

Par le Docteur Aurélia CARBASSE (Février 2018)

Rituximab et Mycophenolate mofetil en association dans l'atteinte rénale du lupus juvénile

L'atteinte rénale lupique reste une maladie rare avec une incidence annuelle de 0,32 patients/ 100 000 enfants de moins de 16ans. Les recommandations sur les traitements sont donc difficiles. Habituellement, le traitement recommandé chez les adultes consistent en une phase d'induction avec bolus de corticoïdes et cyclophosphamide ou mycophenolate mofetil (MMF), avec un relai par corticoïdes per os et MMF. Ce traitement prolongé par corticoïdes est associé à de nombreux effets secondaires. Ces dernières années, de nombreuses études ont suggéré l'intérêt du rituximab dans cette maladie (malgré les résultats non concluant de l'étude LUNAR). Pepper et al, avait d'ores et déjà proposait un protocole en utilisant des bolus de methylprednisolone associée au rituximab avec un relai par MMF sans corticoïdes oraux. Le taux de réponse positive était excellent avec 90% des patients en rémission complète ou partielle.

Méthode

Critères inclusion :

Patients avec atteinte rénale stade III/ IV/ ou V sur la biopsie rénale.

Étude bicentrique (CHU Robert Debré, Paris et CHU de Bordeaux) entre 2006-2015

- Traitement proposé : 2 bolus de methylprednisone 500 mg/1,73 m² à J1 et J15 associés à 2 bolus de rituximab 1gr/1,73 m² ; relai par MMF 1200 mg/m²/j ;
- L'usage des corticoïdes oraux était laissé à la discrétion du médecin traitant ;
- Critères de rémission complète définis par PrU/ créat u < 5 mg/mg avec un débit de filtration glomérulaire > 70 ml/min/1,73 m² ;
- Critères de rémission partielle : PrU/ Creat u < 30 mg/mg et augmentation du taux de créatininémie <15% du taux de base ;
- Déplétion B considérée pour taux de CD 20 < 10 /mm³ ;
- Prophylaxie par sulfaméthoxazol triméthoprine durant la déplétion B.

Résultats

12 patients ont été inclus : 10 filles/ 2 garçons :

Table 1 Patient characteristics at baseline

Patient number	Age (years)	Gender	LN classification	U P/Cr (mg/mg)	Serum albumin (g/L)	Creatininemia ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
P1	10.4	Female	IV + V	71	19.6	53	91.1
P2	13.5	Male	III + V	8	24.6	43	129.8
P3	12.4	Female	V	24	24.7	68	78.9
P4	13.7	Female	III + V	115	29.1	49	113.9
P5	12.0	Female	IV	5	31.1	75	71.5
P6	17.4	Male	IV + V	12	27.5	79	97.8
P7	15.1	Female	IV	25	24.2	99	61.8
P8	10.8	Female	IV	107	26.1	66	73.2
P9	12.6	Female	IV	66	14.0	104	51.6
P10	15.3	Female	IV	21	25.9	136	45.0
P11	18.1	Female	III + V	47	25.1	67	97.7
P12	14.8	Female	III	38	29.0	120	48.3
Median [IQR]	13.6 [12.3–15.1]			32 [19–67]	25.5 [24.5–27.9]	71.5 [61.7–100.3]	76.1 [59.3–97.7]

LN, Lupus nephritis; U P/Cr, urine protein-to-creatinine ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IQR, interquartile range

A 3 mois, 3 patients sont en rémission complète (RC) et 7 en rémission partielle (RP).

A 6 et 12 mois 9 patients sont en RC et 3 en RP.

Sur les 12 patients, 7 ont des anticorps anti DNA détectables et 5 encore une activation du complément. Le score de SLEDAI moyen à 12 mois a diminué de 3 points (0-4). 7 patients ont un suivi sur plus de 2 ans sans rechute rénale constaté.

5 complications infectieuses ont été observées : 1 choc septique (1 mois après le début du traitement), 1 pneumopathie (2 ans après le début du traitement), 3 infection à VZV : 2 précocement dont une varicelle à 3 semaines de la première perfusion et un zona à 2mois. Le 3^{ème} patient a déclaré un zona à 14 mois du traitement d'induction.

Un patient a présenté une pancréatite secondaire au traitement par sulfaméthoxazol triméthoprime, réversible à l'arrêt.

Pas d'autres complications extra rénales ont été observées.

Discussion

Cette étude souligne la possibilité de traiter les Lupus pédiatrique avec atteinte rénale sans (ou peu) de corticoïdes per os au long cours. Bien entendu, l'échantillon faible et le caractère ouvert de l'étude ne permet pas de conclure définitivement. Le traitement prolongé par corticoïdes augmente le risque d'atteinte cardiovasculaire chez ces patients lupiques associés à tous les effets secondaires connus des corticoïdes.

Lightstone et al a ainsi mis en place ce protocole chez 50 adultes, et a pu confirmer la bonne réponse au traitement et la bonne tolérance de celui-ci.

Dans cette étude, 5 complications infectieuses sur les 12 patients ont été retrouvées, dont 3 infections à VZV (réactivation VZV et une primo-infection varicelles). Probablement ce risque est augmenté par l'association Rituximab // MMF. En effet, le traitement par MMF a été associé dans plusieurs études à un risque accru d'infection à VZV : Rothwell et al ont ainsi noté une augmentation des infections à VZV chez les patients greffés rénaux durant la première année post transplantation (de 1,4 % à 15,8%).

Le suivi de cette cohorte reste court, il conviendrait de proposer un suivi plus long avec un nombre de patient plus important pour évaluer le risque de rechute et la tolérance sur le long terme.

Hogan J, Godron A, Baudouin V, et al. Combination therapy of rituximab and mycophenolate mofetil in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2018 Jan;33(1):111-116. ([PubMed](#))
