

Une nécrose aseptique de la tête fémorale associée à une amylose rénale

révélant une fièvre méditerranéenne familiale

G. KHELLAF ⁽¹⁾, M. SAIDANI ⁽¹⁾,
L. KACI ⁽²⁾, D. AIT IDIR ⁽³⁾

(1) Service de Néphrologie,

CHU Isaad Hassani, Béni Messous,

(2) Laboratoire d'anatomie pathologique,

(3) Laboratoire de pharmacologie.

Résumé

L'atteinte arthritique la plus fréquente dans la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une mono arthrite limitée qui dure typiquement 72 h. La participation de l'articulation de la hanche est rare dans la FMF et peut résulter soit d'un processus spécifique de cette maladie, soit d'une maladie inflammatoire articulaire coexistante. Nous décrivons un homme de 43 ans hospitalisé en 2007 pour ponction biopsie rénale devant un syndrome néphrotique pur profond d'allure secondaire associé à des crises épisodiques de fièvre récurrente depuis l'enfance associée à des douleurs lombaires droites type arthrosique durant 06 mois, traité avec une corticothérapie mais sans résultats. L'analyse génétique a révélé une mutation dans le gène MEFV confirmant le diagnostic de FMF. Bien que la présentation clinique et l'évolution de l'arthrite due à la FMF soient diverses, l'association à une complication rénale qu'est l'amylose peut être secondaire à plusieurs arthropathies d'autres origines telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthropathie ankylosante, l'arthrite chronique juvénile. La délimitation de ces schémas cliniques peut aider à une détection précoce et à un traitement pour prévenir l'arthrite destructrice dans la FMF. Les cliniciens devraient envisager la possibilité d'un développement de la FMF chez les patients atteints de mono arthrite inhabituelle et présentant des crises fébriles récurrentes.

>>> Mots-clés :

Arthrite, FMF, nécrose aseptique de la tête fémorale, amylose.

Abstract

The most common arthritic involvement in familial mediterranean fever (FMF) is a limited mono arthritis that typically lasts for 72 h. The involvement of the hip joint is rare in FMF and may result from either a specific process of this disease or a coexisting inflammatory joint disease. We describe a 43-year-old man hospitalized in 2007 for a renal biopsy puncture in front of a secondary deep-seated nephrotic syndrome associated with episodes of relapsing fever since childhood associated with osteoarthritic-type right back pain for 6 months, treated with corticotherapy without results. Genetic analysis revealed a mutation in the MEFV gene confirming the diagnosis of FMF. Although the clinical presentation and evolution of FMF arthritis are diverse, the association with a renal complication of amyloidosis may be secondary to several arthropathies of other origins such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis, juvenile chronic arthritis. The delineation of these clinical patterns can help early detection and treatment to prevent destructive arthritis in FMF. Clinicians should consider the possibility of FMF development in patients with unusual mono-arthritis and recurrent febrile seizures.

>>> Key-words :

Arthritis, FMF, aseptic necrosis of the femoral head, amyloidosis

Introduction :

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une maladie auto-inflammatoire autosomique récessive liée à des mutations du gène MEFV. L'atteinte articulaire concerne 50 à 75 % des patients selon les séries. Elle se révèle classiquement par une mono arthrite inflammatoire régressive touchant par ordre de fréquence le genou, la cheville, la hanche et l'épaule.

Observation :

Il s'agit d'un patient âgé de 43 ans, aux origines arabes, issu d'un mariage non consanguin.

Aux antécédents d'appendicectomie à l'âge de 16 ans et de crise faite de fièvre épisodique associée à des douleurs abdominales généralisées à l'acmé de la fièvre, arthralgies des grosses articulations surtout en hiver et favorisée par des repas copieux. Hospitalisé dans notre unité en 2007 pour ponction biopsie rénale devant un syndrome néphrotique pur profond d'allure secondaire. Ce tableau est associé à une douleur inflammatoire de la hanche et cuisse droite évoluant depuis plus d'un mois. L'examen clinique retrouve un syndrome œdémateux généralisé avec œdèmes des membres inférieurs remontant aux cuisses avec une douleur exquise du pli inguinal droit et la mise en charge de la jambe droite est impossible, une ascite de grande abondance et une mutité bilatérale du murmure vésiculaire à l'auscultation de la base des deux héli thorax.

Il existe un syndrome inflammatoire biologique sévère avec une CRP à 120 mg/l et une vitesse de sédimentation accélérée à 3 chiffres sans polynucléose neutrophile, mais une thrombocytose à 550.000/mm³ et une anémie à 9g/dl sont présentes, le bilan infectieux est revenu négatif, les marqueurs tumoraux sont sans particularités, l'électrophorèse des protéines sanguines retrouve une hypo albuminémie à 15 g/l, une hypo protidémie à 23 g/l, une hyper alpha 2 à 10 g/l, une hypogammaglobulinémie à 4 g/l et une protéinurie à 12 g/24 h, la fonction rénale est conservée, l'immunoélectrophorèse des protéines sanguines et la protéinurie de Bens Jones sont sans particularités, les facteurs antinucléaires et les anti DNA natifs sont négatifs. Le téléthorax retrouve un comblement des deux culs de sacs pulmonaires sans signes de cardiomégalie (indice cardio-thoracique correct), une échographie abdominale retrouve une hépato-splénomégalie avec néphromégalie et adénopathies celio-mésentériques, un

abdomen sans préparation retrouve une nécrose de la tête fémorale droite sans signes de sacro iléite. La PBR est en faveur d'une amylose glomérulaire AA avec négativité de l'anti : C3, C1q, IgG, IgM, IgA et le fibrinogène. L'analyse génétique a révélé une mutation hétérozygote composite type M694I/ M694V dans le gène MEFV. Un traitement à base de colchicine est vite instauré à raison de 1 mg/j vite doublé au 2ème mois sans effets secondaires notables, un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion type Lopril® (Captopril) à raison de 25 mg/j. L'évolution est marquée par une bonne régression définitive des crises (fièvre ; douleurs abdominales...), bilan inflammatoire négatif après 6 mois d'évolution, la protéinurie a régressé, et est stabilisée à 800 mg/24h, protidémie et albuminémie correctes après 2 ans d'évolution, le patient a développé une hyper uricémie à 140 mg/j 3 ans après, stable sous 150 mg de Zyloric® (Allopurinol).

Mais l'atteinte articulaire a évolué pour son propre compte, le patient a aggravé sa boiterie surtout à la marche, et a atteint aussi le genou droit avec des gonalgies.

Le patient après 10 ans d'évolution et de suivi a bénéficié d'une prothèse totale de la hanche droite.

Discussion :

La quasi-totalité des cas de FMF touche la population du bassin méditerranéen.

(Populations arabes de l'Ouest et de l'Est, juifs séfarades, arméniens, turques) mais aussi dans une moindre mesure les populations juives ashkénazes, kurdes, druses et libanaises.

Ainsi, plus de 90 % des cas de FMF concernent les descendants des Juifs séfarades ou des Arabes du Moyen-Orient.

La découverte en 1997 du gène de la maladie périodique a permis de mieux comprendre les mécanismes de cette maladie ⁽¹⁾. La FMF est une maladie autosomique récessive due à des anomalies dans le gène MEFV codant pour une protéine dénommée par le consortium international pyrine (ou marénostrine par le consortium français). Le gène MEFV n'est exprimé que dans les polynucléaires circulants et à un moindre degré dans les monocytes.

À l'heure actuelle, le rôle exact de la marénostrine/pyrine n'est pas encore bien défini, mais cette protéine joue certainement un rôle régulateur essentiel dans l'inflammation via le facteur NF- κ B et l'apoptose. Actuellement, plus de 30 mutations sur le gène MEFV ont été identifiées, mais celles-ci n'ont pas été retrouvées chez la totalité des sujets atteints de FMF, ce qui suggère que des mutations n'ont pas encore été identifiées, ou qu'il existe un autre gène dont les mutations donnent le même phénotype.

L'atteinte articulaire est une des autres manifestations principales de la maladie périodique. Selon les séries, elle concerne 50 à 75 % des malades. Elle peut être la manifestation clinique inaugurale et ainsi égarer le diagnostic clinique vers d'autres pathologies rhumatologiques ou orthopédiques de l'enfant.

Il s'agit d'une mono ou oligo-arthrite des grosses articulations (genou, cheville, plus rarement hanche) qui survient au cours d'une poussée fébrile⁽²⁻³⁾. Les atteintes articulaires sont asymétriques et habituellement non destructrices. Cliniquement, l'articulation atteinte est augmentée de volume, mais l'aspect local est souvent peu inflammatoire. L'arthrite régresse en moyenne en 7 jours, sans séquelles.

Ces accès articulaires peuvent se traduire dans leur forme mineure par de simples arthralgies diffuses, sans épanchement intra-articulaire clinique. L'imagerie standard est de peu d'utilité. Elle permet éventuellement de mettre en évidence un œdème des parties molles ou une ostéoporose transitoire. Dans de très rares cas, elle retrouve des arguments en faveur d'une destruction cartilagineuse (pincement de l'interligne articulaire, irrégularités des surfaces articulaires, etc.).

Tout comme l'imagerie, l'histologie de l'atteinte articulaire de la FMF est non spécifique. Une ponction articulaire effectuée au cours d'une poussée articulaire ramènerait un liquide puriforme (exsudat à prédominance de polynucléaires neutrophiles), qui reste stérile à la culture.

L'arthrite chronique concerne moins de 5 % des patients atteints de maladie périodique. La hanche et le genou sont les articulations essentiellement touchées^[4-5-6-7].

L'arthrite chronique commence comme une poussée aiguë avec un épanchement intra-articulaire fébrile.

Dans un deuxième temps apparaissent une sclérose synoviale et une destruction du cartilage articulaire responsables de déformations articulaires parfois dramatiques.

L'épanchement articulaire peut persister de manière chronique et entraîner une réaction de périostose. La surpression dans l'articulation ainsi touchée peut être responsable d'anomalies de la vascularisation osseuse. La hanche est essentiellement soumise à ce risque et une nécrose aseptique de la tête fémorale⁽⁸⁻⁹⁾ peut se superposer à l'atteinte articulaire de la FMF proprement dite. Le traitement des atteintes articulaires chroniques est particulièrement décevant. Elles répondent peu aux anti-inflammatoires ou à la colchicine.

Le traitement est essentiellement symptomatique (AINS à visée antalgique). L'intérêt d'une ponction articulaire précoce est discuté, car celle-ci pourrait améliorer le devenir articulaire en diminuant la pression intra-articulaire et en limitant ainsi les complications synoviales et vasculaires d'un épanchement volumineux. Les cas évolués et sévères nécessitent une synovectomie voire une prothèse articulaire.

Toutes les articulations peuvent être touchées au cours d'une poussée de FMF. Même si majoritairement elles guérissent sans séquelles, certaines localisations nécessitent une attention particulière⁽¹⁰⁾.

Ainsi l'atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire peut être responsable de difficultés alimentaires. Une infiltration locale de corticoïdes pourrait améliorer le patient et éviter d'éventuelles complications nutritionnelles.

Tout comme l'atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire, l'articulation sacro-iliaque nécessite un examen régulier attentif. Les sacro-iliites se compliquent fréquemment d'une destruction articulaire qui n'est que peu symptomatique au début d'évolution, mais peut entraîner des séquelles.

L'intérêt essentiel de dépister la maladie périodique chez les enfants et les adultes avec une vascularite ou une atteinte articulaire atypique est de leur éviter les complications.

La complication la plus grave est certainement l'amylose secondaire. Elle se traduit avant tout par une amylose

rénale et elle pourrait toucher jusqu'à 40 % des patients non traités. La néphropathie amyloïde était la principale cause de mort au cours de la FMF avant l'ère de la colchicine. Si dans l'ensemble l'amylose complique des formes graves de FMF et notamment la maladie périodique des porteurs d'une mutation M694V homozygote, cela n'est pas absolu et cette complication peut même survenir en l'absence de toute poussée inflammatoire. Des signes articulaires isolés dans la population à risque devraient donc doublement attirer l'attention sur la possibilité d'une FMF et mettre en route le cas échéant une thérapeutique appropriée par colchicine.

Conclusion :

La FMF est une pathologie encore insuffisamment connue ou encore dite rare en Algérie et les atteintes articulaires isolées rarement mises en rapport avec la maladie périodique. Si l'origine géographique berbère ou arabe d'un patient avec des atteintes articulaires atypiques est compatible, un test génétique pourrait être utile. Pour éviter les errances diagnostiques et thérapeutiques qui peuvent durer des mois voire des années entre les différents collègues : rhumatologues, internistes et néphrologues .

Date de soumission :

28 Janvier 2018

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt

Références :

1. Samuels J, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*1998; 77(4): 268-97.
2. Majeed HA, et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM* 1999; 92(6): 309-18.
3. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *SeminArthritisRheum*1992; 22(3): 139-50.
4. Uthman I, et al. Arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2001; 20(4): 145-8.
5. Ince E, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *RheumatolInt*2002; 21(6): 213-7.
6. Yalcinkaya F, et al. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheumatol*1997; 36(11): 1228-30.
7. Bodur H, et al. Protracted familial Mediterranean fever arthritis. *Rheumatol Int* 1999; 19(1-2): 71-3.
8. Snech E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J, Protracted arthritis in Familial Mediterranean fever, *Rheumatol Rehabil* 1977 ; 16 :102-6
9. Onat AM, Ozcakar L, Ureten K, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M, Avascular necrosis of the femoral head foreshadowing familial Mediterranean Fever: propos of three cases. *ClinRheumatol* 2005,24 :155-7
10. Brik R, et al. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *ArthritisRheum*2001; 44(6): 14169.

Index thérapeutique

Vous trouverez sur le site Web de la revue : www.el-hakim.net un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule (s) les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie. Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante : redaction@el-hakim.net

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT: 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT: PHENOCEPT® 500 mg, comprimé pelliculé 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: PHENOCEPT® 500mg, comprimé pelliculé PHENOCEPT® 500 mg pour un comprimé pelliculé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé pelliculé. 4. DONNÉES CLINIQUES: 4.1. Indications thérapeutiques: Mycophénolate Mofetil est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticostéroïdes pour la prévention des rejets aigus d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

4.2. Posologie et mode d'administration: La mise en œuvre et le suivi du traitement par Mycophénolate Mofetil doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences correspondantes.

Utilisation en transplantation rénale: Adultes: par voie orale, le traitement par PHENOCEPT® doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans): la dose recommandée de PHENOCEPT® est de 600 mg/m² administrée par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). Les comprimés de PHENOCEPT® 500 mg ne doivent être prescrits qu'aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m², à une dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus élevée que chez l'adulte. Une réduction temporaire de la posologie ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire et devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction. Enfants (âgés de moins de 2 ans): les données d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées. Elles sont insuffisantes pour recommander une posologie et par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Utilisation en transplantation cardiaque: Adultes: par voie orale, le PHENOCEPT® doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque. La dose recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g). Enfants: aucune donnée concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie.

Utilisation en transplantation hépatique: Adultes: le PHENOCEPT® devra être administré par voie intraveineuse pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique, avec un relais du PHENOCEPT® par voie orale dès qu'il peut être toléré. La dose recommandée chez les transplantés hépatique est de 1,5 g deux fois par jour par voie orale (dose quotidienne de 3 g). Enfants: aucune donnée concernant la transplantation hépatique n'est disponible en pédiatrie. Utilisation chez les personnes âgées (65 ans ou plus): La dose recommandée de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux et de 1,5 g deux fois par jour chez les transplantés cardiaques ou hépatiques est appropriée pour les patients âgés.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale: Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g deux fois par jour, en dehors de la période immédiatement postopératoire à la greffe. Ces patients doivent en outre faire l'objet d'une surveillance attentive. Chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal après l'opération, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose. Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique sévère.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique sévère: Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les transplantés rénaux atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère. **Traitement pendant les épisodes de rejet:** L'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du PHENOCEPT®. Le rejet de greffe rénal n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique du MPA ; une diminution de la dose de PHENOCEPT® ou une interruption du traitement n'est pas nécessaire. L'ajustement de la dose de PHENOCEPT® en cas de rejet de greffe cardiaque n'est pas justifié. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

4.3. Contre-indications: Une hypersensibilité au PHENOCEPT® ou à l'un des excipients a été observée. Par conséquent, le PHENOCEPT® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au PHENOCEPT®, à l'acide mycophénolique ou à l'un des excipients. Le PHENOCEPT® est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Pour des informations sur l'utilisation pendant la grossesse et les exigences en matière de contraception, voir la rubrique 4.6.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi: Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant des associations de médicaments dont le PHENOCEPT®, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, en particulier de la peau (voir rubrique 4.8). Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé. Les patients traités par le PHENOCEPT® doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin pour toute infection, tout ecchymose inexplicable, tout saignement ou toute autre manifestation de myélosuppression. Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont le PHENOCEPT®, présentent un risque accru d'infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires), d'infections mortelles et de septicémie (voir rubrique 4.8). La néphropathie à virus BK et la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC comptent parmi les infections opportunistes. Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Chez les patients traités par PHENOCEPT®, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie, qui peut être liée au PHENOCEPT® lui-même, aux traitements concomitants, aux infections virales, ou à une quelconque association de ces facteurs. Chez les patients traités par PHENOCEPT®, la numération sanguine complète doit être contrôlée chaque semaine au cours du premier mois, deux fois par mois le second et le troisième mois puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux absolu des polynucléaires neutrophiles < 1,3 x 10³/µl) il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement par PHENOCEPT®. Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par PHENOCEPT® en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel le PHENOCEPT® induit une érythroblastopénie n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par PHENOCEPT®. Toute modification du traitement par PHENOCEPT® doit être uniquement entreprise sous étroite surveillance chez les transplantés afin de limiter le risque de rejet du greffon (voir rubrique 4.8). Les patients devront être avertis que pendant le traitement au PHENOCEPT®, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins à virus vivant atténué (voir rubrique 4.5). La vaccination antigrippale peut s'avérer utile. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales relatives à la vaccination antigrippale. Le traitement par PHENOCEPT® ayant entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, dont de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation, le PHENOCEPT® devra être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive. Le PHENOCEPT® est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc en théorie être évité chez les patients présentant un déficit congénital rare en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) tel que le syndrome de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller. Il est recommandé de ne pas administrer le PHENOCEPT® en même temps que l'azathioprine car une telle association n'a pas été étudiée. Compte tenu de la réduction significative de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA par la cholestyramine, la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de PHENOCEPT® et de médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique car l'efficacité du PHENOCEPT® pourrait être diminuée. Le rapport bénéfice/risque du PHENOCEPT® en association avec le tacrolimus ou le sirolimus n'a pas été établi (voir rubrique 4.5).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions: Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

+ Aciclovir: Des concentrations plasmatiques d'aciclovir plus élevées ont été observées lors de l'administration concomitante de PHENOCEPT® et d'aciclovir comparativement à l'administration d'aciclovir seul. Les modifications de la pharmacocinétique du MPAG (le glucuronide phénolique du MPA) ont été minimales (augmentation du MPAG de 8 %) et ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Etant donné que les concentrations plasmatiques du MPAG sont augmentées en cas d'insuffisance rénale, tout comme les concentrations d'aciclovir, il est possible que le PHENOCEPT® et l'aciclovir, ou ses prodrogues, comme par exemple, le valaciclovir, soient en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire et que cela entraîne une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

+ Antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium: L'absorption du PHENOCEPT® était diminuée lorsqu'il était administré avec des antiacides.

+ Cholestyramine: L'administration d'une dose unique de 1,5 g de PHENOCEPT® à des sujets sains ayant préalablement reçu 4 g de cholestyramine trois fois par jour pendant 4 jours, a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC du MPA (voir rubriques 4.4 et 5.2). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante car l'efficacité du PHENOCEPT® pourrait être diminuée.

+ Médicaments interférant avec le cycle entérohépatique: La prudence est de rigueur avec les médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique car l'efficacité du PHENOCEPT® pourrait être diminuée.

+ Ciclosporine A: La pharmacocinétique de la ciclosporine A (CSA) n'est pas affectée par le PHENOCEPT®. Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la ciclosporine, une augmentation de l'ASC du MPA d'environ 30 % doit être attendue.

+ Ganciclovir: Du fait d'une part, des résultats d'une étude d'administration d'une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate orale et de ganciclovir par voie IV et d'autre part des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du PHENOCEPT® (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration simultanée de ces molécules (qui exerce une compétition au niveau de l'élimination tubulaire rénale) entraînera des augmentations des taux sanguins de PHENOCEPT® et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'est prévisible et l'adaptation des doses de PHENOCEPT® n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par PHENOCEPT® et ganciclovir ou ses prodrogues comme par exemple le valaciclovir, présentent une insuffisance rénale, ils doivent recevoir les doses recommandées de ganciclovir et être soumis à une surveillance rigoureuse.

+ Contraceptifs oraux: La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des contraceptifs oraux n'ont pas été affectées lors de l'administration simultanée du PHENOCEPT® (voir rubrique 5.2).

+ Rifampicine: Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de PHENOCEPT® et de rifampicine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA (ASC-12 h) de 18 % à 70 %. Il est recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de PHENOCEPT® en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque la rifampicine est administrée de façon concomitante.

+ Sirolimus: Chez les patients transplantés rénaux, l'administration concomitante de PHENOCEPT® et de CSA a entraîné une diminution de l'exposition au MPA de 30 à 50 % comparé aux patients recevant l'association de sirolimus et de doses similaires de PHENOCEPT® (voir rubrique 4.4).

+ Sévélamer: Une diminution de la concentration maximale (C_{max}) du MPA et de l'ASC-12h de 30 % et 25 % respectivement, a été observée lors de l'administration concomitante de PHENOCEPT® et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c'est-à-dire rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer le PHENOCEPT® au moins une heure avant ou trois heures après la prise de sévélamer afin de limiter l'impact sur l'absorption du MPA. Il n'existe aucune donnée sur le PHENOCEPT® administré avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

+ Triméthoprime/sulfaméthoxazole: Aucun effet sur la biodisponibilité du MPA n'a été observé.

+ Norfloxacine et métronidazole: Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque le PHENOCEPT® était administré soit en association avec la norfloxacine, soit en association avec le métronidazole. Toutefois, l'association de norfloxacine et de métronidazole a diminué l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de PHENOCEPT®.

+ Ciprofloxacine et association amoxicilline - acide clavulanique: Des diminutions d'environ 50 % des concentrations de MPA résiduelles ont été rapportées chez des transplantés rénaux dans les jours qui suivent le début du traitement par ciprofloxacine orale ou par l'association amoxicilline-acide clavulanique. Cet effet tendait à diminuer avec l'utilisation continue de l'antibiotique et à cesser dans les jours suivants son arrêt. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de changements dans l'exposition globale au MPA. Donc, une modification de la posologie de PHENOCEPT® ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance médicale étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante et peu après l'arrêt du traitement antibiotique.

Tacrolimus: Chez les patients transplantés hépatiques recevant le PHENOCEPT® et le tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif du PHENOCEPT®, n'ont pas été affectés de manière significative par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses répétées de PHENOCEPT® (1,5 g deux fois par jour) chez des patients recevant du tacrolimus. Cependant, chez les patients transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé affectée par le PHENOCEPT® (voir également rubrique 4.4).

+ Autres interactions: L'administration simultanée de probénécide et de PHENOCEPT® chez le singe multiplie par trois l'ASC du MPAG plasmatique. D'autres substances connues pour être sécrétées dans les tubules rénaux peuvent entrer en compétition avec le MPAG d'où une possible augmentation de concentration plasmatique du MPAG ou de l'autre substance soumise à la sécrétion tubulaire.

+ Vaccins à virus vivant: Les vaccins à virus vivant ne doivent pas être administrés aux patients ayant une réponse immunitaire altérée. La réponse humorale aux autres vaccins peut être diminuée (voir rubrique 4.4).

4.6. Grossesse et allaitement: Grossesse: Il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par le PHENOCEPT® avant de disposer d'un test de grossesse négatif. Une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement par le PHENOCEPT® pendant le traitement et pendant six semaines suivant son arrêt (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être avertis de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de survenue d'une grossesse. L'utilisation du PHENOCEPT® n'est pas recommandée pendant la grossesse et doit être réservée aux situations dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique adaptée n'est disponible. Le PHENOCEPT® ne doit être utilisé chez les femmes enceintes que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus. Les données concernant l'utilisation du PHENOCEPT® chez la femme enceinte sont limitées. Toutefois, des malformations congénitales, incluant des malformations de l'oreille, c'est-à-dire oreille externe/moyenne anormalement formée ou absente, ont été rapportées chez des enfants de patientes exposées au PHENOCEPT® en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse. Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez des patientes exposées au PHENOCEPT®. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement: Il a été montré que le PHENOCEPT® est excrété dans le lait de rates allaitantes. On ignore si cette substance est excrétée dans le lait maternel humain. Du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères au PHENOCEPT® chez les enfants allaités, le PHENOCEPT® est contre-indiqué chez les mères qui allaitent (voir rubrique 4.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: Les effets du PHENOCEPT® sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Le profil pharmacodynamique et les effets indésirables rapportés indiquent qu'un effet est peu probable.

4.8. Effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques: Les principaux effets indésirables liés à l'administration du mycophénolate mofetil en association à la ciclosporine et aux corticostéroïdes sont: diarrhée, leucopénie, septicémie et vomissements. On a constaté une fréquence plus élevée de certains types d'infections (voir rubrique 4.4). **Tumeurs malignes:** Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, comportant plusieurs médicaments en association dont le PHENOCEPT®, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant PHENOCEPT® (2 g par jour), cardiaques ou hépatiques (2 ou 3 g par jour) en association avec d'autres immunosuppresseurs et suivis pendant plus d'un an, 0,6 % des patients ont développé un syndrome lymphoprolifératif ou un lymphome. Des cancers cutanés non mélanomateux sont survenus chez 3,6 % des patients ; d'autres types de tumeurs sont survenus chez 1,1 % des patients. Comparés aux données à 1 an, la fréquence de tumeurs malignes n'a pas été modifiée dans les données de tolérance à 3 ans obtenues chez les patients transplantés rénaux ou cardiaques. Les patients transplantés hépatiques ont été suivis plus d'un an mais moins de 3 ans. **Infections opportunistes:** Tous les patients transplantés présentent un risque accru de développer des infections opportunistes ; ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression (voir rubrique 4.4). Chez les patients recevant le PHENOCEPT® (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs dans le cadre d'essais cliniques contrôlés réalisés chez des patients transplantés rénaux (2 g par jour), cardiaques et hépatiques suivis pendant au moins 1 an, les infections opportunistes les plus fréquemment observées étaient les candidoses cutané-muqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus (CMV) et herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à CMV était de 13,5 %. Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans): lors d'un essai clinique conduit chez 92 patients âgés de 2 à 18 ans ayant reçu par voie orale 600 mg/m² de PHENOCEPT® deux fois par jour, le type et la fréquence des effets indésirables ont été généralement semblables à ceux observés chez les patients adultes ayant reçu 1 g de PHENOCEPT® deux fois par jour. Toutefois, les effets indésirables suivants, considérés comme liés au traitement, étaient plus fréquents parmi la population pédiatrique, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans, comparés aux adultes: diarrhée, septicémie, leucopénie, anémie et infections. Personnes âgées (65 ans ou plus): Les patients âgés (65 ans ou plus) peuvent présenter un risque plus élevé d'effets indésirables dus aux immunosuppresseurs. Les patients âgés traités par PHENOCEPT® comme composante d'un traitement immunosuppresseur, peuvent présenter un risque accru, par rapport aux patients plus jeunes, d'apparition de certaines infections (incluant les infections tissulaires invasives à cytomégalovirus) ainsi que d'hémorragie gastro-intestinale ou d'œdème pulmonaire. **Autres effets indésirables:** Les effets indésirables, probablement ou possiblement liés au PHENOCEPT®, rapportés chez les patients transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. **Effets indésirables, probablement ou possiblement liés au PHENOCEPT®, rapportés chez les patients traités au PHENOCEPT® lors des essais cliniques réalisés chez des transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques, administré en association avec la ciclosporine et des corticostéroïdes.** Au sein des classes de systèmes-organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence, utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à <1/100); peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100); rare (≥1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes-organes		Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Septicémie, candidose gastro-intestinale, infection des voies urinaires, herpès, herpès zoster (zona).
	Fréquent	Pneumonie, grippe, infection des voies respiratoires, candidose respiratoire, infection gastro-intestinale, candidose, gastro-entérite, infection, bronchite, pharyngite, sinusite, mycose cutanée, candidose cutanée, candidose vaginale, rhinite.
Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes)	Très fréquent	-
	Fréquent	Carcinome cutané, tumeur cutanée bénigne.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, thrombopénie, anémie.
	Fréquent	Pancytopénie, leucocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	-
	Fréquent	Acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, goutte, anorexie

Affections psychiatriques	Très fréquent	
	Fréquent	Agitation, état confusionnel, dépression, anxiété, raisonnement anormal, insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	-
	Fréquent	Convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, syndrome myasthénique, vertiges, céphalées, paresthésies, dysgueusie.
Affections cardiaques	Très fréquent	-
	Fréquent	Tachycardie.
Affections vasculaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	-
	Fréquent	Epanchement pleural, dyspnée, toux.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, nausées.
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, péritonite, iléus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodénal, gastrite, œsophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, éructation.
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Hépatite, jaunisse, hyperbilirubinémie.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	-
	Fréquent	Hypertrophie cutanée, éruption cutanée, acné, alopecie,
Affections musculo-squelettiques	Très fréquent	-
	Fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	-
	Fréquent	Cœdème, fièvre, frissons, douleurs, malaises, asthénie
Explorations	Très fréquent	-
	Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, hypercréatininémie, augmentation du lactate déshydrogénase sanguine, hyperurémie sanguine, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, perte de poids

Remarque: lors d'études de phase III, 501 patients ont été traités pour la prévention du rejet en transplantation rénale par 2 g de PHENOCEPT® oral par jour ; en transplantation cardiaque 289 ont reçu 3 g de PHENOCEPT® oral par jour et en transplantation hépatique 277 ont été traités par 2 g de PHENOCEPT® en perfusion IV avec un relais de 3 g de PHENOCEPT® par jour par voie orale. Les effets indésirables suivants concernent les réactions inattendues observées depuis la commercialisation: Les effets indésirables observés depuis la commercialisation sont semblables à ceux constatés lors des essais contrôlés en greffe rénale, cardiaque ou hépatique. Les autres effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont décrits ci-dessous avec les fréquences rapportées entre parenthèses si elles sont connues. **Troubles digestifs:** Hyperplasie gingivale ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), colite, dont colite par cytomégalo virus ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), pancréatite ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et cas isolés d'atrophie intestinale villositaire. **Troubles liés à l'immunosuppression:** Infections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, incluant méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Des cas de néphropathie à virus BK, ainsi que des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ont été rapportés chez des patients traités avec des immunosuppresseurs, dont le PHENOCEPT®. Des cas d'agranulocytose ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et de neutropénie ont été rapportés, par conséquent une surveillance régulière des patients prenant le PHENOCEPT® est conseillée (voir rubrique 4.4). Des cas isolés d'anémie aplasique et de dépression médullaire dont certains d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités au PHENOCEPT®. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par PHENOCEPT® (voir rubrique 4.4). Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par PHENOCEPT®. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « left shift ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par PHENOCEPT®. **Hypersensibilité:** Des réactions d'hypersensibilité, incluant œdème angioneurotique et réaction anaphylactique, ont été rapportées. **Affections congénitales:** Voir informations complémentaires à la rubrique 4.6. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Des cas isolés de pathologie pulmonaire interstitielle et de fibrose pulmonaire, certains ayant eu une évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par PHENOCEPT® en association avec d'autres immunosuppresseurs. **4.9. Surdosage:** Des cas de surdosage au PHENOCEPT® ont été rapportés au cours d'essais cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Dans un grand nombre de ces cas, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des effets indésirables ont été rapportés, ces événements reflétaient le profil de tolérance connu du médicament. On s'attend à ce qu'un surdosage de PHENOCEPT® entraîne éventuellement une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myélosuppression (voir rubrique 4.4). S'il apparaît une neutropénie, le traitement par PHENOCEPT® doit être immédiatement interrompu ou la dose réduite (voir rubrique 4.4). L'hémodialyse ne semble pas permettre une élimination de quantités cliniquement importantes de MPA ou de MPAG. Les agents chélateurs des acides biliaires, tels que la cholestyramine, peuvent éliminer le MPA en diminuant la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament (voir rubrique 5.2). **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES: 5.1. Propriétés pharmacodynamiques: Classe pharmacothérapeutique: AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS.** Code ATC: L04AA06. Le PHENOCEPT® est l'ester 2-morpholinoéthylrique du MPA. Le MPA est un inhibiteur puissant, sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes T et B dépend essentiellement de la synthèse de novo des purines et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques de suppléance, le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques:** Après administration orale, le PHENOCEPT® subit une absorption rapide et complète et est complètement transformé en son métabolite actif, le MPA. La suppression du rejet aigu suite à une transplantation rénale montre que l'activité immunosuppressive du PHENOCEPT® est corrélée à la concentration du MPA. La biodisponibilité moyennée du PHENOCEPT® oral, basée sur l'ASC du MPA, est de 94 % par rapport au PHENOCEPT® IV. L'alimentation n'a aucun effet sur l'absorption (ASC du MPA) du PHENOCEPT® lorsqu'il est administré à des doses de 1,5 deux fois par jour à des patients transplantés rénaux. Toutefois, la C_{24} du MPA a été diminuée de 40 % en présence d'aliments. Le PHENOCEPT® n'est pas mesurable dans le plasma après administration orale. Aux concentrations cliniquement efficaces, le MPA est lié à 97 % à l'albumine plasmatique. Du fait du cycle entérohépatique, on observe en général 6 à 12 heures après l'administration du médicament des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA. L'ASC du MPA diminue d'environ 40 % lorsque le PHENOCEPT® est administré en même temps que la cholestyramine (4g trois fois par jour), indiquant qu'il existe une importante recirculation liée au cycle entérohépatique. Le MPA est métabolisé principalement par la glucuronyl-transférase en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), lequel n'est pas pharmacologiquement actif. Une quantité négligeable de substance est excrétée dans l'urine sous forme de MPA ($< 1\%$ de la dose administrée). En administrant par voie orale du PHENOCEPT® radiomarqué on retrouve intégralement la dose administrée à raison de 93 % de la dose administrée dans l'urine et 6 % dans les selles. La majorité (environ 87 %) de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de MPAG. Aux doses utilisées en clinique, le MPA et le MPAG ne sont pas soustraits par hémodialyse. Toutefois, à des concentrations plasmatiques de MPAG élevées ($> 100 \mu\text{g/ml}$), de faibles quantités de MPAG sont éliminées. Au cours de la période suivant immédiatement la transplantation (moins de 40 jours après la greffe), chez les patients transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques, les valeurs moyennes d'ASC et de C_{max} du MPA étaient respectivement d'environ 30 % et 40 % inférieures aux valeurs observées au cours de la période tardive après transplantation (3 à 6 mois après transplantation). **Insuffisance rénale:** Dans un essai en dose unique (6 sujets par groupe), l'ASC moyenne du MPA plasmatique chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) était 28 à 75 % supérieures aux ASC moyennes observées chez les sujets sains ou chez les patients souffrant d'insuffisance rénale moins sévère. Cependant, l'ASC moyenne du MPAG après administration d'une dose unique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère était 3 à 6 fois plus élevée que celle observée chez les sujets sains ou les patients présentant une insuffisance rénale modérée, ce qui concorde avec l'élimination rénale connue du MPAG. Aucune étude n'a été réalisée avec des doses multiples de PHENOCEPT® chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère. Aucune donnée n'est disponible pour les patients transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'une insuffisance rénale chronique grave. **Retard à la reprise de fonction du greffon rénal:** Chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal après transplantation, l'ASC moyenne du MPA (entre 0 et 12 h) était comparable à celle observée chez les patients transplantés qui ne présentaient pas de retard à la reprise de fonction du greffon. L'ASC moyenne du MPAG plasmatique (entre 0 et 12 h) était 2 à 3 fois plus importante que chez les patients qui ne présentaient pas de retard à la reprise de fonction du greffon. Il n'apparaît pas nécessaire d'adapter la posologie de PHENOCEPT®. **Atteinte hépatique:** Chez des volontaires atteints de cirrhose alcoolique, le processus de glucuronidation hépatique du MPA a été relativement peu affecté par l'atteinte du parenchyme hépatique. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus sont probablement fonction du type d'affectation. Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents. **Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans):** Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 49 enfants transplantés rénaux ayant reçu par voie orale 600 mg/m² de PHENOCEPT® deux fois par jour. Les ASC du MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant Mycophénolate Mophétill à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post transplantation. Quel que soit le groupe d'âge considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post transplantation. **Personnes âgées (65 ans ou plus):** Les paramètres pharmacocinétiques du PHENOCEPT® chez le sujet âgé n'ont pas été totalement évalués. **Contraceptifs oraux:** La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée lors de l'administration simultanée de PHENOCEPT® (voir rubrique 4.5). Une étude a été menée chez 18 femmes non transplantées (ne prenant pas d'autres immunosuppresseurs) auxquelles on administrait simultanément le PHENOCEPT® (1 g deux fois par jour) et des œstro-progestatifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (0,02 mg à 0,04 mg) et du lévonorgestrel (0,05 mg à 0,15 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) sur 3 cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement pertinente du PHENOCEPT® sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de la LH, FSH et de la progestérone n'ont pas été significativement modifiés. **5.3. Sécurité préclinique:** Dans des modèles expérimentaux le PHENOCEPT® n'a fait preuve d'aucun effet oncogène. La dose la plus forte testée lors des études animales de carcinogénicité a conduit à une exposition systémique (ASC ou C_{max}) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des patients transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle observée chez les patients transplantés cardiaques à la dose recommandée de 3 g/jour. Deux tests du potentiel génotoxique (test in vitro du lymphome de souris et test in vivo du micronoyau de moelle osseuse de souris) ont montré que le PHENOCEPT® est potentiellement capable d'induire des aberrations chromosomiques. Ces effets peuvent être liés au mode d'action pharmacodynamique, c'est-à-dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides des cellules sensibles. D'autres tests in vitro mettant en évidence la mutation génique n'ont pas démontré d'activité génotoxique. Le PHENOCEPT® n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats mâles à des doses orales atteignant 20 mg/kg/jour. L'exposition systémique à cette dose représente 2 à 3 fois celle obtenue chez l'homme à la dose recommandée de 2 g/jour chez les patients transplantés rénaux et 1,3 à 2 fois celle à la dose recommandée de 3 g/jour chez les patients transplantés cardiaques. Dans une étude sur la fertilité et la reproduction femelle menée sur des rates, des doses orales de 4,5 mg/kg/jour ont provoqué des malformations (dont une anophtalmie, une agnathie, et une hydrocéphalie) chez la première génération en l'absence de toxicité maternelle. L'exposition systémique à cette dose représentait environ 0,5 fois l'exposition clinique à la dose clinique recommandée de 2 g/jour chez les patients transplantés rénaux et environ 0,3 fois celle à la dose clinique recommandée de 3 g/jour chez les patients transplantés cardiaques. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été constaté chez les femelles de première génération ni à la génération suivante. Lors d'études de tératogénèse chez le rat et le lapin, des résorptions et des anomalies fœtales se sont produites chez le rat à 6 mg/kg/jour (dont anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à 90 mg/kg/jour (parmi lesquelles des anomalies cardiovasculaires et rénales, telles que cordon ombilical ectopique ou rein ectopique, hernie ombilicale ou diaphragmatique), en l'absence de toxicité maternelle. L'exposition systémique à ces doses était environ inférieure ou égale à la moitié de celle obtenue chez les patients transplantés rénaux à la dose clinique recommandée de 2 g/jour et environ 0,3 fois celle obtenue chez les patients transplantés cardiaques à la dose clinique recommandée de 3 g/jour (voir rubrique 4.6). Le système hématopoïétique et les organes lymphoïdes étaient les principaux organes affectés dans les études de toxicologie menées avec le PHENOCEPT® chez le rat, le souris, le chien et le singe. Ces effets se sont produits à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à l'exposition clinique observée à la dose recommandée de 2 g/jour pour les transplantés rénaux. Des effets sur le tube digestif ont été observés chez le chien à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à l'exposition clinique aux doses recommandées. Des effets rénaux et digestifs correspondant à une déshydratation ont également été observés chez le singe à la dose la plus élevée (taux sanguins équivalents ou supérieurs à ceux obtenus chez l'homme). Le profil de toxicité du PHENOCEPT® chez l'animal correspond aux effets indésirables observés lors des essais cliniques humains. Les données de tolérance chez les patients sont ainsi confirmées (voir rubrique 4.8). **6. DONNÉES PHARMACÉUTIQUES: 6.1. Liste des excipients:** Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K90, dioxyde de silicose colloïdale, stéarate de magnésium, opadry OY7300. **6.2. Incompatibilités:** Sans objet. **6.3. Durée de conservation:** 2 ans. **6.4. Précautions particulières de conservation:** Pas de précautions particulières de conservation. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:** PHENOCEPT® 500 mg, comprimé pelliculé : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en aluminium et complexe (PVC/PVDC). **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation:** Pas d'exigences particulières **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Laboratoires EI KENDI Industrie du médicament SPA. Siège: HaouchKaouch, Lot n°2, villa n°14, Dely Brahimi 16302, Alger, Algérie. Usine: Zone d'activité sidi Abdellah, Zeralda, Alger, Algérie. **8. NUMERO(S) DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT:** 14/27A 002/352. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION:** 2019. **10. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES:** Sans objet. **11. Date de mise à jour du texte:** 12/01/2016. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I.