

MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL : Y A-T-IL DES INDICATIONS POTENTIELLES DANS LES MALADIES RÉNALES (EN DEHORS DE LA TRANSPLANTATION) ?

par

M. LAVILLE*, C. BADID*, D. FOUQUE*,
A. DESMOULIERE** ET M. VINCENT***

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un inhibiteur de la synthèse de novo des purines [1]. Le MMF fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché respectivement depuis 1996 en transplantation rénale, 1998 en transplantation cardiaque. En plus de son effet immunosuppresseur [2], le MMF inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires [3-5] comme dans les lésions vasculaires associées aux phénomènes de rejet, mais aussi la prolifération et la différenciation myofibroblastique impliquées dans la genèse des lésions de fibrose tissulaire [6].

MÉCANISMES D'ACTION

Pharmacologie et pharmacocinétique

Le mycophénolate mofétil (MMF) ou plutôt son métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), est un inhibiteur réversible et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Cette enzyme intervient dans la synthèse de novo des nucléotides puriques en catalysant la réaction de transformation de l'inosine monophosphate (IMP) en guanosine monophosphate (GMP) [7]. Il existe en effet 2 voies de synthèse des purines :

* Service de néphrologie, hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03.

** GREF, Université Victor Segalen Bordeaux 2.

*** EA 645, laboratoire de physiologie de l'environnement, université Claude-Bernard Lyon 1.

– la voie de sauvetage utilisant les bases puriques (adénine, guanine) provenant de la dégradation des acides nucléiques ;

– la voie des novo utilisant un précurseur, le 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate, permettant la synthèse d'IMP qui est ensuite transformée soit en GMP soit en AMP. L'inhibition spécifique de la voie de novo touche spécifiquement les lignées lymphocytaires qui sont les seules cellules utilisant préférentiellement cette voie pour la synthèse nucléotidique. Le MPA épargne donc les autres lignées cellulaires qui peuvent recourir à la voie de sauvetage [8].

Le MMF est rapidement absorbé avec une biodisponibilité de 94 p. 100 et un Tmax de 0,8 h. Le MMF subit une hydrolyse en MPA par désésterification. La liaison aux protéines est importante (97 p. 100) et la fraction libre peut être augmentée dans le syndrome néphrotique. Le MPA subit une glycoconjugaison hépatique aboutissant à un dérivé inactif et l'élimination est rénale à près de 90 p. 100.

Effets sur les fonctions cellulaires

INHIBITION SÉLECTIVE DE LA PROLIFÉRATION LYMPHOCYTAIRE

Le MMF a un effet antiprolifératif sur les lymphocytes de façon sélective. In vitro, les réponses prolifératives des lymphocytes à différents mitogènes (PHA, protéine A staphylococcique) sont inhibées en présence de faibles concentrations de MPA (< 100 nM). L'action inhibitrice sur l'IMPDH induit une déplétion en dérivés guanosiques [9]. Ceci a été montré in vitro sur des cellules lymphocytaires T humaines activées dont le milieu de culture contenait du MPA. Il semblerait qu'avec les mêmes concentrations de MPA les taux de GTP ne soient pas modifiés au niveau des polynucléaires neutrophiles.

INHIBITION DE LA SYNTHÈSE D'ANTICORPS

In vitro, le MPA inhibe à la concentration de 100 nM la formation d'anticorps par les lymphocytes B activés par la protéine A staphylococcique. L'inhibition de la réponse anticorps a été mise en évidence chez la souris après administration de MMF [10]. La réponse immunitaire humorale chez des transplantés rénaux recevant une vaccination anti-hémophilus influenza était significativement réduite chez ceux recevant le MMF [11].

INHIBITION DE LA GLYCOSYLATION DES MOLÉCULES D'ADHÉSION

Les molécules d'adhésion participent activement à la réaction inflammatoire en permettant l'activation de la réponse immune par interactions entre les cellules présentant les antigènes et les lymphocytes, mais également par le recrutement des cellules inflammatoires sur le site lésionnel en favorisant l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales. La déplétion cellulaire en GTP, transporteur du manose et fucose vers les protéines provoque un défaut de la glycosylation des molécules d'adhésion. Il a été en effet montré une diminution de l'adhésion des lymphocytes T prétraités par le MPA aux cellules endothéliales. Il existe de plus un effet synergique lorsque les 2 types cellulaires sont traités [12].

INHIBITION DE LA PROLIFÉRATION DES CELLULES MUSCULAIRES LISSES VASCULAIRES

À des concentrations plus importantes (1 mM) pouvant être atteintes en thérapeutique, le MPA a un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses

vasculaires *in vitro* et ce malgré l'addition de différents mitogènes (angiotensine II, bFGF) [13]. Cet effet n'a pas été retrouvé avec d'autres immunosuppresseurs connus (la ciclosporine ou le FK506). Le MMF diminue l'hypertrophie intimale dans le modèle de resténose après angioplastie chez le rat [14]. Des résultats intéressants confortant l'hypothèse d'un effet vasculaire bénéfique du MMF viennent d'être rapportés cette année à l'ISHLT (San Francisco). L'étude portant sur près de 600 patients greffés cardiaques traités par corticoïdes et ciclosporine a comparé le traitement par MMF à l'azathioprine. La survie à 3 ans était significativement plus importante dans le groupe MMF et les lésions vasculaires du greffon, évaluées par échographie doppler endocoronaire étaient réduites. Cet effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses vasculaires est intéressant car certaines glomérulopathies s'accompagnent de lésions vasculaires avec des lésions d'endarterite fibreuse aboutissant à des microthromboses comparables aux lésions observées dans les rejets vasculaires.

Ces différentes cibles de l'action du MMF suggèrent un rôle prometteur dans les néphropathies humaines.

DONNÉES ACTUELLES CONCERNANT LE MMF DANS LES NÉPHROPATHIES

Plusieurs questions se posent quant au potentiel du MMF dans le traitement des néphropathies humaines. Quels types de glomérulopathies peuvent bénéficier d'un traitement par MMF ? À quelle posologie ? Le MMF peut-il être proposé en traitement d'attaque ou seulement en entretien ?

Néphropathies glomérulaires

Il existe très peu de données dans la littérature concernant les glomérulopathies humaines. Après les premières observations cliniques ponctuelles [15], les séries de cas portent au maximum sur une dizaine d'observations où le traitement conventionnel a échoué. Ces données cliniques sont à rapprocher des informations obtenues sur des modèles expérimentaux.

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

Les premiers résultats favorables observés sous MMF dans le lupus murin [16], ont été confirmés par plusieurs groupes. Chez la souris lupique MRL/lpr, Van Bruggen et al. [17] ont ainsi montré une réduction significative par le MMF administré oralement à raison de 90 mg/kg/j, de l'incidence de l'albuminurie et des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de C3, ainsi que des dépôts de complexes immuns dans la membrane basale glomérulaire. Dans ce même modèle, Jonsson et al. [18] ont observé un effet favorable du MMF administré oralement à 100 mg/kg/j sur la survie, l'albuminurie, l'hématurie, l'activation lymphocytaire B et les taux d'IgG anti-ADN, comme les dépôts glomérulaires de C3, d'intensité comparable à l'effet d'un traitement par cyclophosphamide intrapéritonéal à 1,8 g/semaine. Dans un autre modèle de lupus murin se développant chez les hybrides F1 NZB/NZW, un traitement par MMF à raison de

200 mg/kg/j prévient l'apparition de la protéinurie et des anticorps anti-ADN, et augmente considérablement la survie à 60 semaines (100 p. 100 vs 10 p. 100), sans altération notable des sous-populations lymphocytaires [19].

Dans le modèle de glomérulonéphrite extramembraneuse de Heymann chez le rat, l'administration de MMF à la dose de 30 mg/kg/j dans les 4 semaines suivant l'injection de Fx1A prévient l'apparition de la protéinurie, des anticorps anti-Fx1A et des dépôts glomérulaires d'Ig, comme de l'infiltrat interstitiel lymphomonocytaire et macrophagique [20]. Par contre, l'administration tardive de MMF après la quatrième semaine suivant l'immunisation, est sans effet sur le développement des lésions.

Dans le modèle de néphrite induite par les anticorps anti-Thy1.1 chez le rat Wistar, le traitement par MMF à 40 mg/kg/j prévient l'extension des lésions glomérulaires en termes de prolifération cellulaire, de différenciation myofibroblastique (α -SMA), d'expansion de la matrice extracellulaire, et d'hypertrophie glomérulaire [21]. La protéinurie est parallèlement réduite.

Dans le modèle de syndrome néphrotique à l'adriamycine chez le rat, le MMF administré pendant 3 mois s'est montré capable de réduire la protéinurie et les lésions histologiques, en monothérapie ou en association aux corticoïdes, de façon plus efficace qu'une corticothérapie seule [22].

Enfin, dans le modèle de néphropathie induite par HgCl₂ chez le rat Brown-Norway, l'administration de MMF prévient l'apparition des anticorps anti-MBG et de l'infiltration interstitielle, ainsi que la protéinurie [23].

In vitro, l'addition d'acide mycophénolique à des cellules mésangiales de rat en culture, à une concentration de 0,1 à 10 μ M pendant 48 heures, inhibe de façon dose-dépendante leur prolifération [24]. Cet effet inhibiteur est directement dépendant de l'inhibition de l'IMPDH, car aboli par l'addition de GMP. De façon similaire, l'addition de MMF à des taux thérapeutiques compris entre 0,02 et 10 μ M à des cellules mésangiales humaines en culture inhibe leur prolifération induite par le PDGF ou le LPA [25], de façon également réversible par la guanosine.

NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES HUMAINES

Glomérulonéphrite du transplant

Chez un patient atteint d'une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) résistante au traitement par cyclophosphamide et corticoïdes, et ayant déjà récidivé sur un greffon de donneur vivant, une deuxième récurrence sur rein de cadavre a été traitée avec succès par l'association de corticoïdes et de MMF [26].

Par contre, l'association de MMF 2 g/j à un traitement par corticoïdes, ciclosporine et échanges plasmatiques, s'est montrée incapable de prévenir la récurrence histologique de la hyalinose segmentaire focale chez 10 patients transplantés [27]. Quatre patients ont même récidivé leur syndrome néphrotique dès la première semaine post-greffe. Les auteurs notent dans cette série la faible fréquence des rejets (10 p. 100) mais une proportion élevée de nécroses tubulaires aiguës (40 p. 100).

Néphropathie lupique

À la suite de 2 observations de néphropathies lupiques prolifératives diffuses résistantes au cyclophosphamide et d'évolution favorable sous MMF [28], deux équipes américaines [29] ont rapporté une série de 13 lupus avec atteinte rénale [stade IV (n = 12) et stade V (n = 1)]. Ces observations sont intéressantes dans la

mesure ou il s'agissait dans 12 cas sur 13 de patients résistant au traitement conventionnel (prednisone et cyclophosphamide) ou de récidives. Ces 12 patients avaient reçu au préalable entre 6,7 et 26 g de cyclophosphamide. Ils ont été traités par MMF à raison de 1 à 2,5 g/j, associé à une corticothérapie modérée et à un traitement antihypertenseur comportant éventuellement un IECA, pendant 3 à 24 mois (moyenne 13 mois). Les auteurs rapportent une rémission partielle du syndrome néphrotique dans 7 cas, une stabilisation ou une amélioration fonctionnelle, toutes deux significatives. Les effets secondaires étaient essentiellement représentés par une leucopénie (2 patients), une alopecie (1 patient), des troubles digestifs (2 patients), et un seul patient a dû interrompre le traitement.

Différentes autres séries de patients n'ont encore été rapportées que sous forme de communications [30-34]. Il s'agit dans leur grande majorité de néphropathies lupiques prolifératives, traitées par MMF à la dose de 0,5 à 3 g/j pour des périodes supérieures à 6 mois, avec des effets généralement favorables jugés sur la créatinine, la protéinurie, les titres d'ACAN, plus rarement sur les lésions histologiques. Au total, lors du dernier Congrès de la Société américaine de néphrologie, 65 observations ont été rapportées, dont seulement 21 ont fait l'objet d'un essai contrôlé contre cyclophosphamide IV ou azathioprine à l'issue d'un traitement d'induction de 6 mois par cyclophosphamide IV et corticoïdes [35]. Dans cette dernière série, le MMF s'est montré d'efficacité équivalente à celle du cyclophosphamide IV pour maintenir la rémission, avec même une baisse supérieure des titres d'ACAN.

Vascularites

Le MMF pourrait également compléter la prise en charge de certaines vascularites. Nowack et al. [36] ont rapporté les cas de 11 patients atteints de vascularite (9 maladies de Wegener et 2 polyartérites microscopiques) avec GNRP pauci-immune, chez lesquels le MMF a été donné en traitement d'entretien à 2 g/j en association à une faible dose de corticoïdes, durant 15 mois après un traitement d'attaque conventionnel par cyclophosphamide. Parmi ces 11 patients, seul un patient a récidivé sa maladie de Wegener durant la période du traitement d'entretien, et les autres patients ont eu une réduction de l'activité de leur maladie et de la protéinurie même par rapport à la fin du traitement d'attaque. Un patient qui avait présenté une intolérance hématologique au cyclophosphamide a bénéficié d'un traitement par MMF à partir du deuxième mois avec une évolution favorable.

D'autres observations n'ont encore été rapportées que sous forme de cas isolés [37, 38]. Un patient en récurrence aiguë de maladie de Wegener, chez qui le cyclophosphamide était contre-indiqué par une toxicité pulmonaire, a été traité avec succès par MMF et corticoïdes, avec amélioration de la fonction rénale et disparition des anticorps anti-protéinase 3 [39].

Syndromes néphrotiques

Des observations favorables ont été rapportées chez 8 patients atteints d'un syndrome néphrotique en relation avec une glomérulonéphrite extramembraneuse (GNEM, 3 cas), des lésions glomérulaires minimales (LGM, 2 cas), une hyalinose segmentaire focale (HSF, 1 cas) et une néphropathie lupique (LED, 2 cas), résistant ou récidivant après ciclosporine (6 cas) ou autres immunosuppresseurs (LED). Ces patients ont reçu du MMF à la dose de 1 à 2 g/j associé ou non à une corticothérapie, et ont eu une rémission partielle voire complète (1 cas) du syndrome

néphrotique [40]. Six patients atteints de GNEM ont également vu leur protéinurie régresser sous MMF [41].

Une évolution similaire a été rapportée dans de petites séries de syndromes néphrotiques corticodépendants ou corticorésistants [42, 43]. Par contre, l'administration de MMF à une vingtaine de patients atteints de HSF s'est révélée inefficace sur la protéinurie [44, 45] (tableau I).

Glomérulonéphrite à IgA

Du fait de sa fréquence, et de l'absence de traitement d'efficacité prévisible, la glomérulonéphrite à IgA représente un champ d'étude pour tous les nouveaux traitements immunosuppresseurs applicables aux glomérulopathies humaines. Dans ce cadre, l'administration de MMF a permis de réduire le risque de récurrence sur greffon [46], mais les résultats des essais en cours notamment en Europe ne seront pas disponibles avant longtemps.

Une brève série ouverte de 12 patients traités pendant 3 mois a montré une évolution favorable de la protéinurie [47] (voir tableau I).

Réduction néphronique et autres lésions rénales

Les effets du MMF sur la prolifération et la différenciation myofibroblastique impliquées dans la fibrogenèse tissulaire pourraient lui conférer un intérêt particulier dans le traitement des néphropathies au stade de chronicité. En l'absence d'essais contrôlés même à moyen terme, seuls sont disponibles les résultats obtenus dans les modèles expérimentaux de réduction néphronique.

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

Réduction néphronique

Plusieurs groupes ont étudié l'action du MMF sur la fibrose rénale progressive secondaire à la réduction néphronique. Chez des rats Munich-Wistar soumis à une néphrectomie 5/6, l'administration de MMF 10 mg/kg/j pendant 30 jours a été associée à une élévation tensionnelle, à une hypertrophie et à une hyperfiltration moindres que chez les animaux non traités [48]. Parallèlement, le développement des lésions de sclérose glomérulaire a été réduit de 74 p. 100, ainsi que l'infiltration interstitielle lymphocytaire.

Des résultats similaires ont été obtenus chez des rats Sprague-Dawley néphrectomisés 5/6 et traités par MMF à raison de 30 mg/kg/j [49]. La fonction rénale et la protéinurie restent remarquablement stables chez les rats traités pendant 8 semaines, la pression artérielle est moins élevée, mais l'hypertrophie glomérulaire est inchangée. Par contre, les lésions de glomérulosclérose et l'infiltration interstitielle par les cellules inflammatoires sont diminuées par le MMF.

Il semble enfin que ces effets protecteurs soient plus importants lorsque le MMF est associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Chez des rats Sprague-Dawley néphrectomisés 5/6, l'association de MMF (20 mg/kg/j) et de lisinopril (25 mg/l) pendant 8 semaines a donné lieu à une réduction de la pression artérielle, de la protéinurie, de l'insuffisance rénale, des lésions glomérulaires et interstitielles, plus marquées qu'avec chacun des deux médicaments [50].

TABLEAU I. — RÉSUMÉ DES ÉTUDES CLINIQUES DU MMF DANS LES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES PRÉSENTÉES AU CONGRÈS 1999 DE LA SOCIÉTÉ AMÉRICAINE DE NÉPHROLOGIE

RÉFÉRENCE	NÉPHROPATHIE	EFFECTIF	TYPE ÉTUDE	MMF	TRAITEMENT ASSOCIÉ	DURÉE	ÉVALUATION	EFFET
30	LED IV	6	ouverte	1 à 1,5 g/j	CS 1 à 2 mg/kg	6 à 12 mois	PBR 6 mois	favorable
35	LED III et IV	21	RCT	0,5 à 3 g/j	CS	10 à 14 mois	Scr, PU, ACAN	favorable = CY
31	LED	6 (P)	ouverte	1 g/j		> 12 mois		favorable
32	LED IV	23	ouverte	1 à 1,5 g/j	CS	6 à 20 mois	Scr, PU, PBR	favorable 21/23
33	LED II à IV	4	ouverte		CS	9 à 12 mois	ACAN, CI, PU	favorable
34	LED II à V	5	ouverte	2 g/j	CS		Scr, PU	favorable PU
37	APS, WG, G, MPA	5 (P)	ouverte	1 g/j		> 12 mois		favorable
38	ANCA	9	ouverte	0,25 à 2 g/j		16 mois	Scr, PU, ANCA	favorable 7/9
42	SN CSdép.	5 (P)	ouverte	0,9 g/j			Scr, PU	favorable 3/5
43	SN CSrés./HSF	6 (P)	ouverte		IECA	6 à 12 mois	Scr, PU	favorable PU
44	HSF	11	ouverte	0,5 à 2 g/j	CS, IECA	28 semaines	Scr, PU	nul, pas de rémission
45	HSF	10	ouverte	1 à 2 g/j	CS, IECA	6 mois	Scr, PU	nul
41	GNEM	6	ouverte	1,5 g/j	CS	> 6 mois	Scr, PU	favorable PU
47	IgA	12	ouverte	1 à 1,5 g/j	CS 3/12	3 mois	Scr, PU	favorable PU

ABRÉVIATIONS :

Néphropathie lupique, stade (LED, II à V)
 Syndrome des antiphospholipides (APS)
 Maladie de Wegener (WG)
 Micropolyartrite (MPA)
 Vascularites à ANCA (ANCA)
 Syndromes néphrotiques (SN)
 Hyalinose segmentaire focale (HSF)
 Glomérulonéphrite extramembraneuse (GNEM)
 Maladie de Berger (IgA)
 Patients pédiatriques (P)

Essai randomisé contrôlé (RCT)
 Corticothérapie (CS)
 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA)
 Biopsie rénale (PBR)
 Créatinine sérique (Scr)
 Protéinurie (PU)
 Anticorps antinucléaires (ACAN)
 Complexes immuns (CI)
 Cyclophosphamide (CY)

Outre leurs conséquences sur la morphologie glomérulaire, les modèles de réduction néphronique sont caractérisés en particulier par le développement d'une infiltration macrophagique et myofibroblastique du rein restant [51]. Les travaux récemment menés dans notre groupe montrent que le MMF est capable de réduire très significativement la prolifération et la différenciation myofibroblastique et la production de collagène III interstitiel [52].

NÉPHROPATHIE HYPERTENSIVE

L'administration chronique de catécholamines ou d'angiotensine II induit des lésions rénales essentiellement tubulo-interstitielles et vasculaires, comportant notamment une infiltration macrophagique et myofibroblastique [53]. Ces lésions s'accompagnent de l'apparition d'une hypertension artérielle sensible au sel, les deux phénomènes étant partiellement abolis par l'administration secondaire de MMF à raison de 30 mg/kg/j [54].

AUTRES OBSERVATIONS

Le MMF a été administré à un patient anurique du fait d'une fibrose rétropéritonéale évoluée avec compressions urétérales et vasculaires [55]. Après dialyse et dérivation urinaire, le patient a reçu 2 g/j de MMF et une corticothérapie à dose élevée. La masse rétropéritonéale a littéralement « fondu » en 8 mois et n'avait pas récidivé à 18 mois, soit après 6 mois de MMF en monothérapie.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Il reste actuellement difficile de se prononcer sur l'intérêt réel du MMF pour le traitement des néphropathies humaines. Si l'on en juge par les déjà nombreux résultats préliminaires rapportés au cours d'études ouvertes portant sur différents types de glomérulonéphrites résistantes aux traitements conventionnels, il est fort probable que le MMF viendra prochainement compléter l'arsenal thérapeutique dans ces affections.

Des études randomisées sont évidemment nécessaires pour en préciser les indications et les meilleures stratégies d'administration. La plupart des résultats ont été obtenus dans un contexte de traitement de deuxième intention ou d'entretien de rémissions obtenues par les moyens conventionnels, et il reste à préciser la place du MMF en traitement d'induction.

La tolérance relativement bonne signalée au cours des études pilotes permet actuellement de le proposer au moins en cas d'échec, et probablement aussi en cas d'intolérance ou de complications des traitements conventionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. LIPSKY JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet*, 1996, **348**, 1357-1359.
2. EUROPEAN MYCOPHENOLATE MOFETIL STUDY GROUP. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*, 1995, **345**, 1321-1325.
3. GREGORY CR, PRATT RE, HUIE P et al. Effects of treatment with cyclosporine, FK506, rapamycin, mycophenolic acid or desoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc*, 1993, **25**, 770-771.

4. GREGORY CR, HUANG X, PRATT RE et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation*, 1995, **59**, 655-661.
5. MOHACSI PJ, TULLER D, HULLIGER B et al. Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet-derived growth factor or endothelial cell growth factor. *J Heart Lung Transplant*, 1997, **16**, 484-492.
6. BADID C, DESMOULIÈRE A, MCGREGOR B et al. Interstitial α -smooth muscle actin : a prognostic marker in membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1999, **52**, 210-217.
7. ALLISON AC, EUGUI EM. Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. *Clin Transplant*, 1993, **7**, 96-112.
8. EUGUI EM, ALMQUIST SJ, MULLER CD et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro : role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol*, 1991, **33**, 161-173.
9. ALLISON AC, ALMQUIST SJ, MULLER CD et al. In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, RS-61443. *Transplant Proc*, 1991, **23**, S-10-14.
10. EUGUI EM, MIRKOVITCH A, ALLISON AC. Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol*, 1991, **33**, 175-183.
11. SMITH KG, ISBEL NM, CATTON MG et al. Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. *Nephrol. Dialysis Transplant*, 1998, **13**, 160-164.
12. ALLISON AC, KOWALSKI WJ, MULLER CJ et al. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant proc*, 1993, **25**, 67-70.
13. GREGORY CR, PRATT RE, HUIE P et al. Effects of treatment with cyclosporine, FK506, rapamycin, mycophenolic acid or desoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc*, 1993, **25**, 770-771.
14. GREGORY CR, HUANG X, PRATT RE et al. Treatment with Rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation*, 1995, **59**, 655-661.
15. NOWACK R, BRICK R, VAN DER WOUDE FJ. Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet*, 1997, **349**, 774.
16. CORNA D, MORIGI M, FACCINETTI D et al. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int*, 1997, **51**, 1583-1589.
17. VAN BRUGGEN MC, WALGREEN B, RIIKE TP et al. Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 1407-1415.
18. JONSSON CA, SVENSSON L, CARLSTEN H. Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus — prone MRLlpr/lpr mice. *Clin Exp Immunol*, 1999, **11**, 534-541.
19. McMURRAY RW, ELBOURNE KB, LAGOO A et al. Mycophenolate mofetil suppresses autoimmunity and mortality in the female NZB \times NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1998, **25**, 2364-2370.
20. PENNY MJ, BOYD RA, HALL BM. Mycophenolate mofetil prevents the induction of active Heymann nephritis : association with Th2 cytokine inhibition. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 2272-2282.
21. ZISWILER R, STEINMANN-NIGGLI K, KAPPELER A et al. Mycophenolic acid : a new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 2055-2066.
22. BI L, ZHANG Y, LIU X et al. Role of mycophenolate mofetil in nephrotic syndrome induced by adriamycin in rats. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 644A.
23. NIETO E, ESCUDERO E, NAVARRO E et al. Protective effect of mycophenolate mofetil in mercury-induced nephritis in the Brown-Norway rat. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 517A.
24. ZISWILER R, STEINMANN-NIGGLI K, KAPPELER A et al. Mycophenolic acid : a new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 2055-2066.
25. HAUSER IA, RENDERS L, RADEKE HH et al. Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 58-63.

26. ADAMS PL, ISKANDAR SS, ROHR MS. Biopsy-proven resolution of immune complex-mediated crescentic glomerulonephritis with mycophenolate mofetil therapy in an allograft. *Am J Kidney Dis*, 1999, **33**, 552-554.
27. CHOCAIR PR, MARTINS CT, PAULA FJ et al. Does plasmapheresis plus triple therapy with mycophenolate mofetil play a role in focal segmental glomerulosclerosis prophylaxis in renal allografts ? *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 724A.
28. GLICKLICH D, ACHARYA A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, 318-322.
29. DOOLEY MA, COSIO FG, NACHMAN PH et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis : clinical observations. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 833-839.
30. CHEN Y, LU F, LI A et al. Mycophenolate mofetil combined with corticosteroid to treat type IV lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 98A.
31. FILLER G, FRANKE D, MAI I et al. Mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 100A.
32. LI LS, HU WX, ZHOU H et al. Cllico-pathological evaluation of mycophenolate mofetil therapy in twenty-three cases of diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 172A.
33. STREHLAU J, SCHNAKENBURG CV, LATTA K et al. Steroid-free treatment of lupus nephritis with cyclosporin and mycophenolate mofetil in adolescent patients with steroid-induced femoral head necrosis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 116A.
34. HORN SU, HOLZER H. Mycophenolate mofetil therapy in severe lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 104A.
35. CONTRERAS G, ROTH D, BERHO M et al. Immunosuppressive therapy for proliferative lupus nephritis : preliminary report of a prospective, randomized clinical trial with mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 99A.
36. NOWACK R, GOBEL U, KLOOKER P et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis : a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 1965-1971.
37. FILLER G, FRANKE D, MAI I et al. Mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 100A.
38. PESAVENTO TE, FALKENHAIN ME, ROVIN BH et al. Mycophenolate mofetil therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 114A.
39. WAISER J, BUDDE K, BRAASCH E et al. Treatment of acute c-ANCA-positive vasculitis with mycophenolate mofetil. *Am J Kidney Dis*, 1999, **34**, e9.
40. BRIGGS WA, CHOI MJ, SCHEEL PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, **31**, 213-217.
41. CHEN Y, LU F, LI A et al. Treatment of mycophenolate mofetil combined with corticosteroid for membranous nephropathy stage II. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 98A.
42. BARTOSH SM. The use of mycophenolate mofetil in children with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 95A.
43. MONTANE B, ABITBOL C, PAREDES A et al. Mycophenolate mofetil treatment in steroid resistant relapsing nephrotic syndrome of childhood. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 111A.
44. RADHAKRISHNAN J, WANG MM, MATALON A et al. Mycophenolate mofetil treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 114A.
45. AL-LEHBI AM, AL-MUTAIRI MA, AL-MESHARI KA et al. Mycophenolate mofetil in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 94A.
46. SCHIELE J, NOWACK R, JULIAN BA et al. Treatment of immunoglobulin A nephropathy. *Ann Med Intern*, 1999, **150**, 127-136.
47. CHEN XM, ZHANG YP, QIU Q et al. Short-term effects of mycophenolate mofetil on IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 69A.
48. FUJIHARA CK, MALHEIROS DM, ZATZ R et al. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int*, 1998, **54**, 1510-1519.
49. ROMERO F, RODRIGUEZ-ITURBE B, PARRA G et al. Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int*, 1999, **55**, 945-955.

-
50. REMUZZI G, ZOJA C, GAGLIARDINI E et al. Combining an antiproteinuric approach with mycophenolate mofetil fully suppresses progressive nephropathy of experimental animals. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 1542-1549.
 51. YANG N, WU LL, NIKOLIC-PATERSON DJ et al. Local macrophage and myofibroblast proliferation in progressive renal injury in the rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 1967-1974.
 52. BADID C, VINCENT M, MCGREGOR B et al. Mycophenolate mofetil reduces myofibroblast infiltration and collagen III deposition in rat remnant kidney. *Kidney Int* (sous presse).
 53. JOHNSON RJ, GORDON KL, SUGA S et al. Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertension*, 1999, **34**, 151-159.
 54. RODRIGUEZ-ITURBE B, PARRA G, PONS H et al. Mycophenolate mofetil prevents the development of salt-sensitive hypertension following angiotensin II infusion. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 354A.
 55. GROTZ W, VON ZEDWITZ I, ANDRE M et al. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet*, 1998, **352**, 1195.