

Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial.

Jourde-Chiche N et al.

Publication : *Ann Rheum Dis.* 2022 Oct;81(10):1420-1427.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35725295/>

PMCID: PMC9484365 - DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222435 - Trial registration number: NCT01284725

Mots-clés : Néphropathie lupique; traitement d'entretien ; sevrage des immunosuppresseurs ; essai contrôlé randomisé.

Introduction

Les néphropathies lupiques prolifératives (classe III et IV avec lésions actives, +/- classe V associée) sont traitées par corticoïdes, immunosuppresseurs et hydroxychloroquine. Après la phase d'induction du traitement immunosuppresseur, visant à obtenir une rémission, la phase d'entretien vise à consolider cette rémission et à prévenir les rechutes. La durée optimale du traitement immunosuppresseur d'entretien n'est pas connue. L'objectif de l'essai WIN-Lupus était de tester l'hypothèse selon laquelle, chez les patients sous Hydroxychloroquine, l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien après 2 à 3 ans ne serait pas inférieur à sa poursuite pour 2 années supplémentaires, en termes de rechute de néphropathie lupique proliférative à 2 ans.

Méthode

WIN-Lupus est un essai académique multicentrique randomisé contrôlé en ouvert. Les patients inclus étaient en cours de traitement immunosuppresseur d'entretien par azathioprine ou mycophénolate mofétil depuis 2 à 3 ans, sous hydroxychloroquine, et stables en rémission depuis ≥ 1 an.

Les patientes ayant un désir de grossesse dans les 2 ans, les patients ayant un DFGe < 30 mL/min/1.73m², ayant présenté dans les 6 mois une poussée extra-rénale de lupus ayant nécessité des corticoïdes > 20 mg/jour pendant 7 jours, ou sous corticoïdes > 10 mg/jour, n'étaient pas inclus.

Les patients étaient randomisés (1:1) en 2 groupes : (1) poursuite du traitement immunosuppresseur d'entretien pour 2 années supplémentaires et (2) arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien sur 3 mois. Il était initialement prévu d'inclure 200 patients.

Le critère de jugement principal était le taux de rechute de néphropathie lupique proliférative à 24 mois. Les principaux critères de jugement secondaires étaient le taux de poussée sévère lupique (rénale ou extra-rénale), la survie sans rechute ou sans poussée sévère, les événements indésirables, la fonction rénale, la consommation de corticoïdes l'activité de la maladie lupique (SLEDAI) et la qualité de vie liée à la santé (SF-36).

Résultats

Entre 2011 et 2016, 96 patients ont été randomisés: 48 dans le groupe poursuite du traitement, et 48 dans le groupe arrêt du traitement. La population per-protocole comprend

84 patients : 40 dans le groupe poursuite et 44 dans le groupe arrêt. Une rechute rénale est survenue chez 5/40 (12.5%) patients du groupe poursuite, et 12/44 (27.3%) patients du groupe arrêt (différence 14.8% (IC95% -1.9 à 31.5)). **La non-infériorité de l'arrêt du traitement n'a donc pas été démontrée.** La survie sans rechute ne différait pas entre les groupes. En revanche, les poussées sévères de lupus (rénales ou extra-rénales) étaient moins fréquentes dans le groupe poursuite du traitement (5/40 versus 14/44 patients; $p=0.035$). Les événements indésirables, la fonction rénale, la consommation de corticoïdes et le SLEDAI, la qualité de vie, ne différaient pas entre les groupes.

Les principaux facteurs de risque de rechute rénale étaient à l'inclusion : un ratio protéinurie/créatininurie plus élevé ($p=0.001$), la consommation du C3 ($p=0.003$), le SLEDAI ($p=0.025$), le syndrome des anti-phospholipides associé au lupus ($p=0.041$), un meilleur DFGe ($p=0.046$). Des taux plus bas d'albumine, d'hémoglobine, de leucocytes, de lymphocytes et d'éosinophiles étaient également associés au risque de rechute rénale.

Points forts

- Premier essai randomisé contrôlé sur le sevrage du traitement immunosuppresseur au cours de la néphropathie lupique
- Homogénéité des patients inclus en termes d'atteinte rénale (néphropathie lupique proliférative prouvée par biopsie), de durée du traitement immunosuppresseur d'entretien à l'inclusion (2 à 3 ans), de durée de rémission (≥ 1 an) et de prescription d'hydroxychloroquine
- Rechutes rénales prouvées par biopsie
- Standard thérapeutique de la néphropathie lupique non modifié au cours de la période de l'étude

Points faibles

- Manque de puissance : 96 patients inclus sur les 200 prévus par le calcul d'effectif
- Essai en ouvert, pas en aveugle
- Sevrage des immunosuppresseurs (azathioprine ou mycophénolate), mais pas nécessairement des corticoïdes (corticothérapie ≤ 10 mg/jour)
- Durée de l'étude trop courte pour identifier les rechutes tardives, et les éventuels effets secondaires différés
- Possible biais de sélection : non-inclusion des patients les plus sévères, ou les plus rechuteurs (1^{ère} poussée pour 76% des patients) ?

Conclusions

La non-infériorité de l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien après 2-3 ans n'a pas été démontrée pour les rechutes rénales. L'arrêt du traitement était associé à un risque accru de poussées lupiques sévères (rénales ou extra-rénales). Cependant, la majorité des patients ayant arrêté le traitement n'a pas rechuté, ce qui montre qu'un arrêt du traitement immunosuppresseur est possible chez certains patients, qu'il faut apprendre à mieux identifier.

Noémie Jourde-Chiche pour la *commission de Néphrologie Clinique*