

## **Utilité du mycophénolate mofétil en pathologie rénale en dehors de la transplantation**

Drs Marie-Christine Parotte, Christophe Bovy et Pr Jean-Marie Krzesinski Service de néphrologie  
CHU Sart Tilman Domaine universitaire B35 B-4000 Liège

### **Résumé**

Les glomérulopathies constituent une cause d'insuffisance rénale non négligeable. Les traitements cytotoxiques utilisés avec les corticostéroïdes pour induire la rémission de la protéinurie et stabiliser la fonction rénale, ainsi que pour prévenir la rechute, présentent des effets secondaires importants : infections, néoplasies secondaires, infertilité et alopecie, voire néphrotoxicité. Le mycophénolate mofétil (MMF), utilisé en prévention du rejet lors de la transplantation d'organes, présente des caractéristiques intéressantes dans ce contexte particulier. Son profil d'effets secondaires est aussi avantageux. La présente revue de la littérature montre que le MMF semble efficace dans la plupart des glomérulopathies, sous réserve de résultats encore assez limités qui demandent à être confirmés.

### **Abstract**

#### **Benefits of mycophenolate mofetil in non-transplant kidney diseases**

Glomerular diseases remain frequent causes of end-stage renal failure. Immunosuppressive drugs in association with corticosteroids induce remission of proteinuria and stabilize renal function, as well as prevent relapses, but are responsible for severe potential side-effects: infections, secondary malignancies, sterility and alopecia, and even nephrotoxicity. Mycophenolate mofetil (MMF), a well-known drug in transplantation, presents interesting characteristics potentially useful in the treatment of glomerulopathies. Moreover, its side-effect profile is safer. The present review of the literature suggests that MMF is efficient for the treatment of glomerular disease, even if the results of the different studies remain limited and require further confirmation.

### **INTRODUCTION**

Si les causes d'insuffisance rénale terminale les plus communes sont maintenant les maladies vasculaires et le diabète, les pathologies glomérulaires restent fréquentes. Leur traitement repose sur l'utilisation d'agents immunosuppresseurs, principalement les agents alkylants comme le cyclophosphamide (CYC), les inhibiteurs de la synthèse des purines dont l'azathioprine (AZA) ou encore les inhibiteurs des calcineurines comme la ciclosporine (CsA), en association avec les corticostéroïdes. Les effets secondaires associés à ces traitements génèrent, malheureusement, également un risque vital : problèmes infectieux ou maladies néoplasiques. De plus, ils peuvent entraîner une infertilité et une alopecie, une toxicité hépatique, voire une néphrotoxicité.

Le recours à des molécules efficaces, mais avec un meilleur profil d'effets secondaires, est souhaitable. L'acide mycophénolique, dont le précurseur est le mycophénolate mofétil (MMF, Cellcept), gagne, à cet égard, petit à petit ses lettres de noblesse dans le traitement des pathologies glomérulaires.

Nous présentons ici une revue de la littérature sur l'utilisation du MMF dans ce contexte.

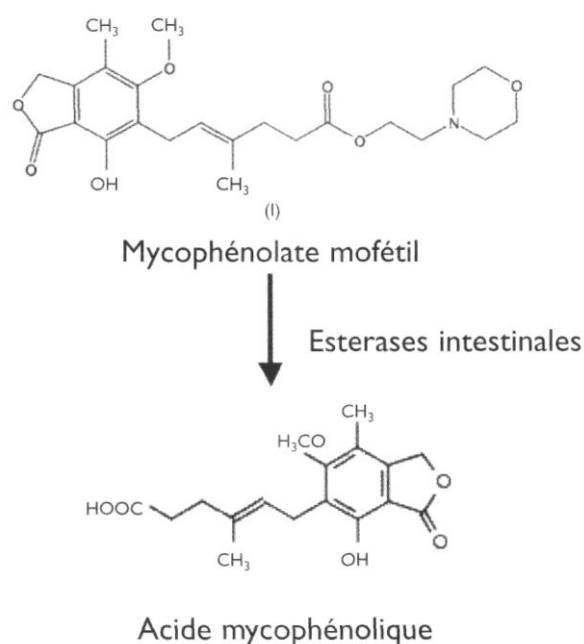
L'acide mycophénolique est bien connu des personnes intéressées en transplantation d'organes. Il possède en effet des propriétés immunosuppressives mises à profit depuis le milieu des années 1990.

### **MÉCANISMES D'ACTION**

Le MMF est l'ester morpholino-éthyle de l'acide mycophénolique. Il s'agit donc d'une prodrogue, hydrolysée dans l'intestin en acide mycophénolique, et produit de fermentation de plusieurs espèces de pénicillium (figure 1).

L'acide mycophénolique est un inhibiteur non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme clé dans la synthèse de novo des nucléotides à guanine nécessaires à la synthèse de l'ADN et à la prolifération cellulaire. Comme les lymphocytes sont incapables d'utiliser la voie de récupération des nucléotides, leur prolifération est particulièrement sensible à l'inhibition de la synthèse de novo par l'acide mycophénolique. L'inhibition préférentielle de leur division cellulaire constitue la base des propriétés immunosuppressives de l'acide mycophénolique. Le MMF possède aussi des effets «anti-adhésion» cellulaire ou antiprolifératifs au niveau des cellules musculaires lisses.

**Figure 1.** Métabolisation intestinale du mycophénolate mofétil (MMF)



## PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME

(tableau 1)

Après administration orale, l'absorption digestive est complète. La clairance plasmatique est de 10 ml/min et 90% de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de dérivés glucuronides de l'acide mycophénolique.

L'acide mycophénolique se lie pour 97% à l'albumine; sa forme glucuronide pour 82%.

Après administration orale, le temps requis pour atteindre les concentrations sériques maximales est d'une heure, avec un deuxième pic 6 à 12 heures après la prise du médicament, suite à une circulation entéro-hépatique. La demi-vie de l'acide mycophénolique est de 17 à 18 heures.

En plus du dérivé glucuronide, l'acide mycophénolique est transformé en trois autres métabolites dont certains pourraient être responsables des effets toxiques.

**Tableau I : Pharmacocinétique de l'acide mycophénolique**

MMF → MPA	100%
Biodisponibilité (MPA)	94%
Circulation entérohépatique	
T <sub>max</sub>	1 h (2 <sup>e</sup> pic 6-12 h)
V <sub>d</sub>	4 l/kg
Demi-vie	16,6-17,9 h
Elimination	93% urine; 6% selles
Liaison à l'albumine	97%

MMF : mycophénolate mofétil ; MPA : acide mycophénolique.

## UTILITÉS CLINIQUES

L'usage du MMF a particulièrement été étudié en transplantation d'organes.

D'autres utilisations ont vu le jour comme en dermatologie pour le traitement du psoriasis, de la dermatite atopique sévère ou encore dans des pathologies inflammatoires de l'intestin comme la maladie de Crohn.

L'intérêt pour l'utilisation du MMF dans le traitement des pathologies glomérulaires va croissant, surtout dans les situations d'échec des traitements classiquement utilisés.

Nous allons détailler les résultats des différents essais thérapeutiques utilisant le MMF comparé à d'autres agents classiquement reconnus comme étant efficaces dans le cadre de ces maladies glomérulaires.

### Néphropathie lupique

#### **Glomérulonéphrite lupique proliférative (III/IV)**

La néphrite lupique, surtout lorsqu'il s'agit d'une forme proliférative, évolue inexorablement vers l'insuffisance rénale terminale lorsqu'elle n'est pas traitée. Elle nécessite donc le recours à une immunosuppression agressive. Le traitement actuellement reconnu est constitué de cyclophosphamide (CYC) en combinaison avec les corticostéroïdes. Cette association a amélioré le pronostic rénal en comparaison avec les stéroïdes seuls.<sup>1</sup> Cette association est cependant grevée d'effets secondaires importants.

Plusieurs stratégies ont tenté de réduire cette toxicité en diminuant le temps et la dose d'exposition au CYC, surtout qu'il s'agit souvent de patients jeunes, de sexe féminin, chez qui l'infertilité générée constitue un handicap non négligeable.<sup>2</sup>

Différentes études ont évalué le MMF comme traitement d'induction et/ou de maintenance dans la néphropathie lupique proliférative (grade III ou IV), en le comparant surtout au CYC.

#### **Phase d'induction**

La plus importante étude, contrôlée, randomisée a été publiée par Ginzler en 2005.<sup>3</sup> Cent quarante patients ont été inclus dans une étude de non-infériorité comparant 3 x 1 g de MMF par jour à 1 g/m<sup>2</sup> de CYC, tous deux en association avec les corticostéroïdes par voie orale. Les doses de CYC étaient adaptées pour éviter une leucocytose < 2500/mm<sup>3</sup>, et celles de MMF en fonction de la tolérance (doses moyennes administrées de 2680 mg/j). L'analyse des résultats en *intention-to-treat* montre que

16 patients sur 71 (22,5%) dans le groupe MMF et 4 sur 69 (5,8%) dans le groupe CYC ont présenté une rémission complète de la maladie. Cette différence était significative malgré l'exclusion des patients perdus de vue, plus nombreux dans le groupe CYC que dans le groupe MMF (15 vs 7 patients). Le taux de rémissions partielles était similaire (29,6% sous MMF vs 24,6% sous CYC). Le traitement par CYC était associé à la survenue de davantage d'effets secondaires sévères que le MMF, principalement infectieux, alors que le MMF était responsable de plus de symptômes de diarrhée.

Cette étude confirme, du point de vue de l'efficacité, les premières données de 2000 concernant 42 patients souffrant de néphrite lupique de grade IV. Toutefois, les effets secondaires n'étaient pas significativement différents dans cette première publication.<sup>4</sup> Il semble également que le MMF soit plus efficace en termes de réduction de la protéinurie, de l'hématurie et du titre d'anticorps anti-ADN.<sup>5</sup>

Pour compléter ces données, une méta-analyse a estimé à huit le nombre de patients à traiter pour induire une rémission partielle ou complète supplémentaire et à quatorze pour réduire de 1 le nombre de décès en utilisant le MMF à la place du CYC.<sup>6</sup>

### **Phase de maintenance**

Une seule étude randomisée a été publiée comparant, après un traitement d'induction par CYC et corticoïdes, trois schémas de traitement de maintenance : bolus de CYC trimestriel, azathioprine (AZA) 1 à 3 mg/kg et MMF à la posologie de 500 à 3000 mg/jour.<sup>7</sup> Sur un suivi de près de trois ans, l'AZA et le MMF s'accompagnaient d'une meilleure survie (un décès sous MMF) que le CYC (quatre décès) et d'un taux de rechutes rénales moindre (trois sous CYC, un sous MMF et un sous AZA). Il faut cependant noter que les trois traitements n'ont pas été caractérisés par des différences en termes de survie rénale.

Une étude ouverte, utilisant l'administration de MMF lors de la réapparition ou la réaugmentation du titre d'anticorps anti-ADN avant tout signe clinique, a montré, chez dix patients, que le MMF (à la posologie de 2 g/j) permettait de prévenir les rechutes cliniques sur un suivi de six mois.<sup>8</sup>

Il semble donc que le MMF soit au moins aussi efficace que le CYC pour induire les rémissions et prévenir les rechutes dans la néphropathie lupique proliférative. De plus, le profil de toxicité est favorable. Il faut cependant remarquer que les études disponibles sont de petite taille, avec un suivi limité et que les définitions de rémission ou de rechute sont variables. Enfin, l'exclusion des patients présentant une insuffisance rénale sévère, chez qui l'utilisation du MMF est plus délicate, limite ces conclusions aux patients avec une insuffisance rénale de grade inférieur ou égal à 3.

### **Glomérulonéphrite lupique membraneuse (V)**

Malgré le caractère moins agressif de la glomérulonéphrite lupique membraneuse par rapport au type prolifératif, 25% des patients évoluent vers une insuffisance rénale terminale après sept à dix ans.<sup>9,10</sup> De plus, la protéinurie seule peut conduire à des complications cardiovasculaires par le biais de l'hyperlipémie et de l'athérosclérose accélérée qu'elle entraîne. La protéinurie est également associée à une thrombophilie accrue.<sup>11</sup> L'intérêt du traitement est donc généralement accepté. L'utilisation des corticostéroïdes en association avec le CYC, l'AZA ou la ciclosporine (CsA) semble donner de meilleurs résultats que les stéroïdes seuls.<sup>9,10,12</sup>

Un travail *princeps* portant sur treize patients (onze femmes, d'âge moyen 33 ans) a montré que le MMF à la dose moyenne de 1173 mg/j (en association avec des stéroïdes et un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, agent antihypertenseur et statine), permettait une réponse rénale favorable chez douze des treize patients après seize mois de suivi : dix patients présentaient une rémission complète (rapport protéine/créatinine urinaire <0,5) et deux patients, une rémission partielle (réduction de 50% de la protéinurie initiale).<sup>13</sup>

Dans le travail déjà cité de Ginzler,<sup>3</sup> 20% des patients avec une néphrite lupique active présentaient une néphropathie membraneuse. Il n'est cependant pas possible d'extraire les données spécifiques concernant cette néphropathie membraneuse par rapport à la néphropathie proliférative.

Un autre travail prospectif, mais non contrôlé, incluant vingt patients dont douze seulement avaient

une biopsie rénale prouvant le diagnostic, a montré que le traitement par MMF était associé à une réduction importante de la protéinurie chez l'ensemble des patients et d'une rémission complète (protéinurie <0,3 g/jour) chez plus de la moitié d'entre eux après un suivi de 18 mois.<sup>14</sup>

Enfin, l'association de l'hydroxychloroquine au MMF pourrait présenter un intérêt supplémentaire. Sur 29 patients, suivis pendant douze mois, sept patients sur onze ayant reçu cette association ont présenté une rémission complète (64%), à savoir une protéinurie < 500 mg/j, contre quatre sur dix-huit chez ceux qui ne recevaient que le MMF (22%).<sup>15</sup>

## **Néphropathie à IgA**

Il est bien connu que la néphropathie à IgA est l'atteinte glomérulaire primitive la plus fréquente et qu'elle conduit à une insuffisance rénale terminale dans près d'un tiers des cas lors d'un suivi au long cours.

Son premier traitement est avant tout néphroprotecteur, comprenant un contrôle adéquat de la pression artérielle et une réduction de la protéinurie par les inhibiteurs d'enzyme de conversion. Chez les patients à haut risque de maladie progressive, un traitement immunosuppresseur est conseillé soit par corticostéroïdes seuls, soit en association avec du CYC pour stabiliser l'atteinte rénale, réduire la protéinurie et l'hématurie.<sup>16</sup>

L'utilisation du MMF dans la néphropathie à IgA, reste controversée. Bien que Tang et coll. aient démontré, chez vingt patients, une nette réduction de la protéinurie en comparaison avec vingt patients recevant un placebo, aucune différence en termes d'évolution de la fonction rénale n'était mise en évidence.<sup>17</sup> Deux autres études, incluant une trentaine de patients chacune, et randomisées entre MMF (2 g/j) et placebo, n'ont pas pu démontrer de bénéfice du traitement.<sup>18,19</sup> Une de ces deux études a même été terminée prématurément car les données intermédiaires montraient une tendance à une évolution péjorative sous MMF.<sup>19</sup>

En résumé, le MMF ne doit pas être utilisé au stade actuel dans la néphropathie à IgA. Joueraient certainement dans les réponses variables, l'influence de la race, du sexe, la posologie et la sévérité des lésions et l'insuffisance rénale de départ.

## **Syndromes néphrotiques**

### ***Néphropathie à lésions glomérulaires minimes***

La glomérulonéphrite à lésions minimes (GNLM) est généralement caractérisée par une excellente réponse aux corticoïdes. Les études concernant l'utilisation du MMF dans la GNLM portent donc sur le groupe de patients présentant un syndrome néphrotique cortico-dépendant ou résistant aux stéroïdes ainsi qu'aux autres immunosuppresseurs. Dans ce contexte, le recours au MMF s'est accompagné d'une rémission partielle ou complète permettant de réduire, voire d'interrompre, les corticostéroïdes.<sup>20</sup> Certains de ces patients ont cependant rechuté à l'arrêt du MMF. Le suivi était malheureusement relativement court (une médiane de suivi de six mois). Quoi qu'il en soit, il semble que ce traitement puisse apporter un plus en cas de résistance aux différents autres traitements.<sup>21,22</sup>

Par comparaison aux adultes, d'autres travaux, dans le cadre des lésions glomérulaires minimes, ont été menés avec le MMF chez les enfants.<sup>23</sup> Des résultats favorables, similaires à ceux observés chez les adultes, ont été démontrés. Il est cependant nécessaire de mener des études prospectives contrôlées dans ce cadre. La CsA pourrait servir de comparatif.

### ***Hyalinose segmentaire et focale***

Les patients atteints de glomérulosclérose segmentaire et focale avec altération de la fonction rénale et/ou syndrome néphrotique persistant progressent généralement vers une insuffisance rénale terminale. Les schémas thérapeutiques comprennent habituellement des corticostéroïdes, combinés parfois à la CsA ou au CYC. Lorsque la rémission partielle ou complète a été obtenue, le pronostic s'améliore de façon considérable. Le MMF a aussi été étudié dans ce cadre particulier. Une étude portant sur dix-huit patients résistant aux stéroïdes et dépendant dans certains cas de la ciclosporine et qui développaient une insuffisance rénale progressive, a montré une rémission complète chez deux

patients, partielle chez six patients et une réduction de la protéinurie chez la majorité des patients. La fonction rénale s'est stabilisée chez trois patients sur quatre, avec une seule insuffisance rénale pendant le suivi dont la durée médiane a été de neuf mois.<sup>20</sup>

Un travail relativement récent a montré que dans le cadre d'hyalinose segmentaire et focale résistant aux agents cytotoxiques et aux inhibiteurs des calcineurines, près de la moitié des patients (8/18) répondait au MMF par une réduction de la protéinurie de plus de 50% et une absence de détérioration de la fonction rénale pendant les six mois de l'étude.<sup>24</sup> Cet effet perdurait une année après traitement. Aucun patient n'a atteint une rémission complète.

Le MMF pourrait donc présenter un intérêt chez les patients résistant aux autres thérapeutiques habituelles dans ce contexte particulier.

### **Glomérulonéphrite membraneuse idiopathique ou primaire**

La glomérulonéphrite membraneuse est caractérisée par l'incertitude concernant l'évolution clinique: un tiers des cas évolue vers l'insuffisance rénale terminale sur une période de dix à quinze ans, un tiers présentera une ré-

mission spontanée et un tiers une maladie stable. Les facteurs de mauvais pronostic sont une atteinte de la fonction rénale et l'importance de la protéinurie au moment du diagnostic.<sup>25</sup> Dans ce contexte, un traitement cytotoxique (CYC, des stéroïdes ou de la CsA) est indiqué.<sup>26,27</sup>

Il n'y a pas d'étude contrôlée comparant le MMF avec cette stratégie thérapeutique.

Quatre études non contrôlées, portant sur un peu plus de 50 patients au total, ont cependant été publiées sur le sujet.<sup>20,28-30</sup> La majorité de ces patients étaient résistants à l'action du CYC. Le suivi était relativement court, allant de 6 à 25 mois. Dans ce cadre, le MMF permettait de réduire la protéinurie sans atteindre une rémission complète (protéinurie < 0,3 g/jour) et la fonction rénale restait stable sur la durée du suivi<sup>20,28,30</sup> sauf dans une des quatre études.<sup>29</sup>

En résumé, ces quatre études, utilisant des protocoles thérapeutiques variables (posologie de MMF de 500 à 2000 mg/j), avec un suivi relativement limité, sur un petit nombre de patients et sans réel groupe contrôle, montrent que le MMF est prometteur dans les formes résistantes de glomérulonéphrites membraneuses. Ceci nécessite d'être démontré sur des populations plus importantes, en comparant le MMF au CYC.

### **Glomérulonéphrite membrano-proliférative idiopathique (GNMP)**

L'évolution de cinq patients présentant une GNMP traitée par MMF et prednisone a été comparée à celle de six patients qui ne recevaient pas de traitement immunosuppresseur. Alors que la protéinurie restait inchangée et que la fonction rénale s'altérait dans le groupe contrôle, le traitement par MMF permettait de réduire la protéinurie (2 g vs 5 g/24 h) et de stabiliser la fonction rénale.<sup>31</sup>

### **Vascularite associée aux anticorps anticytoplasmes neutrophiles (ANCA)**

Cette entité comprend la granulomatose de Wegener, le syndrome de Churg-Strauss, la polyangéite microscopique et les vascularites limitées au rein. Ici aussi, le schéma thérapeutique classique est constitué d'une association de CYC et de corticoïdes. Ce traitement permet d'obtenir une rémission complète chez environ 90% des patients.<sup>32</sup> Etant donné la toxicité du CYC, celui-ci est remplacé par l'AZA pour la phase de maintenance.<sup>33</sup>

Il n'existe pas d'études publiées concernant l'utilisation du MMF en première intention pour le traitement d'induction, en comparaison du CYC. Cependant, des études rétrospectives et non contrôlées, portant sur un nombre restreint de patients, ont montré la possibilité d'obtenir une rémission complète chez 50% des patients traités par MMF en cas d'intolérance ou de résistance au traitement standard par CYC.<sup>34,35</sup> Le taux de rechutes avoisinait les 40% sur un suivi de 12 à 24 mois.<sup>35</sup>

Pour la phase de maintenance, une étude non contrôlée, mais prospective, a évalué l'effet du MMF

après traitement classique par CYC et stéroïdes.<sup>36</sup> Après un suivi de 18 mois, 43% des patients (6/14) qui avaient atteint une rémission complète avaient présenté une rechute. Dans une autre étude rétrospective, le taux de rechute sous MMF était de 55,6% (10/18).<sup>35</sup>

Un dernier travail de plus petite envergure (n=11), avec un suivi de 15 mois après traitement d'induction par CYC et corticoïdes, montrait un taux de rechutes de seulement 9% (1/11) lors de la prise de MMF à la dose de 2 g/j.<sup>37</sup>

Actuellement, une étude multicentrique contrôlée, menée en Europe, compare le MMF à l'AZA en traitement de maintenance de la rémission induite par CYC et corticostéroïdes.

### **Syndrome de Goodpasture**

Dans le syndrome de Goodpasture, rechutant après une induction induite par les échanges plasmatiques, le méthylprednisolone et le CYC, il a été rapporté un cas d'induction de rémission d'hémorragie pulmonaire sous MMF à la posologie de 2 g/j, avec disparition des anticorps anti-membrane basale glomérulaire pendant l'année de suivi.<sup>38</sup>

### **Efficacité du MMF en traitement de sauvetage des glomérulonéphrites**

Segarra et coll.<sup>39</sup> viennent de présenter les résultats d'une étude multicentrique sur une série de 98 patients, avec glomérulonéphrites primitives confirmées à la biopsie rénale et résistant aux traitements conventionnels. Ces patients ont reçu 2 g/j de MMF pendant un an en monothérapie. La moitié de ces patients présentait une diminution significative de la protéinurie.<sup>39</sup>

### **EFFETS SECONDAIRES**

Dans les différentes études présentées, les effets secondaires du MMF ont été modérés, transitoires et réversibles à la diminution de la posologie ou à l'interruption momentanée du traitement.

Les effets les plus fréquents sont gastro-intestinaux (souvent 30% des patients) : nausées, vomissements (10%), diarrhées (20%), douleurs abdominales. Il n'y a pas d'hépatotoxicité ni de néphrotoxicité. Des observations d'anémie, de leucopénie portant sur les neutrophiles et de thrombocytopénie ont été rapportées. Vu les propriétés immunosuppressives, un risque infectieux existe.

Le risque carcinogène du MMF est moindre que celui de l'AZA, qui s'intègre dans l'ADN cellulaire.

Il n'existe pas de données prospectives sur l'utilisation du MMF en cas de grossesse. Dans le but de diminuer les troubles digestifs, une forme d'acide mycophénolique à enrobage entérique (Myfortic) a été développée par comparaison avec le MMF (Cellcept). Cependant, dans l'étude de Kamar et coll., cet avantage théorique ne s'est pas accompagné d'un réel bénéfice pratique, même si l'incidence de la diarrhée était un peu moindre avec le Myfortic (13,5% vs 19,5%, NS).<sup>40</sup>

### **CONCLUSIONS**

Le MMF apparaît intéressant dans le traitement de maladies glomérulaires dont le pronostic est souvent réservé et pour lesquelles les traitements actuellement proposés sont agressifs et grevés d'effets secondaires considérables. Seul le lupus érythémateux disséminé bénéficie actuellement d'études prospectives, randomisées et contrôlées prometteuses. Cependant le MMF doit, pour l'instant, rester un traitement de seconde ligne dans le lupus, comme d'ailleurs dans les autres pathologies glomérulaires. Dans toutes les autres situations, à l'exception de la néphropathie à IgA, dans laquelle aucun bénéfice du traitement par MMF n'a pu être réellement démontré, l'acide mycophénolique semble prometteur, pour le moins dans les néphropathies résistant aux autres formes de traitement immunosuppresseur. Ses propriétés modulatrices immunologiques, antifibrotiques et antiprolifératives (aussi probablement celles de la forme à enrobage entérique de l'acide mycophénolique) pourraient offrir une alternative aux thérapies utilisant des agents cytotoxiques.

### **Implications pratiques**

---

- > Le **MMF** semble efficace en traitement d'induction et de maintenance, en première intention, dans la néphropathie lupique
  - > L'utilité du MMF, dans la néphropathie à IgA, n'a pas pu être démontrée
  - > En cas de résistance aux traitements habituels, le **MMF** est prometteur dans les lésions glomérulaires minimes, l'hyalinose segmentaire et focale, la glomérulonéphrite membraneuse, les vascularites à **ANCA** et la glomérulonéphrite membrano-proliférative
  - > Le profil d'effets secondaires du **MMF** est favorable par rapport aux autres traitements immunosuppresseurs généralement utilisés dans ce type de pathologie
- 

### **Bibliographie**

\* à lire

\*\* à lire absolument

- 1 Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50.
- 2 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis :The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
- 3 \*\* Ginzler EM, Dolley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
- 4 Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.
- 5 Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J* 2002; 115: 705-9.
- 6 \*\* Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomized trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R182.
- 7 Contreteras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
- 8 Bijl M, Horst G, Bootsma H, Limburg PC, Kallenberg CG. Mycophenolate mofetil prevents a clinical relapse in patients with systemic lupus erythematosus at risk. *Ann Rheum Dis* 2003;62:534-9.
- 9 Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, et al. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:299-305.
- 10 Mercadal L, Tezenas du Montcel S, Nochy D, et al, et le Groupe d'études néphrologiques en Ile de



France. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1771-8.

11 Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, et al. Management of glomerular proteinuria: A commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3217-32.

12 Moroni G, Maccario M, Banfi G, et al. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:681-6.

13 \*\* Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:2411-5.

14 Borba EF, Guedes LK, Christmann RB, et al. Mycophenolate mofetil is effective in reducing lupus glomerulonephritis proteinuria. *Rhumatol Int* 2006;26:1078-83.

15 Kasitanon N, Fine DM, Haas M, et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15:366-70.

16 Strippoli GF, Manno C, Schena FR An «evidence-based» survey of therapeutic options for IgA nephropathy : Assessment of criticism. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:112-39.

17 Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:802-12.

18 \* Maes DB, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: Results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842-9.

19 Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: A double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 2139-45.

20 Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002;61:1098-114.

21 Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2011-3.

22 Pesavento TE, Bay WH, Agarwal G, Hernandez RA, Jr, Hebert LA. Mycophenolate therapy in frequently relapsing minimal change disease that has failed cyclophosphamide therapy. *Am J Kidney Dis* 2004;43:e3-e6.

23 Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, et al. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:914-9.

24 Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004;62: 405-11.

25 Cattran DC. Membranous nephropathy : Quo vadis ? *Kidney Int* 2002;61:349-50.

26 Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003;23:324-32.

27 Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:219-27.

28 Miller G, Zimmerman R, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:250-6.

29 Polenakovic M, Grcevska L, Dzikova S. Mycophenolate mofetil in treatment of idiopathic stages III-

IV membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1233-4.

30 du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil (MMF) versus cyclophosphamide (CP) in patients with idiopathic membranous nephropathy (MN) and renal insufficiency (Abstract). J Am Soc Nephrol 2004;14:A341.

31 Jones G, Juszczak M, Kingdon E, et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:3160-4.

32 Booth AD, Almond Mk, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculites:A 5-year retrospective study. Am J Kidney Dis 2003;41:776-84.

33 Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl j Med 2003;349:36-44.

34 \* Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH.A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vascularites. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2725-32.

35 Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in antineutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vascularites. Nephron Clin Pract 2005; 102:c 100-c 107.

36 Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 2004;51:278-83.

37 Nowack R, Gobel U, Klooker P, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopid polyangiitis: A pilot study in 11 patients with renal involvement. J Am Soc Nephrol 1999;10:1965-71.

38 Garcia-Canton C, Toledo A, Palomar R, et al. Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. Nephrol Dial Transplant 2000;15:920-2.

39 \* Segarra A, Amoedo ML, Martinez J, et al. Efficacy and safety of «rescue therapy» with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis - A multicenter study. Nephrol Dial Transplant 2007;22: 1351-60.

40 Kamar N, Oufroukhi L, Faure P, et al. Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2231-6.