

Colite diffuse associée à un traitement par mycophénolate mofétil: a propos d'une observation

N. Khoury, M. Ammor, A. Durrbach, F. Kriaa et B. Charpentier

Service de néphrologie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Résumé • Summary

Le mycophénolate mofétil (MMF) ou Cellcept® est un immunosuppresseur inhibiteur de la voie des purines. Ses effets secondaires sont marqués par une toxicité gastro-intestinale et hématologique. Parmi la symptomatologie digestive, la diarrhée est fréquente et dose-dépendante et apparaît en général durant les deux premiers mois du traitement. Sa physiopathologie reste à élucider. Nous présentons un cas de colite diffuse chez une malade greffée rénale ayant une triple thérapie incluant MMF, FK506 et corticostéroïdes. La diarrhée est survenue six mois après le début du traitement à des doses de 2 grammes par jour. L'endoscopie colique met en évidence une colite diffuse du rectum au côlon. Les lésions histologiques confirment les lésions de colite avec une atrophie des cryptes avec de rares abcès cryptiques sans granulome ni inclusion nucléaire de CMV. Les symptômes ont régressé cinq jours après la réduction du MMF associée à du métronidazole suggérant une implication du Cellcept® dans la survenue des lésions de colite.

Mots clés: Mycophénolate mofétil – Pancolite – Diarrhée – Transplantation.

Mycophénolate mofétil (MMF) or Cellcept® is a potent immunosuppressor that inhibits purin synthesis used to prevent human allograft rejection. The most important secondary effects include haematological and intestinal disorders. Among them, diarrhea is the most common. It is dose-dependant and appears commonly during the first 2 months of treatment. Its physiopathology remains unclear. We reported a case of colitis, 6 months after a kidney transplantation. The patient was treated since day 2 with 2 grams per day of MMF. Morphological analysis showed a diffuse colitis from the caecum to the rectum. Histological samples confirmed a colitis with atrophic crypts but with mucosal secretions and some cryptic abscesses. No granuloma or CMV inclusion was founded. Histochemical immunostaining for CMV was negative. Finally, symptoms regressed within 5 days after tapering down MMF dose in association with metronidazole treatment. The role of MMF in inducing colitis is discussed.

Key words: Mycophenolate mofetil – Pancolitis – Diarrhea – Kidney transplantation.

Madame F., patiente de 66 ans, a eu une transplantation rénale en février 1999. Elle avait une insuffisance rénale terminale secondaire à une néphropathie diabétique (diabète de type II) évoluant depuis février 1990 et une hypothyroïdie périphérique. La transplantation s'est compliquée d'une nécrose tubulaire aiguë réversible à J13. Lors de la sortie de l'hospitalisation, la créatininémie est à 160 µmol/l. Le traitement immunosuppresseur comprend du FK506 (Prograf®) (7 mg/j), des corticostéroïdes (Cortancyl® (14 mg/j)) et du MMF (Cellcept® (2 g/j)). Elle reçoit également une prophylaxie anti-bactérienne et anti-parasitaire primaire par du gancyclovir (Cymevan®: 2 g/j) et du sulfaméthoxazol/triméthoprime (Bactrim®: 400 mg/j).

Au cinquième mois post-transplantation, elle développe une diarrhée liquide (six à sept selles/jour), non glairo-sanglante avec des coliques abdominales, sans nausées ni vomissements. Elle est hospitalisée une semaine plus tard pour une phlébite fémoro-poplitée droite et une gastro-entérite. A l'examen physique la pression artérielle est de 14/8 cm Hg, la fréquence cardiaque de 76 battements/min, la température de 37°. Le poids est de 60 kg. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale, les aires ganglionnaires sont libres, l'abdomen est ballonné, souple, sans hépato-

splénomégalie. La palpation du greffon rénal est normale. Les examens biologiques pratiqués à l'admission révèlent une leucopénie à 1760 mm³ (neutrophiles: 1270/mm³, lymphocytes: 210/mm³), une anémie sans thrombopénie (plaquettes: 153 000/mm³). Il est noté une cytolysé hépatique: ASAT/ALAT à trois fois et GGT à quatre fois les valeurs normales. La créatinine sanguine est de 115 µmol/l, l'urée sanguine de 6,4 mmol/l. L'albuminémie est de 34 g/l. La concentration sérique résiduelle de FK506 est à 9,5 ng/ml.

Les sérologies de l'hépatite B, C et VIH sont négatives. La sérologie CMV est positive de type IgG et IgM mais la virémie et l'antigénémie pp65 sont négatives. Le fond d'œil est normal et élimine une rétinite virale. L'examen parasitologique des selles, la coproculture et la recherche de toxine de *Clostridium difficile* sont négatifs. L'échographie hépatique est normale. La biopsie hépatique met en évidence des lésions de stéatose et une surcharge ferrique (hémochromatose). L'analyse génétique ne retrouve pas la mutation observée au cours des hémochromatoses primitives. Il n'existe pas d'inclusions virales et l'analyse en immunohistochimie est négative pour le CMV. La coloscopie révèle un aspect érythémateux diffus de la muqueuse, étendu du rectum au caecum. Des biopsies étagées révèlent des lésions de

colite chronique avec une muqueuse d'architecture désorganisée, sans métaplasie ni granulomes tuberculoïdes. Il est noté la présence de cryptes atrophiques avec une mucosécrétion persistante et/ou prenant un aspect de kystes. Il existe de rares abcès cryptiques dans le côlon ascendant et le sigmoïde. Le chorion présente un infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire discret. L'immunohistochimie est négative pour le CMV.

L'évolution est marquée par une amélioration de la phlébite avec un traitement comportant de l'héparine de bas poids moléculaire relayée par du Prévican® et par une diminution de la diarrhée cinq jours après le début d'un traitement par métronidazole (Flagyl®) 1500 mg/j associé à une réduction de la posologie du MMF à 500 puis 250 mg/j. De même, le bilan hépatique et la numération de la formule sanguine se sont normalisés.

■ Discussion

Le mycophénolate mofétil (MMF) ou Cellcept® est un nouvel immunosuppresseur utilisé en association avec un inhibiteur de la calcineurine pour la prévention de rejets d'allogreffe.^{1,2,3,4,5,6} Les effets secondaires sont marqués par une toxicité digestive dose-dépendante et des complications infectieuses. Différents tableaux digestifs ont été décrits: des nausées, des vomissements, des coliques abdominales, des gastrites, des ulcères duodénaux, une perforation intestinale et des diarrhées.^{7,8} Les diarrhées restent l'effet secondaire le plus fréquent et apparaissent généralement un mois après le début du traitement. En transplantation rénale, l'incidence des diarrhées est augmentée de 13,4% par rapport aux groupes placebo avec une posologie de 3 grammes par jour et de 8,4% à la posologie de 2 grammes par jour dans les études tricontinentales et américaines. L'augmenta-

tion de l'incidence des diarrhées est plus modeste dans l'étude européenne, où elle se limite à 2,9% avec la posologie de 3 grammes par jour. Elles disparaissent lors de la réduction de la dose ou l'arrêt du MMF. La physiopathologie de ces diarrhées reste à élucider.

Le MMF est un inhibiteur non compétitif de l'inosine-mono-phosphate-déshydrogénase, enzyme responsable de la conversion de l'inosine-mono-phosphate en xanthine-mono-phosphate.⁹ L'inhibition de cette enzyme entraîne une diminution du guanosine monophosphate et par conséquent du guanosine triphosphate nécessaire à la synthèse d'ADN (fig. 1). Le MMF n'inhibe que la voie de synthèse de novo des purines, voie utilisée par les lymphocytes mais n'affecte pas la synthèse des purines assurée par la voie de sauvetage présente dans les autres types cellulaires. En conséquence, le MMF ne semble affecter la synthèse du GTP et donc de l'ADN que dans les lymphocytes. Chez l'animal, bien que le MMF entraîne une perte de poids encore inconnue, il n'a pas été observé de lésion digestive macroscopique.¹⁰ Chez l'homme, deux observations récentes sont en faveur d'une toxicité directe et dose-dépendante du MMF sur les cellules épithéliales de l'intestin, du grêle et du côlon.^{11,12} Dans le premier cas, le MMF peut induire une atrophie villositaire duodénale réversible plusieurs mois après l'arrêt du produit,¹¹ et dans le second des ulcérations caécals.¹² Notre observation illustre un nouveau cas de pancolite inflammatoire avec de rares abcès cryptiques, révélée par une diarrhée profuse six mois après le début du MMF sans argument pour une infection virale à CMV, bactérienne ou parasitaire. Ces lésions pourraient être liées à une diminution du renouvellement des cellules intestinales. En effet, l'épithélium digestif est un épithélium à haut taux de renouvellement. Les entérocytes provenant des cryptes et migrant le long des villosités mais également les cellules de la muqueuse colique

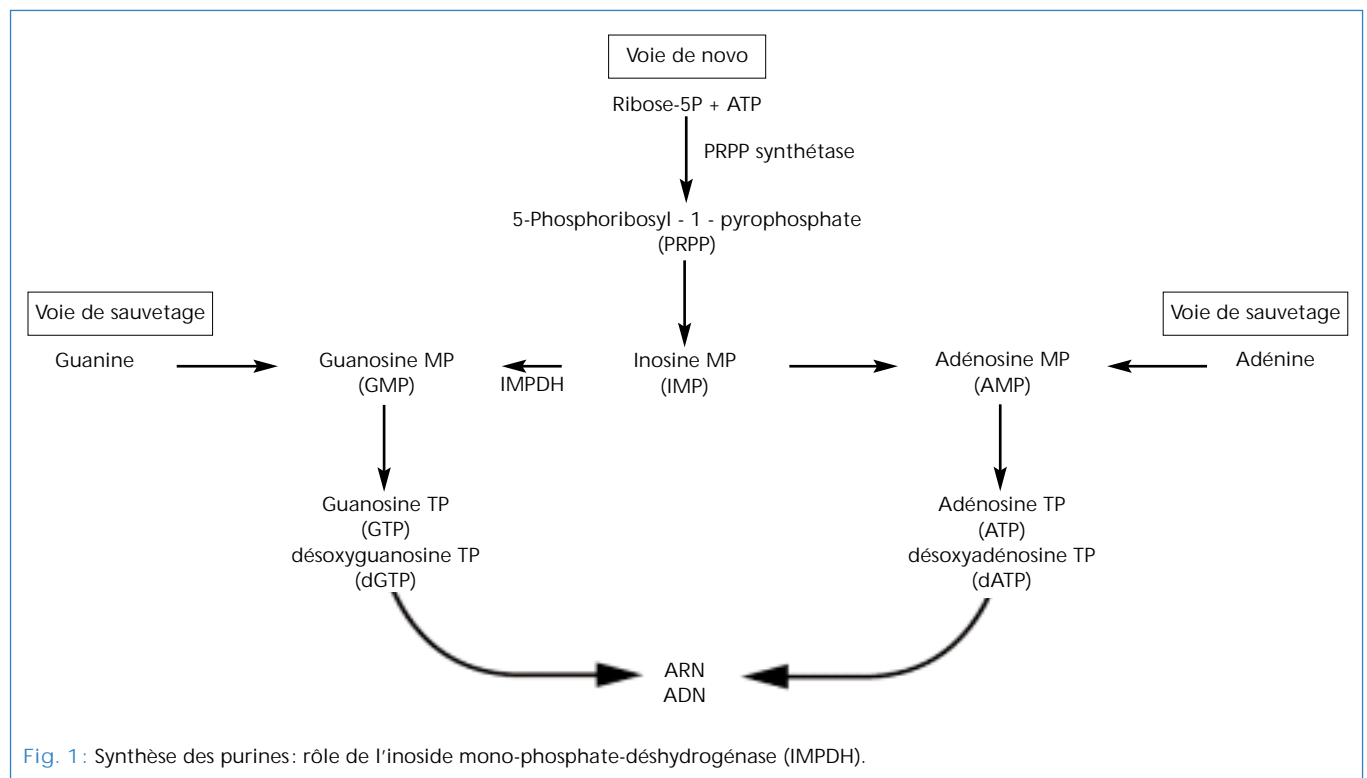


Fig. 1: Synthèse des purines: rôle de l'inoside mono-phosphate-déshydrogénase (IMPDH).



ont une durée de vie très courte nécessitant un renouvellement et donc une synthèse d'ADN permanente et importante. Bien que ces cellules puissent utiliser les deux voies de synthèse pour les purines, la part de chacune de ces voies pour la synthèse du GTP dans les cellules souches des cryptes ou des villosités coliques reste à préciser et pourrait dépendre de variation inter-individuelle. Chez certains malades, la voie de synthèse des purines dites de novo pourrait être prépondérante. L'atteinte digestive pourrait également dépendre de la propriété du MMF à être accumulé au sein des cellules intestinales. Après une prise orale de MMF radioactif, la radioactivité observée au niveau de l'estomac, de l'intestin et du côlon est supérieure à celle observée dans le plasma. Elle dépend également des propriétés pharmacologiques du MMF. Les concentrations plasmatiques stables et optimales du produit actif ne sont obtenues qu'à partir de la troisième semaine après le début de la prise. De plus, le FK506 contrairement à la ciclosporine, utilisé en association avec le MMF comme c'est le cas dans notre observation, augmente d'environ 30% à 40% les concentrations plasmatiques de la forme active du MMF.¹³ Ces propriétés pourraient expliquer la survenue souvent retardée des symptômes digestifs.¹² Ces données, la régression des diarrhées après l'arrêt du MMF et l'absence d'agent pathogène identifié sont dans notre observation en faveur d'une toxicité du MMF ou de l'un de ses métabolites au niveau des cellules coliques comme cela a été rapporté par Golconda et coll.

Les lésions coliques observées pourraient également être la conséquence chez certains malades d'une atteinte fonctionnelle de la barrière colique (cellules intestinales, muco-sécrétion, translocation luminale d'anticorps) aboutissant à une réduction des mécanismes de protection antibactérienne et/ou mécanique développée par le côlon. De telles atteintes pourraient être responsables secondairement d'une atrophie et d'ulcérations coliques. Des études complémentaires sont nécessaires pour élucider ces points.

Adresse de correspondance :

Dr N. Khoury
Service de néphrologie
CHU de Bicêtre
78, Rue du Général Leclerc
F-94270 Le Kremlin-Bicêtre

1. Allison A, Eugui E. Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. *Clinical Transplantation* 1993 ; 7 : 96.
2. Anonymous. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1996 ; 96:1029-37.
3. Behrend M. A review of clinical experience with the novel immunosuppressive drug mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clinical Nephrology* 1996 ; 45 : 336-41.
4. Gonwa T. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy in kidney transplantation. *Clinical Transplantation* 1996 ; 10 : 128-30.
5. Sollinger H. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995 ; 60 : 225-32.
6. Vanrenterghem Y. The use of mycophenolate mofetil (Cellcept®) in renal transplantation. *Nephron* 1997 ; 76 : 392-9.
7. Mathew T. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: Results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1998 ; 65 : 1450-4.
8. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation* 1997 ; 63 : 39-47.
9. Eugui E, Mirkovich A, Allison A. Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol* 1991 ; 33 : 175-83.
10. Yanchar N, Fedorak R, Kneteman N, Signalet D. Nutritional and intestinal effects of the novel immunosuppressive agents: Deoxyspergualin, rapamycin and mycophenolate mofetil. *Clinical Biochemistry* 1996 ; 29 : 363-9.
11. Ducloux D, Ottignon Y, Semhoun-Ducloux S, Labbe S, Saint-Hillier Y, Miguet J, et al. Mycophenolate mofetil-induced villous atrophy. *Transplantation* 1998 ; 66 : 1115-6.
12. Golconda M, Valente J, Bejarano P, Gilinsky N, First M. Mycophenolate mofetil-induced colonic ulceration in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 1999 ; 31 : 272-3.
13. Zucker K, Tsaroucha A, Olson L, Esquenazi V, Tzakis A, Miller J. Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation. *Therapeutic Drug Monitoring* 1999 ; 21 : 35-43.