



HAL
open science

Atteintes rénales du lupus

Quentin Raimbourg, Éric Daugas

► **To cite this version:**

Quentin Raimbourg, Éric Daugas. Atteintes rénales du lupus. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2019, 15, pp.174 - 189. 10.1016/j.nephro.2018.11.003 . hal-03484724

HAL Id: hal-03484724

<https://hal.science/hal-03484724v1>

Submitted on 20 Dec 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Atteintes rénales du lupus* Lupus nephritis

Quentin Raimbourg^{abc}, Éric Daugas^{abc*},

^a *Service de néphrologie, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris cedex 18, France*

^b *Université Paris Diderot, 5, rue Thomas Mann, 75013 Paris, France*

^c *Inserm U1149, Département hospitalo-universitaire (DHU) Fibrosis-Inflammation-Remodeling (FIRE), 16, rue Henri Huchard, 75890 Paris cedex 18, France*

*Auteur correspondant ; e-mail : eric.daugas@aphp.fr

*Cet article est paru initialement dans EMC-Néphrologie 2016;13(2):1-14 [article 18-055-B-10]. Nous remercions la rédaction d'EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

Résumé

Le lupus est l'archétype de la maladie auto-immune impliquant des mécanismes d'autoréactivité à l'origine de lésions tissulaires. L'atteinte rénale y est fréquente et concerne de 10 à 40 % des patients. Le diagnostic est histologique et la biopsie doit être réalisée dès lors qu'existe une protéinurie supérieure à 0,5 g/g. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une forme sévère (glomérulonéphrite proliférative avec activité : classes III et IV A ou A/C de la classification ISN/RPS 2003), qui met en jeu le pronostic fonctionnel rénal. Le traitement doit permettre la rémission de la glomérulonéphrite et la prévention des rechutes dans le but de préserver la fonction rénale et le pronostic vital, avec le moins d'effets indésirables possible. Le traitement d'attaque le plus éprouvé de la glomérulonéphrite lupique active est le cyclophosphamide associé aux corticoïdes à fortes doses. Si l'utilisation du cyclophosphamide n'est pas possible ou non souhaitée (dose cumulée trop importante, contre-indication, souhait de préserver la fertilité), un traitement par mycophénolate mofétil est proposé. Pour le traitement d'entretien, le mycophénolate mofétil est le traitement de choix, l'azathioprine étant une alternative possible. La durée minimale communément admise du traitement d'entretien est de 3 ans. Les indications et les stratégies de traitement des glomérulonéphrites extramembraneuses (classe V) doivent être précisées par de futures études. Pour les patientes en rémission d'une atteinte rénale du lupus, les grossesses sont possibles mais doivent être encadrées par une adaptation thérapeutique, une préparation et un suivi multidisciplinaire étroit. Si elle devait survenir, la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale est peu spécifique et la transplantation rénale est le traitement de suppléance offrant la meilleure survie.

Mots-clés

cyclophosphamide ; glomérulonéphrite ; grossesse à risque ; lupus ; mycophénolate mofétil ; rein

Abstract

Systemic lupus erythematosus is the most characteristic of auto-immune disorders that can lead to tissue damage in many organs, including kidney. Lupus nephritis occurs in 10 to 40% of lupus patients. Its clinical hallmark is the appearance of a proteinuria as soon as a 0.5 g/g or

0.5 g/d threshold, which calls for a renal histological evaluation in order to determine the lupus nephritis severity and the need for specific therapy.

More than half of renal biopsies lead to the diagnosis of active lupus nephritis – class III or class IV A according to the ISN/RPS classification – that are the most severe in regards to renal prognosis and mortality. Their treatment aims to their clinical remission and to the prevention of relapse with minimal adverse effects for eventually the preservation of renal function, the prevention of other irreversible damage, and the reduction of risk of death. The remission is obtained through induction therapies of which the association of high dose steroids and cyclophosphamide is the most experienced. When this association must be challenged by the prevention of side-effect, in particular infertility, mycophenolate can be given instead of cyclophosphamide. Maintenance therapy, for the prevention of relapse, consists in mycophenolate or in azathioprine, mycophenolate being the most efficient however associated with a high risk of teratogenicity. Withdrawal of maintenance therapy is possible after two to three years in absence of high risk factors of relapse of lupus nephritis, however a reliable assessment of the risk of relapse is still lacking.

Only pure membranous lupus nephritis (pure class V) associated with high level proteinuria requires specific therapies that usually associates steroids and an immunosuppressive drug. However, their choice hierarchy and even the use of less immunosuppressive strategies remain to be determined in terms of beneficence over risk ratios.

In spite of its trigger effect on lupus activity, pregnancy can be safe and successful if scheduled in the lowest risk periods with close multidisciplinary monitoring before, during and after.

When necessary, renal replacement therapy does not require specific adaptation, renal transplantation is the best option when possible, as early as possible.

Keywords

cyclophosphamide; induction therapy; lupus; lupus nephritis; maintenance therapy; mycophénolate mofétil; pregnancy

1. Introduction

Le lupus érythémateux systémique est l'archétype de la maladie auto-immune pouvant affecter tous les organes ^[1]. L'une de ses manifestations viscérales la plus fréquente et la plus sévère est l'atteinte rénale, source de morbi-mortalité par l'insuffisance rénale chronique et ses conséquences, et/ou par la toxicité des traitements ^[2-4].

1.1. Historique

Les premières descriptions de la maladie lupique remontent au début du XIX^e siècle, sous la forme de manifestations dermatologiques.

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Épidémiologie du lupus

L'incidence et la prévalence du lupus érythémateux systémique à travers le monde sont comprises respectivement entre 1 et 5 pour 100 000 et entre 20 et 150 pour 100 000. En France, son incidence et sa prévalence sont estimées à 5 pour 100 000 et 40 pour 100 000, respectivement. La fréquence de la maladie chez les femmes est neuf fois supérieure à la fréquence rencontrée chez les hommes.

1.2.2. Épidémiologie de la néphropathie lupique

Les définitions non uniformes de la néphropathie lupique ainsi que les différentes populations étudiées au sein des études expliquent une certaine disparité des résultats.

Dans une cohorte de 1000 patients en Europe, Cervera et al. retrouvaient une prévalence d'atteinte rénale au diagnostic de lupus de 16 % (définie par une protéinurie de plus de 0,5 g/24 h, des anomalies du sédiment urinaire ou une élévation inexplicée de la créatinémie) ; au cours du suivi, 28 % des patients développeront une néphropathie lupique [5]. Aux États-Unis, la prévalence de l'atteinte rénale chez 1378 patients (définie par une protéinurie de plus de 0,5 g/24 h, des anomalies du sédiment urinaire ou une créatinémie supérieure à 133 µmol/L) dans l'année suivant le diagnostic de lupus était de 32 % [6]. Après 9 ans de suivi supplémentaire, 47 % des patients avaient une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 h, 6 % une insuffisance rénale et 4 % une insuffisance rénale terminale [7].

L'incidence plus élevée de la néphropathie lupique aux États-Unis est probablement expliquée par les différences ethniques. En effet, l'incidence de l'atteinte rénale est plus importante chez les sujets d'origine africaine (dont les Afro-américains) (34 à 51 %), d'origine hispanique (31 à 43 %) et d'origine asiatique (33 à 55 %) que chez les sujets d'origine caucasienne (14 à 23 %) [8].

1.2.3. Facteurs épidémiologiques de risque et de gravité de néphropathie lupique

Les différentes études épidémiologiques ont permis de dégager des facteurs prédictifs de la survenue d'une néphropathie lupique. Certains d'entre eux représentent aussi un élément évolutif défavorable.

La prévalence du lupus rénal est particulièrement élevée chez les enfants, estimée entre 50 et 80 % dans les cohortes pédiatriques [9,10]. Cet âge jeune de survenue est réputé être un facteur de gravité. À l'inverse, l'atteinte rénale du lupus est moins fréquente après 50 ans, avec moins de 30 % des patients atteints [11].

D'autres travaux ont montré que le sexe masculin était un facteur de risque d'atteinte rénale précoce. Ainsi Blum et al. ont montré une forte prévalence de l'atteinte rénale chez les patients lupiques de sexe masculin, ce qui a aussi été retrouvé dans l'étude de Le Thi Huong et al. sur la population française [12,13]. Il est également admis que la pathologie s'exprime de manière plus sévère chez les individus de sexe masculin, y compris au niveau rénal.

Enfin, l'origine ethnique est un déterminant de la survenue de l'atteinte rénale [8,14]. L'origine africaine est identifiée comme un facteur prédictif indépendant de développer une néphropathie lupique lors du lupus, en particulier au début de la maladie [14,15]. D'autres facteurs démographiques, sérologiques, cliniques, génétiques et socio-économiques ont été décrits comme facteurs de risque de néphropathie lupique. Ainsi, Burling et al. ont mis en évidence une prévalence plus élevée de la néphropathie lupique au sein de groupes de patients avec un bas niveau socio-économique [16]. Le facteur de risque « ethnique » chez les Noirs-américains est déterminé en partie par la génétique et par les facteurs socio-économiques, mais au moins 45 % de ce facteur de risque restent inexpliqués [17].

2. Types d'atteintes rénales et physiopathologie

2.1. Types d'atteintes

L'atteinte rénale la plus fréquente est glomérulaire : il existe plusieurs types de glomérulonéphrites lupiques selon la classification *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) [18]. D'autres atteintes glomérulaires comme un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales sont possibles mais rares. Des atteintes

vasculaires ou interstitielles peuvent être associées aux atteintes glomérulaires, elles sont rarement isolées, ainsi que des atteintes à relier aux maladies associées au lupus (*Annexe 1*). Les aspects diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de chacune d'entre elles sont présentés (voir infra).

2.2. Physiopathologie

2.2.1. Hypothèses physiopathologiques du lupus érythémateux systémique

Ces hypothèses sont nombreuses (*Annexe 2*).

2.2.2. Physiopathologie de la glomérulonéphrite lupique

2.2.2.1. Glomérules : cible des autoanticorps du lupus

Plusieurs éléments démontrent que les anticorps antinucléosomes et antiacide désoxyribonucléique (ADN) double brin sont responsables des dépôts immuns glomérulaires, en y ciblant les corps apoptotiques et nucléosomes, ou en s'y déposant déjà couplés en complexes immuns :

- des souris invalidées pour le C1q développent un lupus avec une atteinte rénale précédée de l'accumulation de corps apoptotiques dans les glomérules ^[19] ;
- l'étude des dépôts immuns glomérulaires au cours des glomérulonéphrites lupiques chez l'homme identifie la présence de nucléosomes et d'autres composants de la chromatine en leur sein ^[20] ;
- l'étude du sérum de patients atteints de glomérulonéphrite lupique retrouve la présence d'anticorps dirigés contre les composants de la chromatine (antinucleosome et anti-ADN) pouvant lier des extraits de membrane basale glomérulaire incorporant les antigènes nucléaires. La sévérité clinique de la glomérulonéphrite est corrélée au niveau d'activité anti-« membrane basale glomérulaire » du sérum des patients ^[21] ;
- la perfusion d'anti-ADN double brin/antinucleosome à des rats, s'ils sont associés à de l'ADN/des nucléosomes, induit leur dépôt le long de la membrane basale glomérulaire et une protéinurie ^[22].

Il faut noter que la topographie des dépôts influence la sévérité des lésions. Ainsi, la comparaison des formes graves mésangiocapillaires (classes IIIA et IVA) (voir infra) aux formes mésangiales pures de bon pronostic (classes I et II) montre que c'est la localisation vasculaire des dépôts (dépôts endocapillaires, voire artériolaires allant parfois jusqu'à occuper toute la lumière capillaire ou artériolaire) qui est source d'altération du tissu rénal.

Cependant, le concept selon lequel les dépôts observés dans le tissu rénal seraient l'unique conséquence du dépôt de complexes immuns circulants est remis en cause par des travaux récents. Les complexes immuns glomérulaires se formeraient au moins en partie in situ, les anticorps fixant les nucléosomes des cellules du parenchyme rénal. Krishman et al. ont montré que les anti-ADN lient directement la membrane basale glomérulaire et la matrice mésangiale, impliquant la chromatine et l'annexine II relarguées des cellules rénales ^[23-25]. Une autre source locale d'autoantigènes nucléaires serait les polynucléaires neutrophiles (PNN) entrés en NETose (*Neutrophil extracellular trap* [NET]), qui relarguent leur NET capable de lier les autoanticorps anti-LL37 ^[26,27].

2.2.2.2. Des dépôts immuns aux lésions tissulaires

Les complexes immuns sont capables d'induire une réaction inflammatoire au sein du tissu rénal selon plusieurs mécanismes. Ils activent les cellules glomérulaires via leur récepteur Fc aux immunoglobulines (Ig) (FcR) ^[28]. Les complexes immuns activent également la voie

classique du complément, aboutissant à la production de produits de clivage, tels l'anaphylatoxine C5a, qui ont différentes propriétés pro-inflammatoires : recrutement des cellules immunes, activation des récepteurs au complément des cellules rénales aboutissant à la production de cytokines. En outre, cette activation de la voie classique du complément aboutit à la formation in fine du complexe d'attaque membranaire détruisant les cellules rénales. Cela souligne la dualité de la voie classique du complément dans le lupus : son déficit entraîne une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns avec l'accumulation d'autoantigènes lupiques, alors que son activation contribue aux lésions tissulaires.

Les acides nucléiques au sein des complexes immuns activent également, via les *Toll like receptor* (TLR), les macrophages et les cellules dendritiques (CD) résidentes du rein ainsi que les cellules endothéliales et les cellules mésangiales [29]. Cela entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier de grandes quantités d'interféron (IFN) de type 1 α et β) au sein du glomérule [30,31].

2.2.2.3. Auto-immunité cellulaire dans la glomérulonéphrite lupique

Tous les types de lymphocytes sont représentés dans la glomérulonéphrite lupique. Ils infiltrent le tissu de manière diffuse ou organisée (organe lymphoïde tertiaire). Leur recrutement dans les différents compartiments du tissu rénal implique différentes chémokines et leurs récepteurs portés par les cellules immunitaires. Ainsi, par exemple, la chémokine CCL2 recrute au sein des glomérules et de l'interstitium les macrophages et les lymphocytes T CCR2+ tandis que CCL1 exerce ce rôle uniquement au sein de l'interstitium [32]. Cet afflux de cellules immunes aboutit à la formation périvasculaire d'organes lymphoïdes tertiaires impliquant expansion clonale et maturation d'affinité des lymphocytes B après leur interaction avec les lymphocytes T, localement dans le tissu rénal [33]. Les lymphocytes B ainsi activés, en plus de leur propriété de production locale et systémique d'autoanticorps, participent à l'inflammation intra-rénale, constituant une potentielle cible thérapeutique. Les lymphocytes T, en particulier les lymphocytes T auxiliaires Th17 producteurs d'interleukine (IL)-17, ainsi que les macrophages participent également à l'inflammation locale [34].

2.2.2.4. Défaut de réparation rénale

Les phénomènes nécrotiques au sein du glomérule sont à l'origine d'une migration en son sein des cellules épithéliales pariétales qui produisent des protéines de la matrice extracellulaire, contribuant à terme à la constitution de lésions de hyalinose segmentaire et focale [35]. Par ailleurs, les croissants cellulaires résultent de la prolifération dérégulée des cellules épithéliales pariétales. Ce phénomène pourrait résulter de l'afflux de protéines telles que le fibrinogène dans la chambre urinaire à travers une membrane basale glomérulaire lésée [36]. Lorsque les lésions sont plus avancées, les cellules pariétales perdent leur polarité et produisent tout autour d'elles des protéines de la matrice extracellulaire à l'origine de la transformation fibreuse des croissants cellulaires. L'ensemble aboutit aux lésions cicatricielles, lésions chroniques, quantifiées en pathologie humaine par les scores de chronicité (voir infra).

3. Atteintes glomérulaires

Les atteintes glomérulaires sont majoritairement rencontrées. Les lésions sont multiples et évolutives ; selon leur localisation glomérulaire, on considère plusieurs types de glomérulonéphrite lupique. Des classifications des formes histologiques ont été développées, d'abord par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), puis en 2003 par l'*International Society of Nephrology* (ISN)/*Renal Pathology Society* (RPS) [18].

Les objectifs proposés de ces classifications sont de « standardiser les définitions », « souligner les lésions histologiques ayant un impact clinique » et enfin « d'encourager l'uniformité et la reproductibilité entre les centres » (*Annexes 3 et 4*).

Associées aux lésions glomérulaires coexistent souvent des lésions tubulo-interstitielles ou vasculaires, spécifiques ou en lien avec des maladies associées.

La classification ISN/RPS 2003, tout comme ses antérieures, reste focalisée sur la pathologie glomérulaire. Néanmoins, la signification clinique des lésions extraglomérulaires, tubulo-interstitielles et/ou vasculaires est parfois importante. L'étendue, la sévérité et le type d'atteinte tubulo-interstitielle doivent être précisés et gradués dans les descriptions histologiques (discrète, modérée, sévère)^[37]. Une attention particulière doit être apportée à la quantification du degré de fibrose interstitielle, d'inflammation interstitielle ou encore d'atrophie tubulaire, ces éléments jouant un rôle pronostique^[37]. Par ailleurs, le type et l'importance des lésions vasculaires doivent aussi être décrits comme, par exemple, les dépôts vasculaires, la présence de thrombi, de lésions de vasculite lupique, de sclérose ou de microangiopathie thrombotique.

3.1. Classe I : glomérulonéphrite lupique mésangiale minime (non proliférative)

La classe I est une accumulation mésangiale de complexes immuns identifiés en immunofluorescence et/ou en microscopie électronique sans anomalie visible en microscopie optique.

3.2. Classe II : glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative

La classe II est définie par une hypercellularité mésangiale quel que soit son degré (caractérisée par au moins trois cellules mésangiales par aire mésangiale dans une section de trois µm), des dépôts immuns mésangiaux vus en immunofluorescence et/ou microscopie électronique. De très rares dépôts immuns sont admis au niveau des capillaires périphériques en immunofluorescence, mais leur identification en microscopie optique conduirait au diagnostic d'une classe III ou IV.

3.3. Classe III : glomérulonéphrite lupique focale

La classe III implique que moins de 50 % des glomérules présentent des lésions extramésangiales actives et/ou chroniques. Les lésions actives sont des lésions de prolifération endocapillaire et/ou extracapillaire segmentaire (intéressant moins de la moitié de la chambre glomérulaire) ou de nécrose capillaire, ou encore des dépôts immuns endocapillaires (*wire loops*). Les lésions chroniques sont des cicatrices fibrotiques des lésions actives. Sur le compte-rendu d'anatomopathologie doivent être mentionnées les proportions de glomérules affectés par des lésions actives et chroniques (de même que la présence de lésions tubulo-interstitielles et vasculaires). Les paramètres d'activité et de chronicité sont définis^[18].

3.4. Classe IV : glomérulonéphrite lupique diffuse, segmentaire (IV-S) ou globale (IV-G)

La classe IV est définie comme une néphropathie lupique diffuse avec des lésions extramésangiales actives et/ou chroniques intéressant 50 % des glomérules ou plus. Les lésions actives ou chroniques (les mêmes que définies ci-dessus pour la définition de la classe III) peuvent être segmentaires ou globales selon qu'elles intéressent respectivement moins ou plus de la moitié du glomérule. La classe IV est sous-divisée en classe IV-S lorsque plus de 50 % des glomérules présentent des lésions segmentaires, et en classe IV-G quand plus de la moitié des glomérules ont des lésions dites « globales ». De la même manière que pour les classes III, le pourcentage de lésions actives et/ou chroniques doit être mentionné.

L'existence de dépôts extramembraneux est fréquente au sein des classes IV. Il a donc été recommandé qu'un diagnostic combiné de classe V soit possible si ces dépôts impliquent au

moins 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules en microscopie optique ou en immunofluorescence.

3.5. Classe V : glomérulonéphrite lupique extramembraneuse

La classe V est définie par la présence de dépôts extramembraneux granuleux continus segmentaires ou globaux, souvent associés à des dépôts immuns mésangiaux. N'importe quel degré d'hypercellularité mésangiale peut être présent au sein d'une classe V. Comme déjà précisé, un diagnostic combiné de classe III ou IV et de classe V est possible, à condition que les dépôts extramembraneux occupent plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules.

3.6. Classe VI : sclérose glomérulaire avancée

La classe VI désigne les biopsies comprenant plus de 90 % de glomérulosclérose globale pour laquelle il existe suffisamment d'arguments cliniques ou paracliniques permettant d'affirmer que la sclérose est en rapport avec une atteinte rénale du lupus [18]. Il ne doit plus exister d'élément en faveur d'une activité histologique de la maladie. Cette classe peut représenter la forme évolutive des classes III, IV ou V. Il peut être parfois impossible de déterminer à partir de quelle classe initiale les lésions ont évolué.

4. Atteintes glomérulaires rares

Différentes séries ont rapporté, dans un contexte de lupus érythémateux systémique, l'existence de syndrome néphrotique en l'absence de prolifération cellulaire et de dépôts d'immunoglobulines au niveau de la membrane basale glomérulaire. Il peut exister des anomalies mésangiales, mais aucune lésion n'explique le syndrome néphrotique en microscopie optique ou immunofluorescence. Histologiquement, on met en évidence un effacement des pieds des pédicelles (microscopie électronique) accompagné ou non de lésions de hyalinose segmentaire et focale mimant un syndrome néphrotique idiopathique (lésions glomérulaires minimales et hyalinoses segmentaires et focales primitives) [38,39]. Il s'agit de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales à attribuer au lupus.

Des cas d'amylose rénale AA et de glomérulonéphrites prolifératives mésangiales à IgM ont également été rapportés [40].

4.1. Histoire naturelle des glomérulonéphrites lupiques

Leur histoire naturelle a été appréhendable dans les séries historiques où les pronostics vital et rénal étaient conditionnés par le type histologique : les glomérulonéphrites de classes III et IV sont les plus sévères et nécessitent indiscutablement un traitement lourd. Ainsi, en l'absence de traitement optimal, les glomérulonéphrites prolifératives diffuses (classe IV) étaient associées à une mortalité supérieure à 90 % à 2 ans, les microangiopathies thrombotiques prolifératives segmentaires et focales (classe III) à une mortalité de près de 50 % à 4 ans, tandis que les patients atteints de formes mésangiales (classe II) ou de glomérulopathies extramembraneuses (classes V) avaient un bien meilleur pronostic (près de 10 % de mortalité à 4 ans, probablement non liée à l'atteinte rénale) [41]. Aujourd'hui, cette statistique est heureusement transformée : la survie à 10 ans des patients ayant une atteinte rénale, quel que soit son type, est estimée à 88 % dans une série européenne [5]. Cependant, l'atteinte rénale reste un facteur qui influence le pronostic vital, ce qui souligne l'importance de son diagnostic précoce et de son traitement, ainsi que la nécessité de progrès thérapeutique dans ce domaine.

4.2. Aspects cliniques et démarche diagnostique

4.2.1. Manifestations cliniques et indications de la biopsie

L'atteinte rénale du lupus survient le plus souvent dans les 3 à 5 ans qui suivent le diagnostic de la maladie [5,6]. Il ne semble pas y avoir d'association préférentielle entre l'atteinte rénale et d'autres manifestations du lupus, donc toutes peuvent l'accompagner, avec comme toujours une prédominance des atteintes cutanées et articulaires. Néanmoins, l'atteinte rénale peut être inaugurale avec peu ou pas de signes cliniques du lupus, la biopsie rénale et son immunofluorescence pathognomonique étant alors diagnostiques de la maladie systémique.

Les manifestations cliniques peuvent être résumées en deux points essentiels (*Annexe 5*).

La néphropathie lupique est caractérisée par l'extrême variabilité du cortège phénotypique qui l'accompagne. En effet, la symptomatologie clinique peut être une simple protéinurie et/ou hématurie microscopique silencieuses, associées ou non à une insuffisance rénale ; ces manifestations peuvent constituer un syndrome de glomérulopathie chronique (GNC) ou être plus bruyantes avec un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), un syndrome néphrotique (SNO) ou un syndrome néphritique aigu (SNA) [42].

La constante clinique est la protéinurie pourvu qu'on en tienne compte dès un débit faible (dès 0,5 g/g de créatininurie, voire 0,3 g/g s'il existe une hématurie concomitante), les autres anomalies rénales étant inconstantes [42].

Il n'existe pas de parallélisme anatomoclinique, aussi n'est-il pas possible d'établir un diagnostic précis de l'atteinte rénale par l'analyse sémiologique (une glomérulonéphrite de classe III ou IV active peut avoir comme seule manifestation une faible protéinurie).

On peut donc affirmer l'existence d'une glomérulonéphrite lupique dès la détection d'une protéinurie permanente, mais l'on ne peut affirmer sa gravité. Des anomalies immunologiques sont associées aux néphropathies lupiques les plus sévères : une consommation du complément par la voie classique (C4 et C3 abaissés) et la présence d'anticorps anti-ADN double brin. Néanmoins, leur valeur prédictive est insuffisante. Il en résulte que seule la réalisation d'une biopsie rénale permet de typer la glomérulonéphrite lupique et de définir la nécessité d'un traitement.

Les règles suivantes découlent de ces observations :

- toute évaluation d'une protéinurie doit envisager une néphropathie lupique comme diagnostic étiologique ;
- au cours du suivi des patients lupiques, la recherche d'une atteinte rénale doit être systématique par la recherche régulière d'une protéinurie (tous les 6 mois) ;
- la détection d'une protéinurie, même de faible débit, chez un patient atteint ou pouvant être atteint d'un lupus doit faire réaliser une biopsie rénale.

Ainsi, les recommandations du groupe *European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* (EULAR/ERA-EDTA) sur l'indication de la biopsie indiquent-elles que celle-ci doit être précoce dès lors qu'il existe une protéinurie reproductible supérieure ou égale à 0,5 g/g [43].

La nécessité d'une biopsie rénale est similaire au cours du suivi des glomérulonéphrites lupiques après traitement. Par exemple, une protéinurie persistante après traitement d'une glomérulonéphrite lupique de classe III A ou IV A peut être le reflet d'une activité persistante, d'un passage vers une classe V, ou le témoin des lésions chroniques séquellaires. Là encore, l'histologie rénale est pour l'instant la seule fiable pour préciser le diagnostic de la protéinurie.

4.2.2. Critères d'activité biologique de la glomérulonéphrite lupique (biomarqueurs)

Les risques inhérents à la réalisation de biopsies rénales parfois répétées chez un même patient poussent à développer des méthodes diagnostiques non invasives (biomarqueurs). Même s'ils n'ont pu encore détrôner l'histologie rénale, certains sont ou seront d'intérêt.

4.2.2.1. Biomarqueurs classiques

Outre les signes cliniques habituels (protéinurie, anomalie du sédiment urinaire, baisse du débit de filtration glomérulaire), les anomalies immunologiques le plus souvent associées aux néphropathies sont une consommation du complément par la voie classique (C4 et C3 abaissés) et la présence d'anticorps anti-ADN double brin (c'est également le cas des antinucléosomes, non recherchés en pratique courante car de signification similaire). Néanmoins, la valeur prédictive de ces critères est insuffisante pour juger de l'activité rénale de la maladie.

4.2.2.2. Biomarqueurs modernes

La majorité de ces biomarqueurs nécessitent d'être validés sur de larges cohortes (*Annexe 6*).

4.3. Traitement et pronostic des glomérulonéphrites lupiques

4.3.1. Traitement et pronostic des glomérulonéphrites lupiques avec activité (classes III et IV A ± C ± V)

4.3.1.1. Facteurs de progression, définition de la rémission complète et partielle, et enjeux du traitement

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic des glomérulonéphrites prolifératives actives sont identifiés (*Annexe 7*). Ils peuvent être classés en deux catégories :

- les facteurs sur lesquels on ne peut pas intervenir ;
- les facteurs qui doivent être corrigés par le praticien, tels le retard diagnostique, l'absence de rémission et les rechutes.

Il n'y a pas de consensus sur la définition optimale de la rémission des glomérulonéphrites lupiques. Le résultat histologique idéal du traitement est la disparition des lésions actives avec le moins possible de lésions chroniques. Cela se traduit en général par la normalisation du sédiment urinaire, la réduction du débit de protéinurie ou sa disparition et la stabilisation ou l'amélioration de la fonction rénale. Néanmoins, les lésions chroniques peuvent être responsables d'une protéinurie résiduelle et d'une insuffisance rénale en l'absence de lésion active. La rémission complète est définie dans la majorité des études comme suit : sédiment urinaire inactif, protéinurie inférieure à 0,5 g/g et fonction rénale normale. La définition de la rémission partielle est variable, mais correspond le plus souvent à une diminution de plus de 50 % du débit de protéinurie en l'absence d'aggravation de l'insuffisance rénale.

La probabilité d'obtenir une rémission complète et durable est d'autant plus importante que le traitement est instauré précocement. Puisqu'il n'existe pas de parallélisme anatomoclinique dans les glomérulonéphrites lupiques, une atteinte semblant cliniquement modérée (protéinurie isolée de faible débit) peut être histologiquement sévère et donc évoluer vers l'insuffisance rénale. Ainsi, Fauschou et al. ont démontré qu'un retard diagnostique et thérapeutique de plus de 6 mois était associé à un risque accru d'insuffisance rénale (*hazard ratio* = 9,3) ^[44].

Le pronostic à long terme de la glomérulonéphrite lupique est également conditionné par la réponse au traitement initial et l'obtention rapide d'une rémission. La rémission complète et la rémission partielle sont associées à un meilleur pronostic en comparaison à l'absence de rémission. Néanmoins, les répondeurs partiels au traitement rechutent plus, ce qui les expose

au risque d'insuffisance rénale terminale à long terme. L'objectif à atteindre est donc l'obtention d'une rémission complète, idéalement à 6 mois. Plusieurs études l'ont souligné [45-48]. Ainsi, dans les études du Groupe coopératif américain sur la glomérulonéphrite lupique, les patients en rémission complète à 6 mois avaient une meilleure survie rénale à 5 ans (94 % contre 46 %) et à 10 ans (94 % contre 31 %), une meilleure survie à 10 ans (95 % contre 60 %) [45], et les patients en rémission partielle comparés aux patients sans rémission avaient à 10 ans une meilleure survie rénale (45 % contre 19 %) et globale (76 % contre 46 %) [46]. L'obtention d'une rémission est l'objectif du traitement d'induction (ou d'attaque).

Les rechutes de glomérulonéphrites actives sont associées à un risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique. Elles sont fréquentes (jusqu'à près de 50 % des patients) et surviennent le plus souvent dans les 5 ans suivant la rémission. Elles sont d'autant plus fréquentes que la rémission aura été partielle. Ces données sont le rationnel du traitement d'entretien (voir infra) dont le but est de prévenir les rechutes et leurs conséquences.

Les objectifs du traitement des glomérulonéphrites lupiques avec activité sont donc :

- d'induire une rémission rapide (traitement d'induction) ;
- de prévenir les rechutes (traitement d'entretien) ;
- de préserver la fonction rénale ;
- de limiter la toxicité des traitements ;
- d'améliorer la qualité et la durée de vie des patients.

4.3.1.2. Traitement des glomérulonéphrites lupiques avec activité (classes III et IV A ± C ± V)

4.3.1.2.1. Traitement d'induction

Les premiers essais cliniques menés sur les glomérulonéphrites lupiques actives ont mis en évidence l'importance d'un suivi prolongé des patients pour démontrer l'efficacité des traitements immunosuppresseurs sur des critères « durs » tels que le doublement de la créatinémie, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale et le décès [49-51]. Ces événements sont cependant tardifs et rares. Les critères intermédiaires tels que l'obtention de la rémission et la survenue de rechutes sont corrélés aux critères « durs » tardifs et sont utilisés dans la majorité des études.

4.3.1.2.1.1. Corticostéroïdes

La corticothérapie seule est inférieure à son association à un immunosuppresseur et l'association de cyclophosphamide et de corticoïdes est l'association historique de référence selon les études du groupe du *National Institutes of Health* (NIH) [50,51]. Chez les patients dont la maladie est sévère (insuffisance rénale aiguë, prolifération extracellulaire floride), il est proposé d'initier la corticothérapie par des bolus intraveineux (de 500 à 1000 mg pendant 3 jours). La corticothérapie orale chez ces patients peut être insuffisamment efficace et le délai d'efficacité des immunosuppresseurs est de l'ordre de 2 semaines. L'autre intérêt des bolus intraveineux pourrait être l'épargne de la corticothérapie per os. La corticothérapie orale est débutée à des doses classiques (0,5-1 mg/kg), sans qu'il n'y ait de consensus sur le meilleur schéma de corticothérapie. De fait, en Europe, la plupart des équipes traitent par des bolus intraveineux avant une corticothérapie orale, parfois débutée à 1 mg d'équivalent prednisone/kg/j, parfois à 0,5 mg/kg/j, selon la gravité et les habitudes. La décroissance de dose est ensuite progressive sur quelques mois, mais sa durée est également variable. La plupart des praticiens conservent une corticothérapie à faible dose en entretien. Les effets secondaires des stéroïdes doivent faire moduler les doses et la vitesse de décroissance.

4.3.1.2.1.2. Cyclophosphamide : schémas NIH et Euro-Lupus

Les différents essais du groupe NIH ont montré que la combinaison d'un traitement d'induction par cyclophosphamide sous forme de bolus mensuels à la dose de 0,5-1 g/m² pendant 6 mois associés aux corticoïdes (NIH court) permet de prévenir l'insuffisance rénale avec plus de 10 ans de recul [50,51]. En 1992, Boumpas et al. ont introduit la notion de traitement d'entretien en démontrant l'intérêt de poursuivre le traitement par cyclophosphamide dans la prévention des rechutes sous forme de bolus trimestriels pendant 2 ans (NIH long) [52]. Ce schéma thérapeutique apparaît très efficace pour induire une rémission complète, prévenir les rechutes et préserver la fonction rénale à 10 ans chez la majorité des patients. Cependant, les effets secondaires induits par ce schéma sont préoccupants puisque d'incidence proportionnelle à la dose cumulée. En effet, 25 % des patients ainsi traités ont présenté une infection sévère au cours du suivi. La cystite hémorragique surtout décrite avec le cyclophosphamide oral reste possible avec le traitement intraveineux. L'incidence de ménopause précoce augmente avec l'âge des patientes et la dose cumulée de cyclophosphamide, pour atteindre 100 % chez les patientes de plus de 30 ans traitées par NIH long. Le cyclophosphamide favorise également la survenue de néoplasies. Ce constat a amené à développer des stratégies thérapeutiques visant à diminuer les doses de cyclophosphamide administrées ou à tenter de le substituer par un autre immunosuppresseur.

L'essai randomisé Euro-Lupus publié par Houssiau et al., en 2002, a évalué un nouveau schéma de traitement d'induction qui ne comportait que 3 g de cyclophosphamide (six injections intraveineuses de 500 mg chacune toutes les 2 semaines), associés à un traitement par corticostéroïdes. Il a été comparé au schéma de référence « cyclophosphamide court » poursuivi par une injection de cyclophosphamide à neuf mois et à 12 mois (huit injections en tout) [53]. Dans les deux cas, le traitement d'entretien était de l'azathioprine. Après une médiane de suivi de 41 mois, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le taux d'échecs du traitement, la rapidité à obtenir une réponse, le taux de rémissions, le taux de rechutes, ou d'effets indésirables. Les données après 10 ans de suivi ne montrent pas de différence de mortalité et d'incidence de l'insuffisance rénale entre les deux groupes [48]. Toutefois, il est important de noter que cette étude concernait une majorité de Caucasiens (84 % des sujets) et une minorité de sujets de race noire (9 %), et portait sur des patients dont l'atteinte rénale était moins sévère que dans les études du groupe du NIH (22 % des patients avaient une insuffisance rénale lors de l'initiation du traitement contre 64 % dans l'étude de Boumpas et al.). Ces données permettent de conclure qu'il est possible de restreindre l'usage du cyclophosphamide à 3 g selon le schéma Euro-Lupus chez les Caucasiens sans insuffisance rénale sévère. Chez les sujets ayant des critères de mauvais pronostic, particulièrement ceux de race noire et/ou se présentant avec une insuffisance rénale en rapport avec la glomérulonéphrite lupique, la validité de ce schéma thérapeutique n'est pas définitivement établie.

4.3.1.2.1.3. Mycophénolate mofétil comme traitement d'attaque : schéma Aspreva Lupus Management Study 1 (ALMS 1)

Plusieurs études prospectives ont suggéré que le mycophénolate mofétil était équivalent au cyclophosphamide en traitement d'attaque [54-56]. L'étude la plus importante a été l'étude internationale ALMS1 qui comprenait 370 patients atteints d'une glomérulonéphrite lupique : de classe IV ± V chez 68 % des patients, de classe III ± V chez 16 % et de classe V chez 16 % [57]. Le premier groupe « expérimental » recevait du mycophénolate mofétil à la dose cible de 3 g/j pendant 6 mois, le groupe « traitement de référence » recevait des bolus de cyclophosphamide mensuels pendant 6 mois selon le schéma « NIH court ». Les deux groupes recevaient une corticothérapie orale. Le critère de jugement principal était la réduction du ratio protéinurie/créatininurie en dessous de 3 ou d'au moins 50 %, associée à la stabilisation ou

l'amélioration de la fonction rénale à 6 mois. L'obtention d'une rémission complète à 6 mois faisait partie des critères de jugement secondaires. À 6 mois, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le critère de jugement principal (56,4 % dans le groupe expérimental l'ont atteint contre 53,9 % dans le groupe recevant le traitement de référence) et les critères secondaires. L'incidence des effets secondaires, en particulier infectieux, était comparable entre les deux groupes. Dans une analyse post-hoc, la réponse au mycophénolate mofétil était supérieure à la réponse au cyclophosphamide dans le sous-groupe des Afro-américains et des Hispaniques, mais ces données restent à confirmer par des études dédiées (60 contre 39 % ; *odds ratio* 2,4 ; intervalle de confiance [IC] 95 % 1,1-5,4) [58]. Une méta-analyse a renforcé le jugement d'équivalence du mycophénolate mofétil et du cyclophosphamide en traitement d'attaque avec moins de ménopauses précoces dans le groupe recevant le mycophénolate mofétil [59]. Il faut cependant formuler plusieurs réserves laissant entendre que l'équivalence entre le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil en induction doit être clairement démontrée : outre l'absence de critères « durs » (insuffisance rénale, mortalité) et que le seul critère « rémission » a pu être pris en défaut pour juger un traitement [60], le suivi de seulement 6 mois pour la plupart de ces études est insuffisant pour juger une équivalence entre le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide. En effet, les études historiques soulignaient unanimement qu'un suivi de plus de 1 an est nécessaire pour identifier des différences entre traitements [49-52] et l'on peut donc s'interroger sur de possibles différences entre les deux bras de l'essai ALMS1 au-delà des 6 mois d'observation. Cette inquiétude est directement soulevée par les résultats du suivi plus long de la plupart des patients d'ALMS1 dans l'essai ALMS2 (suivi médian d'au moins 2 ans après les 6 mois de traitement d'induction) où les patients ayant reçu du mycophénolate mofétil en induction étaient plus souvent en échec thérapeutique que ceux ayant reçu du cyclophosphamide : 21 contre 11 % et 36 contre 28 % respectivement selon qu'ils recevaient du mycophénolate mofétil ou de l'azathioprine en entretien [61,62].

4.3.1.2.1.4. Traitements d'attaque démontrés moins efficaces ou de plus faible niveau de preuve

Azathioprine. En 2006, Grootsholten et al. ont rapporté les résultats d'un essai initié en Hollande en 1995, qui évaluait un traitement associant l'azathioprine et les corticostéroïdes comparé au traitement de référence à l'époque, le « NIH long » selon Boumpas et al. (cyclophosphamide intraveineux et corticostéroïdes pendant 2 ans). Après 2 ans, les deux bras étaient identiques avec l'association d'azathioprine et de corticostéroïdes à faibles doses pendant au moins 4 ans [60]. Si le taux d'induction de rémission était comparable, il y avait plus de rechutes dans le groupe recevant l'association d'azathioprine et de corticostéroïdes. En outre, il n'était pas observé de différence significative d'incidence du doublement de la créatinine, mais une tendance en défaveur de l'association d'azathioprine et de corticostéroïdes. En conclusion, l'association de cyclophosphamide et de corticostéroïdes est préférable à l'association d'azathioprine et de corticostéroïdes en traitement d'induction.

Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus. Une étude randomisée contrôlée de faible effectif (n = 40) a comparé la ciclosporine au cyclophosphamide associé aux stéroïdes dans la glomérulonéphrite lupique [63]. Les traitements dans les deux bras étaient administrés pendant 18 mois. Il n'y avait pas de différence dans le taux de rémission complète et partielle à 9 et 18 mois, et pas de différence dans le taux de rechute après 40 mois. Deux études chinoises incluant chacune une soixantaine de malades ont comparé le cyclophosphamide intraveineux et le tacrolimus et ont mis en évidence l'absence de différence dans la réponse (rémission complète et partielle) à 6 mois [64,65]. Le niveau de preuve était insuffisant (absence de suivi prolongé et faibles effectifs) dans ces études pour recommander les anticalcineurines en première intention. En outre, les anticalcineurines ayant un effet antiprotéinurique

indépendant du contrôle de la glomérulonéphrite lupique, il faut s'inquiéter d'une réduction aspécifique de la protéinurie favorisant artificiellement les bras anticalcineurines de ces essais. *Rituximab*. Le rituximab a été testé en ajout aux stéroïdes et au mycophénolate mofétil comme traitement d'induction de la glomérulonéphrite proliférative dans l'étude internationale LUNAR dans l'hypothèse qu'il pourrait améliorer le taux de rémission de l'association mycophénolate mofétil-corticoïdes [66]. Les patients (n = 144) atteints de glomérulonéphrite lupique de classe III ou IV active étaient randomisés pour recevoir deux injections de 1 g de rituximab à 15 jours d'intervalle à l'initiation du traitement d'attaque puis à 6 mois, tous les patients recevant par ailleurs du mycophénolate mofétil à 3 g/j et des stéroïdes. Il n'y avait pas de différence significative pour l'obtention de la rémission complète ou partielle après 1 an. Plus récemment, Moroni et al. ont mené une étude ouverte observationnelle comparant le rituximab, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide en traitement d'attaque de la glomérulonéphrite proliférative chez 54 patients en majorité caucasiens [67]. En plus des stéroïdes, le rituximab était évalué en remplacement (et non pas en addition comme dans LUNAR) du mycophénolate mofétil ou du cyclophosphamide : 17 patients recevaient deux injections de 1 g de rituximab à 15 jours d'intervalle, 17 patients recevaient du mycophénolate mofétil à la dose de 2 à 2,5 g/j et 20 patients recevaient du cyclophosphamide selon Euro-Lupus. Un traitement d'entretien était ensuite introduit par mycophénolate mofétil, azathioprine ou ciclosporine selon le choix du clinicien. À 1 an, la rémission complète était atteinte chez 70,6 % des patients du groupe rituximab, chez 52,9 % des patients du groupe recevant le mycophénolate mofétil et chez 63,1 % des patients du groupe recevant le cyclophosphamide. Les patients du groupe recevant le rituximab avaient plus d'antécédent de rechute et avaient reçu davantage de traitement immunosuppresseur antérieurement. Cette étude avait de nombreuses limites : le caractère non randomisé rendant difficile la comparaison des groupes, le faible effectif et une durée de suivi courte. Enfin, en remplacement des corticoïdes dans le traitement d'induction, le rituximab associé au mycophénolate mofétil pourrait avoir un intérêt, cela devra être démontré par une étude contrôlée Rituxilup [68].

Échanges plasmatiques. Une étude contrôlée dédiée, menée par le groupe coopératif américain, n'a pas montré de bénéfice à l'adjonction d'échanges plasmatiques à l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide [69].

4.3.1.2.2. Traitement d'entretien

Plus de 50 % des patients présentant une glomérulonéphrite lupique active (III ou IV A ± C ± V) présenteront une ou plusieurs rechutes qui compromettront le pronostic rénal. Leur prévention justifie l'instauration d'un traitement immunosuppresseur d'entretien.

Comme indiqué (voir supra), on doit à l'essai de Boumpas et al. la mise en évidence du bénéfice d'un tel traitement [52]. Néanmoins, les effets indésirables de la prolongation du cyclophosphamide en entretien ont imposé la recherche d'améliorations.

4.3.1.2.2.1. Azathioprine et mycophénolate mofétil : supérieurs au cyclophosphamide en traitement d'entretien

Dans l'étude publiée par Contreras et al., après que les patients aient été traités selon un schéma du type NIH court, les auteurs ont comparé trois types de traitement d'entretien en plus des corticostéroïdes à faibles doses : un par des injections trimestrielles de cyclophosphamide (« NIH long » de Boumpas et al.), un autre par de l'azathioprine et le dernier par du mycophénolate mofétil, pendant 1 à 3 ans [70]. Le critère de jugement principal était un critère composite de survie patient et de survie rénale. Après 6 ans de suivi, le taux de survie des patients et leur fonction rénale étaient supérieurs pour les groupes recevant le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine (90 et 80 % respectivement) par rapport au groupe recevant le

cyclophosphamide (45 %). Le profil de tolérance était également en faveur du mycophénolate mofétil et de l'azathioprine avec moins d'infections et d'aménorrhées secondaires.

4.3.1.2.2.2. Mycophénolate mofétil en traitement d'entretien : supérieur à l'azathioprine

L'étude MAINTAIN était une étude randomisée européenne comprenant 105 patients (83 Caucasiens) atteints d'une glomérulonéphrite lupique : 61 patients avaient une glomérulonéphrite de classe IV A, 33 une glomérulonéphrite de classe III A et 11 une glomérulonéphrite de classe V [71]. Les patients bénéficiaient d'un traitement d'attaque selon le schéma Euro-Lupus, puis, à 3 mois, étaient randomisés entre un bras de traitement par azathioprine (2 mg/kg/j) et un bras par du mycophénolate mofétil (2 g/j). Après 3 ans, il n'y avait pas d'équivalence entre le groupe recevant l'azathioprine et celui recevant le mycophénolate mofétil pour le taux de rechutes rénales (25 contre 19 %) et pour les critères secondaires de rechute systémique et d'arrêt des stéroïdes. L'étude ALMS2 était une étude randomisée internationale comprenant 267 patients mis en rémission par le cyclophosphamide ou le mycophénolate mofétil après ALMS1 et qui comparait en entretien le mycophénolate mofétil (2 g/j) à l'azathioprine (2 mg/kg/j) pendant 36 mois [62]. Parmi les patients recevant le mycophénolate mofétil, il y avait un taux moindre d'échec de traitement (rechutes rénales, nécessité d'une intensification thérapeutique, patients dont la créatinémie doublait, et décès) que dans le groupe recevant l'azathioprine (16 % contre 32 %). La supériorité du mycophénolate mofétil était indépendante du traitement d'induction ou de l'ethnie. Les effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes.

Une méta-analyse récente incluant six études (soit 514 patients), dont trois comparant le mycophénolate mofétil et l'azathioprine en traitement d'entretien, a montré que le traitement d'entretien par mycophénolate mofétil était associé à un taux de rechute significativement plus bas comparé à un traitement d'entretien par l'azathioprine, sans différence de mortalité ou d'incidence d'insuffisance rénale terminale [59]. La tolérance était équivalente. Des trois études randomisées incluses dans cette méta-analyse, les études MAINTAIN et ALMS2 présentaient les effectifs les plus importants.

Il est globalement possible de conclure que le mycophénolate mofétil est l'immunosuppresseur de référence pour le traitement d'entretien. Néanmoins, l'azathioprine garde une place importante dans les situations où le mycophénolate mofétil n'est pas utilisable : en cas d'intolérance ou de contre-indication et en particulier pendant les grossesses.

4.3.1.2.2.3. Alternatives au mycophénolate mofétil et à l'azathioprine en traitement d'entretien : ciclosporine A

Une étude randomisée multicentrique a comparé l'efficacité et la tolérance de la ciclosporine à l'azathioprine chez 75 patients atteints d'une glomérulonéphrite lupique proliférative [72]. Le traitement d'attaque comprenait des stéroïdes et du cyclophosphamide oral. Les patients étaient ensuite randomisés pour recevoir de la ciclosporine ou de l'azathioprine. Il n'y avait pas de différence dans le taux de rechute entre les deux groupes. À 4 ans, la fonction rénale était stable et la protéinurie faible (0,3 g/j) dans les deux groupes. Des réserves similaires (voir Traitement d'attaque) peuvent être formulées en raison de l'effet antiprotéinurique de la ciclosporine indépendamment du contrôle de la glomérulonéphrite lupique dont le dépistage est mené par l'étude de la protéinurie.

4.3.1.2.2.4. Stéroïdes en entretien

De faibles doses de stéroïdes sont poursuivies en association au traitement d'entretien chez la majorité des patients. L'objectif est de rechercher la dose minimale efficace permettant de contrôler les symptômes extrarénaux. Dans les études, cette dose est comprise entre 0,05 et

0,2 mg/kg. Chez les patients asymptomatiques sous 5 mg de prednisone, on peut tenter de réduire la dose de prednisone de 1 mg tous les mois jusqu'à l'arrêt. Cependant, certains cliniciens préfèrent maintenir une faible dose de stéroïdes au long cours.

4.3.1.2.2.5. Durée du traitement d'entretien

Aucune étude publiée ne permet de répondre à la question de la durée du traitement de la glomérulonéphrite lupique au-delà de 3 ans [70,71]. La durée moyenne du traitement était de 3,5 ans dans sept essais randomisés contrôlés [48,50,52,53,56,60,73]. Au-delà de 2 à 3 ans et si la rémission complète est soutenue, le traitement peut être individualisé avec une baisse progressive des doses pour atteindre le meilleur compromis efficacité/toxicité jusqu'à un éventuel arrêt. La prudence est de mise en cas d'antécédent de rechute. L'étude WIN-lupus menée actuellement en France a pour objectif d'évaluer la possibilité d'arrêter le traitement immunosuppresseur d'entretien après 2 à 3 ans chez les patients stables en rémission.

4.3.1.2.3. Synthèse des recommandations EULAR/ERA-EDTA et KDIGO pour le traitement de la glomérulonéphrite lupique active (classes III A et IV A ± C ± V)

Les données sur les traitements d'attaque et d'entretien actuellement recommandés dans la glomérulonéphrite lupique sont résumées dans les *tableaux 1 et 2* [43,74].

4.3.1.2.4. Place de la biopsie d'évaluation

Même si l'obtention de la rémission complète peut prendre jusqu'à 2 ans, les patients en rémission à 6 mois ont un meilleur pronostic : les 43 % en rémission complète à 6 mois ont une meilleure survie rénale à 5 ans (94 % contre 46 %) et à 10 ans (94 % contre 31 %), ainsi qu'un meilleur pronostic vital à 10 ans (95 % contre 60 %) selon les données du Groupe coopératif américain [45,46]. En conséquence, une évaluation histologique est utile à 6 mois si les critères de rémission complète ne sont pas atteints afin de juger de l'activité persistante de la maladie rénale et d'adapter le traitement immunosuppresseur. Cette attitude peut être modulée si la sémiologie est en franche amélioration (rémission partielle) en proposant une biopsie rénale à 9 ou 12 mois si la rémission complète n'est pas atteinte. Il faut cependant noter que la stratégie d'intensification thérapeutique en cas de persistance d'une activité histologique à 6 ou 12 mois (augmentation des stéroïdes ou changement d'immunosuppresseur) n'est pas encore clairement définie.

4.3.1.2.5. Traitement du lupus réfractaire

Le lupus rénal réfractaire est défini par l'absence de réponse au traitement (absence de rémission complète ou partielle). Dans cette situation, il est recommandé de traiter les patients résistants au cyclophosphamide par mycophénolate mofétil et inversement [43,74]. En cas d'échec de ces traitements, le rituximab est en général proposé, en notant que son efficacité à long terme et sa toxicité ne sont pas définies [43,74].

4.3.1.2.5.1. Patients résistants au cyclophosphamide

Des données issues de petites séries ont suggéré que le mycophénolate mofétil pouvait être efficace chez les rares patients résistants au cyclophosphamide. Ainsi, Dooley et al. ont étudié une série de 12 malades résistants ou rechutant après traitement par cyclophosphamide : 13 mois après le traitement par mycophénolate mofétil, la protéinurie diminuait, le sédiment urinaire se normalisait chez la moitié des malades et la fonction rénale était stable ou s'améliorait chez dix malades [75].

4.3.1.2.5.2. Patients résistants au mycophénolate mofétil

Il n'y a pas véritablement d'étude mesurant l'efficacité du cyclophosphamide chez les patients résistants au mycophénolate mofétil. Néanmoins, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide étant les seuls traitements ayant fait la démonstration de leur efficacité dans des essais randomisés contrôlés, il paraît licite de proposer un traitement par cyclophosphamide chez ces patients.

4.3.1.2.5.3. Rituximab pour les patients résistants au cyclophosphamide et au mycophénolate mofétil

Les résultats favorables pour l'utilisation du rituximab sont issus d'études observationnelles de faibles effectifs ou de cas rapportés de patients résistants au cyclophosphamide ou au mycophénolate mofétil [76,77]. La plus grande étude comprenait 22 patients atteints d'une glomérulonéphrite de classe III ou IV active résistante au cyclophosphamide (11 patients), au mycophénolate mofétil (12 patients) et à d'autres molécules (azathioprine, ciclosporine). Le rituximab (de 0,5 à 1 g à J1 et J15) était administré en plus du traitement immunosuppresseur en cours chez ces patients. À 3 mois, cinq patients étaient en rémission complète et sept en rémission partielle [76]. Une autre série a rapporté l'expérience chez 20 malades : 15 atteints d'une glomérulonéphrite proliférative diffuse et 5 d'une glomérulonéphrite extramembraneuse. Dix-huit avaient un lupus rénal en rechute ou réfractaire. Le rituximab était administré à la dose de 375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines, 10 patients ont ensuite reçu du rituximab en entretien devant une réapparition de lymphocytes B. À 22 mois de suivi, cinq des 15 patients avec glomérulonéphrite diffuse étaient en rémission complète et cinq autres en rémission partielle [78].

4.3.1.2.5.4. Mycophénolate mofétil et tacrolimus

L'association mycophénolate mofétil et tacrolimus pourrait être efficace dans le lupus réfractaire [79,80]. Dans l'étude observationnelle de Lanata et al., le tacrolimus était associé au mycophénolate mofétil chez 17 malades atteints de glomérulonéphrite de classe IV et 2 malades de classe V résistants au mycophénolate mofétil. Après 24 mois de suivi, 6 patients (35 %) avaient une rémission complète et 6 une rémission partielle [78].

4.3.1.2.6. Traitement des rechutes

Les rechutes sont associées à la survenue de l'insuffisance rénale par la constitution de lésions chroniques comme l'ont démontré les études avec biopsies répétées [81,82]. Leur facteur de risque le plus important est l'échec de mise en rémission complète [47].

En cas de rechute après une première rémission complète, il est licite de proposer les mêmes traitements d'attaque et d'entretien qui avaient permis d'obtenir cette rémission [74]. Cette situation doit faire discuter un défaut d'observance du traitement d'entretien qui peut être détecté par des taux sériques d'hydroxychloroquine très bas [83]. En cas de rechute après une rémission partielle, il faut probablement proposer un schéma thérapeutique alternatif à celui ayant permis la rémission partielle. Si la reprise d'un traitement par cyclophosphamide expose le patient à une dose cumulée trop importante, il est recommandé d'entreprendre un traitement par mycophénolate mofétil [74].

4.3.1.2.7. Traitements associés

Les traitements associés sont présentés en *Annexe 8*.

4.3.1.2.8. Propositions pratiques de traitements des glomérulonéphrites lupiques actives (classes III A et IV A ± C ± V)

Au regard des données présentées dans ce chapitre, la prise en charge pratique synthétisée dans le *Tableau 3* peut être proposée.

4.3.2. Traitement et pronostic de la glomérulonéphrite lupique extramembraneuse (classe V)

Cette section ne s'intéresse qu'aux glomérulonéphrites lupiques de classe V « pures ». Celles associées à une glomérulonéphrite lupique active, les classes III A ± C + V et IV A ± C + V, nécessitent la prise en charge des glomérulonéphrites lupiques actives décrite précédemment (voir supra).

4.3.2.1. Pronostic des glomérulonéphrites lupiques de classe V

Les résultats d'études portant sur les patients atteints d'une glomérulonéphrite de classe V avec une protéinurie de rang néphrotique ont montré que 20 % des patients environ étaient concernés par la survenue d'une insuffisance rénale chronique et que la survie rénale à 7-12 ans est comprise entre 72 et 92 % [84-87]. La rémission spontanée, au contraire de la glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique, était rare chez ces patients [87]. Les conséquences du syndrome néphrotique comprennent dyslipidémie et athérosclérose contribuant à la morbi-mortalité cardiovasculaire, ainsi qu'une thrombophilie à l'origine de thromboses artérielles et veineuses [88]. Les événements thrombotiques concernaient 13 à 23 % de ces patients et étaient associés au syndrome des antiphospholipides ainsi qu'au syndrome néphrotique [86,89]. Une autre complication évolutive était l'adjonction d'une glomérulonéphrite lupique active (III ou IV A) dont le diagnostic serait retardé puisque ses manifestations cliniques seraient attribuées à la glomérulonéphrite de classe V. Ce risque est mal quantifié mais réel.

4.3.2.2. Traitement

Seuls les patients les plus atteints de protéinurie ont un ratio bénéfices/risques favorable à un traitement spécifique (stéroïdes et immunosuppresseur). Néanmoins, le débit de protéinurie à partir duquel il faut envisager un traitement est mal précisé : certainement en cas de syndrome néphrotique, probablement à partir de 2 g/j, de manière plus discutée pour des débits moindres. Une insuffisance rénale peut pousser à l'interventionnisme spécifique lorsqu'elle est imputable à la glomérulonéphrite de classe V.

4.3.2.2.1. Glomérulonéphrite extramembraneuse sans syndrome néphrotique

Dans cette situation, il n'est pas recommandé de proposer un traitement immunosuppresseur [74]. Du fait des effets délétères de l'hypertension et de la protéinurie sur le tissu rénal, un bloqueur du système rénine-angiotensine doit être proposé avec une réduction attendue de la protéinurie de 30 à 50 % [74,90].

4.3.2.2.2. Glomérulonéphrite extramembraneuse avec protéinurie abondante, syndrome néphrotique et/ou insuffisance rénale

Dans cette situation, le risque de complications et le risque rénal justifient un traitement spécifique en plus de la prise en charge non spécifique du syndrome néphrotique (traitement antiprotéinurique, hypolipémiant et anticoagulation curative si l'albuminémie est inférieure à 20 g/L).

Il existe un seul essai randomisé dédié, celui du groupe du NIH, comparant le cyclophosphamide à la ciclosporine chez 42 patients [91], et deux analyses de sous-groupes issues d'essais randomisés contrôlés portant sur le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil [56,57].

4.3.2.2.1. Essai NIH comparant le cyclophosphamide à la ciclosporine

Cet essai comptait 42 patients atteints d'une glomérulonéphrite de classe V avec une protéinurie supérieure ou égale à 2 g/j^[91]. La protéinurie moyenne était de 5,4 g/j et le débit de filtration glomérulaire moyen de 83 mL/min/1,73 m². Les patients étaient randomisés en trois bras pour 1 an :

- un bras où ils recevaient de la prednisone 1 jour sur 2 à la dose de 40 mg/m² pendant 8 semaines, puis une baisse progressive des stéroïdes jusqu'à 10 mg/m² ;
- un bras où ils recevaient des stéroïdes selon le même schéma, associés à des bolus de cyclophosphamide tous les 2 mois (à la dose de 0,5 à 1 g/m²) ;
- un bras où ils recevaient des stéroïdes selon le même schéma, associés à de la ciclosporine à la dose de 200 mg/m² (environ 5 mg/kg). La dose était diminuée de 25 % si la créatinine plasmatique augmentait de 33 à 49 % ou de plus de 27 µmol/L.

Après 1 an, si la protéinurie persistait ou réapparaissait supérieure à 3 g/24 h, les patients ayant reçu un traitement par ciclosporine étaient traités par cyclophosphamide et par cyclophosphamide s'ils avaient été traités initialement par ciclosporine ou stéroïdes seuls. Les résultats étaient les suivants :

- à 1 an, le taux de rémissions complètes et incomplètes était supérieur dans les groupes recevant la ciclosporine et le cyclophosphamide par rapport au groupe stéroïdes seuls (83 et 60 contre 27 %) ;
- après 10 ans de suivi des patients en rémission, les rechutes étaient moins fréquentes et plus tardives chez les patients traités par cyclophosphamide.

Le traitement par cyclophosphamide apparaît donc efficace de manière durable pour la glomérulonéphrite de classe V et supérieur à la ciclosporine associée à un fort risque de rechute après son arrêt, peut-être en raison de son effet antiprotéinurique indépendant du contrôle de la maladie. On peut cependant s'inquiéter des doses cumulées de cyclophosphamide relativement importantes et de l'absence d'évaluation spécifique du ratio bénéfiques/risques.

4.3.2.2.2. Cyclophosphamide et mycophénolate mofétil

La plupart des données concernant le mycophénolate mofétil pour traiter la glomérulonéphrite de classe V sont issues d'analyses post-hoc d'essais randomisés contrôlés comparant le mycophénolate mofétil au cyclophosphamide.

Ainsi, l'essai ALMS1, qui comparait le cyclophosphamide au mycophénolate mofétil en traitement d'attaque pendant 6 mois chez 370 patients avec une glomérulonéphrite lupique, a inclus 60 patients atteints d'une glomérulonéphrite de classe V pure^[57]. Dans ce sous-groupe de patients, il n'y avait pas de différence d'efficacité entre le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide après 6 mois. Un autre essai randomisé comparant mycophénolate mofétil au cyclophosphamide en traitement d'attaque pendant 6 mois comprenait 140 patients atteints de glomérulonéphrite, dont quelques-uns avec une glomérulonéphrite de classe V « pure »^[56]. Une méta-analyse incluant les patients de ces deux études atteints d'une glomérulonéphrite lupique de classe V a compris 33 individus traités par mycophénolate mofétil et 32 par cyclophosphamide^[92]. Il n'y avait pas de différence dans le taux de réduction de la protéinurie, ni dans le taux de rémission partielle, ni encore dans l'incidence des effets secondaires. La limite principale était la durée de suivi trop courte (24 semaines).

On peut résumer ces résultats à la moindre efficacité, voire l'inefficacité, des stéroïdes seuls, à l'intérêt sur la réduction de la protéinurie de l'association de cyclophosphamide ou de mycophénolate mofétil aux stéroïdes. Il ne semble pas y avoir de différence entre le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil, mais aucune étude dédiée à la validation du

mycophénolate mofétil dans cette indication ou dédiée à sa comparaison au cyclophosphamide n'a encore été menée. L'association de la ciclosporine aux stéroïdes est efficace sur la protéinurie, mais le risque de rechute et la potentielle néphrotoxicité de la ciclosporine doivent faire envisager ce traitement avec prudence. Enfin, de plus, il manque des données au long cours et d'effectif suffisant pour juger réellement le bénéfice/risque de ces traitements, au-delà de la seule réduction de la protéinurie.

Les traitements suivants (azathioprine et rituximab) sont peut-être d'intérêt en induction, mais les données les concernant sont encore plus réduites et notamment aucun essai contrôlé n'est disponible.

4.3.2.2.3. Azathioprine

Dans l'étude observationnelle ouverte de Mok et al., 38 patients atteints de glomérulonéphrite de classe V étaient traités par l'association de stéroïdes et d'azathioprine (à la dose de 2 mg/kg) [85]. À 1 an, 67 % des patients étaient en rémission complète et 22 % en rémission partielle. Les taux de rechute à 5, 10 et 15 ans étaient respectivement de 19,4 %, 32 % et 36,8 %. Lors de la dernière visite, 24 % des patients présentaient une insuffisance rénale chronique.

4.3.2.2.4. Rituximab

L'expérience favorable du rituximab pour la glomérulopathie extramembraneuse idiopathique, sa bonne tolérance, son efficacité probable dans certaines situations du lupus, pourraient faire proposer ce traitement pour les glomérulopathies extramembraneuses lupiques. Aucune donnée solide n'est disponible. L'étude de Condon et al. évaluant l'association de mycophénolate mofétil et rituximab sans corticothérapie au long cours (schéma Rituxilup) dans les glomérulonéphrites lupiques incluait 22 patients avec une classe V pure. Après 12 mois, 62 % étaient en rémission partielle ou complète, mais cette évolution favorable ne concernait que 36 % des patients initialement néphrotiques [68].

4.3.2.2.5. Recommandations EULAR/ERA-EDTA et Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) pour le traitement de la glomérulonéphrite lupique extramembraneuse (classe V)

Les recommandations EULAR/ERA-EDTA et KDIGO pour le traitement de la glomérulonéphrite lupique extramembraneuse (classe V) sont présentées en *Annexe 9*.

4.3.3. Traitement et pronostic des glomérulonéphrites de classes I et II

La glomérulonéphrite de classe I est asymptomatique par définition et ne nécessite aucun traitement [43,74].

En ce qui concerne la glomérulonéphrite de classe II, une protéinurie et/ou une hématurie est possible, cependant sans syndrome néphrotique ni insuffisance rénale. Le pronostic rénal à long terme est excellent. Un traitement antiprotéinurique est recommandé [74].

4.3.4. Traitement des néphropathies à lésions glomérulaires minimales et des hyalinoses segmentaires et focales associées au lupus (lupus podocytopathy)

Lorsqu'existe un syndrome néphrotique associé à une glomérulonéphrite lupique de classe I ou II, il s'agit alors d'une néphropathie à lésions glomérulaires minimales et un traitement par stéroïdes doit être initié selon le schéma proposé pour le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales [43,74]. Un traitement immunosuppresseur tel que l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil peut être nécessaire au long cours pour prévenir les rechutes du syndrome néphrotique en cas de cortico-dépendance.

De la même manière, les patients lupiques présentant un syndrome néphrotique avec une histologie de hyalinose segmentaire et focale sont en général traités par des stéroïdes avec une bonne réponse parmi les observations publiées [39]. Néanmoins, le pronostic est en partie lié au type d'atteinte histologique avec, en particulier, une cortico-résistance possible dans les *collapsing nephropathy* et un mauvais pronostic rénal [38].

5. Atteintes interstitielles

L'atteinte tubulo-interstitielle (infiltrat lymphocytaire, atrophie tubulaire) accompagnant l'atteinte glomérulaire, avec ou sans dépôts d'anticorps le long de la membrane basale tubulaire, est commune dans la néphropathie lupique [93]. La sévérité de l'atteinte interstitielle est un élément pronostique défavorable, corrélé avec la présence de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale [94,95].

Dans de rares cas, l'atteinte tubulo-interstitielle est la seule manifestation de la néphropathie lupique. La présentation clinique est celle d'une néphropathie tubulo-interstitielle : insuffisance rénale nue ou accompagnée d'une protéinurie tubulaire, voire d'anomalies du sédiment urinaire. Ces manifestations peuvent s'accompagner d'un syndrome tubulaire comme une acidose métabolique de type I, une hyperkaliémie liée à un défaut d'excrétion tubulaire distale, ou une hypokaliémie liée à une perte de sel obligatoire et un hyperaldostérone secondaire [96]. Il a été décrit des autoanticorps dirigés contre les cellules intercalaires des tubes collecteurs [97]. Dans la majorité des cas rapportés, la néphropathie tubulo-interstitielle est cortico-sensible, avec un pronostic rénal favorable à long terme [98]. Les rechutes sont possibles lors de la diminution ou l'arrêt des stéroïdes [96].

6. Atteintes vasculaires

Les lésions vasculaires chez les patients atteints de lupus ne sont pas rares et peuvent affecter le pronostic rénal [99-101]. Délibérément, ce chapitre ne traite pas des lésions vasculaires rénales associées au syndrome des antiphospholipides. On peut identifier, par ordre de fréquence décroissante [102] :

- les dépôts vasculaires de complexes immuns ;
- les lésions d'athérosclérose ;
- les lésions de microangiopathie thrombotique ;
- les lésions de vasculopathie nécrosante non inflammatoire ;
- les vascularites.

Ces lésions sont soit d'origine immunologique, soit d'origine « thrombotique ».

6.1. Dépôts vasculaires de complexes immuns

Cette atteinte est fréquente puisqu'elle est retrouvée dans environ 75 % des biopsies de glomérulonéphrite lupique [102]. Sa pathogénie n'est pas bien définie, mais on peut supposer des mécanismes similaires à ceux des dépôts glomérulaires (voir supra). Les dépôts s'observent dans l'intima ou entre les myocytes de la paroi vasculaire. La plupart des études retrouvent l'absence d'influence de ces lésions sur le pronostic rénal [103,104], sauf dans la série de Wu et al., où les patients avec cette atteinte avaient un lupus plus actif et un pronostic rénal plus défavorable en comparaison avec les patients concernés par les autres types d'atteinte vasculaire (en dehors de la microangiopathie thrombotique) [102]. Ces manifestations vasculaires ne nécessitent pas de surenchère thérapeutique au-delà de la prise en charge de la glomérulonéphrite lupique qu'elles accompagnent.

6.2. Athérosclérose

L'athérosclérose est commune et a été retrouvée chez 24 % des patients dans la série de Wu et al. [102]. Comme déjà indiqué, il existe une athérosclérose accélérée et une surmortalité cardiovasculaire au cours du lupus, impliquant certainement les traitements et des facteurs immunologiques, soulignant ainsi l'importance de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire dans cette population [105-107].

6.3. Microangiopathie thrombotique

Les lésions de microangiopathie thrombotique histologiques semblent fréquentes au cours du lupus, jusqu'à 25 % dans certaines séries [101]. Elles ne sont finalement associées à un syndrome biologique de microangiopathie thrombotique que dans une minorité de cas correspondant alors aux associations entre lupus et purpura thrombotique thrombocytopénique (autoanticorps *anti-A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs* [ADAMTS-13]), syndrome hémolytique et urémique atypique (autoanticorps antifacteur H), syndrome des antiphospholipides, sclérodermie et hypertension artérielle maligne [101]. La présence de lésions de microangiopathie thrombotique est le facteur le plus défavorable parmi les lésions vasculaires dans le pronostic rénal, et réduit la survie rénale à près de 60 % après un suivi médian de 50 mois environ dans la série de Song et al. [101,102]. Le pronostic serait d'autant plus défavorable qu'il existe des dépôts vasculaires de C4d, soulignant le rôle pathogène de l'activation du complément dans la genèse de ces lésions.

Le traitement est celui de la cause identifiée, si elle l'est. Dans le cas contraire et devant une sévérité clinique définie par une insuffisance rénale et/ou une souffrance tissulaire extrarénale imputable à la microangiopathie thrombotique et/ou une sévérité du syndrome biologique de microangiopathie thrombotique, un traitement par plasmathérapie (échanges plasmatiques contre plasma frais) peut être nécessaire, voire un traitement par éculizumab en cas de résistance à la plasmathérapie (expérience personnelle des auteurs).

6.4. Vasculopathie nécrosante non inflammatoire

La vasculopathie nécrosante touche les artéioles préglomérulaires et les artères interlobulaires. Elle concerne 4 % des patients [102]. On observe une turgescence endothéliale ou des nécroses endothéliales avec œdème sous-intimal. Il n'y a pas d'inflammation et il existe au sein de l'œdème des dépôts de complexes immuns. Cet aspect est en général associé à une glomérulonéphrite lupique diffuse et active [102,108]. Le traitement est celui de la glomérulonéphrite lupique active associée.

6.5. Vascularites

Les lésions de vascularite rénale sont rares dans le lupus [99,102]. Elles se distinguent des lésions de vasculopathie nécrosante par l'inflammation pariétale, avec rupture des limitantes élastiques. L'aspect histologique chez certains patients est proche de la polyangéite microscopique, incluant vascularite nécrosante, croissants extracapillaires, sans ou avec peu de prolifération endocapillaire, et de dépôts sous-endothéliaux [109]. La prévalence de glomérulonéphrite avec croissants a été étudiée dans une série de 327 patients atteints de glomérulonéphrite lupique : 33 patients avaient une glomérulonéphrite à croissants, dont dix patients avec *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA) (soit 30 % des patients atteints de glomérulonéphrite à croissants et 3 % des patients en tout), majoritairement antimyéloperoxydase (MPO) (neuf patients) [110]. Les patients présentant une telle sévérité histologique avaient une plus grande sévérité clinique : l'insuffisance rénale au diagnostic était sévère, le taux de rémission complète était faible comparé aux glomérulonéphrites lupiques sans croissant (8 % versus 86 %), un tiers des patients nécessitait un traitement de suppléance

rénale à 4 ans. Toutefois, ce sont les lésions et non la positivité des ANCA qui influencent le pronostic [110].

En pareils cas, on est tenté de proposer empiriquement un traitement intense tel un schéma NIH court. L'intérêt de l'adjonction d'échange plasmatique semble non efficace.

7. Néphropathies lupiques et grossesse

7.1. Influence de la grossesse sur la glomérulonéphrite lupique

La grossesse est un facteur déclenchant des poussées lupiques, en particulier rénales [111-113]. Les rechutes lors de la grossesse semblent d'autant plus probables que la rémission complète n'est pas obtenue, que la protéinurie est supérieure à 1 g/j et qu'il existe une insuffisance rénale [111-113]. Le taux de rechute per- et post-partum est compris entre 10 et 69 %.

7.2. Influence de la glomérulonéphrite lupique sur la grossesse

Le risque de perte fœtale a été étudié dans plusieurs séries rétrospectives. Pour Tandon et al., l'incidence des pertes fœtales n'était pas différente entre les patients lupiques avec ou sans atteinte rénale [114]. Néanmoins, le risque est entre 8 à 13 % pour les patientes en rémission complète de leur glomérulonéphrite lupique et il augmente à 35 % lorsque la maladie est active [111-113]. L'hypocomplémentémie confère un risque relatif de 19 de perte fœtale. Le traitement par aspirine apparaît protecteur [112].

La pré-éclampsie est une complication fréquente des grossesses menées chez les patientes lupiques et survient chez 13 % d'entre elles [115]. En cas d'antécédent de glomérulonéphrite lupique, la fréquence est probablement plus importante encore, jusqu'à 66 % [116]. Un antécédent de pré-éclampsie, le syndrome des antiphospholipides et le diabète sont également des facteurs de risque de survenue de pré-éclampsie dans cette population [117].

7.3. Conduite de la grossesse

Il s'agit de grossesses à risque. La grossesse doit être planifiée chez des patientes en rémission complète depuis au moins 6 mois selon les recommandations en cours [43,74]. Ce délai est probablement trop court pour minimiser le risque de rechute. L'hydroxychloroquine doit être poursuivie car son arrêt est associé aux rechutes [118]. Si la dernière poussée rénale justifie la poursuite d'un traitement d'entretien, celui-ci doit être poursuivi ou adapté. D'une manière générale, le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil doivent être arrêtés depuis plus de 3 mois, alors que l'azathioprine, les stéroïdes, la ciclosporine et l'hydroxychloroquine sont autorisés. L'azathioprine est le traitement immunosuppresseur d'entretien de choix, une faible dose de stéroïdes est conseillée. Le contrôle de la pression artérielle doit être obtenu sans bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone dès la conception (effet tératogène). L'aspirine à dose antiagrégante peut être introduite dès la conception connue pour diminuer le risque de pré-éclampsie [112]. Les patientes présentant un syndrome des antiphospholipides doivent être anticoagulées par héparine de bas poids moléculaire [119]. La surveillance multidisciplinaire de la grossesse est rapprochée. En cas de poussée de glomérulonéphrite lupique en situation per-partum, une biopsie rénale peut être réalisée (la voie transjugulaire est préférée). Les traitements possibles comprennent essentiellement les corticoïdes, l'azathioprine et la ciclosporine. La ciclosporine a l'avantage d'être rapidement antiprotéinurique pour maîtriser un éventuel syndrome néphrotique [74]. Une sévérité rénale particulière peut faire discuter l'arrêt thérapeutique de la grossesse. En situation post-partum, la surveillance doit être étroite pendant 3 mois, puisqu'il existe un risque accru de rechute.

8. Traitement de suppléance rénale

Les données épidémiologiques actuelles montrent que 10 à 30 % des patients atteints de glomérulonéphrite lupique progressent vers l'insuffisance rénale terminale dans les 15 ans suivant le diagnostic [120].

Le développement de l'insuffisance rénale chronique s'accompagne en général de la disparition des signes d'activité clinique et biologique du lupus. Ainsi, les signes d'activité clinique (arthralgies, rash, sérîtes) passent de 55 % lors de la mise en hémodialyse à 6,5 % au bout de 5 ans [121]. Des rechutes restent néanmoins possibles [122]. Les mécanismes expliquant cette extinction de l'activité lupique parallèle à la mise en dialyse ne sont pas connus.

La question de la technique de dialyse n'est pas tranchée pour la population lupique [123-125]. En effet, bien qu'il existe peu de données prospectives comparant dialyse péritonéale et hémodialyse, quelques études évoquent un risque accru de péritonite et une mortalité plus importante en dialyse péritonéale [124,126,127].

En ce qui concerne la mortalité globale, les résultats de l'étude récente de Sule et al. ont suggéré une mortalité plus importante par cause cardiovasculaire chez les patients lupiques hémodialysés et hospitalisés comparés aux patients hémodialysés pour une autre cause, contrastant avec les séries antérieures [128,129].

La transplantation rénale reste le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, également chez les lupiques. En effet, la survie des patients lupiques greffés est supérieure à celle des patients lupiques dialysés [130]. Les résultats de survie des greffons sont comparables aux patients non lupiques à 1, 5 et 10 ans (respectivement 88 %, 81 % et 71 % de survie greffon) [131]. Il est admis que les candidats à la greffe doivent ne plus avoir de signes d'activité clinique ou biologique de lupus [132], ce qui a conduit certains auteurs à recommander que les patients soient dialysés quelques mois avant la transplantation rénale [133]. Néanmoins, les meilleurs résultats (comme pour les autres populations) ont été obtenus dans les greffes préemptives et les greffes avec donneur vivant [130,134]. Le traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien n'est pas différent de celui des autres populations, en notant toutefois que les protocoles sans stéroïdes ne sont pas la règle.

Les rechutes de glomérulonéphrite lupique sont rares, entre 2 et 11 % selon les séries [134,135]. Le développement des biopsies protocolaires a montré que la récurrence histologique était fréquente, comprise entre 30 et 50 %, et correspondait dans la grande majorité des cas à des glomérulonéphrites lupiques de classe I ou II [136,137]. Il n'y a pas de données spécifiques concernant le traitement des rechutes des glomérulonéphrites actives sur le transplant. Néanmoins, les règles établies pour les rechutes de glomérulonéphrites lupiques actives sur rein natif peuvent être appliquées en tenant compte des traitements immunosuppresseurs reçus au moment de la rechute.

Enfin, si le lupus pose peu de problème en transplantation, l'existence d'un syndrome des antiphospholipides associé peut altérer le pronostic de la transplantation rénale [138].

8. Conclusion et perspectives

L'atteinte rénale du lupus, et en particulier la glomérulonéphrite lupique, est une atteinte grave qui, en l'absence de traitement, engage le pronostic vital et fonctionnel comme démontré par les séries historiques [41]. Heureusement, le développement de traitements immunosuppresseurs efficaces a transformé le pronostic de ces patients.

Toutefois, de nombreuses améliorations sont nécessaires. Sur les plans diagnostique et pronostique, les marqueurs utilisés en pratique courante souffrent d'une mauvaise sensibilité et spécificité pour le diagnostic de glomérulonéphrite active, et notamment pour détecter une rechute. Malgré de nombreux travaux de recherche, aucun biomarqueur actuellement ne permet de remplacer l'histologie rénale. L'un des enjeux des prochaines années sera

également de mieux définir le risque individuel à l'aide de ces nouveaux outils. La personnalisation du niveau de risque permettrait une stratégie thérapeutique plus adaptée à chacun. Sur le plan thérapeutique, les traitements actuels induisent une immunosuppression cellulaire « globale » qui expose les patients à des complications infectieuses, voire néoplasiques, à long terme. Il serait souhaitable de développer des thérapeutiques plus ciblées et personnalisées pour obtenir plus d'efficacité et réduire les effets indésirables. Parmi les questions non résolues, la durée du traitement immunosuppresseur d'entretien des glomérulonéphrites lupiques doit être précisée, des essais thérapeutiques sur la glomérulopathie extramembraneuse lupique classe V doivent être menés, et la quantification spécifique du rapport bénéfice/risque global des traitements (au-delà du traitement de l'atteinte rénale) doit devenir un objectif systématique des études cliniques.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare avoir reçu un soutien non financier (financement déplacements et congrès), ainsi que des honoraires pour conférences par les laboratoires Shire, Amgen, Sanofi, Roche. L'auteur déclare avoir reçu et des honoraires pour expertise du laboratoire Amgen. L'auteur déclare également avoir reçu une subvention de recherche du laboratoire Roche.

Annexes disponibles en ligne

Annexe 1

Atteintes rénales du lupus.

Annexe 2

Hypothèses physiopathologiques du lupus érythémateux systémique.

Annexe 3

Classification ISN/RPS 2003.

Annexe 4

Lésions actives et chroniques.

Annexe 5

Aspects cliniques de la glomérulonéphrite lupique.

Annexe 6

Biomarqueurs modernes.

Annexe 7

Facteurs de mauvais pronostic de la glomérulonéphrite lupique.

Annexe 8

Traitements associés.

Annexe 9

Recommandations EULAR/ERA-EDTA et KDIGO pour le traitement de la glomérulonéphrite lupique extramembraneuse (classe V).

Références

[1] Singh RP, Waldron RT, Hahn BH. Genes, tolerance and systemic autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11:664-9.

[2] Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcon GS, Fischer MA, Winkelmayer WC. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum* 2012;64:2669-76.

- [3] Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE. Disease activity, severity, and damage in the UK juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2012;64:2356-65.
- [4] Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2004;3:423-53.
- [5] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 2003;82:299.
- [6] Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006;85:147.
- [7] To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005;52:4003.
- [8] Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum* 2013;65:753.
- [9] Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550-6.
- [10] Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:412-5.
- [11] Patel M, Clarke A, Bruce I. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK. *Arthritis Rheum* 2006;54:2263-9.
- [12] Blum A, Rubinow A, Galun E. Predominance of renal involvement in male patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:206-7.
- [13] Le ThiHuong D, Papo T, Beaufile H. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 180 patients from a single center. *Medicine* 1999;78:148-66.
- [14] Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;11:152.
- [15] Hopkinson ND, Jenkinson C, Muir KR, Doherty M, Powell RJ. Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000;59:116-9.
- [16] Burling F, Ng J, Thein H. Ethnic, clinical and immunological factors in systemic lupus erythematosus and the development of lupus nephritis: results from a multi-ethnic New Zealand cohort. *Lupus* 2007;15:830-7.
- [17] Alarcon GS, Bastian HM, Beasley TM, Roseman JM, Tan FK, Fessler BJ. Systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic cohort (LUMINA) XXXII: contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus* 2006;15:26-31.
- [18] Weening J, D'Agati V, Schwartz M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.
- [19] Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56-9.
- [20] Mortensen ES, Fenton KA, Rekvig OP. Lupus nephritis: the central role of nucleosomes revealed. *Am J Pathol* 2008;172:275-83.
- [21] Lefkowitz JB, Kiehl M, Rubenstein J, DiValerio R, Bernstein K, Kahl L. Heterogeneity and clinical significance of glomerular-binding antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1996;98:1373-80.

- [22] Van Bavel CC, van der Vlag J, Berden JH. Glomerular binding of anti-dsDNA autoantibodies: the dispute resolved? *Kidney Int* 2007;71:600-1.
- [23] Krishnan MR, Wang C, Marion TN. Anti-DNA autoantibodies initiate experimental lupus nephritis by binding directly to the glomerular basement membrane in mice. *Kidney Int* 2012;82:184-92.
- [24] Yung S, Cheung KF, Zhang Q, Chan TM. AntidsDNA antibodies bind to mesangial annexin II in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1912-27.
- [25] Mjelle JE, Rekvig OP, Van Der Vlag J, Fenton KA. Nephritogenic antibodies bind in glomeruli through interaction with exposed chromatin fragments and not with renal cross reactive antigens. *Autoimmunity* 2011;44:373-83.
- [26] Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3:73ra19.
- [27] Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2011;187:538-52.
- [28] Niederer HA, Clatworthy MR, Willcocks LC, Smith KG. FcγRIIB, FcγRIIIB, and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1183:69-88.
- [29] Allam R, Lichtnekert J, Moll A, Taubitz A, Vielhauer V. Viral RNA and DNA trigger common antiviral responses in mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1986-96.
- [30] Fluor K, Allam R, Zecher D, Kulkarni O, Lichtnekert J. Viral RNA induces type I interferon-dependent cytokine release and cell death in mesangial cells via melanoma-differentiation-associated gene-5: Implications for viral infection-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2009;175:2014-22.
- [31] Fairhurst AM, Xie C, Fu Y, Wang A, Boudreaux C. Type I interferons produced by resident renal cells may promote end-organ disease in autoantibody-mediated glomerulonephritis. *J Immunol* 2009;183:6831-8.
- [32] Anders HJ, Belemzova E, Eis V, Segerer S, Vielhauer V. Late onset of treatment with a chemokine receptor CCR1 antagonist prevents progression of lupus nephritis in MRL-Fas(lpr) mice. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1504-13.
- [33] Chang A, Henderson SG, Brandt D. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol* 2011;186:1849-60.
- [34] Apostolidis SA, Crispin JC, Tsokos GC. IL-17-producing T cells in lupus nephritis. *Lupus* 2011;20:120-4.
- [35] Smeets B, Kuppe C, Sicking EM, Fuss A, Jirak P, van Kuppevelt TH. Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1262-74.
- [36] Ryu M, Migliorini A, Miosge N, Gross O, Shankland S. Plasma leakage through glomerular basement membrane ruptures triggers the proliferation of parietal epithelial cells and crescent formation in non-inflammatory glomerular injury. *J Pathol* 2012;228:482-94.
- [37] Daniel L, Sichez H, Giorgi R. Tubular lesions and tubular cell adhesion molecules for the prognosis of lupus nephritis. *Kidney Int* 2001;60:2215-21.
- [38] Salvatore SP, Barisoni LM, Herzenberg AM, Chander PN, Nickleleit V. Collapsing glomerulopathy in 19 patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:914-25.
- [39] Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:175.

- [40] Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Non lupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 2001;32:1125-35.
- [41] Pollak V, Pirani C, Schwartz F. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964;63:537-50.
- [42] Cameron J. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413-24.
- [43] Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH. 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;71:1771-82.
- [44] Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33:1563.
- [45] Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000;35:904.
- [46] Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Collaborative Study Group Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:46.
- [47] Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;14:265.
- [48] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.
- [49] Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978;299:1151-5.
- [50] Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
- [51] Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50.
- [52] Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
- [53] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
- [54] Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:968.
- [55] Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933.
- [56] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.

- [57] Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
- [58] Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* 2010;49:128-40.
- [59] Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002922.
- [60] Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glasvos JW, Bijl M. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006;70:732-42.
- [61] Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA, Chan TM, Mok CC, Ginzler EM. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis--should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:147-53.
- [62] Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ. ALMS Group Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886.
- [63] Zavada J, Pesickova S, Rysava R, Olejarova M, Horák P. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010;19:1281-9.
- [64] Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57:235.
- [65] Li X, Ren H, Zhang Q, Zhang W, Wu X. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1467-73.
- [66] Rovin BH, Furie R, Latinis K. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:121526.
- [67] Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, Giglio E, Mezzina N, Del Papa N. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014;53:1570-7.
- [68] Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1280-6.
- [69] Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1373-9.
- [70] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971.
- [71] Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C. MAINTAIN Nephritis Trial Group Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083.
- [72] Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G, Todesco S. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:925-32.
- [73] Mok CC, Ho CT, Siu YP. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001;38:256-64.
- [74] KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int [suppl]* 2012;2:209.

- [75] Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-9.
- [76] Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R83.
- [77] Camous L, Melander C, Vallet M. Complete remission of lupus nephritis with rituximab and steroids for induction and rituximab alone for maintenance therapy. *Am J Kidney Dis* 2008;52:346-9.
- [78] Melander C, Sallée M, Trolliet P. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-84.
- [79] Cortés-Hernández J, Torres-Salido MT, Medrano AS. Long-term outcomes-mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3939-44.
- [80] Lanata CM, Mahmood T, Fine DM, Petri M. Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis. *Lupus* 2010;19:935-41.
- [81] Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924-7.
- [82] Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis-predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol* 2002;29:693-9.
- [83] Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, Lioté F. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis* 2013;72:1786-92.
- [84] Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:212-20.
- [85] Mok CC, Ying KY, Yim CW. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus* 2009;18:1091-5.
- [86] Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin Nephrol* 1993;39:175-82.
- [87] Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:299-305.
- [88] Donadio JV Jr, Burgess JH, Holley KE. Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study. *Medicine* 1977;56:527-36.
- [89] Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3217-32.
- [90] Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:337-45.
- [91] Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:901.
- [92] Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;77:152.
- [93] Brentjens JR, Sepulveda M, Baliah T, Bentzel C, Erlanger BF. Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1975;7:342.

- [94] Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Cameron JS. Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Int* 1990;37:100.
- [95] Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010;77:820-5.
- [96] Singh AK, Ucci A, Madias NE. Predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1996;27:273-8.
- [97] Bastani B, Underhill D, Chu N, Nelson RD, Haragsim L. Preservation of intercalated cell H(+)-ATPase in two patients with lupus nephritis and hyperkalemic distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1109-12.
- [98] Ali A, Al-Windawi S, Al-Windawi S. Tubulointerstitial lupus nephritis. *J Nephropathol* 2013;2:75-80.
- [99] Descombes E, Droz D, Drouet L, Grünfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine* 1997;76:355-61.
- [100] Abdellatif AA, Waris S, Lakhani A, Kadikoy H, Haque W. True vasculitis in lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2010;74:106-9.
- [101] Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R12.
- [102] Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013;83:715-23.
- [103] Grishman E, Venkateseshan VS. Vascular lesions in lupus nephritis. *Mod Pathol* 1988;1:235-41.
- [104] Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978;57:371-410.
- [105] Roman MJ, Shanker BA, Davis A. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.
- [106] Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-5.
- [107] Lewis MJ, Malik TH, Fossati-Jimack L, Carassiti D, Cook HT, Haskard DO. Combining lupus and hyperlipidaemia in mice reveals distinct roles for complement in glomerulonephritis and atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2707-18.
- [108] Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1499-515.
- [109] Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, Sterman PL, Goyzueta JD. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:682-7.
- [110] Yu F, Tan Y, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009;76:307-13.
- [111] Carvalheiras G, Vita P, Marta S. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:302-6.
- [112] Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:519-25.
- [113] Wagner SJ, Craici I, Reed D. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2009;18:342-7.
- [114] Tandon A, Ibanez D, Gladman DD. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3941-6.

- [115] Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989;32:665.
- [116] Repke JT. Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclampsia from active systemic lupus erythematosus. *J Reprod Med* 1998;43:350.
- [117] Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008;17:416.
- [118] Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
- [119] Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011;20:206-18.
- [120] Ortega LM, Schultz DR, Lenz O. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010;19:557.
- [121] Mojcić CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996;101:100.
- [122] Rietveld A, Berden JH. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3056-60.
- [123] 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;89:169-74.
- [124] Huang JW, Hung KY, Yen CJ, Wu KD, Tsai TJ. Systemic lupus erythematosus and peritoneal dialysis: outcomes and infectious complications. *Perit Dial Int* 2001;21:143-7.
- [125] Weng CH, Hsu CW, Yu CC, Yen TH, Yang CW. Peritoneal dialysis and hemodialysis in systemic lupus erythematosus patients: comparison of clinical outcomes. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:451-6.
- [126] Liang CC, Lin HH, Wang IK, Kuo HL, Liu JH. Influence of predialysis comorbidity and damage accrual on mortality in lupus patients treated with peritoneal dialysis. *Lupus* 2010;19:1210-8.
- [127] Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH, Mok CC. Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2797-802.
- [128] Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased hospitalizations and death in patients with ESRD secondary to lupus. *Lupus* 2012;21:1208-13.
- [129] Costenbader KH, Desai A, Alarcon GS. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum* 2011;63:1681.
- [130] Naveed A, Nilubol C, Melancon JK, Girlanda R, Johnson L, Javaid B. Preemptive kidney transplantation in systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc* 2011;43:3713-4.
- [131] Norby GE, Leivestad T, Mjøen G. Premature cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus influences survival after renal transplantation. *Arthritis Rheum* 2011;63:733.
- [132] Signori Baracat AL, Ribeiro-Alves MA, Alves-Filho G. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: is complement a good marker for graft survival? *Transplant Proc* 2008;40:746-8.
- [133] Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:95.
- [134] Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:17-26.

- [135] Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1200.
- [136] Norby GE, Strøm EH, Midtvedt K. Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1484.
- [137] Goral S, Ynares C, Shappell SB. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is not rare. *Transplantation* 2003;75:651.
- [138] Canaud G, Bienaimé F, Noël LH, Royal V, Alyanakian MA, Dautzenberg MD. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant* 2010;10:2051-60.

Tableau 1
Traitement d'attaque de la glomérulonéphrite lupique proliférative

	Schéma thérapeutique			
	<i>National Institutes of Health</i>	Euro-Lupus	Mycophénolate mofétil	Cyclophosphamide oral
Stéroïdes à fortes doses associés à	Cyclophosphamide intraveineux 0,5 à 1 g/m ² mensuel pendant 6 mois	Cyclophosphamide intraveineux 500 mg bimensuel pendant 3 mois	Mycophénolate mofétil 3 g/j	Cyclophosphamide oral 1 à 1,5 mg/kg/j (maximum 150 mg/j) pendant 2 à 4 mois
Bénéfices démontrés ^a	Oui	Oui	Oui, mais pas d'évaluation à long terme	Oui
Bénéfices dans les formes sévères ^a	Oui	Non testé	Non testé	Non testé
Commentaires	Efficace pour toutes les ethnies	Efficace chez les Caucasiens. Peu de données contrôlées pour les autres ethnies	Résultats observés pour toutes les ethnies Coûteux	Efficace chez toutes les ethnies. Peu coûteux Effets indésirables car dose cumulée élevée

^a essai randomisé contrôlé

Tableau 2
Traitement d'entretien de la glomérulonéphrite lupique active

	Schéma thérapeutique (étude) ^a		
	ALMS2	MAINTAIN	CORE Study
Molécule	Mycophénolate mofétil	Mycophénolate mofétil ou azathioprine	Ciclosporine
Bénéfices démontrés ^b	Oui	Oui	Oui
Résultats	Mycophénolate mofétil > azathioprine	Mycophénolate mofétil = azathioprine	Ciclosporine = azathioprine
Commentaires	Efficace pour toutes les ethnies, étude la plus puissante	Patients majoritairement caucasiens	Absence de comparaison au traitement de référence qu'est le mycophénolate mofétil

ALMS : *Aspreva Lupus Management Study*

^a Les schémas thérapeutiques comprennent tous des stéroïdes à faible dose.

^b Essai randomisé contrôlé.

Tableau 3**Propositions thérapeutiques pour les glomérulonéphrites lupiques actives**

	Induction	Entretien	Ne pas oublier
Première ligne	Euro-Lupus	Mycophénolate mofétil > azathioprine (durée ?)	Bloqueurs du système rénine-angiotensine (néphroprotection) Hydroxychloroquine Prophylaxie anti-infectieuse
En cas de sévérité	NIH court		
Si cyclophosphamide non souhaité	Mycophénolate mofétil selon ALMS1		
Deuxième ligne	Passer du cyclophosphamide au mycophénolate mofétil ou du mycophénolate mofétil au cyclophosphamide		
Troisième ligne	Rituximab		

NIH : *National Institutes of Health* ; ALMS : *Aspreva Lupus Management Study*