

Néphropathies lupiques Il faut encore faire progresser le traitement

Si d'immenses progrès ont été réalisés en quelques décennies dans la prise en charge de la glomérulonéphrite lupique, du chemin reste à faire pour proposer des traitements mieux tolérés et offrir une alternative thérapeutique aux patients non répondeurs. Le point avec le Pr Éric Daugas.

« IL Y A QUARANTE ANS, les formes graves de glomérulonéphrite lupique (formes prolifératives diffuses dites classe IV) étaient associées à une mortalité de 75 à 80 % à deux ans. Aujourd'hui, chez ces mêmes patients, le taux de survie est de 85 à 90 % à dix ans. Ces progrès, majeurs, découlent bien sûr des avancées thérapeutiques, mais aussi d'une meilleure prise en charge globale. D'une part, grâce à un dépistage plus précoce de la maladie, qui permet un traitement plus simple et moins lourd, d'autre part, grâce aux progrès réalisés en termes de classification nosologique, où les acquis sont sans cesse remis en cause », note le Pr Éric Daugas.

Les grandes études contrôlées publiées au début des années 1980, notamment aux États-Unis par l'équipe des National Institutes of Health, ont permis d'établir que le traitement devait comporter des corticostéroïdes à forte dose associés à un immunosuppresseur. Plusieurs immunosuppresseurs ont ensuite été comparés : cyclophosphamide par voie orale ou par voie intraveineuse séquentielle, azathioprine ou combinaison des deux. Et finalement, plus par consensus d'experts que sur un fondement statistique, l'association corticostéroïdes-cyclophosphamide intraveineux a été retenue comme le traitement de référence. Mais les problèmes de tolérance liés à l'administration de cyclophosphamide ont conduit à proposer des stratégies de réduction de posologie ou de durée.

Initialement, il était utilisé en traitement d'attaque, pour contrôler la poussée, puis en traitement d'entretien pour prévenir les rechutes, à raison d'une injection par mois pendant six mois, puis tous les trois mois pendant deux ans. Au début des années 2000, une étude a démontré qu'il était possible de faire mieux en termes d'efficacité et de tolérance en utilisant le cyclophosphamide uniquement en traitement d'attaque et en faisant appel à un autre immunosuppresseur, azathioprine ou mycophénolate mofétil, en traitement d'entretien. « Cette réduction de la dose cumulée de cyclophosphamide est très importante pour les patients, en particulier pour les femmes jeunes, qui peuvent ainsi éviter une ménopause précoce », souligne le Pr Daugas. Une autre étape a été franchie avec un essai européen qui a montré qu'un schéma d'attaque de trois mois est aussi efficace qu'un schéma classique de six mois.

Des essais visant à remplacer le cyclophosphamide par un autre traitement d'attaque ont ensuite été entrepris. L'association cyclophosphamide-corticostéroïdes, relayée par de l'azathioprine, reste supérieure à l'association azathioprine-corticostéroïdes suivie d'azathioprine en entretien. L'étude ALMS comparant le mycophénolate mofétil au cyclophosphamide en traitement d'attaque a conclu à des résultats comparables à six mois sur les taux de rémission complète et

partielle. « Il s'agit de résultats encourageants soutenant que le mycophénolate peut constituer une bonne alternative au cyclophosphamide. Il faut toutefois rester très prudent, car il est difficile de conclure sur les bénéfices d'une stratégie thérapeutique sans au moins deux ans de recul. En outre, les données ne portent que sur le critère de rémission, ce qui paraît insuffisant », estime le Pr Daugas. Les patients mis en rémission dans ALMS après l'un des deux traitements d'attaque ont été à nouveau randomisés pour le traitement d'entretien, avec des résultats supérieurs pour le mycophénolate comparativement à l'azathioprine. Le Pr Daugas indique toutefois que

l'azathioprine reste un traitement intéressant en entretien, du fait de son moindre coût et de sa possible administration pendant la grossesse.

L'étude LUNAR avec le rituximab. Parallèlement, une autre stratégie thérapeutique s'est dessinée, fondée sur le rôle majeur joué par les lymphocytes B dans la physiopathologie du lupus, en particulier de l'atteinte rénale. Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé en hématologie pour le traitement des lymphomes, entraîne une déplétion des lymphocytes B chez les répondeurs. Son profil de tolérance est bon, exception faite d'un risque d'infections virales. Cela a conduit à

l'évaluer dans le lupus, avec des résultats intéressants, puis dans la glomérulonéphrite lupique mal contrôlée par les traitements classiques. L'étude LUNAR (The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab) a randomisé 144 patients ayant une glomérulonéphrite lupique de classe III ou IV pour recevoir en traitement d'attaque, en sus d'une association corticostéroïdes-mycophénolate mofétil, du rituximab ou un placebo (1). Au terme d'un an de suivi, les auteurs ne rapportent pas de bénéfice clinique chez les patients traités par le rituximab. « Ces résultats négatifs ne doivent pas pour autant faire abandonner la piste du rituximab. La stratégie évaluée n'apporte pas

de bénéfice, mais des associations telles corticostéroïde-rituximab ou mycophénolate mofétil-rituximab pourraient être évaluées pour démontrer que le rituximab peut remplacer l'immunosuppresseur ou les corticostéroïdes dans le traitement d'attaque, avec au moins les mêmes résultats en réduisant les effets indésirables. D'autres pistes s'ouvrent également, par exemple, le ciblage des IgE auto-immunes », conclut le Pr Éric Daugas.

> Dr ISABELLE HOPPENOT

D'après un entretien avec le Pr Éric Daugas*, hôpital Bichat, Paris.
* Liens d'intérêts : Amgen, Roche, Genzyme, Shire.
(1) Rovin BH et coll. Arthritis Rheum 2012 Jan 9 [Epub ahead of print].

Myfortic® 180 mg et 360 mg Comprimé pelliculé gastro-résistant. (mycophénolate sodique). DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Myfortic est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale. **Posologie et mode d'administration* :** Effectuer la mise en œuvre et le suivi du traitement par Myfortic par des médecins habilités à prendre en charge des patients transplantés. La dose recommandée : 720 mg 2 fois / jour correspondant en équivalent d'acide mycophénolique (MPA) à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g) de mycophénolate mofétil. Chez les patients de novo, débiter Myfortic dans les 72 heures suivant la transplantation. Myfortic peut être pris au cours ou en dehors des repas, une fois le choix effectué, s'y conformer. Ne pas écraser les comprimés. Dans les situations où il serait nécessaire d'écraser les comprimés, éviter l'inhalation de la poudre ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses. **Enfants et adolescents :** La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies. **Sujets âgés :** dose recommandée : 720 mg 2 fois / jour. **Insuffisants rénaux :** si retard de reprise de fonction du greffon rénal après la transplantation, aucune adaptation posologique. Si insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²) surveillance attentive et la dose journalière de Myfortic ne doit pas dépasser 1 440 mg. **Insuffisants hépatiques :** Aucune adaptation posologique chez les transplantés rénaux présentant une insuffisance hépatique sévère. **Traitement au cours des épisodes de rejet :** Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (MPA) ; pas de modification de dose ou d'interruption de traitement. CTJ jusqu'au 31.12.11 : 9,78 € (4 cp à 360 mg) - 10,23 € (8 cp à 180 mg). CTJ à partir du 1.01.12 : 10,81 € (4 cp à 360 mg) - 11,33 € (8 cp à 180 mg). **Contre-indications :** - Hypersensibilité au mycophénolate sodique, à l'acide mycophénolique ou au mycophénolate mofétil, ou encore à l'un des excipients. - Allaitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* :** Si traitements immunosuppresseurs en association, y compris Myfortic, risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Eviter l'exposition au soleil et aux rayons UV (vêtements protecteurs et utilisation de crème solaire à indice de protection élevé). Contacter immédiatement le médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicquée, tout saignement ou toute autre manifestation de myélosuppression. Risque accru d'infections opportunistes, d'infections mortelles et de sepsis. Ces infections peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent prendre en compte dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés présentant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Risque d'érythroblastopénie si traités par des dérivés du MPA en association avec d'autres immunosuppresseurs. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement. Surveillance pour toute modification du traitement par Myfortic chez les transplantés car risque de rejet du greffon. Lors du traitement, surveiller l'apparition d'affections hématologiques (comme par exemple une neutropénie ou une anémie). Si traitement par Myfortic une numération de la formule sanguine est nécessaire chaque semaine pendant le 1^{er} mois de traitement, 2 fois / mois au cours des 2^{ème} et 3^{ème} mois et 1 fois / mois pendant le reste de la 1^{ère} année. Si affections hématologiques (comme par exemple une neutropénie avec un nombre absolu de neutrophiles < 1,5 x 10³/µl ou une anémie), interrompre ou arrêter Myfortic. Prudence si pathologie digestive active sévère. Ne pas administrer Myfortic et azathioprine en même temps. Ne pas interchanger ou substituer indistinctement le mycophénolate sodique et le mycophénolate mofétil. Myfortic a été administré en association avec la ciclosporine et les corticoïdes. L'expérience de l'utilisation de Myfortic en association avec des traitements d'induction tels que les globulines anti-lymphocytaires ou le basiliximab est limitée. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Myfortic en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (par exemple le tacrolimus) n'ont pas été étudiées. Prudence Myfortic contient du lactose. Si administration de Myfortic et de médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique, (cholestyramine ou charbon activé) risque de sous-exposition au MPA et de diminution de l'efficacité. Myfortic à éviter si déficit congénital rare en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT), tel que le syndrome de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller. Traitement par Myfortic possible uniquement si test de grossesse négatif. Utiliser une contraception efficace avant, pendant le traitement, et 6 semaines suivant son arrêt. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction* :** Aciclovir et ganciclovir : en cas d'insuffisance rénale respect des recommandations posologiques pour l'aciclovir et le ganciclovir. **Antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium :** administration intermittente possible en cas de dyspepsies occasionnelles éviter administration journalière chronique. **Inhibiteurs de la pompe à protons :** Pas de modification de la pharmacocinétique du MPA sous pantoprazole à 40 mg, 2 fois / jour au cours des 4 jours avant l'administration de Myfortic. Aucune donnée n'est disponible pour des doses élevées d'autres inhibiteurs de la pompe à protons. **Aucune donnée pour des doses élevées d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.** **Contraceptifs oraux :** pas d'interaction avec Myfortic. **Cholestyramine et médicaments fixant les acides biliaires :** Prudence car risque de diminution de l'efficacité de Myfortic. **Ciclosporine :** Chez des transplantés rénaux stables, en utilisant Myfortic en association à la ciclosporine, la posologie recommandée de Myfortic n'est pas modifiée. En l'absence de ciclosporine ou lors d'une interruption ou relais de la ciclosporine par un autre immunosuppresseur, la dose de Myfortic devra être réévaluée en fonction de la nature de la combinaison immunosuppressive. **Tacrolimus :** Les patients devront faire l'objet d'une surveillance attentive lors de la conversion d'un anti-calceurine à l'autre. **Vaccins vivants :** Ne pas administrer de vaccins vivants aux patients immunodéprimés. La réponse anticorps aux autres vaccins peut être diminuée. **Grossesse et allaitement* :** Traitement par Myfortic uniquement si test de grossesse négatif. Utiliser une contraception efficace avant, pendant le traitement, et 6 semaines suivant son arrêt. Consulter immédiatement en cas de

grossesse. Non recommandé au cours de la grossesse et réservé si pas d'alternative thérapeutique. Contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines* :** Un effet est peu probable. **Effets indésirables* :** **Tumeurs malignes :** si traitement immunosuppresseur avec plusieurs produits en association, y compris le MPA, risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Chez les transplantés rénaux traités par Myfortic jusqu'à 1 an, des syndromes lymphoprolifératifs ou des lymphomes sont survenus chez 2 patients de novo (0,9 %) et chez 2 patients en traitement d'entretien (1,3 %). Des cancers de la peau autres que des mélanomes sont survenus chez 0,9 % des patients de novo et chez 1,8 % des patients en traitement d'entretien ; d'autres types de tumeurs malignes sont survenus chez 0,5 % des patients de novo et chez 0,6 % des patients en traitement d'entretien. **Infections opportunistes :** pour tous les patients transplantés : risque accru de développer des infections opportunistes ; ce risque augmente avec la charge immunosuppressive totale. Les infections opportunistes les plus fréquentes chez les transplantés rénaux de novo sous Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux suivis pendant 1 an ont été les infections à CMV, les candidoses et les infections à herpès simplex virus. Des infections à CMV (sérologie positive, virémie ou maladie déclarée) ont été rapportées chez 21,6 % des transplantés rénaux de novo et chez 1,9 % des transplantés rénaux en traitement d'entretien. **Patients âgés :** risque accru d'effets indésirables liés à l'immunosuppression. **Autres effets indésirables :** Très Fréquent (TF), Fréquent (F), Peu Fréquent (PF), Rare (R), Très Rare (TR). **Affections cardiaques :** PF : Tachycardie, œdème pulmonaire*, extrasystoles ventriculaires*. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** TF : Leucopénie. F : Anémie, thrombocytopénie. PF : Lymphocytose*, lymphopénie*, neutropénie*, lymphadénopathie*. **Affections du système nerveux :** F : Céphalées. PF : Tremblement, insomnie*. **Affections oculaires :** PF : Conjonctivite*, vision brouillée*. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** F : Toux. PF : Congestion pulmonaire*, sifflement*. **Affections gastro-intestinales :** TF : Diarrhée. F : Distension abdominale, douleur abdominale, constipation, dyspepsie, flatulence, gastrite, selles molles, nausées, vomissements. PF : Sensibilité abdominale, éruption, hémorragie digestive, halitose*, iléus*, ulcération des lèvres*, œsophagite*, sub-occlusion intestinale*, changement de couleur de la langue*, sécheresse buccale*, reflux gastro-œsophagien*, hyperplasie gingivale*, pancréatite, obstruction du canal de Sténon*, ulcère gastro-duodénal*, péritonite*. **Affections du rein et des voies urinaires :** F : Augmentation de la créatininémie. PF : Hématurie*, nécrose tubulaire rénale*, complications urétrales. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** PF : Alopecie, contusion*. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** PF : Arthrite*, douleur dorsale*, crampes musculaires. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** PF : Anorexie, hyperlipidémie, diabète*, hypercholestérolémie*, hypophosphatémie. **Infections et infestations :** TF : Infections virales, bactériennes et fongiques. F : Infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie. PF : Infection des plaies, septicémie*, ostéomyélite*. **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :** PF : Papillome cutané*, épithélioma basocellulaire*, sarcome de Kaposi*, syndrome lymphoprolifératif, épithélioma spinocellulaire*. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** F : Fatigue, pyrexie. PF : Syndrome pseudo-grippal, œdème des membres inférieurs*, douleur, frissons*, soif*, sensation de faiblesse*. **Affections hépatobiliaires :** F : Tests fonctionnels hépatiques anormaux. **Affections des organes de reproduction et du sein :** PF : Impuissance*. **Affections psychiatriques :** PF : Rêves anormaux*, perceptions délirantes*. * : effet rapporté uniquement chez 1 patient sur 372.

Note : les transplantés rénaux ont été traités par 1 440 mg de Myfortic par jour jusqu'à un an. Un profil comparable d'effets indésirables a été observé chez les transplantés rénaux, qu'ils soient de novo ou en traitement d'entretien, l'incidence d'effets indésirables ayant toutefois tendance à être plus faible chez les patients en traitement d'entretien. Des éruptions cutanées ont été identifiées comme effet indésirable après la mise sur le marché. D'autres effets indésirables sont imputables aux dérivés du MPA et constituent un effet de classe : troubles digestifs : colite, gastrite à CMV, perforation intestinale, ulcère gastrique et duodénal. Infections et infestations : infections graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, y compris méningite, endocardite infectieuse, tuberculose, et infections à mycobactéries atypiques. Des cas de néphropathie associée au virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Myfortic. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** neutropénie, pancytopenie. Cas d'érythroblastopénie chez des patients traités par des dérivés du MPA. Cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, chez des patients traités par des dérivés du MPA. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseur. Code ATC : L04AA06. **Liste I.** Prescription initiale hospitalière de 6 mois. Myfortic 180 mg : 34009 363 087.1 8 (2003, révisée 16.12.2010) : boîte de 120 comprimés sous plaquettes thermoformées. Prix : 153,45 € jusqu'au 31.12.11 ; 153,40 € à partir du 1.01.12. Myfortic 360 mg : 34009 363 091.9 7 (2003, révisée 16.12.2010) : boîte de 120 comprimés sous plaquettes thermoformées. Prix : 293,47 € jusqu'au 31.12.11 ; 298,38 € à partir du 1.01.12. Remb. Sec. soc. 100 %. Agréé Collect. **Novartis Pharma S.A.S** - 2 et 4, rue Lionel Terray - 92500 Rueil-Malmaison - Tél : 01.55.47.60.00 - Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00 - icm.phr@novartis.com - **FMI056-12**

*POUR UNE INFORMATION COMPLETE, CONSULTER LE TEXTE INTEGRAL DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, SOIT SUR LE SITE INTERNET DE L'AFSSAPS SI DISPONIBLE, SOIT SUR DEMANDE AUPRES DU LABORATOIRE.»