



**HAL**  
open science

## La glomérulonéphrite extra-membraneuse lupique : pronostic, évolution, et réponse thérapeutique

Maryam Assem

► **To cite this version:**

Maryam Assem. La glomérulonéphrite extra-membraneuse lupique : pronostic, évolution, et réponse thérapeutique. Urologie et Néphrologie. 2016. dumas-01475704

**HAL Id: dumas-01475704**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01475704>**

Submitted on 24 Feb 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Université de Picardie Jules Verne**

**Faculté de Médecine d'Amiens**

**Année 2016**

**N° 2016 - 158.**

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
MEDECINE**

**Spécialité : Néphrologie**

---

**La glomérulonéphrite extra-membraneuse lupique :  
pronostic, évolution, et réponse thérapeutique**

---

**ASSEM MARYAM**

**Thèse présentée et soutenue le 17/10/2016**

**JURY**

**Le Président et Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**

**Les Membres du Jury :**

- **Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**
- **Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**
- **Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT**
- **Madame le Docteur Raïfah MAKDASSI**



**Université de Picardie Jules Verne**

**Faculté de Médecine d'Amiens**

**Année 2016**

**N° 2016 - 158.**

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
MEDECINE**

**Spécialité : Néphrologie**

---

**La glomérulonéphrite extra-membraneuse lupique :  
pronostic, évolution, et réponse thérapeutique**

---

**ASSEM MARYAM**

**Thèse présentée et soutenue le 17/10/2016**

**JURY**

**Le Président et Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**

**Les Membres du Jury :**

- **Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**
- **Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**
- **Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT**
- **Madame le Docteur Raïfah MAKDASSI**

**A Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Néphrologie)*

*Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS*

*Chef du service de Néphrologie, médecine interne, dialyse, transplantation et réanimation médicale*

*Chef du Pôle "México-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)*

Tout d'abord, merci de m'avoir proposé ce travail et d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de mémoire. Merci aussi pour votre patience malgré mes mails paniqués, désespérés ou déçus et les différents mails *de mea culpa*.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir encouragée dans les différents projets que j'ai voulu ou que je voudrai mener.

Vous m'avez fait découvrir la néphrologie à ma troisième année de médecine, et par l'occasion donnée envie d'être néphrologue puis accueillie dans votre service pendant mon externat et mon internat. J'espère pouvoir continuer à travailler dans ce service qui m'aura vu grandir.

Il ne reste plus qu'à corriger les articles issus des différents travaux de cette année : bon courage à vous !

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

*Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens*

*Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie*

*Adjoint au chef de l'Oncopôle*

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Hématologie, transfusion)*

*Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire*

*Chef du Pôle « Oncopôle »*

C'est un honneur et un plaisir de vous avoir en tant que membre de mon jury de thèse.

J'ai eu la possibilité de passer trois mois dans votre service en tant qu'externe et appris tellement de choses dans votre équipe, que ce soit sur le plan médical ou humain.

J'ai aussi longtemps hésité entre l'hématologie et la néphrologie (la médecine interne aussi d'ailleurs). La néphrologie a emporté le combat. Mais comme vous me l'avez déjà dit, les néphrologues sont des hématologues ratés et les hématologues sont des néphrologues ratés. Je suis donc en un sens une hématologue (ratée) !

**Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT**

*Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier*

*Médecine interne*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse après avoir jugé mon travail de master

1. Merci pour vos précieux conseils.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et mon profond respect.

**A Madame le Docteur Raïfah MAKDASSI**

*Praticien Hospitalier*

*Néphrologie*

Par vos compétences professionnelles, vous êtes l'une des mieux placées pour juger ce travail.

Merci de m'avoir pris sous vos ailes et m'avoir autant appris, que ce soit en néphrologie ou sur le plan humain. Je vous en suis profondément reconnaissante.

Merci aussi de m'avoir appris que la sagesse compte dans notre métier et qu'elle est le fruit d'une longue expérience. Comme l'a dit un de mes écrivains favoris (un des vôtres aussi je pense) : « La sagesse est la vertu oubliée de notre temps. Un savant qui n'est pas aussi un sage est, soit dangereux, soit, dans le meilleur cas, inutile. ».

Vous faites partie de ces médecins qui ne perdent par leur passion d'exercer au fur et à mesure des années, et j'aurai le plaisir de travailler à vos côtés pour les mois qui viennent : A moi les PBR !!



## A ma famille

- **Mes deux grands-mères** qui m'auront tout appris sauf à vivre sans elle.
- **Mon père** : merci infiniment pour ton soutien, ta confiance et nos longues conversations littéraires (j'aime un peu moins l'économie...). La visite annuelle de la foire des livres de Casablanca et les après-midi chez nos bouquinistes favoris me manquent. C'est peu de dire que je n'y serai pas arrivée sans toi. Je ferai plus de sport promis !
- **Ma mère** : mon médecin favori ! Chose promise, chose due, je suis spécialiste (et bientôt docteur). Les mots ne sont pas suffisants pour exprimer mon amour et ma gratitude envers toi. Merci de m'avoir soutenue dans toutes mes décisions et rattrapé les crises de panique et de larmes. Je t'en suis infiniment reconnaissante.
- **Sara**: l'exemple même du courage et ma confidente. Si je suis néphrologue, c'est en bonne partie grâce à toi et je t'en remercie. Pardon pour toutes mes sautes d'humeur (surtout ces derniers mois). Je suis tellement fière de ce que tu as et vas accomplir.
- **Amine** : ma copie. La médecine est un long chemin petit frère mais ça en vaut le coup. Tu es destiné à de grandes choses mon grand et je suis heureuse que tu m'aies rejoint en France. Cette année n'aurait pas été la même sans toi ! Ne doutes jamais de tes capacités.
- **A mon oncle (hbibi) Mustapha** : mon second père. Je vais essayer de limiter mon humour sarcastique pour les remerciements de thèse monsieur le professeur. Tu auras été là à tous les moments importants de ma vie, gentiment moqué de moi aussi à diverses occasions (je te l'ai bien rendu !) et dédramatiser quand ça n'allait pas. Merci.
- **Hbibti Fatima et Hbibti Saleh**: merci pour tous mes étés d'enfance, vos encouragements, et pour votre hospitalité. La liberté absolue n'a pas de prix.
- **Tonton Nasser, Mahfoud, Mouhidine** : merci pour vos encouragements et soutien le long de mes études.
- **Tata Rosemarie, Marie-Noëlle et tonton Daniel**: merci pour les week-ends lillois et belges à l'occasion, pour votre gentillesse et hospitalité.
- **Abderrazik** : la voiture m'a sauvée la vie et fait gagner des heures de sommeil ! Merci pour tout, tu es comme un frère. J'espère pouvoir plus profiter de ma nièce et neveu !!!
- **Mes cousins et cousines** : merci pour tous mes souvenirs d'enfance et nos moments ensemble.
- **Khalti Fatima, Houria, Ahmed** (notre futur biologiste parisien !), **Sofia et Selma** : merci pour votre soutien le long de ma vie et votre confiance en moi. Je vous dois ma réussite !

**Aux chefs et collègues** (et plus si affinités, souvent plus d'ailleurs)

- **Maïté** (notre madame pancarte-courrier-plannings et rire-désespoir pendant les visites) et **Caroline** (l'infectio et le chariot de la visite avec de quoi nous nourrir) : merci de m'avoir donné envie d'être néphrologue et pour vos encouragements.
- **Dr Presne** : Claire, merci pour ton enseignement et les encouragements répétés pendant l'élaboration de cette thèse. Prochaine étape : les biopsies de greffon !
- **Dr Pierre Francois Westeel** : merci pour ces derniers semestres d'internat, pour m'avoir appris mon métier, et l'importance des valeurs humaines. Je vous en serai éternellement reconnaissante. PS : trouvez-vous que je ressemble à la mère Denise ?!
- **Dr Hakim Mazouz** : merci pour ce que tu m'as appris en transplantation ! Et pour te moquer de moi à mes sorties de garde agitées !
- **Dr El Esper** (maître yoda) : merci de réussir le miracle de me calmer devant toutes les situations et pour vos conseils en dialyse. Votre bureau est et restera un refuge pour moi.
- **Marianne** : merci de ta confiance pendant mes semestres et de m'avoir fait aimer la dialyse (ce n'était pas gagné d'avance). A bientôt dans le service !
- **Coralie** : merci pour ce dernier semestre. Je propose d'éviter de brancarder des patients ensemble pendant que les bips sonnent !
- **Aux néphrologues de Creil : les Dr Fievet, Ghazali, Soltani et Demontis** : merci pour mon tout premier semestre et de m'avoir mis le pied à l'étrier.
- **Sylvie Herbert**: tu vas cruellement me manquer. Comment allons-nous faire sans notre pause chocolat, et pudding sans toi ? Le service ne sera plus le même à ton départ.
- **L'équipe d'USIN** : merci pour ce semestre de rires et d'explosions nerveuses : Amandine (Plume a grandi, et fera peut-être moins d'entrées), Lauriane (plus jamais d'annonce de sortie à 2h du matin), Céline (je n'aime pas les peluches de cochon, c'est trop rose), dédé (l'huile de paraffine c'est long à partir!), Véro et Béné ( je ne mange que pendant mes gardes), Céline doudou ( Etait-ce bien un rein ou était-ce une tête ?), Séb (le fortimel avant la visite : mauvaise idée : vous avez failli me perdre ce jour-là), Lydie, Oph, Eline, Betty, Estelle...
- **L'équipe de dialyse** : non je ne suis pas un chat noir ! C'est vous qui attirez le travail ! Merci pour ces 3 derniers mois à supporter mon humeur !
- **L'équipe de néphrologie et HDJ**: qui m'a vu grandir et a fait de moi le médecin que je suis aujourd'hui : Valérie, Sab, Flo, Manu, Fred, Delphine, Val, Colette, Véro, vous être trop nombreuses pour être citées, mais j'espère que vous vous reconnaîtrez !

- **A l'équipe de réanimation médicale** : vous m'aurez fait aimé la réanimation mais les néphrons ont gagné - **Dr Loay Kontar** : j'attends mon cadeau de Dubaï (un porte clef ? un chameau ?), - **Dr Julien Maizel** : merci pour ton enseignement. Et pour ton humour cinglant aussi ! **Professeur Slama** : votre humour est inégalable. Merci pour les cours d'ETT et la pose de KT échoguidée.
- Merci aux **secrétaires de néphrologie, transplantation et dialyse**, à **Séverine et Isabelle** pour leur gentillesse et avoir pris soin de moi : **Pam**, merci pour ton aide et les donuts !!
- Et merci aux praticiens des différents centres qui m'ont permis d'accéder aux dossiers de leurs patients : **Professeur Hazzan Marc, Professeur Guerrot Dominique, et Dr Karras Alexandre**. Ce travail n'aurait pas abouti sans votre aide.

**A mes amis** : j'ai de la chance la liste est longue. La route a été belle avec vous !

- **Xiaoli** : dire merci ne suffira clairement pas. Tu as été bien plus qu'une amie, une correctrice de thèse, ou une chef (et quelle chef !). Signe ultime de l'amitié pour moi : faire du jardinage avec des « crocs » et des limaces. Merci pour tes précieux conseils et pour avoir pris soin de moi (la tâche n'a pas été facile !). Je t'en suis infiniment reconnaissante.
- **Alexia** : une de mes plus belles rencontres de l'internat et une véritable amie! Je suis heureuse que tu sois épanouie dans ta nouvelle vie. Boulogne a énormément de chance. J'espère pouvoir partager plus de temps avec toi dans les années à venir!
- **Gauthier** : 10 ans d'amitié et un internat en commun, ça se fête non ? Merci pour ta gentillesse, tes connaissances (si la myoglobine est normale, il n'y a pas de sténose de l'artère du greffon, et je peux aller me coucher, c'est bien ça ?) et cette longue amitié : on prévoit les 20 ans quand ? Prends soin des rognons à Necker !
- **Justine** : merci d'avoir été là pour les bons moments (l'opération commando-rédaction du mémoire à Gressy en fait partie) et les moins bons. Nous avons eu des hauts et des bas chacune à son tour : la synchronisation ne s'improvise pas ; l'amitié non plus. Je te prierai d'éviter dorénavant les fonds d'écran douteux : on va être chefs maintenant !
- **Arnaud** : comment ça tu es docteur avant moi ? Merci pour ton amitié et ton soutien constants. Somme toute, si tu pouvais limiter certaines blagues, tu serais parfait ! Ton imitation d'OSS 117 me manquera (entre autres). A dans 6 mois !! Je compte t'échanger après contre un chameau ou un dromadaire, c'est encore en réflexion.
- **Mathilde** : ma blonde (un peu dyslexique) préférée! Les gens foncièrement bons sont rares dans ce monde et tu en fais partie. Je suis reconnaissante à « l'anesthésiste » de m'avoir

permis de te connaître et de te compter parmi mes proches. Profite bien de tes 6 mois en Amérique du Sud et essaie de limiter les confusions en espagnol !

- **Florie** : ma langouste ! Ton courage et ta persévérance sont un exemple. Je remercie l'HDJ pour notre rencontre. Pourrait-on rediscuter de mon surnom et de ton humour d'urologue (mon portable doit subir un formatage à chacun de tes envois !) ?
- **Nassim** : Je suis heureuse de te compter parmi mes amis. Merci pour ton humour (pas celle d'un chirurgien) et de rendre heureux une personne chère à moi. Pour notre bonne entente future, sache que je n'aime pas les histoires sans fin avec Brian (Never again !).
- **Maele** : à quand notre prochain voyage ? Do you want to go to the plage with me? Tu es une amie en or. Les voyages dans l'espace me manquent. Tu en rachètes une quand ?
- **Agathe, Julien et le nouveau Zacharie** (il a une tata gaga) : merci les amis du soutien et de vous être inquiétés alors que je donnais rarement signe de vie. Je m'en excuse.
- **Jess, Xav et la réunionnaise Zoé**: vous avez rendu ma vie plus rigolote et permis de voir un premier mariage en France! Les chtis et leur humour en or.
- **Anaïs** : Heureusement qu'on est vite devenues amies dans un 20m<sup>2</sup>. Ta compagnie et nos repas (ramadanesques entre autres) font partie de mes meilleurs souvenirs. Merci.
- **Morgane** : tu as été bien plus qu'une chef, une amie et un soutien. Tu m'as tellement appris et soutenu pendant des semestres réputés difficiles. Merci.
- **Eleonore** : Merci de m'avoir permis de partager des moments importants de ta vie (je suis experte en robes de mariée maintenant). Notre amitié a de beaux jours devant elle et ce n'est pas Compiègne qui changera ça.
- **François** : le copain qui dédramatise TOUT, et qui a toujours le bon mot ! Merci pour tout FB. La Haute-Savoie ne fait vraiment pas partie de la Savoie apparemment !
- **Mathilde Lando** : je t'adore. Tu as raison : quand on a le temps, on n'a pas envie de les faire et quand on a envie, on n'a pas le temps. De toute façon, l'amitié c'est mieux que tout ! Les relations extra-amicales sont interdites dans ce groupe : sache-le !
- **Ornella** avec deux « l » : ou ornelie. Il n'y a que nous pour tenir un barbecue et une plancha avec class' et sans brûler une maison (merci les manuels d'utilisation : quelle idée de mettre de l'eau avec une résistance électrique..). Merci infiniment pour ton soutien.
- **Jihane** : Jiji ! On est d'accord, le thé de la cafétéria ce n'est pas du thé. Merci d'avoir pris soin de moi, m'avoir calmée et parlé arabe aussi (ça me manque !). Tu es d'une gentillesse infinie et nous avons eu de la chance de t'avoir avec nous cet été !
- **Mathieu** : je te prierai d'arrêter avec ton obsession de German suplex. Nos poses de KT vont me manquer ! Les hématologues ont de la chance de t'avoir dans leur équipe. Et j'ai

de la chance de t'avoir comme ami (aussi difficile est-ce à avouer). Merci pour tout Sage !

- **Alexis Francois** : Roubaix a gagné. Amiens a perdu. Et j'en suis triste : je n'aurai plus le joyeux luron de mon internat de néphrologie. Je te souhaite tout le bonheur pour ta nouvelle vie avec Marion.
- **Pauline** : merci pour ta grande gentillesse et ta disponibilité, et pour nous avoir coachés pour l'oral du mémoire et la thèse. Tu es une véritable amie.
- **Ophélie** : ma réa préférée. Quand reviens-tu vers tes premiers amours ? Tu nous manques.
- **Dimitri** : le retour aux sources ? merci pour m'avoir épaulé pendant mes premiers gestes en réa et ce que tu m'as appris. J'aurai le plaisir d'en profiter dans les années à venir!
- **Julia** : une amie comme on n'en fait plus. Merci d'avoir toujours été présente pour moi, pour mes vacances martiniquaises, et ton infinie gentillesse.
- **Sab** : la P1 ensemble et le coup de foudre amical ! Tu me manques énormément. Merci pour ton soutien pendant toutes mes études et nos stages !
- **Julianne** : Ma P1 n'aurait pas été aussi joyeuse sans toi. Merci de m'avoir accueilli dans ta famille et pour ta bonté.
- **Fafa** : à quand nos prochaines vacances ? On n'aurait jamais du s'arrêter après la Turquie.
- Mes co-internes du premier semestre au CHU : Mémorables - **Alexis et Severine** : On aura fait des ponctions lombaires en marinière et des visites avec les derniers potins people. Vous me manquez les copains ! J'espère vous voir plus souvent.
- **Hélène** : Dobo ! L'espagnol et l'italien sont deux langues différentes : je t'apprendrai, contre cours de création de bijou. Tu seras un très bon néphrologue !
- **Audrey Dumont** : ils se sont bien moqués de nos capacités de chimiste (l'acide acétique ça brûle ?) et celle à attraper des souris (par la queue non ?) : mais on y est arrivées. Tu es très vite devenue une très bonne amie et cette année de master a été un vrai plaisir en ta compagnie! J-2 avant ta thèse : Courage !
- **Benjamin** : le roi des micro-ARN! Tu as été un voisin de bureau et un ami exceptionnel.
- **Olivier-mon roux favori** : Justin Bieber, vraiment ? Merci pour ton amitié, ta gentillesse et ton aide pendant que je paniquais sur mes résultats.
- **Thibaut** : Tu as remplié pour une thèse ! Comment font-ils pour supporter ton humour au labo ? Plus sérieusement, merci pour les parties de rigolade pendant cette année.
- **Professeur Jean-Marc Chillon** : Je te remercie de m'avoir accueilli au sein de ce laboratoire, fait découvrir le monde de la recherche et nous avoir gâtés en bonbons haribo.

## **Table des matières**

Abréviations :	15
I- __INTRODUCTION	17
II- __PATIENTS ET METHODES	20
III- __RESULTATS	22
1- __Caractéristiques des patients avant le diagnostic de la GEM	23
2- __Présentation néphrologique	25
3- __Présentation histologique	26
4- __Présentation biologique hématologique	26
5- __Bilan immunologique	27
6- __Traitement symptomatique	28
7- __Traitement immunosuppresseur	30
8- __Suivi et évolution	30
IV- __DISCUSSION	32
V- __CONCLUSION	40
VI- __ANNEXES	41
1- __Annexe 1 : Critères de diagnostic du lupus érythémateux disséminé. ACR American College of Rheumatology <sup>3</sup>	41
2- __Annexe 2 : Classification des néphropathies lupiques de « <i>Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i> » (ISN/RPS en 2003) <sup>12</sup>	42
3- __Annexe 3 : Stades de la glomérulonéphrite extra-membraneuse	42
IV- BIBLIOGRAPHIE	43

## Résumé

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) ou néphropathie lupique classe V représente 8 à 20% des néphropathies lupiques. L'objectif de notre travail était d'étudier les caractéristiques des patients porteurs d'une néphropathie classe V pure ou associée à une classe III ou IV, leur pronostic, et la réponse néphrologique selon le traitement immunosuppresseur reçu.

Notre étude reprend l'ensemble des GEM lupiques associées ou non à une néphropathie classe III ou IV diagnostiquées dans les CHU d'Amiens, Lille, Rouen et l'Hôpital Européen Georges Pompidou entre le 01/01/2000 et le 31/12/2014.

Quarante patients présentaient une GEM pure et 22 patients une GEM associée à une néphropathie lupique stade III ou IV. Le rapport protéinurie/créatinurie de 3400 mg/g de créatininurie (IQR=3900). La proportion de syndromes néphrotiques et d'hématurie microscopique était plus élevée dans le en cas de lésions prolifératives associées: 95% *versus* 71%,  $p=0,04$  et 65% *versus* 35%,  $p=0,03$ . Sur une durée moyenne de suivi 6,9 ans ( $\pm 4,5$ ). Le taux d'insuffisance rénale chronique terminale et de rémission complète étaient respectivement pour la GEM pure de 3,3% et 66,7% et pour les néphropathies classe V+ III/IV de 21,4 et 42,8%. Le traitement par rituximab a permis la rémission complète ou partielle chez 76,9% des patients avec une GEM lupique et le cyclophosphamide relayé par le mycophénolate mofétil (MMF) chez 80,0% des patients avec une néphropathie V+ III/IV.

Le pronostic rénal de la GEM lupique est satisfaisant, mais aggravé par la présence d'une néphropathie associée classe III ou IV. Le rituximab est une piste intéressante pour le traitement de la GEM pure.

**Mots clés :** Glomérulonéphrite extra-membraneuse, lupus érythémateux disséminé, néphropathie lupique, rituximab, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil.

## **Abstract**

Membranous lupus nephritis (MLN) counts for 8 to 20% of lupus nephritis. The objective of our work was to study the characteristics, outcome and nephrologic response depending on the immunosuppressive therapy, of patients with pure MLN or associated with proliferative lupus nephritis (PLN).

Our study includes all biopsy-proven pure MLN or MLN associated with PLN, diagnosed at the University Hospital of Amiens, Lille, Rouen and Georges Pompidou European Hospital between 01/01/2000 and 12/31/2014.

Forty patients had pure MLN and 22 patients had MLN associated with PLN. The proteinuria/creatinuria ratio at diagnosis was 3700 mg/g (IQR=3800). The proportion of nephrotic syndrome and microscopic hematuria was higher in patients with MLN and PLN: respectively 95% *versus* 71%,  $p = 0.04$  and 65% *versus* 35%,  $p = 0.03$ . On an average follow-up of 6.9 years ( $\pm 4.5$ ), the rate of end-stage renal failure and complete remission were respectively for MLN 3.3% and 66.7% and for MLN associated with PLN 21.4 and 42.8%. Rituximab induced complete or partial remission in 76.9% of patients with pure MLN and cyclophosphamide relayed by mycophenolate mofetil (MMF) in 80.0% of patients PLN and MLN.

The renal prognosis of MLN is good, but worsened by the association with PLN. Rituximab seems to be an interesting tool for the treatment of pure LMN. On the other hand, cyclophosphamide and MMF seem more effective when MLN is combined with PLN.

**Keywords:** membranous lupus nephropathy, Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, rituximab, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil



## **Abréviations**

- **AAN** : Anticorps antinucléaires
- **Ac** : Anticorps
- **ACL** : Anticorps anticardiolipines
- **ARA 2** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
- **AZT** : Azathioprine
- **CYC** : cyclophosphamide
- **DNA** : Acide désoxyribonucléique
- **GEM** : Glomérulonéphrite extra-membraneuse
- **GS** : Gougerot-Sjögren
- **HAS** : Haute autorité de santé
- **IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IQR** : Intervalle inter-quartile
- **KDIGO** : Kidney Disease Improving Global Outcomes
- **MMF** : Mycophénolate mofétil
- **LED** : Lupus érythémateux disséminé
- **MBG** : Membrane basale glomérulaire
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **RNP** : Ribonucléoprotéine
- **SAPL** : Syndrome des antiphospholipides
- **SRAA** : Système rénine angiotensine

## **I- INTRODUCTION**

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune non spécifique d'organes. Son incidence et sa prévalence sont estimées respectivement d'un à 25 cas pour 100 000 et de 10 à 150 cas pour 100 000 dans le monde. En France, en 2010, l'incidence était estimée à 3,32 cas pour 100 000 et la prévalence était de 47 cas pour 100 000, avec plus de 20 000 patients porteurs de cette pathologie identifiés<sup>1</sup>. Ces dernières décennies ont vu augmenter la prévalence de cette maladie. Elle survient préférentiellement chez les femmes jeunes et est plus fréquente dans la population afro-américaine, hispanique et asiatique, comparativement à la population caucasienne<sup>2</sup>.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques, prenant notamment en compte les critères de l'*American College of Rheumatology*, proposés en 1982 et revus en 1997 (Annexe 1)<sup>3</sup>. La présence d'au moins 4 des 11 critères permet de porter le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 95%. Ces critères rassemblent des données cliniques (atteinte cutanéomuqueuse, articulaire, cardiaque, pulmonaire, neurologique), biologiques (hématologiques) et immunologiques (présence d'anticorps anti-DNA natifs, anti-Sm, anticardiolipines, antinucléaires ou anticoagulant circulant).

Outre l'atteinte cutanée et rhumatologique, les organes les plus fréquemment touchés par cette pathologie systémique et auto-immune sont le cœur (péricardite, endocardite), les poumons (pleurésie), le système nerveux et les reins.

L'atteinte rénale, présente selon les séries chez 25 à 75 % des patients, est une source majeure de morbi-mortalité<sup>4,5</sup>, si bien qu'il est actuellement recommandé de réaliser une biopsie rénale<sup>6</sup> en cas de protéinurie supérieure à 0,5g/jour, en dehors des périodes menstruelles et de contexte d'infection urinaire<sup>6</sup>, et *a fortiori*, en cas d'insuffisance rénale.

Elle touche plus souvent les hommes et est plus fréquente chez les patients asiatiques, hispaniques et afro-américains<sup>4</sup>. Elle peut être inaugurale de la pathologie ou apparaître plus tardivement (souvent dans les deux premières années suivant le diagnostic)<sup>4</sup>. Environ 35% des patients présentent une néphropathie lupique au moment du diagnostic et 30 à 60% en développeront une dans les dix années suivant le diagnostic. Par ailleurs, la présence d'une atteinte rénale majore certains risques secondaires au LED ou à son traitement immunosuppresseur, tels que le risque cardiovasculaire<sup>7,8</sup> (plus important en présence d'une

protéinurie<sup>9</sup> ou d'une insuffisance rénale chronique), ou encore le risque infectieux<sup>5,10</sup> majoré en cas de syndrome néphrotique.

Les manifestations clinico-biologiques de la néphropathie lupique sont variées et peu spécifiques, justifiant l'intérêt diagnostique de la biopsie rénale. La protéinurie est quasi-constante et peut évoluer vers un syndrome néphrotique. L'insuffisance rénale est quant à elle décrite chez 40 à 80% des patients, rarement d'évolution aiguë, mais pouvant se présenter comme dans un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive<sup>11</sup>. Enfin, l'hématurie microscopique est fréquente. L'hétérogénéité de la présentation néphrologique (plus ou moins sévère) s'explique par les lésions histologiques sous-jacentes ; glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et vasculaires. L'examen histologique a ainsi un triple intérêt : diagnostique, pronostique et thérapeutique.

La classification des néphropathies lupiques se base sur la description histologique des lésions glomérulaires rénales en microscopie optique et en immunofluorescence, et définit plusieurs classes de glomérulonéphrite, à gravité rénale et au pronostic différents. La dernière classification en date est celle de l'*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS en 2003)<sup>12</sup> à partir de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé en 1982. Six classes sont définies (Annexe 2) : les classes I et II décrivent une atteinte mésangiale, les classes III et IV une atteinte endothéliale et la classe V une atteinte podocytaire ou épithéliale.

La néphropathie de classe V ou glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM) représente selon les séries 8 à 20 % des néphropathies lupiques<sup>10,13</sup>. Le LED est la cause la plus fréquente de GEM secondaires dans les pays développés. Sa présentation clinique est dominée par un tableau de protéinurie souvent de rang néphrotique<sup>14-16</sup>. La fonction rénale est quant à elle pas ou peu altérée au moment du diagnostic<sup>15-17</sup>. L'existence d'une hématurie microscopique n'est pas rare, mais doit faire évoquer une forme proliférative associée. Il est intéressant de noter que chez les patients porteurs d'une GEM lupique, l'atteinte rénale peut être inaugurale du LED. En effet, ces patients peuvent ne pas présenter de symptomatologie extra-rénale et ne pas avoir de marqueurs biologiques d'activité lupique (pas de consommation du complément, taux d'anticorps anti-DNA normal ou faiblement augmenté)<sup>11</sup>.

La biopsie rénale montre un épaississement diffus de la membrane basale glomérulaire (MBG) et des spicules en coloration argentique de Jones. En microscopie électronique, on retrouve des dépôts denses sous épithéliaux pathognomoniques, un effacement des pédicelles,

des podocytes recouvrant la membrane basale glomérulaire et une rupture des fentes de filtration entre les pédicelles. L'immunofluorescence montre des dépôts granulaires d'immunoglobuline G, de C1q et de C3 dans la paroi des capillaires glomérulaires. Les GEM sont classiquement divisées en 3 stades anatomopathologiques correspondant à l'évolution de la maladie (Annexe 3).

- Stade 1: Dépôt focaux d'immunoglobuline G sans modification de la membrane basale glomérulaire (MBG).
- Stade 2: Dépôts plus abondants, souvent confluents, avec expansion de la membrane basale glomérulaire entre les dépôts.
- Stade 3: Épaississement diffus de la MBG.

Le pronostic rénal de la GEM lupique est meilleur que celui des formes prolifératives<sup>15,18</sup>. Dans la série française de Mercadal<sup>18</sup>, les taux de survie rénale à 1 et 5 ans étaient respectivement de 97% et de 88%. Néanmoins, entre 4 à 22% des patients évolueront vers le stade d'insuffisance rénale chronique terminale<sup>15,18,19</sup>. Par ailleurs, le pronostic rénal, ainsi que celui du patient sont aussi conditionnés par les complications du syndrome néphrotique, et notamment le risque thrombotique (qui touche près d'un quart des patients). Bien que le pronostic rénal à court terme soit moins compromis que dans les néphropathies lupiques prolifératives (classe III ou IV), il semble difficile dans l'état des connaissances actuelles de conclure à un bon pronostic de la GEM lupique, et ce d'autant plus que le risque de transition d'une GEM lupique vers une forme dite proliférative n'est pas anodin (35% dans la série de Mercadal)<sup>18</sup>.

Le traitement de la glomérulonéphrite extra-membraneuse lupique est mal codifié. La Haute Autorité de Santé recommande en 2010<sup>6</sup>, pour la néphropathie lupique classe V isolée, avec syndrome néphrotique sévère, un traitement associant des corticoïdes et un des immunosuppresseurs suivants : le mycophénolate mofétil (MMF), l'azathioprine, la ciclosporine, le cyclophosphamide ou le rituximab. Les recommandations KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) en 2012 conseillent, pour les patients présentant un syndrome néphrotique persistant, le recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs: cyclophosphamide, inhibiteurs de la calcineurine (grade 2C), MMF ou azathioprine (grade 2D). En revanche, en cas de protéinurie non néphrotique, seul un traitement symptomatique est conseillé et la prescription d'un éventuel traitement immunosuppresseur devra être guidée par les manifestations extrarénales (grade 2D)<sup>20</sup>.

**Les objectifs de notre travail seront donc d'étudier les caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques des patients porteurs d'une GEM lupique pure ou associée à une néphropathie lupique classe III ou IV, l'évolution et le pronostic de cette néphropathie, et la réponse néphrologique selon le traitement immunosuppresseur reçu.**

## **II- PATIENTS ET METHODES**

Notre population est constituée d'une cohorte de patients atteints d'une GEM lupique, dont le diagnostic rénal a été posé entre le 01/01/2000 et le 31/12/2014, dans les services de néphrologie du CHU d'Amiens, Lille, Rouen et de l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients atteints d'une néphropathie lupique classe V pure ou associée à un stade III ou IV ;
- de tout sexe et âge ;
- diagnostiqués entre le 01/01/2000 et le 31/12/2014.

Nous avons recueilli les informations à partir des dossiers cliniques et informatiques des différents CHU. Le suivi a été arrêté au 01/07/2016.

Les données collectées étaient :

- Les caractéristiques socio-démographiques des patients : âge au moment du diagnostic du lupus et de la néphropathie lupique, sexe et antécédents médicaux des patients.
- Les atteintes d'organes secondaires au LED : cutanée, articulaire, hématologique, pleuro-pulmonaire, cardio-vasculaire, neurologique.
- La nécessité de recours à un traitement immunosuppresseur et le type de traitement immunosuppresseur.
- La présence d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) et l'existence de complications thrombo-emboliques.
- Le traitement au diagnostic de la GEM : corticoïdes, immunosuppresseurs, hydroxychloroquine et utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine.
- Les données biologiques au moment du diagnostic de la GEM lupique :

- Sédiment urinaire : ratio protéinurie/créatinurie en mg/g, présence d'une hématurie (microscopique ou macroscopique), présence d'une leucocyturie.
  - L'existence d'un syndrome néphrotique défini par une protéinurie supérieure à 3g par 24 heures, associée à une albuminémie inférieure à 30g/l.
  - La fonction rénale : créatinémie en  $\mu\text{mol/l}$ , le débit de filtration glomérulaire estimé (MDRD en  $\text{ml/min/1,73m}^2$ ).
  - Numération formule sanguine et plaquettes.
  - Le bilan auto-immun : les anticorps anti-DNA (présence et titre), les anticorps antinucléaires (titre et spécificités), les anticardiolopines et les anti- $\beta$ 2-GP1, les fractions C3 et C4 du complément et l'existence d'une cryoglobulinémie associée.
- Les différentes biopsies rénales réalisées au diagnostic et lors du suivi du patient :
    - Classe de néphropathie lupique selon la classification ISN/RPS 2003.
    - Le nombre de glomérules analysés en microscopie optique ou en immunofluorescence.
    - Le degré de fibrose associée.
    - Le type de glomérulonéphrite extra-membraneuse : type 1, 2 ou 3.
    - L'existence d'une microangiopathie thrombotique associée.
    - L'existence d'une atteinte tubulo-interstielle associée.
  - Le traitement symptomatique: inhibiteurs du système rénine angiotensine, hydroxychloroquine, statines, diurétiques.
  - Traitement immunosuppresseur d'attaque et d'entretien et les indications

Nous avons recueilli les données concernant l'évolution de la maladie et son pronostic en recherchant le nombre de rémission complète définie par l'obtention d'une protéinurie inférieure à 500 mg/jour, de rémission partielle définie par une protéinurie inférieure à 1 g/jour en l'absence de syndrome néphrotique ou une diminution de plus de 50% de la protéinurie si un syndrome néphrotique préexistait, la survie rénale ainsi que celle du patient et les complications du traitement ou du LED.

### Analyses statistiques

Les tests de normalité utilisés étaient : le test de Shapiro-Wilk et le test de Kolmogorov-Smirnov. En cas de distribution normale, les moyennes et les écarts type ont été utilisés pour

décrire les variables continues. Dans le cas contraire, nous avons décrit les résultats avec la médiane et l'écart interquartile (IQR).

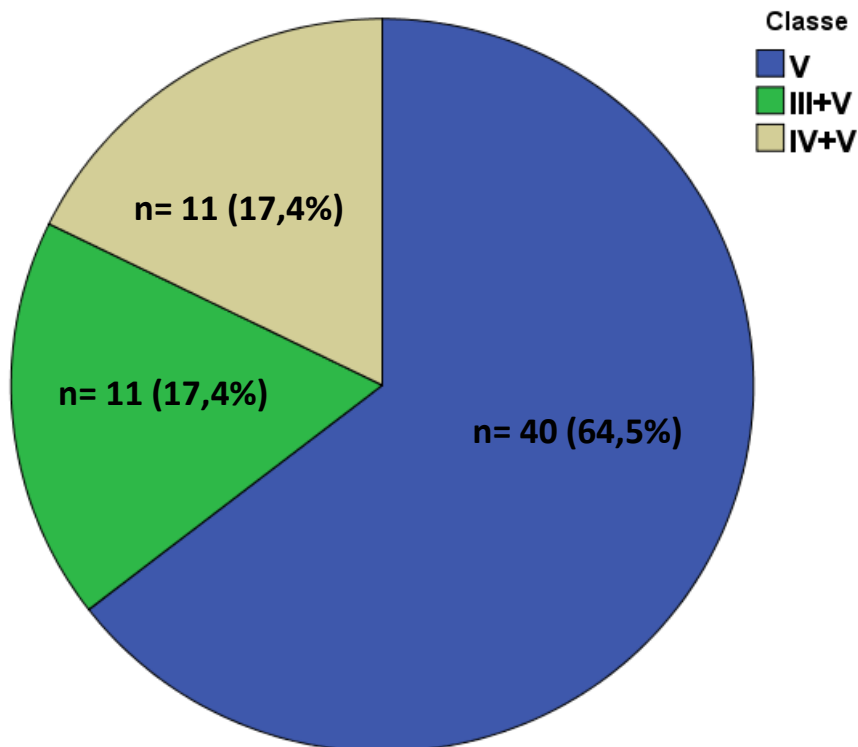
Les moyennes ont été comparées par le test *t* de Student ou le test de Mann-Whitney, et les fréquences par le test du chi<sup>2</sup> ou le test de Fisher. La survie a été analysée par la méthode de Kaplan Meier et les courbes de survie ont été comparées par le test du Logrank.

Les résultats étaient considérés comme significatifs pour une probabilité inférieure à 0,05.

L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel SPSS®.

### III- RESULTATS

Sur les 62 patients inclus dans l'étude, 40 patients étaient porteurs d'une GEM pure et 22 patients avaient une GEM associée à des lésions de néphropathie classe III ou classe IV. La répartition des patients selon la classe de néphropathie lupique est détaillée dans la figure 1.



*Figure 1 : répartition des différentes classes de néphropathie lupique*

## 1- Caractéristiques des patients avant le diagnostic de la GEM

La population de patients était à prédominance féminine (57 femmes, soit 91,9% de la population), avec une médiane d'âge au diagnostic de la GEM de 31,6 ans (IQR=19,8). Le lupus évoluait depuis en moyenne 2 ans avant le diagnostic de la GEM avec une tendance non significative à une durée plus longue d'évolution en cas de néphropathie classe V associée à des lésions prolifératives (6,2 ans, IQR=9,2 *versus* 1,1 an IQR=6,6) (Tableau 1).

Au diagnostic de la GEM, 96,6% des patients présentaient une atteinte extra-rénale du lupus. Les atteintes cutanées et rhumatologiques étaient présentes chez environ 80% des patients. Près de la moitié des patients présentaient 2 atteintes extra-rénales. Deux patients avec une GEM pure, n'avaient pas d'expression extra-rénale de la maladie. Les différentes localisations extra-rénales sont détaillées dans le tableau 2.

**Tableau 1 : Antécédents**

	<b>Total n=62</b>	<b>Néphropathie lupique classe V isolée n= 40</b>	<b>Néphropathie lupique classe III/IV + classe V n=22</b>	<b>p</b>
<b>Sexe H/F</b>	5/57	3/37	2/20	0,8
<b>Age - années</b>	31,6 (19,8)	32,9 (20)	28,7 (18,2)	
<b>Durée évolution du LED avant la GEM - années</b>	1,9 (8,3)	1,1 (6,6)	6,2 (9,2)	0,12
<b>Terrain familial d'auto- immunité- n (%)</b>	3 (4,8)	2 (5)	1 (4,5)	0,9
<b>Antécédent de maladie auto-immune- n (%)</b>	20 (32,2)	10 (25,0)	10 (45,5)	0,03
- <b>GS</b>	6 (9,7)	4 (10,0)	2 (9,1)	
- <b>SAPL</b>	5 (8,1)	0 (0)	5 (22,7)	
- <b>Thyroïdite</b>	4 (6,5)	2 (5,0)	2 (9,1)	
- <b>Autres</b>	4 (6,5)	4 (10,0)	1 (4,5)	

*H : hommes, F : femmes, GS : Gougerot-Sjögren, SAPL : syndrome des antiphospholipides, Autres : vitiligo, MICI*

Près de la moitié des patients recevaient un traitement par hydroxychloroquine et le tiers une corticothérapie avant le diagnostic du LED. A noter que 8 (soit 19,0%) des patients porteurs



d'une GEM pure avaient des antécédents de néphropathie avant le diagnostic de la GEM : 4 néphropathies classe II, une néphropathie classe III et deux néphropathies classe IV traitées selon le schéma EuroLupus (cyclophosphamide relayé par du MMF), et enfin une glomérulopathie à lésions glomérulaires minimes.

Vingt-neuf pour cent des patients de notre cohorte ont reçu un traitement immunosuppresseur (Cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate mofétil, ou rituximab) avant le diagnostic de la GEM, dont 8 patients présentant une GEM pure.

**Tableau 2 : Atteintes extra-rénales du LED et traitement**

	<b>Total n=62</b>	<b>Néphropathie lupique classe V isolée n= 40</b>	<b>Néphropathie lupique classe III/IV + classe V n=22</b>	<b>p</b>
<b>Nombre d'atteintes extra-rénales du LED- n (%)</b>				0,6
- <b>0</b>	2 (3,4)	2 (5,1)	0 (0)	
- <b>1</b>	9 (15,3)	6 (15,4)	3 (15,0)	
- <b>2</b>	26 (44,1)	15 (38,5)	11 (55,0)	
- <b>3</b>	14 (23,7)	11 (28,2)	3 (15,0)	
- <b>4</b>	8 (13,6)	5 (12,8)	3 (15,0)	
<b>Type d'atteintes extra-rénales - n (%)</b>				
- <b>Cutanée</b>	48 (81,4)	32 (82,1)	16 (80,0)	0,8
- <b>Articulaire</b>	48 (81,4)	31 (79,5)	17 (85,0)	0,7
- <b>Hématologique</b>	14 (23,7)	9 (23,1)	5 (25,0)	0,8
- <b>Cardiaque</b>	11 (19,0)	6 (15,8)	5 (25,0)	0,4
- <b>Neurologique</b>	7 (11,9)	6 (15,4)	1 (5,0)	0,2
- <b>Pulmonaire</b>	6 (10,3)	5 (13,2)	1 (5,0)	0,3
<b>Traitement IS avant le diagnostic de GEM- n (%)</b>	18 (29,0)	8 (20,0)	10 (45,5)	0,03
- <b>CTC fortes doses</b>	10 (16,1)	7 (17,5)	3 (13,6)	
- <b>Cyclophosphamide</b>	7 (11,3)	2 (5,0)	5 (22,7)	
- <b>MMF</b>	7 (11,3)	1 (2,5)	6 (27,3)	
- <b>Rituximab</b>	1 (1,6)	1 (2,5)	0 (0)	
- <b>AZT</b>	3 (4,8)	2 (5,0)	1 (4,5)	

IS : immunosuppresseur, MMF : mycophénolate mofétil, AZT : azathioprine

## 2- Présentation néphrologique

La présentation néphrologique (Tableau 3) était dominée par une protéinurie de rang néphrotique. En effet, plus de trois-quarts des patients avaient une protéinurie supérieure à 3g/24heures. Le rapport protéinurie/créatininurie à la première prise en charge néphrologique était de 3400 mg/g de créatininurie (IQR=3900) et variait entre 108 mg/g à 15000 mg/g. Il n'y avait pas de différence significative du débit de la protéinurie entre les groupes GEM pure et mixte. En revanche, la proportion de syndromes néphrotiques était significativement plus élevée dans le groupe GEM associée à des lésions prolifératives de classe III ou IV: 95% *versus* 71% (p=0,04). Nous n'avons cependant pas mis en évidence de différence significative du taux de protidémie (60 ± 11g dans le groupe GEM pure et 54 ± 10g dans le groupe GEM mixte, p=0,06) ou de l'albuminémie (respectivement 28 ± 9g et 24 ± 8g, p=0,11) entre les 2 groupes.

On notait une majoration non significative du risque d'événements thrombotiques dans le groupe GEM pure, indépendamment de la présence d'un syndrome des antiphospholipides. Nous avons relevé 3 thromboses des veines rénales, 6 embolies pulmonaires, et 4 thromboses veineuses profondes dans ce groupe.

La fréquence de l'hématurie microscopique était plus élevée en cas de présence de lésions prolifératives (65% *versus* 35%, p=0,03). Le pourcentage de patients présentant une leucocyturie aseptique était similaire dans les 2 groupes.

La fonction rénale des patients était satisfaisante. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. La médiane de créatinine plasmatique était à 65 µmol/l dans le groupe GEM pure (IQR=29) et 68 µmol/l dans le groupe GEM et lésions prolifératives (IQR=47).

**Tableau 3 : Présentation néphrologique**

	<b>Total n=62</b>	<b>Néphropathie lupique classe V isolée n= 40</b>	<b>Néphropathie lupique classe III/IV + classe V n=22</b>	<b>p</b>
<b>Protéinurie - mg/g</b>	3400 (3900)	3200 (5100)	3400 (2400)	0,7
<b>Albuminémie - g/l</b>	27,0 ± 8,5	27,7 ± 8,5	23,9 ± 7,5	0,11
<b>Protidémie - g/l</b>	57,9 ± 11,4	60,2 ± 11,4	54,4 ± 10,4	0,06
<b>Syndrome néphrotique – n(%)</b>	45 (78,9)	27 (71,1)	18 (94,7)	0,04
<b>Hématurie microscopique – n(%)</b>	27 (45,0)	14 (35,0)	13 (65,0)	0,03
<b>Leucocyturie – n(%)</b>	13 (21,7)	8 (20,0)	5 (25,0)	0,7
<b>Créatinémie – µmol/l</b>	66 (41)	65 (29)	68 (47)	0,6

### 3- Présentation histologique

En moyenne chaque patient a bénéficié de 2,4 biopsies rénales au cours du suivi. Dix neuf patients avaient une GEM stade 1, trente-quatre une GEM stade 2 et six une GEM stade 3. Le stade 3 était plus fréquent en cas de lésions prolifératives (n=4 soit 19%, contre n=2 soit 5%, p=0,2). Deux patients avaient des lésions évocatrices d'un syndrome des antiphospholipides et un patient avait des lésions de podocytopathie sévère. Sept patients sur 40 ont évolué, durant le suivi, d'une néphropathie classe V vers des lésions prolifératives classe III (n=2) ou IV (n=5).

### 4- Présentation biologique hématologique

Au diagnostic de la GEM, le taux d'hémoglobine médian était de 11,4 g/dl (IQR=2,4). Le test de Coombs a rarement été réalisé. Le taux de lymphocytes médian dans notre population était de 1000/mm<sup>3</sup> (IQR=844), avec une tendance non significative (p=0,07) à un taux plus bas de

lymphocytes en cas de néphropathie de classe III ou IV surajoutée (médiane 780/mm<sup>3</sup>, IQR=1000 vs 1000/mm<sup>3</sup>, IQR=753).

## **5- Bilan immunologique**

Des anticorps antinucléaires (AAN) ont été détectés chez 97% des patients. Les 2 patients sans anticorps antinucléaires présentaient une GEM lupique pure, et pour l'une de ces patientes, le lupus a été découvert au décours de la néphropathie. Le taux d'anticorps n'était pas significativement plus élevé dans le groupe « GEM + néphropathie classe III ou IV ». La répartition des types d'AAN est détaillée dans le tableau 4. A noter que le pourcentage de positivité des anticorps anti-Sm était significativement plus élevé en cas d'association à des lésions prolifératives (p=0.04).

Par ailleurs, le taux d'anticorps anti-DNA était similaire dans les 2 groupes. Nous avons néanmoins noté une médiane d'anti-DNA plus élevée en cas de lésions prolifératives associées (315 UI/ml, IQR=1069, contre 65 UI/ml, IQR=275, p=0,06).

La fraction C3 du complément était consommée chez près de la moitié des patients, le C4 chez plus de la moitié des patients (Tableau 4).

Un patient présentait des anticorps anti-β2-GP1 sans signe clinique de SAPL. Les anticorps anticardiolipines ont été retrouvés chez 7 patients avec une néphropathie lupique classée III ou IV associée à une classe V (31,8% des patients), et chez 15 patients atteints d'une néphropathie classe V pure (42,9%) (p=0,4). Seuls 2 patients avaient des signes de SAPL à la biopsie rénale et 9 ont présenté des thromboses veineuse. Aucune thrombose artérielle n'a été décrite.

La recherche de cryoglobulinémie (type III) était positive chez 9/22 (40,9%) patients avec une GEM associée à une néphropathie classe III ou IV et chez 12/40 (30,0%) patients avec une GEM pure (p=0,4).

**Tableau 4 : Bilan immunologique**

	<b>Total N=62</b>	<b>Néphropathie lupique classe V isolée N= 40</b>	<b>Néphropathie lupique classe III/IV + classe V N=22</b>	<b>p</b>
<b>AAN</b>	1/1520 (1/7360)	1/1280 (1/4480)	1/3000 (1/13270)	0,3
<b>Typage des AAN :</b>				
- SSA	26 (56,5)	15 (58,1)	8 (53,3)	0,7
- SSB	8 (17,4)	6 (19,4)	2 (13,3)	0,6
- RNP	19 (43,2)	10 (35,7)	9 (56,3)	0,2
- Sm	24 (54,5)	12 (42,9)	12 (75,0)	0,04
<b>Anticorps anti-DNA –UI/ml</b>	115 (353)	65 (275)	315 (1069)	0,07
<b>Anticorps anti-DNA – n(%)</b>	46 (74,2)	29 (72,5)	17 (77,3)	0,4
<b>Présence d’ACL – n(%)</b>	22 (38,6)	15 (42,9)	7 (31,8)	0,5
<b>Présence d’anti-β2-GP1 – n(%)</b>	1 (1,6)	1 (2,5)	0 (0)	0,2
<b>Consommation de C4– n(%)</b>	34 (56,7)	23 (59,0)	11 (52,4)	0,6
<b>Consommation de C3</b>	27 (45,0)	16 (41,0)	11 (52,4)	0,4
<b>Cryoglobulinémie</b>	21 (33,9)	12 (30,0)	9 (40,9)	0,4

*AAN: anticorps antinucléaires, ACL: anticardiolipines, RNP: ribonucléoprotéine, Sm: Smith*

## **6- Traitement symptomatique**

Compte tenu de la présentation néphrologique dominée par la protéinurie, 89,1% des patients recevaient un traitement par inhibiteurs du système rénine angiotensine, 66,7% étaient traités par des inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC) et 38,2% par des antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II (ARA2), 13,3% étaient sous double blocage du système rénine-angiotensine.

Vingt patients (36,4%) ont bénéficié, du fait d’une rétention hydrosodée, d’un traitement diurétique. La fréquence d’utilisation de ce traitement n’était pas significativement différente entre les patients porteurs d’une néphropathie classe V pure ou associée à une classe III ou IV.

Par ailleurs, un traitement par statine était introduit chez 23 patients (41,8%), soit 16 patients (47,1%) avec une néphropathie lupique classe V et 7 patients (33,3%) avec une néphropathie associée de classe III ou IV (p=0,4).

Un traitement anticoagulant a été utilisé chez 21 patients (35,6%), dont 16 patients pour un événement thrombo-embolique. Quatorze patients (23,7%) ont reçu un traitement antiagrégant plaquettaire, avec une tendance non significative à l'utilisation de ce traitement chez les patients avec des lésions prolifératives (8/22 soit 36,4% des patients contre 6/37 soit 16,2% des patients, p=0,08).

Enfin, 78,3% (n=47) des patients étaient traités par hydroxychloroquine. Vingt patients se sont vus introduire ce traitement après le diagnostic de la GEM.

**Tableau 5 : Traitement symptomatique**

	<b>Total</b>	<b>Néphropathie lupique classe V isolée</b>	<b>Néphropathie lupique classe III/IV + classe V</b>	<b>p</b>
<b>Bloqueurs SRAA</b>	49 (89,1)	31 (91,2)	18 (85,7)	0,5
- <b>IEC</b>	40 (66,7)	26 (66,7)	14 (66,7)	
- <b>ARA2</b>	21 (38,2)	13 (38,2)	8 (38,1)	
<b>Diurétiques</b>	20 (36,4)	12 (35,3)	8 (38,1)	0,5
<b>Statines</b>	23 (41,8)	16 (47,1)	7 (33,3)	0,3
<b>Hydroxychloroquine</b>	47 (78,3)	30 (76,9)	17 (81,0)	0,5
<b>AVK</b>	21 (35,6)	14 (37,8)	7 (31,8)	0,6
<b>AAP</b>	14 (23,7)	6 (16,2)	8 (36,4)	0,08

*SRAA : Système rénine angiotensine, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine2, AVK : antivitamine K, AAP : antiagrégant plaquettaire*

## **7- Traitement immunosuppresseur**

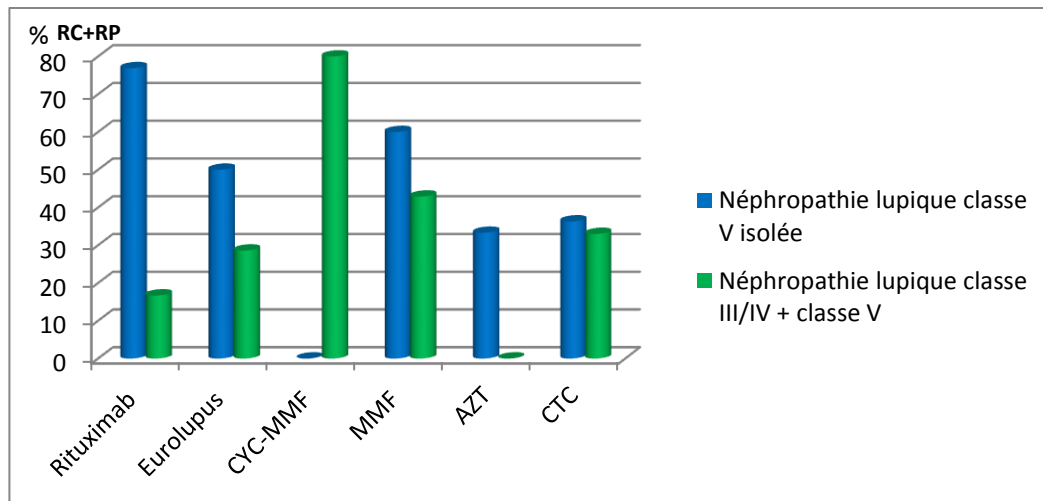
Dix neuf patients au total ont reçu un traitement par Rituximab, dont 13 patients porteurs d'une néphropathie lupique classe V et 6 d'une néphropathie classe III ou IV associée à une classe V. Dix sept patients ont été traités par MMF (10 avec une GEM pure, 7 avec une néphropathie classe III/IV associée). Enfin, 10 patients ont été traités selon le protocole Euro lupus. A noter que 5 patients (principalement des GEM lupiques pures) ont été traités par un traitement symptomatique seul (inhibiteurs du SRAA). L'ensemble des traitements reçus est détaillé dans la figure 2.

## **8- Suivi et évolution**

La durée moyenne de suivi était de 6,9 ans  $\pm$  4,5 ans. Les données concernant l'évolution de la néphropathie ont été recueillies chez 30 patients dans le groupe « GEM lupique pure » et 14 dans le groupe « GEM et néphropathie classe III ou IV ». La rémission complète a été atteinte chez 20 sur 30 patients (66,7%) porteurs de GEM lupique pure et chez 6 patients sur 14 (42,8%) porteurs de lésions prolifératives glomérulaires associées ( $p=0,13$ ). Le traitement par rituximab a permis l'atteinte de la rémission complète ou partielle chez 11 patients, le MMF chez 9 patients, le traitement selon le protocole Euro lupus chez 4 patients, et enfin le cyclophosphamide relayé par du MMF chez 4 patients (Figure 2).

Le traitement par rituximab semble être plus efficace chez les patients traités pour une GEM pure. En revanche, il n'a pas permis d'atteindre la rémission chez 8 patients dont 5 (sur 6 patients) porteurs d'une néphropathie lupique classe III ou IV surajoutée aux lésions de GEM. Le traitement symptomatique seul n'a été proposé que chez un patient avec une néphropathie mixte, qui présentait des lésions fibreuses rénales et un lourd passé d'immunosuppression, et n'a pas permis d'atteindre la rémission. Il a été inefficace chez 1 patient sur 4 porteurs d'une GEM pure. Par ailleurs, la corticothérapie seule a échoué chez 9/14 patients, dont 7 avec une GEM pure (Figure 2).

Enfin, en analyse univariée, deux facteurs semblent influencer l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale, l'existence de lésions prolifératives, et la fibrose tubulaire.



**Figure 2 : rémission complète et partielle et traitement immunosuppresseur**

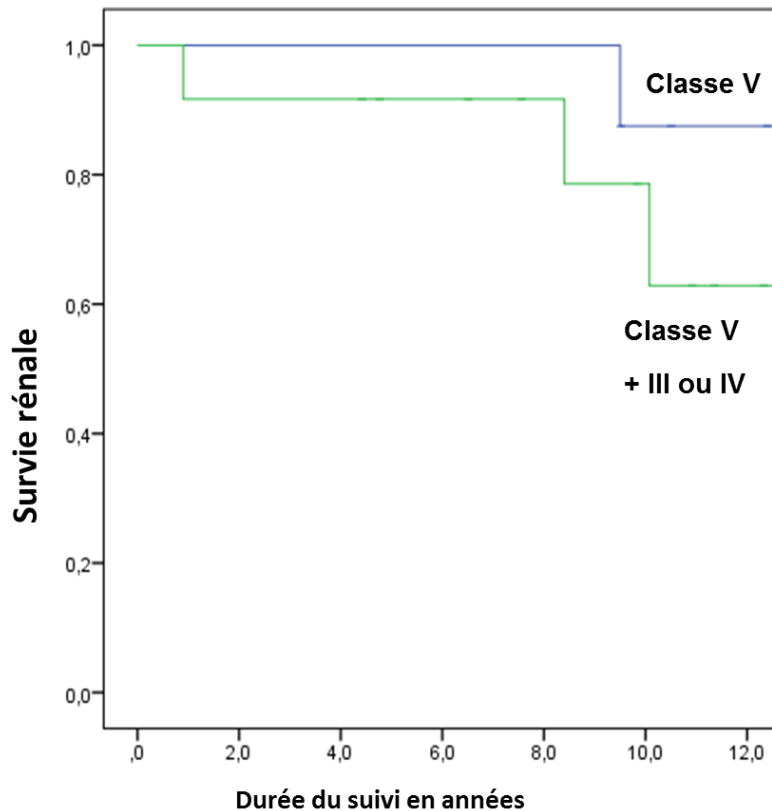
*RC : rémission complète, RP : rémission partielle, CYC : cyclophosphamide, MMF : mycophénolate mofétil, AZT : azathioprine*

Quatorze patients ont présenté au moins une rechute au cours du suivi, sans différence significative entre les 2 groupes : 6 rechutes sous corticoïdes, 4 sous rituximab, 3 sous MMF, 2 sous cyclophosphamide et azathioprine, et 2 sous cyclophosphamide relayé par du MMF.

Il y avait une tendance non significative à un risque plus élevé d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale en cas de néphropathie classe III ou IV. En effet, à la fin de suivi, 1 patient (3,3%) avec une GEM pure et 3 patients (21,4%) avec des lésions prolifératives ont évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale ( $p=0,1$ ) (Figure 2).

Durant le suivi, 5 patients (11,3%) ont développé un diabète, et 13 patients ont présenté un épisode infectieux nécessitant une hospitalisation. Les principales causes infectieuses étaient bactériennes (pneumopathie, infection urinaires, digestives). Deux patients sont décédés suite à un choc septique. Aucun cas de cancer n'a été rapporté.





**Figure 2 : courbes de survie rénale**

*Courbes de survie estimées par Kaplan Meier et comparées par la méthode du Log Rank :p=0,1*

#### **IV- DISCUSSION**

Notre étude rétrospective rapporte 62 cas de néphropathie lupique classe V isolée (40 patients) ou associée à une néphropathie lupique stade III ou IV (22 patients). Sur ces 62 patients, les données d'évolution de la pathologie ont été recueillies chez 71% des patients. Le pronostic rénal à long terme de notre population était globalement satisfaisant : le taux global d'insuffisance rénale chronique terminale était de 9,1%, sur une durée moyenne de suivi de 6,9 ans ( $\pm$  4,5 ans), le taux de rémission complète de 59,1 % (66,7% pour la GEM pure), et les taux de rémission complète et partielle de 88,4% (96,7% pour la GEM pure). Les deux facteurs prédictifs de rémission partielle ou complète mis en évidence étaient : le degré de fibrose tubulo-interstitielle et l'existence de lésions prolifératives associées. Il existait par ailleurs une tendance non significative à une meilleure réponse thérapeutique rénale sous

Rituximab en cas de GEM pure. Le cyclophosphamide en traitement d'induction relayé par du mycophénolate mofétil semble intéressant en cas de lésions de GEM associées à des lésions prolifératives.

Notre population était majoritairement féminine et jeune; le LED et la néphropathie lupique touchant particulièrement cette population<sup>2</sup>. Néanmoins, nous avons observé 5 cas de GEM (dont 4 cas de GEM lupique pure) diagnostiqués après la ménopause où l'imputabilité du LED dans la néphropathie était évoquée devant l'aspect histologique rénal, associé à une sérologie lupique positive chez seulement 2 patientes et à une symptomatologie cutanée et/ou articulaire. Le diagnostic de néphropathie lupique dans ces cas est plus aisé en cas de néphropathie lupique classe III ou IV associée, définie par des lésions glomérulaires prolifératives endo ou extracapillaires. En cas de lésions histologiques de GEM pure, les dépôts endomembraneux (révélés en immunofluorescence) de C1q, C3, et d'immunoglobuline G (IgG) peuvent orienter le praticien. La négativité des anticorps antiPLA2 récepteurs<sup>21</sup> et l'étude en immunofluorescence des sous classe d'IgG peuvent aussi guider le diagnostic. En effet, des dépôts d'immunoglobulines G2 et 3 sont plus fréquemment retrouvés dans la GEM lupique, alors que les immunoglobulines G4 sont plus fréquemment retrouvées dans les GEM primitives<sup>22,23</sup>.

Ainsi, une séronégativité lupique (absence d'anticorps anti-DNA, d'anticorps antinucléaire) et ce particulièrement en cas de GEM pure ne doit pas faire rejeter le diagnostic de néphropathie lupique. Adu & al. ont rapporté dans les années 80, sur 17 cas de glomérulonéphrite, dont 10 GEM, sans cause secondaire mise en évidence, l'apparition entre 1 à 14 ans après le diagnostic de la néphropathie, de signes cliniques évoquant un LED chez 6 patients, d'AAN chez 9 patients et d'anti-DNA chez 12 patients<sup>24</sup>.

Au diagnostic, les patients avec une néphropathie lupique classe III-IV associée à une classe V avaient significativement plus d'antécédents personnels de maladie auto-immune, une tendance à une médiane du taux d'anticorps anti-DNA plus élevée et une fréquence de détection d'anticorps anti-Sm plus élevée. La présence d'anticorps anti-Sm, bien que faiblement sensibles et retrouvés chez seulement un tiers des patients sont hautement spécifiques du LED<sup>25</sup>. Alba & al.<sup>25</sup> rapportent en étudiant 127 patients porteurs d'une néphropathie lupique comparés à 206 patients sans néphropathie, la présence d'anticorps anti-DNA et anti-Sm comme facteurs associés au développement d'une néphropathie<sup>25</sup>. Le rôle et la corrélation du taux sérique des anticorps anti-DNA avec la présence et l'évolution de la

néphropathie lupique a bien été établi<sup>26,27</sup>. Dans des modèles murins, l'administration d'anticorps anti-DNA ou l'inoculation par un transgène codant une immunoglobuline G anti ADN double brin à des souris entraîne le développement d'une néphropathie<sup>28,29</sup>. L'effet pathogénique de ces anticorps pourrait passer par l'activation de la voie PKC, de la MCP-1, la sécrétion de cytokines inflammatoires (comme l'IL-6<sup>30</sup>, ou le TNF $\alpha$ ) et la synthèse de fibronectine, entraînant ainsi une prolifération mésangiale, une inflammation glomérulaire et le développement de lésions fibrosantes à la fois glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles<sup>30-34</sup>. La présence d'anticorps anti-Sm a été identifiée dans certaines études comme facteur prédictif de mauvais pronostic rénal<sup>35,36</sup> ou du risque d'évolution vers un tableau de néphropathie, avant même l'apparition d'anomalies du sédiment urinaire<sup>37</sup>.

Le tableau immunologique suggère une pathogénie différente pour les néphropathies classe V non associée à des lésions prolifératives, avec un terrain d'auto-immunité « moins prononcé »<sup>38</sup>, expliquant peut-être son bon pronostic. Contrairement aux néphropathies lupiques classe III ou IV, dans la GEM pure, par définition il n'y a pas de prolifération et d'afflux de cellules inflammatoires. Cela pourrait être dû à la nature sous-épithéliale des dépôts immuns, qui expliquerait l'absence d'interaction du complément et des immunoglobulines avec les cellules circulantes<sup>39</sup>. De plus, dans un travail reprenant 80 biopsies rénales de patients lupiques<sup>40</sup>, les dépôts d'immunoglobuline G4 ; classiquement prédominants dans la GEM primitive ; étaient plus fréquemment retrouvés et avec un marquage plus intense dans la néphropathie lupique classe V, comparativement aux classe III ou IV. Cela peut être lié à l'affinité des IgG4 cationiques pour les sites anioniques de la *lamina rara externa* de la membrane basale glomérulaire. Ce même travail a montré que la quantité totale d'IgG est plus élevée dans les biopsies rénales retrouvant une néphropathie classe III ou IV par rapport aux classe II ou V. Enfin, l'un des mécanismes physiopathologiques évoqués dans la physiologie de la néphropathie lupique est le défaut de clairance des complexes immuns circulants par le système phagocytaire. Cette élimination implique notamment un récepteur reconnaissant le fragment Fc de l'immunoglobuline G : le Fc $\gamma$ R<sup>41,42</sup>. Un de ses variants alléliques a une faible affinité pour les IgG et est plus exprimé dans les néphropathies prolifératives, sous-tendant une base génotypique différente selon la classe de néphropathie lupique<sup>40</sup>.

Le tableau néphrologique prédominant au diagnostic était, comme décrit dans la littérature<sup>43,44</sup>, une protéinurie de rang néphrotique avec une fonction rénale peu ou pas altérée. En effet, selon les séries, 30 à 100 % des patients ont une protéinurie sévère et

seulement 10 à 30% ont une fonction rénale altérée<sup>45,46</sup>. La proportion de syndromes néphrotiques ou d'hématurie était plus importante en cas de néphropathie classe III ou IV, ce qui est concordant avec ces présentations histologiques plus sévères<sup>47</sup>.

Dans notre cohorte, trois patients ont développé une thrombose des veines rénales et 2 patients des lésions rénales secondaires au SAPL. La fréquence du syndrome néphrotique explique, en partie, la majoration du risque d'événements thrombo-emboliques pouvant aggraver le pronostic vital et rénal des patients et justifie l'instauration d'un traitement anticoagulant dès lors qu'un syndrome néphrotique s'installe. L'incidence de ces événements varie entre 3 à 23%<sup>18,44,48</sup> selon les études, les facteurs de risque identifiés étant la protéinurie majeure et la présence d'un SAPL associé. Il faut noter que le SAPL favorise plutôt les thromboses artérielles chez ces patients, alors que le syndrome néphrotique va plutôt entraîner des thromboses veineuses.

Malgré les complications cardiovasculaires, emboliques et infectieuses auxquelles sont exposés ces patients, les taux de rémission (complète ou partielle) restent satisfaisants avec une tendance à une réponse thérapeutique meilleure en cas de GEM lupique pure. Les résultats des différents travaux sur la néphropathie lupique classe V sont globalement concordants et tendent à montrer un pronostic rénal favorable de la GEM lupique. Les taux de rémission et d'insuffisance rénale chronique terminale vont respectivement de 23 à 70% et de 7 à 25%<sup>43,44,47,49</sup>.

En revanche, les néphropathies lupiques classe V avec des lésions prolifératives (lésions caractéristiques des néphropathies classe III ou IV) ont un pronostic similaire aux néphropathies classe III ou IV, ce qui a d'ailleurs justifié en 1995 la modification de la classification histologique des néphropathies lupiques de 1982, séparant ainsi les sous-groupes de la néphropathie classe V. Ainsi, les anciennes sous-classes Va et Vb correspondent à la classe V actuelle et les néphropathies classes Vc et Vd correspondant à notre groupe « GEM lupiques associées à des lésions prolifératives », ont été intégrées dans les classe III ou IV, pour finalement être classées en 2003 en classe III+V et classe IV+V.

Par conséquent, la transition d'une GEM lupique vers une néphropathie classe III ou IV est associée à un pronostic rénal péjoratif. La probabilité de transition croît avec la durée d'évolution de la néphropathie :  $3,0 \pm 2,8$  à 1 an,  $8,0 \pm 4,0$  à 5 ans et  $35 \pm 8$  à 10 ans<sup>49</sup>. Il est donc primordial, et ce particulièrement en cas de rechutes, d'apparition de signes clinico-

biologiques d'activité lupique ou de non réponse au traitement, de réaliser des biopsies rénales répétées<sup>50</sup>, afin de cibler le traitement le plus adapté.

Il est communément admis que les néphropathies lupiques classe V+III ou classe V+IV, doivent être traitées comme les formes prolifératives<sup>6</sup>. L'arrivée d'immunosuppresseurs autres que les corticoïdes a permis d'améliorer le pronostic rénal, généralement assombri par l'existence d'une néphropathie classe III ou IV. Les premières études (*National Institute of Health*) ont montré l'intérêt de l'utilisation du cyclophosphamide associé aux corticostéroïdes, en permettant de réduire de manière significative le risque d'évolution vers le stade de l'insuffisance rénale chronique terminale (10% à 10 ans au lieu de 60%,  $p=0,027$ )<sup>51</sup>. Ces premiers schémas qui incluaient des bolus répétés et prolongés de cyclophosphamide, entraînaient une toxicité hématologique (leucopénie, hémopathies), un risque de cancers vésicaux et d'aménorrhée<sup>52</sup>. Les doses ont donc été allégées et le traitement comprend désormais un traitement d'attaque, visant à obtenir la rémission, et un traitement d'entretien visant à prévenir les rechutes. Le protocole EuroLupus va dans ce sens<sup>53</sup> en comparant 44 patients traités par cyclophosphamide en injection bimensuel de 500 mg pendant 3 mois associé à une corticothérapie, relayé par de l'azathioprine, à 45 patients traités par cyclophosphamide 1 g/mois et corticothérapie pendant 8 mois, relayé aussi par de l'azathioprine. A 41 mois, les taux de rechutes sont similaires et les taux de rémission complète sont de 71% dans le groupe avec un traitement « allégé » par cyclophosphamide *versus* 54% dans l'autre groupe. Dans notre travail, le taux de rémission complète chez les neuf patients ayant reçu un traitement par cyclophosphamide selon le protocole EuroLupus, était plus bas que dans la littérature (n=3, soit 30%). Ce résultat peut s'expliquer par l'existence d'une GEM associée. En effet, quand on s'intéresse à la cohorte d'Euro-lupus, seuls 7 patients avaient une GEM et des lésions prolifératives.

Dès lors qu'une GEM se surajoute aux lésions prolifératives, le contrôle de la protéinurie sous azathioprine (après les injections de cyclophosphamide) semble moins efficace. La question donc d'un relai du cyclophosphamide par un autre agent immunosuppresseur se pose. En traitement d'entretien, l'azathioprine et le MMF sont les plus utilisés. Dans notre étude, l'association cyclophosphamide-MMF a entraîné une rémission complète ou partielle chez 4 patients sur les 5 traités. L'étude MAINTAIN<sup>54</sup> ne mettait pas en évidence un avantage en faveur du MMF, après induction par cyclophosphamide selon le protocole EuroLupus. Cette étude n'incluait cependant que très peu de patients porteurs à la fois d'une GEM et de lésions prolifératives (11 patients sur 105). L'étude ASPREVA, en incluant plus de patients,<sup>55</sup> a

objectivé un bénéfice du MMF sur la rechute rénale, après traitement d'induction efficace par MMF ou cyclophosphamide.

Quant au MMF en traitement d'attaque, il a permis la rémission chez 43% des patients avec une néphropathie lupique classe V associée à une classe III ou IV. Appel<sup>56</sup> a montré, en 2009, sur une cohorte prospective de 370 patients avec des néphropathies lupiques classe III, IV, V et mixtes, une efficacité équivalente du cyclophosphamide et du MMF sur la réduction de la protéinurie (environ 50%) sauf chez le sujet noir ou hispanique où le MMF était supérieur. Ginzler<sup>57</sup> en 2005 a objectivé, à 24 semaines du début du traitement, une supériorité du MMF par rapport au cyclophosphamide sur la rémission complète chez des patients majoritairement non caucasiens avec une protéinurie importante (20% de GEM).

Enfin, une nouvelle approche proposée dans les formes mixtes est de traiter les deux composants de la pathologie rénale en prescrivant une bithérapie immunosuppressive avec du MMF et du Tacrolimus<sup>58</sup>.

Le traitement des GEM lupiques pures est peu codifié, les travaux s'intéressant exclusivement à cette forme de néphropathie lupique étant plus rares. Les recommandations concernant la prise en charge sont souvent de faible grade (KDIGO<sup>59</sup>, EDTA<sup>60</sup>, ACR<sup>61</sup>).

Chez les patients avec une protéinurie faible, sans altération de la fonction rénale<sup>59</sup>, ou avec un syndrome néphrotique modéré (défini par une protéinurie supérieure à 1 gramme par 24 heures, et une albuminémie comprise entre 25 et 30g/l) évoluant moins de 6 mois<sup>6</sup>, il est recommandé d'utiliser un traitement antihypertenseur et néphroprotecteur. Dans notre étude, le traitement symptomatique a entraîné la rémission complète chez les 3 patients répondant à ces critères. En effet, il n'y a pas d'étude prouvant un bénéfice de l'immunosuppression chez ces patients avec un bon pronostic rénal. Dans tous les cas, un traitement néphroprotecteur par inhibiteur du système rénine angiotensine devra être instauré. Il y avait dans notre travail une tendance à une utilisation plus fréquente des IEC par rapport aux ARA2. Les ARA2 permettent au même titre que les IEC une réduction significative du débit de protéinurie (84,8% de réduction)<sup>62</sup> chez les patients présentant une néphropathie lupique avec protéinurie. De plus, un régime pauvre en sel et une thérapie anti-hypertensive avec une cible tensionnelle inférieure à 130/80mmHg sont de rigueur. Par ailleurs, dans notre étude, moins de 50% des patients ont été traités par des statines. Comme précisé plus haut, ces patients sont à haut risque cardiovasculaire<sup>8</sup>, et la dyslipidémie est l'un des facteurs de risque connus de la

progression de l'IRC dans le LED<sup>63</sup>. Il est donc primordial, et ce même chez des patientes jeunes, de mieux surveiller le bilan lipidique et de les traiter en conséquence.

Concernant le traitement de fond de la pathologie lupique, 77% des patients avec une GEM pure ont reçu un traitement par hydroxychloroquine. Il convient d'élargir la prescription des antipaludéens de synthèse du fait de leur intérêt prouvé dans le LED dans la réduction des poussées lupiques, la diminution des signes d'activité lupique et enfin la survie du patient ; y compris chez les femmes enceintes<sup>64</sup>.

Quant au traitement immunosuppresseur chez les patients présentant une GEM pure, une méta-analyse en 2011<sup>65</sup> a montré qu'une association corticoïde et immunosuppresseur était plus efficace qu'une corticothérapie seule. La question qui se pose est : quel traitement immunosuppresseur choisir et dans quel contexte ? Comme l'a montré notre travail, les traitements immunosuppresseurs reçus étaient divers et variés, avec néanmoins une tendance à une utilisation plus fréquente du Rituximab, du MMF et du cyclophosphamide relayé par du MMF ou de l'azathioprine (selon le protocole Euro lupus). Quelques patients ont été traités par corticoïdes seuls avec une réponse mitigée (64% d'échecs). Le traitement par cyclophosphamide n'est pas supérieur au MMF pour induire la rémission complète (67% pour le MMF versus 71% pour le cyclophosphamide<sup>66</sup>). Un autre travail regroupant les données de 2 essais randomisés<sup>56,57</sup> a retrouvé des résultats similaires. Néanmoins, le principal problème posé par le MMF est sa tolérance digestive médiocre<sup>66</sup>.

L'azathioprine a l'avantage de pouvoir être prescrite chez les femmes enceintes avec une tolérance correcte. Dans notre travail, il n'a été utilisé que chez un patient qui n'a pas atteint la rémission complète ou partielle, rendant toute conclusion sur ce traitement difficile. Mok & al.<sup>67</sup> en 2004 ont étudié 36 patients chinois avec une néphropathie lupique classe V : l'association des corticoïdes avec de l'azathioprine a permis, à 12 mois, d'atteindre la rémission complète chez 24 patients (66,7%), partielle chez 8 patients (22,2%), et 6 patients (16,7%) ont présenté une rechute durant le suivi.

Aucun de nos patients n'a été traité par inhibiteurs de la calcineurine. Austin & al. ont proposé l'utilisation de la ciclosporine pendant 11 mois, comparée au cyclophosphamide (6 doses de 0,5 à 1g/m<sup>2</sup>). La probabilité cumulée de rémission à 1 an était de 60% avec le cyclophosphamide et de 83% avec la ciclosporine, avec une tendance à une durée plus courte pour atteindre la rémission, mais un risque de rechute plus important (p=0,02), pouvant

justifier un traitement plus long avec une diminution des posologies plus étalée dans le temps<sup>68</sup>.

Enfin, le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, semble être une piste intéressante dans le traitement des GEM lupiques avec un profil de tolérance satisfaisant. Dans notre travail, il a échoué à faire atteindre la rémission complète ou partielle chez 23,1% des patients. Les résultats pour les formes mixtes sont peu satisfaisants. Dans l'étude de Diaz-Lagarez & al.<sup>69</sup>, le taux de rémission sous rituximab était plus important en cas de néphropathie lupique classe III par rapport à la classe IV et V. Il est donc difficile de conclure dans l'état des connaissances actuelles sur l'efficacité du rituximab dans la GEM lupique. En effet, les résultats de l'effet thérapeutique du rituximab sur la GEM lupique sont souvent tirés d'analyses en sous groupe d'études à faible effectif. Melanader, &al. ont montré son efficacité sur la réduction de la protéinurie chez 5 patients<sup>70</sup>, Moroni, &al. ont montré une réponse thérapeutique au moins équivalente au cyclophosphamide et au MMF en traitement d'induction<sup>71</sup> pour les néphropathies lupiques classe II, IV et V (n=2). Le rituximab pourrait donc être une alternative thérapeutique dans la GEM lupique pure, permettant de diminuer les risques (notamment d'hypofertilité) auxquels est exposée cette population majoritairement féminine.

La durée pour atteindre la rémission peut être longue et est généralement supérieure à 6 mois. Le taux de rémission va s'accroître au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie<sup>55</sup>. Les changements de thérapie immunosuppressive, à moins de 6 mois après son début, se discutent en prenant en compte la possibilité d'une rémission plus tardive et le risque d'exposer le patient à des doses cumulées d'immunosuppression plus importantes.

Pour finir, dans notre étude deux facteurs de risques d'évolution vers l'IRC terminale ont été identifiés, l'existence de lésions prolifératives et le degré de fibrose tubulo-interstitielle au diagnostic. Dans la littérature, les facteurs identifiés sont la présence d'un syndrome néphrotique (en analyse univariée), l'anémie<sup>49</sup>, des lésions tubulo-interstitielles, une créatinémie élevée et un index de chronicité élevé à la biopsie rénale<sup>47</sup>.

Notre travail, est l'une des premières études multicentriques françaises regroupant les néphropathies lupiques classe V pures et associées aux classes III ou IV. Il présente néanmoins plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective, le suivi évolutif de certains patients n'a pas pu aboutir du fait d'un changement du centre initial où la pathologie a été



diagnostiquée. Le faible effectif de patients dans chacun des groupes limite l'interprétation des résultats, notamment concernant l'effet thérapeutique du traitement immunosuppresseur.

## **V-CONCLUSION**

La glomérulonéphrite extra-membraneuse lupique est une classe de néphropathie lupique ayant un bon pronostic rénal, conditionné notamment par la coexistence ou l'évolution vers des lésions prolifératives rénales et le degré d'atteinte tubulo-interstitielle au diagnostic. Il est donc essentiel de réaliser un suivi néphrologique prolongé de ses patients et de répéter les biopsies rénales pour guider notre attitude thérapeutique. Le traitement immunosuppresseur est mal codifié et notre travail suggère l'intérêt du rituximab ou du mycophénolate mofétil plutôt que du cyclophosphamide en phase d'induction pour atteindre la rémission complète ou partielle pour les GEM pures. Le cyclophosphamide relayé par du MMF semble être un traitement efficace pour les néphropathies lupiques classe III+V ou IV+V.

Ce travail sera poursuivi par le recrutement de patients d'autres centres ce qui permettra d'étendre l'analyse et de confirmer nos résultats.

## **VI- ANNEXES**

### **1- Annexe 1 : Critères de diagnostic du lupus érythémateux disséminé. ACR American College of Rheumatology<sup>3</sup>**

La présence d'au moins 4 critères permet de poser le diagnostic de LED

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement
6. Pleurésie ou péricardite
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
10. Atteinte hématologique :
  - anémie hémolytique,
  - leucopénie < 4 000/ $\mu$ l constatée à 2 reprises
  - lymphopénie < 1 500/ $\mu$ l constatée à 2 reprises
  - thrombopénie < 100 000/ $\mu$ l, en l'absence de drogues cytopéniantes
11. Titre anormal de facteurs antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices)
12. Perturbations immunologiques :
  - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif,
  - anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardioline en IgG ou IgM.

## **2- Annexe 2 : Classification des néphropathies lupiques de « Society of Nephrology/Renal Pathology Society » (ISN/RPS en 2003)<sup>12</sup>**

- Classe I : Biopsie rénale normale en microscopie optique. Dépôts immuns dans le mésangium en immunofluorescence.
- Classe II : Glomérulonéphrite mésangiale, hypercellularité mésangiale.
- Classe III : Glomérulonéphrite proliférative focale. Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant moins de 50 % des glomérules.
- Classe IV : Glomérulonéphrite proliférative diffuse. Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant plus de 50 % des glomérules.
- Classe V : Glomérulonéphrite extra- membraneuse (peu ou pas de prolifération endocapillaire)
- Classe VI : Glomérulonéphrite sclérosante. Stade cicatriciel d'une classe III ou IV > 90 % des glomérules sclérosés

## **3- Annexe 3 : Stades de la glomérulonéphrite extra-membraneuse**

- Stade I : Membrane basale glomérulaire normale en microscopie optique.
- Stade II : Membrane basale épaissie sur sa face externe, spicules.
- Stade III : Membrane basale épaissie sur sa face externe, chaînettes.

#### **IV- BIBLIOGRAPHIE**

1. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A *et al.* Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun. Rev.* **13**, 1082–1089 (2014).
2. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J *et al.* Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum.* **64**, 2669–2676 (2012).
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **40**, 1725 (1997)
4. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, *et al.* Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am. J. Med.* **112**, 726–729 (2002).
5. Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* **82**, 299–308 (2003).
6. Haute Autorité de Santé - ALD n° 21 - Lupus érythémateux systémique. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_931697/fr/ald-n-21-lupus-erythemateux-systemique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_931697/fr/ald-n-21-lupus-erythemateux-systemique). (Visité: 01 Septembre 2016)
7. Buján S, Ordi-Ros J, Paredes J, *et al.* Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 859–865 (2003).
8. Asanuma Y, Oeser A, Shintani A, *et al.* Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **349**, 2407–2415 (2003).
9. Ordoñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, *et al.* The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* **44**, 638–642 (1993).
10. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* **92**, 211–218 (1999).
11. Cameron JS. Lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 413–424 (1999).
12. Weening J J, D'AgatiVD, Schwartz MM, *et al.* The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 241–250 (2004).
13. Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). *Am. J. Kidney Dis.* **19**, 473–479 (1992).

14. Austin HA, Illei G, Braun MJ, *et al.* Randomized, Controlled Trial of Prednisone, Cyclophosphamide, and Cyclosporine in Lupus Membranous Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 901–911 (2009).
15. 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.* **7**, 299–305 (1996).
16. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, *et al.* Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin. Nephrol.* **39**, 175–182 (1993).
17. Kolasinski SL, Chung JB, Albert DA. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis Care Res.* **47**, 450–455 (2002).
18. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, *et al.* Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **17**, 1771–1778 (2002).
19. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, *et al.* The Clinical Course of the Proliferative and Membranous Forms of Lupus Nephritis. *Ann. Intern. Med.* **73**, 929–942 (1970).
20. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **62**, 403–441 (2013).
21. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, *et al.* Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 1839–1844 (2013).
22. Song YS, Min KW, Kim JH, *et al.* Differential diagnosis of lupus and primary membranous nephropathies by IgG subclass analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 1947–1955 (2012).
23. Imai H, Hamai K, Komatsuda A, *et al.* IgG subclasses in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int.* **51**, 270–276 (1997).
24. Adu D, Williams DG, Taube D, *et al.* Late onset systemic lupus erythematosus and lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis. *Q. J. Med.* **52**, 471–487 (1983).
25. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, *et al.* Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 556–560 (2003).
26. Waldman M, Madaio MP. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis. *Lupus* **14**, 19–24 (2005).

27. Linnik MD, HU J, Heilbrunn K, *et al.* Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **52**, 1129–1137 (2005).
28. Tsao BP, Ohnishi K, Cheroutre H, *et al.* Failed self-tolerance and autoimmunity in IgG anti-DNA transgenic mice. *J. Immunol.* **149**, 350–358 (1992).
29. Vlahakos D, Foster M, Ucci A, *et al.* Murine monoclonal anti-DNA antibodies penetrate cells, bind to nuclei, and induce glomerular proliferation and proteinuria in vivo. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 1345–1354 (1992).
30. Yu CL, Sun KH, Tsai CY, *et al.* Anti-dsDNA antibody up-regulates interleukin 6, but not cyclo-oxygenase, gene expression in glomerular mesangial cells: a marker of immune-mediated renal damage? *Inflamm. Res.* **50**, 12–18 (2001).
31. Yung S et Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis – the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front. Immunol.* **6**, (2015).
32. Yung S, Tsang RC, Leung JK, *et al.* Increased mesangial cell hyaluronan expression in lupus nephritis is mediated by anti-DNA antibody-induced IL-1beta. *Kidney Int.* **69**, 272–280 (2006).
33. Yung S, Zhang Q, Zhang CZ, *et al.* Anti-DNA antibody induction of protein kinase C phosphorylation and fibronectin synthesis in human and murine lupus and the effect of mycophenolic acid. *Arthritis Rheum.* **60**, 2071–2082 (2009).
34. Pérez de Lema G, Maier H, Nieto E, *et al.* Chemokine expression precedes inflammatory cell infiltration and chemokine receptor and cytokine expression during the initiation of murine lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 1369–1382 (2001).
35. Ahn SS, Yoo BW, Song JJ, *et al.* Anti-Sm is associated with the early poor outcome of lupus nephritis. *Int. J. Rheum. Dis.* (2016).
36. Barada FA, Andrews BS, Davisiv JS, *et al.* Antibodies to sm in patients with systemic lupus erythematosus. correlation of sm antibody titers with disease activity and other laboratory parameters. *Arthritis Rheum.* **24**, 1236–1244 (1981).
37. Ishizaki J, Saito K., Nawata M, *et al.* Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* **54**, 405–412 (2015).
38. Friend PS, Kim Y, Michael AF, *et al.* Pathogenesis of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: possible role of nonprecipitating DNA antibody. *Br. Med. J.* **1**, 25 (1977).

39. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **13**, 10–15 (1998).
40. Zuniga R, Markowitz G, Arkachaisri T, *et al.* Identification of IgG subclasses and C-reactive protein in lupus nephritis: the relationship between the composition of immune deposits and FCgamma receptor type IIA alleles. *Arthritis Rheum.* **48**, 460–470 (2003).
41. Salmon JE, Pricop L. Human receptors for immunoglobulin G: key elements in the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* **44**, 739–750 (2001).
42. Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV *et al.* Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science* **279**, 1052–1054 (1998).
43. 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.* **7**, 299–305 (1996).
44. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, *et al.* Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin. Nephrol.* **39**, 175–182 (1993).
45. Schwartz MM, Kawala K, Roberts JL, *et al.* Clinical and Pathological Features of Membranous Glomerulonephritis of Systemic Lupus erythematosus. *Am. J. Nephrol.* **4**, 301–311 (1984).
46. Donado JV, Burgess JH, Hooley KE. Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study. *Medicine.* 56(6):527-36 (1977).
47. Moroni G, Quaglini S, Gravellone L, *et al.* Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* **41**, 642–651 (2012).
48. Sun HO, Hu WX, Zie HL, *et al.* Long-term outcome of Chinese patients with membranous lupus nephropathy. *Lupus* **17**, 56–61 (2008).
49. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, *et al.* Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **17**, 1771–1778 (2002).
50. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, *et al.* Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci. Med.* **1**, (2014).
51. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, *et al.* Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N. Engl. J. Med.* **314**, 614–619 (1986).
52. Gourley MF, Austin HA, Scott D, *et al.* Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **125**, 549–557 (1996).

53. Houssiau FA, Vansconcelos 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.* **46**, 2121–2131 (2002).
54. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, *et al.* Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 2083–2089 (2010).
55. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, *et al.* Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* **365**, 1886–1895 (2011).
56. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, *et al.* Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 1103–1112 (2009).
57. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, *et al.* Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2219–2228 (2005).
58. Bao H, Liu ZH, Xie HL, *et al.* Successful Treatment of Class V+IV Lupus Nephritis with Multitarget Therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 2001–2010 (2008).
59. KDIGO glomeulonéphritis Guidelines. Disponible sur [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf). (visité : 15 Aout 2016)
60. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1771–1782 (2012).
61. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, *et al.* American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* **64**, 797–808 (2012).
62. Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, *et al.* Antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II receptor blocker in patients with lupus nephritis. *J. Int. Med. Res.* **37**, 892–898 (2009).
63. Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, *et al.* Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney Int.* **79**, 914–920 (2011).
64. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, *et al.* Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 20–28 (2010).



65. Swan JT, Riche DM, Riche KD, *et al.*. Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis. *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.* **59**, 246–258 (2011).
66. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, *et al.* Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int.* **89**, 235–242 (2016).
67. Mok CC, Ying KY, Lau CS, *et al.* Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am. J. Kidney Dis.* **43**, 269–276 (2004).
68. Austin HA, Illei G, Braun, *et al.* Randomized, Controlled Trial of Prednisone, Cyclophosphamide, and Cyclosporine in Lupus Membranous Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 901–911 (2009).
69. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, *et al.* Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun. Rev.* **11**, 357–364 (2012).
70. Melander C, Sallée M, Trolliet P, *et al.* Rituximab in Severe Lupus Nephritis: Early B-Cell Depletion Affects Long-Term Renal Outcome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 579–587 (2009).
71. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, *et al.* Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **53**, 1570–1577 (2014).