

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

Département de Pharmacie
N° D'ordre :

٢٠٢٣/٢٠٢٢

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 17/07/2023

Sous le Thème

« Suivi thérapeutique pharmacologique du mycophénolate mofétil chez les
transplantés rénaux : apport de l'ajustement posologique ».

Réalisé par :

BOUAZIZ Kamelia
BAITI Khaoula
BOUDERBA Yousra

Encadrés par :

Dr NAMANI Amina
Co-promotrice:
Dr LAHMEK Kahina

Membres du jury:

Pr L. BADAOU	MCA en Néphrologie	CHU de Tizi-Ouzou	Présidente
Dr O. BELAZOUGUI	MAHU en Toxicologie	CHU de Tizi-Ouzou	Examinatrice
Dr S. TAZEKRIT	Assistante en en Pharmacologie	CHU de Tizi-Ouzou	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE: 2022/2023

Abstract:

Introduction: A universal daily dose of 2 g/d has been recommended given that mycophenolate mofetil (MMF) at this dose was supposed to be effective and devoid of significant side effects although the frequency of digestive disorders reported by large studies, ranged from 16 to 33%. These are more due to the dose of MMF received than to the concentration of mycophenolic acid (MPA) and resolve rapidly after the reduction or discontinuation of the drug (dose-dependent adverse effects). The reduction in doses, frequent in these circumstances, is a risk factor for rejection. The debate on the dosage adjustment of MMF is still not closed.

Objective: Evaluation of the contribution of the dosage adjustment of MMF based on therapeutic drug monitoring (TDM) in terms of reducing the occurrence of adverse events in a population of renal transplant recipients from the CHU NEDIR MOHAMED-TIZI OUZOU.

Materials and methods: We carried out a monocentric historical-prospective cohort study on 16 renal transplant patients from the nephrology department, receiving MMF in combination with tacrolimus as part of their preventive anti-rejection treatment. Two groups were selected, one benefited from a therapeutic drug monitoring (TDM) and adjustment of MMF dosage using a Bayesian approach, the other did not benefit from TDM. The patients were followed over a period of 10 weeks in order to detect the occurrence of dose-dependent adverse effects related to MMF.

Results: We found that 2 out of 9 patients were overexposed to MMF relative to the required target area under the curve (AUC) interval and 4 out of 9 patients were underexposed. In terms of reducing MMF-related adverse effects, TDM showed minimal benefit, especially on the occurrence of infections. However, the group of patients who benefited from the dosage reported more adverse effects.

Conclusion: The MMF TDM can be used as a decision support tool in certain clinical situations but not in common practice in renal transplant patients. Studies on a larger number of patients and a prospective collection of information will make it possible to give more precise results.

Keywords: mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, Bayesian estimation, pharmacological therapeutic monitoring, dose-dependent adverse effects.

Résumé :

Introduction : Une dose quotidienne universelle de 2 g/jr a été préconisée étant donné que le mycophénolate mofétile (MMF) à cette dose était censé être efficace et dépourvu d'effets secondaires importants bien que la fréquence des troubles digestifs rapportée par de grandes études, variait de 16 à 33 %. Ces derniers sont davantage dus à la dose de MMF reçue, qu'à la concentration de l'acide mycophénolique (MPA) et sont rapidement résolutifs après la baisse ou l'arrêt du médicament (effets indésirables dose-dépendants). La diminution des doses, fréquente dans ces circonstances, est un facteur de risque de rejet. Le débat sur l'ajustement posologique du MMF n'est toujours pas clôturé.

Objectif : Evaluation de l'apport de l'ajustement posologique du MMF basé sur le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) en terme de réduction de la survenue des événements indésirables chez une population de transplantés rénaux du CHU NEDIR MOHAMED- TIZI OUZOU.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisés une étude cohorte historico-prospective monocentrique sur 16 patients transplantés rénaux du service de néphrologie, recevant le MMF en association avec le tacrolimus dans le cadre de leur traitement préventif anti-rejet. Deux groupes ont été sélectionnés, l'un a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et d'une adaptation de posologie du MMF par une approche bayésienne, l'autre n'a pas bénéficié de STP. Les patients ont été suivi sur une période de 10 semaines afin de détecter la survenue d'effets indésirables doses dépendants liés au MMF.

Résultats : Nous avons constaté que 2 patients sur 9 étaient en surexposition au MMF par rapport à l'intervalle cible de l'aire sous la courbe (AUC) exigé et 4 patients sur 9 étaient en sous-exposition. En termes de réduction des effets indésirables liés au MMF, le STP a montré un bénéfice minime, en

particulier sur la survenue des infections. Cependant, le groupe de patients ayant bénéficiés du dosage a rapporté plus d'effets indésirables.

Conclusion : le STP du MMF peut être utilisée comme outil d'aide à la décision dans certaines situations cliniques mais pas en pratique courante chez les patients transplantés rénaux. Des études sur un nombre de patients plus important et un recueil prospectif d'informations permettront de donner des résultats plus précis.

Mot clés : mycophénolate mofétil, acide mycophénolique, estimation bayésienne, suivi thérapeutique pharmacologique, effets indésirables dose-dépendants.

I. Introduction :

Le mycophénolate mofétil (MMF) a été découvert depuis plus de 80 ans, initialement pour ses propriétés antifongiques. Son activité immunosuppressive été découverte plus tard lors de son utilisation dans le traitement du psoriasis(1). Actuellement, il est indiqué en association au tacrolimus, ciclosporine et corticostéroïdes pour la prévention des rejets d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'organes solides(rein, foie, cœur, poumons), de greffe de cellules souches et dans le traitement les maladies auto-immunes(néphrite lupique, syndrome néphrotique...) (2).

Les résultats préliminaires de l'introduction du mycophénolate mofétil dans les protocoles immunosuppresseurs de la transplantation rénale, étaient très encourageants confirmant une réduction de l'incidence du rejet aigu avec une bonne tolérance et peu d'interférences médicamenteuse et ce en dépit de l'abondance de l'azathioprine qui est de moins en moins utilisé(3). Depuis l'introduction du MMF, il y a eu une diminution de perte de greffon de 25 % et une baisse de la survenue de rejets infracliniques(1).

Le MMF est l'ester de l'acide mycophénolique (MPA) dont il est prodrogue. Après son administration orale ou intraveineuse le MMF est rapidement et totalement métabolisé en MPA, son métabolite actif et sa concentration plasmatique atteint son maximum en 1 h(2,4). Cependant, une augmentation du Tmax chez les patients diabétiques a été démontrée qui est probablement causée par une absorption plus lente à la suite d'une gastroparésie(5). Le pic des concentrations plasmatique du MPA est atteint en 1h après administration orale ou intraveineuse(6). Une fois dans le sang, il est fortement lié à l'albumine (97 à 99%) par conséquent l'hypo-albuminémie ou l'insuffisance rénale peuvent affecter l'effet

pharmacodynamique du médicament(2,4). Le MPA est majoritairement métabolisée dans le foie par un processus de glucuronidation de phase II (médié par les UDP glucuronosyltransférases [UGT]). Le principal métabolite du MPA est le métabolite pharmacologiquement inactif 7-O-glucuronide (MPAG), qui se lie également aux protéines et excrété dans l'urine et la bile. En cas d'insuffisance rénale, l'accumulation de MPAG déplace le MPA de l'albumine sérique, ce qui augmente encore la fraction libre de MPA(2,4). L'acylMPAG a montré une activité pharmacologique in vitro et est potentiellement responsable de la toxicité gastro-intestinale du MPA(7). D'autres données confirment une relation entre les concentrations élevées de MPA libre et l'apparition d'effets secondaires hématologiques principalement ; leucopénie et thrombopénie(2). La voie d'élimination ultime de ces métabolites passe par le rein, et concerne 95 % de la dose de MMF administrée(2,4), **Figure (1)**

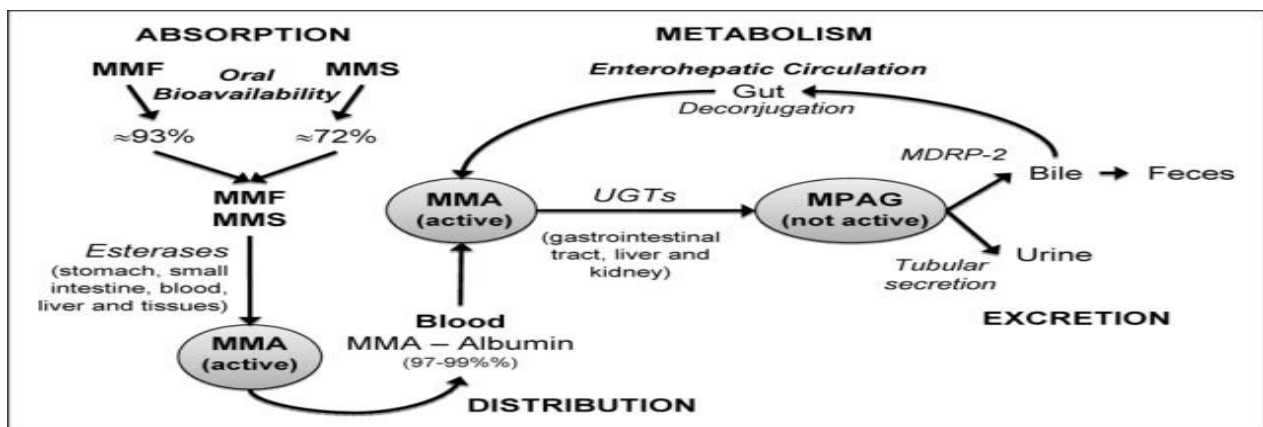


Figure 1: Pharmacocinétique du MMF(8).

Une dose quotidienne universelle de 2 g/jr a été préconisée étant donné que le MMF à cette dose était censé être efficace et dépourvu d'effets secondaires importants(2), bien que la fréquence des troubles digestifs rapportés varie de 16 à 33 %, selon des études(6). Ces derniers sont davantage dus à la dose de MMF reçue, qu'à la concentration de MPA et sont rapidement résolus après la baisse ou l'arrêt du médicament (effets indésirables dose-dépendants). La diminution des doses, fréquente dans ces circonstances, est un facteur de risque de rejet. De plus, l'utilisation du MMF augmente la survenue d'infections opportunistes, bactériennes, ou virales (BK virus, cytomégalovirus (CMV))(1). En raison de cette série d'effets

indésirables, les chercheurs se sont penchés sur la question du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du MMF.

Plusieurs preuves ont été fournies plus tard en faveur de l'ajustement posologique du MMF. L'étude Apomygre a indiqué un effet bénéfique du STP sur les résultats du traitement par MMF chez les patients transplantés rénaux(5). Une autre étude rétrospective a montré, entre autres, que lorsque les recommandations de dose étaient effectivement appliquées par les médecins, l'aire sous la courbe (AUC) ultérieure était significativement plus souvent dans la plage d'AUC recommandée (30_60 mg.h/L) et la variabilité interindividuelle de l'AUC était systématiquement plus faible, à toutes les périodes post-transplantation(5). En revanche, dans l'étude plus large du FDCC, aucun bénéfice du STP n'a été observé en ce qui concerne le risque de rejet aigu confirmé par biopsie. De plus, aucune différence n'a été trouvée dans l'exposition au MPA entre les patients à concentration contrôlée et les patients à dose fixe(5). La question en suspens porterait alors sur l'ajustement posologique du MMF.

Pour cela, nous avons réalisé une étude cohorte historico-prospective, afin d'évaluer l'apport du suivi thérapeutique pharmacologique et l'ajustement posologique du mycophénolate mofétil, en terme de réduction de la survenue des effets indésirables dose-dépendants, chez les transplantés rénaux.

II. Matériels et Méthodes

1. Type d'étude :

Nous avons réalisé une étude cohorte prospective sur 16 patients transplantés rénaux du service de néphrologie au CHU de NEDIR MOHAMED à TIZI OUZOU. L'étude s'est étalée sur une période de 7mois, allant de Décembre 2022 à juin 2023.

2. Population d'étude :

Ont été inclus dans cette étude des patients adultes et un enfant, transplantés rénaux pour la première fois, de donneurs vivants apparentés, des deux sexes et recevant un traitement immunosuppresseurs préventif, en phase d'entretien à base de mycophénolate

mofétil (MMF) en association avec tacrolimus avec ou sans corticothérapie (prednisone). La transplantation datant de moins de deux ans à compter du 1^{er} Mars 2021.

Traitement prophylactique associés : Calcium, Lomac, Aciclovir, Bactrim, Fer, Dektagel, Fungizone.

Ont été exclus de cette étude les patients qui ont arrêté la prise du MMF, ceux dont les prélèvements multiples ont été difficiles à réaliser ou dont les moments de prélèvements n'ont pas été respectés. Non inclus dans cette étude les patients dont la transplantation date de plus de deux ans.

3. Protocole de l'étude :

Deux groupes de patients ont été sélectionnés :

- ❖ **Le groupe 1** : composé de 07 patients recevant une posologie standard de MMF sans ajustement posologique basé sur le dosage des concentrations plasmatiques. Cependant pour certains patients de ce groupe des modifications posologiques basées sur la clinique et les bilans biologiques ont été faites. On nomme ce groupe dans ce qui suit « groupe sans STP ».
- ❖ **Le groupe 2** : composé de 09 patients, dont la posologie du MMF a été adaptée suite à des mesures des concentrations plasmatiques du MMF et estimation de la surface sous la courbe (AUC 0-12h) par méthode bayésienne. On nomme ce groupe dans ce qui suit « groupe avec STP ».

Les patients ont été suivis sur une période de 10 semaines afin de détecter la survenue d'effets indésirables dose dépendants liés au MMF :

- Les patients du groupe 1 ont été surveillés pendant 10 semaines à partir du début de la phase d'entretien du traitement anti-rejet (6 semaines post-greffe).
- Les patients du groupe 2 ont été surveillés pendant les 10 semaines suivant le dosage du MMF et l'éventuelle adaptation de sa posologie.

3.1. Le suivi thérapeutique pharmacologique et l'ajustement posologique du MMF :

Afin d'évaluer l'exposition des patients du groupe avec STP à l'acide mycophénolique, 03 dosages sur des prélèvements sanguins ont été réalisés et les surfaces sous la courbe ont été estimées.

3.1.1. Modalités de prélèvement :

Les prélèvements sanguins ont été effectués en trois temps : 20 minutes, 1 heure et 3 heures après la prise du MMF sur des tubes EDTA étiquetés (Nom, prénom, temps de prélèvements), au niveau de l'unité de prélèvements du service de néphrologie. Les conditions du prélèvement sont l'atteinte du temps d'équilibre (4 à 5 jours après le début du traitement ou après le dernier changement de posologie) et le respect des moments de prélèvements.

Les tubes ont été transportés au Laboratoire de Toxicologie du CHU Tizi Ouzou en respectant les conditions d'acheminements, accompagnés des fiches de renseignements, contenant les informations suivantes :

- ❖ Informations concernant l'indication : indication et date de la transplantation.
- ❖ Informations sur les traitements : le médicament, la spécialité, nombres de prises par jours, doses, la voie d'administration, la forme et les traitements associés.
- ❖ Contexte générale de la demande : le motif et les informations complémentaires.
- ❖ Informations sur les prélèvements : heure de prise du médicament, date des prélèvements, méthode de dosage, les heures de prélèvements réelles et les concentrations correspondantes.

Le plasma a été séparé par centrifugation (4000 tour/minute pendant 2 minutes). Les prélèvements ont été analysés instantanément ou conservés dans des conditions adéquates pour être analysés ultérieurement (les prélèvements sont stables 8 heures à température ambiante, 96h à +4°C et 11 mois à -20°C)(2).

3.1..2. Méthode de dosage de l'acide mycophénolique:

Les concentrations de l'AMP, la forme active du MMF, ont été mesurées à l'aide d'une méthode enzymatique spectrophotométrique validée : test Roche Total AMP Assay sur l'analyseur COBAS INTEGRA 400 plus(9).

3.1..2.1. Principe :

Le principe du test mime le mécanisme de l'enzyme IMPDH-II in vivo. Une quantité fixe d'IMPDH-II recombinante se lie avec des quantités fixes d'IMP et de NAD⁺ (coenzyme). Le complexe formé est converti en xanthosine monophosphate (XMP) libérant le NADH,H⁺. Ce dernier émet un signal à 340 nm. Si le AMP est présent dans l'échantillon, la réduction du NAD⁺ en NADH,H⁺ est inhibée et se traduit par une diminution du signal(9,10), voir la figure(2).

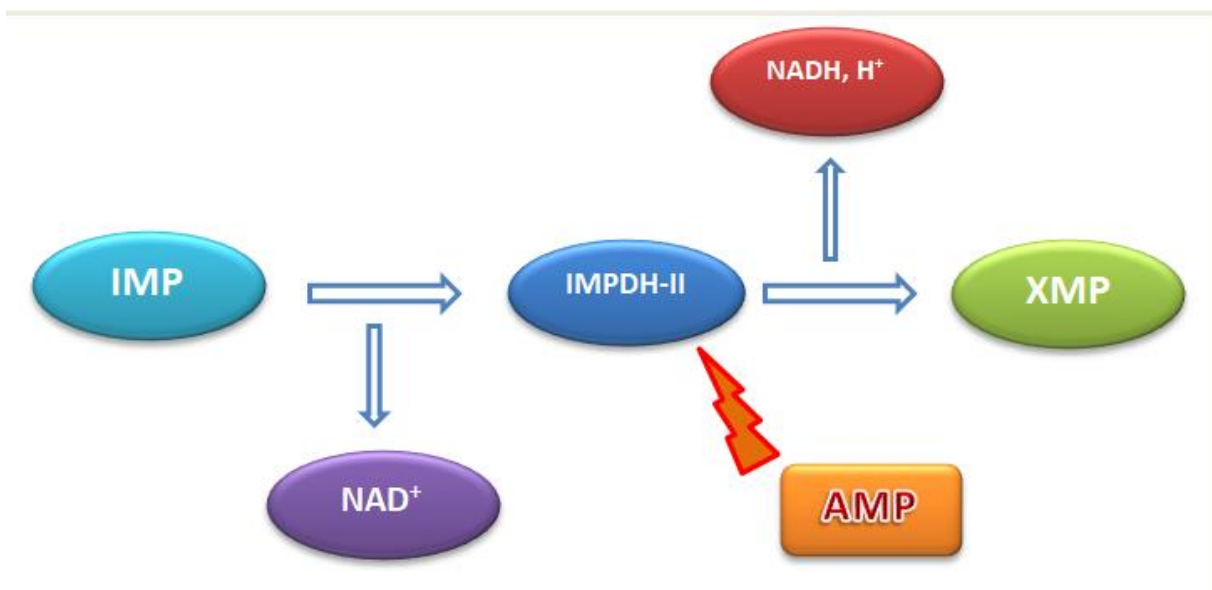


Figure 2 : mécanisme d'action l'IMPDH-II

3.1..2.2. Mode opératoire :

Dans un premier temps, la calibration a été réalisée à l'aide de 6 calibrateurs en ordre croissant de concentration de AMP (A, B, C, D, E, F) prêts à l'emploi, le blanc étant le calibrateur A.

Dans un deuxième temps, un niveau de contrôle a été lancé afin d'évaluer la calibration.

Une fois cette dernière a été approuvée et enregistrée, les échantillons constitués de plasma des patients ont été programmés dans le COBAS INTEGRA i System.

Les échantillons de plasma ont été introduits directement dans les cupules, puis chargées sur la cassette de dosage et analysés.

N.B :

La calibration est refaite à chaque fois que :

- ❖ Un kit de réactifs avec un nouveau numéro de lot est utilisé.
- ❖ Les valeurs des contrôles se trouvent en dehors des limites spécifiées.

Le contrôle de qualité de routine recommandé pour le dosage d'AMP consiste à analyser un échantillon de chaque niveau de contrôle une fois toutes les 24 heures.

Tableau 1 : Concentrations du MPA des calibrateurs.

Calibrateurs	Centrations du MMF du kit 1 (ug/ml)	Centrations du MMF du kit 2 (ug/ml)
A	0	0
B	1	1
C	3	3
D	5	5
E	10	10
F	15	15

Numéro de lot du kit de réactifs 1 : 560246

Numéro de lot du kit de réactifs 2 : 622852

Tableau 2 : Intervalles de référence des contrôles COBAS INTEGRA MPA :

Calibrateurs	Centrations du MMF du kit 1 (ug/ml)	Centrations du MMF du kit 2 (ug/ml)
A	0	0
B	1	1
C	3	3
D	5	5
E	10	10
F	15	15

Numéro de lot du kit de réactifs 1 : 574041

Numéro de lot du kit de réactifs 2 : 649859

3.1..3. Estimation bayésienne de la surface sous la courbe (AUC) :

3.1..3.1. Principe :

Le principe de l'estimation bayésienne est basé sur l'utilisation d'un modèle de pharmacocinétique de population développé pour un médicament donné d'une part, et d'autre part l'application du théorème de Bayes.

Les paramètres PK individuels d'un patient sont obtenus à partir d'un nombre limité de prélèvements, grâce à un outil informatique d'estimation bayésienne, en utilisant des informations a priori : données PK pop du modèle ainsi que des informations a posteriori : résultats des dosages, paramètres physiologiques ou pathologiques du patient pouvant avoir un impact sur la variabilité interindividuelle.

Cette approche permet de prédire la pharmacocinétique d'un médicament chez un patient donné et donc d'individualiser sa posologie(11).

3.1..3.2. Mode opératoire :

Les résultats des dosages de l'AMP, les temps de prélèvements exacts ainsi que les renseignements des patients ont été introduits dans le software destiné à l'adaptation bayésienne disponible sur la plate-forme ABIS du CHU Limoges.

Les AUC estimées et les recommandations d'ajustement posologique selon la cible d'AUC exigée par l'association internationale du suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (AISTPTC) qui est de 30 à 60 mg.h/L, sont transmises aux cliniciens via des fiches de résultats prévues à cet effet.

Les adaptations posologiques du MMF ont été instaurées le jour même.

3.1..4. Recueil des données concernant la survenue des effets indésirables :

Le recueil des effets indésirables a été fait à l'aide des fiches de suivi, que nous avons établi contenant les effets indésirables cliniques et biologiques : gastro-intestinaux,

respiratoires, neuropsychique, des affections de la peau, rénaux et la survenue de néoplasies, inflammatoire, troubles hydro électrolytiques, hématologiques, hépatiques, infectieux.

- ❖ Pour le groupe sans STP, le recueil a été fait rétrospectivement partir de leurs dossiers médicaux.
- ❖ Pour le groupe avec STP, le recueil a été fait prospectivement, dès l'ajustement posologique, par entretien direct avec les patients.

4. Analyse des données :

Le logiciel Microsoft Excel (2010) a été utilisé pour le traitement des données. Les incidences des effets indésirables et les risques relatifs ont été calculés.

III. RESULTATS :

Au total, 16 patients ont été inclus dans l'étude, 09 dans le groupe avec STP et 07 dans le groupe sans STP. Les principales caractéristiques de la population d'étude sont résumées dans le **tableau (3)**. Notre étude a été concerné une population jeune avec une moyenne d'âge au moment de la greffe de 34.1 ± 9.33 ans. Le sexe masculin a été prédominant avec un pourcentage de 93.75%. La comorbidité la plus fréquemment observée est l'hypertension artérielle avec 62,5%, suivie du diabète avec 18,75%. La cause la plus fréquente d'IRC identifiée est la néphropathie diabétique (ND) (37,5%).

Le tableau (4) représente les changements de posologies du MMF des patients du groupe sans STP pendant la période de suivi en fonction de la clinique et des bilans biologiques. Les 07 patients étaient sous posologie journalière de 2gr, 5 patients ont été maintenus à cette dose, deux patients avaient subi un changement de posologies du MMF en se basant sur la clinique et les bilans biologiques.

Les résultats du dosage, les AUC et les Cmax estimées par méthode bayésienne, les posologies individualisées recommandée et appliquées par les cliniciens ainsi que les posologies initiales de chaque patient soumis au suivi thérapeutique pharmacologique du MMF sont détaillés dans le **tableau (5)**. La cibles d'AUC 0-12 recommandée est de 30 à 60 mg.h/L(2). 3 patients avaient des AUC 0-12 dans la norme. 2 patients avaient des valeurs d'AUC0-12 supérieures à 60 mg.h/L et 3 patients avaient des valeurs d'AUC 0-12 inférieures à 30 mg.h/L. des adaptations posologiques ont été instaurées pour les 02 patients qui étaient en surexposition du MMF conformément aux résultats de l'estimation bayésienne.

Tableau 3: Caractéristiques de la population d'étude.

Caractéristiques	Groupe sans STP (n=7)	Groupe avec STP (n=9)	Total (n=16)
Age (moy± SD)	31.43±9.68	36.77±9.65	34.1±9.33
Sexe (n, (%))			
Femmes	01(14.28)	00(00)	01(6.25)
Hommes	06(85.71)	09(100)	15(93.75)
Maladies du rein (n, (%))			
Uropathie malformative	01(14.28)	00(00)	01(6.25)
Néphro-angio-sclérose	00(00)	01(11,1)	01(6.25)
Néphropathie diabétique	03(42.85)	03(33.33)	06(37.5)
Néphropathie indéterminée	01(14.28)	04(44.44)	05(31.25)
Glomérulonéphrite extra-membraneuse	01(14.28)	00(00)	01(6.25)
polykystose hépatorénale	01(14.28)	01(11.11)	02(12.5)
Comorbidités (n, (%))			
HTA	05(71.42)	05(55.55)	10(62.5)
Diabète	01(14.28)	02(22.22)	03(18.75)
Autres	02(28.57)	00(00)	02(12.5)
Nom de spécialité du MMF (n, (%))			
CELLCEPT [®] (laboratoire ROCHE)	02(29)	02(22)	04(25)
MMF [®] (laboratoire INPHA-MEDIS)	02(29)	05(56)	07(44)
PHENOCEPT [®] (laboratoire ELKENDI)	03(42)	02(22)	05(31)

moy ± SD : moyenne ± écart type ;
n,% : nombre, pourcentage ;
MMF : mycophénolate mofétil.

Tableau 4 : Les changements posologiques du MMF chez le groupe sans STP En fonction de la clinique au cours de la période de suivi.

Patients	posologie initiale (mg/jr)	changement posologique (mg/jr)
D.K	2000	/
B.H	2000	/
B.S	2000	/
S.T	2000	/
B.M	1500	/
B.M	2000	1000 2000
Z.B	2000	1000 1500 2000

Tableau 5: les résultats de dosage et d'estimation bayésienne de l'AUC et de la Cmax du MMF accompagnés de posologies individualisées appliquées.

Patients	Posologie initiale (mg/jr)	Résultats de dosage			Estimation bayésienne		Posologie individualisée (mg/jr)
		C _{20min} (mg/l)	C _{1hr} (mg/L)	C _{3hr} (mg/L)	C _{max} (mg/L)	AUC _{0-12h} (mg.h/L)	
B.Y	2000	3.12	6.21	7.62	11.9	50.9	2000
Z.R	2000	4.33	10.14	7.1	13	50	2000
H.H	2000	4.96	8.89	7.91	12	48.7	2000
G.H	2000	6.85	11.4	6.78	24.4	70.7	1500
B.T	1500	9.4	10.11	14.08	15.5	88.4	1000
H.A	1000	1.78	3.92	3.23	6.1	22.4	1000
M.N	1000	4.34	5.38	3.3	7.8	28.3	1000
I.M	1000	1.22	5.59	3.29	5.6	24.7	1000
H.W	1000	9.59	7.67	1.49	18.3	25.4	1000

Le **tableau (6)** et la **figure (3)** représentent la distribution des AUCs en fonction des posologies et des spécialités du MMF utilisés chez les patients avec suivi thérapeutique.

Tableau 6 : la distribution des AUC en fonction de la posologie et des spécialités du MMF chez le groupe avec STP.

Nom de spécialité du MMF	Posologies (mg/jr)	AUC des patients avec STP (mg.h/L)
CELLCEPT® (laboratoire ROCHE)	1500	70.7
	2000	48.7
PHENOCEPT® (laboratoire ELKENDI)	1000	25.4
	2000	50.8
MMF® (laboratoire INPHA-MEDIS)	1000	22.4
		24.7
		28.3
	1500	88.4
	2000	50

MMF : mycophénolate mofétil.

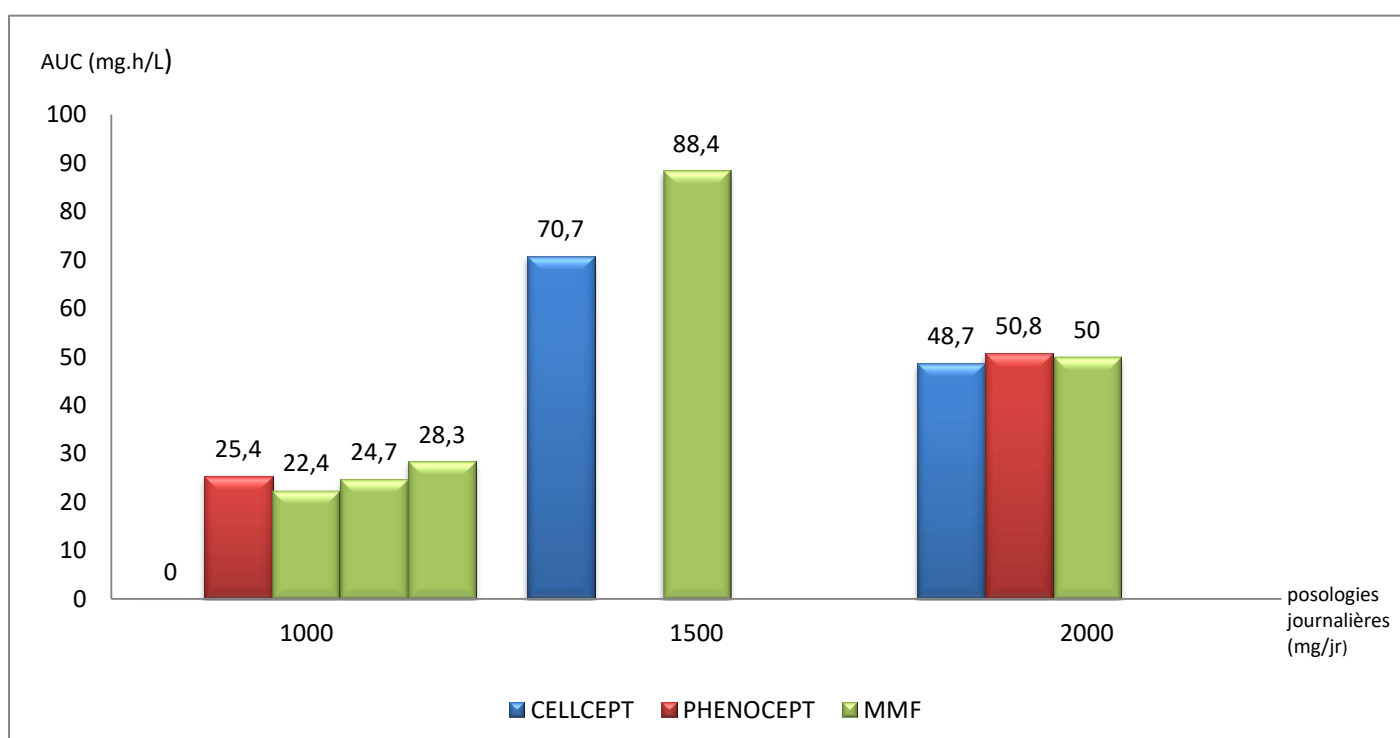


Figure 3: distribution des aires sous le courbe (AUC) du MMF en fonction des posologies et des spécialités du médicament chez le groupe avec STP.

Le **tableau (7)** représente la survenue d'effets indésirables classés par système dans chacun des groupes d'études exprimés en nombre total et en pourcentage. Le nombre total des effets indésirables chez le groupe avec STP était de supérieur que chez le groupe sans STP (74 versus 30).

Le nombre de patients ayant exprimé au moins un évènement indésirable pour chaque système (gastro-intestinaux, pulmonaires, rénaux, dermatologiques, neurologiques, hématologiques) a été déterminé. Les incidences des évènements indésirables ainsi que les risques relatifs calculés sont exprimés dans le **tableau (8)**. Une réduction des infections dans le groupe avec STP a été remarquée (RR=0.38). L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux, hématologiques, hépatiques et neuropsychiques était plus élevée chez le groupe avec STP.

Tableau 7 : Résumé de la survenue des effets indésirables chez les deux groupes de d'étude.

Effets indésirables	Groupe sans STP	Groupe avec STP
Total (n, (%))	11(100)	54 (100)
EI gastro-intestinaux (diarrhée, ballonnement, anorexie)	/	17(31.48)
EI Pulmonaires (toux)	01(9.09)	01(1.85)
EI Dermatologiques (acné, chute de cheveux)	/	09(16.67)
EI Neuropsychiques (confusion)	/	05(9.26)
EI hydro- électrolytiques (hyperkaliémies)	01(9.09)	02(3.70)
EI hématologiques (anémie, leucopénies, thrombopénie)	05(45.45)	10(18.52)
EI infectieux (CMV virus, autres)	02(18.18)	01(1.85)
EI hépatiques perturbation du bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL)	02(18.18)	09(16.67)

Les valeurs sont données en n (%).

EI : effet indésirables

Tableau 8 : L'incidence et le risque relatif des évènements indésirables chez les deux groupes de l'étude.

Effets indésirables	Groupe sans STP	Incidence	Groupe avec STP	Incidence	Risque relatif
EI gastro-intestinaux					
Diarrhée	/	/	01	0.11	/
Ballonnement	/	/	03	0.33	/
Anorexie	/	/	01	0.11	/
Total	/	/	04	0.44	/
EI Pulmonaires Toux					
	01	0.14	02	0.22	1.57
EI Dermatologiques					
Acné	/	/	01	0.11	/
Chute de cheveux	/	/	01	0.11	/
Total	/	/	02	0.22	/
EI Neuropsychiques					
Confusion	/	/	01	0.11	/
EI hydro-électrolytiques					
Hyperkaliémies	01	0.14	02	0.22	1.57
EI hématologiques					
Anémie	02	0.29	05	0.56	1.93
Leucopénies	01	0.14	01	0.11	0.79
Thrombopénie	/	/	01	0.11	/
Total	03	0.43	07	0.78	1.81
EI infectieux					
CMV virus	01	0.14	01	0.11	0.79
Autres infections	01	0.14	/	/	/
Total	02	0.29	01	0.11	0.38
EI hépatiques					
Perturbation du bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL)	01	0.14	04	0.44	3.14

IV. DISCUSSION :

Nous avons réalisé une étude cohorte historico-prospective afin d'évaluer l'apport de l'ajustement posologique du MMF basé sur le STP sur la survenue des effets indésirables.

Au niveau du service de néphrologie du CHU Tizi Ouzou le MMF était prescrit à posologie standard de 2gr/jr. Cette posologie était parfois réduite lors de la survenue d'effets indésirables liés au MMF notamment les effets gastro-intestinaux et hématologiques. Par ailleurs cette démarche est adoptée dans la plupart des centres de transplantations(2) et elle est recommandée par l'AISTPTC.

De façon globale notre étude n'a pas montré une réduction de l'incidence des EI gastro-intestinaux et hématologiques. Cependant, certains EI comme la survenue d'infections étaient moins fréquents chez le groupe à posologie ajustée par méthode bayésienne (groupe avec STP).

1. Analyse de la population étudiée :

Notre étude a concerné une population de 16 patients âgés de 16 à 52 ans avec une moyenne d'âge au moment de la greffe de 34.1 ± 9.33 ans. La population de notre étude est donc une population jeune qui répond aux critères exigés pour la sélection des patients en vue d'une greffe rénale(12). En effet, OLMER.M a bien démontré que la survie des reins transplantés est meilleure chez les sujets jeunes que chez des sujets de plus de 60 ans(12). Dans la population étudiée, on a remarqué que la majeure partie des patients sont de sexe masculin avec un pourcentage de 93.75%. Selon Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, les hommes prédominent parmi les patients nouvellement inscrits mais aussi parmi les greffés (3).

La comorbidité la plus fréquemment observée dans notre population est l'hypertension à 62,5%, suivie du diabète à 18,75%. Nos résultats complètent ceux de Benja Ramilitiana et al, qui ont trouvé que Le principal antécédent de l'insuffisance rénale chronique est l'hypertension artérielle avec 59,8%(13).

La cause la plus fréquente d'IRC identifiée dans notre étude est la néphropathie diabétique (ND) (37,5%). Nos résultats sont similaires à ceux de Forst et al (2022), qui a

également noté que le diabète est la principale cause d'insuffisance rénale et d'insuffisance rénale terminale(14). Aux États-Unis aussi, la ND a été identifiée comme la cause de 44% d'IRCT en 2008, selon le registre EDTA 2013, cette valeur est cinq fois plus élevée qu'en Europe(15).

2. Le suivi thérapeutique pharmacologique et l'ajustement posologique du MMF :

2.1 Modalités de prélèvements:

La stratégie de prélèvement qu'on a adopté est celle à 03 prélèvements, 20 min, 1h et 3h après la prise de MMF (limited simpling strategy) qui est la plus proche à l'AUC 0-12h complète(16). Le MPA dans le sang est distribué de manière extracellulaire, par conséquent, le plasma ou le sérum sont les matrices d'échantillon appropriées pour l'analyse(17).

Le paramètre d'exposition qu'on a mesuré est l'AUC 0-12h obtenue par estimation bayésienne. L'approche bayésienne est flexible en ce qui concerne les temps d'échantillonnage car elle peut s'adapter à n'importe quel point temporel, donne une meilleure estimation de l'AUC 0-12h individualisée tout en nécessitant un minimum d'échantillons(16). La concentration résiduelle qui est plus pratique et ne nécessite qu'un seul échantillon, n'est pas très informative pour l'estimation de l'exposition au MMF et n'est pas aussi bien corrélée au résultat clinique que l'AUC 0-12h(16). Il est à noter qu'il n'existe aucune preuve à l'appui de l'utilisation du CO pour ajuster la dose de MMF(18).

2.2. Méthode de dosage :

Il a été démontré que les performances analytiques du kit Roche Total MPA satisfaisaient aux critères d'acceptation cibles pour le STP du MPA(2,9,16) à l'exception de sa limite inférieure de quantification de 0,31–0,50 mg/L qui est supérieure à celle recommandée par l'association internationale de TDM et de toxicologie clinique (IATDMCT) (0,2 mg/L)(2).

Un autre inconvénient relatif de la méthode est une plage de mesure analytique étroite avec une limite supérieure de quantification de 15 mg/L. Cela nécessiterait des dilutions d'échantillons si des stratégies du STP basées sur l'AUC sont utilisées car les Cmax peuvent aller de 10 à 55 mg/L (2).

Dans les études de validation avec LC-MS/MS comme référence, une surestimation des concentrations de MPA de 5 % a été démontrée. Ce biais a été considéré comme presque sans pertinence clinique(2,9).

En revanche, en raison de la très bonne comparabilité des concentrations de MPA déterminées avec le test d'inhibition de l'IMPDH et les méthodes chromatographiques, l'utilisation de cibles thérapeutiques ou de plages de cibles identiques avec ces techniques semble appropriée(19).

2.3. Pharmacocinétique :

❖ Pour le groupe sans STP :

Les 07 patients étaient sous posologie journalière de 2gr, 5 patients ont été maintenus à cette dose pendant la période de suivi, deux patients avaient subi un changement de posologies du MMF en se basant sur la clinique et les bilans biologiques. Ces changements posologiques pourrait justifier en partie le nombre réduit d'effets indésirables dans ce groupe.

❖ Pour le groupe avec STP :

04 patients étaient sous posologie journalière de 2 gr, un patient sous 1,5 gr et 03 étaient sous 1 gr. En se référant à l'intervalle thérapeutique recommandé pour le MMF qui est de 30 à 60 mg.h/L(2), selon le rapport de consensus sur le STP du MMF(2), 02 patients étaient surexposés, 04 étaient sous-exposés et 03 avaient des AUC dans les normes. À cet effet, des adaptations posologiques ont été instaurées pour les 02 patients qui étaient en surexposition du MMF, sans dit que les sous exposés avaient des valeurs d'AUC proches de l'intervalle exigé.

2.4. Interprétation des résultats en fonction de la posologie, des valeurs d'AUC et des génériques utilisés :

Nous avons remarqué que pour une posologie de 1gr/jr, les patients étaient sous-exposés au MPA et les AUC 0-12h se situaient entre 22,4_25,4 mg.h/L (les patients étant sous les spécialités PHENOCEPT®-ELKENDI ou MMF®-INPHA-MEDIS). Pour une posologie de

1,5 gr/jr, les patients étaient surexposés avec des AUC variant entre 70,7 et 88,4 mg.h/L (les patients étant sous CELLCEPT®-ROCHE ou MMF®-INPHA-MEDIS), tandis qu'à 2 gr/jr, les AUC se trouvaient dans la plage thérapeutique (30_60 mg.h/L) et variaient entre 48,7 et 50,8 mg.h/L (les patients étant sous CELLCEPT®-ROCHE, MMF®-INPHA-MEDIS ou PHENOCEPT®-ELKENDI). Nous n'avons malheureusement pas trouvé d'études pharmacocinétiques sur les génériques utilisés en Algérie mais selon la directive du Comité consultatif de la Société européenne pour la transplantation d'organes, chaque conversion entre les spécialités d'immunosuppresseurs doit être effectuée sous STP attentive et sous la supervision du médecin, En outre le changement entre 2 génériques différents doit être géré comme l'option de dernier choix et que le patient et sa famille doivent être informés des avantages et des inconvénients d'un traitement par générique(20).

La dose orale standard recommandée pour la transplantation rénale chez l'adulte est de 2 g/jour, tandis que chez l'enfant, elle est de 1200 mg/m² de surface corporelle par jour en deux doses en cas de co-administration avec la cyclosporine et elle est de 900 mg/m² par jour en deux doses fractionnées en cas de co-administration avec le tacrolimus (21).

L'AUC 0-12h cible pour les adultes et les enfants est de 30 à 60 mg.h/L(21). Notez qu'il n'y a aucune preuve de cibles AUC0-12h spécifiques au-delà d'un an après la transplantation(2).

3. Interprétation des résultats de survenue des effets indésirables :

Le nombre total d'événements indésirables survenus pendant le traitement, était supérieur chez le groupe avec STP (n=74) par rapport au groupe sans STP (n=30). Des résultats similaires ont été constatés avec l'étude OPERA (2011) pour laquelle les événements indésirables associés au MPA étaient numériquement plus élevées dans le bras à optimisation(22). En revanche, Le Meur Y et al ont montré dans l'étude APOMYGRE (2007) une réduction statistiquement significative des effets indésirables dans le bras à concentration contrôlée(23). Quant à l'étude de Vangelder et al(2008) , elle a montré des incidences d'effets indésirables similaires dans les deux groupes d'étude (dose fixe et dose contrôlée)(24).

L'incidence des troubles digestifs est de 0,44 dans le groupe avec STP tandis que le groupe sans STP n'avaient présenté aucun effet indésirable gastro-intestinal alors que les

principaux effets indésirables du MMF sont d'ordre digestif (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées). Le mécanisme de ces effets a été étudié par Wieland et al (2002) qui ont démontré in vitro que le métabolite AcylMPAG induit une libération d'interleukine 6 (IL-6) et de TNF α , en particulier au niveau intestinal, et pouvait donc induire une réaction pro-inflammatoire locale impliquée dans la toxicité digestive du MMF(7).

La survenue d'effets indésirables hépatiques était de 12,7 % dans le groupe à posologie adaptée avec STP (I =0.44), alors que dans le groupe sans STP, l'élévation des enzymes hépatiques avait une survenue de 6,67 % (I=0.14) (RR=3.14). Une étude clinique en Turquie menée par M Balal et al(2005), ayant étudiés les effets indésirables hépatiques du MMF chez les transplanté rénaux. Sur 79 patients, 11 patients (13,9 %) avaient une augmentation progressive des enzymes hépatiques, aucun des patients n'avaient d'hépatite B ou C, d'infection à CMV ou d'autres causes possibles d'enzymes hépatiques élevées et leur échographie abdominale était normal. Les niveaux élevés d'enzymes hépatiques ont régressé après le retrait ou la réduction de la dose de MMF. La durée médiane de l'augmentation des enzymes hépatiques était de 28 jours et après une réduction de 50 % ou retrait du MMF, le retour à des valeurs normales en 16 jour et d'après eux, si l'hépatotoxicité liée au MMF n'est pas prise en charge, en particulier dans la période précoce, la résolution de l'hépatotoxicité peut nécessiter plus de temps(25).

L'effet indésirable neuropsychique observé dans notre population est la confusion. Ce dernier a été détecté dans le groupe avec STP avec une incidence de 0.11. Effectivement, cet effet indésirable est attribué au MMF d'après Jennifer E. Silverman Kitchin et al(1997), à côté de la faiblesse, maux de tête, acouphène et des insomnies, signalant que ces effets neuropsychiques diminuent après les premières années de traitements(26).

L'utilisation du MMF augmente la survenue d'infections opportunistes, bactériennes et virales (BK virus, cytomégalovirus (CMV))(1). Certaines études ont montré des associations entre AUC 0-12h élevée avec une incidence plus élevée de leucopénie et/ou d'anémie et avec une incidence plus élevée d'infections(1). Dans notre étude, L'incidence des infections dans le groupe avec STP était diminuée par rapport au groupe sans STP (11% contre 29% ; RR= 0.38).notamment l'incidence d'infections à CMV qui était diminuée dans le groupe avec STP par rapport au groupe sans STP (11% contre 14% ; RR=0.78). Inversement, les données

concernant le nombre total d'infections ont été signalées dans la méta-analyse faite en 2013 des quatre études FDCC, OPTICEPT, OPERA, APOMYGRE où l'application de posologies adaptées a augmenté le risque d'infections totales d'une manière significatif par rapport à la dose fixe (36,0 % contre 30,9 % ; RR= 1,16 ; P = 0,01). L'incidence de l'infection à cytomégalo virus était de 15,5 % dans le bras à concentration contrôlée et de 13,8 % dans le bras à dose fixe (RR= 1.12 ; P=0,49) où la différence n'était pas significatif(27). De plus, nous avons détecté une autre infection dans le bras sans STP qui était dus à *Klebsiella pneumoniae*.

Pour les effets indésirables hématologiques, l'incidence était plus élevée dans le groupe avec STP que celui sans STP (78% contre 43% respectivement ; RR=1.81). Ainsi, l'association entre AUC élevée du MPA et la survenue les événements indésirables hématologiques et infectieux a été étudiée dans 22 cohortes. En considérant l'anticalcineurines utilisés, l'association était significative dans 5 des 6 cohortes (95,8 %) sous tacrolimus(2).

Les effets indésirables hématologiques les plus rencontrés sous traitement par MMF sont l'anémie, la thrombopénie et la leucopénie(2).

Dans notre étude, L'incidence de l'anémie était deux fois plus élevée dans le bras avec STP que dans celui sans STP (56% contre 29% ; RR=2). Ces résultats sont contradictoires avec ceux de la méta-analyse faite en 2013 par Xianding Wang et al, où l'estimation groupée des études APOMYGRE, FDCC et OPERA a montré une incidence globale de l'anémie de 29,8 % dans le groupe dose contrôlée et de 26,2 % dans le groupe dose fixe qui n'étaient pas significativement différent (RR, 1,13 ; P = 0,12)(27).

L'incidence de leucopénies était diminuée dans le groupe avec STP qu'à celui sans STP (11% contre 14% ; RR=0.78). En effet, les résultats de la méta-analyse de Xianding Wang et al dont l'estimation groupée des quatre études cohortes rétrospectives (OPERA, OPTICEPT, APOMYGRE, FDCC) a montré que l'incidence globale de la leucopénie était de 20,4 % dans le groupe dose contrôlée et de 18% dans le groupe dose fixe (RR=1.12 ; P=0,25) où la différence entre les deux groupes n'étaient pas significatif(27).

L'incidence de thrombopénies était de 11% dans le groupe avec STP quant au le groupe sans STP, aucun cas de thrombopénie n'a été rapporté, ceci pourrait être lié aux manque de

données qui ont été recueillies rétrospectivement sur dossier. En effet van Gelder et al ont signalée dans l'étude multicentrique FDCC faite en 2008 sur 901 transplantés rénaux une incidence plus faible de la thrombopénie dans le groupe à concentration contrôlée de MMF par rapport au groupe à dose fixe (5,1 % contre 6,4 % ; RR=0.80 ; p=0,41)(24).

Il est à noter que certains effets indésirables constaté avec le MMF, tels que : les troubles gastro-intestinaux et hématologiques sont en commun avec ceux survenant avec les médicaments immunosuppresseurs et prophylactiques associés.

4. Biais et limites de l'étude :

Notre étude est une étude cohorte historico-prospective, de ce fait, les principales limites sont dues au nombre réduit de patients suivis et surtout des patients nouvellement greffés (04 nouveaux greffés seulement de décembre 2022 jusqu'à février 2023).

De plus, notre étude présente de un biais d'informations. Le recueil des données, était fait de manière prospective pour le groupe avec STP, contrairement au groupe sans STP pour lequel Le recueil des informations a été réalisé de façon rétrospective, de ce fait, les données concernant l'état physiopathologique des patients, les traitements associés, les maladies et les effets indésirables développés, peuvent être manquantes ou incomplètes. Ceci pourrait expliquer le nombre plus faible d'effets indésirables détectés chez le groupe sans STP.

V. Conclusion :

En termes de réduction des effets indésirables associés au MMF, l'étude a montré un bénéfice minime pour certains, en particulier les infections. Cependant, ce n'était pas le cas pour les effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques. Dans l'ensemble, le groupe de patients ayant bénéficié du dosage a rapporté plus d'effets indésirables, ce qui peut être lié au biais cité précédemment.

Ceci ne devrait pas mettre en doute le bénéfice du STP du MMF, en effet lors de notre étude nous avons constaté que 2 patients sur 9 étaient en surexposition au MMF par rapport à l'intervalle cible d'AUC 0-12 exigé, et que 4 patients sur 9 étaient en sous-exposition. Bien que le STP du MMF ne puisse être recommandée en pratique courante chez

les patients transplantés rénaux, elle peut être utilisée comme outil d'aide à la décision, du moins dans certaines situations cliniques.

Des études plus élargies sur un plus grand nombre de patients et avec un mode de recueil d'information plus adapté pourraient donner de meilleurs résultats.

Des études ont montré une association significative entre la survenue des effets indésirables et les concentrations de MPA libre. Le STP de cette forme libre peut être utile car ces derniers se manifestent malgré les concentrations de MPA dans la fenêtre thérapeutique supposée(2). Ainsi, le suivi pharmacodynamique de l'activité de l'IMPDH pour l'individualisation de la dose de MMF pourrait être une approche prometteuse car ce biomarqueur a également une relation avec l'effet clinique(2).

Abréviations :

AcMPAG	acyl glucuronide acide mycophénolique
AMP	acide mycophénolique
AMPG	acide mycophénolique glucuronide
STP	suivi thérapeutique pharmacologique
H+	proton de l'hydrogène
IL-6	interleukine 6
IMP	inosine monophosphate
IMPDH	inosine monophosphate déshydrogénase
NADH	nicotinamide adénine dinucléotide
UGT	uridine glucuronosyl transferase
XMP	xanthine monophosphate
TNF	facteur de croissance tumorale
IRC	insuffisance rénale chronique
AUC	area under the curve
CMV	infection à cytomegalovirus
EDTA	acide éthylenediamine tétra acétique

Bibliographie :

1. Guillope Béatrice. Étude de corrélation entre l'AUC du mycophénolate mofétil et les signes histologiques mis en évidence par les biopsies systématiques à 3 mois ou à 12 mois de la transplantation rénale : une cohorte prospective [Thèse d'exercice de médecine]. [France]: Université de Montpellier (410122); 2019.
2. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F, et al. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* avr 2021;43(2):150-200.
3. Myriam PASTURAL, Benoît BARROU, Jean-Louis GOLMARD, Emmanuelle GORICHON-RADIDEAU, Joëlle MANIGHETTI, Saida OURAHMA,, Hadjira BENALIA, Catherine MOUQUET, Christian CHATELAIN, Marc-Olivier BITKER . Utilisation du Mycophénolate Mofétil (MMF) en transplantation rénale : résultats d'une expérience monocentrique. 1999. 1998;9:19-25.
4. Knight SR, Morris PJ. Does the Evidence Support the Use of Mycophenolate Mofetil Therapeutic Drug Monitoring in Clinical Practice? A Systematic Review. *Transplantation.* 27 juin 2008;85(12):1675-85.
5. De Winter BC, Mathôt RA, Van Hest RM, Van Geler T. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: does it improve patient outcome? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* avr 2007;3(2):251-61.
6. Roxane Therrien, Tania Sastre. Pharmacocinétique du mofétilmycophénolate en greffe hématopoïétique : étude d'un cas pédiatrique. Mars - Avril 2008. 2008;41(02):05.
7. A. Cilia, N. Costa, A. Durand, P. Pisano. Intérêt du suivi thérapeutique du mycophénolate mofétilTherapeutic Drug Monitoring of mycophenolate mofetil (MMF). 2002.
8. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Carey JC, Castell M, Vento M. Immunosuppressive Drugs and Pregnancy: Mycophenolate Mofetil Embryopathy. *NeoReviews.* 1 oct 2010;11(10):e578-89.
9. Parant F, Mimille M, Rubio A, Gagnieu MC. Dosage du mycophénolate par méthode enzymatique (inhibition de l'IMPDH) : comparaison avec une technique séparative et adaptation sur analyseur Cobas C 111. *Immuno-Anal Biol Spéc.* avr 2011;26(2):99-100.
10. Brunet M, Van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* juin 2019;41(3):261-307.
11. Woillard JB, Saint-Marcoux F, Debord J, Åsberg A. Pharmacokinetic models to assist the prescriber in choosing the best tacrolimus dose. *Pharmacol Res.* avr 2018;130:316-21.
12. Michel OLMER. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2007^e éd. France: Edition LIEN; 2007. 76 p. (Vivre avec une maladie des reins; vol. 2).

13. Ramilitiana B, Ranivoaharisoa EM, Dodo M, Razafimandimby E, Randriamarotia WF. Une étude rétrospective sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique dans le service de Médecine Interne et Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2016 [cité 30 juill 2023];23. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/141/full/>
14. Forst T, Mathieu C, Giorgino F, Wheeler DC, Papanas N, Schmieder RE, et al. New strategies to improve clinical outcomes for diabetic kidney disease. *BMC Med*. 10 oct 2022;20(1):337.
15. Mechri A, Chermiti M, Elloumi Z, Gorsane I. Profil épidémiologique de l'insuffisance rénale chronique terminale dans le gouvernorat du KEF au Nord-ouest de la Tunisie. *Néphrologie Thérapeutique*. sept 2020;16(5):327-8.
16. Seger C, Shipkova M, Christians U, Billaud EM, Wang P, Holt DW, et al. Assuring the Proper Analytical Performance of Measurement Procedures for Immunosuppressive Drug Concentrations in Clinical Practice: Recommendations of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Immunosuppressive Drug Scientific Committee. *Ther Drug Monit*. avr 2016;38(2):170-89.
17. Kuypers DRJ, Meur YL, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus Report on Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. févr 2010;5(2):341-58.
18. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staats CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev*. avr 2011;25(2):47-57.
19. Decavele ASC, Favoreel N, Heyden FV, Verstraete AG. Performance of the Roche Total Mycophenolic Acid[®] assay on the Cobas Integra 400[®], Cobas 6000[®] and comparison to LC-MS/MS in liver transplant patients. *cclm*. 1 juill 2011;49(7):1159-65.
20. Bullingham R, Shah J, Goldblum R, Schiff M. Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol*. juin 1996;41(6):513-6.
21. Brunet M, Shipkova M, Van Gelder T, Wieland E, Sommerer C, Budde K, et al. Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation. *Ther Drug Monit*. avr 2016;38(Supplement 1):S1-20.
22. Le Meur Y, Thierry A, Glowacki F, Rerolle JP, Garrigue V, Ouali N, et al. Early Steroid Withdrawal and Optimization of Mycophenolic Acid Exposure in Kidney Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Mofetil. *Transplantation*. 15 déc 2011;92(11):1244-51.
23. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, et al. Individualized Mycophenolate Mofetil Dosing Based on Drug Exposure Significantly Improves Patient Outcomes After Renal Transplantation. *Am J Transplant*. nov 2007;7(11):2496-503.

24. Van Gelder T, Silva HT, De Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, et al. Comparing Mycophenolate Mofetil Regimens for de Novo Renal Transplant Recipients: The Fixed-Dose Concentration-Controlled Trial. *Transplantation*. 27 oct 2008;86(8):1043-51.
25. Balal M, Demir E, Paydas S, Sertdemir Y, Erken U. Uncommon Side Effect of MMF in Renal Transplant Recipients. *Ren Fail*. janv 2005;27(5):591-4.
26. Silverman Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G, Washenik K, Shupack JL. Rediscovering mycophenolic acid: A review of its mechanism, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol*. sept 1997;37(3):445-9.
27. Wang X, Qin X, Wang Y, Huang Z, Li X, Zeng Q, et al. Controlled-Dose Versus Fixed-Dose Mycophenolate Mofetil for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplantation*. 27 août 2013;96(4):361-7.