



HAL
open science

Protéinurie et autres facteurs pronostiques d'insuffisance rénale chronique dans la néphropathie lupique de classe III/IV : étude rétrospective monocentrique sur 118 patients

Manon Roucoules

► To cite this version:

Manon Roucoules. Protéinurie et autres facteurs pronostiques d'insuffisance rénale chronique dans la néphropathie lupique de classe III/IV : étude rétrospective monocentrique sur 118 patients. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01975905

HAL Id: dumas-01975905

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01975905>

Submitted on 9 Jan 2019

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.

Protéinurie et autres facteurs pronostiques d'insuffisance rénale chronique dans la néphropathie lupique de classe III/IV : étude rétrospective monocentrique sur 118 patients

Manon Roucoules

► **To cite this version:**

Manon Roucoules. Protéinurie et autres facteurs pronostiques d'insuffisance rénale chronique dans la néphropathie lupique de classe III/IV : étude rétrospective monocentrique sur 118 patients. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-01975905>

HAL Id: dumas-01975905

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01975905>

Submitted on 9 Jan 2019

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 Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N°

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Médecine interne

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2018 par

Manon ROUCOULES

Née le 13 Mai 1988 à Saint-Maurice (94)

**Protéinurie et autres facteurs pronostiques d'insuffisance rénale chronique dans
la néphropathie lupique de classe III/IV**

Etude rétrospective monocentrique sur 118 patients

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU

Rapporteur :

Madame le Dr Carine GREIB

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Pierre-Gilles MERVILLE..... Président

Madame le Professeur Estibaliz LAZARO.....Juge

Monsieur le Professeur Lionel COUZIJuge

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ.....Juge

Monsieur le Professeur Pierre DUFFAUJuge

REMERCIEMENTS

A mon président du jury

Monsieur le Professeur Pierre-Gilles MERVILLE

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Votre expérience et votre bienveillance sont pour moi source d'estime et d'enseignement. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du jury

Madame le Professeur Estibaliz LAZARO

Je te remercie de faire partie de mon jury de thèse. Tu représentes pour moi un exemple de professionnalisme et d'humanité. Tu incarnes la Médecine Interne comme je souhaites la pratiquer. Reçois ici toute ma considération, mon respect et ma sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Lionel COUZI

Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail et de m'avoir accordé ta confiance. Ton expertise dans la néphrite lupique est source d'admiration pour moi. Reçois ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ

Merci d'être présent dans mon jury de thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail. J'ai beaucoup apprécié mon semestre en Rhumatologie, cette spécialité que j'ai longtemps hésité à pratiquer. Reçois ici toute ma considération et mon profond respect.

A mon rapporteur de thèse

Madame le Docteur Carine GREIB

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Je te remercie de l'intérêt que tu as porté à ce travail. Je ne garde que des bons souvenirs de ces vendredis d'HDJ et des astreintes passées ensemble. Reçois ici toute ma considération et ma reconnaissance.

A mon directeur de thèse et membre du jury

Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU

Merci Pierre d'avoir dirigé ce projet, d'avoir été si disponible et à l'écoute. Ta façon d'exercer ce beau métier est pour moi un exemple. Je suis ravie de clore mon internat avec ce travail mené à tes côtés. Reçois ici ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.

A Thomas BARNETCHE,

Merci d'avoir été à mes côtés pour ce travail. Merci de ta grande disponibilité et de ton regard aguerri de statisticien, qui m'ont permis de mener à bien ce projet.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie,

L'équipe du service de Maladies Infectieuses du Dr GERARD à Dax :

Merci au Dr Francisco OSORIO-PEREZ de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'interne, au Dr Katell ANDRE d'avoir aiguisé mon intérêt pour les maladies infectieuses, au Dr Claude PUYOBRAU pour nos discussions éthiques et ses talents d'écrivains. Merci à Felipe pour sa bonne humeur, à l'équipe paramédicale pour son accueil, les bons soins apportés aux patients et le « trash » mémorable qui a clôturé ce stage. Merci à Cathy, pour son sourire, son accent. Sans oublier mes deux co-internes, Thomas et David, avec qui nous avons toujours été soudés.

L'équipe du service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du Pr MORLAT :

Merci au Dr Marie-anne VANDENHENDE pour la rigueur et les connaissances qu'elle m'a transmises (sans oublier les bières partagées au *Lucifer*), au Dr Ludivine ROLLAND pour sa bonne humeur et sa patience, au Pr Fabrice BONNET pour son expérience. Merci à l'équipe paramédicale et son caractère. Et un grand merci à mes co-internes, Raoul, Vaianu, Julie, Emeline, Anne et les deux Claire. Les bons moments que nous avons partagé sont restés gravés.

L'équipe du service de Gériatrie du Pr RAINFRAY :

Merci au Dr Geneviève PAINGANAUD et au Dr Claire ROUBAUD pour tout ce qu'elles m'ont appris de la gériatrie, une discipline qui demande beaucoup d'humanité et de passion. Je garde des souvenirs impérissables dans ce service. Merci à l'équipe paramédicale, avec une mention spéciale pour Natacha, Elodie, et les autres, qui ont su embellir nos journées. Sans oublier mes co-internes, Marie, Thaïs et Renaud, qui comptent parmi mes amis à présent.

L'équipe du service de Rhumatologie du Pr SCHAEWERBEKE :

Merci au Pr SCHAEWERBEKE et toute l'équipe médicale pour leur accueil, pour ce semestre enrichissant, et le soutien qu'ils ont su m'apporter. Merci à l'équipe paramédicale, avec une pensée toute particulière pour Marion et Pascale. Merci à Patricia CASTAING pour l'écoute qu'elle accorde à toute l'équipe, et l'attention permanente qu'elle porte aux internes (et aux granités qu'elle nous apportait en période de canicule !). Sans oublier bien sûr mes co-internes, Clotilde, Alexia, Léa, Hélène, et Laetitia, toutes des femmes extraordinaires.

L'équipe du service de Médecine Interne et Immunologie Clinique du Pr MERCIÉ :

Merci au Dr Pascal BISCAY qui a su m'apporter la confiance et le soutien dont j'avais besoin, et qui a contribué à « lancer » ce projet de thèse. Merci à Pierre DUFFAU, qui m'a énormément appris, toujours avec passion et le sourire. Merci à toute l'équipe paramédicale, avec qui c'était un réel

plaisir de travailler au quotidien. Et merci à Clotilde, Mathieu et Tarùn, pour ce semestre et les bons moments partagés par la suite.

L'équipe du service de Réanimation Polyvalente du Dr PILLOT :

Merci au Dr William MARIE pour ses connaissances et sa pédagogie (sans oublier la session barbecue-paddle !), au Dr Chloé GISBERT pour son professionnalisme, son sang-froid et son empathie dans les situations les plus délicates, au Dr Camille VINCLAIR pour sa bonne humeur et sa persévérance (et à cette nuit où on a « pressé » les CGR !). Merci au Dr Jérôme PILLOT pour son encadrement, au Dr Emmanuel MULLER pour sa modestie, au Dr Pascal MATHIEU pour son calme à toute épreuve, au Dr Pierre LESBORDES pour sa sérénité. Merci à toute l'équipe paramédicale pour sa patience et sa bienveillance. Et un grand merci à mes co-internes, Eline, Floriane, Charles, et Nicolas, pour leur pédagogie, leur enthousiasme et les fous-rires partagés, sans oublier le Dr VAREIL pour ses visites passionnantes.

L'équipe du service d'Hématologie du Dr ZUNIC :

Merci au Dr Patricia ZUNIC de l'accueil merveilleux que j'ai reçu dans son service, et de m'avoir donné l'opportunité de vivre cette expérience à La Réunion. Merci au Dr Catherine MOHR et au Dr Quentin CABRERA pour leur encadrement de grande qualité et leur sympathie. Merci à toute l'équipe paramédicale, Carmen, Nathalie, Céline, Elora, Audrey, Alexis... sans oublier Jill, autant de belles rencontres. A mon co-interne oncologue... mais surtout radiothérapeute, Mickaël.

L'équipe du service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du Pr VIALARD :

Merci au Pr Jean-François VIALARD, au Pr Estibaliz LAZARO et au Dr Carine GREIB pour leur savoir, leur pédagogie et leur expérience. Merci aux chefs de clinique, les Dr Irène MACHELART, Marion MIRABEL et Etienne RIVIERE, pour la qualité de leur travail et ce qu'ils m'ont transmis. Ce semestre a pour moi été très enrichissant grâce à vous tous. Merci à toute l'équipe paramédicale, Ingrid, les deux Nathalie, Christophe, Frédérique et les autres. Et un grand merci à mes co-internes, Adeline, Alexandra, Emily, Harmony, Hélène et Camille, pour ce semestre soudé et tous les bons moments partagés.

L'équipe du service de néphrologie du Pr COMBE :

Merci au Pr Christian COMBE pour son enseignement, son expérience et ses valeurs, que j'admire. Merci au Dr RIGOTHIER pour son implication, sa pédagogie, son savoir et son sourire. Merci au Dr Aurore LABAT et au Dr Charlotte DUMAS-DE-LA-ROQUE pour leur professionnalisme et le plaisir que j'ai eu à travailler avec elles. Merci à l'équipe paramédicale pour les bons moments partagés. Un grand merci à mes co-internes, Antoine, Emilie, Hugo, Pauline et Pierre, pour leurs qualités professionnelles et humaines, et les très bons souvenirs que je garde d'eux.

L'équipe du service maladies infectieuses du Pr CAZANAVE :

Merci au Pr Charles CAZANAVE, au Dr Hervé DUTRONC et au Dr Mathilde PUGES, pour ce semestre qui a été source d'un enseignement remarquable. Je termine ce semestre (et cet internat) extrêmement enrichie grâce à vous. Merci à l'équipe paramédicale pour sa grande qualité et sa bonne humeur. Merci à Gigi et Amandine pour ce mois d'août inoubliable à vos côtés. Et un immense merci à mes co-internes, Claire, Maeva, Mathieu et Olivier, pour leur soutien, leur compréhension, et les précieux moments de détente que nous avons partagés.

A ma famille,

A ma maman, pour tout ce que tu m'as apporté durant ces trente années. Merci pour ton dévouement et ton amour de mère.

A ma sœur, Coralie, mon âme sœur et ma moitié. Sans toi, je ne serai tout simplement pas ce que je suis.

A Tonton, Tatie et ma Claire, pour le sens que vous donnez encore au mot « famille ». Merci pour tout.

A Romane et Pierre-Louis, qui êtes tous les jours dans mon cœur.

A Papa, qui manque cruellement aujourd'hui. A l'amour de la belle médecine que tu m'as transmis.

A Martin,

Tu abreuves mon quotidien d'amour et ma vie de sérénité. Tu illumines chaque jour et je m'épanouis pleinement à tes côtés. Merci pour le soutien que tu m'as toujours apporté.

A la famille MONFORT,

Avec qui, depuis quinze ans, je partage tous les grands moments.

A la famille ADDRA,

Qui a su m'accueillir dès les premiers instants.

A la famille GUITTARD,

Qui a toujours été là pour moi.

A la famille THIBAUT,

Qui a marqué mon enfance de si beaux instants.

A mes amis,

A mes 3 acolytes, Agathe, Diane et Rébecca, avec qui nous avons partagé le pire et surtout le meilleur depuis ces 10 années.

A Nanou, avec qui j'ai fait les « 400 coups » et qui tous les jours est dans mon cœur malgré la distance.

A Agnès, qui est là depuis mes années « lycée ».

A la Faculté de médecine - Créteil (... Bouteille !) pour les mille bons souvenirs que j'ai à vos côtés.

A Clotilde, Hélène, Julie, Marie-Ange, Marie, Marion... les petites prunelles de mon internat.

A Judith, Hélène, Claire, Gildas, Renaud, Vivien, pour votre amour de la médecine interne dans toutes ses variétés. Et pour toutes ces soirées endiablées qui ont marquées ces cinq années !

A mes Réunionnais préférés et ce semestre inoubliable à vos côtés.

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	10
II.	GENERALITES	11
II.1.	<u>Epidémiologie</u>	11
A)	Incidence et prévalence du lupus érythémateux systémique et de la néphrite lupique	11
B)	Facteurs de risque de néphrite lupique	12
C)	Pronostic vital des patients atteints de néphrite lupique	12
D)	Risque d'insuffisance rénale terminale des glomérulonéphrites de Classe III/IV	14
E)	Rémission et rechutes des glomérulonéphrites de classe III/IV	14
II.2.	<u>Classification histologique et critères diagnostiques</u>	16
A)	Classification histologique	16
B)	Critères diagnostiques cliniques et biologiques	17
II.3.	<u>Traitement des Glomérulonéphrite de Classe III/IV</u>	19
A)	Objectifs	19
B)	Traitement d'induction	20
C)	Traitement d'entretien	21
D)	Néphrites lupiques réfractaires	22
E)	Perspectives thérapeutiques ?	22
F)	Traitements adjuvants	23
G)	Traitements de suppléance	23
II.4.	<u>Facteurs pronostiques des Glomérulonéphrites lupiques</u>	24
A)	Facteurs sociodémographiques	24
B)	Facteurs cliniques et biologiques au diagnostic	25
C)	Facteurs immunologiques	26
D)	Facteurs histologiques	27
E)	Réponse au traitement	30
F)	Rechutes	33
G)	Inobservance thérapeutique	34
III.	OBJECTIFS	42
IV.	ARTICLE	44
V.	CONCLUSION	65
VI.	BIBLIOGRAPHIE	66

Tableaux et Figures

GENERALITES

- Tableau 1 : Indications de la biopsie rénale chez les patients atteints de LES..... 35
- Tableau 2 : Classification histologique WHO de la Néphrite Lupique (1995)..... 35
- Tableau 3 : Classification de la Société Internationale de Néphrologie/ Société de Pathologie Rénale (ISN/RPS) 2003 de la Néphrite Lupique..... 36
- Tableau 4 : Lésions glomérulaires actives et chroniques..... 37
- Tableau 5 : Critères cliniques et immunologiques utilisés dans la classification SLICC... 38
- Figure 1 : Glomérulonéphrites lupiques prolifératives : prolifération extracapillaire..... 40
- Figure 2 : Glomérulonéphrites lupiques prolifératives : prolifération endocapillaire..... 40
- Figure 3 : Glomérulonéphrites lupiques prolifératives : croissant cellulaire et nécrose fibrinoïde..... 40
- Figure 4 : Traitement d'induction de la néphrite lupique de classe III/IV..... 41

ARTICLE

- Figure 1 : Flowchart..... 58
- Figure 2 : Courbe ROC des seuils de protéinurie..... 61
- Tableau 1 : Description de la cohorte bordelaise des glomérulonéphrites de classe III//IV..... 58
- Tableau 2 : Facteurs pronostiques du devenir rénal à long terme..... 59
- Tableau 3 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques du devenir rénal à long terme..... 61

ABREVIATIONS

- LES : Lupus Erythémateux Systémique
- EULAR : EUROpean League Against Rheumatism
- ACR : American College of Rheumatology
- IRT : Insuffisance Rénale Terminale
- SLAM : Systemic Lupus Activity Measure
- Ac : Anticorps
- FR : Facteur Rhumatoïde
- GN : GloméruloNéphrite
- CYC : CYCLOPHOSPHAMIDE
- NIH : National Institutes of Health
- SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
- HTA : HyperTension Artérielle
- ERA-EDTA : European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
- IRC : Insuffisance Rénale Chronique
- GR : globules rouges
- UC : unités de champs
- CTC : Corticoïdes
- AZA : AZATHIOPRINE
- MMF : MYCOPHENOLATE MOFETIL
- PBR : Ponction-Biopsie Rénale
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- ISN/RPS : International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
- WHO : World Health Organisation
- SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics
- ANA : Anticorps Anti-Nucléaires
- ECLAM : European Consensus Lupus Activity Measurement
- BILAG : British Isles Lupus Assessment Group
- SELENA : Safety of Estrogens in Lupus National Assessment
- APL : Anticorps Anti-Phospholipides
- GB : globules blancs
- GNRP : Glomérulonéphrite Rapidement Progressive
- MAT : Micro-Angiopathie Thrombotique
- CAPS : Syndrome Catastrophique des Anti-Phospholipides
- MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

- CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
- ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines
- IGFBP-2 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-2
- IV : intraveineux
- RTX : RITUXIMAB
- VPN : Valeur Prédicative Négative
- SAPL : Syndrome des anticorps Anti-Phospholipides

I. INTRODUCTION

Le Lupus Erythémateux Systémique (LES) est une maladie auto-immune, dans laquelle différents organes peuvent être la cible du système immunitaire. Cette pathologie est à l'origine d'une importante morbidité et d'une mortalité non négligeable, variables selon les individus et le type d'atteinte d'organe. Des facteurs génétiques, hormonaux, et environnementaux jouent également un rôle dans la survenue de la maladie et son évolution clinique.

L'atteinte rénale du lupus est relativement fréquente, et est une des manifestations les plus sévères de la maladie. Selon certaines études, 37 à 60% des patients souffrant de LES présenteront une néphropathie lupique au cours de leur vie (1)(2). La présence de cette atteinte conditionnant le traitement, un dépistage systématique doit être effectué au diagnostic et tout au long du suivi. Sa prise en charge thérapeutique repose principalement sur le type d'atteinte histologique, selon les recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR) et de l'American College of Rheumatology (ACR) (3)(4).

La gravité de son pronostic est liée au risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale (IRT), altérant la qualité de vie des patients et leur survie globale. De lourdes thérapeutiques immunosuppressives sont entreprises pour tenter de contrôler la maladie, et empêcher la survenue de rechutes (5). L'enjeu du traitement de la néphropathie lupique est donc de prévenir la dégradation de la fonction rénale à long terme, tout en limitant les complications, principalement infectieuses, des traitements immunosuppresseurs.

Durant les quarante dernières années, de nombreux auteurs se sont intéressés à identifier des facteurs de risque précoces du pronostic rénal à long terme, dans le but d'optimiser les thérapeutiques et le suivi des patients.

L'objet de ce travail est d'étudier différents facteurs pronostiques d'insuffisance rénale chronique à long terme, au sein des glomérulonéphrites lupiques de classes III et IV, et de les évaluer dans notre cohorte bordelaise.

II. GENERALITES

II.1. Epidémiologie

A) Incidence et prévalence du lupus érythémateux systémique et de la néphrite lupique

L'incidence globale du LES est estimée entre 1,4 et 22 cas pour 100.000 habitants. La prévalence est, quant à elle, évaluée entre 7 et 160 cas pour 100.000 habitants. La population touchée classiquement par cette maladie est la femme jeune, avec un ratio de 10 femmes pour 1 homme. Cependant, le diagnostic peut se faire dès l'enfance, ou dans des tranches d'âges plus avancées. Le tableau clinique le plus fréquent est constitué de manifestations cutanées et articulaires, associées à des anomalies immunologiques, caractérisées par une réponse immune dirigée contre des antigènes d'origine nucléaire. Certains patients présentent des formes plus graves, avec au premier plan les atteintes rénales, hématologiques, ou du système nerveux central. La cohorte EUROLUPUS a été créée afin d'étudier les différents aspects épidémiologiques du LES dans la population européenne, incluant 1000 patients suivis pendant 10 ans. Dans cette cohorte, l'âge moyen des premiers symptômes de LES était 29 ans. Seulement 9% des patients étaient des hommes. La néphropathie lupique concernait 28% des patients (6).

Selon certaines études, la néphrite lupique concerne 28 à 74% des patients atteints d'un LES, cette grande variabilité étant entre autres expliquée par la proportion des différentes ethnies au sein des populations étudiées (6)(7)(8)(9). En effet, les patients caucasiens sont moins à risque de développer une atteinte rénale (12-33%), que les patients noirs (40-69%), latino-américains (36-61%), ou asiatiques (47-53%) (1)(7)(9)(10)(11). Aux Etats-Unis, approximativement 35% des adultes atteints de LES présentent une néphrite lupique au diagnostic, et 50 à 60% des patients lupiques en développeront une dans les dix premières années de leur maladie (4).

L'atteinte rénale se déclare préférentiellement au début de la maladie, souvent dès le diagnostic ou durant la première année du suivi. L'homme est plus à risque de la développer (1), et généralement plus précocement que la femme, avec 48% de néphrite lupique dans l'année du diagnostic chez l'homme versus 20% chez la femme. Les manifestations cliniques et biologiques peuvent être variables, et plus ou moins bruyantes. Dans la cohorte EUROLUPUS, 22% des

patients présentaient une altération de la fonction rénale dès le diagnostic, et 28% un syndrome néphrotique (12).

B) Facteurs de risque de néphropathie lupique

Plusieurs auteurs ont étudié les facteurs de risque d'atteinte rénale chez les patients lupiques. Le sexe masculin a été identifié par Seligman *et al*, mais cela n'était cependant pas le cas dans la cohorte EUROLUPUS (6)(11). D'autres facteurs de risque, tels que l'âge jeune au diagnostic du LES (<33 ans), ou les origines hispaniques, africaines et asiatiques, sont des éléments plus robustes (9)(11). Enfin, l'activité de la maladie, notamment quantifiée par le Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), semble également être associée à la survenue de cette atteinte (9).

Sur le plan immunologique, les anticorps (Ac) anti-ADN, d'autant plus que leur titre est élevé, le titre élevé d'Ac anti-C1q, les Ac anti-RNP, et les Ac anti-histones ont été montrés comme associés à la survenue de néphrite lupique, permettant probablement d'identifier les sujets plus à risque (6)(9)(13)(14). En revanche, la présence de Facteur Rhumatoïde (FR) serait associée à une plus faible prévalence de la maladie rénale (6).

C) Pronostic vital des patients lupiques

Le pronostic vital de la maladie lupique s'est amélioré avec le temps, avec une survie à dix ans d'environ 90% (15). Ce pronostic est largement influencé par la présence ou non d'une néphropathie lupique, d'autant plus que cette atteinte est une glomérulonéphrite (GN) de classe III ou IV selon la classification ISN/RPS 2003 et/ou qu'il s'y associe un syndrome néphrotique et/ou une insuffisance rénale sévère. Pour exemple, dans l'étude de Mok *et al*, sur les 694 LES, 53% des patients présentaient une néphrite lupique. Le taux de survie à 15 ans était de 84,3% en cas d'atteinte rénale, contre 91,6% en son absence ($p=0,004$). Les formes prolifératives étaient associées à une augmentation de la mortalité (HR 2.28, 95% CI :1.22–4.24), contrairement aux formes membraneuses pures. De la même façon, l'insuffisance rénale terminale était un facteur de risque de mortalité (HR : 9.20 (95%CI 4.92–17.2) ($P = 0.001$)). Ainsi, il a été observé une diminution de l'espérance de vie de 15 ans chez les patients atteints de néphrite lupique, et de 23,7 ans en cas d'insuffisance rénale surajoutée (16).

La survie des patients atteints de néphropathie lupique s'est considérablement améliorée durant les cinquante dernières années, le taux de mortalité étant estimé auparavant à plus de 50%

à 5 ans, contre actuellement des taux de survie à 10 ans entre 85 et 92 % (6)(17)(18). Pour exemple, la survie des néphrites lupiques de classe IV est passée de 30% dans les années précédant 1970, à 55% dans les années 1970, avec l'arrivée du CYCLOPHOSPHAMIDE (CYC), pour atteindre 80% durant les dernières décennies. Ces gains de survie sont liés à l'amélioration des différentes thérapeutiques (traitements antihypertenseurs, hémodialyse, transplantation rénale), à la meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, aux diagnostics plus précoces, et aux meilleures connaissances des traitements immunosuppresseurs (6). Dernièrement, c'est surtout l'usage plus rationnel des thérapeutiques immunosuppressives, qui a permis d'améliorer le pronostic vital des patients, en diminuant les posologies et durées d'exposition aux traitements et en améliorant leurs profils de tolérance (10). Les perfusions de CYC remplaçant la forme orale, puis l'usage du protocole EUROLUPUS, aussi efficace et moins toxique que le protocole de la National Institutes of Health (NIH), ont permis de réduire le temps d'exposition et la dose cumulée reçue.

Les facteurs de risque de mortalité diffèrent selon les études, mais on retrouve classiquement : le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans au diagnostic, et le niveau socio-économique bas. La consommation du complément est un facteur de risque plus controversé, avec des résultats variables selon les études. L'anémie hémolytique semble, par contre, être un facteur de gravité identifié, tout comme le Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) supérieur ou égal à 10 dans la première année du diagnostic (18).

Par ailleurs, la survie des patients est, comme la survie rénale, fortement liée à l'obtention d'une rémission après traitement, avec pour exemple, dans l'étude de Korbet *et al*, un taux de survie à 5 et 10 ans de 95% en cas de rémission obtenue, contre 69% à 5 ans et 60% à 10 ans, en l'absence de rémission (19). De la même façon, dans l'étude de Chen *et al*, la survie des patients à 10 ans est de 95% pour les patients en rémission complète, contre 76% pour les rémissions partielles, et 46% en l'absence de rémission (20).

Enfin, le pronostic vital des patients lupiques est également aggravé par une athérosclérose accélérée en lien avec la pathologie, qui est maintenant bien décrite, y compris chez les jeunes femmes (21). Ce risque de maladies cardiovasculaires, lié en parti à l'usage de la corticothérapie, est aussi majoré en cas d'atteinte rénale de la maladie (16)(22). En effet, la néphrite lupique majore ce risque, que ce soit par l'insuffisance rénale chronique, par l'hypertension artérielle (HTA) ou par la protéinurie (23).

D) Risque d'insuffisance rénale terminale des glomérulonéphrites classe III/IV

Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est faible dans les différentes études randomisées, estimé à moins de 10% dans les 5 à 10 ans (1). Cependant, ce risque paraît plus important en pratique clinique, avec des taux d'IRT s'élevant à 19% chez le sujet caucasien, et jusqu'à 69% chez le sujet noir (1). Selon les données EULAR/ERA-EDTA de 2012, 10 à 30% des patients présenteraient une IRT dans les 15 ans suivant le diagnostic de néphrite lupique (3).

Dans l'étude chinoise de Mok *et al*, le risque de doublement de créatinine était de 7,4% à 5 ans, et de 14,3% à 10 ans, avec des taux de survie rénale de 95% à 5 ans et de 87,5% à 10 ans (5). Il semble donc que l'incidence de l'IRT ne soit pas si exceptionnelle sur le long cours. De plus, sa survenue est un facteur déterminant pour la survie des patients, et leur qualité de vie. Enfin, l'insuffisance rénale chronique (IRC), même sans être terminale, est un facteur important de morbi-mortalité. Il semble donc essentiel d'étudier les facteurs de risque de survenue d'IRC à long terme, afin d'améliorer le pronostic global des néphropathies lupiques.

E) Rémission et rechutes des glomérulonéphrites de classe III/IV

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique de la néphrite lupique, celle-ci reste imparfaite, avec au mieux 81% des patients en rémission rénale à l'issue de la première ligne de traitement, et environ un tiers des patients qui présenteront une rechute, le plus souvent lorsqu'ils sont encore sous pression immunosuppressive (24). Selon Hahn *et al*, 50% des patients présentent une amélioration des paramètres biologiques rénaux à 6 mois de traitement, pour atteindre 65 à 80% entre les 12ème et 24ème mois (4). La réponse rénale complète peut donc être atteinte jusqu'à deux ans après le début du traitement, en sachant que moins de 30 à 40% des patients l'atteignent dans les six premiers mois. Ainsi, avant de conclure à un échec de traitement, il convient d'attendre deux ans pour une rémission complète, 6 à 12 mois pour une rémission partielle, et 3 à 4 mois en l'absence d'amélioration des paramètres rénaux (3).

Par ailleurs, il est important de noter que la définition de la réponse rénale n'est pas unanime dans les essais cliniques. Une des définitions les plus utilisées de réponse complète est la réduction de la protéinurie à moins de 0,5g/j, en l'absence d'hématurie (< 10GR/UC), avec une fonction rénale conservée (24). Cependant, les dernières études sont plutôt en faveur d'une exclusion de l'hématurie des critères de réponse, avec une mesure trop imparfaite qui diminue la sensibilité de la réponse rénale à prédire le pronostic rénal à long terme. La réponse partielle est

généralement définie par une diminution de plus de 50% de la protéinurie, sous le seuil de 1,5g/j, en l'absence d'insuffisance rénale.

Dans l'étude de Ioannidis *et al*, le temps de rémission médian était de 10 mois, et 22% des patients étaient non répondeurs. Chez les patients répondeurs, le temps de rechute médian était de 79 mois, avec un temps médian de re-rémission de 32 mois, quasiment systématiquement plus long lors de la rechute que lors de la poussée initiale (25).

La définition de rechute rénale peut également varier selon les études. Dans l'étude de Hill *et al* par exemple, la rechute est définie comme une augmentation de plus de 50% de la créatinine et / ou une protéinurie $\geq 3,5\text{g/j}$ (26).

Les taux de rechutes varient selon les études en fonction notamment des durées de suivi et des traitements reçus. Environ un tiers des patients présentent une rechute au cours du suivi, avec des temps médians de survenue variant de deux à cinq ans.

Pour exemple, dans la cohorte de Mok *et al*, le taux de rechute à 96,5 mois était de 38% (42% néphritique et 58% protéinurique), avec un temps médian de rechute de 32 mois. Le risque cumulé de rechute était de 28% à 36 mois, et de 44% à 60 mois (5). Dans l'étude d'Hachmi *et al*, 37% des patients présentaient une rechute rénale, avec un délai moyen de survenue de 40 mois, malgré un traitement par Corticoïdes (CTC) et AZATHIOPRINE (AZA) (27). Dans l'étude de Tamirou *et al*, malgré un traitement d'induction par CYC suivi d'un traitement d'entretien par AZA ou MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF), 19 à 25% des patients présentaient une rechute sur une durée moyenne de deux ans (28). Dans l'étude de Tomioka *et al*, le temps moyen de survenue de la première rechute était de 4,8 +/- 4,7 ans, avec des délais très variables allant de 0,1 à 12,7 ans (2).

Les rechutes impactent énormément le pronostic rénal à long terme, car elles sont fréquentes (25% des patients) et à l'origine, lors de chaque poussée, de nouvelles lésions tissulaires altérant la fonction de l'organe.

II.2. Classification histologique et critères diagnostiques

A) Classification histologique

Le diagnostic de néphropathie lupique repose essentiellement sur la biopsie rénale, avec analyse en immunofluorescence, mettant en évidence une glomérulonéphrite médiée par des complexes immuns. La biopsie rénale s'effectue largement, car elle permet de : confirmer le diagnostic, classer l'atteinte dans les différentes formes histologiques, établir le pronostic, éliminer des diagnostics différentiels, et guider la thérapeutique (29). Les indications de ponction-biopsie rénale (PBR) chez le patient atteint de LES sont, selon l'EULAR et l'ACR, l'insuffisance rénale (DFG < 60ml/mn/1,73m²) non expliquée par le contexte, ou la protéinurie supérieure ou égale à 0,5g/j (rapport protéinurie/créatininurie ≥ 50mg/mmol), d'autant plus qu'il existe une hématurie associée (Tableau 1).

L'atteinte la plus fréquente est la glomérulonéphrite, correspondant à une atteinte glomérulaire médiée par des complexes immuns, souvent associée à des lésions tubulo-interstitielles, avec ou sans dépôts immuns (1). Cependant, les atteintes glomérulaires sont polymorphes. Elles sont classées en 6 catégories histologiques principales. La classification histologique actuellement utilisée est celle de l'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society de 2003 (ISN/RPS 2003), qui a remplacé celle de World Health Organisation révisée en 1995 (WHO 1995) (10) (Tableaux 2 et 3). Ces classifications ont permis d'homogénéiser des groupes de patients pour les essais cliniques, et définissent des patterns histologiques de pronostics différents, pour lesquels la prise en charge thérapeutique diffère. Cependant, la valeur pronostique des formes segmentaires et globales de la classe IV (IV-S et IV-G) n'est pas tout à fait établie, avec, dans certaines études, une survie rénale comparable entre ces deux classes, qui seraient peut-être un même continuum de la maladie (30)(31).

En plus de cette classification ISN/RPS 2003, il est important d'apprécier les index d'activité (A) et de chronicité (C), qui sont des éléments déterminants pour le pronostic rénal (Tableau 4). L'évaluation histologique doit être globale, et comporter l'étude des secteurs tubulo-interstitiel et vasculaire, en plus du secteur glomérulaire. En effet, différents auteurs ont montré la valeur pronostique sur le devenir rénal à long terme, de ces lésions tubulo-interstitielles, telles que l'atrophie tubulaire, la fibrose et l'infiltrat inflammatoire (32). Les lésions vasculaires sont fréquentes, et peuvent également influencer le pronostic rénal. Il convient donc de rechercher les dépôts vasculaires de complexes immuns, l'athérosclérose, la microangiopathie thrombotique, la vasculopathie nécrosante non inflammatoire, ou encore d'authentiques vascularites rénales,

péjoratives pour le devenir rénal à long terme (33). Pour finir, le « collapsing glomerulopathy » est un facteur de très mauvais pronostic, marqueur de résistance au traitement, et est rencontré chez les sujets noirs. Ces lésions ne sont pas spécifiques de la néphropathie lupique, mais sont en lien avec un polymorphisme du gène Apolipoprotéine 1 (APOL1), qui explique une part de la gravité de la maladie dans ce contexte (34)(35).

B) Critères diagnostiques cliniques et biologiques

Le LES est une maladie systémique pouvant atteindre de nombreux organes, et se présentant par un spectre de manifestations cliniques et immunologiques très variées. La difficulté diagnostique de cette pathologie repose sur des symptômes aspécifiques parfois isolés, comme la fièvre ou des arthralgies. Ceci explique que le délai entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic retenu, selon les critères de classifications, soit en moyenne de deux ans (6).

Le diagnostic de LES repose sur des critères cliniques et immunologiques, définis par les critères du Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) publiés en 2012, qui ont remplacé la classification de l'ACR révisée en 1997 (Tableau 5). Ainsi, le diagnostic de LES peut être posé en présence de 4 critères, dont au moins un critère clinique et un critère immunologique. Le diagnostic peut également être retenu en cas d'atteinte rénale isolée, si une glomérulonéphrite est observée à la biopsie rénale, en présence d'une sérologie positive (anticorps antinucléaires (ANA) ou Ac anti-ADN natif) (36).

L'activité de la maladie lupique doit être évaluée au diagnostic, et nous disposons pour cela de plusieurs scores : le Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), l'index European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), l'index British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), ou encore de scores composites, comme le SELENA-SLEDAI (37) (38). Ces différents scores, principalement conçus pour homogénéiser des groupes de patients dans les essais cliniques, peuvent tout de même aider à apprécier la gravité du tableau initial, et à évaluer objectivement la réponse thérapeutique.

Sur le plan biologique, le bilan auto-immun doit comporter la recherche d'ANA, d'Ac anti-ADN, et la recherche d'une consommation du complément, par un abaissement du C3, C4 et CH50. La recherche d'Ac anti-ADN étant peu spécifique par méthode ELISA, il convient d'exiger un taux supérieur à deux fois la normale, pour être un critère immunologique (39). De plus, il est essentiel de rechercher la présence d'anticorps anti-phospholipides (APL), qui engendrent une prise en charge spécifique.

L'atteinte rénale du lupus est souvent présente dès le diagnostic ou se développe dans les premières années de la maladie. Les manifestations à rechercher sont :

- principalement, la présence d'une protéinurie significativement augmentée ($> 0,5\text{g/j}$). Grâce aux critères SLICC, le rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon peut maintenant être utilisé au même titre que la protéinurie des 24 heures ($> 500\text{mg}/24\text{h}$), alors que la bandelette urinaire, trop imprécise, ne fait plus partie des critères diagnostiques (39).

- un sédiment urinaire actif, avec hématurie ($> 5\text{ GR/UC}$) et/ou une leucocyturie ($> 5\text{ GB/UC}$) en l'absence d'infection des voies urinaires

- l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique, souvent précoce chez les sujets non caucasiens

- l'apparition d'une hypertension artérielle.

Différents syndromes clinico-biologiques peuvent alors être rencontrés :

- un syndrome glomérulaire chronique

- un syndrome néphrotique ou néphritique aigu, principalement dans les formes prolifératives

- un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), en faveur d'une forme proliférative avec présence de croissants cellulaires

- une micro-angiopathie thrombotique (MAT) et/ou un syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS)

- une néphropathie tubulo-interstitielle en rapport avec un syndrome de Gougerot-Sjögren associé (1).

L'atteinte rénale peut également évoluer à bas bruit, ce qui rend le dépistage indispensable au diagnostic, lors de chaque poussée de la maladie et de périodes à risque, comme la grossesse ou lors de modifications thérapeutiques. Celui-ci s'effectuera par une mesure régulière de la tension artérielle, un dosage de la créatininémie avec calcul du DFG selon Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ou Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), une bandelette urinaire pour la recherche d'hématurie et d'albuminurie, qu'il conviendra, en cas de positivité, de quantifier par une protéinurie des 24 heures ou un rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon, et par un ECBU.

Enfin, à l'heure actuelle, il convient d'effectuer une biopsie rénale pour asseoir le diagnostic devant toute suspicion de néphrite lupique.

Récemment, certains auteurs ont montré l'intérêt d'un marqueur sérique, l'Insulin-like Growth Factor Binding Protein-2 (IGFBP-2), qui serait associé à l'atteinte rénale. De plus, corrélé aux niveaux de créatinine, de protéinurie/créatininurie, et à l'index de chronicité histologique, il pourrait être un marqueur de l'activité de la néphrite lupique (40). D'autres auteurs ont montré une corrélation entre la sécrétion urinaire augmentée de céruléoplasmine et de transferrine, et l'atteinte rénale chez le patient lupique. L'augmentation de la transferrine urinaire serait corrélée au SLEDAI et à la protéinurie, et donc associée à l'activité de la néphrite lupique (41). De nouvelles études sont cependant nécessaires pour conclure sur l'intérêt de ces dosages, actuellement non réalisés en routine.

II.3. Traitement des glomérulonéphrites de classe III/IV

A) Objectifs

Les objectifs principaux du traitement de la glomérulonéphrite lupique de classe III/IV sont de préserver la fonction rénale à long terme, prévenir les poussées et rechutes de la maladie, améliorer la qualité de vie et la survie des patients, tout en minimisant les effets indésirables liés aux traitements (3). Pour cela, les objectifs du traitement sont d'obtenir une réponse rénale complète dans les deux premières années, ou à défaut, d'obtenir une réponse rénale partielle en 6 à 12 mois.

Le traitement de la néphrite lupique est basé en grande partie sur la classification histologique ISN/RPS de 2003. Ainsi, les Classes I et II ne nécessitent généralement pas de traitement immunosuppresseur. Les Classes III et IV avec lésions histologiques actives, plus ou moins associées à des lésions chroniques (A ou A/C), requièrent en revanche un traitement incisif, composé d'une corticothérapie et d'immunosuppresseurs. La Classe V lorsqu'elle n'est pas associée à des lésions de classe III ou IV, peut nécessiter également la mise en route d'un traitement immunosuppresseur, en cas de protéinurie importante (> 1g/j) malgré un traitement par inhibiteur du système rénine angiotensine. La Classe VI nécessite, en revanche, une préparation aux techniques de suppléance, plutôt qu'un traitement spécifique (3)(4).

Un traitement séquentiel est actuellement recommandé, avec un traitement d'induction ayant pour objectif d'obtenir la rémission rénale, puis un traitement d'entretien, permettant de maintenir cette réponse rénale et d'éviter les rechutes.

B) Traitement d'induction

A partir des années 1980, plusieurs études comparant le traitement par corticoïdes seuls au traitement par CYC ont permis de montrer une efficacité supérieure des drogues cytotoxiques, avec un meilleur taux de rémission (42)(43)(44). Une méta-analyse a ensuite confirmé ces résultats, en montrant que le CYC permettait de diminuer l'incidence de l'insuffisance rénale terminale et de la mortalité globale (45).

Les effets indésirables du CYC utilisé à forte dose selon la NIH (bolus mensuels de 0,5g/m² de surface corporelle, pendant 6mois, puis 2 bolus trimestriels) étaient nombreux, avec au premier plan une augmentation du nombre d'infections sévères, mais aussi des cytopénies et l'insuffisance gonadique prématurée. L'essai clinique EUROLUPUS a permis de montrer une efficacité similaire entre le protocole de CYC « forte dose » (CYC 0,5mg/m²sc/mois pendant 6 mois, puis 2 bolus trimestriels, la dose pouvant être majorée jusqu'à 1,5g par bolus en fonction du nadir des GB à J14) et un protocole « faible dose » (6 bolus de 500mg toutes les 2 semaines), avec la même probabilité de doublement de créatinine et d'IRT (12)(46)(47). Ce protocole surnommé EUROLUPUS est maintenant largement utilisé, améliorant le profil de tolérance du CYC.

De nombreuses études ont ensuite montré l'équivalence du MMF par rapport au CYC, avec parfois moins d'effets indésirables, en faveur du MMF. Cependant, ces études concernaient principalement les populations asiatiques et afro-américaines (48)(49)(50)(51)(52)(53). Appel *et al* n'ont pas réussi à montrer la supériorité du MMF sur le CYC en traitement d'induction, sauf dans la population latino-américaine, où le taux de réponse était de 60,9% contre 38,8%. Cependant, ce traitement présentait un intérêt pour la préservation ovarienne (52).

Selon les recommandations de l'ACR, les GN de classes III et IV selon la classification ISN/RPS de 2003, doivent être traitées par CYC ou MMF (2 à 3g/j) en association à une corticothérapie. La dose plus faible de MMF est recommandée pour les patients asiatiques. En cas de croissants cellulaires à la biopsie rénale, de protéinurie importante, ou d'insuffisance rénale, la forte dose de MMF est préconisée. La durée recommandée du traitement d'induction par MMF est de 6 mois. Plusieurs études ont montré l'équivalence des ces deux thérapeutiques, à l'exception des patients afro-américains et hispaniques qui répondent moins bien au CYC, et chez qui un traitement d'emblée par MMF est préférable (4). Le dosage plasmatique du MMF n'est pour l'instant pas

recommandé. Une corticothérapie doit être administrée en association au traitement cytotoxique, avec un schéma de 3 bolus intraveineux (IV) de 500 à 1000 mg de METHYLPREDNISOLONE, suivi d'une corticothérapie orale de 0,5-1mg/kg, qui sera ensuite diminuée progressivement.

C) Traitement d'entretien

Compte tenu des rechutes fréquentes, il a été démontré que dans les suites du traitement d'induction, un traitement d'entretien était nécessaire pour maintenir la réponse thérapeutique. Suite aux études du NIH, un traitement d'entretien a initialement été administré sous la forme de CYC IV trimestriel (42). Puis des traitements immunosuppresseurs moins lourds, avec moins d'effets indésirables ont été utilisés. Actuellement, le traitement recommandé en relai du traitement d'induction par CYC est l'AZA ou le MMF (4). En effet, Contreras *et al* ont montré que l'AZA et le MMF sont plus efficaces et mieux tolérés que le CYC au long cours, sur une population afro-américaine et hispanique principalement (54).

Plusieurs études ont ensuite comparé le MMF et l'AZA en traitement d'entretien :

- L'étude « ALMS » a montré une supériorité de l'AZA sur le MMF pour la prévention des rechutes (55).

- En revanche, l'étude « MAINTAIN » ne retrouvait aucune différence entre les deux traitements, avec des temps de survenue d'IRT, des créatinines en fin de suivi, des pourcentages de patients avec DFG < 60ml/mn/1,73m² / créatinine > 120% / créatinine > 1mg/dl, des protéinuries médianes de fin de suivi, des délais avant rechute et des nombres de patients présentant des rechutes comparables, avec des effets indésirables comparables également (28)(56).

La différence de résultat entre ces deux études est probablement secondaire à deux designs d'étude différents, avec dans l'étude « ALMS », des patients inclus qu'en cas de réponse rénale au traitement d'induction, ce dernier n'étant pas standardisé, alors que dans l'étude « MAINTAIN », les patients recevaient tous le protocole EUROLUPUS en induction, et étaient inclus indépendamment de la réponse rénale au traitement. De plus, la proportion de patients non caucasiens était plus importante dans l'étude « ALMS ».

D) Néphrites lupiques réfractaires au traitement d'induction

En cas de néphrite lupique réfractaire au traitement d'induction, il convient de switcher le CYC par du MMF ou le MMF par du CYC, selon le traitement utilisé initialement.

Fra *et al* ont montré l'efficacité du RITUXIMAB (RTX) en association au CYC dans le cas de néphrite lupique réfractaire, permettant l'obtention d'une rémission complète (57). L'efficacité du RTX a également été évoquée sur le plan histologique dans l'étude de Van Vollenhoven *et al*, avec une diminution des signes d'activité sur des biopsies rénales répétées après traitement par RTX et CYC (58). Ainsi, en l'absence de réponse rénale au MMF et au CYC, un traitement par RTX peut être envisagé.

De même, les Anti-calcineurines ne sont pas recommandés en pratique courante dans le traitement de la glomérulonéphrite lupique, mais ils semblent constituer une sérieuse alternative thérapeutique aux vues de plusieurs études, avec notamment l'efficacité du TACROLIMUS en association au MMF, améliorant la réponse rénale (4)(59)(60)(61)(62)(63)(64).

Le traitement par plasmaphérèse n'a pas montré d'intérêt en association au CYC dans les néphrites lupiques sévères, et n'est donc pas recommandé (65)(66).

E) Perspectives thérapeutiques ?

Plus récemment, le traitement par RTX a été évalué contre placebo, en traitement d'induction, en association au MMF et à la corticothérapie. Le schéma était une administration de 1g à J0, renouvelée à J15, puis cette même séquence renouvelée à 6 mois. Cet essai LUNAR a montré une tendance à l'efficacité de l'anti-CD20, avec une amélioration de la réponse rénale, mais la différence n'étant pas significative entre les deux groupes, ce traitement n'est pas recommandé en traitement d'induction (67).

L'étude ACCESS a étudié l'efficacité de l'ABATACEPT versus placebo dans le traitement de la GN lupique, en association au CYC et à la corticothérapie, puis au traitement d'entretien. Le schéma était une administration mensuelle de 500 à 750mg. A un an de traitement, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (68). Furie *et al* ont eux aussi étudié l'efficacité de l'ABATACEPT, en testant deux doses différentes, avec un groupe contrôle placebo. Les patients ont été traités dans les 3 groupes par du MMF et une corticothérapie. Dans cet essai la tolérance a été bonne, mais il n'y a pas eu de différence significative entre les 3 groupes pour le critère de

jugement principal (temps pour confirmer la réponse rénale complète) (69). L'ABATACEPT n'est donc pas recommandé à l'heure actuelle.

Par ailleurs, certains auteurs se sont intéressés aux possibilités d'épargne cortisonique. Pepper *et al* ont montré l'efficacité de l'association RITUXIMAB et MMF pour diminuer les doses de cortisone au long cours (70). Puis, plus récemment, l'essai RITUXILIP a confirmé l'efficacité du RITUXIMAB en association avec le MMF pour interrompre la corticothérapie orale (71).

F) Traitements adjuvants

Tout patient lupique présentant une atteinte rénale doit bénéficier d'un traitement par HYDROXYCHLOROQUINE en l'absence de contre-indication.

Tout patient présentant une néphrite lupique et une protéinurie supérieure ou égale à 0,5g/j doit bénéficier d'un traitement bloqueur du système rénine-angiotensine, hormis en période de grossesse, où ces traitements sont contre-indiqués. Le but de ce traitement est de réduire significativement la protéinurie et de limiter l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (4).

Par ailleurs, les mesures de néphroprotection doivent être mises en place, avec un contrôle strict de la tension artérielle (objectif $\leq 130/80$ mmHg), et un traitement par Statines en cas d'hypercholestérolémie (LDLc > 100mg/dl).

G) Traitements de suppléance

Lors d'une aggravation progressive de la fonction rénale, il est parfois judicieux de ne pas surajouter les traitements immunosuppresseurs, car cette évolution peut être la conséquence de lésions rénales majeures fixées, sans potentiel de récupération. Ainsi, la préparation aux techniques de suppléance est alors recommandée. La transplantation rénale est l'option la plus satisfaisante avec un pourcentage de succès similaire à la population générale et des récurrences sur greffon exceptionnelles (24).

II.4. Facteurs pronostiques des Glomérulonéphrites lupiques

A) Facteurs sociodémographiques

1) Ethnie

Le pronostic de la néphrite lupique est très différent selon l'ethnie du patient. Les Afro-américains et les Hispaniques présentent un plus grand risque d'évolution défavorable (10)(12). Austin *et al* avaient déjà montré en 1995, que les patients noirs développaient plus fréquemment une insuffisance rénale (72). Depuis, il a été prouvé dans plusieurs études que les sujets noirs ont une maladie plus agressive et une plus grande résistance au traitement que la population caucasienne, sans que les causes ne soient clairement identifiées (73). Plusieurs études ont montré qu'ils sont également plus à risque de rechutes, et ont une mortalité plus élevée (9)(74). Le polymorphisme du gène APOL1, spécifique à cette population, est une des causes expliquant ce mauvais pronostic.

Par ailleurs, les patients hispaniques, et même asiatiques, ont un moins bon pronostic que les patients caucasiens.

2) Age

L'âge jeune au diagnostic a été retrouvé comme facteur de mauvais pronostic. Ortega *et al* ont par exemple montré qu'un âge inférieur à 24 ans au diagnostic était associé à un moins bon pronostic (10)(12). L'hypothèse d'une moins bonne observance thérapeutique chez certains patients très jeunes pourrait expliquer ce résultat.

3) Sexe

Le sexe masculin a été montré comme un facteur associé à un moins bon pronostic, mais cela diffère selon les études (10).

4) Niveau socio-économique

Le bas niveau socio-économique a également été montré, à plusieurs reprises, comme facteur de risque de mauvais pronostic (74) (75).

B) Facteurs cliniques et biologiques au diagnostic

1) Hypertension artérielle

Plusieurs auteurs, dont Contreras *et al*, ont montré que l'hypertension artérielle au diagnostic, et surtout lorsqu'elle persiste après traitement d'induction, est un facteur de mauvais pronostic à long terme (5)(10)(12)(76)(77).

2) Syndrome néphrotique et hypoalbuminémie

La présence d'un syndrome néphrotique au diagnostic était associée à un moins bon pronostic rénal dans l'étude d'Appel *et al*, tout de même amélioré chez les patients en rémission après traitement (78). Ce résultat a été retrouvé par Contreras *et al*, avec 74% d'évolutions défavorables chez les patients présentant un syndrome néphrotique, contre 56% chez les autres (76). L'hypoalbuminémie a également été associée au mauvais devenir rénal, sans ressortir comme un facteur significatif en analyse multivariée (79).

3) Hématose

L'anémie et le taux d'hématocrite ont été retrouvés comme facteurs de mauvais pronostic rénal. Cependant, ces résultats n'ont pas toujours été confirmés en analyse multivariée (10)(76).

4) Insuffisance rénale aigue

L'élévation de la créatinine au diagnostic est associée à une augmentation du risque d'insuffisance rénale et de décès, surtout si cette insuffisance rénale n'est pas corrigée par le traitement entrepris (10)(12)(76)(80).

C) Facteurs immunologiques

1) Les spécificités d'anticorps

L'association de certaines spécificités d'anticorps avec l'activité de la maladie et la survenue de rechute de la maladie lupique a été retrouvée dans plusieurs études. Les anticorps concernés étaient les Ac anti-ADN, anti-C1q, anti-Sm, anti-ENA, les ANA, les Ac anti-histone et anti-nucléosome. Au contraire, les Ac anti-Ro, anti-SSB et anti-RNP ne semblaient pas être associés à l'activité de la maladie. Hormis pour les Ac anti-ADN, ces données reposent sur des études isolées, et ne permettent pas de conclure à de réels facteurs prédictifs de l'activité du LES (13)(81).

Concernant les Ac anti-ADN et l'atteinte rénale du LES, il a été montré que lorsque ces Ac restaient positifs ou que leur taux ré-augmentait d'au moins 25% après traitement, ils représentaient un marqueur de rechute rénale (81).

La présence d'Ac anti-C1q semble être associée à l'atteinte rénale avec de fortes valeurs prédictives négatives (VPN) dans les différentes études (70 à 100%), signe qu'en leur absence, les patients lupiques sont à faible risque de néphropathie, ou, en cas d'atteinte rénale, à faible risque de rechute rénale (81).

Enfin, la présence d'anticorps anti-phospholipides a été montrée comme associée à un mauvais pronostic rénal (10). Moroni *et al* ont retrouvé une prévalence de 26% d'anticorps anti-phospholipides au sein d'une cohorte de 111 néphrites lupiques. La présence d'APL était significativement associée aux glomérulonéphrites membraneuses (classe V), et à la survenue d'une insuffisance rénale à long terme ($p=0,01$) (80).

2) Le Complément

Dès 1989, l'hypothèse d'une hypocomplémentémie comme mauvais facteur pronostic était suggérée. Laitman *et al* avaient alors montré que les patients avec un abaissement prolongé du complément avaient un mauvais pronostic rénal et vital. Cette différence n'apparaissait, en revanche, qu'après un suivi prolongé d'au moins cinq ans (82). Ce résultat était également retrouvé par Cortès-Hernandez (77). Enfin, Contreras *et al* retrouvaient aussi cette association, avec, en analyse univariée, un C3 bas prédisant la survenue d'insuffisance rénale à long terme. En revanche, ce résultat n'était pas confirmé dans l'analyse multivariée (76).

La consommation du complément a également été retrouvée comme facteur prédictif d'exacerbation de la maladie lupique. Tomioka *et al* ont montré une relation entre la consommation du C3, du C4, et du CH50 et la survenue de poussées (2).

Il est difficile de conclure, que la consommation du complément est un facteur de mauvais pronostic devant des études divergentes, qui retrouvent des sensibilités insuffisantes (28,7 à 45% pour un C3 bas et 19 à 64% pour un C4 bas), et des spécificités variables (63 à 87% pour C3, et 45 à 79% pour C4). En revanche, les très bonnes VPN retrouvées à plusieurs reprises (95%) signifient qu'en l'absence de consommation du complément, la maladie semble peu active et bien contrôlée (81).

D) Facteurs histologiques

1) Classifications WHO 1995 et ISN/RPS 2003

La classification selon ISN/RPS de 2003, qui a remplacé la classification WHO, permet de distinguer les glomérulonéphrites de classes I et II, ayant une atteinte exclusivement mésangiale, des indices d'activité et de chronicité faibles, et une évolution indolente au pronostic plus favorable, des Classes III et IV, qui sont des formes prolifératives endocapillaires +/- extracapillaires (Photos 1, 2,3), et qui ont un moins bon pronostic à moyen terme, avec un risque d'IRT à 5 ans de 11 à 48% selon les études (5)(10). En effet, sans un traitement précoce, les Classes III et IV ont une évolution très péjorative. Les Classes VI sont déjà très évoluées, et traduisent le plus souvent une évolution vers l'IRT. Les Classes V, GN extra-membraneuses pures, ont quant à elles un bon pronostic à court terme (10% d'IRT à 10 ans), mais il semble que le pronostic à plus

long terme soit beaucoup plus incertain, avec une part des patients évoluant vers une néphropathie lupique proliférative (83).

Dans l'étude de Contreras *et al*, les formes prolifératives de classes WHO III et IV évoluent significativement plus vers un critère composite englobant le doublement de la créatinine, l'insuffisance rénale terminale et le décès. En effet, 32% des Classes III et 30% des Classes IV évoluaient vers ce critère, contre seulement 18% de Classes V et 5% des Classes II (76). Les Classes III et IV partagent des similarités cliniques, ainsi que des histoires naturelles communes et des réponses aux traitements comparables, avec pour différence le pourcentage de lésions glomérulaires, inférieur à 50% dans la Classe III, et supérieur à 50% dans la Classe IV (10). Elles sont d'autant plus graves qu'il existe une prolifération extra-capillaire importante, et des lésions fibreuses interstitielles. La Classe IV a été décrite comme la forme associée au moins bon pronostic rénal à long terme par rapport aux Classes I, II, III, V (HR 2,19 (95%CI 1,22-3,05)) (84). La survie globale semble également plus altérée au cours des Classes IV, avec 44% de survie globale à 10 ans, contre 74% pour toutes Classes histologiques confondues (85). Enfin, récemment, des auteurs ont comparé les Classes III et IV, prolifératives pures, aux Classes mixtes, prolifératives et membraneuses, III-V et IV-V, retrouvant un moins bon pronostic rénal à long terme dans les formes mixtes (86).

La valeur pronostique des lésions segmentaires et globales diffère selon les études et les classifications utilisées (WHO ou ISN/RPS) (10). Certaines études utilisant la classification WHO ont montré que la présence de 50% ou plus de lésions segmentaires des glomérules exposait à une progression vers l'insuffisance rénale terminale, et que les lésions segmentaires actives étaient plus fréquentes que les lésions globales diffuses chez les patients afro-américains, qui, on le sait, ont un moins bon pronostic rénal (76). En revanche, dans plusieurs études utilisant la classification de 2003 ISN/RPS, aucune différence d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale n'était montrée entre les classes IV-S et IV-G. Les patients présentant une néphrite lupique IV-G semblaient tout de même présenter plus d'hypertension artérielle, des protéinuries plus importantes, plus d'insuffisance rénale, d'anémie et d'hypocomplémentémie (87)(10). Ainsi, Bajema *et al* ont proposé récemment de supprimer ces sous-classes IV-G et IV-S de la Classe IV (88).

Récemment, des auteurs se sont intéressés aux facteurs histologiques pronostiques du devenir rénal, indépendamment de la classification ISN/RPS. Ils ont montré l'importance d'apprécier les croissants cellulaires et la sclérose glomérulaire à visée pronostique, rappelant la nécessité d'une évaluation histologique globale, non réduite à la seule classification ISN/RPS (85).

2) Index d'activité et de chronicité et lésions tubulo-interstitielles

Les scores d'Austin et de Hill sont des scores semi-quantitatifs évaluant les lésions actives et chroniques.

Les lésions histologiques prédictives d'un mauvais devenir rénal sont la présence à $\geq 50\%$ de croissants cellulaires, synonyme d'activité importante, et les lésions de fibrose interstitielle ou encore de fibrose glomérulaire, qui rentrent dans l'index de chronicité. Ainsi, la combinaison de ces lésions constitue un facteur important de mauvais pronostic (72).

La présence de croissants cellulaires est également associée aux échecs de traitement, avec moins de rémission complète (89).

Par ailleurs, récemment, des auteurs ont montré que le grade d'inflammation interstitielle, l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle, plus sévères dans les néphropathies de classe IV, étaient associées au mauvais devenir rénal. De plus, lorsque ces lésions étaient prépondérantes, elles étaient également un facteur associé à la mortalité. Ainsi, la quantification de ces lésions permettrait de stratifier le risque au sein de la classification ISN/RPS (84). Pakozdi *et al* ont montré en réalisant des biopsies répétées chez les patients atteints de néphropathie lupique, que l'inflammation interstitielle sur la biopsie rénale initiale était corrélée aux lésions cicatricielles tubulo-interstitielles des biopsies ultérieures. Le niveau de créatinine était quant à lui corrélé au degré d'atrophie tubulaire et à la fibrose interstitielle, signe que ces lésions sont fondamentales dans l'évaluation du pronostic rénal à long terme (90).

Clark *et al* se sont récemment intéressés au secteur tubulo-interstitiel et distinguent les lésions glomérulaires, secondaires à la réaction auto-immune, de l'inflammation tubulo-interstitielle, qui est le reflet de l'activation de l'immunité adaptative, à l'origine d'une amplification de la réaction inflammatoire locale et des dommages tissulaires (91). Ceci corrobore les résultats de l'étude de Couzi *et al*, qui avait déjà montré que l'infiltrat péri-glomérulaire de lymphocytes CD8+ était associé à un mauvais pronostic, avec un index d'activité important, des créatinines plus élevées, et une résistance au traitement (92).

Plusieurs auteurs ont montré l'importance du score de chronicité, et son association au mauvais devenir rénal à long terme, ce qui suggère qu'une adaptation de la classification ISN/RPS serait utile, afin de mieux prendre en compte la totalité de ces facteurs pronostiques (76)(80).

3) Suivi par biopsies rénales itératives ?

La réalisation de biopsies systématiques au cours du suivi n'est pas recommandée. En revanche, certains auteurs ont montré qu'une biopsie rénale à l'issue du traitement d'induction permettait d'apprécier la réponse histologique au traitement, et d'évaluer le pronostic rénal à long terme (93).

Dans l'étude de Hill *et al*, où des biopsies rénales ont été effectuées de manière systématique à 6 mois de traitement, on observe que certaines lésions de fibrose interstitielle et de séquelles glomérulaires peuvent être partiellement réversibles, devenant un bon facteur pronostic à long terme, alors que la persistance ou l'aggravation de ces lésions étaient prédictives d'un mauvais devenir rénal. Enfin, les auteurs ont également montré que l'inflammation histologique était fortement associée aux rechutes rénales et à l'évolution vers l'IRT. Les dépôts d'immunoglobulines, en revanche, n'influaient pas sur le devenir rénal (26).

Si la réalisation d'une nouvelle biopsie rénale n'est pas recommandée à cause des risques inhérents à ce geste invasif, certains auteurs préconisent tout de même de l'effectuer, en vue d'adapter le traitement immunosuppresseur en cas de persistance d'une protéinurie supérieure à 1g/j ou d'aggravation de la fonction rénale, après avoir éliminé une inobservance thérapeutique (1).

E) Réponse au traitement

La réponse au traitement a été montrée comme un facteur pronostique majeur du devenir rénal. On distingue la rémission complète, de la rémission partielle, des patients non-répondeurs. Les définitions varient selon les études, mais classiquement la rémission complète correspond à une normalisation de la protéinurie ($\leq 0,3-0,5\text{g/j}$) et à une fonction rénale normale (créatinine $\leq 1,4\text{mg/dl}$, soit $\leq 123\mu\text{mol/l}$), quant à la rémission partielle, il s'agit le plus souvent d'une diminution de la protéinurie des 24 heures de 50% ou plus, sous un seuil de 1,5g/j, et d'une augmentation limitée de la créatinine ($\leq 25\%$) (3).

Dans l'article de Korbet *et al*, étudiant le devenir rénal à long terme, la rémission complète était un facteur protecteur majeur d'évolution vers l'insuffisance rénale, avec un taux de survie rénale de 94% à 5 et 10 ans, contre 46% à 5 ans et 31% à 10 ans dans le groupe sans rémission (19). Les résultats de l'étude de Chen *et al* sont similaires avec une survie rénale de 94% à 10 ans en cas de rémission complète, de 45% en cas de rémission partielle et de seulement 19% en l'absence de

rémission (20). Park *et al* ont, quant à eux, montré que l'absence de rémission complète dans la première année était un facteur de risque d'insuffisance rénale chronique à long terme (79).

Dans l'étude de Chen *et al*, portant sur 86 GN prolifératives, 43% des patients obtenaient une rémission complète, et 24% une rémission partielle. Les facteurs prédictifs d'une rémission complète, identifiés dans cette étude, étaient une créatinine peu élevée au diagnostic et un index de chronicité peu élevé sur la biopsie rénale initiale (20). Ces facteurs prédictifs de rémission étaient confirmés par d'autres études, avec également une fonction rénale stable à quatre semaines de traitement, l'ethnie caucasienne, et une faible protéinurie initiale (19).

La réponse au traitement peut également être évaluée précocement par d'autres paramètres. Houssiau *et al* ont montré que l'amélioration de la créatinine, de l'albumine et de la protéinurie dans les six premiers mois de l'induction était associée à un meilleur pronostic rénal à long terme (12). En effet, si la protéinurie à 6 mois était inférieure à 1g/j, le pronostic rénal était bon, avec une VPP de 87%. De plus, dans l'essai clinique EUROLUPUS, la diminution d'au moins 75% voire 50% de la protéinurie des 24 heures à six mois de traitement était associée à un meilleur devenir rénal à long terme, avec une VPP de 90%. En revanche, les facteurs non corrélés au devenir rénal dans cette étude étaient : l'hypertension artérielle, l'âge inférieur à 30 ans, le sexe, la protéinurie initiale (<3g/j), la créatinine initiale (<1,4mg/dl), l'albumine initiale (<3mg/dl), les index d'activité et de chronicité, l'usage d'IEC/ARAII, la classe histologique (Classes WHO III ou Vc) et la dose de CYC (12). Ces résultats tendent à montrer que la réponse au traitement est au moins aussi importante que la gravité du tableau initial. Cette idée est confirmée par l'étude de Tamirou *et al*, qui n'a retrouvé aucun facteur présent au diagnostic permettant de prédire le devenir rénal à long terme. En revanche, l'importance de la décroissance de la protéinurie était à nouveau identifiée comme facteur pronostique. L'obtention d'une protéinurie $\leq 0,5\text{g/j}$ à 6 mois, et même à 12 mois, était associée à un bon devenir rénal avec des VPP respectives de 90% à 6 mois, et de 92% à 12 mois. La VPN d'une protéinurie $> 0,5\text{g/j}$ était en revanche basse, signifiant qu'une partie des patients n'atteignant pas ce seuil relativement drastique évoluait tout de même vers un bon devenir rénal (28). Korbet *et al* ont également montré que la diminution d'au moins 50% de la protéinurie à 6 mois était associée à un meilleur devenir rénal (94). En effet, la rémission complète, atteinte en moyenne en 22 mois, était plus fréquemment obtenue (4 fois plus) dans le groupe présentant une diminution de $\geq 50\%$ de la protéinurie (56% versus 22%). De même, les patients présentant une diminution de $\geq 50\%$ de la protéinurie à 6 mois avaient une fonction rénale plus stable, évoluant moins vers l'IRT (27% vs 63%). Enfin, la survie rénale à 15 ans était également bien meilleure dans le groupe où la protéinurie à 6 mois diminuait de $\geq 50\%$ (71% vs 25%). Ainsi, les auteurs concluent que cette diminution de $\geq 50\%$ de la protéinurie à 6 mois est un marqueur de bonne réponse au traitement et de bon pronostic rénal à long terme (94).

Plus récemment, Dall'Era *et al* ont tenté de déterminer, au sein de la cohorte EUROLUPUS suivie pendant 7 ans, quels facteurs pronostiques précoces entre la protéinurie seule et des critères composites (protéinurie, créatinine, hématurie) seraient les meilleurs biomarqueurs du bon devenir rénal à long terme. Ils ont ainsi montré que l'évaluation de la protéinurie seule apportait les meilleures sensibilité et spécificité, et que cette évaluation devait s'effectuer à 12 mois, plutôt que 3 et 6 mois, pour une meilleure performance. Ensuite, les auteurs ont tenté de déterminer un seuil de protéinurie prédictif du devenir rénal. Ils ont alors montré qu'une protéinurie à 12 mois (M12) < 0,8g/j prédisait un bon devenir rénal avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 78%. Ce seuil permettait donc de prédire efficacement le bon pronostic rénal, lorsque la protéinurie était en dessous, en revanche, lorsqu'elle était au-dessus, ce seuil ne suffisait pas à prédire efficacement un mauvais devenir rénal. En effet, la VPN étant basse, une partie des patients au-dessus du seuil évoluait tout de même vers un bon devenir rénal (95). Cette étude a ensuite inspiré l'étude de Tamirou *et al*, visant à définir le meilleur seuil de protéinurie à 12 mois prédictif du devenir rénal dans la cohorte MAINTAIN. Les auteurs ont alors retrouvé un résultat proche de Dall'Era *et al*, avec un seuil de protéinurie à 0,7g/j (Sen=71% ; Spé=75%) (96).

Ces deux études robustes, prospectives, suggèrent fortement d'ôter l'hématurie des critères de réponse au traitement, car elle affecte franchement la sensibilité du test pronostique. Les auteurs justifient ce résultat par le fait que sa mesure n'est pas standardisée, et que la recherche spécifique d'acanthocytes n'est généralement pas réalisée, englobant ainsi d'autres étiologies d'hématurie que l'atteinte glomérulaire (28)(97)(95)(96).

D'autres facteurs tels que l'âge élevé au diagnostic, ou encore l'initiation précoce du traitement (inférieure à 3 mois), ont influencé la réponse thérapeutique initiale. Dans l'étude de Dall'Era *et al*, la diminution de 25% de la protéinurie et la normalisation du complément C3 et/ou C4, observées après 8 semaines de traitement, ont été associées à une bonne réponse clinique (98).

A l'inverse, la protéinurie persistante, ou importante au diagnostic (> 1g/j), l'hypocomplémentémie persistante, et le délai prolongé entre le diagnostic et l'initiation du traitement, ont été associés à l'absence de rémission et à une mauvaise réponse au traitement (25)(77). Par ailleurs, la protéinurie persistante (> 1g/j) a elle-même été associée à une atrophie tubulaire initiale, une HTA persistante et une hypocomplémentémie persistante après traitement.

Sur le plan histologique et physiopathologique, Couzi *et al* ont montré une corrélation entre l'infiltrat lymphocytaire CD8+ au niveau péri-glomérulaire et l'index d'activité histologique, s'exprimant biologiquement par une élévation de la créatinine, et sur le plan clinique, par une mauvaise réponse thérapeutique (92).

Pour finir, Wofsy *et al* ont tenté de définir le critère de jugement le plus pertinent pour comparer deux thérapeutiques dans les essais cliniques. Parmi la réponse complète, la réponse totale (partielle + complète) et le temps de réponse utilisés dans différents essais, le taux de réponse complète était le critère le mieux approprié pour déceler une différence entre deux thérapeutiques. De plus, l'évaluation de ce critère était plus informative si elle était effectuée à 12 mois plutôt que 6 mois. Ainsi, la réponse rénale complète à 12 mois semble être un bon marqueur de la réponse au traitement et du devenir rénal à long terme (52)(67)(69)(71)(99).

Toutes ces données montrent l'importance d'identifier des facteurs pronostiques précoces de la réponse au traitement, afin d'adapter notre prise en charge thérapeutique et améliorer le pronostic des patients.

F) Rechutes rénales

Les rechutes rénales du LES sont de deux types :

- les rechutes « néphritiques », définies par une augmentation de 30% ou plus de la créatinine ou une diminution de 10% ou plus du DFG, et un sédiment urinaire actif (≥ 10 GR/UC), indépendamment de la protéinurie,
- les rechutes « protéinuriques », définies par un rapport protéinurie/créatininurie > 100 mg/mmol après une réponse complète, ou > 200 mg/mmol après une réponse partielle (3).

Les rechutes néphritiques sont celles plus à risque d'évolution vers une IRT (5).

Les rechutes sont associées à une évolution vers l'insuffisance rénale chronique, et constituent un facteur de mauvais pronostic (10). Ainsi, leur survenue est déterminante sur le devenir rénal à long terme. Dans l'étude d'Illei *et al*, qui étudie les rechutes chez des patients traités selon le protocole NIH, 45% des patients rechutaient après traitement. Le temps médian de rechute était dépendant de la rémission initiale, avec 36 mois pour les répondeurs complets, et 18 mois pour les répondeurs partiels. 27% des patients « rechuteurs » évoluaient vers l'insuffisance rénale terminale (100). La réponse partielle était, par rapport à la réponse complète, associée à plus de rechutes sévères néphritiques, et à une évolution vers l'insuffisance rénale terminale (100). C'est également ce qu'ont montré Chan *et al*, avec des rechutes plus fréquentes chez les patients en rémission partielle par rapport aux rémissions complètes (HR : 6,2, $p < 0,001$) (101).

Les facteurs de risque de rechute identifiés sont : le jeune âge (<30 ans), le sexe masculin, l'ethnie non caucasienne, notamment africaine, l'activité histologique et le score de chronicité des biopsies initiale et au cours du suivi, l'hypertension artérielle, la rémission incomplète, la persistance d'une consommation du complément, et un niveau élevé d'anticorps anti-ADN persistant, notamment après traitement d'induction (5)(10)(77)(100)(102). La présence de cytopénies (leucopénie, lymphopénie, thrombopénie) et la présence d'Ac anti-Sm au diagnostic ont été retrouvées plus fréquemment chez les patients « rechuteurs » que ceux « non-rechuteurs » (2)(102). Le délai d'instauration du traitement d'induction, l'absence de bolus de SOLUMEDROL et l'absence de traitement d'entretien ont également été des facteurs de risque important de rechute (2)(5). L'étude de Ionnadis *et al* a également permis d'identifier des facteurs de risque de rechute précoce, avec le délai avant l'obtention de la rémission, l'atteinte du système nerveux central, et l'histologie WHO, les formes prolifératives diffuses étant associées à plus de rechutes (25)(102).

Un des enjeux majeurs du traitement de la néphropathie lupique est de limiter les récurrences de poussées rénales, péjoratives pour le pronostic rénal et vital des patients. Ces données suggèrent qu'un traitement plus intensif et/ou prolongé, accompagné d'un suivi plus rapproché, doivent être discutés en cas de facteurs de risque de rechute.

G) Inobservance thérapeutique

Un facteur non négligeable de mauvais pronostic dans la maladie lupique est, comme dans toutes les maladies chroniques, la mauvaise observance thérapeutique (10). Ainsi, on peut utiliser le dosage plasmatique du PLAQUENIL comme aide diagnostique, chez des patients qu'il n'est pas toujours facile d'évaluer. Costedoat *et al* ont montré qu'un faible taux plasmatique d'HYDROXYCHLOROQUINE était un facteur de risque d'exacerbation de la maladie (103)(104). Il est donc indispensable d'informer les patients, dès le diagnostic et tout au long du suivi, des risques liés à une inobservance thérapeutique.

Tableau 1. Indications de la biopsie rénale chez les patients atteints de LES (ACR Guidelines)

	Level of Evidence
Increasing serum creatinine without compelling alternative causes (such as sepsis, hypovolemia, or medication).	C
Confirmed proteinuria of ≥ 1.0 gram per 24 hours Either 24 hour urine specimens or spot protein/creatinine ratios are acceptable.	C
Combinations of the following, assuming the findings are confirmed in at least two tests done within a short period of time and in the absence of alternative causes: <ul style="list-style-type: none"> a. Proteinuria ≥ 0.5 g per 24 hours plus hematuria, defined as ≥ 5 RBC per hpf b. Proteinuria ≥ 0.5 g per 24 hours plus cellular casts. 	C

Tableau 2. Classification histologique WHO de la néphrite lupique (1995)

Class I	Normal glomeruli <ul style="list-style-type: none"> a. Nil (by all techniques) b. Normal by light microscopy, but deposits by electron or immunofluorescence microscopy
Class II	Pure mesangial alterations <ul style="list-style-type: none"> a. Mesangial widening and/or mild hypercellularity (+) b. Moderate hypercellularity (++)
Class III	Focal segmental glomerulonephritis (associated with mild or moderate mesangial alterations) <ul style="list-style-type: none"> a. With “active” necrotizing lesions b. With “active” and sclerosing lesions c. With sclerosing lesions
Class IV	Diffuse glomerulonephritis (severe mesangial, endocapillary or mesangiocapillary proliferation and/or extensive subendothelial deposits) <ul style="list-style-type: none"> a. Without segmental lesions b. With “active” necrotizing lesions c. With “active” and sclerosing lesions d. With sclerosing lesions
Class V	Diffuse membranous glomerulonephritis <ul style="list-style-type: none"> a. Pure membranous glomerulonephritis b. Associated with lesions of class II c. Associated with lesions of class III d. Associated with lesions of class IV
Class VI	Advanced sclerosing glomerulonephritis

Tableau 3. Classification de la Société Internationale de Néphrologie/ Société de Pathologie Rénale (ISN/RPS) 2003 de la néphrite lupique

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits May be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy
Class III	Focal lupus nephritis^a Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
Class III (A)	Active lesions: focal proliferative lupus nephritis
Class III (A/C)	Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class III (C)	Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing lupus nephritis
Class IV	Diffuse lupus nephritis^b Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving $\geq 50\%$ of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental (IV-S) lupus nephritis when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation
Class IV-S (A)	Active lesions: diffuse segmental proliferative lupus nephritis
Class IV-G (A)	Active lesions: diffuse global proliferative lupus nephritis
Class IV-S (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-S (C)	Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing lupus nephritis
Class V	Membranous lupus nephritis Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed Class V lupus nephritis show advanced sclerosis
Class VI	Advanced sclerosis lupus nephritis $\geq 90\%$ of glomeruli globally sclerosed without residual activity

^a Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions.

^b Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and/or cellular crescents.

Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions.

Tableau 4. Lésions glomérulaires actives et chroniques

Active lesions
Endocapillary hypercellularity with or without leukocyte infiltration and with substantial luminal reduction
Karyorrhexis
Fibrinoid necrosis
Rupture of glomerular basement membrane
Crescents, cellular or fibrocellular
Subendothelial deposits identifiable by light microscopy (wireloops)
Intraluminal immune aggregates (hyaline thrombi)
Chronic lesions
Glomerular sclerosis (segmental, global)
Fibrous adhesions
Fibrous crescents

Tableau 5. Critères cliniques et immunologiques utilisés dans la classification SLICC

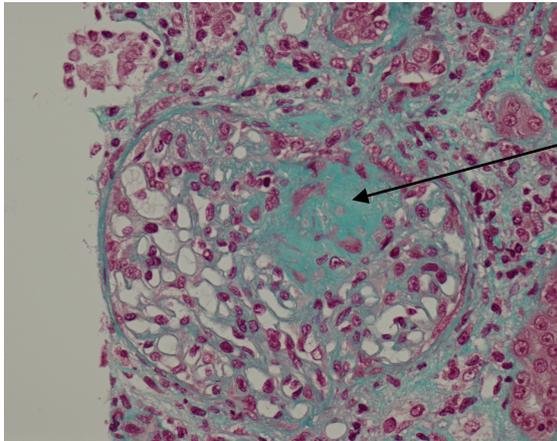
Critères cliniques
<p>1- Lupus cutané aigu (au moins un des critères suivants) :</p> <p>Erythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde) Lupus bulleux Nécrolyse toxique épidermique lupique Eruption maculo-papuleuse lupique Eruption lupique photosensible <i>en l'absence de dermatomyosite</i></p> <p>OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)</p>
<p>2- Lupus cutané chronique (au moins un des critères suivants) :</p> <p>Lupus discoïde classique localisé (au-dessus du cou) ou généralisé (au-dessus et en dessous du cou) Lupus hypertrophique ou verruqueux Panniculite lupique ou lupus cutané profundus Lupus chronique muqueux Lupus tumidus Lupus engelure Forme frontière lupus discoïde / lichen plan</p>
<p>3- Ulcères buccaux ou nasaux Palatin, buccal, de la langue, nasal <i>en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides</i></p>
<p>4- Alopécie non cicatricielle (éclaircissements diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux casés) <i>En l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique</i></p>
<p>5- Synovite de plus de 2 articulations (gonflement ou épanchement) OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 mn</p>
<p>6- Sérites Pleurésie typique > 24h OU Epanchement pleural OU Frottement pleural Douleur péricardique typique > 24h OU Epanchement péricardique OU Signes électriques de péricardite <i>en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler</i></p>

Tableau 5. Critères cliniques et immunologiques utilisés dans la classification SLICC (suite)

Critères cliniques (suite)
<p>7- Atteinte rénale Rapport protéinurie/créatinine urinaire (ou protéinurie des 24h) représentant une protéinurie > 500mg/24h OU Cylindres hématiques</p>
<p>8- Atteinte neurologique Convulsions Psychose Mono-névrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive Myélite Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes <i>en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète</i> Syndrome confusionnel aigu <i>en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse...)</i></p>
<p>9- Anémie hémolytique</p>
<p>10- Leucopénie (<4000/mm³) <i>en l'absence d'autre cause connue (Syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...)</i> OU Lymphopénie (<1000/mm³) <i>en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections...)</i></p>
<p>11- Thrombopénie (<100000/mm³) <i>en l'absence d'autre cause (médicament, hypertension portale, PTT...)</i></p>
Critères immunologiques
<p>1- Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire</p>
<p>2- Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (>2fois la dilution de référence si test ELISA)</p>
<p>3- Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm</p>
<p>4- Anticorps anti-phospholipides positifs déterminés par : Présence d'un anticoagulant circulant Sérologie syphilitique faussement positive Anticorps anti-cardiolipine (IgA, IgG ou IgM) à un titre moyen ou fort Anticorps anti-β₂-glycoprotéine1 (IgA, IgG ou IgM)</p>
<p>5- Diminution du complément C3 bas, C4 bas, CH50 bas</p>
<p>6- Test de Coombs direct positif <i>(en l'absence d'anémie hémolytique)</i></p>
<p>Classification (on retient un lupus systémique si) :</p> <p>4 critères (dont au moins un critère clinique ET au moins un critère immunologique) OU Glomérulonéphrite lupique ET anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif)</p>

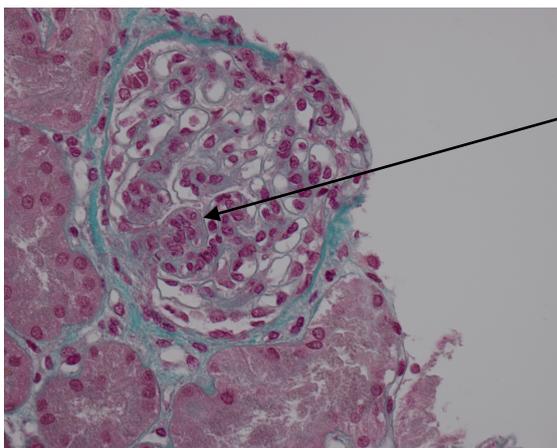
Figures 1, 2 et 3. Glomérulonéphrites lupiques prolifératives

Figure 1



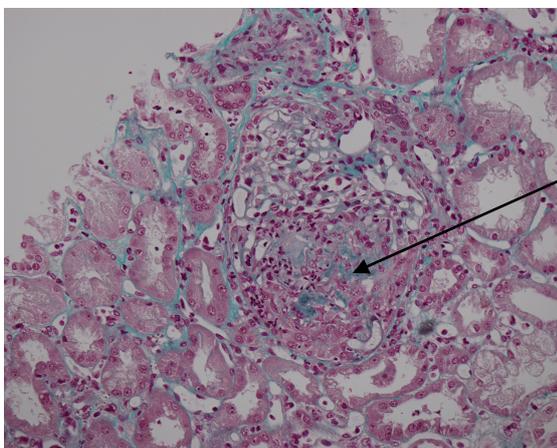
Prolifération extracapillaire
segmentaire fibreuse

Figure 2



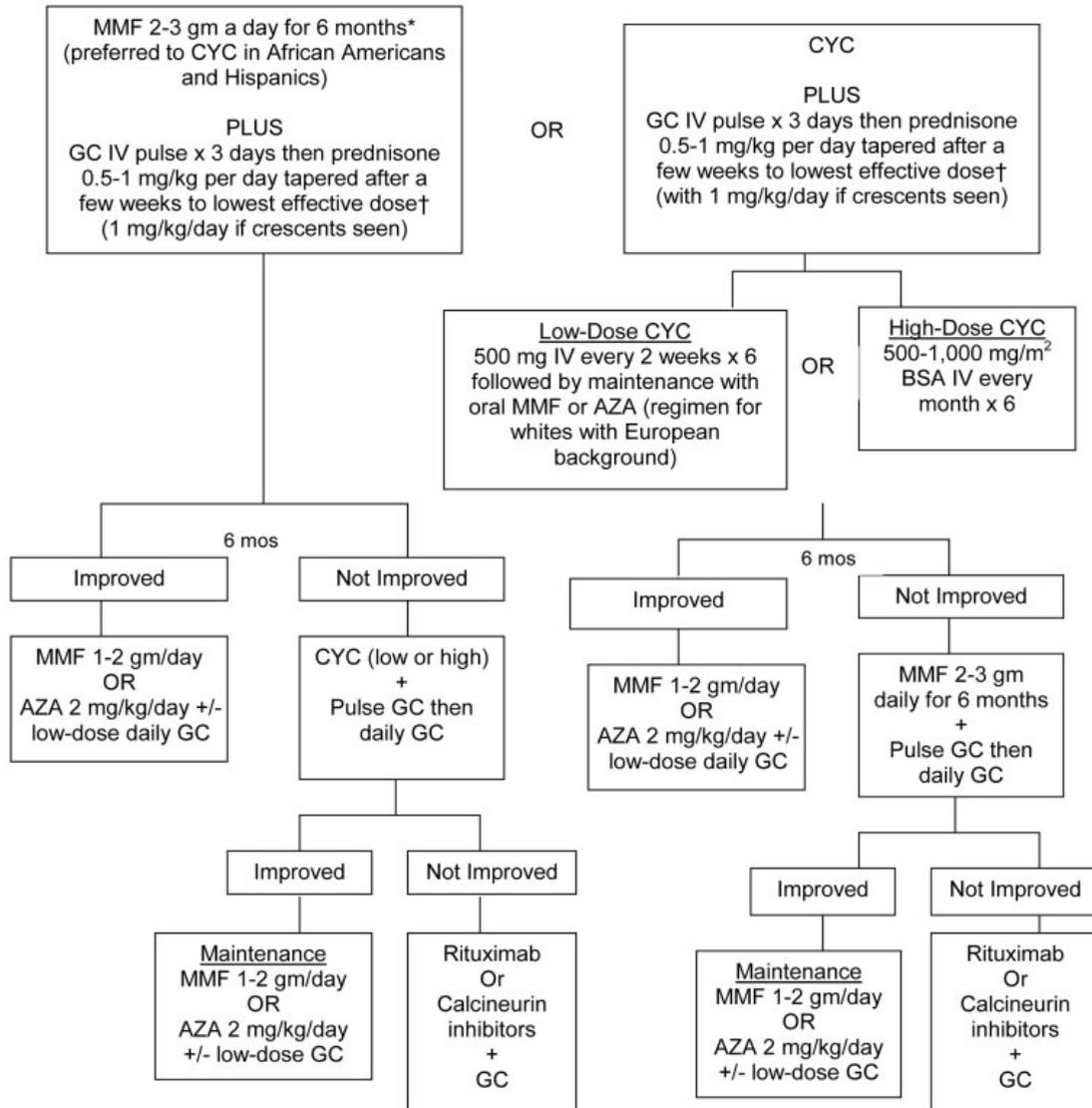
Prolifération
endocapillaire

Figure 3



Croissant
cellulaire
et
Nécrose
fibrinoïde

Figure 4. Traitement d'induction de la Néphrite Lupique de Classe III/IV (ACR Guidelines)



III. OBJECTIFS

Depuis plusieurs années, une des problématiques principales de la néphropathie lupique est la recherche de critères pronostiques précoces. Ceux-ci permettraient d'identifier les patients « mauvais répondeurs » au traitement conventionnel, à risque de rechutes et/ou d'évolution vers une insuffisance rénale terminale.

De plus, de nouvelles thérapeutiques pourraient être aussi efficaces que le traitement conventionnel actuel, tout en limitant les risques liés à l'immunosuppression. Il nous faut cependant des critères de jugement fiables pour les évaluer. Au sein des différents essais thérapeutiques menés au cours de la néphropathie lupique, les auteurs ont défini des critères de rémission complète ou de rémission partielle, variables d'une étude à l'autre, sans qu'il n'y ait vraiment de définition consensuelle validée. Ainsi, les seuils de protéinurie varient d'une étude à l'autre, comme la prise en compte de l'hématurie, qui n'est pas unanime.

Ainsi, l'identification de critères pronostiques clairs constituerait une aide à l'évaluation de nouvelles thérapeutiques, et permettrait d'élaborer des stratégies de traitement et de suivi adaptées à la présentation clinique et à l'évolution des patients au cours du traitement.

Les facteurs principaux déterminant le pronostic rénal à distance sont sans conteste la réponse au traitement d'induction et la survenue de rechutes (5)(19). Il semble également que la protéinurie soit au cœur de cette évaluation précoce, avec plusieurs études montrant que sa diminution, sur les 6 à 12 premiers mois du début du traitement d'induction, est un marqueur de bon pronostic (94).

Notre étude a pour objectif principal d'étudier la protéinurie comme biomarqueur prédictif du devenir rénal à long terme. Pour cela, nous avons choisi de vérifier, au sein de la cohorte du CHU de Bordeaux, l'hypothèse de Dall'Era et Tamirou *et al*, selon laquelle la protéinurie à 12 mois de traitement $< 0,7\text{g/j}$ ou $0,8\text{g/j}$ permettrait de prédire efficacement le devenir rénal à long terme, au sein des néphrites lupiques de classes III et IV.

Nos objectifs secondaires sont l'étude des facteurs pronostiques du devenir rénal à long terme, autres que le seuil de protéinurie. C'est pourquoi, nous avons choisi de tester vingt-neuf variables, comprenant des paramètres sociodémographiques, tels que l'âge, le sexe et l'ethnie, des données cliniques, comme la présence de facteurs de risques cardiovasculaires ou de SAPL, et des marqueurs biologiques, permettant de juger la réponse au traitement ou encore d'apprécier l'activité de la maladie grâce à des dosages immunologiques.

Ainsi, nous avons effectué un recueil rétrospectif portant sur les néphrites lupiques de Classe III et IV, selon les classifications WHO ou ISN/RPS 3, diagnostiquées et suivies au CHU de Bordeaux, entre 1999 et 2018.

Les objectifs de ce travail étaient de :

- créer une cohorte rétrospective de néphrites lupiques de classe III/IV diagnostiquées et suivies au CHU de Bordeaux et en décrire les caractéristiques épidémiologiques
- tester l'hypothèse que l'obtention d'une protéinurie à M6 ou M12 $<0,8\text{g/j}$ et $<0,7\text{g/j}$ constitue un facteur de bon pronostic rénal à long terme,
- tenter de définir un nouveau seuil de protéinurie à M6 ou à M12 permettant de prédire efficacement le devenir rénal au sein de notre cohorte
- déterminer d'autres facteurs pronostiques d'évolution vers un mauvais devenir rénal à long terme.

IV. ARTICLE

Protéinurie et autres facteurs pronostiques d'insuffisance rénale chronique dans la néphropathie lupique de Classe III/IV

Etude rétrospective monocentrique sur 118 patients

Objectifs : Les glomérulonéphrites prolifératives de classe III/IV, selon la classification ISN/RPS 2003, sont des formes sévères de néphrite lupique, altérant les pronostics fonctionnel et vital des patients. Les progrès thérapeutiques des dernières décennies ont permis d'améliorer le pronostic de la maladie. Cependant, 10 à 15% des patients restent à risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale (IRT). La protéinurie après traitement d'induction semble être un bon marqueur prédictif du devenir rénal à long terme. D'autres facteurs pronostiques ont également été identifiés, telles que la réponse au traitement ou la survenue de rechute rénale. L'objectif de notre travail était d'étudier ces différents facteurs au sein d'une cohorte bordelaise.

Méthode : Une étude monocentrique rétrospective a été menée de janvier 1999 à janvier 2018. Les glomérulonéphrites lupiques de classe III/IV, confirmées à la biopsie rénale et suivies au CHU de Bordeaux, ont été incluses.

Résultats : 118 patients ont été inclus. La durée moyenne de suivi était de 8,5 années. 5% des patients ont évolué vers une IRT. La protéinurie inférieure à 0,7 et 0,8g/j à 1 an était un facteur de bon pronostic rénal à long terme, tout comme la décroissance des Ac anti-ADN, et la rémission complète. En revanche, l'ethnie non caucasienne, la protéinurie persistante à M12, la dyslipidémie, l'insuffisance rénale et l'hyperleucocytose initiales étaient des facteurs associés au mauvais devenir rénal. Seule l'insuffisance rénale au diagnostic de glomérulonéphrite était un facteur indépendant prédictif du mauvais devenir rénal.

Conclusion : La néphropathie lupique est une atteinte sévère, pour laquelle l'identification de biomarqueurs pronostiques est importante, en vue d'adapter et personnaliser la prise en charge thérapeutique.

Objective: The class III/IV proliferative glomerulonephritis, according to the 2003 ISN/RPS classification, are serious forms of lupus nephritis, increasing life-threatening. If therapeutics advances during last decades have improved disease outcome, 10 to 15% of patients remain at risk to develop end-stage renal disease (ESRD). The proteinuria after induction treatment seems to be a good predictive biomarker of renal outcome. Other prognosis factors have been identified, such as response to induction treatment and renal relapses. The objective of this work was to study these different factors within the Bordeaux hospital lupus nephritis cohort.

Method: A retrospective monocentric study was conducted between January 1999 and January 2018. Histologically proven class III/IV lupus nephritis were included.

Results: 118 patients were included. The mean length of follow up was 8,5 years. 5% of patients evolve towards ESRD. Proteinuria at one year was a factor of good renal outcome, such as anti-dsDNA antibodies decrease, and complete remission. Non-caucasian origin, persistent proteinuria at one year, dyslipidemia, renal failure and leukocytosis at neutrophils at inclusion, were factors associated with poor renal outcome. Only the renal failure at inclusion was independently associated with poor renal outcome in multivariate analysis.

Conclusion: Lupus nephritis is a serious injury requiring the identification of prognosis factors in order to adapt and personalize the therapeutic options.

Mots clés : lupus nephritis, prognosis factors, systemic lupus erythematosus

1-Introduction

L'atteinte rénale du lupus érythémateux systémique (LES) se déclare chez environ 30 à 60% des patients, la population caucasienne étant moins à risque que les patients afro-américains, hispaniques ou asiatiques (1)(2). Les glomérulonéphrites prolifératives de classes III et IV, selon la classification ISN/RPS de 2003, sont des formes sévères, pouvant se compliquer d'insuffisance rénale terminale (IRT) grevant le pronostic vital des patients (3). Différentes études ont évalué le risque d'IRT à long terme à 25%, et ont rapporté une diminution de l'espérance de vie chez les patients atteints de glomérulonéphrites lupiques prolifératives, par rapport à la population générale (4). L'enjeu actuel du traitement de la néphrite lupique sévère est de prévenir l'évolution vers la dialyse, tout en évitant les complications liées aux traitements immunosuppresseurs. Les recommandations actuelles préconisent un traitement en deux phases : une première d'induction, classiquement par CYCLOPHOSPHAMIDE selon le protocole EUROLUPUS ou de fortes doses de MMF, dont l'objectif est la rémission rénale, suivie d'un traitement d'entretien, par MMF ou AZATHIOPRINE, qui consiste à consolider la réponse rénale et prévenir les rechutes (2). Cependant, malgré l'amélioration du pronostic global des patients durant les dernières décennies, 20% des patients sont « non-répondeurs » à la première ligne de traitement, et 30% des patients initialement mis en rémission rechutent (5). La maladie évoluant par poussées, chaque récurrence de phénomènes inflammatoires agresse le parenchyme rénal et aggrave le pronostic néphrologique des patients.

La maladie présente de nombreuses variabilités interindividuelles, tant sur la gravité, la réponse au traitement, que son évolution dans le temps. Plusieurs facteurs pronostiques du devenir rénal ont été identifiés, telles que l'ethnie (6), la réponse au traitement d'induction (7)(8), ou encore la survenue de rechutes (9). Certains marqueurs biologiques, dont la protéinurie, l'hématurie et la leucocyturie, ont également été étudiés par certains auteurs, ce qui a permis de mettre en évidence la valeur pronostique de la protéinurie pour prédire le devenir rénal à long terme. Des facteurs immunologiques, comme les anticorps anti-ADN, ont été décrits comme le reflet de l'activité de la maladie, marqueurs prédictifs de rechute, et pourraient ainsi être un marqueur d'évolution péjorative. Ainsi, plusieurs études ont montré qu'une baisse de la protéinurie à M6 ou M12 était un facteur de bon pronostic rénal à long terme (10). Tamirou et Dall'Era *et al* ont déterminé, à l'aide d'études prospectives robustes, des seuils de protéinurie à M12 $<0,7\text{g/j}$ et $<0,8\text{g/j}$ respectivement, permettant de prédire un bon devenir rénal à long terme, avec des sensibilités respectives de 71% et 81%, et des spécificités respectives de 75% et 78% (11)(12). L'analyse de la protéinurie à M12 était alors le facteur pronostique étudié le plus performant pour déterminer l'absence de survenue d'insuffisance rénale chronique.

L'objectif principal de notre étude était d'étudier, au sein de la cohorte bordelaise, la valeur pronostique de la protéinurie sur le devenir rénal à long terme, en testant les seuils de protéinurie de 0,7g/j et 0,8g/j, à 6 mois et à 12 mois d'une poussée de néphrite lupique de classe III/IV. Les objectifs secondaires consistaient à étudier les autres facteurs pronostiques du devenir rénal, en testant différentes variables, démographiques, cliniques et biologiques.

2-Matériel et Méthodes

Critères d'inclusion et collection des données

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective, portant sur l'ensemble des néphrites lupiques de Classe III/IV, diagnostiquées et suivies au CHU de Bordeaux, entre janvier 1999 et janvier 2018. Toute glomérulonéphrite lupique proliférative de Classe III ou IV selon la classification WHO ou ISN/RPS, diagnostiquée entre janvier 1999 et octobre 2016, et répondant aux critères diagnostiques du SLICC (13), était incluse. Un recueil rétrospectif des données cliniques, biologiques, immunologiques, histologiques, et thérapeutiques, a été effectué sur la base des dossiers médicaux des patients, de janvier 1999 à janvier 2018. Nous avons exclu les patients n'ayant pas été suivis au CHU de Bordeaux, ainsi que les patients ayant atteint le stade d'insuffisance rénale terminale dans les 12 premiers mois de la poussée. Le recueil des différentes données cliniques et biologiques était effectué à t0, correspondant au jour de la biopsie rénale, puis à M6, M12, M18, et tous les ans. La fin du suivi correspondait à la dernière consultation au CHU de Bordeaux ou à la date de perte rénale.

Définitions du devenir rénal

La meilleure façon d'évaluer la fonction rénale en routine est d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG), en calculant la clairance de la créatinine selon CKD-EPI. De plus, cinq stades de maladie rénale chronique (MRC) ont été identifiés en fonction du DFG (14) : le stade I correspondant à un DFG ≥ 90 ml/mn/1,73m² (MRC avec DFG normal ou augmenté), le stade II à un DFG compris entre 60 et 90ml/mn/1,73m² (MRC avec DFG légèrement diminué), le stade III

à un DFG entre 30 et 60ml/mn/1,73m² (IRC modérée), le stade IV à un DFG entre 15 et 30ml/mn/1,73m² (IRC sévère), et le stade V correspondant à un DFG < 15ml/mn/1,73m² (IRT). Ainsi, nous avons défini le bon devenir rénal par un DFG selon CKD-EPI \geq 60ml/mn/1,73m². L'aggravation du stade de MRC entre M12 et la fin du suivi correspondait à un mauvais devenir rénal. De plus, afin d'apprécier la dégradation de la fonction rénale au cours du temps, il nous a paru intéressant d'étudier les pentes de DFG entre M12 et la fin du suivi. Ainsi, nous avons considéré qu'une pente de DFG supérieure à la médiane était synonyme de bon devenir rénal.

Définitions des réponses rénales complète, partielle, et des rechutes

La réponse rénale a été évaluée à M6 et à M12. Elle était définie comme complète en cas d'absence de protéinurie (< 0,5g/j) et de fonction rénale normale (DFG \geq 90ml/mn/1,73m²). La réponse rénale partielle correspondait à une diminution de \geq 50% de la protéinurie initiale avec fonction rénale normale. Les patients étaient considérés comme « non-répondeurs » en cas de diminution de la protéinurie < 50% et/ou en présence d'une fonction rénale altérée (DFG < 90ml/mn/1,73m²). La présence d'une protéinurie persistante équivalait à une protéinurie > 0,5g/j à 12 mois de la poussée.

La rechute rénale était définie par la ré-ascension de la protéinurie et/ou l'aggravation de la fonction rénale, sans autre cause identifiée qu'une poussée du LES.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de moyennes \pm écarts-types, et/ou des médianes avec leur intervalle inter-quartile. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages. Etant donné la faible taille de l'échantillon, les variables qualitatives ont été comparées à l'aide de tests non-paramétriques de Mann-Whitney pour échantillons indépendant, ou de Wilcoxon pour données appariées. Les variables qualitatives ont été comparées grâce à un test du Chi-2, ou un test exact de Fisher si nécessaire.

Pour étudier la valeur pronostique de la protéinurie sur le devenir à long terme, nous avons tout d'abord testé les seuils de protéinurie < 0,7g/j et < 0,8g/j à 6mois et à 12mois, en regardant s'ils étaient associés au bon devenir rénal à long terme, défini comme cité ci-dessus. Puis, à l'aide d'une courbe ROC et d'un modèle de régression logistique, nous avons tenté de définir un nouveau seuil de protéinurie à 12 mois, permettant de prédire le bon devenir rénal à

long terme, défini comme un DFG selon CKD-EPI $\geq 60\text{ml/mn}/1,73\text{m}^2$ en fin de suivi. Enfin, nous avons étudié, en fonction du devenir rénal, différentes variables démographiques, cliniques et biologiques, pour tenter d'identifier des facteurs prédictifs d'insuffisance rénale chronique (DFG $\leq 60\text{ml/mn}/1,73\text{m}^2$) en fin de suivi. Une analyse multivariée par régression logistique a ensuite été effectuée, afin de déterminer les facteurs pronostiques significativement associés au bon devenir rénal à long terme de manière indépendante.

Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel STATA SE 13.1, et un seuil de significativité statistique de 0,05 a été fixé.

3-Résultats

Description de la cohorte

159 biopsies rénales en faveur d'une glomérulonéphrite lupique de Classe III/IV ont été interprétées au CHU de Bordeaux, entre janvier 1999 et octobre 2016.

41 patients ont été exclus, car le diagnostic final n'était pas un LES, les patients avaient présenté une IRT avant M12, ou parce que le suivi était inférieur à 12 mois ou n'avait pas été effectué au CHU de Bordeaux (Figure 1).

118 patients ont donc été inclus, suivis sur une durée moyenne de 8,5 années (0,5-16). L'âge moyen au diagnostic de la poussée rénale était de 32 ans. Le sexe ratio H/F était de 0,24. 89,8% des patients étaient caucasiens (n=106), 8,5% étaient d'origine africaine ou maghrébine (n=10) et 2 patients étaient d'origine asiatique. Sur le plan histologique, 41 patients présentaient une glomérulonéphrite de classe III, et 77 une glomérulonéphrite de classe IV. 41 patients avaient pour antécédent au moins une poussée de néphrite lupique, tandis que 77 patients étaient au diagnostic inaugural de l'atteinte rénale du LES (Table 1). Sur le plan thérapeutique, 70,3% des patients (n=83) ont reçu un traitement d'induction par CYCLOPHOSPHAMIDE (CYC) intraveineux (IV), dont environ 50% traités selon le protocole EUROLUPUS, et 50% selon le protocole NIH, parfois modifié. Les autres patients ont été traités par RITUXIMAB (n=14) et/ou MMF (n=24). Le traitement d'entretien était majoritairement du MMF (80,5%), puis de l'AZATHIOPRINE (14,4%).

Nous disposons des protéinuries et du DFG à M12 pour 90 patients. 43,6% d'entre eux étaient en réponse complète à M12, 18,4% en réponse partielle et 38% étaient « non répondeurs ». Près de la moitié des patients (48,9%) avaient une protéinurie persistante à M12.

Au cours du suivi, 2 patients sont décédés, dont un d'une hémorragie intracrânienne et l'autre d'un choc septique. 34 patients ont été perdus de vue avant 2017. 39 patients ont rechuté (33%), avec un nombre moyen de rechute par patient « rechuteur » de 1,5 (1-3). Le délai moyen de survenue de la première récurrence de néphrite lupique était de 51 mois (6-145).

Devenir rénal à long terme

Six patients ont présenté une IRT, avec mise en place de technique de suppléance. Parmi eux, cinq ont été dialysés puis transplantés, et un patient a été transplanté d'emblée. Le délai moyen de perte rénale était de 55 mois (18-89 mois).

Les trois-quarts des patients ont évolué vers un bon devenir rénal, avec 77% des patients présentant un DFG selon CKD EPI ≥ 60 ml/mn en fin de suivi. 25% des patients avaient une aggravation du stade de maladie rénale chronique entre M12 et la fin du suivi. De plus, les patients ayant bénéficié d'un temps de suivi variable allant de 18 mois à 16 ans, nous avons regardé le devenir rénal à 5 ans. Sur les 79 patients pour lesquels nous disposons du DFG à 5 ans, 76% des patients avait un DFG ≥ 60 ml/mn.

La médiane des pentes de DFG entre M12 et la fin de suivi était de $-0,32$ ml/mn/ $1,73$ m²/an. 44% des patients avaient une pente de DFG positive, et 56% des patients présentaient une pente de DFG négative.

La protéinurie à M12 inférieure à 0,7-0,8g/j comme facteur pronostique

Sur les 90 patients pour lesquels nous disposons de la protéinurie à M12, 56 avaient une protéinurie à M12 $\leq 0,8$ g/j, dont 52 avaient une protéinurie à M12 $\leq 0,7$ g/j (soit respectivement 62,2% et 57,8% des patients).

Les patients évoluaient significativement plus souvent vers un bon devenir rénal en cas de protéinurie à M12 $< 0,8$ g/j ($p=0,001$) ou de protéinurie à M12 $< 0,7$ g/j ($p=0,003$). La protéinurie à M12 $> 0,8$ g/j était également associée à une aggravation du stade de maladie rénale entre M12

et la fin du suivi ($p=0,001$). 50% des patients (17/34) présentant une protéinurie à M12 $> 0,8g/j$ aggravait leur fonction rénale, contre seulement 16% des patients (9/56) présentant une protéinurie à M12 $\leq 0,8g/j$. De la même façon, 45% des patients ayant une protéinurie à M12 $> 0,7g/j$ aggravait leur fonction rénale, contre seulement 17% des patients ayant une protéinurie à M12 $\leq 0,7g/j$ ($p=0,009$).

L'étude du devenir rénal à 5 ans a montré une association significative entre le mauvais devenir rénal à 5 ans ($DFG \geq 60ml/mn/1,73m^2$) et une protéinurie à M12 $> 0,8g/j$ ($p=0,023$), qui n'a cependant pas été retrouvée avec le seuil de $0,7g/j$.

L'étude des pentes de DFG entre M12 et la fin du suivi a également montré une différence de devenir rénal en fonction du seuil de protéinurie à M12. Les patients ayant une protéinurie à M12 $\leq 0,8g/j$ avaient une médiane de pente positive, à $+0,1ml/mn/1,73m^2/an$, alors que ceux avec une protéinurie à M12 $> 0,8g/j$ avaient une médiane de pente négative, à $-2,19ml/mn/1,73m^2/an$ ($p=0,01$). De plus, la protéinurie à M12 $> 0,8g/j$ était associée à une pente de DFG inférieure à la médiane ($p=0,008$), tout comme la protéinurie à M12 $> 0,7g/j$ ($p=0,031$).

Enfin, ces deux seuils de protéinurie n'étaient pas associés significativement au devenir rénal, lorsqu'ils étaient analysés à 6 mois de la poussée rénale.

Un nouveau seuil de protéinurie

Nous avons tenté de définir un nouveau seuil de protéinurie à M12 pouvant prédire le mauvais devenir rénal à long terme, défini par un $DFG < 60ml/mn/1,73m^2$. Le seuil semblant le plus pertinent, au sein de notre cohorte, était une protéinurie à M12 $> 1,97g/j$, avec une spécificité à 93%, une VPN à 85%, une VPP à 69% et une sensibilité à 50% (Figure 1).

Autres facteurs pronostiques du devenir rénal à long terme

Les objectifs secondaires étaient d'étudier les autres facteurs pronostiques précoces associés au mauvais devenir rénal à long terme, défini par un DFG selon $CKD-EPI < 60ml/mn/1,73m^2$. Pour cela, nous avons étudié différentes variables démographiques, cliniques et biologiques (Table 2).

Sur le plan sociodémographique, nous n'avons pas retrouvé d'association entre le genre et le devenir rénal à long terme. La médiane d'âge de 35 ans [Q1 : 29 ; Q3 : 46] était significativement plus haute en cas de mauvais devenir rénal, qu'en cas de bon devenir rénal (29,9 ans [Q1 : 21 ; Q3 : 39,5])($p=0,02$). L'origine ethnique était associée au devenir rénal ($p=0,03$), avec 19,8% des Caucasiens (21/106) évoluant vers un mauvais devenir rénal, contre 30% (3/10) des Africains ou Maghrébins, et 100% (2/2) des Asiatiques.

Sur le plan clinique, l'étude des facteurs de risque cardiovasculaires a montré une association significative entre la présence d'une dyslipidémie et la survenue d'un mauvais devenir rénal ($p=0,02$). 47% des patients évoluaient vers un DFG < 60ml/mn/1,73m² en cas de dyslipidémie, contre 17% en l'absence de dyslipidémie. Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre la présence d'une hypertension artérielle, d'une obésité, ou d'un tabagisme actif, et le mauvais devenir rénal.

Concernant l'activité de la maladie évaluée par le SLEDAI, il n'a pas été retrouvé d'association significative entre le SLEDAI < 10 au diagnostic de la poussée et le bon devenir rénal. De la même façon, la diminution de plus de 50% du SLEDAI entre t0 et M12 n'était pas associée significativement au bon devenir rénal.

Sur le plan des biomarqueurs, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN) au diagnostic était associée à une évolution péjorative de la fonction rénale ($p=0,027$), contrairement à la présence d'un syndrome néphrotique, d'une hypoalbuminémie ou d'une lymphopénie, pour lesquels aucune association significative n'a été mise en évidence.

Sur le plan immunologique, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le devenir rénal à long terme et la négativation des Ac anti-ADN à 6 mois ou à 12 mois. En revanche, la pente des Ac anti-ADN entre t0 et M12 était significativement différente en fonction du devenir rénal ($p=0,0005$). En cas de DFG \geq 60ml/mn/1,73m² en fin de suivi, la médiane des pentes d'Ac anti-ADN était de -405,5 U/l/an [Q1 : -1081 ; Q3 : -65], contre -43 U/l/an [Q1 : -123 ; Q3 : 0] en cas de DFG < 60ml/mn/1,73m² en fin de suivi, suggérant un meilleur devenir rénal en cas de diminution plus rapide du taux d'Ac anti-ADN dans la première année de traitement. La normalisation du complément à M6 ou à M12 n'était pas associée significativement au bon devenir rénal. La présence d'un SAPL était un facteur de bon pronostic ($p=0,047$), avec 11% des patients présentant un SAPL évoluant vers un mauvais devenir rénal, contre 31,9% des patients sans SAPL. Il n'y avait pas d'association significative entre la présence d'une cryoglobulinémie et le mauvais devenir rénal.

La présence d'antécédent de poussée de néphrite lupique était associée à un moins bon pronostic rénal ($p=0,01$), tout comme la survenue de rechutes rénales au cours du suivi ($p=0,016$).

La réponse initiale au traitement, qu'elle soit évaluée à M6 ou à M12, était associée au pronostic rénal à long terme ($p=0,01$ et $p=0,002$ respectivement), avec seulement 8% de patients évoluant vers un mauvais devenir rénal en cas de réponse complète à M12, 13% en cas de réponse partielle à M12, et 42% en l'absence de réponse au traitement à M12. La diminution de $\geq 50\%$ de la protéinurie à M12 était également associée au bon devenir rénal à long terme ($p=0,01$). 16% des patients avec une décroissance de protéinurie à M12 $\geq 50\%$ évoluaient vers un mauvais devenir rénal, contre 47% en cas de décroissance de la protéinurie à M12 $< 50\%$.

La présence d'une protéinurie persistante était associée au mauvais devenir rénal ($p=0,005$). 37% des patients présentant une protéinurie persistante évoluaient vers un DFG $< 60\text{ml/mn}/1,73\text{m}^2$ en fin de suivi, contre 11% des patients présentant une protéinurie à M12 $< 0,5\text{g/j}$. La disparition de l'hématurie à M6 ou à M12 n'était pas associée au devenir rénal.

La fonction rénale initiale était significativement associée au devenir rénal, avec un moins bon pronostic rénal chez les patients présentant un DFG altéré à t0 ($p=0,002$). 67% des patients présentant un DFG à t0 $< 30\text{ml/mn}/1,73\text{m}^2$ évoluaient vers un mauvais devenir rénal, contre 5% des patients présentant un DFG $\geq 90\text{ml/mn}/1,73\text{m}^2$ à t0. De manière similaire, la médiane des DFG à t0 était significativement plus élevée chez les patients évoluant vers un bon devenir rénal (84ml/mn/1,73m² [Q1 : 60 ; Q3 :110]), que chez les patients évoluant vers un mauvais devenir rénal (58,5ml/mn [Q1 : 34 ; Q3 :77]) ($p=0,001$).

Sur le plan thérapeutique, le traitement par PLAQUENIL n'était pas associé à un meilleur devenir rénal. Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative en fonction du traitement d'induction reçu (ENDOXAN, RITUXIMAB ou CELLCEPT), ou du traitement d'entretien introduit (absence de traitement/ MMF/ IMUREL/ autre). Enfin, le traitement par IEC ou ARAII était significativement associé à un moins bon devenir rénal.

Facteurs pronostiques en analyse multivariée

L'analyse multivariée des différents paramètres étudiés a montré que seule l'altération du DFG à t0 était un facteur de risque indépendant d'évolution vers un mauvais devenir rénal ($p=0,02$). (Table 2)

4-Discussion

Nous avons donc mis en place une cohorte rétrospective de 118 néphrites lupiques prolifératives de classe III/IV suivies au CHU de Bordeaux. Les caractéristiques de notre cohorte étaient similaires aux données de la littérature, avec une grande majorité de femmes et un âge jeune au diagnostic (âge moyen de 32 ans) (1). Un tiers des patients rechutait au cours du suivi, ce qui correspond aux résultats de différentes cohortes (5). 6 patients (5%) atteignaient le stade d'insuffisance rénale terminale, avec nécessité de mise en place de technique de suppléance, ce qui correspond aux chiffres retrouvés dans certaines études (15), mais reste bien plus bas que les 10 à 30% d'IRT à 15 ans, rapportés dans différentes études (16)(17).

La survenue d'une insuffisance rénale chronique grève le pronostic des néphrites lupiques prolifératives de classe III/IV (3). Ainsi, de nombreuses études se sont intéressées aux facteurs pronostiques précoces du devenir rénal à long terme. Pour identifier ces marqueurs, il est nécessaire d'effectuer des études de cohortes sur de longues périodes, l'insuffisance rénale chronique pouvant survenir de nombreuses années après la première poussée de néphrite lupique (17).

La survenue d'une IRT étant relativement rare, il a fallu définir différemment le mauvais devenir rénal à long terme. La meilleure façon d'apprécier en routine la fonction rénale est l'évaluation du DFG, par le calcul de la clairance de la créatinine selon CKD-EPI et MDRD. Ainsi, il nous a paru pertinent de définir le mauvais devenir rénal par un DFG $< 60 \text{ml/mn}/1,73\text{m}^2$ en fin de suivi, permettant d'englober les insuffisances rénales chroniques modérées, sévères et terminales. En effet, la créatinine $\geq 88 \mu\text{mol/l}$ utilisée dans certaines études comme définition du bon devenir rénal, nous a paru critiquable (12). Par ailleurs, il nous a paru intéressant d'étudier les pentes de DFG au cours du suivi afin d'apprécier la dégradation rénale au cours du temps. La médiane des pentes de DFG, dans notre cohorte, était de $-0,32 \text{ml/mn}/1,73\text{m}^2/\text{an}$, ce qui semble concordant avec le déclin annuel « physiologique » de la fonction rénale estimé à $< 2 \text{ml/mn}/1,73\text{m}^2/\text{an}$ après l'âge de 40 ans (14).

Plusieurs études ont montré l'importance de la protéinurie comme facteur pronostique des néphrites lupiques de classe III et IV. En effet, certains auteurs ont montré que la cinétique de décroissance et l'obtention d'une protéinurie à M12 $< 0,5\text{g/j}$, à $0,7$ et à $0,8\text{g/j}$, étaient des marqueurs de bon pronostic à long terme (11)(12)(18). Notre étude a confirmé une nouvelle fois la valeur pronostique de la protéinurie à M12, en montrant que les seuils de $0,7\text{g/j}$ et $0,8\text{g/j}$ semblaient tout à fait pertinents, permettant d'identifier un groupe de patients à faible risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique. Il est important de souligner que ces résultats

étaient concordants, que le mauvais devenir rénal soit défini par un DFG $< 60\text{ml}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$, par à une aggravation du stade de maladie rénale chronique entre M12 et la fin du suivi, ou par une pente de DFG négative ou inférieure à la médiane des pentes de DFG au cours du suivi. Ainsi, l'obtention d'une protéinurie à M12 $< 0,7\text{g}/\text{j}$ ou $0,8\text{g}/\text{j}$ à l'issue du traitement d'induction semble être un objectif intéressant de réponse rénale. De plus, notre étude a permis de montrer que l'évaluation de la protéinurie à 6 mois était trop précoce et ne permettait pas de présager du pronostic rénal à long terme.

Si les patients qui atteignent ces seuils de protéinurie à M12 ont peu de chance d'évoluer vers une IRC, il est nécessaire de noter qu'une proportion importante des patients conservant une protéinurie au-dessus de ces seuils évolueront tout de même vers un bon pronostic rénal. Ainsi, un de nos objectifs secondaires était de tenter de définir, au sein de notre cohorte, un nouveau seuil de protéinurie à M12, avec peut-être une meilleure VPN que celles retrouvées par les équipes de Tamirou et Dall'Era. Le seuil de protéinurie à M12 de $1,97\text{g}/\text{j}$, défini dans notre cohorte, était le seuil le plus pertinent aux vues des tests statistiques. Cependant, si ce seuil permettait une bonne VPN, la sensibilité à 50% était insuffisante. Ainsi, ce seuil nous semble trop élevé pour être pertinent en pratique clinique, et ne peut donc pas être utilisé comme facteur pronostique précoce. La difficulté d'établir un nouveau seuil dans notre étude provient probablement du fait que nos patients étaient très hétérogènes, que ce soit dans le type de traitements reçus, ou encore dans la phase de la maladie, avec certains patients au diagnostic, et d'autres ayant déjà présenté plusieurs poussées antérieures.

D'autres facteurs pronostiques, que la protéinurie, ont été suggérés pour préjuger du devenir rénal à long terme. Ainsi, notre étude a permis de confirmer des résultats retrouvés antérieurement par d'autres auteurs, en montrant une association significative entre le mauvais devenir rénal à long terme, et l'ethnie non caucasienne (19), l'insuffisance rénale au diagnostic (20), l'absence de réponse au traitement (21), ou encore la survenue de rechutes (4). En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'association entre le sexe masculin et le mauvais pronostic rénal, et n'avons pas pu étudier l'impact du niveau socio-économique, du fait de données manquantes (22). Par ailleurs, l'âge jeune retrouvé comme facteur de mauvais pronostic dans certaines cohortes, était plutôt un facteur de bon pronostic rénal dans notre étude, avec une médiane d'âge moins élevée chez les patients au bon pronostic rénal (4).

L'étude des facteurs immunologiques a permis de montrer l'intérêt d'évaluer la cinétique de décroissance des Ac anti-ADN, plus que leur négativation (23). En effet, certains patients, avec des taux initiaux d'Ac très élevés, ont encore à 12 mois des Ac détectables, malgré une réponse au traitement satisfaisante. Grâce à l'étude des pentes d'Ac anti-ADN, nos résultats suggèrent qu'une

diminution drastique de ces Ac sur la première année de traitement est associée à un bon pronostic rénal à long terme.

Concernant l'étude du sédiment urinaire, nos résultats étaient similaires à d'autres études (11). La disparition de l'hématurie n'était pas corrélée au devenir rénal, probablement par manque de standardisation de la technique de mesure, et par la présence de faux positifs en lien avec de nombreuses étiologies possibles aux hématuries, autres que la néphrite lupique, notamment chez la femme en âge de procréer. De plus, ce résultat était souvent manquant dans le recueil de données, révélant un intérêt du praticien très modéré pour cette analyse en pratique courante. En revanche, l'étude de la protéinurie a permis de montrer l'intérêt d'évaluer la cinétique de décroissance de la protéinurie dans la première année de traitement. En effet, comme l'avaient montré certains auteurs, une décroissance $< 50\%$ de la protéinurie entre le diagnostic et M6 était associée à une moins bonne réponse au traitement (18). Nous avons pu montrer dans notre étude, que la diminution de la protéinurie $\geq 50\%$ entre t0 et M12 était un facteur de bon pronostic rénal à long terme. En revanche, la persistance d'une protéinurie à M12 $> 0,5\text{g/j}$ était un facteur de mauvais pronostic.

Il a été maintenant bien démontré que la réponse rénale au traitement est un facteur fondamental permettant de préjuger du devenir rénal à long terme. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, la rémission étant significativement associée au bon pronostic, d'autant plus qu'elle est complète. De même, il a été bien décrit que les rechutes altèrent le pronostic des patients. Notre étude montre que les rechutes exposent à un moins bon pronostic rénal que les poussées inaugurales, et que la survenue de rechutes au cours de suivi expose également à un mauvais pronostic à long terme (24)(25).

De nombreuses études ont montré une association entre HTA et mauvais devenir rénal, ce qui n'a pas été le cas dans notre étude (20). En revanche, la présence d'une dyslipidémie était associée significativement à une évolution rénale péjorative, permettant de rappeler l'importance du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients lupiques (26).

La présence d'un SAPL comme facteur protecteur d'insuffisance rénale chronique n'était pas un résultat attendu. En effet, la présence d'un SAPL a déjà été montré comme facteur de risque d'évolution vers un mauvais devenir rénal, ce qui s'explique physio-pathologiquement par le risque surajouté de néphropathie propre au SAPL, pouvant grever le pronostic rénal (27). De plus, ce résultat était significatif avec un risque alpha proche de 0,05, ce qui le rend difficile d'interprétation.

Par ailleurs, le traitement par IEC ou ARAII, connu pourtant pour être anti-protéinurique et néphroprotecteur, a été montré comme associé au mauvais devenir rénal dans notre étude.

Nous expliquons ce résultat par le fait que les patients non traités représentaient potentiellement un sous-groupe de patient moins à risque, avec probablement une protéinurie < 0,5g/j et l'absence d'hypertension artérielle, qui auraient été sinon des indications à débiter ce traitement. A noter que la majorité des patients de notre cohorte (77%) recevaient un traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine.

Ainsi, les résultats de notre étude corroborent certaines données de la littérature, en mettant en évidence plusieurs marqueurs associés au devenir rénal. Cependant, dans l'analyse multivariée, seule la fonction rénale altérée au diagnostic était un facteur prédictif indépendant de mauvais devenir rénal à long terme.

Un des points forts de notre étude est le nombre relativement important de patients inclus (n=118) pour lesquels les données ont pu être recueillies. De plus, la durée prolongée du suivi des patients (8,5 années en moyenne) permet un recul nécessaire à la recherche de facteurs pronostiques du devenir rénal à long terme.

Notre étude a cependant plusieurs limites. Elle est tout d'abord rétrospective, ce qui implique différents biais, et de nombreuses données manquantes. Nous ne disposions pas des protéinuries à M12 pour les 118 patients mais seulement pour 90, diminuant ainsi la puissance de nos analyses sur la protéinurie. De plus, cette étude est monocentrique, ce qui peut induire un effet centre, et limiter l'extrapolation de ces résultats. L'hétérogénéité de nos patients, dans leur présentation clinique (première poussée ou rechute rénale), les traitements reçus, et leur suivi, rend difficile l'analyse des facteurs pronostiques. Cependant, ce type d'étude permet de rechercher des facteurs pronostiques communs à toutes les poussées de néphrites lupiques, sans considérer exclusivement les premières poussées rénales. Enfin, l'absence de randomisation ne permet pas d'étudier les différents traitements entre eux.

En conclusion, notre étude a permis de confirmer le rôle pronostique de la protéinurie à M12 sur le devenir rénal à long terme, permettant d'identifier un sous-groupe de patient à faible risque d'évoluer vers l'insuffisance rénale chronique. De plus, d'autres facteurs pronostiques ont pu être identifiés, notamment la présence d'une insuffisance rénale en début de poussée, dont la sévérité est corrélée au risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique. De nouvelles études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats et permettre, peut-être, d'établir des stratégies thérapeutiques adaptées aux profils des patients.

Figure 1. Flow shart

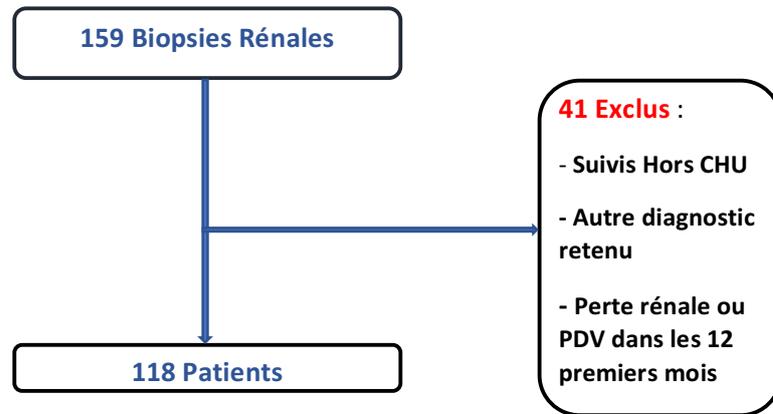


Tableau 1. Description de la cohorte bordelaise des glomérulonéphrites de classe III//IV

Age médian (ans)	32
Sex ratio (H/F)	0,24 (23/95)
Ethnie : % (n) -Caucasienne -Africaine / Maghrébine -Asiatique	89,8 (106) 8,5 (10) 1,7 (2)
Classe histologique selon ISN/RPS : % (n) -Classe III -Classe IV	34,7 (41) 65,3 (77)
Poussée de néphrite lupique à t0 : % (n) -Première poussée -Rechute rénale	65,2 (77) 34,7 (41)
Traitement d'induction : % (n) -CYCLOPHOSPHAMIDE -RITUXIMAB -MMF -Manque de donnée	70,3 (83) 11,86 (14) 20,33 (24) 2,54 (3)
Traitement d'entretien : % (n) -MMF -AZATHIOPRINE -CYCLOPHOSPHAMIDE PO -RITUXIMAB -KINERET -Aucun -Manque de donnée	80,5 (95) 14,4 (17) 0,85 (1) 0,85 (1) 0,85 (1) 1,7 (2) 0,85 (1)

Tableau 2. Facteurs pronostiques du devenir rénal à long terme

	Bon devenir rénal DFG ≥ 60ml/mn	Mauvais devenir rénal DFG <60ml/mn	Valeur-p
Age :			
<i>Moyenne (ans)</i>	30,5 +/- 11,2	37,5 +/- 12,2	0,02
<i>< 30 ans à t0</i>	50% (46/91)	29,6% (8/27)	0,079
Sexe féminin	80% (73/91)	81% (22/27)	1
Ethnie :			0,03
<i>Caucasienne</i>	92,3% (84/91)	81,5% (22/27)	
<i>Africaine-Maghrébine</i>	7,7% (7/91)	11,1% (3/27)	
<i>Asiatique</i>	0% (0/91)	7,7% (2/27)	
Rechute à t0	28,6% (26/91)	55,6% (15/27)	0,011
Syndrome néphrotique à t0	42,8% (33/77)	54,2% (13/24)	0,357
Hypoalbuminémie à t0	61,8% (34/55)	50% (8/16)	0,406
Lymphopénie à t0	56,9% (37/65)	46,7% (7/15)	0,211
Hyperleucocytose à t0	8,9% (4/45)	44,4% (4/9)	0,027
DFG selon CKD-EPI à t0 :			
<i>Moyenne (ml/mn)</i>	84,5 +/- 31,8	57,8 +/- 28,3	0,001
Traitement d'induction :			
<i>CYC</i>	73% (65/89)	68% (17/25)	0,622
<i>RTX</i>	8,9% (8/89)	24% (6/25)	0,077
<i>MMF</i>	21,3% (19/89)	20% (5/25)	1
Traitement d'entretien :			0,268
<i>Pas de traitement</i>	1,1% (1/89)	3,7% (1/27)	
<i>CYC</i>	1,1% (1/89)	0% (0/27)	
<i>MMF</i>	84,3% (75/89)	70,3% (19/27)	
<i>AZA</i>	12,3% (11/89)	22,2% (6/27)	
<i>Autre</i>	1,1% (1/89)	3,7% (1/27)	
Plaquenil	70,6% (60/85)	50% (12/24)	0,086
IEC/ARA II	71,4% (65/91)	96,3% (26/27)	0,004
HTA	31% (27/87)	47,8% (11/23)	0,146
Tabagisme actif	34,9% (22/63)	17,6% (3/17)	0,242
Dyslipidémie	14,2% (9/63)	42,1% (8/19)	0,02
Poids			0,085
<i>IMC<18</i>	20,4% (9/44)	0% (0/18)	
<i>18<IMC<25</i>	59% (26/44)	83,3% (10/18)	
<i>25<IMC<30</i>	13,6% (6/44)	0% (0/18)	
<i>IMC>30</i>	6,8% (3/44)	16,7% (2/18)	
SAPL	31,9% (29/91)	11% (3/27)	0,047
Cryoglobulinémie	72,9% (27/37)	42,8% (3/7)	0,184
Ac Anti-ADN :			
<i>Négativation à M6</i>	47% (32/68)	50% (8/16)	1
<i>Négativation à M12</i>	32,1% (18/56)	25% (3/12)	0,742
<i>Pente de t0 à M12 (U/l/an) : médiane</i>	-405,5	-43	0,0005
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[-1081,5 ; -65,5]	[-123 ; 0]	
Complément :			
<i>Normalisation à M6</i>	61,8% (34/55)	52,9% (9/17)	0,673
<i>Normalisation à M12</i>	66,7% (30/45)	50% (8/16)	0,435

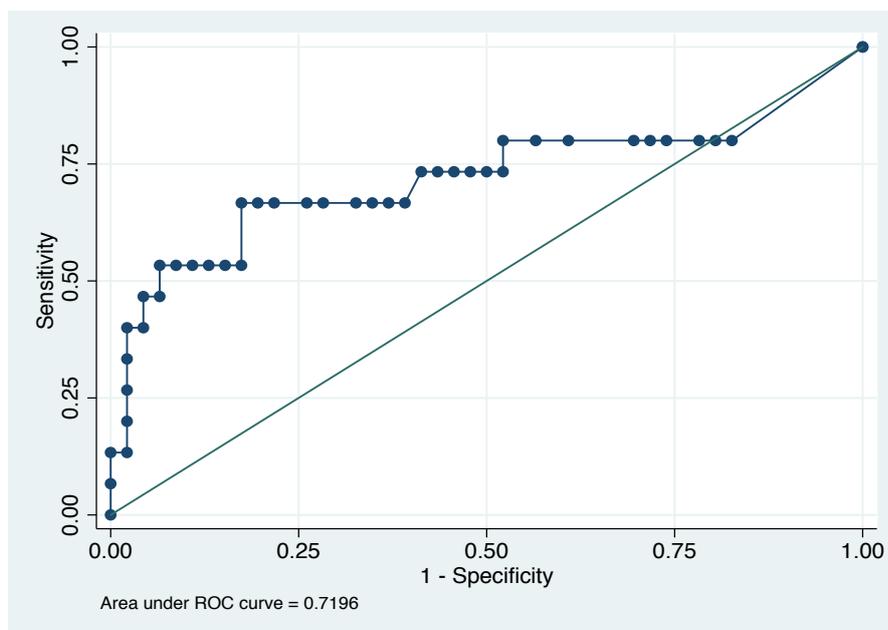
Tableau 2. Facteurs pronostiques du devenir rénal à long terme (suite)

	Bon devenir rénal DFG \geq 60ml/mn	Mauvais devenir rénal DFG $<$60ml/mn	Valeur-p
SLEDAI :			
<i>Taux à t0 : moyenne</i>	14,4 +/- 5,4	12,55 +/- 5	0,083
<i>>10 à t0</i>	75,9% (68/83)	60% (12/20)	0,169
<i>Diminution >50% entre t0 et M12</i>	71,4% (45/63)	52,6% (10/19)	0,165
Réduction >50% de la protéinurie :			
<i>A M6</i>	70% (49/70)	55% (11/20)	0,282
<i>A M12</i>	86,5% (58/67)	57,9% (11/19)	0,01
Protéinurie persistante à M12	39,7% (27/68)	76,1% (16/21)	0,005
Protéinurie à M12 :			
<i>$\leq 0,7g/j$</i>	66,7% (46/69)	28,6% (6/21)	0,003
<i>$\leq 0,8g/j$</i>	72,5% (50/69)	28,6% (6/21)	0,001
Disparition de l'hématurie :			
<i>A M6</i>	33% (12/36)	14% (1/7)	0,412
<i>A M12</i>	28,6% (8/28)	0% (0/4)	0,55
Réponse rénale à M6 :			0,011
<i>Pas de réponse</i>	40,5% (28/69)	80% (16/20)	
<i>Réponse partielle</i>	23,2% (16/69)	5% (1/20)	
<i>Réponse complète</i>	36,2% (25/69)	15% (3/20)	
Réponse rénale à M12 :			0,002
<i>Pas de réponse</i>	28,3% (19/67)	73,7% (14/19)	
<i>Réponse partielle</i>	19,4% (13/67)	10,5% (2/19)	
<i>Réponse complète</i>	52,2% (35/67)	15,8% (3/19)	
Rechutes au cours du suivi	27,8% (25/90)	56% (14/25)	0,016

Tableau 3. Analyse multivariée des facteurs pronostiques du devenir rénal à long terme

	OR [IC95%]	p
Age	1,09 [0,99 ; 1,20]	0,215
Ethnie	0,35 [0,015 ; 7,76]	0,538
Rechute à t0	3,99 [0,58 ; 27,5]	0,159
Hyperleucocytose à t0	0,29 [0,004 ; 18,7]	0,560
DFG selon CKD-EPI à t0	0,96 [0,93 ; 0,99]	0,023
IEC/ARAII	1,03 [0,06 ; 16,64]	0,979
Dyslipidémie	0,67 [0,10 ; 4,53]	0,687
SAPL	0,58 [0,07 ; 4,85]	0,615
Pente Ac anti-ADN	1 [0,99 ; 1,01]	0,146
Réduction de >50% de la protéinurie à M12	0,28 [0,03 ; 2,19]	0,225
Protéinurie persistante à M12 (>0,5g/j)	0,84 [0,04 ; 19,45]	0,914
Protéinurie =< 0,8g/j à M12	4,02 [0,80 ; 20,15]	0,091
Réponse rénale à M6	0,73 [0,21 ; 2,47]	0,614
Réponse rénale à M12	0,83 [0,23 ; 2,97]	0,777
Rechute(s) au cours du suivi	4,19 [0,83 ; 21,3]	0,083

Figure 2. Courbe ROC des seuils de protéinurie



Bibliographie

1. Cervera R, Khamashta M, Hughes G. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. Cervera R, Tincani A, éditeurs. *Lupus* [Internet]. sept 2009 [cité 28 avr 2018];18(10):869-74. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203309106831>
2. Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald J, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. juin 2012 [cité 3 avr 2018];64(6):797-808. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437757/>
3. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of Renal Disease on the Standardized Mortality Ratio and Life Expectancy of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. [cité 27 juill 2018];65(8):2154-60. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.38006>
4. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. avr 2010;19(5):557-74.
5. HOUSSIAU FA. TRAITEMENT DE LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE. :12.
6. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney International* [Internet]. mai 2006 [cité 21 juill 2018];69(10):1846-51. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815513409>
7. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. janv 2008 [cité 27 juill 2018];3(1):46-53. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2390978/>
8. Park DJ, Kang JH, Lee JW, Lee KE, Kim TJ, Park YW, et al. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. *Lupus*. oct 2017;26(11):1139-48.
9. Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. [cité 12 juill 2018];50(8):2559-68. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.20364>
10. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial: Early Response to Treatment Predicts Good Outcome in Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. déc 2004 [cité 21 avr 2018];50(12):3934-40. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.20666>

11. Dall’Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of Long-Term Renal Outcome in Lupus Nephritis Trials: Lessons Learned from the Euro-Lupus Nephritis Cohort. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 1 mai 2015 [cité 21 avr 2018];67(5):1305-13. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.39026>
12. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall’Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Science & Medicine* [Internet]. 12 nov 2015 [cité 30 juill 2018];2(1):e000123-e000123. Disponible sur: <http://lupus.bmj.com/cgi/doi/10.1136/lupus-2015-000123>
13. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. août 2012 [cité 24 juill 2018];64(8):2677-86. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409311/>
14. Netgen. Fonction rénale et vieillissement du rein [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 21 août 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2289/20337>
15. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. [cité 14 juill 2018];46(8):2121-31. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.10461>
16. Maroz N, Segal MS. Lupus Nephritis and End-stage Kidney Disease. *The American Journal of the Medical Sciences* [Internet]. 1 oct 2013 [cité 7 avr 2018];346(4):319-23. Disponible sur: [http://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629\(15\)30521-8/fulltext](http://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629(15)30521-8/fulltext)
17. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. nov 2012 [cité 5 mai 2018];71(11):1771-82. Disponible sur: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-201940>
18. Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: the predictive value of a $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant*. sept 2013;28(9):2313-8.
19. Bastian HM, Roseman JM, Mcgwin G, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* [Internet]. mars 2002 [cité 21 juill 2018];11(3):152-60. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203302lu1580a>
20. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*.

2005;14(11):890-5.

21. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. mai 2000 [cité 27 juill 2018];35(5):904-14. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638600702629>
22. Barr RG. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 1 oct 2003 [cité 27 juill 2018];18(10):2039-46. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfg345>
23. Gensous N, Marti A, Barnetche T, Blanco P, Lazaro E, Seneschal J, et al. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther*. 24 oct 2017;19(1):238.
24. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* [Internet]. avr 2005 [cité 27 juill 2018];14(4):265-72. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203305lu2081oa>
25. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum*. avr 2002;46(4):995-1002.
26. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, Pettersson S, Elvin K, Öhrvik J, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus,-A matter of renal involvement: Case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0174572.
27. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. janv 2004;43(1):28-36.

V. CONCLUSION

Un des enjeux actuels du traitement de la néphrite lupique est de distinguer précocement les patients à « faible risque » des patients à « fort risque » de pronostic péjoratif, pour adapter la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients, et ainsi améliorer le pronostic global de la maladie. Il semble maintenant clairement établi que l'absence de protéinurie à 12 mois est un facteur de très bon pronostic, alors que sa persistance doit nous alerter et nous inciter à rester vigilant devant un risque de rechute. Chez les patients restant « protéinuriques » à M12, une proportion importante évolue tout de même vers un bon pronostic rénal à long terme, et il est difficile d'identifier clairement ceux qui risquent d'évoluer vers une insuffisance rénale terminale. Grâce aux différentes études abordant ce sujet, plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés.

Notre étude a permis de confirmer l'importance de la valeur pronostique de la protéinurie, et la pertinence d'un seuil de protéinurie $< 0,7-0,8\text{g/j}$ à 12 mois de traitement, comme facteur de bon pronostic. De plus, une décroissance de la protéinurie $>50\%$ entre le diagnostic et M12 peut également aider à identifier les patients à faible risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique. Un facteur de mauvais pronostic ressortant au premier plan dans notre étude est l'insuffisance rénale à t0. Ainsi, plus la fonction rénale initiale est altérée, plus le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique semble être marqué. D'autres facteurs, tels que la réponse au traitement et la survenue de rechutes au cours du suivi, sont des éléments essentiels, permettant de préjuger du pronostic rénal à long terme. La cinétique de décroissance des Ac anti-ADN semble intéressante pour apprécier la réponse au traitement et le risque de rechute.

Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer différentes stratégies thérapeutiques, qui auront pour but de limiter les rechutes rénales et d'améliorer le pronostic global des patients.

VI. Bibliographie

1. Masson E. La néphropathie lupique : le point en 2014 [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/951952/la-nephropathie-lupique-le-point-en-2014>
2. Tomioka R, Tani K, Sato K, Suzuka C, Toyoda Y, Kishi J, et al. Observations on the occurrence of exacerbations in clinical course of systemic lupus erythematosus. *The Journal of Medical Investigation* [Internet]. 2008 [cité 14 juill 2018];55(1,2):112-9. Disponible sur: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jmi/55.112?from=CrossRef>
3. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. nov 2012 [cité 5 mai 2018];71(11):1771-82. Disponible sur: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-201940>
4. Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald J, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. juin 2012 [cité 3 avr 2018];64(6):797-808. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437757/>
5. Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. [cité 12 juill 2018];50(8):2559-68. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.20364>
6. Cervera R, Khamashta M, Hughes G. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. Cervera R, Tincani A, éditeurs. *Lupus* [Internet]. sept 2009 [cité 28 avr 2018];18(10):869-74. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203309106831>
7. Alarcón GS, McGwin G. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. :7.
8. Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* [Internet]. mars 1997 [cité 28 avr 2018];6(3):248-53. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/096120339700600306>
9. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* [Internet]. mars 2002 [cité 21 juill 2018];11(3):152-60. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203302lu158oa>
10. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. avr 2010;19(5):557-74.
11. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *The American Journal of Medicine* [Internet]. juin 2002 [cité 28 avr 2018];112(9):726-9. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293430201118X>
12. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et

- al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial: Early Response to Treatment Predicts Good Outcome in Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. déc 2004 [cité 21 avr 2018];50(12):3934-40. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.20666>
13. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, Buján S, Balada E, Segarra A, et al. Antihistone and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 1 févr 2004 [cité 12 juill 2018];116(3):165-73. Disponible sur: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(03\)00682-X/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(03)00682-X/fulltext)
14. Kabeerdoss J, Gupta N, Pulukool S, Mohan H, Mahasampath G, Danda D. Anti-C1q Antibody is Associated with Renal and Cutaneous Manifestations in Asian Indian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Diagn Res*. mars 2017;11(3):OC39-42.
15. Peschken CA, Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study. *J Rheumatol*. août 2000;27(8):1884-91.
16. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of Renal Disease on the Standardized Mortality Ratio and Life Expectancy of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. [cité 27 juill 2018];65(8):2154-60. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.38006>
17. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, 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* [Internet]. sept 2003 [cité 28 avr 2018];82(5):299. Disponible sur: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2003/09000/Morbidity_and_Mortality_in_Systemic_Lupus.2.aspx
18. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of Survival in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* [Internet]. mai 2006 [cité 28 avr 2018];85(3):147. Disponible sur: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2006/05000/Predictors_of_Survival_in_Systemic_Lupus.3.aspx
19. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. mai 2000;35(5):904-14.
20. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. janv 2008 [cité 27 juill 2018];3(1):46-53. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2390978/>
21. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [Internet]. août 2013 [cité 27 juill 2018];43(1):77-95. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017212002843>
22. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, Pettersson S, Elvin K, Öhrvik J, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, -A matter of renal involvement: Case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0174572.
23. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Review of Clinical Immunology*

[Internet]. mars 2011 [cité 30 juill 2018];7(2):227-41. Disponible sur:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/eci.10.98>

24. HOUSSIAU FA. TRAITEMENT DE LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE. :12.

25. Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney International* [Internet]. janv 2000 [cité 19 juill 2018];57(1):258-64. Disponible sur:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815467250>

26. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Thervet É, Vrtovsni F, Rémy P, et al. Outcome of relapse in lupus nephritis: Roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney International* [Internet]. juin 2002 [cité 19 juill 2018];61(6):2176-86. Disponible sur:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815484674>

27. El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* [Internet]. 1 sept 2003 [cité 27 juill 2018];12(9):692-6. Disponible sur:
<http://lup.sagepub.com/cgi/doi/10.1191/0961203303lu444oa>

28. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. mars 2016;75(3):526-31.

29. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *JASN* [Internet]. 2 janv 2004 [cité 5 mai 2018];15(2):241-50. Disponible sur: <http://jasn.asnjournals.org/content/15/2/241>

30. Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA JG, Berden JHM. Segmental and Global Subclasses of Class IV Lupus Nephritis Have Similar Renal Outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 1 janv 2012 [cité 24 juill 2018];23(1):149-54. Disponible sur:
<http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2011060558>

31. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(4):1298-306.

32. Yu F, Wu L, Tan Y, Li L, Wang C, Wang W, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney International* [Internet]. mai 2010 [cité 24 juill 2018];77(9):820-9. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815543585>

33. Wu L-H, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen M-H, Wang S-X, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney International* [Internet]. avr 2013 [cité 24 juill 2018];83(4):715-23. Disponible sur:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815557839>

34. Kofman T, Narjoz C, Raimbourg Q, Lorient M-A, Karras A, Roland M, et al. Collapsing glomerulopathy associated lupus in a black female with homozygous APOL1 mutation. *Lupus* [Internet]. 1 nov 2012 [cité 24 juill 2018];21(13):1459-62. Disponible sur:
<https://doi.org/10.1177/0961203312460114>

35. Larsen CP, Beggs ML, Saeed M, Walker PD. Apolipoprotein L1 Risk Variants Associate with Systemic Lupus Erythematosus-Associated Collapsing Glomerulopathy. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 1 mai 2013 [cité 24 juill 2018];24(5):722-5. Disponible sur:

<http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2012121180>

36. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. août 2012 [cité 24 juill 2018];64(8):2677-86. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409311/>
37. Houssiau FA. Therapy of lupus nephritis: lessons learned from clinical research and daily care of patients. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2012 [cité 27 juill 2018];14(1):202. Disponible sur: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3656>
38. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 [cité 12 août 2018];17(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507322/>
39. Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Pouchot J, Piette J-C. Les nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC). *La Revue de Médecine Interne* [Internet]. 1 août 2014 [cité 24 juill 2018];35(8):487-90. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866313011065>
40. Ding H, Kharboutli M, Saxena R, Wu T. Insulin-like growth factor binding protein-2 as a novel biomarker for disease activity and renal pathology changes in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. avr 2016;184(1):11-8.
41. Urrego T, Ortiz-Reyes B, Vanegas-García AL, Muñoz CH, González LA, Vásquez G, et al. Utility of urinary transferrin and ceruloplasmin in patients with systemic lupus erythematosus for differentiating patients with lupus nephritis. *Reumatol Clin*. 9 mars 2018;
42. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 6 mars 1986;314(10):614-9.
43. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum*. août 1991;34(8):945-50.
44. Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1 oct 1996;125(7):549-57.
45. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*. févr 1997;29(2):193-9.
46. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. févr 2004;43(2):197-208.
47. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. [cité 14 juill 2018];46(8):2121-31. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.10461>
48. Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J*. mai

2002;115(5):705-9.

49. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 19 oct 2000;343(16):1156-62.
50. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 24 nov 2005;353(21):2219-28.
51. Chan T-M, Tse K-C, Tang CS-O, Mok M-Y, Li F-K, Group for the HKNS. Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *JASN [Internet]*. 4 janv 2005 [cité 21 juill 2018];16(4):1076-84. Disponible sur: <http://jasn.asnjournals.org/content/16/4/1076>
52. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology [Internet]*. 1 mai 2009 [cité 21 juill 2018];20(5):1103-12. Disponible sur: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2008101028>
53. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology [Internet]*. [cité 30 juill 2018];10(5):504-10. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1797.2005.00444.x>
54. Gabriel C, Victoriano P, Baudouin L, Oliver L, Elaine T, Patricia O, et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *The New England Journal of Medicine*. 2004;10.
55. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 17 nov 2011 [cité 30 juill 2018];365(20):1886-95. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014460>
56. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]*. 1 déc 2010 [cité 30 juill 2018];69(12):2083-9. Disponible sur: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2010.131995>
57. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus [Internet]*. oct 2003 [cité 30 juill 2018];12(10):783-7. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203303lu453cr>
58. van Vollenhoven RF, Gunnarsson I, Welin-Henriksson E, Sundelin B, Osterborg A, Jacobson SH, et al. Biopsy-verified response of severe lupus nephritis to treatment with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) plus cyclophosphamide after biopsy-documented failure to respond to cyclophosphamide alone. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(6):423-7.
59. Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, et al. Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(2):92-7.
60. Moroni G. A Randomized Pilot Trial Comparing Cyclosporine and Azathioprine for Maintenance Therapy in Diffuse Lupus Nephritis over Four Years. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]*. 12 juill 2006 [cité 30 juill 2018];1(5):925-32. Disponible sur:

<http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.02271205>

61. Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* févr 2011;57(2):235-44.
62. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 6 janv 2015;162(1):18-26.
63. Lanata CM, Mahmood T, Fine DM, Petri M. Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis. *Lupus.* juill 2010;19(8):935-40.
64. Cortés-Hernández J, Torres-Salido MT, Medrano AS, Tarrés MV, Ordi-Ros J. Long-term outcomes--mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant.* déc 2010;25(12):3939-48.
65. Euler HH, Schroeder JO, Zeuner RA, Teske E. A randomized trial of plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus: design of the LPSG trial. *Int J Artif Organs.* oct 1991;14(10):639-46.
66. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 21 mai 1992;326(21):1373-9.
67. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis & Rheumatism [Internet].* [cité 30 juill 2018];64(4):1215-26. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.34359>
68. The ACCESS Trial Group. Treatment of Lupus Nephritis With Abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study: Abatacept in Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatology [Internet].* nov 2014 [cité 30 juill 2018];66(11):3096-104. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.38790>
69. Furie R, Nicholls K, Cheng T-T, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen S-L, et al. Efficacy and Safety of Abatacept in Lupus Nephritis: A Twelve-Month, Randomized, Double-Blind Study. *Arthritis & Rheumatology [Internet].* [cité 30 juill 2018];66(2):379-89. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.38260>
70. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, Levy J, Taube D, Pusey C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrology Dialysis Transplantation [Internet].* 1 déc 2009 [cité 30 juill 2018];24(12):3717-23. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfp336>
71. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Annals of the Rheumatic Diseases [Internet].* août 2013 [cité 30 juill 2018];72(8):1280-6. Disponible sur: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-202844>
72. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(9):1620-8.
73. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis:

- poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int.* avr 1997;51(4):1188-95.
74. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney International* [Internet]. mai 2006 [cité 21 juill 2018];69(10):1846-51. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815513409>
75. Barr RG. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 1 oct 2003 [cité 27 juill 2018];18(10):2039-46. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfg345>
76. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(11):890-5.
77. Cortés-Herández J, Ordi-Ros J, Labrador M, Segarra A, Tovar JL, Balada E, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* [Internet]. avr 2003 [cité 27 juill 2018];12(4):287-96. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203303lu340oa>
78. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med.* nov 1987;83(5):877-85.
79. Park DJ, Kang JH, Lee JW, Lee KE, Kim TJ, Park YW, et al. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. *Lupus.* oct 2017;26(11):1139-48.
80. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* janv 2004;43(1):28-36.
81. Gensous N, Marti A, Barnette T, Blanco P, Lazaro E, Seneschal J, et al. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* 24 oct 2017;19(1):238.
82. Laitman RS, Gucklich D, Sablay LB, Grayzel AI, Barland P, Bank N. Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 1 août 1989 [cité 14 juill 2018];87(2):132-8. Disponible sur: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(89\)80687-4/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(89)80687-4/abstract)
83. Mercadal L, Montcel ST du, Nochy D, Queffeuilou G, Piette J-C, Isnard-Bagnis C, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 oct 2002 [cité 27 juill 2018];17(10):1771-8. Disponible sur: <http://academic.oup.com/ndt/article/17/10/1771/1824787>
84. Wilson PC, Kashgarian M, Moeckel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clinical Kidney Journal* [Internet]. 1 avr 2018 [cité 1 août 2018];11(2):207-18. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ckj/article/11/2/207/4101636>
85. Oabrișcă B, Jurubiță R, Andronesi A, Sorohan B, Achim C, Bobeica R, et al. Histological predictors of renal outcome in lupus nephritis: the importance of tubulointerstitial lesions and scoring

of glomerular lesions. *Lupus*. août 2018;27(9):1455-63.

86. Ikeuchi H, Hiromura K, Kayakabe K, Tshilela KA, Uchiyama K, Hamatani H, et al. Renal outcomes in mixed proliferative and membranous lupus nephritis (Class III/IV + V): A long-term observational study. *Mod Rheumatol*. nov 2016;26(6):908-13.

87. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariéty J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int*. nov 2005;68(5):2288-97.

88. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney International* [Internet]. 1 avr 2018 [cité 1 août 2018];93(4):789-96. Disponible sur: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(17\)30859-1/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(17)30859-1/abstract)

89. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang S, Zou W, Zhao M. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int*. août 2009;76(3):307-17.

90. Pakozdi A, Pyne D, Sheaff M, Rajakariar R. Utility of a repeat renal biopsy in lupus nephritis: a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 1 mars 2018;33(3):507-13.

91. Clark MR, Trotter K, Chang A. The Pathogenesis and Therapeutic Implications of Tubulointerstitial Inflammation in Human Lupus Nephritis. *Semin Nephrol*. sept 2015;35(5):455-64.

92. Couzi L, Merville P, Deminière C, Moreau J-F, Combe C, Pellegrin J-L, et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. juill 2007;56(7):2362-70.

93. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry J-P, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: Significance of macrophages. *Kidney International* [Internet]. janv 2001 [cité 24 juill 2018];59(1):304-16. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815474666>

94. Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: the predictive value of a $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant*. sept 2013;28(9):2313-8.

95. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of Long-Term Renal Outcome in Lupus Nephritis Trials: Lessons Learned from the Euro-Lupus Nephritis Cohort. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 1 mai 2015 [cité 21 avr 2018];67(5):1305-13. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.39026>

96. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Science & Medicine* [Internet]. 12 nov 2015 [cité 30 juill 2018];2(1):e000123-e000123. Disponible sur: <http://lupus.bmj.com/cgi/doi/10.1136/lupus-2015-000123>

97. Bose B, Silverman ED, Bargman JM. Ten Common Mistakes in the Management of Lupus Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. avr 2014 [cité 30 juill 2018];63(4):667-76. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263861301456X>

98. Dall'Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse

cyclophosphamide. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 1 mars 2011 [cité 30 juill 2018];63(3):351-7. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.20397>

99. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Comparison of Alternative Primary Outcome Measures for Use in Lupus Nephritis Clinical Trials: Outcome Measures for Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. juin 2013 [cité 30 juill 2018];65(6):1586-91. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.37940>

100. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* avr 2002;46(4):995-1002.

101. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* [Internet]. avr 2005 [cité 27 juill 2018];14(4):265-72. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203305lu2081oa>

102. Hajji M, Harzallah A, Kaaroud H, Barbouch S, Hamida FB, Abdallah TB. Factors associated with relapse of lupus nephritis: A single center study of 249 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* déc 2017;28(6):1349-55.

103. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. [cité 27 juill 2018];54(10):3284-90. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.22156>

104. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Aymard G, Leroux G, Marra D, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 12 janv 2007 [cité 27 juill 2018];66(6):821-4. Disponible sur: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2006.067835>

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Protéinurie et autres facteurs pronostiques d'insuffisance rénale chronique dans la néphropathie lupique de Classe III/IV

Etude rétrospective monocentrique sur 118 patients

Objectifs : Les glomérulonéphrites prolifératives de classe III/IV, selon la classification ISN/RPS 2003, sont des formes sévères de néphrite lupique, altérant les pronostics fonctionnel et vital des patients. Les progrès thérapeutiques des dernières décennies ont permis d'améliorer le pronostic de la maladie. Cependant, 10 à 15% des patients restent à risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale (IRT). La protéinurie après traitement d'induction semble être un bon marqueur prédictif du devenir rénal à long terme. D'autres facteurs pronostiques ont également été identifiés, telles que la réponse au traitement ou la survenue de rechute rénale. L'objectif de notre travail était d'étudier ces différents facteurs au sein d'une cohorte bordelaise. **Méthode :** Une étude monocentrique rétrospective a été menée de janvier 1999 à janvier 2018. Les glomérulonéphrites lupiques de classe III/IV, confirmées à la biopsie rénale et suivies au CHU de Bordeaux, ont été incluses. **Résultats :** 118 patients ont été inclus. La durée moyenne de suivi était de 8,5 années. 5% des patients ont évolué vers une IRT. La protéinurie inférieure à 0,7 et 0,8g/j à 1 an était un facteur de bon pronostic rénal à long terme, tout comme la décroissance des Ac anti-ADN, et la rémission complète. En revanche, l'ethnie non caucasienne, la protéinurie persistante à M12, la dyslipidémie, l'insuffisance rénale et l'hyperleucocytose initiales étaient des facteurs associés au mauvais devenir rénal. Seule l'insuffisance rénale au diagnostic de glomérulonéphrite était un facteur indépendant prédictif du mauvais devenir rénal. **Conclusion :** La néphropathie lupique est une atteinte sévère, pour laquelle l'identification de biomarqueurs pronostiques est importante, en vue d'adapter et personnaliser la prise en charge thérapeutique.

Objective: The class III/IV proliferative glomerulonephritis, according to the 2003 ISN/RPS classification, are serious forms of lupus nephritis, increasing life-threatening. If therapeutics advances during last decades have improved disease outcome, 10 to 15% of patients remain at risk to develop end-stage renal disease (ESRD). The proteinuria after induction treatment seems to be a good predictive biomarker of renal outcome. Other prognosis factors have been identified, such as response to induction treatment and renal relapses. The objective of this work was to study these different factors within the Bordeaux hospital lupus nephritis cohort. **Method:** A retrospective monocentric study was conducted between January 1999 and January 2018. Histologically proven class III/IV lupus nephritis were included. **Results:** 118 patients were included. The mean length of follow up was 8,5 years. 5% of patients evolve towards ESRD. Proteinuria at one year was a factor of good renal outcome, such as anti-dsDNA antibodies decrease, and complete remission. Non-caucasian origin, persistent proteinuria at one year, dyslipidemia, renal failure and leukocytosis at neutrophils at inclusion, were factors associated with poor renal outcome. Only the renal failure at inclusion was independently associated with poor renal outcome in multivariate analysis. **Conclusion:** Lupus nephritis is a serious injury requiring the identification of prognosis factors in order to adapt and personalize the therapeutic options.

Mots clés : lupus nephritis, prognosis factors, systemic lupus erythematosus