GR ^{1,6,7}. Cependant, il existe une grande variabilité entre les patients (valeur de l'ASC variant dans un rapport de 1 à 10) quant à l'exposition à l'AMP, à l'augmentation de la durée d'exposition à l'AMP (jusqu'à 50 % quelques mois postgreffe) ainsi qu'aux interactions médicamenteuses qui influencent la pharmacocinétique ^{1,6,7}. C'est pourquoi l'utilisation d'une dose unique pour tous les patients est remise en question et qu'un suivi pharmacothérapeutique semble être nécessaire pour optimiser l'efficacité du MMF ^{1,6,7}.

Il existe deux façons de doser l'exposition à l'AMP, soit avec le Cmin soit avec l'ASC. En général, le dosage est fait pour l'AMP total mais peut aussi être fait pour l'AMP libre, que ce soit pour le Cmin ou l'ASC. Dans les cas où les patients sont dans un état critique (ex : dysfonction multiorganique), une mesure de l'AMP libre est préférable ¹³. Dans les cas de GR, il a été démontré que, pour des patients sous cyclosporine pendant les 30 premiers jours suivant la greffe, 79 % de ceux qui avaient une ASC < 30 µg·h/ml subissaient un rejet et qu'aucune diminution supplémentaire du taux de rejet n'était observée lorsque l'ASC était > 60 µg·h/ml ⁶. C'est pourquoi les valeurs visées ASC pour les cas de GR sont de 30 à 60 µg·h/ml pour l'AMP total. Les valeurs de Cmin d'AMP total sont de 1,3 à 3,5 µg/ml pour les patients sous cyclosporine et de 1,7 à 4,0 µg/ml pour les patients sous tacrolimus ^{1,2,6,8}. Les valeurs visées sont les mêmes chez l'adulte que chez l'enfant. Il est possible de doser les métabolites, mais aucune valeur de référence n'est disponible à ce jour ⁶. L'ASC est la méthode la plus prédictive du taux de rejet mais nécessite de multiples prélèvements, et il est difficile de l'utiliser pour le suivi des patients externes ^{6,15}.

En général, pour les patients ayant eu une GH, les valeurs de dosages obtenues pour la même dose prise par un

patient ayant subi une GR sont en-deçà des valeurs recommandées, et ce, même lors de l'administration intraveineuse^{4,7,9,11}. Pour une même dose de MMF, l'exposition au MPA serait 50 % plus faible chez les patients ayant reçu une GH⁴.

Le moment opportun pour doser le MMF ainsi que l'intervalle entre les dosages ne sont pas clairement établis, même pour les cas de GR. Certains experts recommandent des dosages plus rapprochés au début (J3, J7, entre J10-14 et entre J21-28) en raison de l'importance de l'immunosuppression immédiate ou au J7, J14, J30 et J60 et de ne faire des dosages par la suite que si des changements importants surviennent (changement d'immunosuppression, infection, rejet, IR, présence d'effets indésirables)^{6,12}. D'autres recommandent un seul dosage en postgreffe immédiat (J7) puis un 2^e dosage vers le 5^e-6^e mois en raison des changements qui surviennent avec le temps¹. Comme la concentration à l'équilibre n'est atteinte qu'après 4 à 5 jours, il est inutile de faire des dosages trop rapprochés⁶.

En 2005, Jacobson et ses collaborateurs ont publié la première étude évaluant les résultats cliniques par rapport aux dosages de MMF pour les patients ayant une GH⁸. Les résultats évalués étaient la prise du greffon et le développement d'une GVH aiguë jusqu'au J100. Il s'agissait de 87 patients ayant subi une GH avec un régime non myéloblatif, dont l'âge moyen était de 53 ans (19 à 69 ans). Ils recevaient du MMF 1 g PO ou IV BID en concomitance avec la cyclosporine. Les dosages d'AMP et d'AMPG libre et total étaient effectués en prégreffe avec une dose unique, entre les J3 et J7, puis chaque semaine jusqu'au J30.

On a trouvé que, pour les patients qui avaient reçu l'AMP total, il existait entre eux une variabilité située dans un rapport de 1 à 5,7 pour l'ASC_{0-12h} et de 1 à 5 pour le Cmin. Les ASC_{0-12h} étaient semblables pour les formes IV et PO (p = 0,56). La prise d'AMP libre a démontré une variabilité entre les patients située dans un rapport allant de 1 à 14 pour l'ASC_{0-12h}, et l'ASC_{0-12h} était plus élevée avec la forme IV que PO (p = 0,03). Il y avait une mauvaise corrélation entre l'ASC AMP total et l'ASC AMP libre. Autant pour l'AMP total que libre, le Cmin était plus faible avec le IV qu'avec le PO (p < 0,01) et était faible pour tous les patients (médiane = 0,53 µg/ml pour AMP total). Il y avait une forte corrélation entre l'ASC_{0-12h} et l'ASC_{0-6h}, ce qui démontre le rôle mineur du 2^e pic (recirculation entérohépatique). Cependant, la corrélation entre le Cmin et l'ASC était faible. L'ASC de la dose prégreffe ne prédisait pas bien l'ASC en postgreffe, ce qui semble démontrer que les traitements liés à la GH ont probablement un impact sur la pharmacocinétique du MMF.

Pour ce qui est des résultats cliniques, un Cmin d'AMP total ≥ 1 µg/ml était associé (p < 0,01) à une fréquence cumulative plus élevée de prise du greffon au J42 (100 %) par rapport à un Cmin < 1 µg/ml (86 %). Pour la GVH aiguë une AUC_{0-12h} de AMP libre < 300 ng·h/ml était associée (p = 0,05) à une fréquence cumulative plus élevée de GVH aiguë au J100 (58 %) qu'une AUC_{0-12h} ≥ 300 ng·h/ml (35 %). Il

n'y avait pas de corrélation entre la GVH aiguë et l'ASC AMP total ou le Cmin. Les chercheurs ont conclu que l'exposition à l'AMP (surtout libre) est significativement associée au développement de GVH aiguë et à la prise du greffon, que les adultes ayant eu une GH ont des dosages d'ASC et de Cmin plus faibles que des adultes ayant subi une GOS pour la prise des mêmes doses d'AMP, que la dose de 1 g PO BID est inadéquate pour les patients GH, que la concentration d'AMP total est un mauvais marqueur de l'immunosuppression et qu'un monitoring doit être fait par ASC et non par dosage du Cmin⁸.

Giaccone et ses collaborateurs ont publié en 2005 une étude comparant l'administration BID à une administration TID avec les résultats suivants : rejet de greffe, réactivation du CMV, chimérisme du donneur, GVH aiguë, rechute, toxicité hématologique et gastro-intestinale du MMF. Tous les patients avaient reçu une GH non myéloblastive : il y avait 38 patients dans le groupe BID et 47 patients dans le groupe TID. L'âge moyen était de 52 ans. Le MMF était administré à raison de 15 mg/kg/dose BID ou TID en concomitance avec la cyclosporine. Les analyses pharmacocinétiques relatives au MMF étaient faites au J7 et J21.

Les auteurs ont trouvé de grandes variations des valeurs de l'ASC entre les patients, qui se situent dans un rapport de 1 à 8 dans les deux groupes, malgré une dose basée sur le poids. Pour une valeur visée d'ASC de 30 à 60 µg·h/ml, l'objectif a été atteint pour au moins un dosage par 10/38 patients dans le groupe BID et 34/47 patients dans le groupe TID. En raison de la petite taille échantillonnale, aucune autre différence statistiquement significative n'a été trouvée, sauf pour le chimérisme, où une différence statistiquement significative pour les patients ayant un C_{ss} AMP total < 3 µg/ml a montré un risque d'avoir un chimérisme < 50 %. En ce qui concerne la tolérance du médicament, il n'y avait pas de différences entre les deux groupes pour la tolérance hématologique mais pour la tolérance digestive, 6 patients sur 7 ayant eu des nausées de grade III-IV dans les 14 jours suivant la greffe étaient dans le groupe ayant reçu une administration TID.

Les auteurs ont conclu que l'administration TID augmentait l'exposition à l'AMP, que le Cmin ne prédisait pas bien la concentration à l'équilibre, que l'index thérapeutique du MMF était étroit et qu'un monitoring pharmacothérapeutique devait être fait.

Discussion

Notre patiente a eu de nombreux dosages de Cmin, mais seulement une mesure d'ASC. La mesure par Cmin n'étant pas la plus appropriée, davantage de mesures par ASC auraient dû être effectuées. La plupart de ces dosages étaient sous-thérapeutiques pour une dose conventionnelle, ce qui semble être le cas pour les patients ayant eu une GH. Les doses ont été augmentées de façon très importante. La patiente avait une ASC à la limite inférieure visée tout en ayant reçu le double de la dose conventionnelle pour un adulte ayant subi une GR. Une réduction de l'in-

tervalle d'administration de Cmin (ex : TID) aurait pu être envisagée au lieu d'une augmentation des doses en raison de la plus courte demi-vie du produit chez les patients ayant eu une GH. Les dosages de Cmin obtenus semblaient sans rapport avec la dose prise, et il existait une très grande variabilité pour cette même patiente. À un certain point, l'équipe traitante s'est demandé s'il s'agissait bien d'une GVH ou d'une toxicité intestinales au MMF, les rapports de pathologie n'étant pas convaincants quant à l'existence d'une GVH.

Conclusion

La pharmacocinétique du MMF est très complexe. On ne peut extrapoler les données pharmacocinétiques relatives à la GOS à la GH et les données de la GH non myéloablatives ne peuvent pas nécessairement être extrapolées à la GH myéloablatrice. Malheureusement, peu de données sont disponibles concernant cette population, et il est difficile de comparer entre eux les résultats des études. Tous les experts sont d'accord pour dire qu'un monitoring pharmacothérapeutique doit être effectué en raison de la grande variabilité entre les individus, mais beaucoup de questions restent en suspens. Notamment, les valeurs visées pour les GH et leur relation avec les résultats cliniques et les effets indésirables, les valeurs cibles des métabolites, le meilleur analysat, le moment opportun pour doser le MMF, les ajustements en IR et IH et les différences pharmacocinétiques chez l'enfant. La mesure par ASC devrait être privilégiée par rapport au dosage du Cmin.

Pour toute correspondance :
Roxane Therrien
Département de pharmacie
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4865
Télécopieur : 514 345-4603
Courriel : roxane.therrien.hs@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. van Hest RM, Hesselink DA, Vulto AG, Mathot RA, van Gelder T. Individualization of mycophenolate mofetil dose in renal transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:361-76.
2. Giaccone L, McCune JS, Maris MB, Gooley TA, Sandmaier BM, Slattery JT, et coll. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2005;106:4381-8.
3. Nash RA, Johnston L, Parker P, McCune JS, Storer B, Slattery JT et coll. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:495-505.
4. van Hest RM, Doorduyn JK, de Winter BC, Cornelissen JJ, Vulto AG, Oellerich M et coll. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2007;29:353-60.
5. Jacobson PA, Green KG, Hering BJ. Mycophenolate mofetil in islet cell transplant: variable pharmacokinetics but good correlation between total and unbound concentrations. *J Clin Pharmacol* 2005;45:901-9.
6. van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C et coll. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006;28:145-54.
7. Nawrocki A, Korecka M, Solari S, Kang J, Shaw L. Mycophenolic acid. Dans: Burton M, Shaw L, Schentag J, Evans W, éd. *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*: Lippincott Williams and Wilkins. 2006:563-89.

Abstract

Objective: With the help of a clinical case, to learn the specifics of the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in hematopoietic transplants.

Case Summary: Following two hematopoietic transplants, an 11-year old patient received mycophenolate mofetil for immunosuppression after having experienced neurotoxicity with cyclosporine and renal failure with tacrolimus. Numerous serum trough levels were done in this patient, but only one area under the curve was calculated. Despite high administered doses, it was very difficult to obtain therapeutic levels of mycophenolate mofetil. The patient developed gastrointestinal and cutaneous graft versus host disease as well as chronic hepatitis.

Discussion: The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are well studied in renal transplant. In hematopoietic transplant, however, its use is more recent and little is known about its pharmacokinetics. In light of actual data, it seems to have a shorter half-life and no enterohepatic recirculation. Its bioavailability also seems to vary considerably in hematopoietic transplant patients as opposed to in renal transplant patients.

Conclusion: The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant cannot be extrapolated to hematopoietic transplant. Many questions remain about target values, the best analyzer, the opportune time to measure levels, and the relationship between efficacy and side effects.

Key Words: mycophenolate mofetil, mofetilmycophenolate, mycophenolic acid, pharmacokinetics, hematopoietic transplant, bone marrow transplant, pediatrics.

8. Jacobson P, Rogosheske J, Barker JN, Green K, Ng J, Weisdorf D et coll. Relationship of mycophenolic acid exposure to clinical outcome after hematopoietic cell transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:486-500.
9. Ng J, Rogosheske J, Barker J, Weisdorf D, Jacobson PA. A limited sampling model for estimation of total and unbound mycophenolic acid (MPA) area under the curve (AUC) in hematopoietic cell transplantation (HCT) *Ther Drug Monit* 2006;28: 394-401.
10. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 1996;36:315-24.
11. Jenke A, Renner U, Richte M, Freiberg-Richter J, Platzbecker U, Helwig A et coll. Pharmacokinetics of intravenous mycophenolate mofetil after allogeneic blood stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2001;15:176-84.
12. Shaw LM, Korecka M, Venkataraman R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant* 2003;3:534-42.
13. Jacobson P, Long J, Rogosheske J, Brunstein C, Weisdorf D. High unbound mycophenolic acid concentrations in a hematopoietic cell transplantation patient with sepsis and renal and hepatic dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:977-8.
14. Heller T, van Gelder T, Budde K, de Fijter JW, Kuypers D, Arns W et coll. Plasma concentrations of mycophenolic acid acyl glucuronide are not associated with diarrhea in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:1822-31.
15. Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, Meiser B, van Gelder T. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a roundtable discussion. *Ther Drug Monit* 2001;23:305-15.