

**Evaluation de l'efficacité d'une corticothérapie à faible dose, associée au Myfortic® dans le traitement d'attaque du Syndrome Néphrotique à lésions glomérulaires minimales de l'adulte (Etude MSN)**

**P071226**

**Version n°1.2 du 24/06/2009**

Investigateur coordonnateur	<p><b>Service de Néphrologie et transplantation</b> <b>Hôpital Henri Mondor (Centre de Référence du SN)</b> 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94000 Créteil <b>Dr Philippe REMY</b> Tél : 01 49 81 24 59 - Fax : 01 49 81 24 52 Tél standard: 01 49 81 21 11, DECT : 36145 e-mail : <a href="mailto:philippe.remy@hmn.aphp.fr">philippe.remy@hmn.aphp.fr</a></p> <p><b>Néphrologue de garde (24h/24h)</b> Tél standard: 01 49 81 21 11, DECT : 36037</p>
Laboratoire d'anatomopathologie	<p><b>Service d'anatomopathologie</b> <b>Hôpital Henri Mondor</b> 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94000 Créteil <b>Dr Dominique Desvaux</b> Tél : 01 49 81 27 37 – Fax :01 49 81 27 33 e-mail : <a href="mailto:dominique.desvaux@hmn.aphp.fr">dominique.desvaux@hmn.aphp.fr</a></p>
Promoteur	<p><b>Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)</b> <b>AP-HP- DRC, Hôpital Saint-Louis</b> 1, avenue Claude Vellefaux – 75010 Paris <b>Référents projet :</b> <b>Amel OUSLIMANI / Elodie SOLER</b> Tél : 01 44 84 17 29 / 17 35 - Fax : 01 44 84 17 99 e-mail : <a href="mailto:amel.ouslimani@sls.aphp.fr">amel.ouslimani@sls.aphp.fr</a>/<a href="mailto:elodie.soler@sls.aphp.fr">elodie.soler@sls.aphp.fr</a></p>
URC	<p><b>Unité de Recherche Clinique</b> Hôpital Henri Mondor, 94000 Créteil <b>Médecin responsable URC</b> <b>Dr Patrick MAISON</b> Tel : 01 49 81 27 67 / Fax : 01 49 81 27 65 e-mail : <a href="mailto:patrick.maison@hmn.aphp.fr">patrick.maison@hmn.aphp.fr</a></p> <p><b>Référent projet URC:</b> <b>Samia BALOUL</b> Tél: 01 49 81 37 98 - Fax: 01 49 81 37 99 e-mail: <a href="mailto:samia.baloul@hmn.aphp.fr">samia.baloul@hmn.aphp.fr</a></p>

Département de la Recherche Clinique et du Développement, DIRC Ile de France  
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

## Liste des centres MSN

Nom du centre	Noms investigateurs principaux	Grade	Service/Adresse
CHU Henri Mondor	Dr Philippe Remy	PH	Service de Néphrologie et Transplantation Hôpital Henri Mondor 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94000 Créteil
CHU Necker	Dr Guillaume Bollée	PH	Service de Néphrologie-Dialyse Adultes POLE 6 ADULTE CHU Necker 149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15
CHU Bichat	Pr François Vrosnick	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie POLE 04 MEDECINE SPECIALISEE CHU Bichat 46, rue Henri-Huchard 75018 Paris
CHU HEGP	Dr Alexandre KARRAS	PH	Service de Néphrologie CHU HEGP 20, rue Leblanc 75908 PARIS Cedex 15
CHU Kremlin Bicêtre	Pr Bernard Charpentier	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie POLE 5 IMMUNO-PATHOLOGIE TRANSPLANTATION METABOLISME (ITM) CHU Kremlin Bicêtre 78, rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex
CHU Amiens Nord	Pr Gabriel Choukroun	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie CHU Amiens Sud Avenue René Laennec 80054 Amiens Cedex 1
CHR Boulogne/mer	Dr Pierre Bataille	PH Chef de service	Service de Néphrologie Hôpital Docteur Duchenne BP 609 62321 Boulogne/mer
CHU Bordeaux	Pr. Christian Combe	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie CHU Bordeaux, hôpital Pellegrin, place Amélie Raba Léon-33076 Bordeaux cedex
CHU Brest	Pr. Yann Le Meur	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie Hôpital la Cavale Blanche BREST
CHU Clermont Ferrand	Pr. Patrice Deteix	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie Hôpital G. Montpied BP 69 63003 CLERMONT FERRAND Cedex 1
CH Creil	Dr Patrick Fievet	PH Chef de service	Service de Néphrologie CH Laennec Bd Laennec 60100 CREIL
CHR Evry	Dr Catherine Gaudry	PH Chef de service	Service de Néphrologie CH Sud Francilien Quartier du canal 91014 EVRY Cedex

Nom du centre	Noms investigateurs principaux	Grade	Service/Adresse
CHU Grenoble	Dr Polo Malvezzi	PH	Service de Néphrologie Clinique Universitaire de Néphrologie CHU Grenoble BP 217 38043 Grenoble Cedex 09
CHU Limoges	Pr Jean Claude Albigier	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie C H U DE LIMOGES 2 Avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES CEDEX
CHU Lyon	Pr Maurice Laville	PU-PH	Service de Néphrologie CHU Lyon Département de Néphrologie Hôpital Edouard Herriot 69437 LYON Cedex 03
CHU Montpellier	Pr Bernard Canaud	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie-Dialyse- Soins Intensifs CHU Montpellier Hôpital Lapeyronie 34295 Montpellier Cedex 05
CHU Nantes	Pr Jacques Dantal	PU-PH	Service de Néphrologie CHU Nantes - Hôtel Dieu Rez de Jardin, 30 Boulevard Jean Monnet Immeuble Jean Monnet 44 093 Nantes
CHU Nice	Pr Vincent Esnault	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie CHU Nice, Hôpital Pasteur, Pavillon S 30 Voie Romaine, BP 1069, 06002 Nice Cedex 1
CHU Reims	Pr Philippe Rieu	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie CHU Reims Hôpital de la Maison Blanche 45 rue Cognacq Jay 51092 Reims Cedex
CHU Rennes	Dr Cécile VIGNEAU	MCU-PH	Service de Néphrologie Hôpital de Pontchaillou 2 rue H. Le Guilloux 35033 RENNES
CHU Rouen	Pr Michel Godin	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie CHU Rouen Pavillon de Néphrologie CHU BOIS-GUILLAUME 76031 ROUEN Cedex
CHR St Brieuc	Dr Jérôme Potier	PH	Service de Néphrologie Hôpital Yves le Foll 10 rue Marcel Proust 22027 SAINT BRIEUC CEDEX 1
CHU Strasbourg	Pr Bruno Moulin	PU-PH	Service de Néphrologie CHU Strasbourg, nouvel hôpital civil 1 place de l'hôpital, BP 426 67091 Strasbourg
Hôpital SURESNES	Dr Michel Delahousse	Chef de service	Service de Néphrologie Hôpital Foch 40 rue Worth 92151Suresnes

<b>Nom du centre</b>	<b>Noms investigateurs principaux</b>	<b>Grade</b>	<b>Service/Adresse</b>
CHU Toulouse	Pr Dominique Chauveau	PU-PH	Service de Néphrologie CHU Toulouse Service de Néphrologie & Immunologie Clinique Hôpital de Rangueil 31059 Toulouse Cedex 9
CHU Tours	Pr Hubert Nivet	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie- immunologie clinique CHU Bretonneau 37044 Tours cedex
CHR Troyes	Pr Francis Schillinger	PU-PH Chef de service	Service de Néphrologie - Hémodialyse Centre Hospitalier de Troyes 10003 Troyes Cedex
CH Valenciennes	Dr Philippe Vanhille	PH Chef de service	Service de Néphrologie-Médecine Interne et Vasculaire Hôpital de Valenciennes Avenue Désandrouin 59322 Valenciennes

**Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche biomédicale**

Code de la Recherche biomédicale : P071226

**Titre : Evaluation de l'efficacité d'une corticothérapie à faible dose, associée au Myfortic® dans le traitement d'attaque du Syndrome Néphrotique à lésions glomérulaires minimes de l'adulte (Etude MSN)**

Version N° 1.2 du 24/06/09

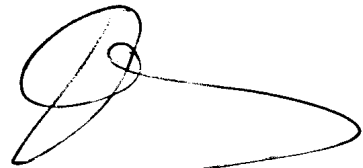
La recherche sera conduite conformément au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

**L'investigateur coordonnateur :**

Dr Philippe REMY  
Service de Néphrologie et Transplantation  
Hôpital Henri Mondor  
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny  
94000 Créteil

Date : ..... 07 ..... / 09 ..... 2009

Signature :



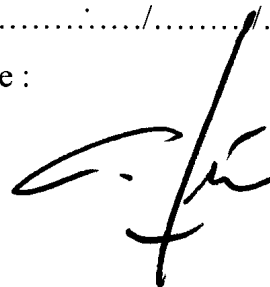
**Le directeur du DRCD:**

Christophe MISSE  
Assistance publique – hôpitaux de Paris  
Délégation Interrégionale à la recherche clinique  
Hôpital Saint Louis  
75010 PARIS

21 SEP. 2009

Date : ..... / ..... / .....

Signature :



La recherche a reçu un avis favorable du CPP II le 10/08/2009 et autorisée par l'afssaps le 27/05/2009.

## SOMMAIRE

1. RESUME .....	9
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE ...	10
2.1. Introduction et situation actuelle du sujet .....	10
2.2. Synthèse des études cliniques disponibles et pertinentes relatives au traitement du SNLGM de l'adulte.....	13
2.3. Description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche. ....	15
2.4. Quel bénéfice pour le patient peut-on escompter de l'association corticoïdes-Myfortic® ...	16
2.5. Résumé des effets secondaires prévisibles liés au Myfortic® .....	16
2.6. Description de la population à étudier .....	16
3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	17
3.1. Objectif principal .....	17
3.2. Objectifs secondaires .....	18
4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....	18
4.1. Critères d'évaluation .....	18
4.2. Définitions (cf. : PNDS SNI de l'adulte, Decembre 2007, validé par la HAS).....	18
4.3. Méthodologie de la recherche .....	19
4.4. Mesures qui seront prises pour éviter les biais d'inclusion : tirage au sort .....	19
4.5. Durée prévisible de la recherche .....	20
4.6. Suivi des patients : chronologie et contenu des visites bilan à titre externe qui sera demandé pour chaque visite .....	20
4.6.1. Tableau synoptique : .....	20
4.6.2. Déroulement des visites .....	21
4.6.3. Evaluation de la tolérance .....	23
4.7. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire .....	24
4.7.1. Arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche : .....	24
4.7.2. Arrêt prématuré de la recherche : .....	24
4.7.3. Arrêt prématuré de traitement .....	24
5. CRITERES DE SELECTION (inclusion et non-inclusion) .....	25
5.1. Critères d'inclusion .....	25
5.2. Critères de non-inclusion .....	26
6. TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE.	26
6.1. Médicaments utilisés dans le protocole .....	26
6.1.1. Myfortic® .....	26

6.1.2.	Corticothérapie per os .....	27
6.2.	Protocole thérapeutique (cf. annexe 4) .....	27
6.2.1.	Modalités du traitement dans le groupe 1 (ANNEXE 4) .....	27
6.2.2.	Modalités du traitement dans le Groupe 2 (ANNEXE 4) .....	29
6.3.	Médicaments et traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours.....	30
6.3.1.	Médicaments et traitements autorisés dans le cadre du protocole : .....	30
6.3.2.	Médicaments et traitements interdits dans le cadre du protocole : .....	31
6.4.	Dispensation et suivi de l'observance au traitement .....	31
6.5.	Conditions de stockage des médicaments expérimentaux .....	32
6.6.	Ajustement des doses et interruption de traitement .....	32
6.6.1.	Myfortic® : .....	32
6.6.2.	Corticothérapie :.....	33
7.	Evaluation de la sécurité .....	33
7.1.	Description des paramètres d'évaluation de la sécurité.....	33
7.2.	Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité. ....	34
7.2.1.	Comité de pilotage .....	34
7.2.2.	Comité de surveillance indépendant : .....	34
7.3.	Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables.....	34
7.3.1.	Evènements indésirables non graves : .....	34
7.3.2.	Evènements indésirables graves (EIG) : .....	34
7.4.	Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'évènements indésirables ....	36
8.	STATISTIQUES .....	36
8.1.	Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues. ....	36
8.2.	Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche avec sa justification statistique. ....	36
8.3.	Degré de signification statistique prévu. $p < 0,05$ .....	37
8.4.	Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides. ....	37
8.5.	Choix des personnes à inclure dans les analyses .....	37
9.	Droit d'accès aux données et documents source .....	37
10.	Contrôle et assurance de la qualité.....	37
10.1.	Procédures de monitoring .....	38
10.2.	Transcription des données dans le cahier d'observation électronique (e-CRF).....	38
11.	Considérations légales et éthiques .....	39

11.1.	Demande d'autorisation auprès de l'Afssaps.....	39
11.2.	Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes .....	39
11.3.	Modifications .....	39
11.4.	Déclaration CNIL.....	40
11.5.	Note d'information et Consentement éclairé .....	40
11.6.	Rapport final de la recherche .....	41
12.	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE .....	41
13.	Assurance ET engagement scientifique .....	42
13.1.	Assurance .....	42
13.2.	Engagement scientifique .....	42
14.	Règles relatives à la publication.....	42
15.	REFERENCES.....	44
16.	ANNEXES .....	48
16.1.	GLOSSAIRE.....	48
16.2.	ANNEXE 1 .....	49
16.3.	ANNEXE 2 .....	50
16.4.	ANNEXE 3 .....	51
16.5.	ANNEXE 4 .....	52
16.6.	ANNEXE 5 .....	53
16.7.	ANNEXE 6 .....	54
16.8.	ANNEXE 7 .....	55
16.9.	ANNEXE 8 .....	56
16.10.	ANNEXE 9 .....	58



## 1. RESUME

---

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (SNLGM) représente 30% des glomérulopathies primitives de l'adulte. Il est caractérisé par une protéinurie massive sans lésions inflammatoires, ni dépôts de complexes immuns dans le glomérule. Bien que la cause de la maladie reste inconnue, les lésions podocytaires responsables de la protéinurie semblent liées à une pathologie du système immunitaire comme en témoigne la réponse du syndrome néphrotique à la corticothérapie et au traitement immunosuppresseur.

Chez l'adulte, les corticoïdes sont utilisés de façon empirique, en monothérapie et en première ligne, lors d'une poussée du SNLGM. Le taux de rémission semble corrélé à la durée de la corticothérapie, variant dans les meilleurs cas de 37 à 50% à 4 semaines de traitement. L'évolution est compliquée de rechutes chez près de 70% des patients dans les deux ans suivant la rémission. L'utilisation itérative et prolongée de corticoïdes à fortes doses est fréquemment responsable de complications iatrogènes. L'absence d'études randomisées ne permet pas actuellement de proposer un traitement codifié du SNLGM chez l'adulte. L'objectif de ce projet est d'étudier une approche thérapeutique à visée d'épargne cortisonique.

Nous proposons une étude prospective, randomisée, ouverte, multicentrique qui vise à comparer une corticothérapie seule (Prednisone 1 mg/kg/j ; groupe 1, contrôle), à une bithérapie associant un antimétabolite (Myfortic® 1440 mg/j) et une corticothérapie à dose modérée (Prednisone 0,5 mg/kg/j ; groupe 2, test). Seront inclus les patients adultes présentant une poussée de SNLGM primitif, confirmé par l'analyse anatomopathologique. Seront exclus les patients pour lesquels la biopsie rénale n'a pu être réalisée, et ceux présentant un SNLGM secondaire (hémopathies malignes, tumeurs solides, pathologies auto-immunes type SLE). La durée totale du traitement sera de 24 semaines. La durée de participation de chaque patient enrôlé dans ce protocole thérapeutique est d'un an. La durée d'inclusion de cette étude sera de 3 ans, la durée totale de l'étude de 4 ans.

L'objectif principal est de comparer le taux de rémission complète à 4 semaines, obtenu dans chaque bras. Les objectifs secondaires sont de comparer le nombre de patients en rémission complète à 8 semaines, en rémission partielle à 4 et 8 semaines, le nombre de rechutes à un an et enfin le nombre de type d'événements indésirables dans chaque groupe. Le nombre de sujets nécessaires par bras sera de 105 patients soit 210 patients.

## 2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE

---

### 2.1. Introduction et situation actuelle du sujet

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM) est une entité anatomo-clinique définie par un syndrome néphrotique le plus souvent pur en l'absence de lésions glomérulaires en microscopie optique ou de dépôts d'immunoglobulines et/ou de complément en immunofluorescence (1).

Il s'agit de la forme la plus fréquente de syndrome néphrotique idiopathique qui inclut au moins deux autres entités caractérisées histologiquement par des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou de prolifération mésangiale (2). Le SNLGM partage plusieurs caractéristiques avec la forme commune de hyalinose segmentaire et focale primitive de l'enfant et de l'adulte jeune (3). Les deux entités ont une expression clinique souvent similaire, les perturbations immunes retrouvées dans le SNLGM ont également été décrites dans la HSF à rechute. Les signes histologiques définissant la HSF peuvent compliquer l'évolution des SNLGM résistantes au traitement. Ces observations suggèrent que certaines formes de HSF répondent à une même base physiopathologique que le SNLGM. Ces formes sont à différencier des HSF familiales, d'apparition précoce, d'emblée corticorésistantes et qui correspondent à des anomalies primitives (mutations) d'un composant essentiel de la barrière de filtration glomérulaire (4). En effet, des mutations de gènes codant pour des protéines podocytaires et/ou du diaphragme de fente sont responsables de certaine forme de HSF dites d'origine génétique. Il s'agit des gènes NPHS1 (néphrine) (5), NPHS2 (podocine) (6), LAMB2 (laminin-2) (7), WT1 (8), ACTN4 (alpha actinine 4) (9), TRPC6 (10,11) et la phospholipase C epsilon (PLCE1) (12).

Le SNLGM représente 90% des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 30% de ceux de l'adulte (13, 14, 15, 16).

Sur le plan anatomopathologique, deux variantes morphologiques du SNLGM ont été individualisées. La première, appelée « Néphropathie à dépôts d'IgM », est caractérisée par la présence de dépôts mésangiaux d'immunoglobuline M en immunofluorescence. Ces dépôts seraient responsables, pour certains auteurs, d'une moins bonne réponse à la corticothérapie, alors que pour d'autres, ils n'auraient aucune incidence sur la réponse initiale aux corticoïdes et sur l'évolution à long terme (17, 18,19). La seconde est caractérisée par une hypercellularité mésangiale, avec une réponse au traitement ainsi qu'un pronostic à long terme qui serait plus péjoratif (20, 21, 22, 23).

Sur le plan physiopathologique, le SNLGM est actuellement considéré par la plupart des auteurs comme une maladie du système immunitaire dont le rein est la cible et dont l'originalité réside en l'absence de lésion inflammatoire intra-rénale (24,25). Un faisceau d'arguments à la fois cliniques, mais aussi plus fondamentaux vient soutenir cette hypothèse (26). L'argument clinique essentiel en

faveur d'une origine immunologique reste le contrôle de la maladie par des médicaments interférant avec le système immunitaire comme les corticoïdes et les immunosuppresseurs (24, 25, 27).

Les premières observations cliniques, d'une rémission rapide sous glucocorticoïdes du SNLGM de l'adulte, remontent à 1950 (17).

Dans la mesure où le SNLGM est une pathologie essentiellement de l'enfant et de l'adulte jeune, les premières études prouvant l'efficacité de la corticothérapie se sont naturellement intéressées à une population pédiatrique. (28, 29). Les corticoïdes constituent donc à l'heure actuelle le traitement de référence de première intention pour toutes les équipes de néphrologie pédiatrique (17, 30).

Contrairement aux SNLGM de l'enfant, peu d'études se sont intéressées au traitement d'attaque du SNLGM de l'adulte et les schémas thérapeutiques actuellement proposés s'inspirent essentiellement des protocoles appliqués aux enfants (31). Néanmoins il est important de noter que même si aucune étude prospective contrôlée à large échelle n'a été réalisée chez l'adulte, les études rétrospectives, portant sur de faibles effectifs ont permis de montrer qu'il existait des différences fondamentales en termes de réponse au traitement entre les populations adultes et pédiatriques (13, 31-36). Ainsi même si la majorité des adultes restent sensibles à un traitement par corticoïdes, le taux de réponse semble néanmoins plus faible mais surtout plus long à obtenir (31, 34, 35, 37).

Chez les patients rechuteurs fréquents (au-delà de trois rechutes par an), et, corticodépendants (deux rechutes consécutives durant la dégression des corticoïdes ou dans les 2 semaines qui suivent leur arrêt) (38), la reprise et/ou l'utilisation prolongée de la corticothérapie s'avère nécessaire. Ceci, expose les patients à des complications iatrogènes parfois gravissimes, (ostéonécrose, diabète, hypertension artérielle, infections, obésité, ulcères digestifs, troubles psychiques).

Afin d'éviter le risque de complications liées au traitement prolongé par corticoïdes chez les patients corticodépendants et afin de proposer de nouvelles perspectives thérapeutiques permettant une rémission prolongée chez les patients corticorésistants, des traitements immunosuppresseurs ont été utilisés avec succès dans le traitement du SNLGM de l'enfant et de l'adulte (17, 27).

Ainsi, l'utilisation d'agents alkylants, comme le cyclophosphamide essentiellement ou le chloraminophène de manière moindre, diminue dans ces cas, le nombre de rechutes et prolonge la durée de la rémission. Les effets secondaires restent cependant non négligeables d'ordre hématologique, infectieux, carcinologique. Par ailleurs, la gonadotoxicité de ces traitements limite leur utilisation chez l'adulte jeune (39). Les anticalcineurines, comme la cyclosporine A (CsA), peuvent être utilisés chez ces patients (corticodépendants/corticorésistants). Elle permet une épargne cortisonique avec une rémission complète chez 60 à 86% des patients (40, 41, 42). Les effets secondaires du traitement par CsA incluent l'hypertrophie gingivale, les tremblements, l'hypertrichose. Ils peuvent parfois être plus sévères en raison des risques de néphrotoxicité, avec la constitution d'une

fibrose rénale irréversible. Ce risque est d'autant plus important que le maintien d'une rémission durable nécessite parfois un traitement prolongé limitant ainsi l'utilisation de ce traitement dans le SNLGM (43, 44, 45, 46).

L'acide mycophénolique (MPA), métabolite actif du mycophénolate mofétyl (MMF) est un inhibiteur spécifique de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) qui intervient dans la synthèse des novo des bases puriques, voie métabolique préférentiellement utilisée par les cellules mononucléées (47). Le MPA inhibe par conséquent la prolifération des lymphocytes T et B. Le MMF (commercialisé sous le nom de Cellcept) est utilisé depuis 1996 en transplantation rénale en tant que traitement préventif du rejet aigu d'allogreffe (48). Depuis 2003, le Myfortic® (mycophénolate sodique) dont l'efficacité thérapeutique et la sécurité d'emploi sont équivalentes au Cellcept a reçu l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement préventif du rejet aigu après greffe d'organe (49).

Les premières publications, sur le traitement du SNLGM de l'adulte par l'acide mycophénolique émergent en 1998 (50). Les cohortes portent sur un faible nombre de patients, essentiellement cortico et cyclosporine dépendants ou résistants. L'épargne cortisonique est franche avec un sevrage et un arrêt rapide des corticoïdes (52, 53, 54) et possibilité de son utilisation en mono thérapie (55,56). Les rémissions sont prolongées au delà d'un an, voire jusqu'à deux an et demi après l'arrêt de l'acide mycophénolique. Les effets secondaires rapportés sous MMF (hématologiques et digestif essentiellement) sont le plus souvent réversibles à l'adaptation des doses. En revanche, le MMF est dénué de risque cardiovasculaire et de néphrotoxicité contrairement aux corticoïdes et aux anticalcineurines, ce qui fait des inhibiteurs de l'IMPDH une nouvelle molécule de choix dans le traitement d'attaque du SNLGM (52-7).

Néanmoins, l'absence actuelle d'étude randomisée, ne permet pas de proposer l'utilisation d'un inhibiteur de l'IMPDH en première ligne dans le traitement d'attaque du SNLGM de l'adulte.

Dans l'optique d'une approche thérapeutique à visée d'épargne cortisonique, nous proposons une étude prospective, randomisée, ouverte, multicentrique, qui vise à comparer une corticothérapie de 1 mg/kg/j (Prednisone) (groupe 1, contrôle), à une bithérapie associant du Myfortic® (1440 mg/j) associé à une corticothérapie à faible dose (Prednisone 0,5 mg/kg/j) (groupe 2, test) dans le traitement d'attaque de la première poussée de SNLGM de l'adulte.

Cette dose de mycophénolate sodique correspond, en équivalent d'acide mycophénolique (MPA), à la dose de 1 g deux fois par jour de mycophénolate mofétyl. Cette posologie s'est avérée efficace dans le SNI de l'enfant et dans d'autres pathologies dysimmunitaires, comme le lupus.

Les patients adultes présentant une poussée inaugurale de SNLGM primitif, confirmé par l'analyse anatomopathologique, seront inclus dans cette étude. Les patients ayant un SNLGM

secondaire (hémopathies malignes, tumeurs solides, pathologies auto-immunes type LEAD) ou n'ayant pu bénéficier d'une étude histologique seront exclus de l'étude.

La durée totale du traitement sera de 24 semaines. La durée de participation de chaque patient enrôlé dans ce protocole thérapeutique sera de un an. La durée totale de l'étude sera de 4 ans.

L'objectif principal est de comparer le taux de rémission complète à 4 semaines, obtenu sous corticoïdes seuls à pleine dose par rapport au groupe sous l'association faible dose de corticoïdes et Myfortic®. Les objectifs secondaires seront de comparer le nombre de patients en rémission complète à 8 semaines, en rémission partielle à 4 et 8 semaines, du nombre de rechutes à un an et enfin du nombre de type d'événements indésirables dans chaque groupe

Cette étude, la première dans ce type de pathologie, cherche à montrer si une épargne cortisonique est compatible avec un niveau de rémission supérieur, ou égal, par rapport au traitement conventionnel et avec un minimum d'effets secondaires. La méthodologie et les résultats de cette étude sont susceptibles de permettre à moyen terme une prise en charge homogène de ces patients.

## **2.2. Synthèse des études cliniques disponibles et pertinentes relatives au traitement du SNLGM de l'adulte**

A notre connaissance, une étude prospective multicentrique et contrôlée (50) et cinq études rétrospectives se sont intéressées au traitement du SNLGM minimales de l'adulte (13, 32, 33, 36, 51).

Dans la seule étude prospective qui date de 1970 un traitement par Prednisone à une posologie de 20 à 30 mg/j pendant au moins 6 mois a permis une baisse rapide de la protéinurie chez 31 patients présentant un SNLGM (50). En effet après 1 mois de traitement, les corticoïdes ont permis une baisse significative de la protéinurie (de 10,1 à 3,8 gr/j) par rapport au groupe contrôle. Cependant, même s'il existe une baisse significative de la protéinurie dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle, les auteurs ne précisent pas le pourcentage de rémission complète sous corticoïdes. Par ailleurs il est important de noter que deux ans et demi après l'inclusion, il n'y avait pas de différence significative en termes de protéinurie et d'albuminémie entre les deux groupes. La première étude rétrospective évaluant la réponse à la corticothérapie ainsi que le devenir à moyen terme date de 1986 et porte sur 89 adultes dont 75 reçoivent une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j (avec décroissance progressive selon la réponse initiale) pendant au moins 8 semaines; le pourcentage de rémission est de 60% à 8 semaines, 76% à 16 semaines et 81% à 28 semaines, le traitement s'est avéré inefficace chez 17 patients (7 corticorésistants soit 9,3% et 10 rémissions partielles) (13). Les autres études rétrospectives évaluant la réponse aux corticoïdes dans le traitement du SNLGM de l'adulte mettent en évidence un taux de rémission complète sous corticoïdes à 4 semaines allant de 46% à 62,5% (32, 33, 36, 51) alors

qu'après 8 semaines de corticothérapie, la rémission complète est retrouvée chez 60 à 87,5% des patients et peut atteindre 93% après 42 semaines de traitement (33).

Cependant ces études mettent en évidence de grande disparité notamment sur les modalités de traitement (durée, posologie initiale et modalités de décroissance).

Les taux de réponse aux corticoïdes semblent être corrélés à la durée de la corticothérapie variant, dans les meilleurs cas, de 70% à 8 semaines de traitement, jusqu'à 93% après 42 semaines de traitement (33, 36).

De manière intéressante, le taux et le délai de corticosensibilité semblent moindre chez les adultes par rapport aux enfants, ceci pourrait être lié, non pas à une réelle différence en termes de sensibilité intrinsèque entre les adultes et les enfants, mais plutôt, à une différence de posologie entre les 2 groupes, puisque 60 mg/m<sup>2</sup>/j chez l'enfant, équivaut à environ 100 mg/j chez un adulte (13).

Les facteurs favorisant la corticosensibilité varient selon les études. Ainsi dans l'étude de Fujimoto et al, les auteurs montrent que l'âge des patients au moment du diagnostic n'est pas associé à une meilleure réponse aux corticoïdes (32). Ce résultat a été confirmé par une étude publiée en 2003, où les auteurs comparaient la corticosensibilité entre un groupe de patients d'âge supérieur à 50 ans et un groupe âgé de 18 à 50 ans et ne retrouvaient pas de différence statistique significative en terme de réponse au traitement après 2,4, 8 et 16 semaines de corticoïdes (51). À l'inverse, dans une autre étude un âge jeune était associé à une meilleure réponse au traitement (36).

Les autres facteurs qui pourraient influencer positivement sur la corticosensibilité précoce sont : l'albuminémie (36), l'absence d'hématurie (33), d'insuffisance rénale (33).

Comme chez les enfants, les adultes sont exposés au risque de rechute qui survient selon les séries entre 16 % à 6 mois (32) à 66% à 2 ans (13). Parmi les 33 patients présentant une rechute (sur 62 au total) dans la série de Nakayama 16 rechutent dans les 6 premiers mois et 17 après le sixième mois (33).

Pour certains auteurs, la durée de la rémission est inversement corrélée à la rapidité de la réponse initiale (13), pour d'autres elle est proportionnelle à l'âge (rechute plus fréquente si l'âge est jeune au moment du diagnostic) (33, 36), inférieur à 30 ans (32) et enfin à la durée de la corticothérapie initiale (un traitement trop bref entraînerait des rechutes plus fréquentes) (36).

**En conclusion**, il semble exister une grande disparité dans les études concernant le traitement du SNLGM par corticoïdes, du fait du manque d'étude prospective chez ces patients et qu'il n'y a pas de définition rigoureuse de la notion de corticodépendance et corticorésistance rendant plus difficile l'analyse de la littérature. Il n'y a donc pas, à l'heure actuelle, de consensus dans la prise en charge initiale par corticoïdes (durée de traitement, modalité de décroissance) même s'ils restent utilisés en première intention par les néphrologues adultes.

Des publications récentes concernant le traitement du SNLGM par le MMF réalisées le plus souvent dans des situations d'échec partiel ou total de la corticothérapie (corticodépendance ou résistance) laissent entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients. Ainsi en 1998, Briggs est le premier à rapporté le cas de 2 patients corticodépendants dont un traitement par MMF a permis l'arrêt des corticoïdes avec maintien d'une rémission prolongée chez l'un d'entre eux (53). Par la suite, Day et al. montrent que l'utilisation chez l'adulte de MMF à la posologie de 2 grammes par jour pendant en moyenne 12 mois (9 à 21 mois) permet une rémission complète chez 6 patients sur 7, et une rémission partielle chez le dernier (5 SNLGM et 2 HSF) avec en parallèle une réduction des doses de cortancyl de 40mg/j à 7,5mg/j (54). Dans cette étude, aucun effet secondaire de type hématologique ou digestif n'a été mis en évidence.

Parmi 46 patients présentant une glomérulopathie primitive et traitée par MMF (au moins 3 mois) 7 des patients étudiés par Choi et al. présentaient un SNLGM (55). Chez ces patients d'un âge moyen de 41 ans et corticodépendants, l'introduction de MMF a permis d'obtenir une rémission complète et un sevrage avec arrêt total des corticoïdes chez 5 patients. De manière intéressante, dans cette même étude, chez un patient, le traitement par MMF en monothérapie, prescrit à l'occasion d'une rechute, a permis une rémission complète du syndrome néphrotique avec néanmoins une dépendance au MMF. Dans une étude prospective portant sur 19 patients pédiatriques, évaluant l'efficacité du MMF chez des patients corticodépendants, Bagga et al. montrent que ce traitement permet de diminuer le nombre de rechutes de 6,6 à 2 par an, avec là encore, une réduction des doses de corticoïdes (0,7mg/kg/j à 0,3mg/kg/j), associée à une très bonne tolérance du traitement (59). L'arrêt des corticoïdes était néanmoins associé à des rechutes chez 68,4% des patients.

Le MMF n'a pas à l'heure actuelle été utilisé, à notre connaissance dans le traitement d'attaque du SNLGM, mais il pourrait compte tenu des études actuelles disponibles quant à son utilisation dans le traitement du SNLGM de l'adulte permettre l'obtention d'une rémission rapide et prolongée du syndrome néphrotique.

### **2.3. Description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche.**

Le traitement classique du SNI de l'adulte est basé sur la corticothérapie seule à des doses habituellement de 1 mg/kg/j sans dépasser les 80 mg/j, mais ceci est le seul consensus international. La durée, la décroissance, la définition de la corticorésistance, de la corticodépendance, voire de la rémission complète ou partielle n'ont jamais été parfaitement établies expliquant les résultats disparates dans les séries publiées, la « corticosensibilité » allant de 35 à 80% suivant la durée de traitement à pleine dose (de 2 à 6 mois à 1 mg/kg/j), et expliquant par là même les nombreuses complications iatrogènes cortico-induites. Un autre élément confondant est la typologie des patients

allant de la LGM à la Hyalinose Segmentaire et Focale dont on connaît la corticorésistance particulière. Il n'y a donc pas de consensus international et encore moins national pour traiter le SNI de l'adulte. En cas de première poussée corticosensible, le traitement le plus généralement admis est une corticothérapie à 1mg/kg/j pendant 6 à 8 semaines avant de diminuer progressivement sur 4 à 6 mois, mais cette stratégie n'a jamais été validée. Aussi notre étude nationale multicentrique a plusieurs intérêts :

1/ Le Myfortic® étant un antimétabolite, inhibiteur de l'activation des lymphocytes T et B, facile d'utilisation. Il pourrait s'avérer intéressant dans une pathologie comme la LGM dont un des mécanismes physiopathologiques est une dysfonction immunitaire du lymphocyte.

2/ Démontrer que la corticothérapie à demi dose associée au Myfortic® peut être supérieure à la corticothérapie pleine dose en terme de réponse, permettant de plus une épargne cortisonique.

3/ De pouvoir proposer à cette occasion des définitions précises et communes au plan national afin d'homogénéiser la prise en charge des patients.

#### **2.4. Quel bénéfice pour le patient peut-on escompter de l'association corticoïdes-Myfortic®**

Essentiellement une épargne cortisonique avec moins d'effets secondaires qu'une corticothérapie seule, pour une efficacité supérieure.

#### **2.5. Résumé des effets secondaires prévisibles liés au Myfortic®**

Les principaux effets secondaires rapportés avec le Myfortic® peuvent inclure des infections, des céphalées, une toux, des troubles de la motricité digestive, des troubles hépatobiliaires et des anomalies hématologiques.

#### **2.6. Description de la population à étudier**

Les patients concernés devront être âgés de plus de 18 ans et présenter une poussée de SNI confirmée par la biopsie rénale. Le nombre de patient à inclure est de 210 (105 par bras).



### 3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

---

#### 3.1. Objectif principal

L'objectif principal est de comparer le taux de rémission complète à 4 semaines, obtenu sous corticoïdes seuls à pleine dose, 1mg/kg/j, par rapport au groupe sous l'association faible dose de corticoïdes 0,5 mg/kg/j et Myfortic® à la dose de 1440 mg/j.

### 3.2. Objectifs secondaires

- Nombre de patients en rémission complète à 8 semaines dans chaque bras
- Nombre de patients en rémission partielle à 4 et 8 semaines
- Nombre de type d'événements indésirables dans chaque bras au cours de la période d'étude.
- Nombre de rechutes dans chaque bras à un an

## 4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

---

### 4.1. Critères d'évaluation

- Le critère **d'évaluation principal** est le taux de rémission complète à 4 semaines, obtenu dans chaque bras.

La réponse au traitement repose sur le rapport protéinurie/créatininurie en mg par mmol sur 2 échantillons matinaux consécutifs et le dosage de l'albuminémie.

**Le critère associé** inclus le dosage de la clearance de la créatinine (en MDRD avec la formule :  $186.3 \times (\text{Créatinine plasmatique en } \mu\text{mol par litre} / 88.4)^{-1.154} \times \hat{\text{Age}}^{-0.203}$ . A multiplier par 0.742 si sexe féminin, et par 1.21 si origine africaine.)

- Les critères **d'évaluation secondaire** sont :

- Nombre de patients en rémission complète à 8 semaines dans chaque bras
- Nombre de patients en rémission partielle à 4 et 8 semaines
- Nombre de type d'événements indésirables dans chaque bras au cours de la période d'étude.
- Nombre de rechutes dans chaque bras à un an

### 4.2. Définitions (cf. : PND SNI de l'adulte, Décembre 2007, validé par la HAS)

**Une rémission complète (RC)** est habituellement définie par le rapport protéinurie/créatininurie < 30 mg par mmol et une albuminémie > 30g/l.

**La rémission partielle (RP)** est habituellement définie par le rapport protéinurie/créatininurie compris entre 30 et 300 mg par mmol et une albuminémie > 30 g/l.

**La rechute est habituellement** définie par une augmentation, après une rémission complète ou partielle, du rapport protéinurie/créatininurie > 300 mg par mmol, qui persiste au delà de trois jours avec une diminution de l'albuminémie.

**La corticodépendance** est habituellement définie comme la survenue d'une rechute durant la diminution des doses de corticoïdes ou dans les deux semaines suivant l'arrêt des corticoïdes.

**L'échec dans le groupe 1** est défini par la persistance du syndrome néphrotique en dépit d'un traitement corticoïde poursuivi à 1mg/kg/j pendant 8 semaines.

**L'échec dans le groupe 2** est défini par la persistance du syndrome néphrotique en dépit d'un traitement corticoïde poursuivi à 0,5 mg/kg/j associé au Myfortic® (1440 mg/j) pendant 8 semaines.

### **4.3. Méthodologie de la recherche**

Il s'agit d'une étude randomisée en ouvert, prospective, multicentrique nationale, sur une durée de 4 ans avec une durée de participation de 12 mois (dont 24 semaines de traitement) chez des patients présentant une poussée de SNI. La durée d'inclusion sera de 3 ans.

Les patients éligibles seront randomisés, entre les deux groupes :

- soit dans le **Groupe 1** (Prednisone 1mg/kg/j),
- soit dans le **Groupe 2** (Myfortic® 1440 mg/j associé à la Prednisone 0.5 mg/kg/j).

### **4.4. Mesures qui seront prises pour éviter les biais d'inclusion : tirage au sort**

Il s'agit d'un essai randomisé afin de former initialement deux groupes comparables.

La randomisation s'effectuera selon une liste de randomisation préparée par l'URC Henri Mondor réalisée en blocs équilibrés et stratifiée par centre.

La randomisation sera directement réalisée en ligne à partir du logiciel cleanweb.

Le biostatisticien génère la liste de randomisation en 4 exemplaires :

- 1 exemplaire pour le biostatisticien
- 1 exemplaire pour le promoteur
- 1 exemplaire pour l'AGEPS
- 1 exemplaire pour le prestataire en charge de la randomisation

#### 4.5. Durée prévisible de la recherche

La durée d'inclusion est de 3 ans.

La durée de participation du patient est de 1 an

La durée totale de l'étude est prévue pour 4 ans.

#### 4.6. Suivi des patients : chronologie et contenu des visites bilan à titre externe qui sera demandé pour chaque visite

##### 4.6.1. Tableau synoptique :

<b>VISITES</b>	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Semaines</b>	<b>J1</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>	<b>S6</b>	<b>S8</b>	<b>S12</b>	<b>S16</b>	<b>S20</b>	<b>S24</b>	<b>S52</b>
Consentement	X											
Inclusion/non inclusion	X											
PBR	X											
Randomisation	X											
Observation	X											
Examen clinique, constantes (Poids, TA, Pouls, température)	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan Exhaustif (BE) cf annexe 1	X											
Bilan Partiel (BP) cf annexe 2			BP si BU > ou = +		X	BP si BU > ou = +	X	BP si BU > ou = +			X	X
NFS (gr 2)		X	X	X					X			
Test grossesse	X											
Dispensation du ME*	X				X		X	X	X	X		
Médicaments associés	X		X		X	X	X	X	X	X	X	
Effets secondaires du Myfortic			X		X	X	X	X	X	X	X	
Effets secondaires de la corticothérapie			X		X	X	X	X	X	X	X	
Complications (autres)			X		X	X	X	X	X	X	X	
<b>Fin de suivi</b>												<b>X</b>
<b>Nombre de rechutes en 1 an</b>												<b>X</b>

\*ME : médicament expérimental

\*\* BU : en dehors des visites à l'hôpital, le patient fera une bandelette urinaire par semaine et reportera le résultat sur un carnet patient. Si le résultat de la BU  $\geq$  + deux jours de suite, le patient reviendra à l'hôpital pour un BP.

- *Interprétation BU :*

BU négatif si 0 ou trace

BU positif si  $\geq$  + 2 jours de suite

Les patients se rendent à chaque visite à plus ou moins deux jours, sauf pour celle de 52 semaines qui peut savoir lieu à 15 jours près. En cas de visite non programmée pour complication ou rechute du SN, les informations devront être répertoriées sur le cahier d'observation électronique.

Pour tous les patients, le diagnostic de SNLGM sera confirmé par PBR. Un bilan exhaustif (BE cf. **annexe 1**) permettra de confirmer le caractère primitif du SN. Les patients éligibles seront randomisés, entre les deux groupes : soit dans le **Groupe 1** (Prednisone 1mg/kg/j), soit dans le **Groupe 2** (Myfortic® 1440 mg/j associé au PRED 0.5 mg/kg/j).

**Une surveillance de la protéinurie par bandelette urinaire (BU) sera effectuée pendant les 8 premières semaines de manière hebdomadaire puis à chaque diminution de doses de corticoïdes. Un bilan partiel (BP cf annexe 2) sera réalisé à S4, S8, S24, S52 et à chaque suspicion de récurrence sur la BU.**

**En cas de rémission partielle, la conduite à tenir sera à la discrétion du médecin investigateur (patient suivi en intention de traiter)**

**Entre S24 et S52, une surveillance en fonction de la clinique sera réalisée.**

#### *4.6.2. Déroulement des visites*

##### **VISITE 1 (J1, visite d'inclusion/randomisation) :**

- Consentement à signer
- Validation des critères d'inclusion et de non inclusion
- Constantes démographiques à enregistrer : sexe, âge, poids, taille
- Histoire de la maladie en spécifiant :
  - Date de début (semaines)
  - Prise de poids (kg)
  - Antécédents allergiques, diabète
  - Traitement par IEC, ARA 2, hypolipémiant
- Ponction biopsie rénale (datant de 15 jours au maximum avant l'inclusion). En cas de doute concernant l'interprétation du résultat, les lames seront adressées au Dr Dominique Desvaux, service d'anatomopathologie à Henri Mondor pour confirmation du résultat.
- Examen clinique complet avec prise des constantes (Poids, TA, pouls, température)
- Bilan exhaustif (BE) (cf annexe1),
- Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer

- Traitements concomitants à enregistrer : Le traitement symptomatique du syndrome néphrotique sera laissé à la discrétion de l'investigateur, à l'exclusion des médicaments contre-indiqués dans le cadre de l'étude.

- Randomisation

- Prescription des traitements selon le bras de randomisation. S'assurer qu'il existe une contraception pour les jeunes femmes en âge de procréer dans le groupe Myfortic® pendant toute la durée de leur participation qui est de 12 mois (en particulier pendant les 6 mois de traitement et jusqu'à six semaines après la dernière administration du Myfortic®).

- J1 est le premier jour de la prise de la corticothérapie +/- Myfortic®

### **VISITE 2 (S2)**

- Examen clinique complet avec prise des constantes (Poids, TA, pouls, température)

- Evaluer tolérance de la thérapeutique

- BP en fonction du résultat de la BU

- Traitements concomitants

### **VISITE 3 (S4, évaluation critère principal : Rémission Complète (RC))**

- Examen clinique complet avec prise des constantes (Poids, TA, pouls, température)

- BP

- Evaluer tolérance de la thérapeutique

- Changement éventuel des médications concomitantes à enregistrer

- **Evaluer Rémission Complète** : si RC : diminution des doses de corticothérapie dans les deux groupes en fonction du protocole (cf. Annexes 6,) sinon poursuite aux mêmes doses jusqu'à S8.

### **VISITE 4 (S6)**

- Examen clinique complet avec prise des constantes (Poids, TA, pouls, température)

- Evaluer tolérance de la thérapeutique

- BP en fonction du résultat de la BU

- Changement éventuel des médications concomitantes à enregistrer

### **VISITE 5 (S8 : critère secondaire)**

- Examen clinique complet avec prise des constantes (Poids, TA, pouls, température)

- Evaluer tolérance de la thérapeutique

- Changement éventuel des médications concomitantes à enregistrer

- BP

- **Si RP : traitement en fonction du rapport protéinurie/créatininurie (cf Annexes 4)**
- **Si échec : Le traitement du patient reste à la discrétion de chaque médecin responsable du patient (cf Annexes 4) et sera suivi jusqu'à S52.**
- **Si RC : diminution des doses de corticothérapie dans les deux groupes en fonction du protocole (cf Annexes 7)**
- **A partir de S8 chez les patients en Rémission Complète toute suspicion de rechute nécessitera une nouvelle visite avec BP.**

#### **VISITE 6 (S12), VISITE7 (S16) et VISITE 8 (S20)**

- Examen clinique complet avec prise des constantes (Poids, TA, pouls, température)
- Evaluer tolérance de la thérapeutique
- Changement éventuel des médicaments concomitantes à enregistrer
- BP en fonction du résultat de la BU.

#### **VISITE 9 (S24)**

- Examen clinique complet avec prise des constantes (Poids, TA, pouls, température)
- Evaluer tolérance de la thérapeutique
- Changement éventuel des médicaments concomitantes à enregistrer
- BP
- HbA1C et bilan lipidique
- **Arrêt du traitement (Myfortic et /ou corticoïdes) si RC. Pour les autres patients qui seront suivis jusqu'à S52. , la poursuite du traitement reste à la discrétion de chaque médecin.**

#### **VISITE 10 (S52) : visite de fin de suivi du patient**

- Examen clinique complet avec prise des constantes (Poids, TA, pouls, température)
- Nombre de rechutes en un an
- BP
- HbA1C et bilan lipidique

#### **4.6.3. Evaluation de la tolérance**

Elle reposera sur les examens cliniques et les résultats des examens biologiques suivants

##### Clinique :

asthénie,  
HTA,  
poids,

aspect cushingoïde,  
pilosité,  
acné,  
troubles digestifs,  
diarrhée,  
infection bactérienne, virale ou autres

Biologique : glycémie, HbA1C, bilan lipidique, NFS, calcémie, phosphorémie, transaminases, amylasémie

#### **4.7. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire**

##### **4.7.1. Arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche :**

- Décision du patient : le patient peut volontairement sortir du protocole à n'importe quel moment et pour n'importe quel motif.
- Perdus de vue : pour les patients considérés comme « perdus de vue », l'investigateur devra montrer, par des documents, la diligence avec laquelle il a tenté vainement de reprendre contact avec le patient (dates d'appel téléphonique, lettres de rappel)

Les patients qui auront arrêté prématurément l'étude ne seront pas remplacés par un nombre équivalent de nouveaux patients

##### **4.7.2. Arrêt prématuré de la recherche :**

L'étude pourra être interrompue en cas de recrutement insuffisant, à la demande du Promoteur, ou des autorités de tutelles.

##### **4.7.3. Arrêt prématuré de traitement**

a) Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne de la recherche :

Le Myfortic® peut à tout moment être arrêté par l'investigateur s'il juge ce traitement trop risqué pour le patient. Cependant d'autres circonstances peuvent requérir un arrêt ou une interruption du traitement :

- **Interruption du Myfortic®**: Effets secondaires sévères ou anomalies hématologiques profondes :
  - Plaquettes < 50000/mm<sup>3</sup>
  - Leucocytes < 2000/mm<sup>3</sup>
  - Neutrophiles < 1000/mm<sup>3</sup>

Après interruption du traitement, le médicament sera réintroduit à la dose initiale si les valeurs suivantes sont atteintes en moins d'une semaine :

- Plaquettes > 100000/mm<sup>3</sup>



- Leucocytes >3500/mm<sup>3</sup>
- Neutrophiles>1500/mm<sup>3</sup>
- Hb>9gr/100ml

#### **- Arrêt définitif du Myfortic®:**

- Anomalies hématologiques non résolues après une semaine d'interruption du traitement
  - Plaquettes < 50000/mm<sup>3</sup>
  - Leucocytes < 2000/mm<sup>3</sup>
  - Neutrophiles< 1000/mm<sup>3</sup>
- Grossesse
- Absence de réponse thérapeutique ou échappement
- Effets secondaires importants nécessitant un traitement approprié non compatible avec la poursuite de l'étude
- Problèmes infectieux non contrôlables
- Début de pathologie maligne (sauf carcinome cellulaire cutané)
- Interruption du traitement étudié de plus de 15 jours
- Utilisation de drogues contre-indiquées
- Violation du protocole

La raison principale et la date d'arrêt devront être reportées dans le cahier d'observation.

b) Modalités de suivi de ces personnes : Par le médecin investigateur qui à la charge du patient

Les patients qui ont interrompu le Myfortic® avant S24 pour des raisons de tolérance seront suivis jusqu'à la fin de l'étude.

## **5. CRITERES DE SELECTION (inclusion et non-inclusion)**

---

### **5.1. Critères d'inclusion**

- Patient  $\geq$  18 ans
- Patient présentant un syndrome néphrotique idiopathique défini par une hypoalbuminémie  $\leq$  30gr/l et une protéinurie/24h  $\geq$  3gr/24h ou  $>$  300mg/ mmol de créatininurie
- Patient présentant une rechute du syndrome néphrotique de type LGM confirmée par histologie sans aucun traitement depuis au moins un an.
- SN confirmé par une histologie rénale (PBR)\*

\* PBR : pas de lésion glomérulaire ou légère hyperplasie mésangiale. En immunofluorescence (IF): pas de dépôts d'immunoglobulines, ou présence d'IgM mésangiale.

NB : La relecture des biopsies rénales sera centralisée pour une interprétation homogène. En cas de doute concernant l'interprétation du résultat, les lames seront adressées au Dr Dominique Desvaux, service d'anatomopathologie à Henri Mondor pour confirmation du résultat.

## 5.2. Critères de non-inclusion

- Antécédents de syndrome néphrotique familial
- Rechutes de LGM moins de 12 mois après la rémission.
- Rechutes de LGM en cours de traitement
- SNLGM secondaire à une maladie générale qui requiert un traitement spécifique (hémopathies, maladies systémiques, vascularites, tumeurs solides) ou à une complication iatrogène.
- Présence de lésions de Hyalinose Segmentaire et Focale sur la biopsie
- Patient ayant reçu de l'acide mycophénolique dans les 6 mois précédents
- Neutropénie < 2000/mm<sup>3</sup> ou/et Hémoglobine <9 g/dl et plaquettes <100 000/mm<sup>3</sup>
- Antécédents de lymphome et de néoplasie dans les 5 dernières années
- Antécédents d'allergie aux drogues utilisées de l'étude ou ayant une structure chimique similaire
- Femmes enceintes et allaitantes, la gestation étant confirmée par un test bêta-HCG (> 5mIU/ml)
- Patiente sans contraception dans le groupe Myfortic®
- Non-affiliation à un régime de sécurité sociale et sans CMU
- Participation concomitante à un autre essai thérapeutique
- Majeurs sous tutelle
- Refus de signature du formulaire de consentement
- Vaccin atténué vivant, vaccination récente dans les 10 jours
- Prise médicamenteuse récente dans les 10 jours : sel d'or, D-penicillamine, AINS, Lithium, Interféron alpha.

## 6. TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE

---

### 6.1. Médicaments utilisés dans le protocole

#### 6.1.1. Myfortic®

MYFORTIC 360 mg, boîte de 120 cp, acide mycophénolique (DCI), comprimé gastrorésistant

Origine : laboratoires Novartis, forme commerciale française.

Présentation : Boîtes de 120 comprimés contre-étiquetées aux mentions réglementaires par l'unité essais cliniques de l'AGEPS. Les initiales du patient sont à reporter sur les boîtes avant dispensation. Une vignette détachable à apposer sur l'ordonnance lors de la dispensation permet d'assurer la traçabilité du produit dispensé.

Posologie et schéma thérapeutique : traitement débuté à la dose de 360 mg deux fois par jour durant 3 à 5 jours puis 4 comprimés par jour en deux prises durant 6 mois.

Le Myfortic® peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés de Myfortic® ne doivent pas être écrasés afin de préserver l'intégrité de l'enrobage gastrorésistant.

### **6.1.2. Corticothérapie per os**

*Dans le groupe 1 :*

Elle sera donnée à J1 sous la forme de Prednisone à la dose de 1 mg/kg/j **sans dépasser 80 mg/j** avec une décroissance progressive en fonction de la rémission (cf. annexes 4, 6 et 7).

*Dans le groupe 2 :*

Elle sera donnée à J1 sous la forme de Prednisone à 0.5 mg/kg/j **sans dépasser 40 mg/j** en association avec le Myfortic®. Elle sera diminuée suivant le protocole (cf. annexes 4, 6 et 7) en fonction de la rémission.

Les corticoïdes sont prescrits dans le cadre de leur AMM et constituent le traitement de première intention des syndromes néphrotiques à lésion glomérulaire minime selon le PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) du syndrome néphrotique idiopathique publié par l'HAS en avril 2008. Ils auraient été prescrits indépendamment de l'étude. Ils ne sont donc pas fournis. Il s'agit du traitement de fond des patients, donc d'un médicament non expérimental.

## **6.2. Protocole thérapeutique (cf. annexe 4)**

Après confirmation Histologique de la LGM par ponction biopsie rénale, le patient sera tiré au sort dans un des bras du protocole :

**Groupe 1** : Traitement par corticothérapie orale seule à pleine dose soit 1 mg/kg/j

**Groupe 2**: Traitement par corticothérapie orale à faible dose, soit 0,5 mg/kg/j, associé à l'acide mycophénolique (Myfortic®) à la dose de 1440 mg en deux prises quotidiennes.

### **6.2.1. Modalités du traitement dans le groupe 1 (ANNEXE 4)**

**A J1**

Corticothérapie orale (Prednisone) à la dose de 1 mg/kg/j, durant 4 semaines (Sem 1 à Sem 4) quelque soit la rapidité de l'obtention de la rémission complète.

La corticothérapie se prendra per os le matin au cours du repas

La dose maximale quotidienne de Prednisone ne devra pas dépasser 80 mg/j.

#### **A 4 SEMAINES (cf ANNEXE 6)**

→ En cas de rémission complète :

Diminution progressive des corticoïdes sur 20 semaines (Sem 5 à Sem 24), jusqu'à l'arrêt. (Cf annexe 6)

→ En cas de rémission partielle ou en absence de rémission:

Maintien du Prednisone à la dose de 1mg/kg/j pendant quatre autres semaines (Sem 5 à Sem 8).

#### **A 8 SEMAINES (cf ANNEXE 7)**

Au bout de 8 semaines de traitement :

→ En cas de rémission complète :

Diminution progressive des corticoïdes sur 16 semaines (Sem 9 à Sem 24), jusqu'à l'arrêt. (Cf. annexe 7)

→ En cas de rémission partielle : le patient ne sort pas de l'étude, il sera suivi jusqu'à S52. La poursuite des modalités thérapeutiques sera laissée à la discrétion de l'investigateur, toutefois nous émettons **les recommandations** suivantes :

- si protéinurie/créatininurie < à 150 mg/mmol : introduction des IEC ou des ARA2 associé à la diminution de la corticothérapie prévue dans le protocole sur 4 mois (cf annexe 4)
- si protéinurie/créatininurie > à 150 mg/mmol : introduction du NEORAL aux doses classiques soit 3 à 4 mg/kg/j associé à une corticothérapie à 0,5 mg/kg/j qui sera diminuée sur 4 mois (cf annexe 4).

→ En cas de corticorésistance, arrêt du traitement. La poursuite des modalités thérapeutiques ultérieures sera laissée à la discrétion du Néphrologue traitant. Le patient est suivi jusqu'à S52.

#### **6.2.2. Modalités du traitement dans le Groupe 2 (ANNEXE 4)**

##### **A J1**

Corticothérapie orale (Prednisone) à la dose de 0,5 mg/kg/j, associée à l'acide mycophénolique sodique (Myfortic®).

Le Myfortic® sera donné à la dose de 720 mg/jour en deux prises (360 mg deux fois par jour) pendant 3 à 5 jours puis à la dose de 1440 mg en deux prises par jour, (720 mg deux fois par jour toutes les 12 heures) jusqu'à S24, **sous contrôle d'une NFS réalisée à S1, S2, S3, S16 ainsi qu'à S4 et S8 dans le cadre du BP.**

#### A 4 SEMAINES (cf. annexe 6)

→ En cas de rémission complète :

Maintien de l'acide mycophénolique sodique à la même dose pendant 20 semaines (Sem 5 à Sem 24) avec une diminution de la corticothérapie sur 4 semaines (Sem 5 à Sem 8), jusqu'à la dose de 0,25 mg/kg/j ; puis sevrage progressif jusqu'à l'arrêt total en 16 semaines (Sem 9 à Sem 24). (Cf. annexe 6)

→ En cas de rémission partielle:

Maintien du traitement initial pendant quatre autres semaines (Sem 5 à Sem 8).

#### A 8 SEMAINES (cf. annexe 7)

Au bout des 8 semaines de traitement :

→ En cas de rémission complète :

Maintien de l'acide mycophénolique sodique à dose pleine pendant encore 16 autres semaines (Sem 9 à Sem 24) avec diminution du Prednisone sur 16 semaines (Sem 9 à Sem 24), jusqu'à l'arrêt total en 12 semaines (Sem 9 à Sem 24).

→ En cas de rémission partielle à 8 semaines de traitement : le patient ne sort pas de l'étude, il sera suivi jusqu'à S52. La poursuite des modalités thérapeutiques sera laissée à la discrétion de l'investigateur, toutefois nous émettons **les recommandations** suivantes

- si protéinurie/créatininurie < à 150 mg/mmol : **arrêt du Myfortic®** et introduction des IEC ou des ARA2 associé à la diminution de la corticothérapie prévue dans le protocole sur 4 mois (cf. annexe 4)
- si protéinurie/créatininurie > à 150 mg/mmol : **arrêt du Myfortic®** et introduction du Neoral à la dose de 3 à 4 mg/kg/j associé à une corticothérapie à 0,5 mg/kg/j qui sera diminuée sur 4 mois.

→ En cas de résistance à l'association Prednisone 0,5 mg/kg/j et Myfortic®, arrêt du traitement. La poursuite des modalités thérapeutiques ultérieures sera laissée à la discrétion du Néphrologue traitant. Le patient est suivi jusqu'à S52.

### 6.3. Médicaments et traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours.

#### 6.3.1. Médicaments et traitements autorisés dans le cadre du protocole :

- Traitement anticoagulant (à la discrétion de médecin traitant)
- Hypolipémiant
- Diurétiques
- Hypoglycémiant,

- Insulinothérapie
- Diphosphonates
- Carbonate de calcium
- Dérivés de la vitamine D,
- Anti-HTA **à l'exclusion des IEC et ARA2** qui peuvent interférer avec l'évaluation de la protéinurie.

***Toutefois, les IEC et ARA2 sont autorisés dans les cas suivants :***

- *Pour les patients les prenant auparavant pour des raisons cardio-vasculaires.*
- *En cas de rémission partielle à S8 et si le rapport protéinurie/créatininurie < à 150 mg/mmol : **Le Myfortic® est arrêté.** Les IEC ou des ARA2 peuvent être introduits en association avec la diminution de la corticothérapie telle que prévue dans le protocole sur 4 mois.*

#### **6.3.2. Médicaments et traitements interdits dans le cadre du protocole :**

- AINS
- Bolus de solumédrol
- Anti calcineurine ou autres immunosuppresseurs
- Médicaments interagissant avec le Myfortic® (Cf. annexe 2) :
  - Azathioprine,
  - Tacrolimus,
  - Aciclovir,
  - Antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium
  - Cholestyramine,
  - Médications pouvant inter agir avec la sécrétion tubulaire comme le Probenécide

#### **6.4. Dispensation et suivi de l'observance au traitement**

La délivrance du traitement sera effectuée par les PUI après la randomisation selon le bras de traitement attribué. Le traitement total d'un patient dure 6 mois (24 semaines).

- Les dispensations du MYFORTIC® sont faites tous les mois à J1 S4, S8, S12, S16, S20 soit un total de 6 dispensations. La dispensation est faite sur présentation d'une ordonnance spécifique de l'étude éditée par cleanweb pour les patients concernés. La pharmacie hospitalière du centre procède à la dispensation.

- Les corticoïdes sont prescrits sur des ordonnances hospitalières ALD classiques afin de permettre en ville la prise en charge à 100% du traitement du patient.

Un carnet de suivi de l'observance des traitements sera mis à disposition des patients. Les informations relatives à l'observance seront saisies dans le cahier en ligne du patient.

En application des obligations des bonnes pratiques de fabrication en date du 26 mai 2006, une carte patient sera remise systématiquement portant la mention « Merci de garder cette carte en permanence avec vous » ; Elle précisera le nom, l'adresse et le n° de téléphone de l'investigateur, les informations sur le produit expérimental ou la recherche, le code de la recherche, le n° du patient, le traitement et la posologie (si possible), et la date de début de traitement (annexe 9).

## **6.5. Conditions de stockage des médicaments expérimentaux**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## **6.6. Ajustement des doses et interruption de traitement**

### **6.6.1. Myfortic® :**

En cas d'hématotoxicité lié au traitement :

-Baisser de 360mg (si la dose est de 1440 mg/j) si :

-Plaquettes < 100000/mm<sup>3</sup>

-Leucocytes <3500/mm<sup>3</sup>

-Neutrophiles < 1500/mm<sup>3</sup>

-Hb < 9g/100ml

-Baisser d'une dose supplémentaire soit 360 mg si :

-plaquettes <75000/mm<sup>3</sup>

-leucocytes <2500/mm<sup>3</sup>

**-Arrêt du traitement si :**

**-Plaquettes < 50000/mm<sup>3</sup>**

**-Leucocytes < 2000/mm<sup>3</sup>**

**-Neutrophiles < 1000/mm<sup>3</sup>**

Après réduction ou interruption du traitement, la posologie peut être ré augmentée ou le médicament réintroduit si les valeurs suivantes sont atteintes en moins d'une semaine :

-Plaquettes > 100000/mm<sup>3</sup>



- Leucocytes >3500/mm<sup>3</sup>
- Neutrophiles >1500/mm<sup>3</sup>
- Hb > 9g /100ml

Ces modifications devront être reportées dans le Cahier d'observation

### **6.6.2. Corticothérapie :**

Les éventuelles modifications de doses, hors protocole, avec les raisons devront être reportées dans le Cahier d'observation.

## **7. Evaluation de la sécurité**

---

### **7.1. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité**

- **Evènement indésirable**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

- **Effet indésirable d'un médicament expérimental**

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée

- **Evènement ou effet indésirable grave**

Tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

- **Effet indésirable inattendu d'un médicament expérimental**

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

- **Fait nouveau**

Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

## **7.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité.**

La méthode et le calendrier de surveillance ont été décrits au chapitre 4.6.

### **7.2.1. Comité de pilotage**

Il est constitué des membres suivants : P Remy (service de néphrologie, hôpital H. Mondor), P Maison (URC Henri Mondor), ARC en charge du projet (URC Henri Mondor), d'un représentant du promoteur (AP-HP), d'un représentant de l'AGEPS et de D Devaux (service d'anatomopathologie Henri Mondor).

Il définira l'organisation générale et le déroulement de la recherche et coordonnera les informations.

Il déterminera initialement la méthodologie et décidera en cours de recherche des conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des évènements indésirables.

### **7.2.2. Comité de surveillance indépendant :**

L'étude est en ouvert, le Myfortic® est utilisé depuis plusieurs années, les effets secondaires sont connus. Un comité de surveillance n'a donc pas été jugé nécessaire.

## **7.3. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables**

### **7.3.1. Evènements indésirables non graves :**

Tout évènement indésirable - non grave suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

Un seul évènement doit être reporté par item. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

### **7.3.2. Evènements indésirables graves (EIG) :**

Les investigateurs doivent notifier immédiatement au promoteur AP-HP les évènements indésirables graves tels que définis ci-dessus (cf annexes 8 et 9).

L'investigateur complète les formulaires d'évènements indésirables graves (du cahier d'observation de la recherche) et les envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 et ce, dans les 48 heures (après si

possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale inattendus).

L'investigateur doit également informer l'URC en charge de la recherche de la survenue de l'EIG.

Pour chaque évènement indésirable grave, l'investigateur devra émettre un avis sur le lien de causalité de l'évènement avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels.

L'obtention d'informations relatives à la description et l'évaluation d'un évènement indésirable peuvent ne pas être possibles dans le temps imparti pour la déclaration initiale.

Aussi, l'évolution clinique ainsi que les résultats des éventuels bilans cliniques et des examens diagnostiques et/ou de laboratoire, ou toute autre information permettant une analyse adéquate du lien de causalité seront rapportés :

- soit sur la déclaration initiale d'EIG s'ils sont immédiatement disponibles,
- soit ultérieurement et le plus rapidement possible, en envoyant par fax une nouvelle déclaration d'EIG complétée (et en précisant qu'il s'agit d'un suivi d'EIG déclaré et le numéro de suivi).

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux.

En cas de décès notifié d'un sujet participant à la recherche, l'investigateur communiquera au promoteur tous les renseignements complémentaires demandés (compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'autopsie...).

Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche, provenant de données de la littérature ou de recherches en cours, devra être notifié au promoteur.

- Déclaration des évènements indésirables graves aux Autorités de Santé

Elle sera assurée par le Pôle de Pharmacovigilance du DRCD, après évaluation de la gravité de l'évènement indésirable, du lien de causalité avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels ainsi que du caractère inattendu des effets indésirables.

Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu seront déclarées par le promoteur aux autorités compétentes dans les délais légaux.

En cas d'effet indésirable grave inattendu dû à l'un des traitements de la recherche ou à la recherche elle-même, les autorités compétentes, le Comité de Protection des Personnes et les investigateurs de la recherche devront être informés.

#### **7.4. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'évènements indésirables**

Tout patient présentant un évènement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci.

- Si l'évènement n'est pas grave, l'évolution en sera notée sur la page correspondante du cahier d'observation à la section prévue à cet effet.
- Si l'évènement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé au DRCD.

## **8. STATISTIQUES**

---

### **8.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues.**

L'analyse descriptive permettra de comparer les groupes en termes de paramètres démographiques, d'antécédents et de caractéristiques initiales. La comparaison des moyennes (SD) sera réalisée par une analyse de variance (après vérification de la normalité des distributions, et de l'homogénéité des variances) ou grâce à des tests non-paramétriques (test de Wilcoxon) nécessaire, et celle des pourcentages par un test de khi-deux.

Le critère principal (*le taux de rémission à 4 semaines*), de même que les critères secondaires (*le nombre de patients en rémission complète à 8 semaines dans chaque bras, le nombre de patients en rémission partielle à 4 et 8 semaines, le nombre de type d'évènements indésirables dans chaque bras au cours de la période d'étude, le nombre de rechutes dans chaque bras à un an*), le taux de rémission à 1 an et le taux de complications induites seront comparés avec un test du Chi.

Les courbes de survie de type Kaplan Meier seront réalisées, afin de comparer la survie sans évènements entre les 2 groupes grâce au test du Log Rank. Seront considérés comme un évènement, une récurrence ou un décès, seront censurés les perdus de vue à leur date de dernières nouvelles, et les patients sans évènement à la date de point. On comparera la survie sans évènement à 4 semaines et à 1 an. Un modèle de Cox, multivarié sera réalisé pour estimer le risque relatif d'évènements, en tenant compte de facteurs de confusion, ou pronostiques. On recherchera éventuellement un effet centre, et on stratifiera éventuellement en fonction de la pathologie lors de l'initiation du traitement (poussée inaugurale ou rechute).

### **8.2. Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche avec sa justification statistique.**

Après 4 semaines 37 à 50% des patients sont en rémission, nous considèrerons pour le calcul qu'environ 45% des patients sont en rémission à 4 semaines. En espérant une différence de 20% de ce

taux avec le traitement par immunosuppresseurs soit 65% de rémission à 4 semaines, avec une puissance de 80%, avec un test bilatéral et risque alpha de 5%, le nombre de patients à inclure par bras serait de 96 patients par bras, en tenant compte de 10% de perdus de vue éventuels, nous estimons qu'il faut inclure 105 patients par bras soit au total 210 patients.

### **8.3. Degré de signification statistique prévu. $p < 0,05$**

### **8.4. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides.**

Les personnes perdues de vue seront censurées à leur date de dernières nouvelles.

### **8.5. Choix des personnes à inclure dans les analyses**

L'analyse sera faite en intention de traiter, et également per protocole.

## **9. Droit d'accès aux données et documents source**

---

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

## **10. Contrôle et assurance de la qualité**

---

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standard du promoteur.

Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets sera faite conformément à la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques en vigueur.

## **10.1. Procédures de monitoring**

Les ARC représentants du promoteur effectueront des visites des centres investigateurs au rythme des inclusions dans les différents centres et au niveau de risque qui a été attribué à la recherche (risque C).

- Ouverture des centres : avant inclusion, pour une mise en place du protocole et prise de connaissance avec les différents intervenants de la recherche biomédicale.

- Lors des visites suivantes, les cahiers d'observation électronique seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par les ARC. L'investigateur principal de chaque centre ainsi que les autres investigateurs qui incluent ou assurent le suivi des personnes participant à la recherche s'engagent à recevoir les ARC à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

- Respect du protocole et des procédures définies pour la recherche,
- Vérification des consentements éclairés des patients
- Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles édictées par les procédures du DRCD.

- Visite de fermeture : (e CRF), bilan à la pharmacie, documents de la recherche biomédicale, archivage.

## **10.2. Transcription des données dans le cahier d'observation électronique (e-CRF)**

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le cahier d'observation et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Les données devront être transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques.

Les données erronées dépistées sur les cahiers d'observation seront remplacées sur le cahier par un investigateur déclaré, qui se sera connecté au logiciel avec ses codes d'accès (identifiant et mot de passe). Ces codes sont strictement personnels et confidentiels et ne sont en aucun cas diffusés à un tiers ; ils contribuent à assurer la confidentialité des données et à authentifier les interventions. Les codes d'accès sont associés à un système de signature électronique qui valide les données saisies par l'investigateur. Chaque signature est horodatée et enregistrée dans "l'Audit-Trail" de la recherche. Les données signées ne sont pas modifiables, mais l'investigateur peut annuler sa signature s'il souhaite corriger une donnée. L'annulation de la signature fait également l'objet d'un enregistrement horodaté.

L'anonymat des sujets sera assuré par la mention au maximum du numéro dans la recherche, des initiales du nom et prénom de la personne se prêtant à la recherche sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés (blanc correcteur...) des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

## **11. Considérations légales et éthiques**

---

Le promoteur est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004. Dans cette recherche, l'AP-HP est le promoteur et le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) en assure les missions réglementaires.

*Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche une copie de son **curriculum vitae personnel daté et signé** et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins.*

### **11.1. Demande d'autorisation auprès de l'Afssaps**

Pour pouvoir démarrer la recherche, l'AP-HP en tant que promoteur doit soumettre un dossier de demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente l'Afssaps. L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.

### **11.2. Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes**

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche doit être soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes d'Ile de France II. L'avis de ce comité est notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

### **11.3. Modifications**

Le DRCD doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur.

Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,...).

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en oeuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, si cela est nécessaire, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli.

Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

Toute modification substantielle devra faire l'objet **par le promoteur** d'une demande d'autorisation auprès de l'Afssaps et/ou d'une demande d'avis du CPP.

#### **11.4. Déclaration CNIL**

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche.

Une méthodologie de référence spécifique au traitement de données personnelles opérée dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 août 2004 car entrant dans le champ des articles L.1121-1 et suivants du Code de Santé Publique a été établie par la CNIL en janvier 2006.

Cette méthodologie permet une procédure de déclaration simplifiée lorsque la nature des données recueillies dans la recherche est compatible avec la liste prévue par la CNIL dans son document de référence.

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCO en qualité de promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR06001.

#### **11.5. Note d'information et Consentement éclairé**

Les patients ne pourront participer à cet essai que s'ils ont donné leur consentement par écrit. L'inclusion définitive n'interviendra qu'après obtention de ce consentement.

Les patients recevront une information de la part de leur médecin sur : le but de cette étude, la durée de leur participation, les procédures qui seront suivies, les contraintes et les risques associés au



protocole thérapeutique, ainsi qu'une explication du caractère expérimental de l'étude et des incertitudes portant sur les bénéfices attendus, la confidentialité des données, la couverture par une assurance. L'ensemble de ces informations est résumé sur une lettre d'information remise à chaque patient qui sera signée en trois exemplaires par le patient et le médecin investigateur. Un exemplaire de ce document sera remis à la personne participant à l'étude, l'investigateur devra garder le deuxième exemplaire dans ses archives pendant un minimum de 15 ans, le troisième exemplaire sera remis à la fin de l'étude au promoteur sous enveloppe scellée.

### **11.6. Rapport final de la recherche**

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le biostatisticien pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche. Un rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP dans un délai de un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.

## **12. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE**

---

*Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche (BPC, chapitre 8 : documents essentiels).*

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par l'investigateur pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte :

- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de la version)
- Les autorisations de l'autorité compétente et avis du CPP
- Les courriers de correspondance avec le promoteur
- Les consentements signés des personnes se prêtant à la recherche sous pli cacheté avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance
- La sortie papier du cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus (automatiquement datée), signée par l'Investigateur Principal ou les investigateurs collaborateurs.

- Toutes les annexes spécifiques à la recherche
- Le rapport final de la recherche provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de la recherche (double transmis au promoteur).
- Les courriels relatifs à la recherche
- Les demandes de correction.

La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique doit aussi faire l'objet d'archivage par le responsable de l'analyse (support papier ou informatique).

### **13. Assurance ET engagement scientifique**

---

#### **13.1. Assurance**

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, elle a pris une assurance auprès de la compagnie GERLING KONZERN pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP).

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

#### **13.2. Engagement scientifique**

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur. Un exemplaire de l'engagement scientifique (document type DRCD) daté et signé par l'investigateur principal de chaque centre participant sera remis au représentant du promoteur.

Les collaborateurs signeront le formulaire de délégation de fonctions.

### **14. Règles relatives à la publication**

---

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale et comme soutien financier le cas échéant. Les termes « Assistance Publique-Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

## 15. REFERENCES

---

1. Habib R, et al. The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Annu.* 6: 417-74, 1971
2. Habib R, et al. Clinicopathologic correlations in the nephrotic syndrome. *Paediatrician.* 8 :325-48, 1979
3. Sahali D et al. Mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation lymphocytaire T au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. *Actualité néphrologiques.* 249-262, 2003
4. Fuchshuber A, et al. Familial steroid-resistant nephrotic syndromes: recent advances. *Nephrol Dial Transplant.*15 :1897-900, 2000
5. Kestila, M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol. Cell* 1 : 575–582 1,998.
6. Boute, N. et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat. Genet.* 24 : 349–354 , 2000.
7. Hasselbacher, K. et al. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. *Kidney Int.* 70: 1008–1012 , 2006.
8. Mucha, B. et al. Mutations in the Wilms' tumor 1 gene cause isolated steroid resistant nephrotic syndrome and occur in exons 8 and 9. *Pediatr. Res.* 59 : 325–331, 2006.
9. Kaplan, J.M. et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Genet.* 24 : 251–256, 2000.
10. Winn, M.P. et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 308 : 1801–1804, 2005.
11. Reiser, J. et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat. Genet.* 37: 739–744, 2005.
12. Hinkes B, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1, responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet.* 38:1397-405, 2006.
13. Nolasco F, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome : A long-term follow-up. *Kidney Int* 29:1215-1223,1986.
14. Coggins CH: Minimal change nephrosis in adults: Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Congress of nephrology. Basel, Switzerland, Karger, pp 336-44, 1988.
15. Sharpstone P, et al. Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults: a survey of incidence in South- East England. *BMJ* 2: 533-35, 1969.
16. Fogo AB. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.*16 : S74-S76, 2001

- 17 Bargman JM : Management of minimal lesion glomerulonephritis Evidence- based recommendations. *Kidney Int Suppl.* 70: S-3-16; 1999.
- 18 Juhani M, et al. Ig M nephropathy; clinical picture and long- term prognosis. *Am J Kidney Dis.* 41: 343-350, 2003.
19. International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and or diffuse mesangiale hypercellularity. *Kidney Int,* 20: 765-71.1981
20. Andal A, et al: Pure mesangial proliferative glomerulonephritis. *Nephron* 51: 314-19, 1989.
21. Waldher R, et al. The significance of pure diffuse mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol,* 10: 171-79, 1978.
22. Habib R et al: Minimal change disease, mesangial proliferative, glomerulonephritis and focal sclerosis: individual entities or a spectrum of disease? In Robinson RR, ed *Nephrology.* Springer Verlag, New York, 634-44, 1984.
23. Alexopoulos E, et al. Adult-onset idiopathic nephrotic syndrome associated with pure diffuse mesangial hypercellularity. *Nephrol Dial Transplant.* 15: 981-87; 2000.
- 24 Shalhoub R.J: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet.* 2: 556-559, 1974
25. Frange. P, et al: Immunity and immunosuppression in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Archives de pédiatrie* 12 : 305-15 ; 2005.
26. Grimbert P, et al. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Feb;18(2):245-8.]
- 27MeyrierA Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation.2003 Aug;18 Suppl 6:vi79-86.
28. International study of kidney disease in children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J pediatr* .98: 561-564,1981
29. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.*1: 380-383, 1988.
30. Berard E, et al Pediatric Society of Nephrology Corticosteroid sensitive nephrotic syndrome (or nephrosis) in children. Therapeutic guideline proposed by the Pediatric Society of Nephrology. *Nephrol Ther*1: 150-156, 2005
- 31 Glassok RJ: Therapy of idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 13: 422-28.1993.
- 32 Fujimoto.S, et al: Minimal Change Nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis;* 17:687-692; 1991.
- 33 Nakayama M, et al: Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult on set minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis;* 39: 503-512, 2002.

- 34 Korbet SM, et al. Minimal change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol*; 8: 291-7; 1988.
- 35 Korbet SM: Management of idiopathic nephrosis in adults, including steroid-resistant nephrosis . *Curr Opin Nephrol Hyperten*, 4:169-76; 1995
- 36 Mak SK, et al: Long term outcome of adult-onset minimal change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*.11: 2192 - 201, 1996.
37. Tune BM, et al. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 8: 824-832,1997
38. Meyrier A. management of idiopathic nephrotic syndrome in adults: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. Evidence-based recommendations. 2006
39. Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephritic syndrome. Report of the International of Kidney Disease in Children. *Lancet*. 2 : 423,1974.
40. Ittel. H, et al J. Long-term ciclosporine A treatment in adults with minimal change nephrotic syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Nephrology*. 44; 156-62; 1995.
41. Lee Y.H, et al. The efficacy of cyclosporine A, in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clinical Nephrology*. 43 : 375-81, 1995.
42. Lagrue G, et al . Cyclosporine and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet*. 2 : 692-693, 1986
43. Meyrier A, et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* .45: 1446–1456, 1994
44. Yers BD, et al: Cyclosporin-associated chronic nephropathy. *N Engl J med* 331: 699-705, 1984.
45. Feutren G, et al. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med* 326: 1654-60, 1992.
46. Ijinma K, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 61: 1801-5,2002.
47. Eugui EM, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 33: 161-173, 1991
48. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345 : 1321-1325, 1995
49. Salvadori M, et al Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 4: 231-236, 2004.
50. Black DAK, et al. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephritic syndrome. *BMJ*. 3: 421-426,1970
51. Tse KC, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults : steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant*. 18: 1316-1320, 2003

52. Badid C, et al: The place of mycophenolate mofetil in glomerular diseases. *Presse Med* 32: 1277-82. 2003
53. Briggs W.A, Choi M.J, Scheel P J: Successful Mycophénolae Mofetil treatment of Glomerular Disease. *Am J Kidney Dis.* 31: 213-17,1998
54. Day CJ, et al : Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 17:2011-2013,2002
55. Choi MJ, et al. Mycophenolate mofetil for primary glomerular diseases. *Kidney Int.* 61: 1098–1114,2002
- 56 Magyrosi A, et al: Successful treatment of Steroid-resistant minimal change with Mycophenolate Mofetil. *Am J Nephrol* 22: 569-72; 2002
57. Norona B, et al. Treatment of steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil] (Article in Spanish) *Nefrologia.* 24:79-82,2004
58. Pesavento TE, et al: Mycophenolate therapy in frequently relapsing minimal change disease that has failed cyclophosphamide therapy. *Am J Kidney Dis.*2004 43: e3-6,2004
59. Braga A, et al. Mycophenolate Mofetyl and prednisolone therapy in children with steroid dependant nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 6: 1114-1120, 2003

## 16. ANNEXES

---

### 16.1. GLOSSAIRE

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

BU : Bandelette Urinaire

BE : Bilan Exhaustif

BP : Bilan Partiel

EMSN : Etude du **Myfortic**® dans le **Syndrome Néphrotique**

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

LEAD : Lupus Erythémateux Aigu Disséminé

LGM : Lésions Glomérulaires Minimales

MMF : Mycophenolate Mofetyl

PBR : Ponction Biopsie Rénale

PRED : Prednisone

RC : Rémission Complète

RP : Rémission Partielle

SNLGM : Syndrome Néphrotique à Lésions Glomérulaires Minimales

SNI : Syndrome Néphrotique Idiopatique

SN : Syndrome Néphrotique



## 16.2. ANNEXE 1

### **Bilan EXHAUSTIF (BE) à J1**

- NFS, Plaquettes, VS, CRP,
- Créatininémie, ionogramme sanguin, urée sanguine, uricémie
- Calcémie et phosphorémie,
- Electrophorèse des protides sérique,
- Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubinémie,
- LDH,
- Bilan martial,
- Bilan lipidique, thyroïdien (T3, T4, TSH)
- Rapport protéinurie/créatininurie sur les urines du matin, ionogramme urine, Electrophorèse des protéines urinaires, ECBU
- FAN, Ac anti-ADN, C3, C4
- Sérologie virale HVB, HCV, HIV
- Hémostase (TS, TP, TCK)
- Béta-HCG
- ECG
- Radio de thorax
- Echo doppler des veines et artères rénales
- Dosage HbA1C

### 16.3. ANNEXE 2

#### **Bilan PARTIEL (BP): S4, S8, S24, S52 et en cas de récurrence**

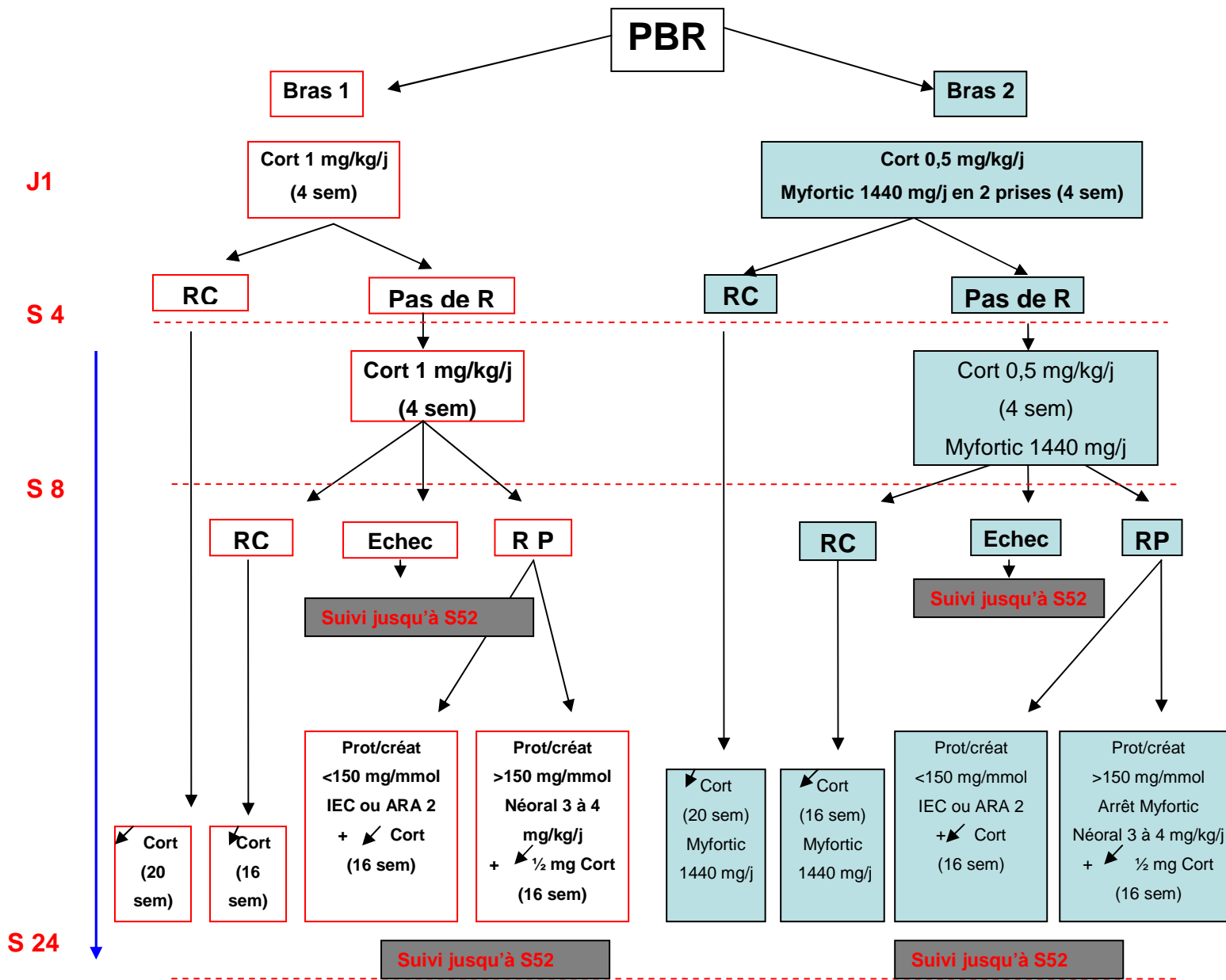
- NFS, Plaquettes
- Créatininémie,
- Ionogramme sanguin
- Albuminémie,
- Bilan lipidique
- Rapport protéinurie/créatininurie sur les urines du matin
- ECBU si BU positive
- Dosage HbA1C

## 16.4. ANNEXE 3

### Interaction avec le MYFORTIC

- Azathioprine
- Tacrolimus
- Acyclovir
- Anti acides à base d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium
- Cholestyramine
- Médications pouvant inter agir avec la sécrétion tubulaire comme le Probenécide

16.5. ANNEXE 4



**PATIENTS EN ECHEC ET REMISSION PARTIELLE SERONT SUIVIS JUSQU'A S52.**

## 16.6. ANNEXE 5

<b>VISITES</b>	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Semaines</b>	<b>J1</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>	<b>S6</b>	<b>S8</b>	<b>S12</b>	<b>S16</b>	<b>S20</b>	<b>S24</b>	<b>S52</b>
Consentement	X											
Inclusion/non inclusion	X											
PBR	X											
Randomisation	X											
Observation	X											
Examen clinique, constantes (Poids, TA, Pouls, température)	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan Exhaustif (BE) cf annexe 1	X											
Bilan Partiel (BP) cf annexe 2			BP si BU > ou = +		X	BP si BU > ou = +	X	BP si BU > ou = +			X	X
NFS (gr 2)		X	X	X					X			
Test grossesse	X											
Dispensation du ME*	X				X		X	X	X	X		
Médicaments associés	X		X		X	X	X	X	X	X	X	
Effets secondaires du Myfortic			X		X	X	X	X	X	X	X	
Effets secondaires de la corticothérapie			X		X	X	X	X	X	X	X	
Complications (autres)			X		X	X	X	X	X	X	X	
<b>Fin de suivi</b>												<b>X</b>
<b>Nombre de rechutes en 1 an</b>												<b>X</b>

\* ME : médicament expérimental

\*\* BU : en dehors des visites à l'hôpital, le patient fera une bandelette urinaire par semaine et reportera le résultat sur un carnet patient. Si le résultat de la BU > ou = + deux jours de suite, le patient reviendra à l'hôpital pour un BP.

- Interprétation BU

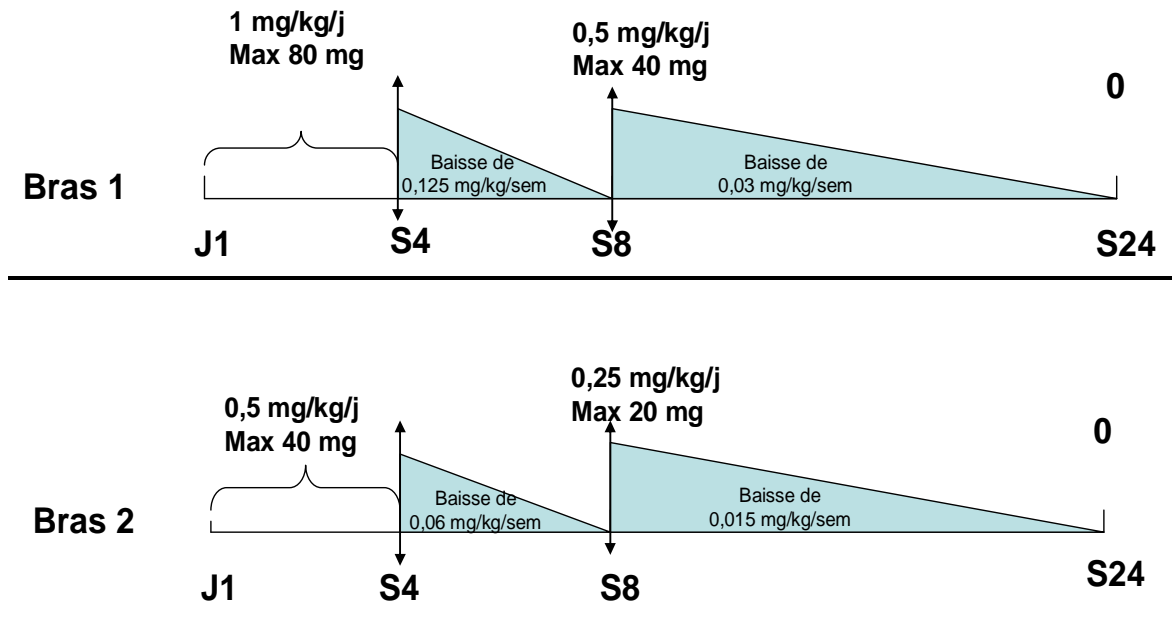
BU négatif si 0 ou trace

Bu positif si > ou = + 2 jours de suite

16.7. ANNEXE 6

Protocole de diminution de la corticothérapie

Si RC à 4 semaines

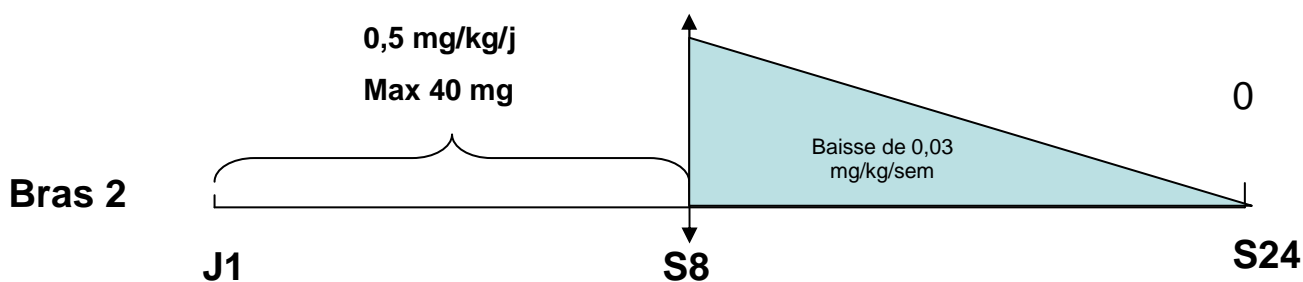
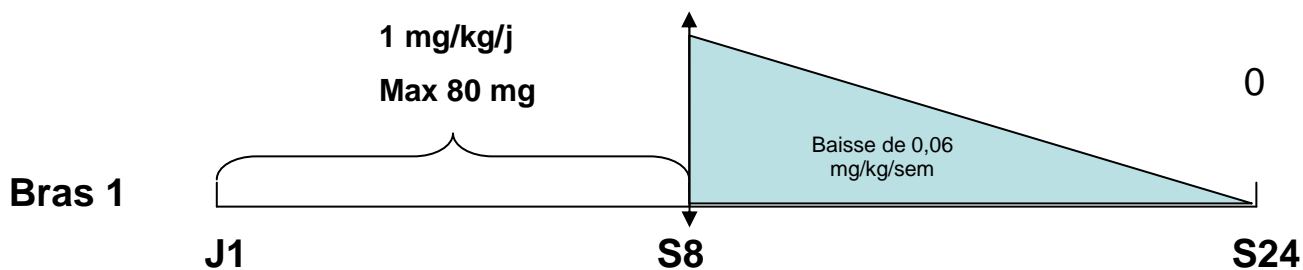


P.S. : Les posologies de décroissance seront arrondies de façon la plus pragmatique possible.

16.8. ANNEXE 7

Protocole de diminution de la corticothérapie

Si RC à 8 semaines



**P.S. : Les posologies de décroissance seront arrondies de façon la plus pragmatique possible**







## CARTE PATIENT

**Merci de garder cette carte en permanence avec vous.**

***Cette carte est à présenter à tout médecin en dehors de visites prévues au protocole***

**Nom :..... Prénom : .....**

**Je participe à l'étude clinique : MSN**

**« Evaluation de l'efficacité d'une corticothérapie à faible dose, associée au MYFORTIC® dans le traitement d'attaque du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes de l'adulte »**

dont le promoteur est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Je reçois le(s) traitement(s) suivant(s) (à cocher par le clinicien) :

MYFORTIC® à la dose de 1440 mg/jour associé à la Prednisone à la dose de 0,5 Mg/kg/jour

Prednisone seule à la dose de 1 Mg/kg/jour

débuté le \_\_ / \_\_ / 20 \_\_

**Sous le numéro de patient N°: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|**

**Je suis suivi(e) par le Dr.....**

**A l'Hôpital .....**

**Tél. : .....**