

MYCOPHENOLATE MOFÉTIL EN MEDECINE INTERNE

C.KADDOURI^{1, 2,3}, D.DAOUY^{1, 2,3}, K.ECHCHILALI^{1, 2,3}, M.MOUDATIR^{1, 2,3}, H.ELKABLI^{1, 2,3}

¹ *Department de médecine interne, Centre hospitalier universitaire IBN ROCHD, Casablanca, Maroc*

² *Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc*

³ *Laboratoire d'Immunologie Clinique d'Inflammation et Allergie (LICIA), Casablanca, Maroc*

Résumé

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un immunosuppresseur qui agit par inhibition de la synthèse de novo des purines, voie métabolique essentielle permettant aux lymphocytes de proliférer. Il possède aussi d'autres effets particulièrement intéressants : il interfère avec les phénomènes d'adhésion cellulaire, étape clé du phénomène inflammatoire (1-2) et il inhibe la prolifération des cellules mésangiales (3) et des cellules musculaires lisses vasculaires (4) ces mécanismes immunologiques interviennent dans un bon nombre de maladies systémiques. Il a paru ainsi logique de prescrire ce médicament dans ces maladies où les autres traitements immunosuppresseurs classiques se caractérisent par une efficacité imprévisible et une toxicité souvent importante. Ses indications ces dernières années ont vu une large extension et lui ouvrent d'intéressantes perspectives en médecine interne qui doivent être mieux documentées par des essais prospectifs et comparatifs. Cependant Le mycophénolate mofétil présente de fréquents effets indésirables, en particulier digestifs et hématologiques qu'il convient de surveiller régulièrement.

Mots-clés : Mycophénolate mofétil ; médecine interne ; indications ; maladies systémiques

1. Introduction :

Le Mycophénolate mofétil est un agent immunosuppresseur utilisé initialement en oncologie et pour la prévention de rejet de greffes, il tient aussi une place prépondérante dans le traitement des maladies systémiques. C'est un ester de l'acide mycophénolique, un médicament immunosuppresseur anti-métabolite largement utilisé avec succès dans le traitement de plusieurs affections auto-immunes en médecine interne. Ces dernières années ont vu une extension de ses indications. Cependant, son usage est complexe à cause d'une grande variabilité de la réponse et de nombreux effets indésirables (EI) essentiellement digestif et hématologique imposant un suivi thérapeutique régulier. L'objectif du présent article est de faire une mise au point sur l'utilisation du mycophénolate mofétil en médecine interne, vu sa place importante parmi les autres agents immunosuppresseurs et le rôle salvateur qu'il joue dans les maladies auto-immunes.

2. 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 et la voie de novo. (5) 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 (Fig 1).

* Auteur correspondant: Chayma KADDOURI

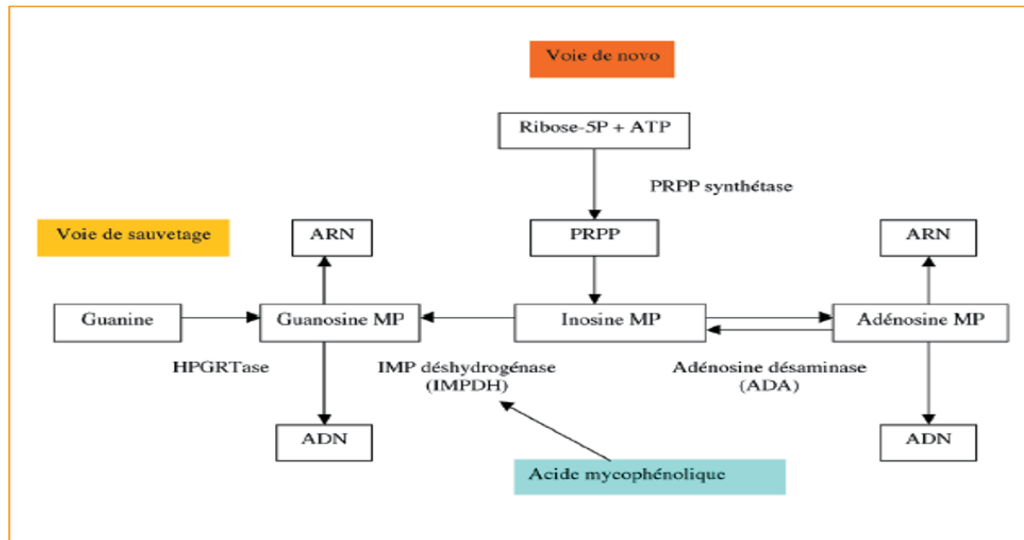


Figure 1 : Site d'action de l'acide mycophénolique, voie de synthèse des bases puriques

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)

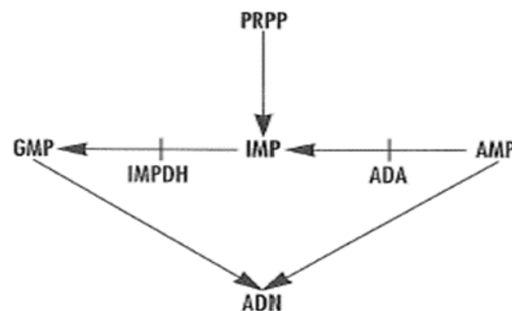


Figure 2 : Schéma de la voie de novo de la synthèse des bases puriques

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 ester à cet acide orme le mycophénolate mofétil. Il permet ainsi une immunosuppression sélective en bloquant la voie de synthèse de novo de l'ADN. La première forme mise sur le marché en 1996 est le mycophénolate mofétil ((MMF), Cellcept®), ou morpholino-éthyl ester de MPA. Le 10 octobre 2003, le mycophénolate sous forme de sel de sodium en comprimés pelliculés gastrorésistants (Myfortic®) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (6).

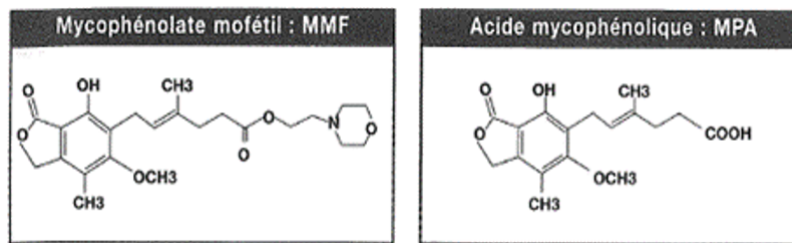


Figure 3 : Formule du mycophénolate mofétil et de l'acide mycophénolique

3. MECANISME D'ACTION :

Le mycophénolate mofétil (MMF) est l'ester 2-morpholinéthyl de l'acide mycophénolique (MPA) qui est la forme active de la molécule. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Cette enzyme est impliquée dans la synthèse de novo des nucléotides puriques. Il existe en effet deux voies de synthèse des purines : la voie de sauvetage utilisant les bases puriques (adénine, guanine) provenant de la dégradation des acides nucléiques et la voie de novo utilisant un précurseur, le 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate. L'inhibition spécifique de la voie de novo touche spécifiquement les lignées lymphocytaires qui ne peuvent pas avoir recours à la voie de sauvetage. Le MPA épargne donc les autres lignées cellulaires qui peuvent recourir à cette deuxième voie de synthèse (7).

➤ Effets sur la prolifération lymphocytaire

L'inhibition de l'IMPDH par le MPA interrompt le cycle cellulaire en phase G1, inhibant ainsi la prolifération des lymphocytes. In vitro, les réponses prolifératives des lymphocytes à différents mitogènes sont inhibées en présence de faibles concentrations de MPA. L'action inhibitrice sur l'IMPDH induit une déplétion en dérivés guanosiques (8).

➤ Inhibition de la glycosylation des molécules d'adhésion

Les molécules d'adhésion participent activement à la réaction inflammatoire en permettant l'activation de la réponse immune par interactions entre les cellules présentant les antigènes et les lymphocytes, mais également par le recrutement des cellules inflammatoires sur le site lésionnel en favorisant l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales. La déplétion cellulaire en GTP, transporteur du mannose et du fructose vers les protéines, provoque un défaut de la glycosylation des molécules d'adhésion des lymphocytes activés, des monocytes et des cellules endothéliales, notamment le VLA- 4, un des ligands responsables de l'adhésion des lymphocytes aux cellules endothéliales.2,3,4 Le résultat fonctionnel est la diminution de l'adhésion et de la translocation des lymphocytes à travers l'endothélium et une diminution du recrutement des lymphocytes au site de l'inflammation. La production de certaines cytokines pro-inflammatoires est également modifiée. Des études in vitro et in vivo ont montré la suppression par le MMF de la production de γ -interféron et de TNF, mais pas de l'IL-6 (9).

➤ Inhibition de la synthèse d'anticorps

In vitro, le MPA inhibe la formation d'immunoglobulines (Ig) par les lymphocytes B activés par la protéine A staphylococcique. In vivo, cet effet a été mis en évidence chez l'homme (transplantés rénaux) aussi par une diminution des taux sanguins d'Ig totales (10) et en réponse aux vaccinations (11).

➤ Inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires

In vitro, à des concentrations plus importantes pouvant aussi être atteintes en thérapeutique, le MPA a un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses vasculaires et ce malgré l'addition de différents mitogènes (angiotensine II, bFGF) (4). Un tel effet n'a pas été observé avec la ciclosporine (CsA) ou le tacrolimus. Des résultats intéressants confortant l'hypothèse d'un effet vasculaire bénéfique du MMF ont été montrés dans une étude comparant le MMF à l'azathioprine (Aza) chez près de 600 patients greffés cardiaques traités par corticoïdes et ciclosporine (12). La survie à trois ans était significativement plus importante dans le groupe MMF et les lésions vasculaires du greffon,

évaluées par échographie doppler endocoronaire, étaient réduites. Cet effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses vasculaires est intéressant car certaines glomérulopathies s'accompagnent de lésions vasculaires avec des lésions d'endartérite fibreuse aboutissant à des microthromboses comparables aux lésions observées dans les rejets vasculaires.

4. PHARMACOCINETIQUE

Le MMF est rapidement absorbé après une prise orale avec une biodisponibilité de 94%. Il est complètement hydrolysé en MPA par déstérification par le foie, puis le MPA subit une glucuroconjugaison en un métabolite inactif : le MPA glucuronide. La liaison aux protéines plasmatiques est de 97%. L'élimination du MPA n'est pas influencée par la fonction rénale, contrairement à son métabolite majeur, le MPA glucuronide.

Ce métabolite n'a pas d'effet immunosuppresseur en soi, mais il est impliqué dans la toxicité gastro-intestinale (13). Du point de vue néphrologique, il est utile de préciser que la fraction libre peut être augmentée en cas de syndrome néphrotique et que l'épuration extrarénale (hémodialyse et dialyse péritonéale) n'influence pas les taux de MPA et de MPA glucuronide (14).

5. INDICATION EN MEDECINE INTERNE

5.1. Le lupus érythémateux systémique

Le lupus érythémateux aigu disséminé ou lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie systémique protéiforme et spontanément grave d'étiologie encore mal élucidée et d'aspect clinique très polymorphe, il se caractérise par la présence d'auto-anticorps antinucléaires (AAN), en particulier anti-DNA natifs, impliqués dans l'atteinte d'un ou de plusieurs organes. L'atteinte rénale constitue un élément défavorable du pronostic vital.

➤ L'atteinte rénale

La prise en charge de la néphrite lupique proliférative sévère peut être divisée en une phase d'induction initiale suivie d'une phase d'entretien prolongée. L'efficacité du MMF comme traitement d'induction dans la néphrite lupique a été établie. Le MMF a également été testé comme traitement d'entretien et comparé au CYC par Contreras et al. en 2004 [31] puis à l'AZA par Houssiau en 2010 [28] et Dooley et al. En 2011 [29] avec une supériorité ou une équivalence d'efficacité.

➤ L'atteinte cutanée

L'efficacité du MMF est rapportée dans plusieurs atteintes cutanées autoimmunes : psoriasis, dermatose bulleuse, pyoderma gangrenosum et dermatite atopique [15]. Plusieurs cas sont rapportés dans la littérature de l'efficacité du mycophénolate mofétil dans le lupus érythémateux subaiguë, le lupus discoïde palmoplantaire et le lupus érythémateux profond après plusieurs traitements de première intention ; Bohem et Bieber [16] ont rapportés l'efficacité du mycophénolate mofétil 2g/j, chez un patient présentant le lupus lichenoidé après l'échec du traitement initial associant de l'azathioprine, la dapsonne et les antipaludéens de synthèse. L'amélioration des lésions cutanées est observée dès la sixième semaine du traitement. Le succès thérapeutique du mycophénolate mofétil (2g/j) est rapporté également par Goyal and Nousari [17], au cours du lupus cutané palmo-plantaire, après trois mois de traitement. Hanjani and Nousari [18], ont rapporté la rémission complète d'un cas de lupus érythémateux discoïde, sous mycophénolate mofétil 2g/j, alors que ces lésions sont résistantes à la prédnisone, l'hydroxychloroquine et l'azathioprine. Par conséquent, l'utilité du MMF dans la prise en charge du lupus avec atteinte cutanée réfractaire n'est pas encore pleinement comprise.

➤ L'atteinte hématologique

En 2003, Vasoo et al. ont rapporté l'utilisation réussie du MMF dans le traitement d'un patient atteint de lupus avec thrombocytopénie réfractaire [19]. Alba [20] et Mak et al. [21] ont rapporté l'utilisation du MMF pour traiter les patients atteints de lupus avec une anémie hémolytique réfractaire au traitement conventionnel et ont observé de bonnes réponses. Dans les rares cas d'aplasie érythrocytaire pure chez un patient atteint de lupus, un résultat positif a été obtenu avec l'administration de cyclosporine et de MMF [37]. Ces cas représentent une petite série de patients traités avec succès, mais leurs résultats prometteurs nous donnent un aperçu de l'utilité du MMF comme traitement de deuxième ou troisième ligne pour les patients atteints de lupus avec des cytopénies immunitaires réfractaires.

➤ Les atteintes cardiaques et pulmonaires

La péricardite et la pleurésie surviennent chez les patients atteints de lupus et sont généralement traitées de manière adéquate avec des corticostéroïdes. Cependant, les atteintes plus graves, telles que la myocardite avec hémorragie pulmonaire, sont rares mais peuvent être mortelles. Le traitement des hémorragies pulmonaires graves liées au lupus est souvent difficile. Samad a rapporté l'utilisation de MMF pour traiter un patient atteint de LES chez l'enfant avec une hémorragie pulmonaire récurrente [24]. En ce qui concerne une autre atteinte pulmonaire, Swigris et ses collègues ont réalisé une enquête rétrospective auprès de 28 patients ayant une pneumopathie interstitielle dont l'un avait un LED, et ont constaté que la MMF préserve la fonction pulmonaire avec une bonne tolérance [25]. Dans des études animales, il a été démontré que le MMF prévient le développement d'une myocardite auto-immune expérimentale [26]. Par conséquent, le MMF peut être utile dans la prise en charge de la myocardite liée au lupus. Dans une revue de 12 patients atteints du syndrome hémophagocytaire lié au lupus avec une prévalence élevée de péricardite et/ou de myocardite. Le MMF a été utilisé avec succès comme complément dans les schémas thérapeutiques à long terme pour deux des patients [27].

➤ L'atteinte neuropsychiatrique

Des anomalies neuropsychiatriques, allant de la psychose aux déficits cognitifs, surviennent fréquemment chez les patients lupiques atteints d'une maladie active. Fréquemment, la sévérité de l'atteinte neurologique nécessite l'administration chronique de fortes doses de corticostéroïdes et/ou de médicaments cytotoxiques, avec les complications qui en découlent. Cependant, aucun essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité du MMF chez ces patients atteints de lupus n'a été rapporté à ce jour. La plupart de la littérature pertinente consiste en des rapports anecdotaux. Jose et ses collègues ont traité et entretenu avec succès un patient atteint de lupus avec des manifestations psychotiques avec MMF [38]. Un autre succès signalé concernait un cas de vascularite cérébrale chez un patient atteint d'un déficit héréditaire complet en C4 et d'un LED. Elle a été traitée avec une combinaison d'immunoabsorption et de MMF [22]. De plus, Mok et al. ont rapporté leur expérience préliminaire avec le MMF dans le traitement d'un patient atteint d'une myélopathie de la moelle épinière liée au lupus [23].

5.2. La sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique est une maladie systémique du tissu conjonctif caractérisée par une atteinte microvasculaire qui peut être diffuse et s'accompagner de phénomènes de fibrose généralisée.

Le mycophénolate mofétil est un des immunosuppresseurs recommandés par l'EULAR dans le traitement des formes diffuses précoces de sclérodermie systémique. Il n'y a pas d'étude directe de l'utilisation du MMF comme traitement de fond, mais on dispose d'études observationnelles et également des études contrôlées dans l'atteinte pulmonaire. Le groupe de travail considère que le MMF est un traitement de fond envisageable dans les formes cutanées diffuses de sclérodermie avec ou sans atteinte pulmonaire ayant amélioré le score de Rodnan chez ces patients. [32]

Pour l'atteinte pulmonaire l'étude SLS-II a montré une efficacité équivalente d'un traitement de MMF 1500 mg 2 fois par jour per os pendant 2 ans à celle d'un traitement de CYC par voie orale pendant 1 an suivi d'un placebo pendant 1 an. De plus, le MMF était mieux toléré avec moins d'effets indésirables. Par conséquent, il est maintenant préféré au CYC comme traitement de première ligne de la pneumopathie interstitielle au cours de la sclérodermie systémique. [33]

5.3. Les myopathies inflammatoires

Les myopathies inflammatoires sont un groupe hétérogène de maladies ayant en commun une lésion musculaire secondaire à une trouble de l'immunité. Les manifestations cliniques vont de l'atteinte musculaire isolée à des formes touchant plusieurs organes (peau, poumons, cœur) et, rarement, des présentations sans atteinte musculaire. Leur potentielle gravité réside dans l'atteinte de certains muscles (muscles diaphragmatiques, cœur, ORL), l'atteinte pulmonaire fibrosante et la possible association à des cancers.

Les corticoïdes constituent le traitement de base de ces myosites. Afin d'épargner au maximum la corticothérapie, on associe volontiers un immunosuppresseur, tel que l'azathioprine ou le méthotrexate. Une récente alternative est le mycophénolate mofétil qui inhibe la prolifération des lymphocytes T et B. Son utilisation est néanmoins trop récente pour que sa recommandation puisse se faire de manière suffisamment critique. Cependant le mycophénolate a montré des bénéfices que ce soit pour l'atteinte musculaire ou pulmonaire (PID) des myopathies inflammatoires. Il est indiqué en particulier lorsque l'on se trouve face à un syndrome de chevauchement associant une dermatomyosite à des traits lupiques. [34]

5.4. Le syndrome de Sjörgen

Le syndrome de Sjörgen (SS) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires et lacrymales. Les manifestations hématologiques du SS primaire (SSp) consistent généralement en une anémie légère, une thrombocytopénie, une neutropénie modérée et une lymphopénie. L'agranulocytose est rarement rapportée et répond généralement à l'immunosuppression. Le MMF avait montré son efficacité dans l'agranulocytose réfractaire au cours du Syndrome de Sjörgen primitif où il peut être une option de traitement efficace et bien tolérée. [35]

Le MMF avait prouvé son efficacité également au cours des néphropathies tubulo-interstitielles et l'Infundibulo-neurohypophysite dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjörgen primaire. [36]

5.5. Les uvéites non infectieuses

Contrôler l'inflammation à long terme au cours des uvéites non infectieuses en limitant l'iatrogénie est un véritable défi. La corticothérapie systémique reste le traitement de référence associée ou non aux immunosuppresseurs.

Le Mycophénolate mofétil agit plus rapidement que le méthotrexate et l'azathioprine et est associé à une moindre proportion d'effets secondaires [37]. Dans une série de 85 patients présentant un échec du traitement par méthotrexate le MMF a été jugé efficace chez 55% d'entre eux [38]. Le MMF a été utilisé avec succès en association avec les corticoïdes pour le contrôle de la maladie de VKH [39] et des uvéites intermédiaires récidivantes. Le MMF est également une alternative à la ciclosporine au cours de la rétinopathie de Birdshot, pour laquelle la plupart des auteurs recommandent l'utilisation précoce d'un immunosuppresseur au long cours [40].

5.6. Les vascularites

Les vascularites systémiques sont un groupe hétérogène de maladies comprenant des angéites non nécrosantes, comme des artérites à cellules géantes et la maladie de Behçet, et des angéites nécrosantes touchant des vaisseaux de calibres divers. Elles peuvent être primitives ou secondaires à divers agents pathogènes, à des maladies auto-immunes ou à des maladies malignes. La classification actuelle des différentes vascularites primitives repose sur le type (artères, capillaires, veines) et la taille des vaisseaux atteints. Les manifestations cliniques sont variées selon les vaisseaux atteints, le type de vascularite mais aussi dans la présentation d'une même vascularite chez différents patients. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

Le traitement à la phase aiguë consiste en un traitement d'induction, instauré précocement et parfois en urgence, visant à l'obtention d'une rémission. Le traitement d'induction dépend de la vascularite, de sa gravité, de l'existence d'une rechute antérieure et du terrain. Il est suivi d'un traitement d'entretien pour prévenir les rechutes qui restent fréquentes et à l'origine d'une surmorbidity et de séquelles. Le MMF trouve sa place en traitement d'entretien en relais du cyclophosphamide sans avoir de supériorité par rapport à l'Azathioprine. [41]

5.7. Autres

Le MMF trouve sa place dans le traitement d'autres pathologies auto-immunes notamment dans le traitement des myasthénies, la maladie de Crohn, les dermatoses auto-immunes et les pathologies démyélinisantes. [42].

6. EFFETS INDESIRABLES

Les effets secondaires du MMF, outre une susceptibilité accrue aux infections comme pour tous les immunosuppresseurs, sont relativement rares. En début de traitement, la molécule peut provoquer des épigastralgies et des diarrhées, généralement passagères et contrôlées par un étalement maximal des prises pendant la journée. Une hépatite biologique peut survenir, de même qu'une anémie, particulièrement chez les insuffisants rénaux. Une lymphopénie assez fréquente et plus rarement une neutropénie régressant à l'arrêt du traitement sont possibles. Une augmentation modérée du risque du lymphome est possible pour des traitements prolongés.

7. MMF ET GROSSESSE

Le MMF est extrêmement tératogène avec des malformations oro-faciales (fentes palatines, anotie, etc.). Il ne peut donc en aucun cas être administré pendant les 4 premiers de la grossesse et doit être interrompu quelques semaines avant l'arrêt de la contraception.

8. CONTRE INDICATIONS

Les contre-indications sont essentiellement l'hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, ou à l'un des excipients, les infections non contrôlée et la grossesse.

9. CONDITIONS PREALABLES A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT

Il faut discuter la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons qui réduisent le risques d'épigastralgies .il faut éviter l'association avec les fluoroquinolones et le métronidazole qui diminue la concentration sérique du MMF. Le risque d'agranulocytose est potentiellement lié à l'association avec du Cotrimoxazole ou d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Une contraception efficace avant, pendant le traitement par MMF et durant les six semaines suivant l'arrêt du traitement pour les femmes et durant 90 jours suivant l'arrêt pour les hommes doit être mise en place.

10. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Le bilan clinique comprend avant tout un interrogatoire et un examen clinique à la recherche d'éventuelles contre-indications ou précautions d'emploi. Une contraception efficace doit être instaurée chez la femme jeune en âge de procréation.

Le bilan paraclinique comprend une numération formule sanguine (NFS) et une numération plaquettaire, créatinine et urée plasmatiques, transaminases, gamma- GT, phosphatases alcalines, bilirubine, albuminémie, les sérologies des hépatites B, C et VIH, test de grossesse. [43]

11. SURVEILLANCE

Il faut surveiller l'hémogramme de façon hebdomadaire lors du premiers mois du traitement, bimensuel le 2ème et 3ème mois puis de façon mensuelle. Les patients ne doivent pas faire de don de sang pendant le traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du MMF.

12. Conclusion :

Le mycophénolate mofétil est un immunosuppresseur qui une place importante dans les stratégies thérapeutiques de plusieurs pathologies systémiques. Quoique son emploi reste récent il a considérablement amélioré le pronostic dans divers indications. Son efficacité thérapeutique qui est en général satisfaisante ainsi que sa bonne tolérance lui donnent une supériorité et lui ouvrent d'intéressantes perspectives en médecine interne qui doivent être mieux documentés par des essais prospectifs et comparatifs.

Conformité aux normes éthiques

Déclaration de conflit d'intérêts

Tous les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts

Déclaration d'approbation éthique

« Le présent travail de recherche ne contient aucune étude réalisée sur des sujets humains ou animaux par aucun des auteurs. »

Références

- [1] Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ, et al. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. Transplant Proc 1993; 25: 67-70.

- [2] Bertalanffy P, Dubsky P, Seebacher G, et al. Mycophenolic acid influences the expression of ICAM1 on human endothelial cells. *Adv Exp Med Biol* 1998; 431: 565-8.
- [3] Hauser IA, Renders L, Radeke HH, Sterzel RB, Goppelt-Struebe M. Mycophenolate cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14: 58-63.
- [4] Gregory CR, Pratt RE, Huie P, et al. Effects of treatment with cyclosporine, FK 506, rapamycin, mycophenolic acid or desoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc* 1993; 25: 770-1.
- [5] E.thervet, service de nephrologie, hôpital saint louis, paris, actualités des traitemets immuosupresseurs le mycophénolate mofétil 1998
- [6] RCP du Myfortic®, Novartis Pharma SAS, France, 2003.
- [7] Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: Role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 1991; 33: 161-73.
- [8] Allison AC, Almquist SJ, Muller CD, Eugui EM. In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid and an ester pro drug, RS-61443. *Transplant Proc* 1991; 23 (Suppl. 2) : 10-4.
- [9] Hildner K, Marker-Hermann E, Schlaak JE, et al. Azathioprine, mycophenolate mofetil and methrotrexate specifically modulate cytokine production by T-cells. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 859: 204-7.
- [10] Smith KGC, Isbel NM, Catton MG, Leydon JA, Becker GJ. Suppression of the humoral response by mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 160-4.
- [11] Vogel G, Venetz JP, Aubert V, Wauters JP. Mycophenolate mofetil therapy induces hypogammaglobulinemia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 3879A.
- [12] Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: An analysis of the JointUNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation* 2001; 72: 1662-5.
- [13] Puggia R, Rizzolo C, Maresca M, Calconi G, Vianello A. Tolerance of mycophenolate mofetil is dependent on kidney function. *Transplant Proc* 1998; 30: A2228.
- [14] Johnson HJ, Swan SK, Heim-Duthoy KI, et al. The pharmacokinetics of a single dose of mycophenolate mofetil in patients with varying degrees of renal function. *Clin Pharm Ther* 1998; 63: 512-9.
- [15] Hartmann M, Enk A. Mycophenolate mofetil and skin disease. *Lupus* 2005; 14: s58-s63.
- [16] Boehm I, Bieber T. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson. Successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2001; 137: 235-6
- [17] Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 142-4.
- [18] Hanjani NM, Nousari CH: Mycophenolate mofetil for the treatment of cutaneous lupus erythematosus with smoldering systemic involvement. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1616-8.
- [19] Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2003;12:603-2. [PubMed] [Google Scholar]
- [20] Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune hemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12:633-5. [PubMed] [Google Scholar]
- [21] Mak A, Mok CC. Mycophenolate mofetil for refractory hemolytic anaemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14:856-8. [PubMed] [Google Scholar]
- [22] Lhotta K, Wurzner R, Rosenkranz AR, et al. Cerebral vasculitis in a patient with hereditary complete C4 deficiency and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:139-41. [PubMed] [Google Scholar]
- [23] Mok CC, Mak A, To CH. Mycophenolate mofetil for lupus related myelopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006;5:971-3. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [24] Samad AS, Lindsley CB. Treatment of pulmonary hemorrhage in childhood systemic lupus erythematosus with Mycophenolate mofetil. *South Med J*. 2003;96:705-7. [PubMed] [Google Scholar]

- [25] Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest*. 2006;130:30–6. [PubMed] [Google Scholar]
- [26] Kamiyoshi Y, Takahashi M, Yokoseki O, et al. Mycophenolate mofetil prevents the development of experimental autoimmune myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39:467–77. [PubMed] [Google Scholar]
- [27] Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine*. 2006;85:169–82. [PubMed] [Google Scholar]
- [28] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61–4. doi:10.1136/ard.2008.102533.
- [29] Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886–95. doi:10.1056/NEJMoa1014460.
- [30] Zahr N, Arnaud L, Marquet P, Haroche J, Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, et al. Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum* 2010;62:2047–54. doi:10.1002/art.27495.
- [31] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–80. doi:10.1056/NEJMoa031855.
- [32] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs) 2017. La sclérodermie en 100 questions
- [33] Dr GRÉGOIRE HUMAIR a , Dre CÉCILE DACCORD a , Dre CATHERINE BEIGELMAN-AUBRY b et Dr ROMAIN LAZOR a *Rev Med Suisse* 2020 ; 16 : 2218-23
- [34] Stratégies thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires, Reza Chakour et al.
- [35] *Rev Bras Reumatol* 2012 Mar-Apr;52(2):297-9. Mycophenolate mofetil in primary Sjögren's syndrome: a treatment option for agranulocytosis
- [36] 10.1016/j.ando.2015.07.259 C. Louvet et al Infundibulo-neuro-hypophysite dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, traitée avec succès par le mycophénolate mofétil
- [37] Galor A, Jabs DA, Leder HA, Kedhar SR, Dunn JP, Peters GB, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology* 2008;115:1826–32. doi:10.1016/j.ophtha.2008.04.026.
- [38] Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology* 2008;115:1416–21, 1421.e1.doi:10.1016/j.ophtha.2007.12.011.
- [39] Abu El-Asrar AM, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Kangave D, Al-Muammar AM. The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2012;90:e603-608. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02498.x. 36 .Abu El-Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, Gikandi PW, Al-Muammar A. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of “sunset glow fundus” in initial onset acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2017;95:85–90. doi:10.1111/aos.13189
- [40] Kiss S, Ahmed M, Letko E, Foster CS. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with corticosteroid-sparing systemic immunomodulatory therapy. *Ophthalmology* 2005;112:1066–71. doi:10.1016/j.ophtha.2004.12.036.
- [41] Hajji, M., Barbouch, S., Jaziri, F., Aoudia, R., Kaaroud, H., BenHamida, F., ... Ben Abdallah, T. (2015). Mycophénolate mofétil et azathioprine en traitement d'entretien au cours des vascularites à ANCA : étude comparative portant sur 21 cas. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(5), 404. doi:10.1016/j.nephro.2015.07.413
- [42] R.Felten et al traitements immunosupresseurs dans les maladies auto-immunes 2018 Elsevier
- [43] Lebrun-Vignes B, Bachelez H, Chosidow O. Le methotrexate en dermatologie pharmacologie, indications, utilisation et précautions d'emploi. *RevMed Interne*. 1999; 20 Suppl 3 : 384-392.