



**HAL**  
open science

# Caractéristiques cliniques et évolution des patients atteints de néphropathie lupique traités par transplantation rénale : résultats de l'étude observationnelle multicentrique OKTALE

Grégoire Ducoux

► **To cite this version:**

Grégoire Ducoux. Caractéristiques cliniques et évolution des patients atteints de néphropathie lupique traités par transplantation rénale : résultats de l'étude observationnelle multicentrique OKTALE. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02386274

**HAL Id: dumas-02386274**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02386274>**

Submitted on 29 Nov 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 Nice Sophia Antipolis  
Faculté de médecine Année universitaire 2018-2019

**Caractéristiques cliniques et évolution des patients atteints de  
néphropathie lupique traités par transplantation rénale :  
résultats de l'étude observationnelle multicentrique OKTALE**

---

Thèse présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2019 à Nice par

Grégoire DUCOUX

Né le 22/11/1990 à Blois

Diplôme d'État de Docteur en Médecine

---

**Président du jury :**

Pr Jean-Gabriel FUZIBET

**Membres du jury :**

Pr Arnaud HOT

Dr Barbara SEITZ-POLSKI

Dr Antoine SICARD

Dr Thierry WINE

**Directeur de thèse :**

Dr Gaëlle RICHARD-COLMANT



**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	O.R.L. - Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation Médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50.04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48.04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSÉ Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)



## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52.03)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### Constitution du jury en qualité de 4ème membre

#### Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. FREYCHET Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBERGHEN Emmanuel
	M. ZIEGLER Gérard

#### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## Remerciements

### Aux membres du jury

#### ***Monsieur le Professeur Jean-Gabriel Fuzibet***

Je vous prie de recevoir toute ma reconnaissance pour avoir accepté de présider ma thèse. Votre disponibilité et votre soutien m'ont été d'une grande aide dans les derniers instants, je vous remercie également pour votre implication locale et inter-régionale précieuse à l'égard de l'enseignement des jeunes internistes.

#### ***Monsieur le Professeur Arnaud Hot***

Vous me faites l'immense honneur de siéger parmi les membres de ce jury, je vous remercie chaleureusement d'être venu de si loin. Le pavillon O, malgré son apparence quelque peu abrupte, héberge un personnel médical et paramédical tout autrement gracieux et d'un dévouement exemplaire auprès des patients. J'espère pouvoir être digne de la confiance que vous m'avez accordée en me permettant d'exercer à nouveau la médecine dans votre service.

#### ***Madame le Docteur Barbara Seitz-Polski***

La gentillesse et la compréhension que tu as manifestées à mon égard ont été déterminantes dans la réalisation de mes travaux de fin de troisième cycle et je t'en remercie infiniment. Partager tes projets professionnels aura été un grand plaisir. J'apprécie particulièrement ta curiosité intellectuelle et ta bonne humeur quotidienne, annonciatrices d'une grande carrière universitaire !

#### ***Monsieur le Docteur Antoine Sicard***

Je t'adresse toute ma gratitude pour avoir accepté d'intégrer ce jury. Je te remercie pour m'avoir fait part avec gentillesse de ta grande compétence et de ton expérience de la transplantation rénale.

#### ***A Monsieur le Docteur Thierry Wine***

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. J'ai rapidement adhéré à ton sens clinique et ton goût pour le second degré. Je te dois mes premières poses de « Cathéter ! » et j'ai compris le sens du mot « persévérance » à tes côtés. C'est toujours un plaisir de te croiser dans les couloirs de Pasteur 2 et j'espère que tu continueras à exercer la néphrologie avec excellence à l'avenir.

#### ***A Madame le Docteur Gaëlle Richard-Colmant :***

J'ai beaucoup appris à tes côtés lors de cet interchu. J'ai apprécié ta capacité rapide à la prise de décision, l'encadrement bienveillant que tu proposais aux étudiants et internes dont je faisais partie, et ta disponibilité pour me diriger tout le long de ce travail de thèse. Malgré les difficultés parfois, j'ai l'impression que tu peux porter le monde comme le petit routard, cette grande force m'inspire. Je n'aurais pu espérer être Docteur en médecine cette année sans toi et je t'en serai toujours très reconnaissant.

J'adresse mes remerciements à tous les membres du conseil scientifique du DIVAT et aux attachés de recherche clinique des CHU de Saint Louis et Necker à Paris, de Nantes, Lyon, Montpellier, Nancy, et Nice avec une attention toute particulière pour **Clarisse Kerleau** qui a su répondre avec efficacité à mes quelques sollicitations.

## A tous les médecins qui ont participé à ma formation durant l'internat

### **Aux internistes de Nice**

Merci **Dr Mathilde Versini**, ma première CCA qui m'a montré les premiers réflexes d'interniste et m'a si gentiment accueilli dans le service, **Dr Pierre-Yves Jeandel Dr Marina Taurel** pour vos conseils avisés. Merci **Dr Verena Fassbender** pour ton enthousiasme, Merci **Dr Viviane Queyrel**, de m'avoir formé et encadré à nos séances de bibliographie, et d'avoir partagé ta pensée humaniste et lettrée. Merci **Dr Jean Castela**, je vous adresse tout mon respect et vous remercie pour m'avoir fait profiter de votre expérience pendant six mois en HDJ

### **A l'équipe de médecine interne de Cannes**

Merci **Dr Elea Blanchouin** pour ta rigueur et ton sens profond de l'empathie et de l'abnégation, **Dr Nicolas Weiss** pour m'avoir transmis avec entrain les rudiments de l'infectiologie, **Dr Régis Kaphan** pour ta gentillesse et pour le partage de ta réflexion

### **Aux hématologues**

**Dr Henri Vinti..mille** merci de m'avoir fait partager votre sens clinique, et votre science du calembour ! **Pr Nicolas Mounier Dr Lionel Mannone Dr Jean-Michel Karsenti Dr Legrand** : merci pour votre confiance et votre encadrement dans la bonne humeur

### **Aux néphrologues**

Merci au **Pr Esnault** pour avoir dévoilé les mystères physiologiques du glomérule, au **Dr Marine Andreani**, ta grande gentillesse et ton sens logique implacable est une source d'inspiration de chaque jour, merci **Dr Aimele Meftah, Dr Elisabeth Cassuto et Dr Emmanuelle Dusseux**

### **Aux infectiologues**

Merci aux **Dr Karine Risso, Dr Elisa Demonchy, Dr Johan Courjon, Dr Eric Cua, Dr Véronique Mondain, Dr Jacques Durant** pour vos riches enseignements dans le domaine des maladies infectieuses

### **Aux réanimateurs**

Merci **Pr Jean Dellamonica** de nous faire partager ce désir de former les jeunes, et pour la très bonne ambiance qui règne dans votre service, merci **Dr Hervé Hyvernats**, le protecteur de la réa med, j'aurais partagé avec toi l'anecdote médicale la plus folle et la plus sensée de tout mon internat et je ne suis pas prêt de l'oublier ! Merci au **Dr Denis Doyen** pour ces coupes 4 cavités et ces babys de fou, merci **Dr Matthieu Buscot** pour tes grandes connaissances et ton sens pratique d'une précocité remarquable, merci **Dr Sonia Boyer**, notre maman, j'envie tes futurs collègues !

### **A l'équipe de Rhumatologie**

Merci **Dr Nathalie Tieulie** pour cette belle entente professionnelle et m'avoir fait part avec un œil très averti de ton savoir de l'uvéa, merci au **Pr Véronique Breuil, Pr Christian Roux, Dr Yassine Allam, Dr Laura Cabanne, Dr Lindsay Bustamente, Dr Laurène Natella** pour ces visites et contre-visites très formatrices

### **Aux internistes de Lyon**

Merci **Dr Desmurs Clavel** pour nous transmettre avec passion les subtilités de la coagulation, merci **Dr Solène Poutrel** pour la grande douceur que tu donnais à tes internes ainsi qu'à tes patients, merci à mes brillants chefs et amis **Dr Cécile-Audrey Durel et Dr Romain Fort** pour avoir su gérer mes décisions médicales à l'adolescence de mon internat, merci pour ces tranches de fou-rire. Merci à tous les médecins de HEH que j'ai côtoyés et qui m'ont donné l'envie de travailler parmi eux.

### **A l'équipe d'Immunologie**

Merci **Dr Mylène Vivinus**, les IFIX n'ont plus de secret pour moi maintenant, merci **Vesna** pour ton aide et pour cette cohabitation cachée dans les méandres du 5è, merci **Kevin** tu m'as donné l'envie d'approfondir mes connaissances statistiques (ou presque) !

### **A mes co-internes**

A Mes co-internes : **Nihal** merci pour ton investissement pour la formation des jeunes internistes, **Astrid, David, Margaux, Diane**, merci pour votre accueil, vos conseils et votre bonne humeur. **Lucas, Michael, Antoine, Audrey, Yanis, Sonia, Julie et les p'tits jeunes**, merci d'avoir conservé toutes ces années cette belle camaraderie en stage ou en « jeudi soir de DES »

A Mes co-internes merci de m'avoir supporté : **Bertrand, Julie, Mara, Audrey, Florence, Thibaud, Hajar, Joël, Gabriel, Tristan, Marion Lem, Marion Lou, Alice, Solène, Matthieu, Thomas, Alban, Caro, Ludo, Romain**

### **A toutes les personnes qui se donnent corps et âme à nos infirmes :**

Vous faites sens à notre métier, inexistant sans vos soins, merci **Caro, Audrey, Anaïs, Vincent, André, Stéphanie, Myriam, Patricia, Hélène, Florent, Claire, Najet, Michèle, Sophieladièt, Mélanie, Gérald...** et **tous les autres** soignants avec qui j'ai travaillé de jour comme de nuit.

### **A mes secrétaires préférées :**

**Isabelle**, tu es si importante à nos yeux, tu as su être à l'écoute dans les moments difficiles et nous accompagner tout le long de cet internat, merci bcp ++

**Sophie, Steph, Emilie, Anne-Marie, Sandrine, Audrey, Lyvia, Sylvie** on a bien rigolé !

### **A ma famille**

A mes parents, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui

**Papa** : Je te remercie donc aujourd'hui de m'avoir guidé, volontairement ou malgré toi, vers ce si beau métier, que tu exerces avec la même douceur que celle qui nous a élevée. Un jour quand mon push-slice ou mon quick-hook me laisseront à nouveau tranquille on ira à Saint Andrews.

**Maman** : Je te remercie de m'avoir transmis la curiosité des choses, et de m'avoir offert un soutien moral nécessaire dans les moments difficiles de ces longues années d'étude. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

**Mes frères : Totor** : Je suis quand même soulagé de passer ma thèse avant toi ! Merci pour ton enthousiasme débordant **Comette la gomette** : mon petit frère, je suis très heureux que tu sois présent pour ce moment spécial, et merci de m'avoir montré comment Excel fonctionne

**Ma marraine** : Doudou ma confidente, t'es la meilleure marraine qu'on puisse avoir ! Promis la prochaine fois que je vais à Toulouse je vous rends visite !

**Pauline** ma plus petite cousine, ne grandis pas trop vite steuplait et continue à rire à mes blagues,

**Mes cousins et cousines** : je vous remercie pour tous ces joyeux moments passés à Lavergne et au Bost.

**Mes grands parents** : forts de vos personnalités très différentes vous avez largement contribué à une enfance heureuse.

**Jeannine** : je n'oublierai jamais les séances de pe-pi-pa-po-pu, merci pour tout le temps que tu as passé avec nous, tu as fortement contribué à ma réussite et je t'en remercie du fond du cœur.

**Natchos et Trombiche** : c'est toujours un grand plaisir de partager ces très bons moments à vos côtés, l'affection et les encouragements que vous me témoignez me touchent sincèrement **Chloé et**

**Martin** : merci d'être si mignons avec moi **François** : je ne pouvais pas tomber sur meilleur co-pièce rapportée

### A Mes amis d'enfance :

**Paul** : même si nos trajectoires géographiques s'accordent peu depuis l'envol du nid familial, notre symbiose n'a pas fini de croître, à Cheverny ou quelque part dans les Ecrins, et je me plais à l'instant à voir apparaître dans mon esprit ton petit faciès rieur ferquelien.

**Vincent** : un de mes piliers, on a quand même une tendance significative à se marrer quand tu es dans les parages, et il ne faudrait pas que ça cesse cette histoire. Je te remercie pour avoir rendu ces années d'études si agréables.

**Bart** : mon ami, aux quatre coins du monde, merci de me rappeler, en tant que chantre de Baudelaire, qu'il faut nous enivrer sans trêve. Mais de Quoi ? De vin de poésie ou de vertu, à notre guise.

**Capucine, Léa, Shannaz** : croyez-moi les gars ne se sont pas trompés...et vous non plus, hâte de passer encore un tas de moments avec vous.

### A mes amis de Tours :

**Toinou** : mon confrère mi-fou mi-interniste, notre bromance poursuivra avec **le petit Gab**

**Lolo** : merci de ton écoute, et pour ton parcours de vie irréprochable, tu es le plus adulte d'entre nous et un exemple à suivre **Didi** : le même jour et la même heure que moi, tu deviens ORL selon la loi, et non un Hors-la-loi, ton corps frais et laiteux me manque **Ma Lionne** : merci de ta gentillesse et de ta droiture tutur, on sait que tu es de ceux qui ne déçoivent jamais **Sodob** : merci d'avoir égayé la colloc en propos débiles au moindre stimulus, et de ton absence de susceptibilité

**Nono** : A Lyon, j'espère pouvoir te prêter un max sous-pulls de chez Yohji Yamamoto, avant que l'appelle du Far West ne se fasse trop sentir **Tiff** : j'espère que bébé aura le même rire que toi, **Raph** continue à nous emmener dans de lointaines candides contrées, **AL** ta sagesse nous éclaire, **Claire fafou et Loulou** : vous restez mes filles à moi **Claire bribri** : toujours le mot pour rire, **Léa** : une si belle personne, **Astrid** à ta fraîcheur ! **Armine** à ton amitié et ta curiosité insatiable

Et je tiens à féliciter les nouveaux et futurs parents !

### A mes amis niçois :

**Romiche** : tu es un homme de passions et passionnant et tu as des rêves plein la tête que j'aime t'entendre narrer **Facch** : ma soupape de sécu, c'est avec toi que je peux me nourrir, tu es rare mais d'autant plus estimable **Clemi** : Tu es gentil Clément, tu es bon. Quand tu reviendras à Lyon, n'hésite pas à me donner le code du bâtiment. **Jackos** : Colloque, co-interne, voisin, co interchu, co-impétrant co-chef, co-pains quoi. Je remercie ta volonté et ton enthousiasme qui a permis de rendre la vie à Nice bien chouette **Titi** : Merci de m'avoir transmis ton amour de la journée récréative. Ton goût pour le verbe ludique teinté de cette belle et rassurante ascendance berrichonne font de toi une personne des plus appréciables **Bibiche** : mon soldat de la nuit sourire au lèvres, le poitrail fourni de fils d'or, toi seul es capable de comprendre mes paroles absconses **Sachinio** : merci pour ta générosité de cœur dont nous avons tous pu un jour recevoir ses bienfaits Merci **Caro** pour ton rire et ton sens de l'humour et **Béné** pour ta présence si réconfortante, j'aurais pu faire 10 semestres de plus avec vous ! Merci **Margaux** pour ta bienveillance et ton côté chaleureux du 59, on sera toujours bien reçus, et bien sustentés aussi ! Merci **Ségo** pour ta vraie sympathie, le premier truc que je me suis dit quand je t'ai rencontré « elle est sympa cette Ségo quand même » (avec le ton lyonnais) Merci **Chloé** pour ta simplicité et ta sincérité, et pour nous avoir facilité la vie à plusieurs reprises Ma **Kéké** : you know you lit ! t'es trop mignonne toi, on va passer pleins de bons moments à Lyon **Marine** le UrgoTul du groupe, tu sais panser nos écorchures ça fait du bien d'être avec quelqu'un d'aussi apaisant, merci ! Ma folie : tant citée par mes co-impétrants, tu es sûrement une invention mais c'est ptêt grâce à toi que je suis si bien entouré aujourd'hui

**A toi ma Maudouce,**

Mon Zunzuncito, avec tes petites ailes frétilantes, tu bats la mesure de ce bonheur partagé !  
Tu es une chance, une évidence, tu sais tout l'amour que j'ai pour toi et ce que tu représentes dans ma vie, et j'espère profiter de ta si grande douceur encore longtemps...

*Aime la vérité, mais pardonne à l'erreur.*

*Voltaire*



## Table des matières

<b>PREMIÈRE PARTIE : RÉSUMÉ ET REVUE DE LA LITTÉRATURE.....</b>	<b>18</b>
<b>I Généralités sur la néphropathie lupique.....</b>	<b>18</b>
1) Épidémiologie de la néphropathie lupique.....	18
2) Physiopathologie de la NL .....	19
3) Diagnostic de la néphropathie lupique.....	20
4) Pronostic de la néphropathie lupique .....	21
5) Traitement de la néphropathie lupique .....	24
6) Lupus érythémateux systémique et maladies cardiovasculaires.....	26
<b>II Insuffisance rénale terminale au cours du lupus érythémateux systémique : période de suppléance de la fonction rénale .....</b>	<b>27</b>
1) Activité lupique au cours de l'insuffisance rénale terminale.....	27
2) Survie des patients lupiques au cours de l'insuffisance rénale terminale .....	28
<b>III Insuffisance rénale terminale au cours du lupus érythémateux systémique : transplantation rénale</b>	<b>28</b>
1) Indication de la transplantation rénale au cours du lupus érythémateux systémique .....	28
2) Survie du patient et survie du greffon au cours du lupus érythémateux systémique .....	29
3) Délai de survenue de la transplantation rénale pendant l'insuffisance rénale terminale.....	29
4) Récurrence de la néphropathie lupique sur le greffon.....	31
5) Transplantation rénale par donneur vivant ou cadavérique au cours du lupus érythémateux systémique.....	31
6) Risques cardiovasculaire et infectieux au décours de la transplantation rénale chez les patients lupiques .....	32
7) Rôle des antiphospholipides dans la transplantation rénale.....	33
<b>DEUXIEME PARTIE : ARTICLE SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>35</b>
<b>Outcomes of Kidney Transplantation and Systemic Lupus Erythematosus (OKTALE).....</b>	<b>35</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>35</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>36</b>
<b>Methods.....</b>	<b>36</b>
<b>Results .....</b>	<b>38</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>40</b>
<b>Tables .....</b>	<b>44</b>
<b>Figures .....</b>	<b>48</b>
<b>Bibliography .....</b>	<b>49</b>

## **Abréviations**

APL : antiphospholipide

AVC : accident vasculaire ischémique

CYC : cyclophosphamide

DP : dialyse péritonéale

ERA-EDTA : European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

EULAR : European League Against Rheumatism

GN : glomérulonéphrite

HD : hémodialyse

IRT : insuffisance rénale terminale

ISN : Internal Society of Nephrology

LES : lupus érythémateux systémique

MAT : microangiopathie thrombotique

MMF : mycophénolate mofétil

NET : neutrophil extracellular traps

NL : néphropathie lupique

nrSLEDAI : non-renal Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

RNL : récurrence de la néphropathie lupique

RPS : Renal Pathology Society

SAPL : syndrome des antiphospholipides

SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

TLR : toll-like receptor

TR : transplantation rénale

# PREMIÈRE PARTIE : RÉSUMÉ ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

## I Généralités sur la néphropathie lupique

### 1) Épidémiologie de la néphropathie lupique

#### a) Prévalence et facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale

L'atteinte rénale se présente chez 25 à 40% des patients suivis pour un lupus érythémateux systémique (LES). La fréquence de survenue de la néphropathie lupique (NL) est plus élevée chez les individus afro-américains, asiatiques et hispaniques [1–3]. D'autres groupes sont plus à risque de développer une NL ; les sujets masculins, le diagnostic de LES à un âge précoce, les formes biologiques et sérologiques actives, et notamment la présence d'anticorps anti C1q [4–7].

L'installation d'une insuffisance rénale terminale (IRT) dans la néphropathie lupique augmente fortement la mortalité [8]. Le risque de développer une IRT à 10 ou 15 ans d'évolution de la néphropathie lupique est de 10 à 30% [9].

Plusieurs facteurs de risque de progression vers l'IRT ont été identifiés [9]. L'ethnie du patient modifie le risque d'IRT. Ce risque est plus élevé chez les sujets d'ethnies africaine, afro-américaine ou caribéenne que chez les sujets caucasiens, asiatiques ou hispaniques [10,11]. La présence d'allèles à risque G1/G2 du gène APOL1 est associée à un risque accru d'IRT et un délai de progression vers l'IRT plus court chez les sujets afro-américains ayant une néphropathie lupique [12]. La présence de comorbidités telles que l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'augmentation de l'IMC participe à la progression vers l'IRT aux États-Unis [13]. Le genre masculin semble être un facteur favorisant la progression vers l'IRT [14–16]. Le retard diagnostique de la néphropathie lupique exprimé par le délai de réalisation de la biopsie rénale est un facteur prédictif de progression vers l'IRT [17,18]. Sur le plan biologique et histologique, un taux de créatininémie supérieur à 140 $\mu$ mol/l, une baisse importante du complément, la présence d'anticorps anti-Ro/SSA, l'identification d'une glomérulonéphrite de classe IV, et/ou la présence d'une atrophie tubulaire sont des facteurs de mauvais pronostic de la néphropathie lupique et augmentent le risque d'évolution vers l'IRT [18]. L'absence de réponse au traitement immunosuppresseur est naturellement un facteur de risque d'évolution vers l'IRT [19]. Enfin, les patients présentant des difficultés d'observance ou d'accès au traitement immunosuppresseur sont plus nombreux dans le groupe des patients qui vont développer une IRT [10].

## b) Modalités de traitement de l'IRT

Les modalités de traitement de l'IRT dans le LES sont : l'hémodialyse (HD), la dialyse péritonéale (DP), ou la transplantation rénale. La prise en charge initiale de l'IRT se traduit par l'hémodialyse dans 80 à 85 % des cas, la dialyse péritonéale dans 12 à 16% des cas, la transplantation rénale préemptive dans zéro à trois pour cent des cas [20,21].

## 2) Physiopathologie de la NL

Le LES est une maladie auto-immune systémique définie par une perte de tolérance immunitaire vis à vis des auto-antigènes nucléaires, entraînant une activation du système immunitaire inné et adaptatif responsable in fine de lésions tissulaires inflammatoires. C'est une maladie multifactorielle impliquant un terrain génétique et environnemental particulier. La combinaison de ces facteurs dans le LES explique : un défaut de clairance des corps apoptotiques entraînant la présence anormale de débris cellulaires nucléaires reconnus comme auto-antigènes par les cellules présentatrices de l'antigène ; et l'activation des lymphocytes T et B auto réactifs [22].

La poussée de la maladie lupique peut être secondaire à un trigger infectieux comme une infection virale entraînant un relargage d'interféron alpha et la réaction immunitaire qui s'en suit, à l'exposition aux rayons ultraviolets induisant la mort cellulaire kératinocytaire et accroissant la charge de débris nucléaires extracellulaires, ou à un médicament, perturbant le processus de méthylation de l'ADN extracellulaire.

La néphropathie lupique est caractérisée par la présence de dépôts glomérulaires de complexes immuns formés in situ ou dans la circulation sanguine suivis par une réaction inflammatoire. En fonction de la localisation de ces dépôts qui peuvent se former dans le mésangium, le sous-épithélium, le sous-endothélium, ou les capillaires péri-tubulaires ; la classification histologique et le pronostic rénal des patients atteints seront variables.

Ces complexes immuns in situ se forment avec les autoantigènes correspondants pour la plupart aux composants de la chromatine (nucléosome, ADN double brin) qui apparaissent à la surface des cellules du parenchyme rénal du fait de la sous-expression acquise de la désoxyribonucléase (ADNase) chez ces patients [23]. Les polynucléaires neutrophiles, via une mort cellulaire particulière en condition de stress inflammatoire, peuvent produire des NET (neutrophil extracellular traps). Ceux-ci, constitués de filaments de chromatine et de granules bactéricides, exposent des antigènes intracellulaires dans un milieu extracellulaire inflammatoire [24]. Ces complexes immuns entraînent des lésions tissulaires via plusieurs mécanismes. Dans les dépôts endocapillaires, le fragment Fc de l'immunoglobuline interagit avec le récepteur Fc des cellules myéloïdes circulantes permettant leur activation et

infiltration dans le tissu rénal [25]. Le fragment Fc active également la voie classique du complément, responsable des lésions tissulaires par le complexe d'attaque membranaire et le recrutement des lymphocytes B et des macrophages. Les dépôts de complexes immuns sous-épithéliaux quant à eux causent des lésions podocytaires mais provoquent une réaction inflammatoire plus modérée [26].

Le LES est une pathologie où le système du complément présente une forme de dualité dans sa fonction. En effet, activé, le complément joue un rôle dans l'inflammation et la lésion tissulaire ; diminué, celui-ci sera moins efficace dans sa fonction de clairance des corps apoptotiques [27].

Cette dynamique pro-inflammatoire est renforcée par la reconnaissance des acides nucléiques des complexes immuns par les Toll-like receptors (TLRs), voie de signalisation activant les cellules dendritiques et les macrophages producteurs de cytokines pro-inflammatoire comme l'interféron de type 1 alpha et beta [28].

L'activation par le Fc gamma récepteur des macrophages intrarénaux, l'activation du complément et la liaison avec les TLR créent un environnement de cytokines et chimiokines pro inflammatoires [29]. L'interféron alpha semble jouer un rôle important dans la pathogenèse de l'atteinte rénale du LES, via l'induction de lésions pariétales glomérulaires et des podocytes, et de raréfaction vasculaire [30]. La chimiokine CCL2 est impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes, permettant l'organisation dans le tissu rénal d'organes lymphoïdes tertiaires. Il va alors se produire une expansion clonale et une hypermutation somatique des lymphocytes B à proximité des lymphocytes T. Il s'en suit pour ces lymphocytes B une prolifération intra-rénale qui contribue à l'inflammation locale et aux lésions tissulaires en supplément de leur activité auto-anticorps [31].

Les cellules épithéliales pariétales prolifèrent également et forment les croissants dans la chambre urinaire. Au décours de la nécrose glomérulaire issue de l'atteinte inflammatoire, les cellules épithéliales pariétales participent à la formation de lésions fibrosantes en fabricant des protéines de la matrice extracellulaire à l'origine des lésions cicatricielles chroniques [32].

### 3) Diagnostic de la néphropathie lupique

Le diagnostic de l'atteinte rénale du LES a lieu soit au décours du dépistage systématique de la maladie, soit plus rarement devant l'apparition de symptômes (asthénie, œdèmes des membres inférieurs, hypertension artérielle). On suspecte une atteinte rénale lupique lorsque le rapport protéinurie/créatininurie est supérieur à 0.5 gramme/gramme ou la protéinurie des 24 heures est supérieure à 0.5 gramme par jour [33]. Une hématurie microscopique peut également être présente. La NL doit être confirmée à l'histologie, après ponction biopsie rénale. Les différentes atteintes glomérulaires étaient répertoriées dans la classification ISN/RPS 2003 [34]. L'étude anatomopathologique du tissu rénal permet de préciser la sévérité de l'atteinte, le caractère actif susceptible de répondre au traitement, ou chronique séquellaire, afin d'établir une stratégie

thérapeutique adaptée. La classification ISN/RPS 2003 a fait consensus pendant plus de dix ans et figurait comme la référence histologique dans les dernières recommandations de l'EULAR. Elle a été révisée en 2018 par un groupe international d'experts anatomopathologistes afin de la rendre plus précise et plus reproductible. Un score d'activité et de chronicité modifié est également établi [35]

La glomérulonéphrite (GN) est l'atteinte principale de la néphropathie lupique, mais il existe également d'autres atteintes survenant de façon isolée ou associée. La néphropathie tubulo-interstitielle n'est pas rare, l'atteinte vasculaire par athérome, par dépôts de complexes immuns, par microangiopathie thrombotique ou par vascularite peut également être présente.

#### 4) Pronostic de la néphropathie lupique

Comme cités précédemment, les facteurs de mauvais pronostic principaux sont : l'ethnie afro-américaine, le sexe masculin, les comorbidités cardio vasculaires, la glomérulonéphrite de classe IV, le retard de prise en charge, et la qualité de réponse au traitement [9]. L'objectif du traitement est de préserver une fonction rénale optimale à long terme en prévenant l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique et /ou terminale, tout en limitant les effets secondaires liés au traitement. La stratégie thérapeutique est établie selon la classe histologique de la néphropathie lupique, en tenant compte du terrain du patient.

On évalue l'efficacité en général à 6 mois du début du traitement. La rémission complète clinique est obtenue lorsque la fonction rénale revient à la normale ou reste stable, avec une protéinurie inférieure à 0,5g/g. La définition de la rémission partielle est variable mais elle est généralement définie par une diminution de plus de 50% de la protéinurie avec une fonction rénale stable. La survie rénale à 10 ans est améliorée si l'on obtient une rémission de la NL (94% dans le groupe rémission versus 31% dans le groupe non rémission  $p < 0,0001$ ) [36]. La survie rénale est également plus importante pour les patients qui obtiennent la rémission partielle que les non répondeurs, mais ils sont exposés à plus de rechute, et sont plus à risque de progresser vers l'IRT par rapport aux patients en rémission complète [37]. Une protéinurie résiduelle peut persister dans le cadre de lésions histologiques chroniques non actives et inversement le faible taux de protéinurie peut correspondre à des lésions histologiques actives sévères. Au moindre doute, une nouvelle biopsie rénale doit être réalisée [33].

**Tableau 1** : Classification de la néphropathie lupique selon ISN/RPS 2003 et ISN/RPS 2018 révisée [34,35]

	ISN/RPS 2003	ISN/RPS révisé 2018
<b>Classe I</b>	<u>GN lupique avec atteinte mésangiale minimale</u> MO : Glomérule normal IF : Dépôts mésangiaux	<i>Hypercellularité mésangiale &lt; 4 cellules</i>
<b>Classe II</b>	<u>GN lupique mésangiale proliférative</u> MO : Hypercellularité mésangiale pure IF : Dépôts mésangiaux	<i>Cut-off : hypercellularité mésangiale <math>\geq</math> 4 cellules entourées en totalité de matrice</i>
<b>Classe III</b>	<u>GN lupique proliférative focale</u> Lésions touchant moins de 50% des glomérules MO : Prolifération endocapillaire +/- extracapillaire IF : Dépôts sous-endothéliaux +/- Altération mésangiales prolifération/dépôts Lésions actives (A) ou inactives = chroniques (C) (cf tableau 2)	<i>Remplacement du terme « prolifération endocapillaire » par « hypercellularité endocapillaire »</i> <i>Précision de la définition du <u>croissant</u> : « mélange variable de cellules »</i> <u>Croissant cellulaire</u> : > 75% de cellules et de fibrine < 25% de matrice fibreuse <u>Croissant fibreux</u> : > 75% de matrice fibreuse < 25% de cellules et de fibrine <u>Croissant fibrocellulaire</u> 25-75% de cellules et fibrine le restant de matrice fibreuse <i>Définition de <u>Nécrose fibrinoïde</u> :</i> Fibrine associée à une effraction de la membrane basale glomérulaire et/ou lyse de la matrice mésangiale, cette lésion ne requiert pas la présence de karyorrhexis <i>Elimination de la subdivision IV-S, IV-G</i>
<b>Classe IV</b>	<u>GN lupique proliférative diffuse</u> Lésion touchant plus de 50% des glomérules Lésions histologiques identiques à la classe III IV-S (Segmentaire) si la majorité des glomérules sont touchées sur moins de 50% de la surface IV-G (Globale) si la majorité des glomérules sont touchés sur plus de 50% de leur surface	
<b>Classe V</b>	<u>GN lupique extramembraneuse</u> IF : dépôts sous épithéliaux / extra-membraneux globaux ou segmentaires +/- altérations mésangiales	Pas de de modification majeure en phase 1
<b>Classe VI</b>	<u>GN lupique scléreuse avancée</u> Plus de 90% des glomérules sont globalement sclérosés sans activité résiduelle	Pas de modification majeure en phase 1
<b>Lésions tubulo-interstitielles</b>	Mentionnées si elles existent ou non sans valeur-seuil	<i>Apparition de valeur seuil dans le score d'activité avec une précision semi-quantitative</i>

**Tableau 2** : Lésions actives et chroniques de la néphropathie lupique selon ISN/RPS 2003 et ISN/RPS 2018 révisée [34,35]

ISN/RPS 2003*	ISN/RPS révisé 2018	Définition	Score
<b>Lésions actives (le % d'activité correspond aux % de glomérules présentant des lésions actives)</b>	<b>Index Lésions Actives</b>		
Hypercellularité endocapillaire +/- leucocytes avec réduction luminale substantielle	Hypercellularité endocapillaire	< 25% 25-50% > 50% des glomérules	0-3
Caryorrhexis	Caryorrhexis	< 25% 25-50% > 50% des glomérules	0-3
Nécrose fibrinoïde	Nécrose fibrinoïde	< 25% 25-50% > 50% des glomérules	0-3 x 2
Dépôts sous endothéliaux (wire-loops)	Dépôts Hyalins	Wire loop et/ou thrombi hyalins < 25% 25-50% > 50% des glomérules	0-3
Croissants cellulaires ou fibrocellulaires	Croissants cellulaires ou fibrocellulaires	< 25% 25-50% > 50% des glomérules	0-3 x 2
Rupture de la membrane basale glomérulaire	Inflammation interstitielle	Leucocytes interstitiels < 25% 25-50% > 50% dans le cortex	0-3
Agrégats intra-luminaux	<b>Total 0-24</b>		
<b>Lésions chroniques ISN/RPS 2003 (le % de chronicité correspond au % de glomérules présentant des lésions de chronicité)</b>	<b>Index Lésions Chroniques</b>		
Sclérose glomérulaire (segmentaire, globale)	Score de sclérose glomérulaire total	< 25% 25-50% > 50% des glomérules	0-3
Croissants fibreux	Croissants fibreux	< 25% 25-50% > 50% des glomérules	0-3
Adhérences fibreuses	Atrophie tubulaire	< 25% 25-50% > 50% des tubules corticaux	0-3
	Fibrose interstitielle	< 25% 25-50% > 50% dans le cortex	0-3
	<b>Total 0-12</b>		



## 5) Traitement de la néphropathie lupique

### a) Traitement général

Pour tous les patients atteints de néphropathie lupique, quel que soit le type d'atteinte : initiation ou poursuite de l'hydroxychloroquine, en vérifiant l'observance. Un traitement classique néphroprotecteur doit être mis en route : l'objectif est de contrôler la protéinurie et l'hypertension artérielle par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine de type II, et de prendre en charge les autres facteurs de risques cardio vasculaires (tabac, dyslipidémie avec un objectif de Low-density lipoprotein -cholesterol inférieur à 1g/l).

### b) Traitement de la GN de classe I et II

Il n'y a pas d'indication à associer de traitement immunosuppresseur au traitement néphroprotecteur. Une corticothérapie peut être discutée dans les rares cas de protéinurie de rang néphrotique. L'évolution est de bon pronostic.

### c) Les GN actives (A) ou actives et chroniques (A/C) de classe III, IV, III + V ou IV + V

Elles correspondent aux formes les plus sévères, et doivent être traitées en deux phases ; la phase d'induction d'une durée de trois à six mois, et la phase d'entretien d'une durée minimale de deux à trois ans [33].

#### • En phase d'induction :

- Le schéma actuellement validé correspond à une corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur : cyclophosphamide ou mycophénolate mofétil.
- La corticothérapie contient de la méthylprednisolone à la posologie initiale de 500 à 1000 mg par voie intraveineuse (IV) pendant trois jours suivi d'une corticothérapie orale à dose progressivement décroissante sur une durée d'au moins six mois.
- Le cyclophosphamide (CYC) IV soit selon le protocole EURO-LUPUS soit selon le protocole NIH court.
  - Le schéma EURO-LUPUS : une administration de CYC à 500mg par voie IV tous les 15 jours pendant trois mois (au total 6 injections et une dose de CYC cumulée de 3g)
  - Le schéma NIH : une administration de 0,5 à 0,8 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle de CYC (à adapter selon le nadir leucocytaire, la fonction rénale et l'âge) une fois par mois pendant six mois (dose de CYC cumulée à 6g)

Le schéma EURO-LUPUS a montré sa non-infériorité par rapport au schéma NIH dans une étude composée presque exclusivement de patients caucasiens, et doit être préféré dans cette population en l'absence de signes de gravité dans l'objectif de

limiter la toxicité du traitement [38]. La présence de facteurs de mauvais pronostic (insuffisance rénale rapidement progressive, présence de croissants cellulaires ou nécrose fibrinoïde) doit faire discuter l'utilisation du schéma NIH.

- Un traitement par mycophénolate mofétil (MMF) par voie orale à une dose entre deux et trois grammes en deux prises pendant six mois. L'étude Aspreva Lupus Management Study (ALMS) ne montre pas de différence significative entre le CYC selon le protocole NIH et le MMF en phase d'induction en terme d'efficacité et de tolérance [39]. Une autre étude a comparé chez les GN classe III, IV et V non graves le CYC selon le protocole EURO-LUPUS versus le MMF dans une population multiethnique, avec une réponse similaire dans les deux groupes, même à l'exclusion de la GN classe V. Les effets secondaires n'étaient pas significativement différents hormis les symptômes gastro-intestinaux plus fréquents dans le groupe MMF [26].

En cas d'échec, la stratégie consiste en premier lieu à changer pour l'autre traitement immunosuppresseur (MMF ou CYC). L'adjonction de Rituximab au MMF n'a pas montré de supériorité par rapport au traitement standard par MMF seul dans l'étude LUNAR, mais cette alternative peut être proposée dans les atteintes réfractaires en association avec un autre immunosuppresseur [40].

- Place des inhibiteurs des calcineurines (INC).

Les INC en phase d'induction ont été évalués dans des essais thérapeutiques asiatiques. L'étude en « multitarget therapy », c'est à dire un traitement par tacrolimus en association avec le MMF et la corticothérapie en induction a montré une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe CYC selon le protocole NIH à 6 mois [41]. Un autre essai thérapeutique chinois montre une non infériorité du Tacrolimus versus MMF à 6 mois [42]. A l'heure actuelle, le Tacrolimus peut être discuté dans les formes réfractaires, mais les données ne sont pas assez robustes pour valider les IC en première ligne dans les recommandations internationales. En effet, les données dans les autres ethnies sont manquantes, le suivi dans le temps de ces patients est trop réduit, et il est délicat d'établir la réponse aux INC par le caractère anti-protéinurique et/ou immunosuppresseur inhérent à leur utilisation [42].

- En phase d'entretien :

Une phase d'entretien est nécessaire afin de limiter le risque de rechute, et par conséquent d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique et / ou terminale [43].

Les deux traitements utilisés sont le MMF à une dose de 1 à 2g par jour ou l'azathioprine à 2mg/kg. La durée minimale n'est pas correctement établie mais les recommandations

précisent un maintien minimal du traitement de 2 à 3 ans, puis une décroissance progressive de la posologie. L'étude ALMS2 a montré un taux de rechute rénal inférieur sous MMF que sous azathioprine, indépendamment de l'ethnie ou du traitement d'induction ; la toxicité était similaire [44]. Cependant l'azathioprine reste un traitement d'entretien de choix en cas de désir de grossesse, le MMF étant contre indiqué trois mois avant la conception chez l'homme et la femme et pendant la grossesse chez la femme.

d) Les GN de classe V pure, ou III C + V ou IV C + V

Elles ne sont traitées par immunosuppresseurs que dans certaines indications comme : la présence d'un syndrome néphrotique, ou d'une protéinurie supérieure à 2g/24heures et/ou une progression d'une insuffisance rénale sans autre cause que la GN lupique [33]. C'est une forme rare et les études sont peu nombreuses. Le CYC ou la ciclosporine en combinaison avec une corticothérapie semblent apporter une meilleure réponse cumulative à 1 an que la corticothérapie seule. Cependant, au cours de la durée de suivi étendue, le taux de rechute rénal est plus important dans le groupe ciclosporine [45]. Les recommandations autorisent plusieurs schémas tels que prednisone en association avec du MMF ou de l'azathioprine ou de la ciclosporine ou du cyclophosphamide.

Les multiples voies pathogéniques impliquées dans la néphropathie lupique laissent supposer qu'on puisse obtenir une meilleure réponse avec adjonction de thérapies ciblées sur une voie de signalisation dominante pour chaque patient. Actuellement, plusieurs molécules ciblant le lymphocyte B, le lymphocyte T ou la coopération des lymphocytes T avec les cellules présentatrices de l'antigène, ou encore directement la cytokine sont à l'essai. Il n'y a pour le moment pas de nouvelle thérapeutique qui ait démontré sa supériorité avec un profil de sécurité satisfaisant face aux traitements conventionnels en phase III dans la prise en charge des GN lupiques.

6) Lupus érythémateux systémique et maladies cardiovasculaires

Le LES entraîne un sur-risque d'évènements cardiovasculaires [46]. L'origine cardiovasculaire est la principale cause de mortalité chez les patients lupiques [47]. L'athérosclérose accélérée est bien décrite dans le LES, de façon indépendante des facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels [48,49]. Elle a pu être mesurée par le nombre de plaques carotidiennes, l'épaisseur intima media carotidienne et la recherche de plaque calcifiées dans les artères coronaires.

En supplément des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, le LES s'associe à des facteurs de risques spécifiques tels que le caractère actif de la maladie, la longue durée de la maladie, le titre élevé

d'antiphospholipides, la néphropathie lupique, et l'insuffisance rénale. L'usage prolongé de corticoïdes au delà de vingt milligrammes par jour est également associé à un nombre plus élevé d'évènements cardiovasculaires. Il est difficile de préciser si ce sur-risque est davantage lié au médicament lui-même en précipitant les transformations métaboliques et les facteurs de risque traditionnels tels que le diabète ou l'hypertension artérielle, ou l'activité inflammatoire élevée de la maladie justifiant une prescription plus importante de corticoïdes [50].

L'administration d'aspirine à faible dose en prévention primaire dans la population lupique pourrait réduire les cas incidents de maladies cardiovasculaires, comme le montre l'étude rétrospective de *Ludici et al* [51]. Cependant, le risque de saignement est à considérer, l'aspirine à faible dose n'est donc pas recommandée à titre systématique [52]. Les statines ne doivent pas non plus être proposées à titre systématique, mais selon le taux de Low-density lipoprotein (LDL) et la présence des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels [52].

## [II Insuffisance rénale terminale au cours du lupus érythémateux systémique : période de suppléance de la fonction rénale](#)

### 1) [Activité lupique au cours de l'insuffisance rénale terminale](#)

Au décours de l'IRT chez les patients lupiques, la prédiction de l'évolution de l'activité de la maladie lupique est complexe. En effet, il est traditionnellement admis que les signes d'activité diminuent [53–55]. Cependant, les études plus récentes montrent qu'il n'est pas rare que l'activité extrarénale du LES persiste [56–58].

Les résultats des différentes études sont à interpréter avec précaution pour plusieurs raisons. D'abord, il s'agit exclusivement d'études rétrospectives ou de séries de cas, et il n'existe pas systématiquement de groupe témoin à visée comparative. En outre, les critères de mesure de l'activité sérologique ou clinique diffèrent selon les études. Aucun score d'activité lupique n'a été établi spécifiquement pour la population en situation d'IRT. Le score clinico-biologique le plus fréquemment utilisé au cours des études est le non-renal Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (nrSLEDAI). L'étude cas-témoin de *Ribeiro et al* compare une cohorte de 57 patients présentant un LES en situation d'IRT traités par dialyse, avec 57 patients contrôles non lupiques appariés. On observe un nrSLEDAI supérieur à zéro dans 84% des patients du groupe lupique, et à 37% dans le groupe contrôle. Si le seuil de positivité du nrSLEDAI est supérieur à quatre, on retient 49% des patients présentant une activité dans le groupe lupique, et 4% dans le groupe témoin. Ce résultat témoigne de la persistance d'une activité lupique extrarénale au décours de l'IRT, et de la faible spécificité du nrSLEDAI [58]. Enfin, la durée de suivi des patients lupiques en dialyse, variable selon les études, peut influencer le taux de

survenue de rechute ou d'activité lupique. Ces résultats incitent donc à la poursuite de la surveillance clinique et sérologique de l'évolution de la maladie auto-immune après l'apparition de l'IRT.

## 2) Survie des patients lupiques au cours de l'insuffisance rénale terminale

Le LES accroît le taux de mortalité comparé à la population générale, et surtout chez les sujets présentant une néphropathie lupique [59–61]. Dans l'étude de *Yap et al*, ceux qui vont développer une IRT ont un ratio standardisé de mortalité estimé à 26 par rapport à la population générale [59]. Il ne semble pas y avoir de différence significative en terme de mortalité globale au cours du suivi en dialyse des patients lupiques comparés aux autres causes d'IRT confondues [62] ou aux glomérulopathies non lupiques [63].

Les facteurs prédictifs de mortalité des patients lupiques en IRT dans l'étude de *Chen et al* après ajustement sur les co-variables sont : l'âge de plus de 65 ans, le sexe masculin, et la présence de diabète associé [62]. Dans l'étude de *Levy et al*, les facteurs prédictifs de mortalité des patients lupiques en IRT sont également l'âge, mais aussi la présence de comorbidités cardiovasculaires avant la mise en dialyse, et l'insuffisance respiratoire chronique. Les causes de mortalité sont dominées par les maladies cardiovasculaires et les infections [21]. Les événements cardiovasculaires sont fréquents dans la population lupique en dialyse, mais ne semblent pas être supérieurs à la population non lupique en IRT [64]. Le risque de mortalité au cours de l'IRT associée au LES paraît plus élevé dans la population afro-américaine [65]. Aussi, une activité extrarénale évidente avec un nrSLEDAI > 8 du lupus pourrait favoriser le risque de mortalité per-dialyse [66].

Les études comparatives du mode de suppléance rénale par HD ou DP dans la population lupique en IRT ne sont pas univoques. Une série montre un risque accru de mortalité dans le groupe DP versus HD [67]. Cependant, des études récentes composées de plus grandes cohortes de patients ne mettent pas en évidence de différence significative de mortalité entre les groupes DP et HD [21,68].

## III Insuffisance rénale terminale au cours du lupus érythémateux systémique : transplantation rénale

### 1) Indication de la transplantation rénale au cours du lupus érythémateux systémique

La transplantation rénale (TR) est le traitement le plus adapté à long terme pour les patients en insuffisance rénale terminale, y compris chez les patients lupiques. La TR permet une amélioration de la qualité de vie, une réduction significative de la mortalité, des événements cardiovasculaires et des infections au cours de l'IRT chez les patients lupiques [69].

## 2) Survie du patient et survie du greffon au cours du lupus érythémateux systémique

Dans l'étude de *Ward et al*, la survie à un, trois, et cinq ans du patient et du greffon des patients transplantés rénaux lupiques issus de donneurs cadavériques est de 94,4% et 79,1%, 89,6 et 67%, 83,8% et 58,1% respectivement [70].

La survie des patients lupiques transplantés rénaux à moyen et long terme (10 ans) n'est pas significativement différente des transplantés rénaux pour d'autres causes d'IRT. La survie globale ou fonctionnelle du greffon (c'est à dire après exclusion des pertes du greffon dues au décès du patient) est également similaire entre les groupes (**Tableau 3**) [70–72].

Dans l'étude rétrospective de *Tang et al*, de nombreux facteurs semblent associés à une élévation du risque de perte du greffon chez les patients transplantés lupiques, comme le nombre de grossesses chez la femme en âge de procréer, et le nombre de transfusions sanguines avant la TR, l'Index de masse corporelle élevé (IMC), l'âge, l'ethnie afro-américaine du donneur ou du receveur, un antécédent de transplantation rénale, l'augmentation d'incompatibilité HLA, le caractère décédé du donneur, le mode de suppléance rénale par hémodialyse en pré-transplantation [73]. Dans l'étude de Stone et al, les pertes du greffon au cours du suivi sont dues principalement au rejet chronique, puis au rejet aigu, mais la fréquence de survenue des rejets n'est pas statistiquement différente entre le groupe de patients transplantés rénaux lupiques et celui des autres transplantés rénaux non lupiques [74].

## 3) Délai de survenue de la transplantation rénale pendant l'insuffisance rénale terminale

Les recommandations conjointes de l'European League Against Rheumatism et de l'European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) publiées en 2012 suggèrent avec un grade 3C que le moment optimal de transplantation rénale pour les patients lupiques a lieu après trois à six mois d'absence ou de faible activité clinique et sérologique du LES [75]. Une baisse du complément objectivée après la transplantation rénale pourrait être associée à diminution de la survie du greffon [76]. Cette recommandation est controversée. Pour toutes causes d'IRT, le fait d'avoir passé plus de six mois en dialyse est associé à une diminution de la survie du greffon après TR [77]. L'étude de *Plantinga et al* montre que l'augmentation du temps passé en dialyse chez les patients présentant une NL n'est pas associée à une amélioration de la survie du greffon, au contraire, il existe même une tendance à une diminution de survie du greffon. L'absence

**Tableau 3 :** Données de survie du patient et du greffon dans la néphropathie lupique

Evaluation des survies des transplantés rénaux pour une néphropathie lupique				Statut donneur	Survie patients				Survie greffon			
Auteur	Nombre de receveurs avec une NL	Pays	Durée étude	Décédé ou vivant	1 an	3 ans	5 ans	10 ans	1 an	3 ans	5 ans	10 ans
<i>Ward et al</i>	772	USA	1987-1994	Décédé	94,4%	89,6%	83,8%		79,1%	67%	58,1%	
				Vivant	99,2%	97,2%	94,4%		93,6%	84%	77%	
<i>Moroni et al</i>	33	Italie	1982-2004	Mixte			97%	97%			85%*	76%*
<i>Bunnapradist et al</i>	1170	USA	1996-2000	Décédé	94,4%	88,8%	85,2%		88,6%*	77,4%*	67,8%*	
				Vivant	98,5%	96,4%	92,1%		94,2%	87,5%	77,6%	
<i>Ramirez-Sandoval et al</i>	74	Mexique	1979-2015	Décédé			91%	81%			77%*	77%*
				Vivant							82%*	78%*

\*survie fonctionnelle du greffon censurée pour le décès

de données sur l'activité du LES pendant la dialyse constitue cependant une limite de l'étude [78]. L'absence d'association entre la survie du greffon et le temps de dialyse avant la transplantation est également mis en évidence dans deux cohortes américaines et chinoises de patients transplantés rénaux lupiques [72,79].

Dans l'étude observationnelle de *Naveed et al*, la TR préemptive des patients lupiques, c'est à dire avant l'initiation d'une suppléance rénale par dialyse, est associée à une meilleure survie-patient et survie-greffon que les patients lupiques ayant bénéficié d'une TR après mise en dialyse. Là encore, l'activité lupique, potentiel facteur de confusion, n'est pas intégré dans l'analyse [80].

#### 4) Récurrence de la néphropathie lupique sur le greffon

Le taux de récurrence de la néphropathie lupique (RNL) sur le greffon présenté dans les études dépend du mode de recueil des données. Ainsi, dans la base de données américaine United Network for Organ Sharing (UNOS), le report de la RNL repose sur un mode déclaratif, sans critère clinique ou de nécessité de précision histologique. Le taux de RNL dans l'étude de *Contreras et al* se rapportant aux données UNOS est estimée à 2,44%. Elle est donc probablement sous estimée et associée à des GN sévères [81]. Dans l'étude de *Goral et al*, la RNL est confirmée à l'analyse histologique des biopsies rénales réalisées lors d'une aggravation de la protéinurie, de l'hématurie ou de la créatininémie. Le taux de RNL était de 30% [82].

Dans l'étude de *Norby et al*, la RNL est confirmée à l'analyse histologique des biopsies rénales réalisées de façon protocolisée en 2008 pour chaque patient ayant bénéficié d'une transplantation rénale pour une néphropathie lupique entre 1972 et 2005. Le taux de RNL était de 54%. Les RNL étaient majoritairement infra-cliniques de classe I et II [83]. Les facteurs prédictifs de RNL identifiés sont : l'ethnie afro-américaine, le sexe féminin, l'âge inférieur à 33 ans [81,84]. L'allongement du temps passé en dialyse avant la TR n'est pas significativement différent dans le groupe RNL versus le groupe non RNL sur le greffon [82].

Dans l'étude de *Burgos et al*, la RNL n'est pas associée à une diminution de la survie du patient ou à un risque de perte du greffon [84].

#### 5) Transplantation rénale par donneur vivant ou cadavérique au cours du lupus érythémateux systémique.

L'évolution des patients lupiques en IRT ayant bénéficié d'une transplantation de donneur vivant est meilleure que ceux qui ont bénéficié d'une transplantation de donneur cadavérique, en terme de



survie du patient et survie du greffon [70,73]. Ce résultat est semblable à ceux obtenus dans les autres populations d'IRT.

## 6) Risques cardiovasculaire et infectieux au décours de la transplantation rénale chez les patients lupiques

Le terme « maladie cardiovasculaire » désigne les pathologies touchant le cœur et les vaisseaux. Dans la plupart des études les maladies cardiovasculaires ciblées sont principalement d'origine athéromateuse comme : les maladies coronariennes correspondant à l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques, l'insuffisance cardiaque, les artériopathies périphériques. Le terme regroupe également les cardiopathies congénitales, rhumatismales, les cardiomyopathies, les valvulopathies, ou parfois la thrombose veineuse ou l'embolie pulmonaire.

Le risque cardiovasculaire de la population en situation d'insuffisance rénale chronique augmente par rapport à la population générale, et particulièrement lors de l'insuffisance rénale terminale dialysée. La mortalité cardiovasculaire est multiplié par 10 à 20 fois dans la population dialysée par rapport à la population générale [85]. La transplantation rénale a permis une amélioration de la survie des patients et notamment une diminution des évènements cardiovasculaires [86]. Toutefois, le risque cardiovasculaire des patients transplantés rénaux reste plus élevé que la population générale, et les maladies cardiovasculaires demeurent l'une des principales causes de mortalité et de décès avec rein fonctionnel [87,88].

Au sein des patients traités par transplantation rénale, on peut distinguer les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels et non traditionnels. Les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, vrais dans la population générale et à fortiori dans la population transplantée rénale sont : les antécédents familiaux du premier degré, l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète, le tabac, la dyslipidémie, l'obésité. Parmi les facteurs de risque non traditionnels liés à la transplantation rénale on peut citer l'antécédent d'insuffisance rénale, la persistance de la protéinurie, le remodelage et l'hypertrophie du ventricule gauche, le traitement immunosuppresseur [89].

On peut donc se poser la question de savoir si parmi les patients transplantés rénaux, les patients lupiques ont un risque cardio vasculaire qui reste supérieur. Dans l'étude de *Norby et al*, la mortalité cardiovasculaire dans le groupe de patients transplantés rénaux lupiques est supérieure à celle du groupe de patients transplantés rénaux pour une GN non lupique [90]. Cette différence n'est pas retrouvée dans l'étude de *Ward et al* où les transplantés rénaux lupiques sont comparés à un groupe de transplantés rénaux diabétiques. Le taux d'incidence d'hospitalisations pour un infarctus du

myocarde ou un AVC et la mortalité d'origine cardiovasculaire est similaire dans les deux groupes après TR, mais le suivi médian des patients post-TR était limité entre 1,5 et 1,8 ans et l'étude ne prenait pas en compte les autres phénomènes liés à l'athérosclérose tels que les accidents ischémiques transitoires ou les angines de poitrine [64].

Malgré des antécédents d'usages plus importants d'immunosuppresseurs avant la TR dans la population lupique, il ne semble pas y avoir de sur-risque infectieux par rapport aux autres transplantés rénaux dans le suivi post-TR [71,74,91].

## 7) Rôle des antiphospholipides dans la transplantation rénale

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par la survenue de manifestations thrombotiques (artérielles ou veineuses) ou obstétricales associées à des facteurs pro-thrombotiques appelés anticorps anti-phospholipides (APL). Les trois APL identifiés en routine sont les anticorps anti-Beta2Glycoprotéine de type 1, les anticoagulants circulants de type lupique, les anticorps anti-cardiolipine. Le SAPL peut être primaire ou secondaire. Le LES constitue la cause de SAPL secondaire la plus fréquente [92].

La thrombose du greffon est une des causes principales de perte précoce du greffon avec les complications chirurgicales et le rejet aigu. A la fin des années 1990, les premières études montrent un probable lien entre la présence des APL chez les transplantés rénaux lupiques et la survenue d'événements associés aux SAPL comme notamment la thrombose sur greffon [93]. Cette association entre APL et thrombose est également retrouvée dans la cohorte de transplantés rénaux lupiques de l'étude de *Moroni et al* [71]. Dans la cohorte de transplantés rénaux (non lupiques), la présence d'APL comme l'anticorps anti-Beta2Glycoprotéine avant la TR est associée à la perte précoce du greffon et à la survenue de thrombose du greffon [94,95].

Au delà du cadre du SAPL stricto sensu défini selon les critères de classifications révisés de Sydney [96], il est maintenant bien établi que le spectre des manifestations cliniques liés aux APL est plus étendu. La thrombopénie, les valvulopathies, l'atteinte cutanée, neurologique ou du parenchyme rénal font partie de ce spectre élargi. Les atteintes rénales du SAPL sont : la thrombose rénale, la sténose de l'artère rénale, le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) et la néphropathie associée au SAPL. La néphropathie associée aux SAPL est une entité qui présente des caractéristiques histologiques spécifiques comportant des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) à degré variable, des lésions vasculaires prolifératives et fibrosantes, des altérations ischémiques du parenchyme rénal [97]. Dans une étude de cohorte française de *Canaud et al*, des

biopsies systématiques à trois mois et 12 mois après la TR ont montré que ces atteintes histologiques étaient présentes dans le groupe des patients APL positifs défini par la présence d'au moins un anticoagulant circulant de type lupique. La survie du patient et la survie du greffon étaient significativement plus faibles, et la diminution du débit de filtration glomérulaire plus sévère après TR dans le groupe APL positif que dans le groupe APL négatif [98].

Le traitement des MAT sévères sur greffon ou de CAPS dans le SAPL est peu codifié, les échanges plasmatiques se sont révélés efficaces [99], avec possibilité de recours à l'eculizumab au cas de MAT réfractaire [100].

Ces résultats incitent à un screening des APL chez les patients avant la TR afin de mieux surveiller cette population APL positif à risque. La transplantation rénale chez les patients lupiques avec SAPL avéré est très délicate. Il faut établir une stratégie d'anticoagulation péri-opératoire adaptée et évaluer le bénéfice prophylactique pré et post-TR des échanges plasmatiques et/ou de l'eculizumab.

## DEUXIEME PARTIE : ARTICLE SCIENTIFIQUE

### Outcomes of Kidney Transplantation and Systemic Lupus Erythematosus (OKTALE)

#### Abstract

Introduction: Lupus nephritis occurs in about 30% of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and 25% of them will progress to end stage renal disease. The aim of the study was to assess clinical characteristics and outcomes of kidney transplant recipients with lupus nephritis.

Methods: Patients with lupus nephritis were compared to a control group of kidney transplant recipients transplanted for other causes, matched for age, sex, date of transplant, and source of donor.

Results: Between 2000 and 2015, 189 recipients with lupus nephritis were included in a French multicenter cohort. The mean age of recipients was 42.6 years and 86.8% of them were female. Recipients with lupus nephritis presented a significantly greater proportion of anti human-leucocyte antigen class I antibodies and donor specific antibodies (51.7% versus 32.4%,  $p=0.005$ ; 17.8% versus 4.5%,  $p=0.035$ , respectively), had a higher incidence of cardiovascular events than matched control recipients (37.0% versus 22.8%,  $p=0.002$ ), and a higher incidence of hypertension (15.9% versus 7.9%,  $p=0.016$ ). Patient and death-censored graft survival rates at one, five and ten years after kidney transplant were similar between recipients with lupus nephritis and controls. In a univariate analysis of the recipients with lupus nephritis the variables associated with cardiovascular events were age (46.33 years versus 40.97 years,  $p=0.0078$ ), steroid dose at 12 months (8.6 mg versus 7.1 mg,  $p=0.0006$ ) and proteinuria at 12 months, (0.175 g/g versus 0.102 g/g,  $p=0.03$ ). Multivariate regression analysis of the recipients with lupus nephritis confirmed age (OR=1.033, 95% CI: 1.001-1.066,  $p=0.0454$ ) and steroid dose at 12 months (OR=1.182, 95% CI: 1.000-1.398,  $p=0.050$ ) as independent risk factors for cardiovascular events.

Conclusions: Survival outcomes of kidney transplants in recipients with lupus nephritis are similar to recipients with other causes, but cardiovascular diseases are widespread in this population and need to be closely monitored.

Keywords: Kidney transplant; lupus nephritis; patient survival; graft survival; cardiovascular events

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with multiple organ involvement. Approximately 25 to 40% of patients with SLE will develop lupus nephritis (LN) [3]. Despite improvement in the management of LN during the last decades, end-stage renal disease (ESRD) still affects up to 30% of the patients within 15 years after diagnosis [101]. ESRD is a major concern in the LN course not only because it raises mortality, but because general health and physical function are also altered [59,61,102,103]. Renal transplantation is associated with a considerable survival benefit, reducing death from cardiovascular events or infections. Therefore, it should be considered as first line renal replacement therapy in SLE patients [69]. Last retrospective matched-pair cohorts comparing kidney transplantation (KTx) in the SLE patients versus KTx in other causes show similar patient and graft survival in America and in Asia [70,72,91,104–106]. In the European countries, little data is available, only based on older single center studies with small groups of patients, and variable control groups [71,90,107–109]. Moreover, immunosuppressive regimens for maintenance have been modified during the 1990's and a trend toward a standardization of practices has been made [110]. The aim of this study is to describe a recent French multicentric cohort of KTx in patients with ESRD due to LN, extracted from the database DIVAT (Données Informatisées VALidées Transplantation), and to compare their survival and clinical outcomes with KTx in patient with ESRD due to other causes.

## Methods

### Population studied

Adult patients more than 18 years old with SLE who received a KTx between January 2000 and December 2015 in the DIVAT network were included in the study. SLE diagnosis was made by each treating physician. Etiologies of ESRD, demographic, clinical and biological data regarding the transplantation of each recipient were collected prospectively in six French transplant centers. Biological data regarding complements and anti DNA titers, APL (anti phospholipids) status were collected retrospectively. All data is anonymous, and all patients included in the study have been informed via mail. The quality of the DIVAT data bank is validated by an annual cross-center audit. The French protection authority National Commission on Informatics and Liberty (CNIL) approved the study. Recipients with SLE were compared with a control group matched for age, sex, date of

transplant, and source of donor (living or deceased donor). Patients were excluded from control group if they had history of any systemic immunologic disease.

### Clinical evaluation

Baseline characteristics collected for LN and non-LN recipients were: age, gender, time of dialysis before KTx, past history of transfusions, malignancy, traditional cardiovascular risk factors and past history of cardiovascular disease, number of pregnancies for women, CMV and EBV serology status, immunosuppressive treatment used for induction and maintenance at 12, 36, and 60 months. The transplant characteristics included age, source of donor, and number of HLA-A-B-DR incompatibilities.

The post transplantation outcomes analysed were as follows: cardiologic or vascular events, serious infections, malignancies, hematological complications, deaths and deaths with functional graft, rejections, graft loss and LN recurrences.

Vascular events were defined as follows: 1: peripheral arterial disease, 2: venous thrombotic event (VTE), 3: stroke. Cardiologic events were defined as follows: 1 coronary artery disease, 2: heart failure, 3: cardiac arrhythmia, 4: conduction disorders, 5: pacemaker implantation, 6: valvulopathy, 7: pulmonary hypertension, 8: cardiac arrest. High blood pressure was an independent outcome, and was not considered as a cardiovascular event. All patients were examined by their treating physician in each center.

### Statistical methods

Continuous variables were presented as mean or median with standard deviation (SD) or interquartile range [IQR], qualitative variables as a number and a percentage. In the matched-control study part, baseline characteristics and post-transplantation outcomes were compared using a paired T test for parametric variables, and a Wilcoxon signed rank test for non parametric variables. A McNemar Test was used to compare non parametric categorical paired samples. In the second univariable analysis concerning the LN recipients group, Chi-square and Fisher exact tests were performed to compare categorical variables and Mann-Whitney U test to compare continuous variables. In the multivariate analysis, a binary logistic regression model was performed to identify independent cardiologic or vascular events risk factors in LN recipients. The variables with a p value < 0.1 in the univariate test were included in the model, except proteinuria and lupus biomarkers due to the large number of missing data. Patient survival, graft survival and censored-death graft survival were determined using the Kaplan-Meier method, and survival probabilities were compared using the log-rank test.

## Results

### Characteristics of SLE patients

Between 2000 and 2015, a total of 9558 KTx were performed in all DIVAT centers.

Among them were 189 patients who received a KTx because of ESRD due to LN. In these LN recipients, 94.7% received a kidney from a deceased donor and 5.3% from a living donor. The mean recipient age was  $42.6 \pm 12.5$  years and 86.8% were female. Mean follow-up time was  $58.2 \pm 47.6$  months. Demographic and clinical characteristics of the study population are shown in Table 1.

Renal replacement modalities such as preemptive Ktx, hemodialysis, and peritoneal dialysis were similar between LN recipients and matched control recipients. Mean time on dialysis before transplantation was not significantly different between these two groups ( $62.6 \pm 53.7$  months versus  $47.7 \pm 47.7$  months;  $p = 0.246$ ).

Considering the medical background, a greater proportion of recipients with LN required transfusions before KTx compared with the matched controls recipients (74.5% versus 57.1%;  $p = 0.002$ ). Recipients with LN had less diabetes before KTx (3.7% versus 10.58%;  $p = 0.0067$ ), but proportion of hypertension (HTN), dyslipidemia, and active smoking were not statistically different. Recipients with LN were more likely to have had a previous vascular disease or cardiologic disease before KTx (22.2% versus 9.0%;  $p = 0.0005$  and 32.3% versus 17.5%;  $p = 0.001$  respectively).

Recipients with LN presented a significantly greater proportion of Anti human leucocyte antigen (HLA) class I antibodies and donor specific antibodies (DSA), and a trend towards a greater proportion of Anti HLA class II antibodies than matched controls recipients before KTx (51.7% versus 32.4%;  $p = 0.005$ , 17.8% versus 4.6%;  $p = 0.035$ , 43.3% versus 27.5%;  $p = 0.053$  respectively).

Induction and maintenance treatment were not significantly different between the recipients with LN and the matched controls recipients.

### Post-Transplantation Outcomes

Post-transplantation outcomes are shown in Table 2. Recipients with LN had a higher incidence of cardiovascular events than matched control recipients (37.0% versus 22.8%;  $p = 0.002$ ). Recipients with LN had also a higher incidence of hypertension (15.9% versus 7.9%;  $p = 0.016$ ). The incidence of diabetes, serious infection, deaths with a functional graft and rejections were not significantly different between recipients with LN and matched controls after KTx.

Recurrence of LN after KTx occurred in five (2.6%) patients, median time recurrence was 7.6 [IQR 11.0-757.0] months. Three of them experienced a graft failure at 33, 62, and 120 months, respectively. Graft failures were attributed to borderline rejection, chronic graft dysfunction and chronic humoral rejection, respectively. All five patients had at least one year of dialysis before KTx. Median time to dialysis before KTx was similar in the patients with LN recurrence compared to those without (35.9 months [IQR 622-2753] versus 45.9 months [IQR 743-2674.5];  $p=0,647$  respectively).

#### Patient and graft survivals

During the follow-up period, 18 (9.5%) recipients with LN and 11 (6.4%) matched control recipients died ( $p=0.254$ ). In recipients with LN, 5 patients died from infection, 3 from heart failure, 3 from cardiac arrest from another cause, and 1 from mesenteric ischemia. In matched control recipients, no death was caused by infection; 3 died from heart failure, 2 from malignancies, and 1 from cardiac arrest from another cause. All causes of deaths are mentioned in Table 3. In the LN recipients, 1-, 5- and 10-year patient survival rates were 96.6%, 89.9%, and 83.6%, respectively; it was not significantly different with matched control group (Figure 1 and Table 4). A similar proportion of patients of LN recipients and matched control group returned to dialysis (20.6% versus 16.9%;  $p=0.345$ ). One-, 5- and 10-year death-censored graft failure rates were similar between the LN recipients and matched controls.

#### Recipients with LN and cardiovascular events

Among the 189 recipients with LN, 57 (30.2%) patients had a cardiologic or a vascular event after KTx (LNCV+ group) and 132 (69.8%) patients did not (LNCV- group). In the univariate analysis, age and steroid dose at 12 months were higher in the LNCV+ group ( $46.3\pm 11.9$  years versus  $41.0\pm 12.4$  years;  $p=0.008$  and  $8.6\pm 2.9$  mg versus  $7.1\pm 3.4$  mg;  $p=0.0006$  respectively) (Table 5). Median proteinuria at 12 months was higher in LNCV+ group than in LNCV- group ( $0.175$  g/g [IQR 0.1000-0.3000] versus  $0.102$  [IQR 0.06000-0.2200] g/g;  $p=0,03$ ). No significant difference was observed in steroid dose at 36 and 60 months between the LNCV+ and the LNCV- group. A past-history of cardiologic or vascular disease seemed more prevalent in the LNCV+ group although the threshold of statistical significance was not reached ( $p=0.070$ ).

In a multivariate analysis, significant risk factors associated with cardiovascular events after KTx were older age (OR=1.033; 95% CI: 1.001-1.066;  $p=0.045$ ) and steroid dose at 12 months (OR=1.182; 95% CI: 1.000-1.398  $p=0.050$ ). A history of cardiologic or vascular disease was not an independent risk factor of cardiologic or vascular event (OR=0.639; 95% CI:0.284-1.440;  $p=0.280$ ).



### Serological biomarkers of lupus activity and cardiovascular events

In this second univariate analysis, lower complement C3 and C4 levels after KTx were found in the LNCV+ group (0.74 [0.55-0.98] g/l versus 0.91 [0.79-1.050] g/L; p=0,022 and 0.17 [0.13-0.23] g/L versus 0.23 [0.18-0.28] g/L; p=0.029 respectively) (Table 5). Other serological biomarkers of lupus activity and proportion of anti-phospholipid antibody (aPL) were similar between LNCV+ and LNCV- group. Serological biomarkers related to lupus were not included in the logistic regression for multivariate analysis.

### Discussion

To the best of our knowledge, OKTALE was the largest European multicenter study describing characteristics and outcomes of patients with ESRD due to lupus nephritis, compared to matched controls, and treated by renal transplant.

The main finding was a significantly higher prevalence of a history of cardiovascular events as well as higher level of post-transplantation cardiovascular events in the LN recipient group.

In SLE, accelerated atherosclerosis is well described, even for patients who receive KTx [48,49,111]. Risk of cardiovascular disease (CVD) is increased in SLE and is now one of the leading causes of death [47,112,113]. Patients with ESRD have a lower cardiovascular risk after KTx but this clearly remains a matter of concern [114–116]. To the best of our knowledge, this is the first study that show that the cardio vascular risk in LN patients remains higher after renal transplant, but such trends had already been described in literature. In recipients with SLE, *Deegens et al* found an increased cumulative incidence of cardiovascular events in recipients with SLE, although it did not reach significance, likely because of a small number of patients included in the study [107]. *Norby et al* found a lower patient survival in recipients with SLE, and cardiovascular events were the first cause of death: 67% in recipients with SLE versus 39,5% in the control group [90].

In our univariate analysis of the LN recipients, increased age of the recipients, elevated 12-month steroid dose and proteinuria at 12 months were associated with cardiovascular events. Our multivariate analysis allowed us to confirm the age of the recipient and steroid dose at 12 months as independent risk factors. Traditional cardiovascular risk factors such as age, diabetes mellitus,

hypertension, dyslipidemia, chronic kidney disease or proteinuria are widely represented in renal transplant recipients. Graft-specific risk factors are known such as the use of immunosuppression [117].

Steroids intake is associated with high cardiovascular risk [118,119]. During the course of their disease, patients with SLE are heavily treated with corticosteroids [120,121], therefore the cumulative steroids dosage they are exposed to is higher than patients transplanted for non-immunologic causes. Different studies have assessed steroid “avoidance regimen” and “withdrawal regimen” during the maintenance phase of immunosuppression post-KTx in order to limit steroids’ metabolic and cardiovascular effects. Potential protective effects of cardiovascular events have been mentioned [122–126]. However, a recent meta-analysis showed an increased risk of acute rejection with steroids-reducing regimen, without difference in patient mortality or graft loss [127].

In our analysis, lower C3 and C4 levels before KTx were associated with cardiologic or vascular events. The association between cardiovascular events and lupus activity remains a question of debate. On one hand, *Magder et al* showed that cardiovascular events were associated with increased lupus activity measured by the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and C3 levels [50]. On the other hand *Kiani et al* and *Manger et al* did not find any correlation between lupus activity and cardiovascular events [128,129]. The patients with a more important lupus activity may have been treated with higher steroids dosage, which could also account for this result.

Our study suggests that LN recipients should be monitored closely with regards to cardiovascular events, even if SLE seems to be quiescent.

Our study showed a similar censored graft survival, patient survival and number of rejections compared with controls, which is consistent with other studies [71,70,72,130,131,106,91]. There was no difference in infectious events between the two groups, although LN patients were exposed to IS before KTx. This concurs with other studies [132].

LN recurrence occurred in five cases (2.6%). Recurrence time was inconstant. Three LN recipients presented a graft loss, but reasons were not attributed to LN recurrence. In other studies, LN recurrence rates are inconstant, depending on the data collection method, or the accuracy of analysis technique used. Thus, in a retrospective study of United Network for Organ Sharing (UNOS) database, LN recurrence is estimated at 2.44% [81]. LN recurrence was collected through a declarative system from each center, and biopsy data were not required. In the study of *Gora et al*, LN recurrence was diagnosed in 30% of all patients, and in 52% of those who underwent biopsies [82]. In our study, post-transplant renal biopsies were performed when patients presented worsening kidney function assessed by serum creatinine, proteinuria, or hematuria in all centers. The systematic use of light

microscopy combined with electron microscopy should have resulted in an increased diagnosis sensibility. In the study of *Norby et al*, diagnosis of LN recurrence was made in 54% of cases, based on systematic post transplant renal biopsies [83]. Most of the LN recurrences were class I and II subtypes without clinical significance. An association between LN recurrence and increased graft failure was highlighted by *Contreras et al* but these results were not confirmed in latter studies [71,109,84]. Dialysis duration before KTx was not associated with risk of LN recurrence in our study as shown previously [82]. Dialysis duration is known to be a risk factor of cardiovascular events [87], and higher mortality rates are described in patients with LN with a longer time on dialysis before KTx [133]. Thereby, patients with LN in an ESRD state should not wait longer than other patients for a kidney transplant.

As expected, the recipients with LN had a high level of positive pre-transplant class I, class II HLA antibodies and donor specific HLA antibodies (DSA). Different studies confirmed the increased frequency of HLA antibodies in SLE. The correlation of HLA antibodies with SLE activity remains hard to define [134–136]. A recent study by *O’Shaughnessy et al* comparing primary and secondary glomerulonephritis subtypes with diabetic nephropathy and autosomal dominant polycystic kidney disease as external comparator groups after KTx found a most highly sensitized subtype in LN recipients [137]. We find in our study that LN patients had been more frequently transfused than their matched controls. Erythroblastopenia and a history of immunosuppressive therapy may explain lower hemoglobin count, and therefore more frequent transfusions. In our study, allo-immunization caused by a higher previous exposure to transfusions in the LN recipients than the other recipients might play a role in anti-HLA sensitization. Incidence of pre-existing DSA are known to be associated with acute-antibody mediated graft rejection and graft loss [138]. Nevertheless, in our report, incidence of acute and chronic rejections as well as graft survivals was similar between LN recipients and the controls.

Our study has several limitations. First, data with regards to SLE and lupus activity were collected retrospectively. Biological or serological markers were recorded in variable time intervals in different laboratories, causing a potential measurement bias. A large amount of data on the presence of aPL and their subtypes was missing and possibly not tested. Presence of aPL is obviously a key parameter modifying cardio vascular risk in LN recipients [71,139].

International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) classification at LN diagnosis and LN recurrence were not available. Covariates of the SLEDAI score were not recorded in the DIVAT database and retrospective extra-renal data were insufficient to perform a SLEDAI score. A prospective cohort of kidney transplant recipient with LN to collect all pertinent data, with regards to both

transplantation and SLE would be required. Second, we can find a wide range of definitions for cardiovascular events.

In conclusion, our study confirms the reassuring outcome regarding overall survival of LN recipients and graft survival compared to the matched controls. Moreover, risk of disease recurrence exists but is rare and seems to be of little clinical significance. However, we highlight the fact that even though these young patients are actively treated for end stage renal disease, they still present a high proportion of cardiovascular events. It suggests that they should be closely monitored for cardiovascular risk factors before and after KTx. Longitudinal studies are needed to assess the impact of lupus activity on cardiovascular outcomes after KTx.

## Tables

**Table 1:** Baseline characteristics of kidney recipients with lupus nephritis and matched controls

<i>Variable</i>	<i>LN recipients (n=189)</i>	<i>Matched Controls (n=189)</i>	<i>p value</i>
Baseline characteristics of the recipients			
AgeR	42.6 (12.5)	42.6 (12.5)	0.916
Sex (Female : Male)	163 (86.2%) : 26 (13.8%)	163 (86.2%) : 26 (13.8%)	1
Living Donor	30 (15.9%)	30 (15.9%)	1
First KTx	150 (79.4%)	141 (74.6%)	0.271
Renal Replacement Modalities			0.586
Preemptive KTx	17 (9.0%)	25 (13.2%)	
Hemodialysis	163 (86.2%)	153 (81.0%)	
Peritoneal Dialysis	9 (4.8%)	11 (5.8%)	
Time on Dialysis before KTx (months)	62.6 (53.7)	47.7 (47.7)	0.245
Medical Background			
Pregnancies before KTx	42 (76.4%)	27 (73.0%)	0.157
Tranfusion before KTx	137 (74.5%)	96 (57.1%)	0.002
Cardiovascular Risk Factors			
Diabetes	7 (3.7%)	20 (10.58%)	0.007
Hypertension	133 (70.4%)	139 (73.5%)	0.453
Dyslipidemia	43 (22.7%)	40 (21.2%)	0.700
Active Smoking Use	24 (23.3%)	29 (27.9%)	0.210
Vascular disease	42 (22.2%)	17 (9.0%)	0.0005
Cardiologic disease	61 (32.3%)	33 (17.5%)	0.001
Vascular or Cardiologic disease	84 (44.4%)	45 (23.8%)	<0.0001
Cancer	16 (8.5%)	18 (9.5%)	0.695
Virologic Status			
CMV -			
Donor	73 (39.3%)	95 (50.8%)	0.031
Recipient	40 (21.4%)	65 (34.4%)	0.006
EBV -			
Donor	10 (5.6%)	15 (9.0%)	0.275
Recipient	2 (1.1%)	10 (5.3%)	0.035
Immunologic status			
Anti-HLA I Pre-Transplant	78 (51.7%)	45 (32.4%)	0.005
Anti-HLA II Pre-Transplant	58 (43.3%)	36 (27.5%)	0.053
DSA Pre-Transplant	18 (17.8%)	4 (4.6%)	0.035
HLA mismatch	2.88 (1.39)	2.97 (1.29)	0.653
Immunosuppressive treatment			
Induction			
No induction	7 (3.7%)	13 (6.9%)	0.259
Depleting induction	131 (69.7%)	136 (72.0%)	
Non Depleting Induction	50 (26.6%)	40 (21.2%)	
Maintenance			
Calcineurin Inhibitor	181 (96.3%)	183 (96.8%)	0.781
mTor Inhibitors	6 (3.2%)	6 (3.2%)	1
Mycophenolate Mofetil	175 (93.1%)	178 (94.2%)	0.670
Azathioprine	4 (2.1%)	7 (3.7%)	0.366
Steroids	179 (95.2%)	180 (95.2%)	1

AgeR; age of the recipient ; LN : Lupus nephritis ; KTx : kidney transplant; CMV : cytomegalovirus ;  
EBV : Epstein Barr virus ; HLA : human leucocyte antigen ; DSA : donor specific antibodies

**Table 2:** Post-transplantations outcomes for kidney recipients with lupus nephritis and matched controls

<b>Variables</b>	<b>LN recipients (n=189)</b>	<b>Matched Controls (n=189)</b>	<b>p value</b>
Cardiologic or Vascular events	57 (30.2%)	40 (21.2%)	0.035
Vascular events	23 (12.2%)	11 (5.8%)	0.028
Peripheral Arterial Disease	6 (3.2%)	3 (0%)	
Stroke	4 (2.1%)	0 (0%)	
VTE	13 (6.9%)	8 (4.2%)	
Cardiologic events	47 (24.9%)	32 (16.9%)	0.050
Coronary artery disease	12 (6.3%)	9 (4.8%)	0.491
Heart Failure	10 (5.3%)	8(4.2%)	0.637
Hypertension	30 (15.9%)	15 (7.9%)	0.016
Diabetes	24 (12.7%)	17 (9.0%)	0.262
Malignancies	16 (8.5%)	19 (10.0%)	0.601
Hematological complication	70 (37.0%)	68 (36.0%)	0.825
Serious Infection	84 (44.4%)	70 (37.0%)	0.108
Deaths with functional graft	14 (7.4%)	8 (4.2%)	0.180
Rejection (n)			0.500
0	129 (68.2%)	138 (73.0%)	
1	42 (22.2%)	33 (17.5%)	
2 and more	18 (9.5%)	18 (9.5%)	
Recurrence of LN	5 (2.6%)		

LN: lupus nephritis; Rejection (n): number of rejections; recurrence of LN was confirmed by kidney biopsy

**Table 3:** Causes of death in kidney recipients with lupus nephritis and matched controls

<b>Variable</b>	<b>LN recipients (n=189)</b>	<b>Matched Controls (n=189)</b>	<b>p value</b>
Deaths	18 (9.5%)	12 (6.4%)	0.254
Infection	5 (2.6%)	0 (0%)	
Heart failure	3 (1.6%)	3 (1.6%)	
Cardiac arrest from unknown causes	3 (1.6%)	1 (0.6%)	
Mesenteric ischemia	1 (0.6%)	0 (0%)	
Stroke	0 (0%)	1 (0.6%)	
Pulmonary embolism	1 (0.6%)	0 (0%)	
Treatment interruption	1 (0.6%)	0 (0%)	
Malignancy	0 (0%)	2 (1.1%)	
Other	4 (2.1%)	5 (2.6%)	

LN: lupus nephritis

**Table 4:** Patient and death-censored graft survival rates in renal transplant recipients with lupus nephritis and controls

<b>Variables</b>	<b>LN recipients (n=189)</b>	<b>Matched Controls (n=189)</b>	<b><i>p value</i></b>
<b>Patient Survival (%)</b>			
One Year	96.6	97.1	0.800
Five Years	89.9	94.4	0.150
Ten Years	83.6	88.6	0.150
<b>Death-Censored Graft Survival (%)</b>			
One Year	91.8	93.3	0.890
Five Years	85	86.1	0.540
Ten Years	62.8	75.7	0.160

LN: Lupus Nephritis

**Table 5:** Univariate analysis of cardiovascular events in recipients with LN

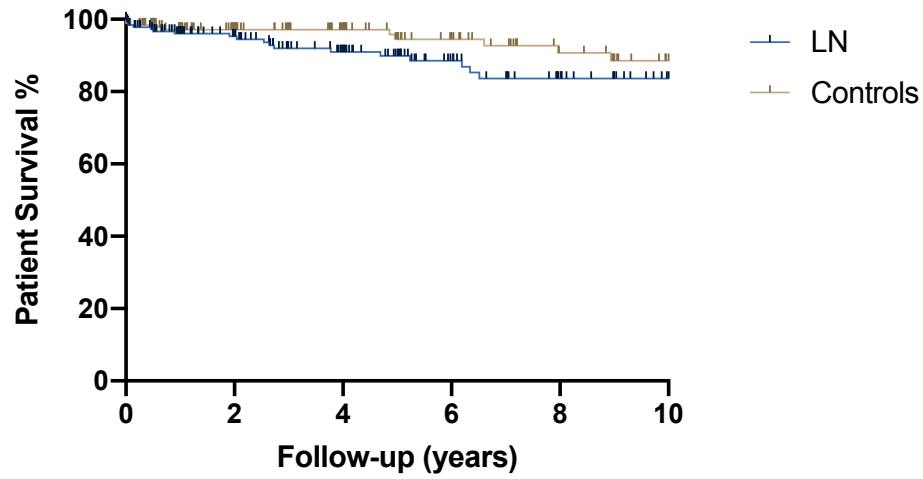
Variables	LNCV+ (n=57)	LNCV- (n=132)	<i>p value</i>
AgeR (years)	46.3 (11.9)	41.0 (12.4)	0.008
Time on Dialysis before KTx (months)	65.6 (58.3)	61.3 (51.6)	0.945
Proteinuria (g/g)			
12-months	0.18 [0.1000-0.3000]	0.10 [0.06000-0.2200]	0.032
36-months	0.18 [0.08500-0.3100]	0.13 [0.05750-0.3000]	0.437
60-months	0.15 [0.09750-0.2600]	0.19 [0.09050-0.2950]	0.530
Steroids dose (mg)			
12-months	8.6 (2.9)	7.1 (3.4)	0.0006
36-months	6 (2.77)	7 (3.2)	0.128
60-months	6.362 (3.000)	6.029 (3.453)	0.454
Sex (Female : Male)	47 : 10	116 : 16	0.320
Cardiovascular Risk Factors			
Diabetes	3 (5.3%)	4 (3.0%)	0.456
Hypertension	43 (75.4%)	90 (68.2%)	0.512
Dyslipidemia	14 (24.6%)	29 (22.0%)	0.262
Vascular disease	16 (28.1%)	26 (19.7%)	0.204
Cardiologic disease	24 (42.1%)	37 (28.0%)	0.057
Vascular or Cardiologic disease	31 (54.4%)	53 (40.1%)	0.070
Biologic Lupus Activity			
ANA before KTx (dilution ratio)	1/100 [0-1/570]	1/200 [1/80-1/800]	0.305
ANA after KTx (dilution ratio)	1/200 [1/80-1/700]	1/160 [1/80-1/360]	0.565
Anti-dsDNA before KTx (UI/ml)	12 [2.5-31.2]	10 [2.5-33.0]	0.738
Anti-dsDNA after KTx (UI/ml)	13 [2.7-22.5]	5 [2.0-17.0]	0.482
Complement before KTx			
C3 (g/L)	0.79 [0.75-1.1]	0.85 [0.69-1.1]	0.950
C4 (g/L)	0.24 [0.18-0.28]	0.23 [0.17-0.31]	0.972
CH50 (UI/ml)	72.50 [31.9-82.3]	80.00 [55.0-94.0]	0.377
Complement after KTx			
C3 (g/L)	0.74 [0.54-0.98]	0.91 [0.79-1.1]	0.022
C4 (g/L)	0.17 [0.13-0.23]	0.23 [0.18-0.28]	0.029
CH50 (UI/ml)	88.00 [56.0-110.3]	79.00 [62.0-102.5]	0.948
aPL	3 (30.0%)	13 (37.1%)	0.173

LNCV+: recipients with LN who had a cardiologic or vascular event ; LNCV-: recipients with LN who had no cardiologic or vascular event; AgeR: age of the recipient; KTx: kidney transplant; ANA: antinuclear antibodies; Anti-dsDNA: anti-double stranded DNA; aPL: anti-phospholipid antibodies; ANA, anti-dsDNA and complement levels were collected retrospectively over a one-year interval before and after KTx; aPL were collected over a one-year interval before KTx.

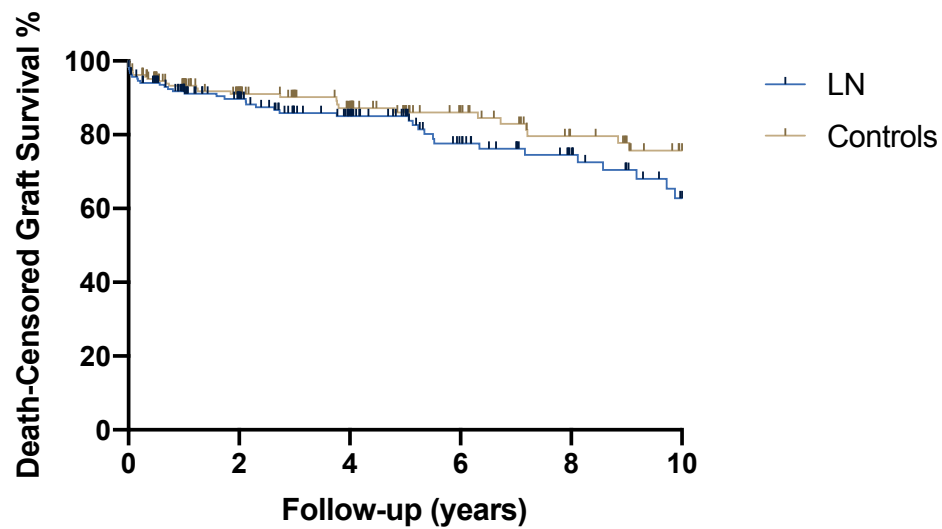


## Figures

A



B



**Figure 1:** Kaplan-Meier estimates of patient survival (A) and death-censored graft survival (B) in renal transplant recipients with lupus nephritis and controls

## **Bibliography**

- 1 Seligman VA, Lum RF, Olson JL, et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002;112:726–729.
- 2 Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine* 2003;82:299–308.
- 3 Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:252–262.
- 4 Duarte-García A, Barr E, Magder LS, et al. Predictors of incident proteinuria among patients with SLE. *Lupus Sci Med* 2017;4:e000200.
- 5 Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol* 2014;41:1304–1310.
- 6 Siegert C, Daha M, Westedt ML, et al. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:230–234.
- 7 Birmingham DJ, Bitter JE, Ndukwe EG, et al. Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. *CJASN* 2016;11:47–53.
- 8 Bertias GK, Boumpas DT. Lupus nephritis—winning a few battles but not the war. *Nature Rev Rheumatology* 2011;7:441–442.
- 9 Maroz N, Segal MS. Lupus Nephritis and End-stage Kidney Disease. *Am J Med Sci* 2013;346:319–323.
- 10 Adler M, Chambers S, Edwards C, et al. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology* 2006;45:1144–1147.
- 11 Sexton DJ, Reule S, Solid C, et al. ESRD From Lupus Nephritis in the United States, 1995–2010. *CJASN* 2015;10:251–259.
- 12 Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, et al. End-Stage Renal Disease in African Americans With Lupus Nephritis Is Associated With APOL1. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:390–396.
- 13 Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:1681–1688.
- 14 Specker C, Becker A, Lakomek HJ, et al. [Systemic lupus erythematosus in men--a different prognosis?]. *Z Rheumatol* 1994;53:339–345.
- 15 Resende AL, Titan SM, Barros RT, et al. Worse renal outcome of lupus nephritis in male patients: a case-control study. *Lupus* 2011;20:561–567.

- 16 Tan TC, Fang H, Magder LS, et al. Differences between Male and Female Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Population. *J Rheumatol* 2012;39:759–769.
- 17 Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435–439.
- 18 Faurischou M, Starklint H, Halberg P, et al. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33:1563–1569.
- 19 Park DJ, Kang JH, Lee JW, et al. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2017;26:1139–1148.
- 20 Devlin A, Waikar SS, Solomon DH, et al. Variation in initial kidney replacement therapy for end-stage renal disease due to lupus nephritis in the United States. *Arthritis Care & Research* 2011;63:1642–1653.
- 21 Levy B, Couchoud C, Rougier J-P, et al. Outcome of patients with systemic lupus erythematosus on chronic dialysis: an observational study of incident patients of the French National Registry 2002–2012. *Lupus* 2015;24:1111–1121.
- 22 Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne* 2014;35:503–511.
- 23 Mortensen ES, Rekvig OP. Nephritogenic Potential of Anti-DNA Antibodies against Necrotic Nucleosomes. *JASN* 2009;20:696–704.
- 24 Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al. Netting Neutrophils Induce Endothelial Damage, Infiltrate Tissues, and Expose Immunostimulatory Molecules in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 2011;187:538–552.
- 25 Bergtold A, Gavhane A, D’Agati V, et al. FcR-bearing myeloid cells are responsible for triggering murine lupus nephritis. *J Immunol* 2006;177:7287–7295.
- 26 Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2016;89:235–242.
- 27 Sekine H, Ruiz P, Gilkeson GS, et al. The dual role of complement in the progression of renal disease in NZB/W F(1) mice and alternative pathway inhibition. *Mol Immunol* 2011;49:317–323.
- 28 Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, et al. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature* 2002;416:603–607.
- 29 Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:143–153.
- 30 Migliorini A, Angelotti ML, Mulay SR, et al. The Antiviral Cytokines IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  Modulate Parietal Epithelial Cells and Promote Podocyte Loss: Implications for IFN Toxicity, Viral Glomerulonephritis, and Glomerular Regeneration. *Am J Pathol* 2013;183:431–440.
- 31 Chang A, Henderson SG, Brandt D, et al. In Situ B Cell-Mediated Immune Responses and Tubulointerstitial Inflammation in Human Lupus Nephritis. *J Immunol* 2011;186:1849–1860.

- 32 Smeets B, Kuppe C, Sicking E-M, et al. Parietal Epithelial Cells Participate in the Formation of Sclerotic Lesions in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *JASN* 2011;22:1262–1274.
- 33 Amoura et al *Lupus systémique* 2017
- 34 Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521–530.
- 35 Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, 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 Int* 2018;93:789–796.
- 36 Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:904–914.
- 37 Chen YE, Korbet SM, Katz RS, et al. Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis. *CJASN* 2008;3:46–53.
- 38 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide: Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:2121–2131.
- 39 Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate Mofetil *versus* Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *JASN* 2009;20:1103–1112.
- 40 Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64:1215–1226.
- 41 Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Randomized Trial. *Ann Int Med* 2015;162:18.
- 42 Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016;75:30–36.
- 43 Mok CC, Ying KY, Ng WL, et al. Long-term Outcome of Diffuse Proliferative Lupus Glomerulonephritis Treated with Cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119:355.e25-355.e33.
- 44 Dooley MA. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl j Med* 2011:10.
- 45 Austin HA, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, Controlled Trial of Prednisone, Cyclophosphamide, and Cyclosporine in Lupus Membranous Nephropathy. *JASN* 2009;20:901–911.
- 46 Wu G-C, Liu H-R, Leng R-X, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 2016;15:22–37.

- 47 Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, et al. Mortality Associated With Systemic Lupus Erythematosus in France Assessed by Multiple-Cause-of-Death Analysis: Mortality and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2014;66:2503–2511.
- 48 Roman MJ, Lockshin MD, Crow MK, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J Med* 2003;8.
- 49 Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J Med* 2003;349:2407–2415.
- 50 Magder LS, Petri M. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012;176:708–719.
- 51 Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. *Rheumatology* 2016;55:1623–1630.
- 52 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–745.
- 53 Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Dutch Working Party on SLE. *Am J Med* 1990;89:169–174.
- 54 Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, et al. Systemic Lupus Erythematosus in Patients with End-Stage Renal Disease: Long-Term Follow-Up on the Prognosis of Patients and the Evolution of Lupus Activity. *Am J Kidney Dis* 1990;16:189–195.
- 55 Mojcik CF, Kuppel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996;101:100–107.
- 56 Bruce IN, Hallett DC, Gladman DD, et al. Extrarenal disease activity in systemic lupus erythematosus is not suppressed by chronic renal insufficiency or renal replacement therapy. *J Rheumatol* 1999;26:1490–1494.
- 57 Krane NK, Burjak K, Archie M, et al. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:872–879.
- 58 Ribeiro FM, Leite MAP, Velarde GC, et al. Activity of Systemic Lupus Erythematosus in End-Stage Renal Disease Patients: Study in a Brazilian Cohort. *Am J Nephrol* 2005;25:596–603.
- 59 Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3248–3254.
- 60 Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550–2557.
- 61 Reppe Moe SE, Molberg Ø, Strøm EH, et al. Assessing the relative impact of lupus nephritis on mortality in a population-based systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* 2019;28:818–825.

- 62 Chen H-A, Wang J-J, Chou C-T, et al. Predictors of Longterm Mortality in Patients with and without Systemic Lupus Erythematosus on Maintenance Dialysis: A Comparative Study. *J Rheumatol* 2011;38:2390–2394.
- 63 Sim JJ, Bhandari SK, Batech M, et al. End-Stage Renal Disease and Mortality Outcomes Across Different Glomerulonephropathies in a Large Diverse US Population. *Mayo Clinic Proc* 2018;93:167–178.
- 64 Ward MM. Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality among women with end-stage renal disease attributable to lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;36:516–525.
- 65 Nee R, Martinez-Osorio J, Yuan CM, et al. Survival Disparity of African American Versus Non-African American Patients With ESRD Due to SLE. *Am J Kidney Dis* 2015;66:630–637.
- 66 Ribeiro FM, Fabris CL, Bendet I, et al. Survival of lupus patients on dialysis: a Brazilian cohort. *Rheumatology* 2013;52:494–500.
- 67 Weng C-H, Hsu C-W, Yu C-C, et al. Peritoneal dialysis and hemodialysis in systemic lupus erythematosus patients: comparison of clinical outcomes. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:451–456.
- 68 Contreras G, Pagan J, Chokshi R, et al. Comparison of Mortality of ESRD Patients with Lupus by Initial Dialysis Modality. *CJASN* 2014;9:1949–1956.
- 69 Jorge A, Wallace ZS, Lu N, et al. Renal Transplantation and Survival Among Patients With Lupus Nephritis: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019.
- 70 Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int* 2000;57:2136–2143.
- 71 Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, et al. The Long-Term Prognosis of Renal Transplantation in Patients With Lupus Nephritis. *Am J Kid Dis* 2005;45:903–911.
- 72 Bunnapradist S, Chung P, Peng A, et al. Outcomes of Renal Transplantation for Recipients With Lupus Nephritis: Analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network Database: Transplantation 2006;82:612–618.
- 73 Tang H, Chelamcharla M, Baird BC, et al. Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis. *Clinical Transplantation* 2008;22:263–272.
- 74 Stone JH, Amend WJC, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine-era patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41:1438–1445.
- 75 Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771–1782.
- 76 Signori Baracat AL, Ribeiro-Alves MAVF, Alves-Filho G, et al. Systemic Lupus Erythematosus After Renal Transplantation: Is Complement a Good Marker for Graft Survival? *Transplant Proc* 2008;40:746–748.

- 77 Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:167–175.
- 78 Plantinga LC, Patzer RE, Drenkard C, et al. Association of Time to Kidney Transplantation with Graft Failure among U.S. Patients with End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:571–581.
- 79 Chung M-C, Yu T-M, Shu K-H, et al. Influence of Pretransplantation Dialysis Time and Lupus Activity on Outcome of Kidney Transplantation in Systemic Lupus Erythematosus. *Transplant Proc* 2014;46:336–338.
- 80 Naveed A, Nilubol C, Melancon JK, et al. Preemptive Kidney Transplantation in Systemic Lupus Erythematosus. *Transplant Proc* 2011;43:3713–3714.
- 81 Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, et al. Recurrence of Lupus Nephritis after Kidney Transplantation. *JASN* 2010;21:1200–1207.
- 82 Goral S, Ynares C, Shappell SB, et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: It is not rare<sup>1</sup>: *Transplantation* 2003;75:651–656.
- 83 Norby GE, Strom EH, Midtvedt K, et al. Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1484–1487.
- 84 Burgos PI, Perkins EL, Pons-Estel GJ, et al. Risk Factors and Impact of Recurrent Lupus Nephritis in Transplanted Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Data from a Single US Institution. *Arthritis Rheum* 2009;60:2757–2766.
- 85 Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to know? Where do we go from here? Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S1-199.
- 86 Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:945–951.
- 87 Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kid Dis* 1998;32:S112–S119.
- 88 Methven S, Steenkamp R, Fraser S. UK Renal Registry 19th Annual Report: Chapter 5 Survival and Causes of Death in UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2015: National and Centre-specific Analyses. *Nephron* 2017;137:117–150.
- 89 Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol* 2019;32:389–399.
- 90 Norby GE, Leivestad T, Mjøen G, et al. Premature cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus influences survival after renal transplantation. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:733–737.
- 91 Ramirez-Sandoval JC, Chavez-Chavez H, Wagner M, et al. Long-term survival of kidney grafts in lupus nephritis: a Mexican cohort. *Lupus* 2018;27:1303–1311.

- 92 Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011–1018.
- 93 Stone JH, Amend WJC, Criswell LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: Occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1040–1047.
- 94 Morales JM, Martinez-Flores JA, Serrano M, et al. Association of Early Kidney Allograft Failure with Preformed IgA Antibodies to  $\beta$ 2-Glycoprotein I. *JASN* 2015;26:735–745.
- 95 Morales JM, Serrano M, Martínez-Flores JA, et al. The Presence of Pretransplant Antiphospholipid Antibodies IgA Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I as a Predictor of Graft Thrombosis After Renal Transplantation: *Transplantation* 2017;101:597–607.
- 96 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- 97 Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, et al. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:34–44.
- 98 Canaud G, Bienaimé F, Noël L-H, et al. Severe Vascular Lesions and Poor Functional Outcome in Kidney Transplant Recipients with Lupus Anticoagulant Antibodies: APS-Nephropathy Involving Renal Transplant. *Am j Transplant* 2010;10:2051–2060.
- 99 Ruffatti A, Marson P, Valente M, et al. Plasma exchange in a patient with primary antiphospholipid syndrome undergoing kidney transplantation. *Transplant Int* 2007;20:475–477.
- 100 Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, et al. Eculizumab Improves Posttransplant Thrombotic Microangiopathy Due to Antiphospholipid Syndrome Recurrence but Fails to Prevent Chronic Vascular Changes. *Am J Transplant* 2013;13:2179–2185.
- 101 Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2016;68:1432–1441.
- 102 Vu TV, Escalante A. A comparison of the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus with and without endstage renal disease. *J Rheumatol* 1999;26:2595–2601.
- 103 Sule S, Fivush B, Neu A, et al. Increased hospitalizations and death in patients with ESRD secondary to lupus. *Lupus* 2012;21:1208–1213.
- 104 Park ES, Ahn SS, Jung SM, et al. Renal outcome after kidney-transplantation in Korean patients with lupus nephritis. *Lupus* 2018;27:461–467.
- 105 Yu T, Chen Y, Lan J, et al. Renal outcome and evolution of disease activity in Chinese lupus patients after renal transplantation. *Lupus* 2008;17:687–694.
- 106 Naranjo-Escobar J, Manzi E, Posada JG, et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease in lupus nephritis, a very safe procedure: a single Latin American transplant center experience. *Lupus* 2017;26:1157–1165.



- 107 Deegens JKJ, Artz MA, Hoitsma AJ, et al. Outcome of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transplant Int* 2003;16:411–418.
- 108 Gołębiowska J, Dębska–Ślizień A, Bułło–Piontecka B, et al. Outcomes in Renal Transplant Recipients With Lupus Nephritis—A Single–Center Experience and Review of the Literature. *Transplant Proc* 2016;48:1489–1493.
- 109 Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, et al. Long term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: A Multicenter Study. *Transplantation* 1998;66:1000–1003.
- 110 Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Reviews* 2017;31:10–17.
- 111 Norby GE, Gunther A, Mjoen G, et al. Prevalence and risk factors for coronary artery calcification following kidney transplantation for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2011;50:1659–1664.
- 112 Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408–415.
- 113 Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, et al. Systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease Results from the Nurses’ Health Study. *Arthritis Rheum* 2009;61:1396–1402.
- 114 Jorge A, Wallace ZS, Lu N, et al. Renal Transplantation and Survival Among Patients With Lupus Nephritis: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019;170:240.
- 115 Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation* 2001;72:S5-8.
- 116 Delville M, Sabbah L, Girard D, et al. Prevalence and Predictors of Early Cardiovascular Events after Kidney Transplantation: Evaluation of Pre-Transplant Cardiovascular Work-Up. *PLOS ONE* 2015;10:e0131237.
- 117 Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant* 2015;5:183–195.
- 118 Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764–770.
- 119 Fardet L, Fève B. Systemic Glucocorticoid Therapy: a Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. *Drugs* 2014;74:1731–1745.
- 120 Petri M, Bechtel B, Dennis G, et al. Burden of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Delphi panel. *Lupus* 2014;23:1006–1013.
- 121 Lam N-CV, Ghetu MV, Bieniek ML. Systemic Lupus Erythematosus: Primary Care Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2016;94:284–294.
- 122 Gulanikar AC, Belitsky P, MacDonald AS, et al. Randomized controlled trial of steroids versus no steroids in stable cyclosporine-treated renal graft recipients. *Transplant Proc* 1991;23:990–991.

- 123 Vítko S, Klinger M, Salmela K, et al. Two Corticosteroid-Free Regimens—Tacrolimus Monotherapy after Basiliximab Administration and Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil—in Comparison with a Standard Triple Regimen in Renal Transplantation: Results of the Atlas Study. *Transplantation* 2005;80:1734–1741.
- 124 Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR, et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin Transplant* 2008;22:229–235.
- 125 Krämer BK, Klinger M, Vítko Š, et al. Tacrolimus-based, steroid-free regimens in renal transplantation: 3-year follow-up of the ATLAS trial. *Transplantation* 2012;94:492–498.
- 126 Ponticelli C, Carmellini M, Tisone G, et al. A randomized trial of everolimus and low-dose cyclosporine in renal transplantation: with or without steroids? *Transplant Proc* 2014;46:3375–3382.
- 127 Haller MC, Royuela A, Nagler EV, et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochr Dat Syst Rev* 2016.
- 128 Manger K, Kusus M, Forster C, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003;62:846–850.
- 129 Kiani AN, Post WS, Magder LS, et al. Predictors of progression in atherosclerosis over 2 years in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2071–2079.
- 130 Oliveira CS, d Oliveira I, Bacchiega ABS, et al. Renal transplantation in lupus nephritis: a Brazilian cohort. *Lupus* 2012;21:570–574.
- 131 Nieto-Ríos JF, Serna-Higuaita LM, Builes-Rodriguez SA, et al. Clinical outcomes of kidney transplants on patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis, polycystic kidney disease and diabetic nephropathy. *Colomb Med (Cali)* 47:51–58.
- 132 Azevedo L, Romao J, Malheiros D, et al. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. A case control study of 45 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2894–2898.
- 133 Ntatsaki E, Velo-Garcia A, Vassiliou VS, et al. Impact of pre-transplant time on dialysis on survival in patients with lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2018;37:2399–2404.
- 134 Terasaki PI, Mottironi VD, Barnett EV. Cytotoxins in Disease. *New Engl J Med* 1970;283:724–728.
- 135 Jucaud V, Ravindranath MH, Terasaki PI, et al. Serum antibodies to human leucocyte antigen (HLA)-E, HLA-F and HLA-G in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) during disease flares: Clinical relevance of HLA-F autoantibodies: HLA-F IgG during the clinical course of SLE. *Clinical & Experimental Immunology* 2016;183:326–340.
- 136 Tozkir H, Pamuk ON, Duymaz J, et al. Increased frequency of class I and II anti-human leukocyte antigen antibodies in systemic lupus erythematosus and scleroderma and associated factors: a comparative study. *Int J Rheum Dis* 2016;19:1304–1309.
- 137 O’Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, et al. Kidney Transplantation Outcomes across GN Subtypes in the United States. *JASN* 2017;28:632–644.

138 Filippone EJ, Farber JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. *Am J Kid Dis* 2015;66:337–347.

139 Cairoli E, Sanchez-Marcos C, Espinosa G, et al. Renal Transplantation in Systemic Lupus Erythematosus: Outcome and Prognostic Factors in 50 Cases from a Single Centre. *Biomed Res Int* 2014;1–7

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis 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. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.