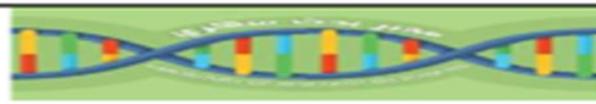




UNIVERSITY  
ABOUBEKR  
BELKAID



LABORATORY OF RESEARCH ON DIABETES

مخبر عن سكري

« LAREDIAB »

Code ATRSS/DGRST N° W0417700

FACULTY OF MEDICINE BENAOUA BENZERDJEB

<https://larediab.univ-tlemcen.dz>

Mobile : 0770 218 100/ E-mail:[ali.lounici@univ-tlemcen.dz](mailto:ali.lounici@univ-tlemcen.dz)



AMIWIT



ACADEMIC HOSPITAL  
TIDJANI DAMERDJI

جمعية الطب الداخلي لجامعة تلمسان

**11 ème congrès de AMIWIT/ 5 ème séminaire de  
LAREDIAB**

**09-10 Décembre 2022**

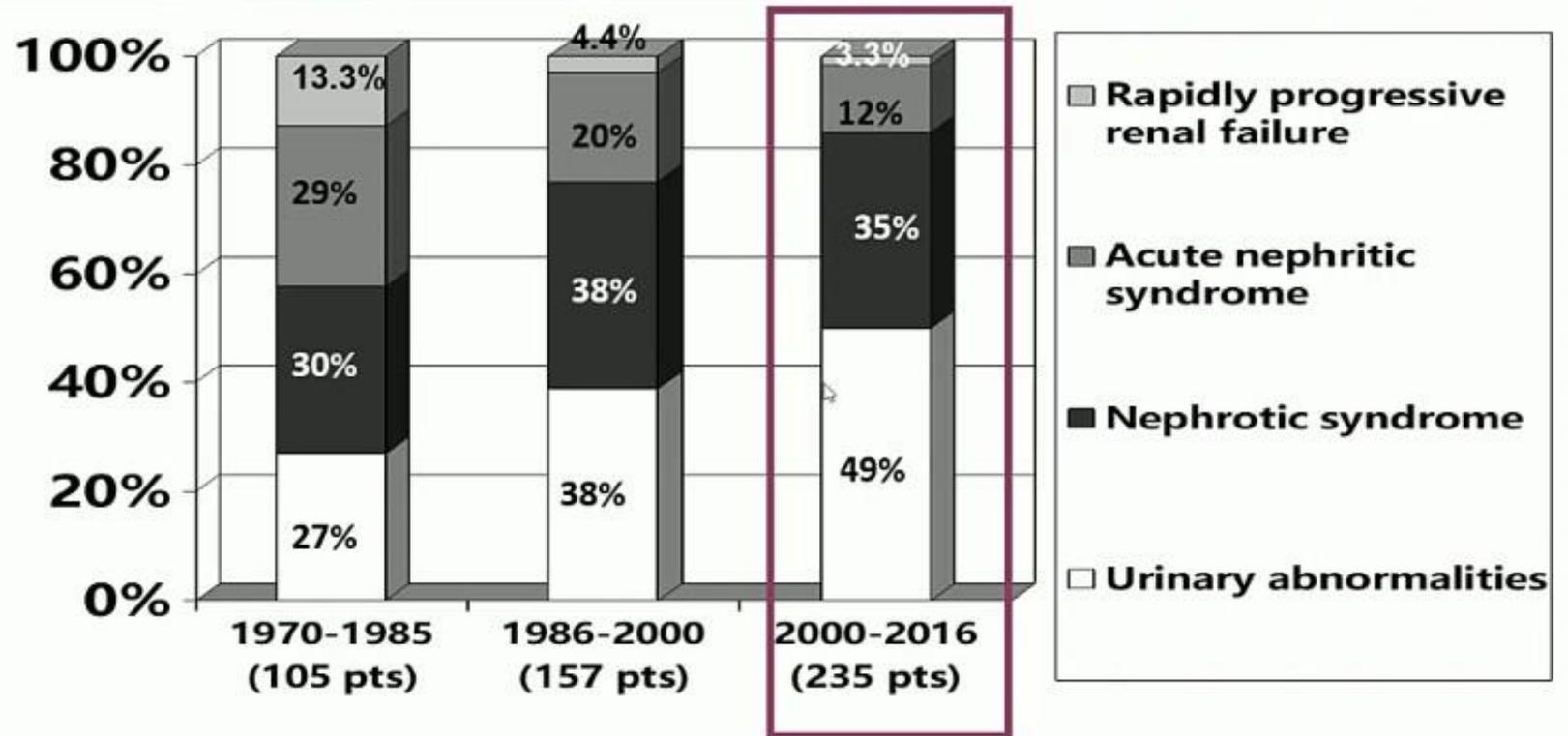
**Thème : HOW TO MANAGE HOT Nephritis Lupus  
EULAR 2022**

**Dr. MAHI DJAOUIDA**

## INTRODUCTION

- La néphrite lupique (LN): une des manifestations organiques les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux disséminé (LES) qui est une maladie auto-immune chronique.
- Malgré l'amélioration du pronostic du patient et du pronostic rénal, la maladie continue d'être associée à un taux élevé d'insuffisance rénale terminale.

# Présentation clinique du Nephrolupus



Moroni G et al. Ann Rheum Dis 2018

## Néphropathie lupique sévère

## HOT Lupus Nephritis?

- Sexe: masculin
- Jeune âge
- Ethnies: non caucasienne, asiatique
- Présentation avec dysfonction rénale
- Protéinurie massive
- Classe III/IV ou formes mixte à la biopsie rénale
- Lésions histologiques sévères:
  - croissants dans **plus de 50%** des glomérules
  - nécrose fibrinoïde en touffe.
  - infiltration interstitielle diffuse/ sévère

# Selon le Joint EULAR/ERA-EDTA

LN de classe III ou IV et d'un indice d'activité élevé:

## Initial treatment

- **4.6** To reduce cumulative glucocorticoid dose, the use of i.v. pulses MP (total dose 500–2500mg, depending on disease severity) is recommended, followed by oral prednisone (0.3–0.5mg/kg/day) for up to 4 weeks, tapered to  $\leq 7.5\text{mg/day}$  by 3 to 6 months.

### Mycophenolate

2-3gr/day (preferred in African Americans and Hispanics)

### Cyclophosphamide:

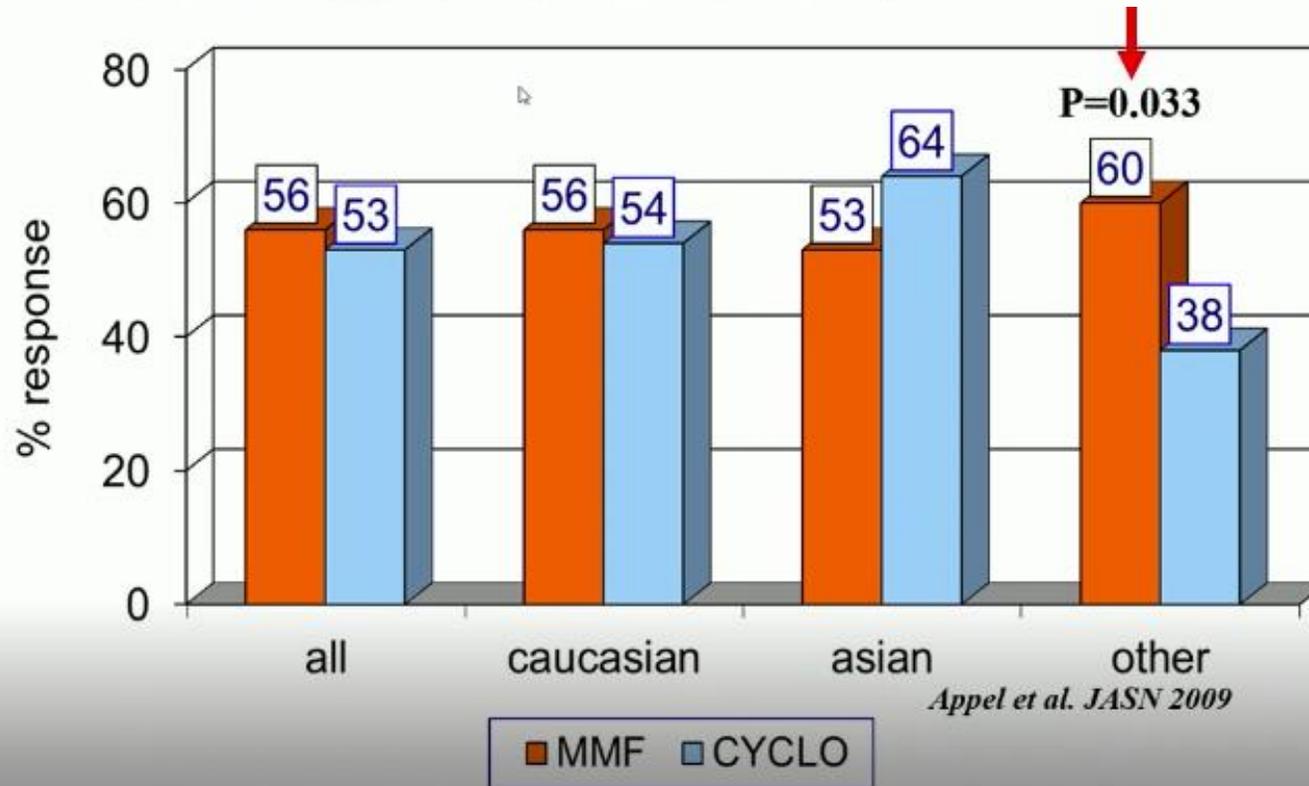
**ELNT:** 6 i.v. Cyclophosphamide pulses 500gr each every fortnight (better in Caucasians pts)

### Cyclophosphamide:

**NIH or oral** (in pts with  $\downarrow$ eGFR, crescents/ fibrinoid necrosis/ severe interest. inflammation at KB)

Traitement standard de la néphrite lupique

- ALMS study : MMF 3gr/day versus i.v. Cyclophosphamide NIH schedule



le MMF est devenu le médicament de choix chez les patients LN.  
Cependant, seulement la moitié des patients ont obtenu **une réponse** à six mois  
(une réduction  $\geq 50$  % de la protéinurie et une stabilisation de la fonction rénale)

# Recommandations EULAR/EDTA

LN avec un syndrome néphrotique sévère:

**Glucocorticoïdes + Thérapie multicible:** avec 1 à 2 g/j de **MMF** et un inhibiteur de la Calcineurine (ICN), Tacrolimus.

Traitement  
standard de la  
néphrite lupique

**3 MPP 0.5/each and prednisone 0.6mg/kg/day**

	Multitargeted Tacr. 4mg- MMF1g day <b>181 pts</b>	Monthly iv CYC 0.75g/m2 <b>181 pts</b>
Serum creat mg/dl	0.78	0.82
Proteinuria g/day	3.44	3.68
GFR $\geq$ 30,<60 ml/min	17.7%	18.8%
Class V	17%	20.4%
<b>After 24 weeks</b>		
<b>Complete response</b>	<b>45.9%</b>	<b>25.6%</b>
<b>Total response</b>	<b>83.5%</b>	<b>63%</b>
<b>Median time response</b>	<b>8.9 weeks</b>	<b>13 weeks</b>
<b>Adverse events</b>	<b>50.3%</b>	<b>52.5%</b>

*Zhang H JASN 2017,*

## Nouveaux Traitements de la néphrite lupique sévère

De nouveaux médicaments ont été testés pour augmenter le taux de réponse, diminuer les risques de poussées et réduire les doses et les effets secondaires des corticostéroïdes et des CNI:

**1. Bélimumab:** un anticorps monoclonal humain recombinant IgG-1 $\lambda$  qui inhibe le facteur d'activation des lymphocytes B

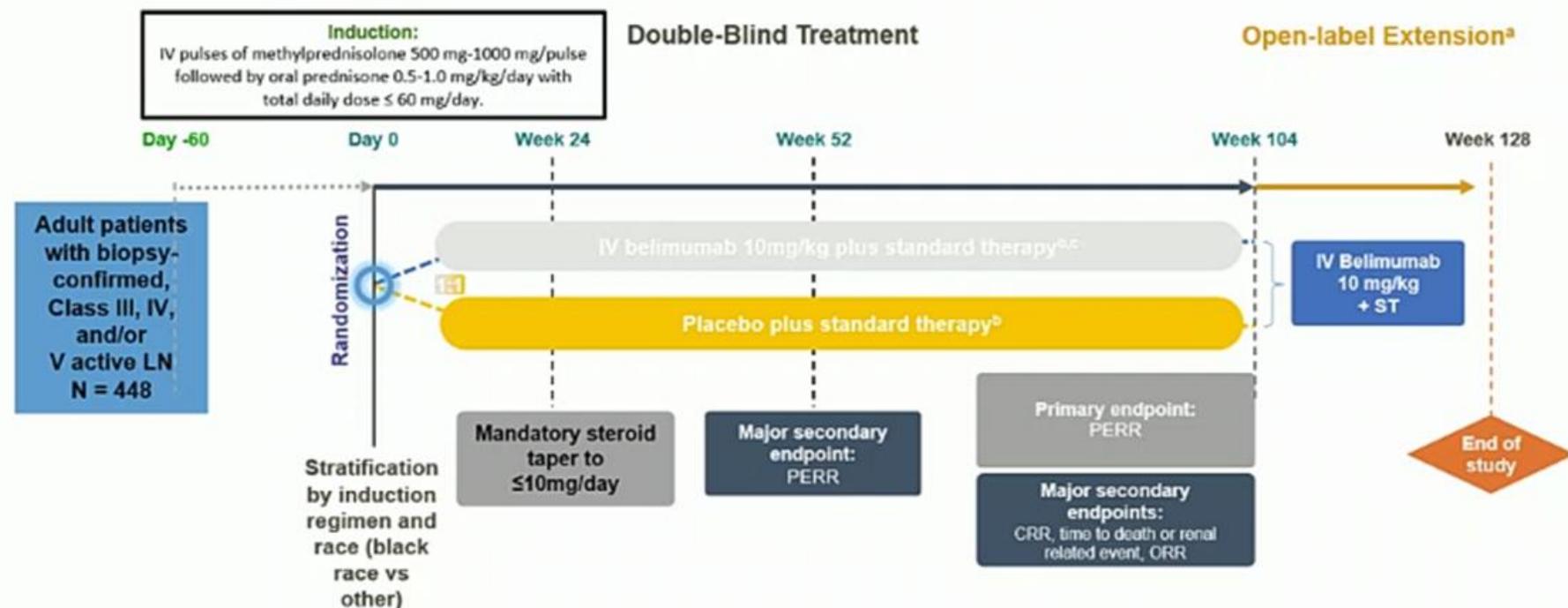
**Indication:** posologie **10 mg/kg/mois pendant 2 ans** en association avec le MMF:

- Traitement d'induction chez les LN actifs de classe IV,
- Patients ayant des antécédents de rechutes rénales et
- Ceux qui nécessitent une réduction/arrêt des corticoïdes.

# BLISS-LN Phase III RCT, Study Design: *Furie R. et al New Engl J Med. 2020*

Standard Ind therapy within 60 days before day 1; iv Cy 0.5g every two weeks or MMF 3 gr

Belimumab 10mg/kg or placebo on day 1 (baseline) 15, and 29 and every 28 days to week 100

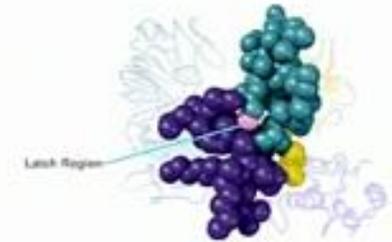
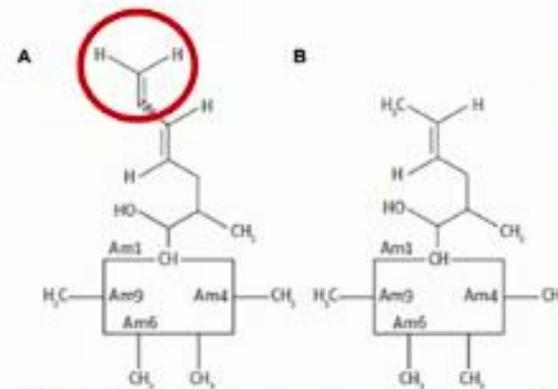


<sup>a</sup>Patients who receive treatment with study agent through Week 100 and complete Week 104 assessments in the double-blind period may enter into a 6-month open-label extension; <sup>b</sup>Standard therapy= induction with HDCS+CYC followed by LDCS+AZA OR induction with HDCS+MMF followed by LDCS+MMF; <sup>c</sup>Days 0, 14, 28, and then every 28 days thereafter through 100 weeks, with a final evaluation for the double-blind treatment period at 104 weeks

CRR= complete renal response; LN= lupus nephritis; LDCS= low dose corticosteroids; MMF= mycophenolate mofetil; NRR= no renal response; ORR= ordinal renal response; PERR= primary efficacy renal response; (complete, partial or no response); PRR= partial renal response; ST= standard therapy

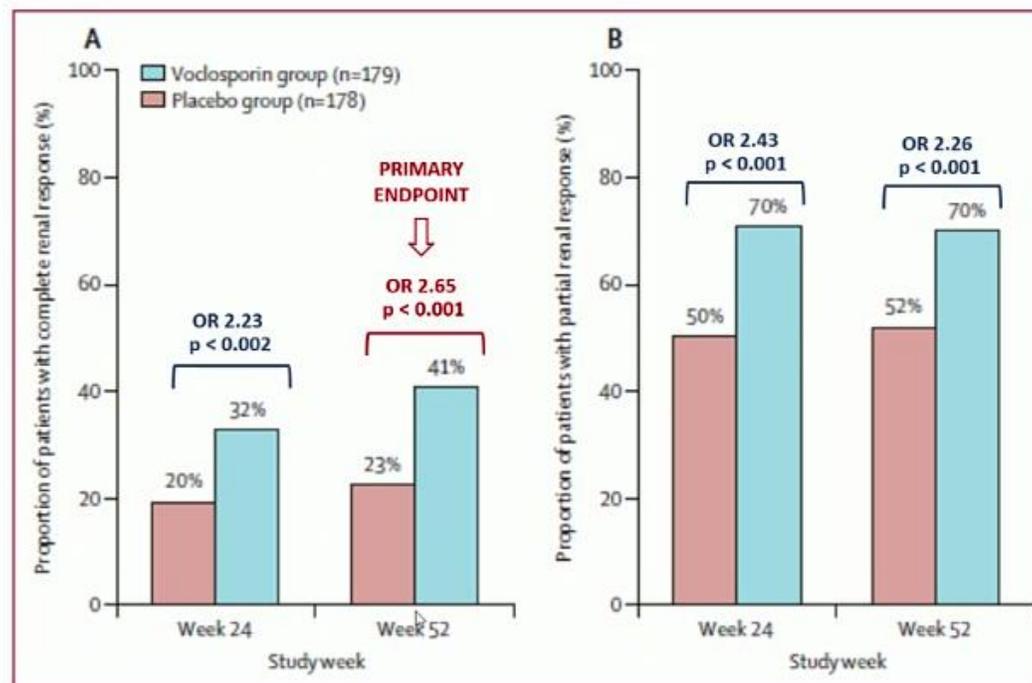
# Nouveaux Traitements de la néphrite lupique sévère

2. **Voclosporine**: un nouveau CNI, analogue de cyclosporine. Posologie de 23,7 g 2 fois par jour, en association avec 2 g de MMF et des glucocorticoïdes à faible dose.



\* Voclosporin is an unlicensed drug

## AURORA 1 - Complete and Partial Renal Responses at weeks 24 and 52



Complete Renal response defined as UPCR  $\leq 0.5$  mg/mg, stable renal function (eGFR  $\geq 60$  mL/min and no decrease  $>20\%$  from baseline), presence of sustained, low-dose steroids (in the 8 weeks prior to assessment) and no use of rescue medication. Partial renal response defined as  $\geq 50\%$  reduction from baseline in UPCR.

Rovin BH. et al., Lancet 2021; 397: 2070-80

Supériorité à six et à 12 mois par rapport au placebo plus MMF et glucocorticoïdes dans l'induction d'une rémission complète ou partielle de LN.  
Résultats ont été obtenus avec une très faible dose de corticostéroïdes.

Le dysfonctionnement rénal lors de la présentation est un prédicteur important de l'IRC. Dans ces cas, la réponse complète au traitement est difficile à obtenir et le pronostic rénal est mauvais.

## MMF OU Cyclophosphamide dans le traitement d'induction des formes sévères?

Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for LN with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study.

*Walsh M et al. Am J Kidney Dis. 2013*

**Response:** ↓>50% proteinuria and stabilization to within 25% serum creatinine at 6 months

	Cyclophosphamide 12 patients	MMF 20 patients
Age	40	31
Females	83.3%	90%
Scarring at KB	42%	35%
eGFR ml/min	26.5	22
Proteinuria g/day	4.49	4.28
	<b>At 6 months</b>	
Responders	16.7%	20%
Normal serum creatinine	8.3%	30%

MMF treated patients had faster improvement in eGFR than patients treated with cyclophosphamide

LN sévère basée sur  
des présentations  
cliniques/  
histologiques sévères

Cependant, dans la phase d'entretien, les taux de rechute et le risque de développer une insuffisance rénale terminale étaient plus élevés pour MMF que pour CYC

### En conclusion:

À court terme, le Mycophénolate mofétil et le Cyclophosphamide sont à peu près égaux pour induire une rémission, cependant les résultats à long terme suggèrent une meilleure préservation de la fonction rénale et moins de rechutes avec le traitement par Cyclophosphamide

**Par conséquent le MMF ne doit pas encore être considéré comme médicament de choix pour la néphrite lupique sévère.**

**Les cliniciens doivent choisir entre MMF et CYC en fonction de leur expérience professionnelle et caractéristiques des patients.**

**Rituximab (RTX):** un anticorps monoclonal anti CD20, dans les formes réfractaires ou récurrentes de LN. Des cas de bonne réponse de l'association CYC et RTX dans les LN sévères et réfractaires ont également été rapportés dans la littérature

### Autres médicaments de recherche:

**Obinotuzumab:** un anticorps monoclonal humanisé de type II anti-CD20, posologie de 1 g au jour 1, aux semaines 2, 24 et 26 en association avec le méthylprednisolone et 2-2,5 g de MMF

**Anifrolumab:** un anticorps monoclonal dirigé contre l'interféron de type I

**Inhibiteur de Janus-kinase(JAK), Sécukinumab** (un inhibiteur sélectif des interleukines-17).

# Conclusion

- La prise en charge des LN sévères est un véritable challenge.
- Elle nécessite une évaluation clinico-histologique minutieuse pour prédire les résultats à court et à long terme.
- Le choix d'un traitement pouvant coupler efficacité et sécurité, et un suivi régulier des patients par une équipe dédiée.
- La combinaison simultanée ou alternée de médicaments séculaires et de nouveaux médicaments prometteurs pourrait obtenir un taux plus élevé de réponse complète et stable, de prévenir les poussées et de réduire la dose de corticostéroïdes.