

**Les glomérulonéphrites prolifératives lupiques
doivent être traitées par des agents
cytotoxiques : NON**

**Jacques POURRAT
Service de Néphrologie
CHU TOULOUSE-RANGUEIL**

Arguments

- 1. Les études indiquant qu'il faut traiter les GNPL par des agents cytotoxiques sont discutables, et ne sont pas directement applicables à nos malades.**
- 2. La toxicité des agents cytotoxiques est excessive.**
- 3. On peut proposer des stratégies alternatives, dont les résultats sont équivalents (ou supérieurs) et les risques moindres.**

Etudes de Référence

H.A. Austin et al : N. Engl. J. Med. 1986 ; 314 : 614 - 9

A.D. Steinberg et al : Arthritis Rheum 1991 ; 34 : 947 - 50

- Risque (actuariel) d'insuffisance rénale terminale à 15 ans :
 - . 70 % avec Prednisonne (hautes doses initiales)
 - . 40 % avec Azathioprine
 - . 30 % avec Cyclophosphamide p.o.
 - . 10 % avec Cyclophosphamide i.v.
- Différence significative pour CY vs PRED
- Bénéfice pour les patients avec lésions chroniques initiales

H.A. Austin, 1986 - Discussion

(M. Delahousse, Ann. Med. Interne, 1996 ; 147 : 507 - 12)

- population d'étude inadéquate :
 - . 29 / 111 patients non biopsiés, ou avec GN classe II ou V
 - . patients de centre "tertiaire" : néphropathie lupique depuis 20 mois en moyenne, antérieurement traités par corticoïdes
 - . pas de précision concernant l'ethnie
- critiques méthodologiques:
 - . un sous-groupe Prednisonne est historique (pas de randomisation simultanée)
 - . effectif insuffisant (à 10 ans, moins de 10 patients à risque dans les groupes i.v. CY et PRED).

Lupus et race noire

- Le Lupus est 3 fois plus fréquent chez les noirs
- Le Lupus est plus sévère :

E.M. Ginzler et al, Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 601-11

1103 patients lupiques : survie à 10 ans :

- 82 % chez 642 blancs
- 68 % chez 356 noirs

GN lupique et ethnie

- M.A. Dooley et al, Kidney Int. 1997 ; 51 : 1188 - 95

. 89 patients avec GN classe IV traités par CY i.v.

. Survie rénale à 5 ans : 95 % chez 38 caucasiens
58 % chez 51 noirs

- D. Le Thi Huong et al, Medicine 1999 ; 78 : 148 - 66

. Survie rénale à 15 ans : 85 % chez 96 métropolitains
50 % chez 84 autres origines

Actuellement, on distingue de plus en plus :

- le traitement d'induction, visant à obtenir une rémission de la néphropathie :

. ?? définition de la rémission

. créatinine (améliorée) stable et protéinurie < 1 g/j

- le traitement d'entretien, visant à limiter le risque de rechute de la néphropathie

Traitement d'induction (1)

1. La néphropathie proliférative lupique n'est pas (sauf exception) une néphropathie foudroyante.

2. La réponse individuelle d'un patient à une thérapeutique est variable, et il existe tous les intermédiaires entre :

- des cas de rémission complète sous Hydroxychloroquine + AINS

- et des cas de résistance au Cyclophosphamide et à tout autre traitement.

3. Le traitement chez un patient peut être progressivement adapté à la réponse individuelle.

Traitement d'induction (2)

Echelle d'escalade thérapeutique :

1. OHCQ + AINS ou IEC/ARA II
2. OHCQ + Corticothérapie 1 mg/kg x 4 à 6 semaines, puis décroissance lente
3. OHCQ + Cx baisse rapide + Imurel 2 mg/kg/j
4. idem + Endoxan oral ou bolus mensuel
5. Autres options : MMF

Traitement d'induction (3)

A - Choix du niveau initial dans l'échelle thérapeutique, en fonction de :

1. Terrain
2. Histoire thérapeutique antérieure
3. Atteintes extra-rénales éventuelles
4. Sévérité néphrologique
5. Sévérité histologique (Classe IV S...)

B - Ajustement selon l'évolution (évaluation mensuelle)

Traitement d'entretien

Données sur l'Hydroxychloroquine

- Expérience initiale des APS (Dubois, 1956)
 - efficacité des fortes doses chez 35 % de lupus sévères
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group,
N. Engl. J. Med 1991 ; 324 : 150 – 4
 - > risque de rechute sévère x 6,1
après interruption de l'Hydroxychloroquine
- B.J.Fessler, Arthritis Rheum, 2005 ; 52, 1473-80
 - > risque de « damage » HR 0.68 avec Hydroxychloroquine
- Sécurité ophtalmologique à 6,5 mg/k/j

Traitement d'entretien

- Hydroxychloroquine : 6.5 mg/k/j
- Autoriser les AINS, même au long cours
- Objectif d'un sevrage complet en corticoïdes
- Statut clinique # statut immunologique

Mme Nathalie S..., née le 18.05.1963

- Mai 1982 : Diagnostic de L.E.D. cutané + articulaire
Protéinurie néphrotique + hématurie
microscopique
créatininémie 80 $\mu\text{mol/l}$
(pas d'oedèmes)

Biopsie rénale = Classe IV G

Nathalie S...

	<u>Mai 82</u>	<u>Juin 82</u>	<u>Nov 82</u>	<u>Déc 82</u>	<u>Mai 83</u>	<u>Déc 86</u>	<u>1989</u>	<u>2000</u>
PLAQ	800	600	400	400	300	200	0	200
INDO	150	150	STOP	0	150	STOP	0	0
CX	0	0	60	60/30	STOP	0	(60)	0
CREAT	80	104	105	84	70	58	52	64
ALB	24	31	42	40	41	42	34	43
PU	3+	2+	2+	2+	1+	1+	0	0
HU	2+	2+	2+	2+	1+	0	0	0
ACAN	2048	512	256	128	256	128	64	320
AntiDNA	> 50	> 50	32	17	15	0	0	0
C4 %	42	67	32	39	85	85	80	70

Biopsie

Anémie

Biopsie

Grossesse

Mme Huguette C..., N. 25.07.1940

- Janvier 1989 : Diagnostic de LED cutané + articulaire
Traitement : Plaquenil + corticoïdes
- Mai 1989 : Protéurie 3,2 g/j, sans syndrome néphrotique
Hématurie microscopique
Créatinine 243 µmol/l
H.T.A. (Adalate)

Biopsie rénale = classe IV avec 50 % croissants extracapillaires

Huguette C...

	<u>Mai 89</u>	<u>Juin 89</u>	<u>Nov 89</u>	<u>Mai 90</u>	<u>Déc 90</u>	<u>Déc 91</u>	<u>2005</u>
PLAQ	600	600	600	600	400	200	200
CX	60	50	30	STOP	0	0	0
CY	100	100	STOP	0	0	0	0
CREAT	243	142	113	98	89	76	80
PU	3+	2+	1+	1+	0	0	0
HU	3+	3+	3+	1+	tr	0	0
ACAN	800	2048	16	32	32	64	320
AntiDNA	57	6	0	0	0	0	0

Résultats à long terme Toulouse-Purpan

- 31 patients, suivis plus de 10 ans
- 61 % GN proliférative (42 % classe IV)
- Traitements reçus :
 - . 100 % ont reçu Hydroxychloroquine
 - . 90 % ont reçu AINS
 - . 80 % ont reçu Corticoïdes (25 ± 22 mois)
 - . 48 % ont reçu Azathioprine ou Cyclophosphamide (10 ± 9 mois)

Résultats à long terme Toulouse-Purpan

- Rémission chez 94 % des patients, dont
 - . 29 % en moins de 3 mois
 - . 13 % en 3-6 mois
 - . 32 % en 6-12 mois
 - . 20 % en 12-24 mois
- Rechute rénale chez 26 %: délai moyen $4,2 \pm 2,5$ ans

Résultats à long terme Toulouse-Purpan

- **Survie à 10 ans : 94 %**
- **Survie rein + patient à 10 ans : 87 %**
- **Insuffisance rénale chronique à 10 ans : 16 %**
(créatinine < 220 $\mu\text{mol/l}$)

MMF et NPD Lupique

- Plusieurs études ouvertes (total > 60 pts)
 - Contreras et al, N Engl J Med 2004;350:971
 - 59 pts (12 III, 46 IV, 1 Vb)
 - 6 bolus mensuels Cyclophosphamide
 - Puis Randomisation : Cyclo/Aza/MMF
- 72 month « event-free » survival :
Aza ou MMF > Cyclo

MMF et NPD lupique

E.M.Ginzler, N Engl J Med 2005 ;353 : 2219:28

- 140 pts (III, IV ou V), 6 mois
- MMF (1 à 3 g/j) vs bolus mensuel Cyclophosphamide
- Rémission complète : 16/71 vs 4/69
- R complète + incomplète : 37/71 vs 21/69
- Résultats selon l'ethnie :
 - AfroAméricains : RC 25 % vs 4 % RC+P 45 % vs 30 %
 - Européens : RC 30 % vs 12 % RC+P 60 % vs 40 %
- Résultats à plus long terme ?

Conclusions

Dans la prise en charge thérapeutique d'une glomérulonéphrite proliférative lupique, on propose :

1. Un traitement d'induction

- individualisé et adapté selon l'évolution
- 40 % n'auront pas besoin de cytotoxiques
- place du MMF ?

2. Un traitement d'entretien

- avec Hydroxychloroquine (6 mg/k/j)
- et sevrage complet des corticoïdes (si possible)