

*Que tous mes Maîtres trouvent ici le témoignage de ma grande estime,
de ma considération et de ma reconnaissance.*

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	Anticorps antinucléaires
AAS	Acide acétylsalicylique
ACR	American College of Rheumatology
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APL	Antiphospholipides
AVK	Anti vitamines K
BAVc	Bloc auriculo-ventriculaire complet
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BK	Bacille de Koch
BU	Bandelette urinaire
CMV	Cytomégalovirus
CPK	Créatine phosphokinase
CQ	Chloroquine
CRP	C Reactive Protein (Protéine C réactive)
CYC	Cyclophosphamide
DLCO	Diffusion du monoxyde de carbone
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ELISA EMG	EnzymeLinked ImmunoSorbent Assay Electromyogramme
ENA	Antigènes nucléaires solubles
EULAR/ERA-EDTA	European League against Rheumatisms/ European Renal Association-

	European Dialysis and Transplant Association
G-CFS	Facteurs de croissance de la lignée granulocytaire
GN	Glomérulonéphrite
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HCQ	Hydroxychloroquine
HELLP	Hémolyse, augmentation des enzymes hépatiques, thrombopénie
HIA	Hémorragie intra-alvéolaire
HRP	Hématome rétroplacentaire
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
HTP	Hypertension Pulmonaire
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IF	Immunofluorescence
IFI	Immunofluorescence indirecte
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISN/RPS	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LDH	Lactate déshydrogénase
LIP	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire
LS	Lupus Systémique
MMF	Mycophénolate Mofétil
MO	Microscopie optique

NIH	National Institutes of Health
OCT	Tomographie par cohérence optique
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandations Temporaire d'Utilisation
SA	Semaines d'Aménorrhée
SAPL	Syndrome des anticorps anti-phospholipides
SAPLc	SAPL catastrophique
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SRA	Système Rénine-Angiotensine
β2GP1	Bêta 2 glycoprotéine 1
TP, TCA	Temps de prothrombine et temps de céphaline activée
TDM	Tomodensitométrie
TPMT	Thiopurine methyltransferase
TPO	Thrombopoïétine
TSH	Thyréostimuline
UV	Ultraviolet
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS	Vitesse de sédimentation

TABLE DES MATIERES:

I. INTRODUCTION	1
II. Mieux connaitre la néphropathie lupique proliférative.....	4
1. Épidémiologie:.....	5
2. Physiopathologie :	6
3. Signes cliniques de la néphropathie lupique :	8
4. Scores diagnostiques du LED :	9
5. La ponction biopsie rénale (PBR) :	10
a. Intérêt :	10
b. Indications de la PBR :	10
c. Ponction biopsie rénale itérative :	11
6. Classification de la NL :	12
a. Objectifs d'une classification :	12
b. Classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique :	12
7. Prise en charge thérapeutique.....	31
a. Objectif du traitement :	31
b. L'éducation thérapeutique :	35
c. Moyens thérapeutiques :	36
8. Evolution et pronostique :	47
III. MATÉRIELS ET MÉTHODE	49
IV. Protocole de prise en charge de la néphropathie lupique proliférative:	52
i. La corticothérapie :	55
ii. Traitement de première ligne :	55
iii. Traitement d'induction émergent :	59
iv. Traitement des formes résistantes ou réfractaires :	60
a. Traitement d'entretien :	61
b. Traitement adjuvant :	65
i. Prise en charge du risque cardiovasculaire :	65
ii. Prise en charge du risque infectieux :	67
iii. Prise en charge du risque iatrogène	71

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

c. Le suivi :	72
IV. CONCLUSION	79
V. REFERENCES	82
VI. ANNEXES	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification de la néphropathie lupique selon l'Organisation mondiale de la santé.....	13
Tableau 2: Mise à jour de la classification de la NL : classification ISN/RPS 2017	28
Tableau 3 Evaluation de la réponse thérapeutique de la NL.....	32
Tableau 4: Traitement immunosuppresseur et d'accompagnement dans la NL proliférative.....	64
Tableau 5: Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels au cours du lupus	66
Tableau 6 Recommandation de la société espagnole de néphrologie pour le suivie des néphropathies lupiques	76
Tableau 7 Surveillance des traitements du lupus systémique (HAS 2020)	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Pathogénie des Lésions Tissulaires Rénales	7
Figure 2: grossissement x20, coloration argentique: aspect normal d'un glomérule (NL I)	14
Figure 3: IFD montrant des dépôts de CI (IgG, IgM,IgA, C3, C4, C1q) : NL I.....	14
Figure 4: x20, coloration PAS, présence d'une prolifération mésangiale	15
Figure 5: IFD: dépôts mésangiaux et extra-membraneux : NL II.....	16
Figure 6: x20, coloration trichrome: prolifération endocapillaire globale: NLIII	17
Figure 7: IFD: présence de dépôt mésangiaux et pariétaux important de C3: NLIII [1]	18
Figure 8: x20 , coloration PAS, présence d'une prolifération extra-capillaire et endocapillaire associé à une nécrose fibrinoïde (en rouge): NL IV	21
Figure 9: IFD dépôts sous-endothéliaux d'IgG . NL IV	21
Figure 10: aspect de dépôts sous-endothéliaux en microscopie électronique	22
Figure 11: x20, coloration argentique: aspect épaissis et spéculé de la MBG témoins de dépôts extra-membraneux d'IgG: NL V.	23
Figure 12: IFD : dépôts extramembraneux d'IgG globales: NL V	23
Figure 13: x10 , coloration argentique, aspect en PAC (pain à cacheter) des tous les glomérules avec fibrose interstitielle diffuse. NL VI.....	24
Figure 14: x20, coloration argentique, Thromboses capillaires et artériolaires, gonflement des cellules endothéliales, et dépôts de neutrophiles des érythrocytes : MAT associée à une NL IV.	27
Figure 15: arbre décisionnel devant une néphropathie lupique.	54
Figure 16 Protocole de prise en charge de la NL proliférative active	63

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 critères ACR 1997	93
Annexe 2 Les critères SLICC (2012)	94
Annexe 3 Critères EULAR/ACR 2019.....	97
Annexe 4 La classification ISN/RSP 2006 de la néphropathie lupique.	100
Annexe 5 Education thérapeutique chez un patient lupique (HAS:2020).	102
Annexe 6 Protocole d'administration des bolus d'endoxan et de solumédrol	Erreur !

Signet non défini.

RESUME

Jusqu'à 40% des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) développent une atteinte rénale, qui représente une cause majeure de morbi-mortalité.

La suspicion de glomérulonéphrite impose une biopsie rénale et peut conditionner le traitement immunosuppresseur. Les glomérulonéphrites prolifératives (classes III et IV) sont les plus sévères, avec un risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale qui peut atteindre 40 à 60 % à long terme. Quant au pronostic vital des patients lupiques, il est fortement influencé par l'existence ou non d'une néphropathie secondaire au lupus. Il a été montré que le pourcentage de survie à 20 ans de la découverte du lupus était de 83 % pour les patients sans néphropathie versus 54 % pour ceux qui rentraient dans la maladie avec une néphropathie lupique avérée.

Le traitement d'attaque de ces formes prolifératives comporte des corticoïdes, associés à un traitement immunosuppresseur.

Le mycophénolate mofétil (MMF) et le cyclophosphamide (CY) intraveineux à faible dose sont recommandés comme médicaments de premier choix grâce à leur meilleur profil de toxicité, tout en laissant la place à l'utilisation de CY intraveineux à haute dose pour les formes agressives de la maladie, en particulier si la toxicité gonadique n'est pas prise en considération.

Les inhibiteurs de la voie de calcineurine (CNI), en particulier le tacrolimus (TAC), en association avec les glucocorticoïdes et le MMF dans le protocole dit «multi-cibles», ont montré de bons résultats dans le contrôle des formes résistantes aux protocoles de première ligne.

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

Si la rémission de la maladie est obtenue au bout de quelques mois, il faut instaurer un traitement d'entretien par mycophénolate mofétil ou azathioprine, pour éviter la récurrence de la glomérulopathie.

Les immunosuppresseurs majorent le risque des complications infectieuses et néoplasiques, mais les complications cardiovasculaires restent la principale cause de mortalité chez les patients lupiques et doivent faire l'objet d'un dépistage et d'une prévention spécifique, dès les stades précoces de la maladie auto-immune, notamment en cas de maladie rénale chronique associée.

Avec ce travail on a pu établir un protocole actualisé pour la prise en charge de la néphropathie lupique proliférative dans notre service.

I. INTRODUCTION

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

Le lupus érythémateux systémique « LES » est une maladie auto-immune, non spécifique d'organe, touchant préférentiellement les femmes (9 femmes pour 1 homme), généralement en période d'activité génitale et évoluant par poussées.

Il est caractérisé par des manifestations très polymorphes sur le plan clinique ; il peut être responsable d'une atteinte cutanée, articulaire, rénale, hématologique, cardiaque ou neurologique.

Sa prévalence est variable, elle est de 30 à 40 cas pour 100 000 personnes en Europe du Nord et jusqu'à plus de 200 cas pour 100 000 personnes dans les populations noires .[2]

Le LES fait intervenir les différents acteurs de l'immunité cellulaire et humorale. Il est caractérisé par l'interaction de gènes de susceptibilité et de facteurs environnementaux ayant pour conséquence une réponse immune anormale avec hyperréactivité lymphocytaire T et B et la production d'auto-anticorps responsables de destruction tissulaire soit par lyse directe soit par dépôt de complexes immuns notamment au niveau rénale entraînant le développement de lésions essentiellement glomérulaires.

L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du LES conditionnant en grande partie le pronostic. Elle réalise en général un tableau de néphropathie glomérulaire de sévérité variable et se manifeste cliniquement par une protéinurie supérieure à 0,5 g/24h avec présence éventuelle d'hématurie ou de leucocyturie. L'hypertension artérielle et le syndrome néphrotique sont volontiers présents dans les formes sévères. Ces éléments cliniques, consolidés par les données immunologiques sont très évocateurs de la néphropathie lupique, mais seule la biopsie rénale permettra d'en préciser la sévérité, la classe histologique et le pronostic. La biopsie rénale est formellement indiquée dès les premiers signes

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

de néphropathie, elle est indispensable pour évaluer les indications thérapeutiques.

Il n'existe toujours pas de traitement spécifique de la néphropathie lupique. Les corticoïdes sont la pierre angulaire du traitement, seuls ou combinés à des immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine. A côté de l'immunosuppression, des mesures thérapeutiques générales sont mises en place pour traiter les conséquences de l'atteinte rénale (HTA, dyslipidémie, protéinurie), prévenir les effets secondaires des traitements (ostéoporose, dyslipidémie, diabète etc.), et traiter les autres complications associées (Anti-malariques de synthèse pour traiter les atteintes cutanées et articulaires etc.).

La posologie, la durée et la voie d'administration des corticoïdes, le type d'immunosuppresseurs, les traitements généraux associés peuvent être très variables suivant la classe histologique, les manifestations extrarénales, et les habitudes des équipes médicales. La réponse de la néphropathie lupique aux différents traitements varie d'un patient à un autre, sous l'influence de plusieurs facteurs pronostics.

Le but de ce travail est d'établir un protocole standardisé pour la prise en charge de la néphropathie lupique proliférative au service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès.

II. Mieux connaitre la **néphropathie lupique** **proliférative**

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

La néphropathie lupique (NL) est une complication majeure et fréquente du LES, cette complication est précoce et s'installe rapidement, puisqu'elle se développe en quelques jours ou quelques semaines. [3]

La NL consiste, le plus souvent en une atteinte glomérulaire ; certaines données biologiques peuvent indiquer sa présence (hypertension artérielle récente, protéinurie importante, hématurie associée à une leucocyturie sans infection urinaire), mais seule une biopsie rénale permettra d'en préciser la sévérité et le pronostic.

La fonction glomérulaire s'en trouvant donc altérée, le malade court le risque d'une insuffisance rénale chronique. [4]

On la rencontre dans 25% des cas, cependant il n'existe pas de corrélation étroite entre la gravité de l'atteinte rénale et celles des autres atteintes viscérales.

1. Épidémiologie:

Les données épidémiologiques du lupus et de sa manifestation rénale varient selon les séries et les régions géographiques.

La néphropathie survient chez 30 à 75% des patients lupiques selon les critères utilisés pour définir l'atteinte rénale et le type de population étudiée [5, 6].

Dans une analyse rétrospective récente, il apparaît que la néphropathie est bien plus fréquente dans les populations asiatiques (70 %) que hispaniques et noires (40-50 %) ou caucasiennes (20%).

Ces mêmes auteurs rapportent que l'âge < 33 ans, le sexe masculin et l'origine ethnique non-Caucasienne sont des facteurs de risque de l'atteinte rénale précoce.[7]

La prédisposition à développer une glomérulonéphrite lupique au cours d'un lupus semble influencée par de multiples facteurs génétiques (polymorphismes du MCP-1, des récepteurs Fc gamma-RIIa et RIII [4], impliquées dans l'élimination des complexes immuns solubles) ou immunologiques (présence d'anticorps anti-ADN,

anti-C1q [6]), mais il est très difficile, sur le plan individuel de prévoir l'atteinte rénale.

L'existence d'une néphropathie modifie également la survie des patients lupiques. Celle-ci passe de 82% à 20 ans en l'absence de manifestation rénale à 61% en cas de néphropathie lupique [7, 8]. Néanmoins, la survie globale des néphropathies lupiques, notamment les plus sévères (classe IV), s'est nettement améliorée durant les 30 dernières années puisque la survie des patients atteints de classe IV était, dans les années 1970 de 55 %, versus 82% dans les années 1990. [7]

2. Physiopathologie :

Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore l'objet de controverses [9]. Ceci réside en grande partie dans le fait que les lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes.

Néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles : les dépôts intra-rénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes-immuns circulants ; l'attaque rénale par des auto-anticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires ; les micro-thromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps anti phospholipides.

Dans les deux premiers cas, l'inflammation intra rénale est provoquée par le recrutement des protéines du complément ainsi que de cellules inflammatoires, reconnaissant la partie Fc des immunoglobulines déposées dans le parenchyme rénal. [5, 10]

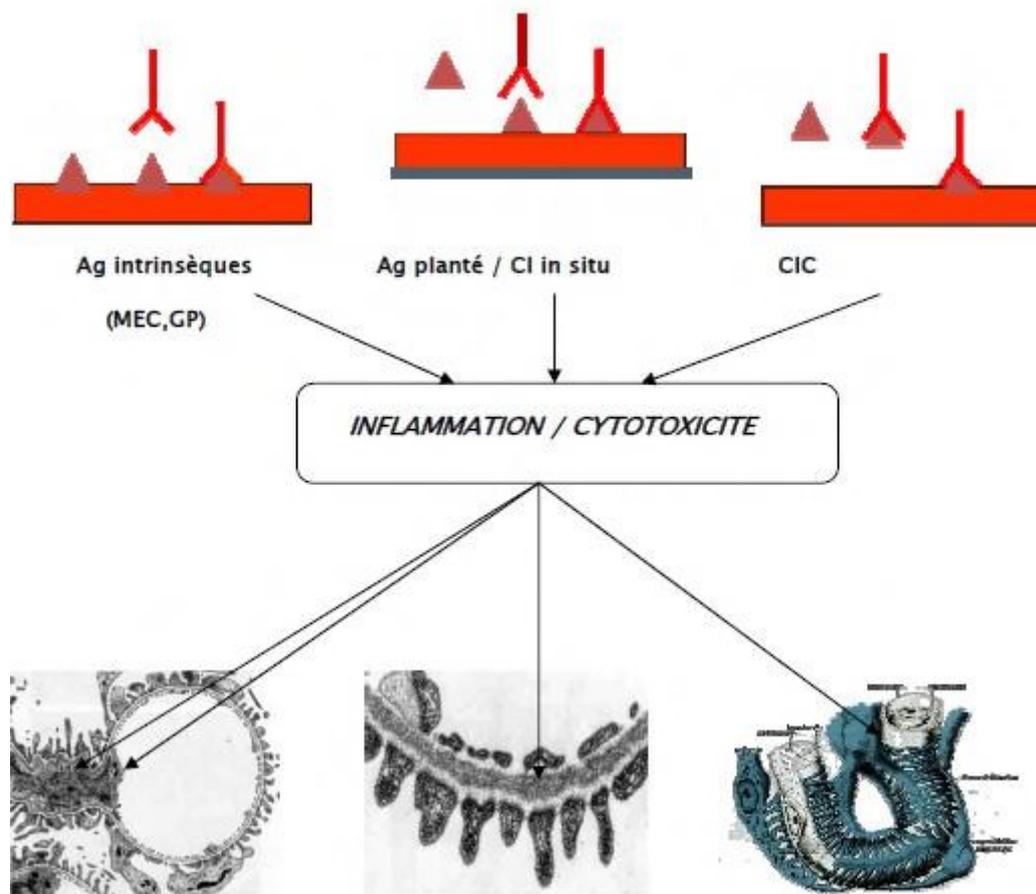


Figure 1 Pathogénie des Lésions Tissulaires Rénales

La caractérisation des cibles antigéniques des autoanticorps impliqués dans la néphropathie lupique a permis de mettre en évidence des autoanticorps pathogènes ayant une réactivité croisée avec des constituants glomérulaires tels la laminine ou les héparanes sulfates [11] ou reconnaissant des nucléosomes fixés sur la membrane glomérulaire [12].

De véritables vascularites intra-rénales sont parfois observées, secondaires à des autoanticorps encore mal caractérisés, proches des anticorps anti-cellules endothéliales ou des ANCA.

3. Signes cliniques de la néphropathie lupique :

L'atteinte rénale survient, dans la majorité des cas, au cours de la première année de la maladie, mais peut se manifester cliniquement plus tardivement à l'occasion d'une poussée [13]. Le caractère silencieux que possède cette néphropathie sur le plan clinique impose une surveillance étroite des patients exposés à ce risque. Surveillance tous les 3 à 6 mois de la pression artérielle, de la créatininémie (ou de la clairance de la créatinine) et de la bandelette urinaire.

Lorsqu'il apparaît une détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale), une protéinurie significative ou une hématurie, une ponction biopsie rénale (PBR) doit être envisagée [14].

La symptomatologie de cette atteinte est celle d'une néphropathie glomérulaire ; La protéinurie est souvent massive, permanente au cours du nyctémère, avec le risque d'installer un syndrome néphrotique, notamment dans les formes sévères, accompagné d'œdèmes périphériques.

Elle s'accompagne d'une hématurie souvent microscopique, parfois macroscopique et d'une leucocyturie. La présence de cylindres (hématies altérées) est encore plus prédictive de l'origine glomérulaire de l'hématurie.

Une insuffisance rénale peut être présente initialement et avoir un caractère rapidement progressif. [3, 5, 14]

Les autres modes de présentation possibles de la néphropathie lupiques sont à prendre en considération lors de son diagnostic, comme ;

- La micro-angiopathie thrombotique (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie),
- L'association au sapl (hta, micro-infarctus rénaux, faible protéinurie),
- Le syndrome pneumo rénal (avec gnrp et hémorragie intra-alvéolaire),

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

- Les formes inauguraux (telle la gn extra-membraneuse isolée, précèdent de quelques années l'apparition d'un véritable lupus extrarénal).[3]

Dans ces cas où l'atteinte rénale peut être initialement la seule manifestation de la maladie, ce sont les examens biologiques plus spécifiques et la biopsie rénale qui permettront de rattacher l'atteinte glomérulaire au LED .[13]

Le tableau clinique ne peut pas prédire avec certitude les lésions histologiques, d'où l'indication large de la PBR, voire même selon certains auteurs en l'absence de signes rénaux [15].

En outre, l'existence de rares observations de néphropathies histologiquement sévères sans traduction biologique, entretient une controverse sur l'opportunité de pratiquer systématiquement une PBR chez toute patiente atteinte de LED.

En l'absence de protéinurie, ce geste semble devoir être réservé aux seuls malades atteints d'un lupus d'apparition récente, cliniquement et biologiquement sévère. La PBR demeure donc indispensable pour caractériser le type de néphropathie et guider le traitement[14].

4. Scores diagnostiques du LED :

Des scores diagnostiques, réalisés grâce à des critères cliniques et biologiques, ont été développés par des comités d'experts. Le diagnostic de LES est retenu s'il existe :

- ≥ 4 critères ACR 1997
- ≥ 4 critères SLICC 2012 dont au moins 1 clinique et 1 immunologique
- EULAR/ACR 2017 : score du patient est de 10 ou plus, et si au moins un critère clinique est rempli.

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

Les critères de l'ACR (1997) sont les critères de classification de référence. La présence d'au moins 4 des 11 critères ACR permet d'affirmer le diagnostic de LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%, mais ils "ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel" 2. En particulier, ils ne sont pas pertinents pour identifier un LES chez un patient atteint de SAPL.

5. La ponction biopsie rénale (PBR) :

a. Intérêt :

La ponction biopsie rénale occupe un rôle primordial dans le diagnostic de la forme lésionnelle rénale au cours de la néphropathie lupique, elle permet aussi de préciser le potentiel évolutif de la maladie en mettant en évidence des lésions actives caractérisées par une réversibilité potentielle, ou des lésions scléreuses irréversibles.

La prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique dépend essentiellement des résultats anatomopathologiques, ainsi la PBR permet d'orienter la thérapeutique mais aussi d'assurer le suivi.

Parfois la maladie lupique peut être diagnostiquée à l'occasion d'une biopsie rénale réalisée devant des signes rénaux cliniques ou biologiques. [3]

b. Indications de la PBR :

La ponction biopsie rénale (PBR) doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique. Celle-ci est évoquée devant une protéinurie à la bandelette urinaire, confirmée par un dosage pondéral sur les urines des 24 heures (protéinurie > 0,5 g/24 heures), en dehors de la période menstruelle ou d'un contexte d'infection urinaire. La présence d'une hématurie microscopique confirmée, non liée à une infection urinaire, est également évocatrice d'une atteinte rénale, signant souvent son caractère prolifératif.

Pour finir, l'insuffisance rénale suggérée par l'augmentation de la créatinine

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

plasmatique et confirmée par la diminution de la clairance de la créatinine (< 60 ml/min) justifie une consultation spécialisée en milieu néphrologique pour éliminer une autre cause de néphropathie et discuter l'exploration histologique rénale.

Les anomalies urinaires évocatrices de néphropathie lupique doivent être recherchées au cours de toute poussée de la maladie, tout comme la dégradation de la fonction rénale.

La présence d'anomalies histologiques rénales sans anomalie de la protéinurie ou du sédiment urinaire (« silent nephropathy») est rare et de signification incertaine.[16]

En résumé, une 1ère PBR doit être réalisée devant la constatation de toute anomalie rénale au cours d'un lupus (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale). Une biopsie de contrôle après traitement n'est pas utile dans la majorité des cas, mais un contrôle histologique est souhaitable en cas d'aggravation sous traitement ou de non-réponse au-delà du 3e mois d'immunosuppression. [14]

L'analyse histologique du tissu rénal par microscopie optique couplée aux techniques d'immunofluorescences fera un élément pronostique majeur dont dépendent les choix thérapeutiques ultérieurs.

c. Ponction biopsie rénale itérative :

L'intérêt des biopsies rénales itératives au cours du suivi de lupus systémique reste discuté dans la littérature.[17]

Il a été démontré la possibilité d'une transformation histologique d'une classe à une autre, ainsi l'image histologique est un instantané au cours d'un processus dynamique Et non une entité histologique stable. Classifications de la néphropathie lupique :

6. Classification de la NL :

a. Objectifs d'une classification :

Au cours des atteintes rénales lupiques, toutes les lésions élémentaires glomérulaires peuvent être retrouvées. Cette diversité histologique a nécessité la mise en place d'une classification des lésions glomérulaires ayant comme but d'améliorer la qualité de communication entre anatomopathologistes qui traduisent des images statiques (instantanées) en expressions descriptives et néphrologues cliniciens qui emploient ces expressions pour aider à développer une image composée d'une maladie en évolution. [18]

La mise en évidence d'une classification permet aussi de fournir une structure logique pour la catégorisation des groupes de patients pour les études épidémiologiques, de pronostic ou interventionnelles (essais thérapeutiques), mais aussi d'aider la gestion clinique de patients différents en termes de prise de décision thérapeutique et prévision pronostique. [19]

b. Classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique :

i. Classification de l'OMS :

La description des différentes variétés histologiques de néphropathie lupique a été entreprise dès les années 1970, avec une première classification OMS en 1974. Depuis cette date plusieurs modifications ont été apportées à cette classification, tout en gardant ses grandes lignes (Tableau : 01).

Cette classification a permis de définir cinq classes de glomérulonéphrite, présentant des caractéristiques histologiques distinctes, des mécanismes physiopathologiques vraisemblablement spécifiques et une gravité différente sur le plan du pronostic rénal. Elle a permis surtout d'établir un vocabulaire commun pour la description des patients et de leur atteinte rénale, et d'homogénéiser les études

cliniques de ces dernières années. [20]

Tableau 1: Classification de la néphropathie lupique selon l'Organisation mondiale de la santé[21]

classes	Lésions glomérulaires
Classe I	glomérule normal (en microscopie optique, immunofluorescence et microscopie électronique)
Classe II	atteinte purement mésangiale a. cellules mésangiales d'aspect normal en MO, avec des dépôts en IF et ME b. hypercellularité mésangiale avec des dépôts a l'IF et au ME
Classe III	glomérulonéphrite focale proliférative (<50%)
Classe IV	glomérulonéphrite diffuse proliférative (≥50%)
Classe V	glomérulonéphrite extra membraneuse

ii. Classification ISN/RPS (2003) : [1]

Une modification de cette classification a été proposée très récemment par la Société Internationale de Néphrologie, toujours calquée sur la classique classification de l'OMS.

Elle propose le maintien de six classes de glomérulonéphrite lupique (GNL), définies selon les anomalies visibles en microscopie optique (MO) ou en immunofluorescence (IF).

Ces atteintes rénales ont une présentation clinique, histologique et un pronostic différents. Il y a cependant fréquemment des formes de chevauchements et d'autre part des passages d'une forme à une autre dans 15 à 40 % des cas.

Classe I : Néphrite lupique mésangiale minimale

- En microscopie optique : aspect normal des glomérules

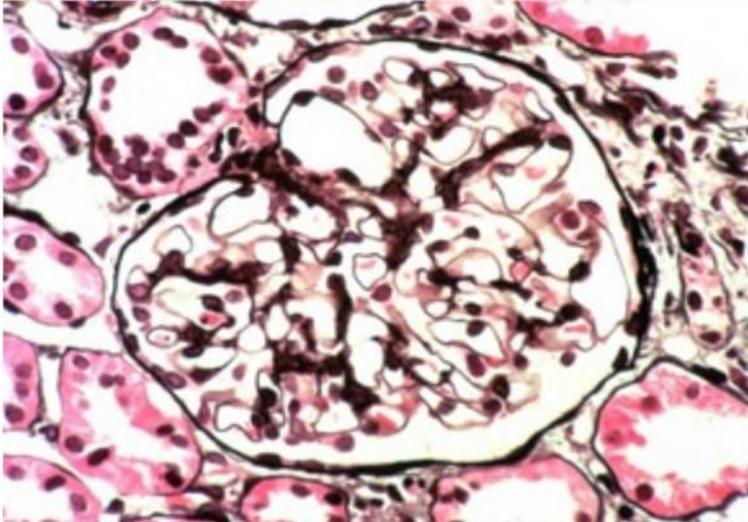


Figure 2: grossissement x20, coloration argentique: aspect normal d'un glomérule
(NL I) [1]

- En immunofluorescence : présence de dépôts mésangiaux

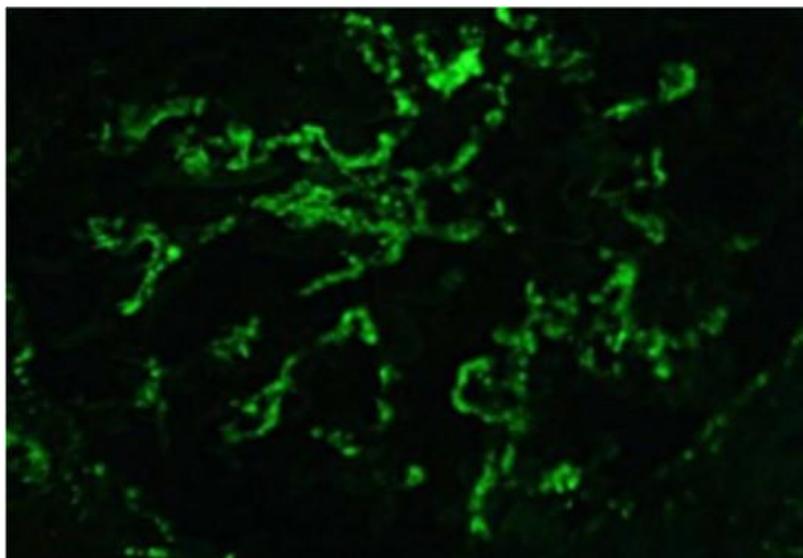


Figure 3: IFD montrant des dépôts de CI (IgG, IgM, IgA, C3, C4, C1q) : NL I.[1]

Classe II : Néphrite lupique mésangiale :

Cette forme atteint 10 à 20 % des cas et représente la forme la plus précoce et la plus modérée d'atteinte glomérulaire. Cliniquement, ces atteintes se traduisent par une hématurie microscopique et/ou une protéinurie de faible abondance. L'hypertension artérielle est rarissime et le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale virtuellement absents.

Il n'y a pas d'hypocomplémentémie et parfois une faible augmentation du titre d'anticorps anti- DNA. Le pronostic rénal est excellent et il n'y a pas de traitement spécifique.

- **En microscopie optique** : caractérisée par une prolifération mésangiale d'importance variable ou une expansion mésangiale.

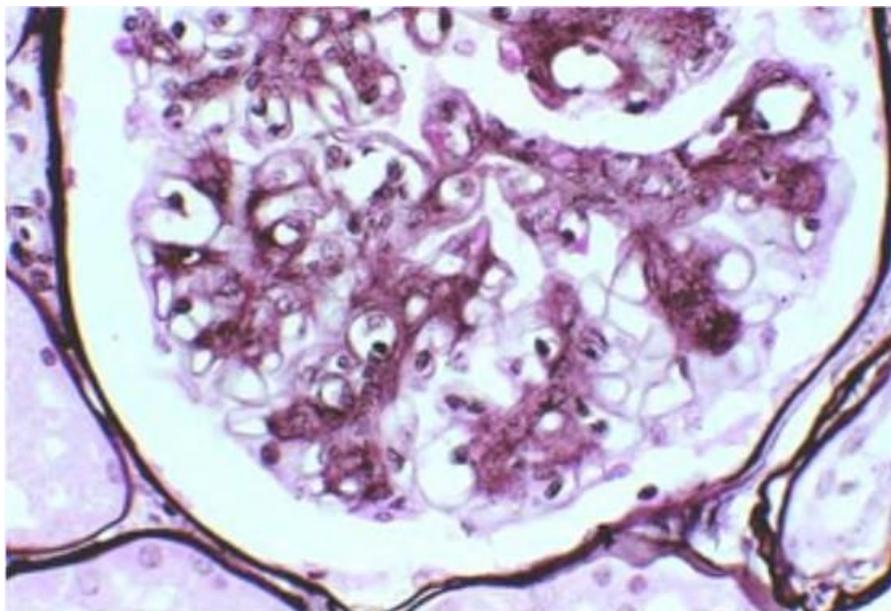


Figure 4: x20, coloration PAS, présence d'une prolifération mésangiale[1]

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

- **En immunofluorescence** : présence de dépôts mésangiaux, pouvant être associés avec quelques dépôts isolés, extra membraneux ou sous

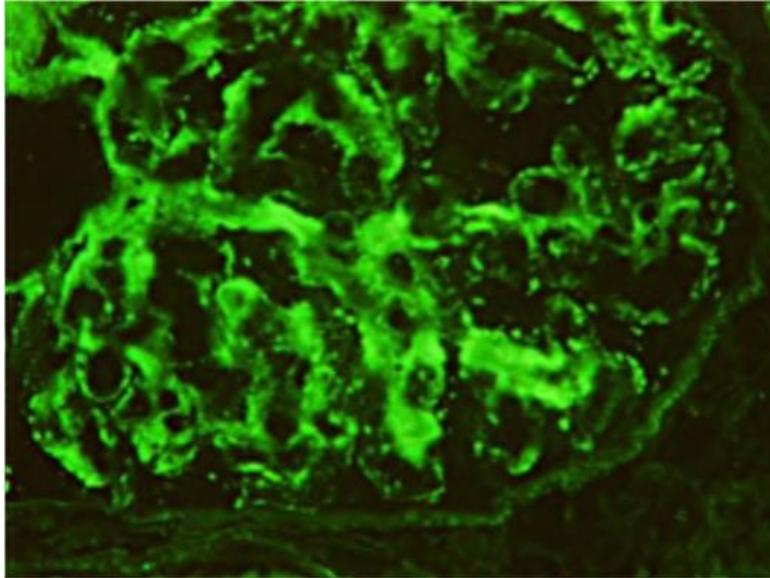


Figure 5: IFD: dépôts mésangiaux et extra-membraneux : NL II [1]

Classe III : Néphrite lupique focale :

Cette forme survient chez 10 à 20 % des patients et représente une forme plus avancée d'atteinte glomérulaire que la mésangiopathie. La protéinurie et l'hématurie sont quasi-constantes et parfois associées à un syndrome néphrotique, une hypertension et/ou une insuffisance rénale.

En microscopie optique :

Moins de 50% des glomérules sont atteints par la prolifération, elle peut être segmentaire(S) ou globale(G) ; active (A) ou inactive (C) ; endo et/ou extra capillaire, typiquement avec des dépôts sous- endothéliaux focaux, avec ou sans altérations mésangiales.

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

Des sous classes ont été définis :

- ✓ Classe III (A) : Néphrite lupique proliférative focale avec lésions actives
- ✓ Classe III (A/C) : Néphrite lupique proliférative et sclérosante focale avec des lésions actives et chroniques.
- ✓ Classe III (C) : Néphrite lupique sclérosante focale avec des lésions chroniques inactives.

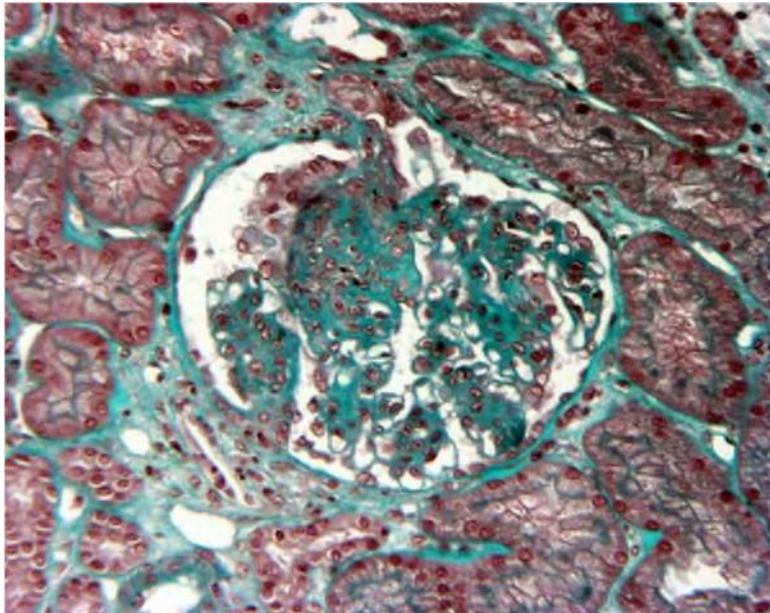


Figure 6: x20, coloration trichrome: prolifération endocapillaire globale: NLIII [1]

- En immunofluorescence : dépôts plus uniformes d'IgG et de C3

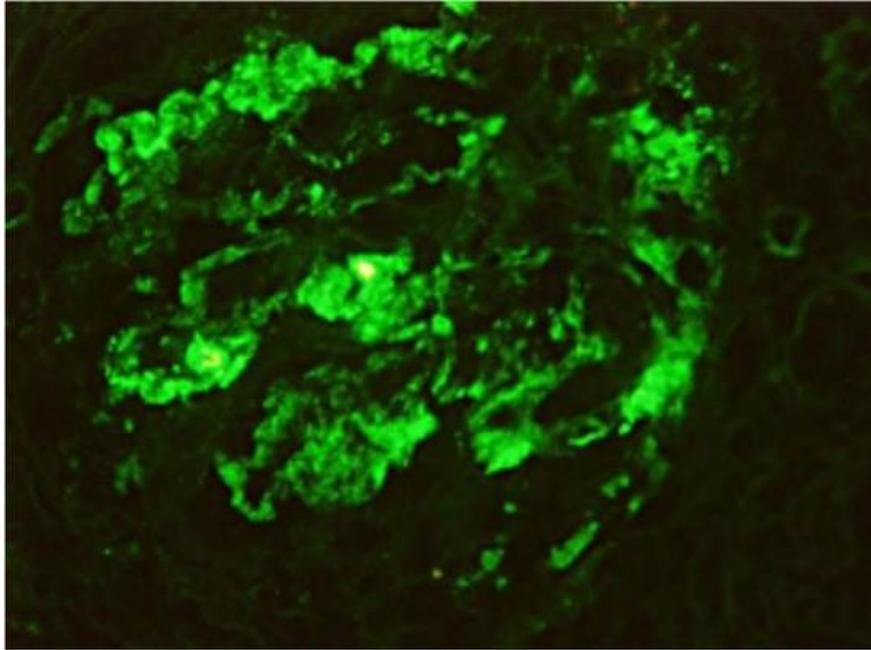


Figure 7: IFD: présence de dépôt mésangiaux et pariétaux important de C3: NLIII [1]

Le pronostic rénal de ces formes est plus variable et plus difficile à prédire. La distinction histologique entre glomérulonéphrite focale et diffuse est en partie arbitraire d'autant plus qu'une détermination précise du pourcentage de glomérules atteints est parfois difficile à obtenir à partir du petit nombre de glomérules présents dans une biopsie percutanée (erreur d'échantillonnage).

L'insuffisance rénale progressive est relativement peu fréquente lorsque moins de 25% des glomérules sont atteints et que ces glomérules sont atteints par une prolifération seulement segmentaire. Dans ce contexte, un traitement immunosuppresseur spécifique n'est probablement pas justifié quoique de nombreux patients reçoivent des glucocorticoïdes pour une atteinte extra-rénale.

Inversement, les patients ayant une atteinte plus diffuse et plus sévère, c'est-à-dire 40 à 50 % des glomérules atteints par des plages de nécrose ou des croissants extra-capillaires, avec cliniquement une protéinurie de rang néphrotique et une hypertension artérielle ont un pronostic à long terme qui est similaire à celui des

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

atteintes diffuses. L'incidence d'insuffisance rénale terminale à 5 ans est alors de 15 à 25%.

Classe IV : Néphrite lupique diffuse :

Cette forme est la plus sévère et la plus fréquente, environ 50 % des patients lupiques avec atteinte rénale. La protéinurie et l'hématurie sont observées chez pratiquement tous les patients et le syndrome néphrotique, l'hypertension et l'insuffisance rénale sont très fréquentes.

Le tableau clinique peut parfois revêtir un syndrome néphrétique aigu avec un sédiment urinaire « actif » ou une insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive. L'hypo-complémentémie et l'augmentation significative du taux d'anticorps anti-DNA sont fréquentes, tout spécialement pendant la phase d'activité de la maladie.

- En microscopie optique :

Les lésions prolifératives concernent par définition plus de 50 % des glomérules en microscopie optique. Les lésions prolifératives sont segmentaires ou globales et, dans les formes les plus sévères, peuvent comporter des atteintes nécrosantes et des croissants extra-capillaires.

Ces lésions sont souvent associées à des dépôts sous-endothéliaux d'immunoglobulines et de complément. Lorsqu'ils sont intenses, ces dépôts peuvent épaissir et rigidifier la paroi capillaire glomérulaire (anses « fil de fer » ou « wire loops ») ou donner un aspect proche de celui observé dans la glomérulonéphrite membrano-proliférative.

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

Des sous-classes additionnelles sont distinguées selon la présence ou l'absence de lésions actives (A) ou chroniques (C) :

- **Classe IV-S (A)** : Néphrite lupique proliférative diffuse segmentaire
- **Classe IV-G (A)** : Néphrite lupique proliférative diffuse globale
- **Classe IV-S (A/C)** : Néphrite lupique proliférative et sclérosante segmentaire diffuse
- **Classe IV-G (A/C)** : Néphrite lupique proliférative et sclérosante globale diffuse
- **Classe IV-S (C)** : Néphrite lupique sclérosante segmentaire diffuse
- **Classe IV-G (A)** : Néphrite lupique sclérosante globale diffuse

Une appréciation semi-quantitative du degré d'activité (inflammation active) ou de chronicité (lésions cicatricielles glomérulaires, fibrose interstitielle et atrophie) a été proposée afin de mieux évaluer le risque évolutif et l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur intensif.

Ce système est d'utilité controversée car les indices d'activité et de chronicité sont souvent peu différents chez des patients qui progressent vers l'insuffisance rénale et ceux qui gardent une fonction rénale stable.

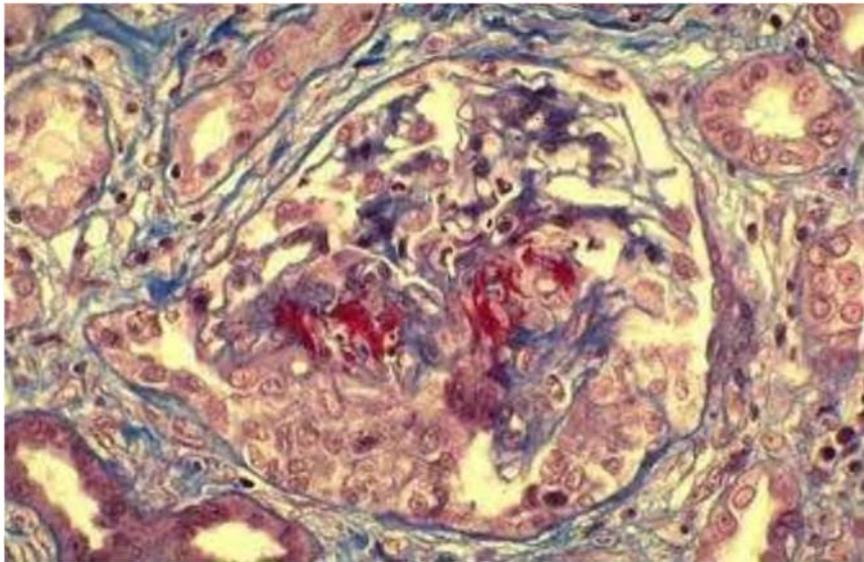


Figure 8: x20 , coloration PAS, présence d'une prolifération extra-capillaire et endocapillaire associé à une nécrose fibrinoïde (en rouge): NL IV [1]

- En immunofluorescence :

Très abondants dépôts sous-endothéliaux d'IgG en immunofluorescence avec quelques dépôts éparses sous-épithéliaux (= extramembraneux) .

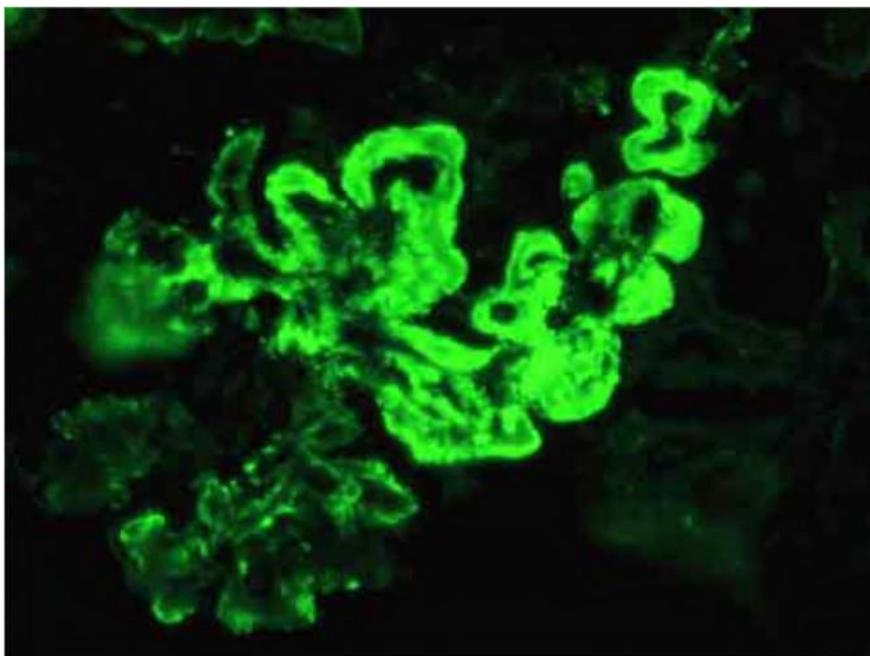


Figure 9: IFD dépôts sous-endothéliaux d'IgG . NL IV [1]

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

- **En microscopie électronique :**

Très abondants dépôts sous-endothéliaux voire intramembraneux, quelques dépôts épars sous-épithéliaux. Notez la présence de structures réticulaires en "empreinte de doigt" (en bas à gauche) typiquement associées à des concentrations élevées d'interféron alpha. Les pieds des podocytes sont presque complètement effacés.

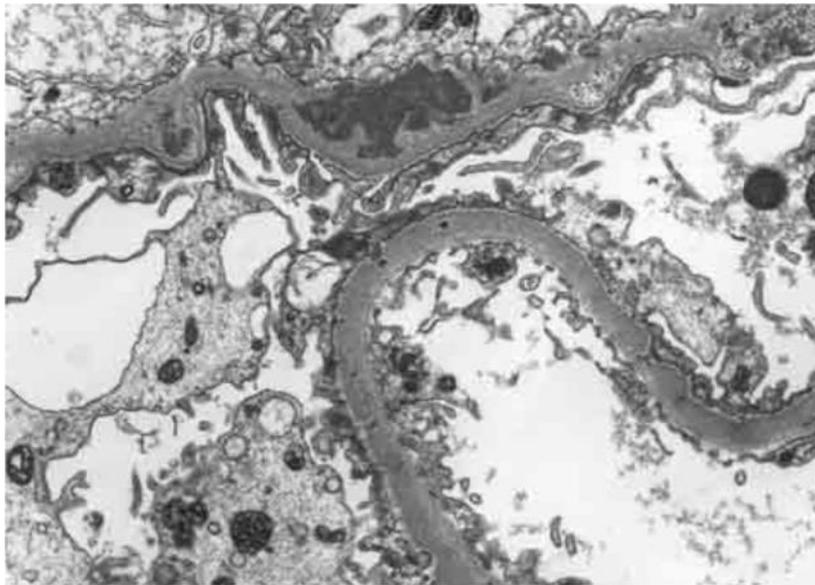


Figure 10: aspect de dépôts sous-endothéliaux en microscopie électronique [1]

La glomérulonéphrite proliférative diffuse est une indication à un traitement immunosuppresseur intensif. Cependant malgré un traitement optimal, certains patients continuent à progresser vers l'insuffisance rénale. La sévérité des lésions tubulo-interstitielles et la formation de croissants corrént avec le pronostic à long terme comme au cours des autres formes de maladies glomérulaires progressives.

Classe V : Néphrite lupique extra-membraneuse :

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) lupique affecte 10 à 20 % des patients. La présentation clinique classique est un syndrome néphrotique, avec une hématurie microscopique et parfois une hypertension artérielle. La concentration de créatinine plasmatique est habituellement normale ou peu élevée.

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

L'atteinte histologique consiste en des dépôts immuns extramembraneux, segmentaires ou globaux ou leurs séquelles morphologiques par M.O. et IF ou ME, avec ou sans altérations mésangiales.

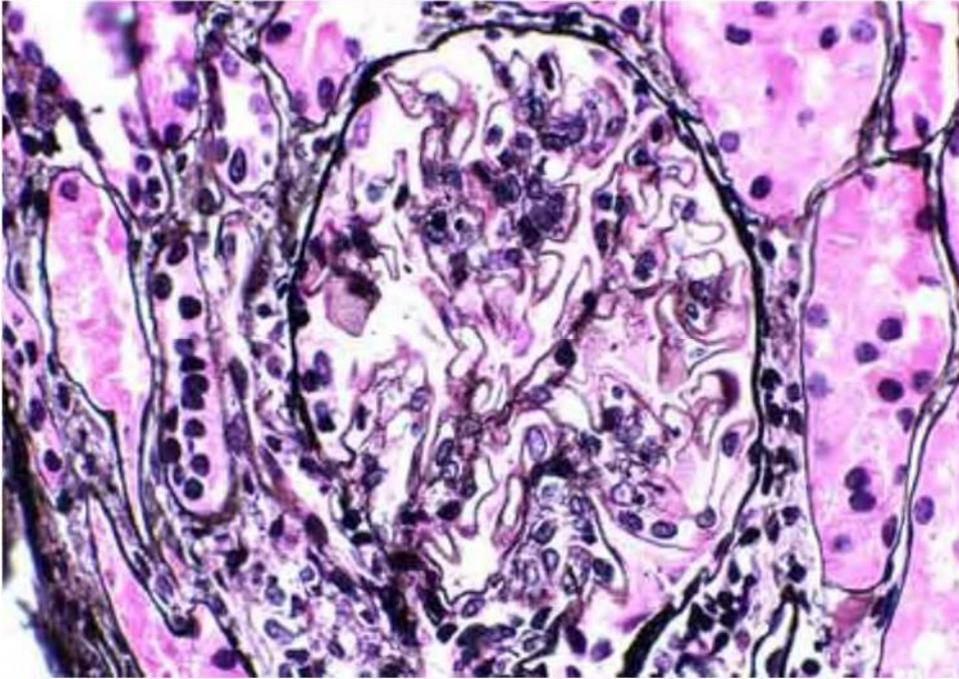


Figure 11: x20, coloration argentique: aspect épaissi et spéculé de la MBG témoins de dépôts extra-membraneux d'IgG: NL V. [1]

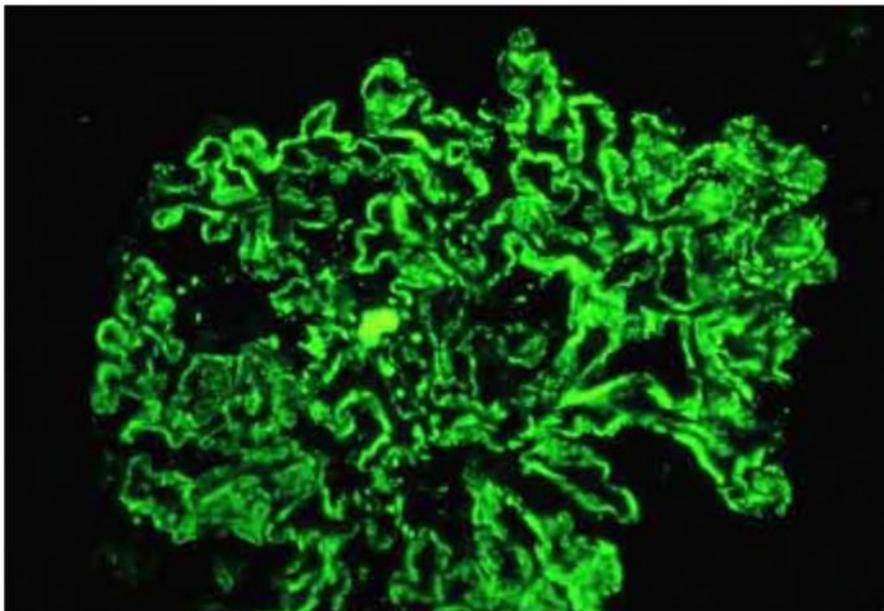


Figure 12: IFD : dépôts extramembraneux d'IgG globales: NL V [1]

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

Une glomérulonéphrite proliférative de classe III ou de classe IV peut s'observer en association avec une GEM lupique. Ces formes sont maintenant spécifiquement désignées comme des formes combinées III+V ou IV+V en raison des implications thérapeutiques.

La plupart des patients avec une GEM lupique ont une fonction rénale qui reste stable avec un recul de 5 ans et plus et un traitement immunosuppresseur n'est habituellement pas indispensable car la rémission spontanée est possible. Cependant, les patients ayant un syndrome néphrotique sévère symptomatique ou des signes d'insuffisance rénale progressive sont assez souvent traités par une association de glucocorticoïde à faible dose (5 à 15 mg/j) et de cyclosporine (3 à 5 mg/kg/j) ou de mycophénolate mofetil (2 g/j).

Ces formes répondent habituellement bien au traitement immunosuppresseur avec un taux de survie rénale de 90 % à 10 ans.

Classe VI : Néphrite lupique sclérosante avancée :

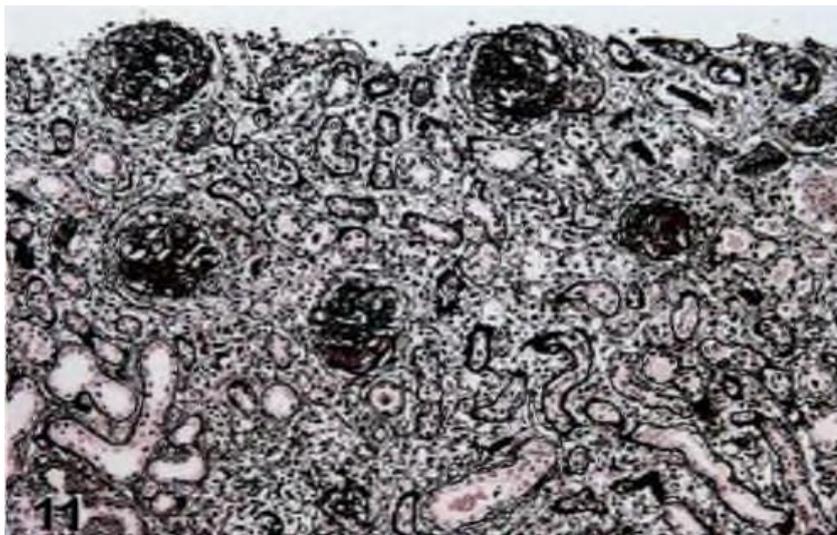


Figure 13: x10 , coloration argentique, aspect en PAC (pain à cacheter) des tous les glomérules avec fibrose interstitielle diffuse. NL VI [1]

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

La glomérulonéphrite sclérosante avancée représente une forme de cicatrisation d'une lésion inflammatoire antérieure définie par plus de 90 % des glomérules globalement sclérosés en microscopie optique sans activité résiduelle.

Ces patients se présentent cliniquement avec une insuffisance rénale lentement progressive associée à une protéinurie variable parfois abondante mais sans signe d'activité du sédiment urinaire (pas d'hématurie ou de leucocyturie, pas de cylindre). L'identification de ce type de lésion par la biopsie rénale est fondamentale car le traitement immunosuppresseur y est inefficace.

Une grande proportion de ces patients développe progressivement une insuffisance rénale terminale, souvent en l'absence de tout signe clinique ou sérologique d'activité de la maladie lupique. Ces lésions progressent donc secondairement selon un mode "hémodynamique" non spécifique plus ou moins acutisées par des récives inflammatoires actives. Ce stade ne ressort plus que du traitement symptomatique (IEC, traitement antihypertenseur, statine, etc...).

Autres formes de néphropathies lupiques :

A côté des glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns et d'immunoglobulines, d'autres formes moins fréquentes d'atteinte rénale du lupus peuvent être observées :

- La néphrite tubulo-interstitielle :

Avec ou sans dépôts immuns le long des membranes basales tubulaires, est fréquente, presque toujours associée à une atteinte glomérulaire.

Dans quelques cas, l'atteinte tubulo-interstitielle est la seule manifestation de l'atteinte rénale du lupus et doit être évoquée devant une insuffisance rénale rapidement progressive et un syndrome urinaire limité à une hématurie ou une leucocyturie. Parfois s'associent des signes de dysfonction tubulaire distale (acidose

tubulaire de type 4, hyperkaliémie) liés à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les constituants des cellules intercalaires. Les glucocorticoïdes sont habituellement efficaces pour préserver la fonction rénale dans cette situation.

- L'atteinte vasculaire du lupus peut revêtir deux formes:
 - **Une atteinte de type vascularite**

Classiquement il y a peu ou pas d'inflammation, alors que les dépôts de complexes immuns sont abondants. Cette forme s'accompagne d'une hypertension artérielle souvent sévère et d'une insuffisance rénale rapidement progressive et elle est de mauvais pronostic. Le traitement est identique à celui des formes glomérulaires mais avec une plus grande fréquence de résistance aux traitements conventionnels.

- Une atteinte de type microangiopathie thrombotique:

Avec la présence de thrombi fibrineux dans les petites artères et les capillaires glomérulaires et parfois dans les plus grosses branches artérielles du rein. Ces formes, souvent associée à des anticorps anti-phospholipides circulants, peuvent survenir isolément ou être associées à une glomérulonéphrite à complexes immuns.

La survenue d'une micro angiopathie thrombotique lupique avec insuffisance rénale rapidement progressive, hypertension artérielle sévère, signes cutanés (livedo-reticularis et neurologiques) est une situation grave nécessitant le recours aux échanges plasmatiques initialement et un traitement anticoagulant par AVK au long cours. Le traitement immunosuppresseur est dans cette situation généralement pas ou peu efficace.

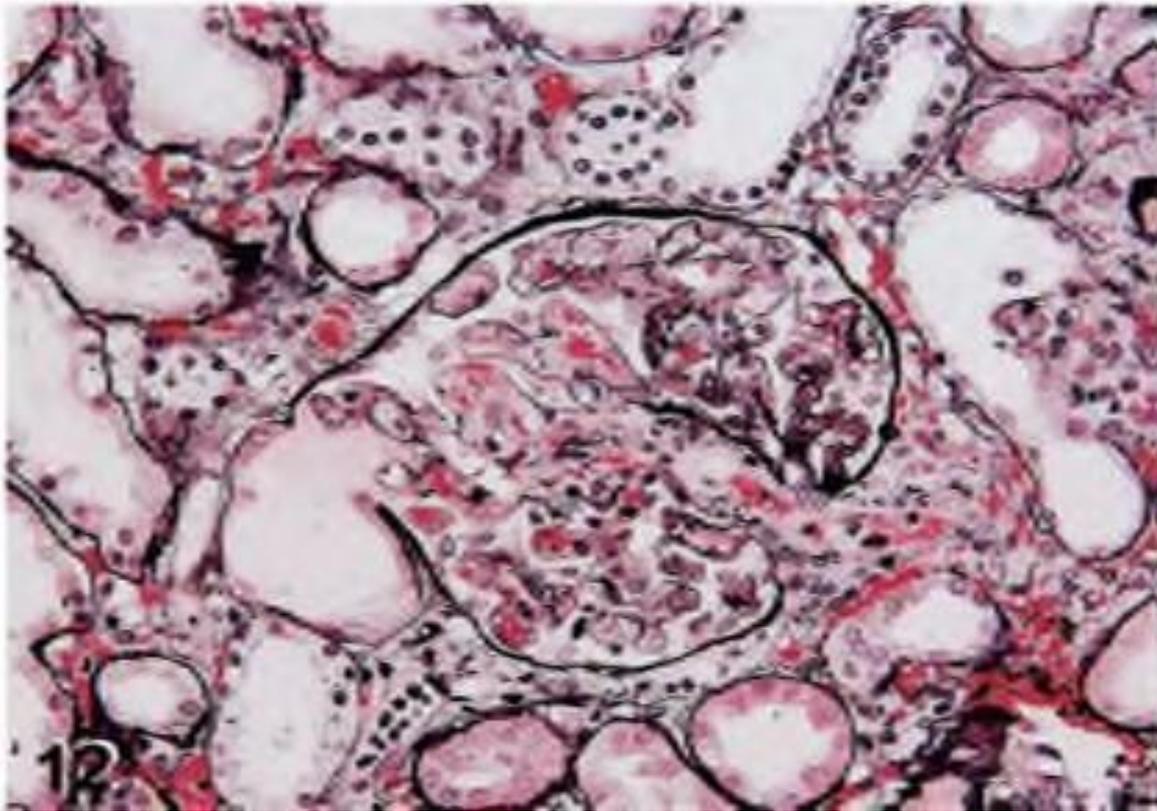


Figure 14: x20, coloration argentique, Thromboses capillaires et artériolaires, gonflement des cellules endothéliales, et dépôts de neutrophiles des érythrocytes :
MAT associée à une NL IV.

La société internationale de néphrologie a publié une révision de la classification ISN/RPS en 2017 qui est encore en phase d'évaluation et dont les principales modifications sont résumées dans le tableau suivant : [22]

Tableau 2: Mise à jour de la classification de la NL : classification ISN/RPS 2017

Classification	Categories	Description	Proposed Modification
ISN/RPS	Classe I	Glomérules d'aspect normal en MO et dépôts de complexe immuns in IFD ou ME	Aucun changement recommandé
ISN/RPS	Classe II	Hyper-cellularité mésangiale pure avec dépôts mésangiaux de complexe immuns in IFD ou ME	Définition de l'hypercellularité mésangiale par ≥ 4 noyaux entourés par la matrice mésangiale.
ISN/RPS	Classe III	Prolifération endo ou extra-capillaire segmentaire ou globale touchant $< 50\%$ de tous les glomérules III (A): lésions actives III (A/C): lésions actives and chroniques III (C): lésions chroniques inactives	1. Prolifération endocapillaire changé par hypercellularité endocapillaire 2. Croissant $> 10\%$ de la circonférence de la capsule de Bowman (croissant cellulaire : $> 75\%$ de cellule et moins de 25% de matrice fibreuse ; croissant fibro-cellulaire : 25%–75% de cellules + fibrine et le reste est fibreux ;
ISN/RPS	Classe IV	Prolifération endo ou extra-capillaire diffuse, segmentaire(S) ou (G) globale touchant $\geq 50\%$ de tous les glomérules IV-S: $\geq 50\%$ des glomérules avec lésions segmentaires IV-G: $\geq 50\%$ des glomérules avec lésions globales IV-S(A), IV-G(A): lésions active IV-S(A/C), IV-G(A/C): lésions active et chronique IV-S(C), IV-G(C): Lésions	Croissant fibreux : $> 75\%$ de matrice fibreuse et $< 25\%$ de cellules) 3. La nécrose fibrinoïde est une fibrine associée à une destruction de la MBG et ou une lyse de la matrice mésangiale. 4. Elimination de la subdivision segmentaire et globale de la NL Classe 5. Indiquer si les lésions tubulo-interstitielles sont survenues en présence ou en absence de fibrose interstitielle.

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

		inactives chroniques	
ISN/RPS	Classe V	Dépôts extra-membraneux de CI associés à un épaissement de la MBG. Les dépôts mésangiaux de CI peuvent être présents. Peut être associée à une NL Classe III ou IV.	Aucun changement recommandé
ISN/RPS	Classe VI	Sclérose avancée $\geq 90\%$ des glomérules sont sclérosés	Aucun changement recommandé
NIH activity indexes	a)Hypercellularité endocapillaire b) infiltration leucocytaire glomérulaire c)nécrose fibrinoïde glomérulaire, caryorrhixis d) dépôts sous endothéliaux – wire loop e)Croissant cellulaire f) Inflammation interstitielle.	Score de lésions active: 0–24 chaque lésion est score de 0–3: 1+: <25% des glomérules 2+: 25%–50% des glomérules 3+: >50% des glomérules Pour les lésions interstitielles: 1+: <25% leucocytes interstitiels 2+: 25%–50% leucocytes interstitiels 3+: >50% leucocytes interstitiels la nécrose fibrinoïde et les croissants cellulaire sont scorés (0–3 \times 2)	L'index NIH doit remplacer la désignation active/chronique des NL classe III/IV. Modifications proposes: Séparation de la nécrose fibrinoïde du caryorrhixis. Les croissants fibro-cellulaires sont reconnue au même titre que les croissants glomérulaires. Supprimer l'infiltration leucocytaire
NIH chronicity indexes	a)sclérose glomérulaire. b) croissants fibreux c)atrophie	Score de lésions chroniques: 0–12 chaque lésion est score de 0–3: 1+: <25% des glomérules	

	<p>tubulaire d) fibrose interstitielle</p>	<p>2+: 25%-50% des glomérules 3+: >50% des glomérules Pour les lésions tubulo- interstitielles: 1+: <25% atrophie tubulaire et/ou fibrose interstitielle 2+: 25%-50% atrophie tubulaire et/ou fibrose interstitielle 3+: >50% atrophie tubulaire et/ou fibrose interstitielle</p>	
--	--	--	--

7. Prise en charge thérapeutique

Le traitement de la néphropathie lupique a beaucoup évolué depuis 20 ans, mais malgré les nouvelles molécules qui ont enrichi notre arsenal thérapeutique, la prise en charge de cette pathologie reste un véritable défi pour le néphrologue et l'interniste. Le choix des traitements repose sur la caractérisation précise des lésions histologiques rénales et la biopsie doit rester systématique avant de prendre la décision thérapeutique.

En ce qui concerne les GN lupiques prolifératives (III et IV), il est désormais admis qu'un traitement immunosuppresseur doit être instauré rapidement, car c'est le seul moyen de freiner l'évolution vers la maladie rénale chronique. Le traitement est conduit en deux phases : une première période de traitement dit « d'attaque », visant à mettre la néphropathie en rémission, suivie d'une période de traitement « d'entretien », dont le but est d'éviter la rechute de la GN, complication qui peut toucher jusqu'à 35 % des patients et qui a des conséquences significatives sur le pronostic rénal à long terme .[23, 24]

a. Objectif du traitement :

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

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

souvent à une diminution de plus de 50 % du débit de protéinurie en l'absence d'aggravation de l'insuffisance rénale.

Tableau 3 Evaluation de la réponse thérapeutique de la NL

Guideline	Critères de réponse complète	Critères de réponse partielle	Non Réponse
KDIGO	Baisse P/C à ≤ 0.5 g/g (≤ 50 mg/mmol) ; retour de la créatinine au chiffre de base.	Baisse de P/C de $>50\%$; si protéinurie néphrotique $<3,000$ mg/g [<300 mg/mmol] et stabilisation ($\pm 25\%$), ou amélioration de la fonction rénale mais pas de normalisation	Echec d'atteindre une rémission complète ou partielle
ACR	P/C < 0.2 g/g; créatinine normale ou amélioration de 25% de DFGe si anormal lors de la poussé de NL. Et sédiment urinaire inactif	P/C $0.2-2$ g/g ; DFGe au niveau de base ou amélioration de 25% de DFGe si anormal lors de la poussé de NL. Et sédiment urinaire inactif	Protéinurie inchangée ou en aggravation ; baisse du DFGe de plus de $\geq 25\%$; sédiment urinaire inactif
EULAR/ERAEDTA	Baisse P/C à <0.5 g/g (<50 mg/mmol) ; DFGe au alentours de 10% du DFGe avant la poussé	Baisse de P/C de $\geq 50\%$ à un seuil non néphrotique. ; DFGe proche de la normale (alentours de 10% du DFGe avant la poussé) à 12 mois du traitement	$<$ Baisse de P/C de $<50\%$ ou persistance de protéinurie néphrotique ; DFGe anormale (baisse de plus de 10% du DFGe avant la poussé)

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 anatomo-clinique 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) [25]

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. 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 %) , 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 %) [26–28].

L'analyse des deux grandes études MAINTAIN trial et Euro-lupus Nephritis trial ont conclu que la protéinurie à 12 mois est le meilleur prédicteur du pronostic rénale à long terme (risque de survenue d'une insuffisance rénale terminale ou le doublement de créatinine à 10 ans). De ce fait, le traitement doit viser l'obtention

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

d'une protéinurie <0.5–0.7 g/24h après 12 mois de traitement. Bien que, jusqu'à 50% des patients n'ayant pas atteint cet objectif ont gardé une fonction rénale stable. Une baisse de la protéinurie doit être notée à 3 mois du traitement et au moins une baisse de 50% de la protéinurie doit être objectivée à 6 mois. Pour les patients ayant une protéinurie néphrotique au moment d'initiation du traitement ces délais sont prolongés de 6 à 12 mois du fait de la baisse lente de la protéinurie chez ces patients.[29]

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 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 ;
- De contrôler les atteintes extra-rénale du LES.
- D'améliorer la qualité et la durée de vie des patients.

b. L'éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique est un élément clé de la prise en charge.

Elle portera en particulier sur les points suivants :

- Connaissance des symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation.
- Profil évolutif du LS qui doit être expliqué au patient et les objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques avant-coureurs de la poussée évolutive et consulter.
- Planification des examens de routine.
- Effets indésirables possibles des traitements prescrits, risques de l'arrêt intempestif du traitement.
- Sensibilisation au respect du calendrier vaccinal.
- Nocivité du tabac : facteur de risque cardiovasculaire, interférence avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine et augmentation de l'activité du LS.
- Mise en garde vis-à-vis des risques d'une exposition au soleil. Protection vestimentaire. Nécessité d'une photoprotection passive (évitement de l'exposition solaire directe ou indirecte) et active (application toutes les 2 heures d'un écran solaire d'indice très élevé sur les régions découvertes, a fortiori lors de la période estivale).
- Précision des règles de maniement et de surveillance d'un éventuel traitement par antivitamine-K.
- Information diététique personnalisée : régime adapté en cas de corticothérapie.
- Encouragement quant à l'activité physique d'entretien.
- La grossesse devant être programmée, une contraception efficace est

nécessaire et sera évoquée dès la première consultation. Elle est strictement indispensable quand un traitement tératogène est administré (acide mycophénolique, cyclophosphamide, méthotrexate, thalidomide). (Annexe)

c. Moyens thérapeutiques :

i. Corticoïdes :

Les CTC restent le traitement de référence pour toutes les formes de glomérulonéphrite lupique, il est maintenant bien établi que l'utilisation des CTC combinée aux immunosuppresseurs est supérieure à leurs utilisations seuls. La gravité des néphropathies, notamment prolifératives, justifie une corticothérapie intensive dont les modalités en l'absence de consensus international, peuvent varier. Cette corticothérapie est généralement débutée par des bolus intraveineux relayé par une forme orale.

Les CTC sont utilisés principalement pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs.

Les glucocorticoïdes sont anti-inflammatoires selon plusieurs mécanismes qui impliquent tous une interaction avec leur récepteur : réduction de la perméabilité capillaire, réduction de la production de facteurs chimiotactiques, réduction de la phagocytose, blocage de la libération de sérotonine, histamine et de bradykinine...

Les CTC ont aussi des effets immunosuppresseurs qui sont étroitement intriqués avec les actions anti-inflammatoires et ce, d'autant plus, que de nombreux processus inflammatoires résultent de l'activation de phénomènes immuns ou auto-immuns.

Ces actions extrêmement importantes, passent par l'inhibition de la production de cytokines (interleukines 1, 2, 3 et 6 ; interféron γ , TNF α) et se répercutent sur l'immunité à médiation aussi bien cellulaire qu'humorale. [30]

Les stéroïdes les plus couramment utilisés dans la NL sont la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone.

Les effets secondaires bien connus des corticostéroïdes sont liés à leur utilisation à forte posologie, et celle-ci doit donc rester de courte durée. Les effets néfastes de ses molécules sur l'organisme au niveau de la tension artérielle, du métabolisme des glucides (diabète) et de la masse osseuse (ostéoporose, ostéonécrose) seront donc à surveiller régulièrement.

Afin de prévenir l'apparition de certains de ces effets indésirables, des mesures adjuvantes à la corticothérapie sont fréquemment prescrites ; telles qu'une supplémentation vitamino-calcique et potassique, une protection gastrique et un traitement par bisphosphonates.

Par ailleurs, des règles hygiéno-diététiques sont parfois prescrites, comme par exemple un régime alimentaire pauvre en sodium et en glucides et riche en protéines ou un exercice physique régulier.

Il est à présent clairement établi qu'il existe un risque infectieux associé à l'utilisation d'une corticothérapie au long cours. Toutefois, la quantification de ce risque est rendue délicate tant les facteurs pouvant interférer sont nombreux : dose et durée de la corticothérapie, état physiologique, traitements immunosuppresseurs associés. Il est ainsi extrêmement difficile de faire la part entre le risque infectieux lié à la corticothérapie et le risque infectieux lié au terrain ou aux autres traitements notamment immunosuppresseurs [31].

Une corticothérapie prolongée provoque habituellement un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. À l'arrêt du traitement, on peut alors constater une diminution, symptomatique ou pas, de la production de cortisol naturel. La méthode optimale de décroissance et d'arrêt du traitement qui permet à la fois de prévenir la réactivation de la maladie traitée et d'éviter l'apparition

de signes de déficit en glucocorticoïdes endogènes n'est pas connue [32].

ii. Immunosuppresseurs :

Les thérapeutiques à visée immunosuppressive est largement employée au cours des formes systémiques sévères du lupus. Certaines atteintes viscérales ; rénales, cérébrales, ou encore cardiaques, justifient l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Plusieurs immunosuppresseur ont été testé dans le traitement de la NL, les plus utilisés sont le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil, le Rituximab, l'azathioprine et les inhibiteurs de la calcineurine (CNI).

a. Cyclophosphamide

Le Cyclophosphamide (CYC) est une molécule anticancéreuse utilisé dans le traitement du cancer du sein et d'ovaire. il fait également partie du protocole CHOP et ACVBP utilisé en hématologie dans le traitement des lymphomes. Il est aussi très utilisé en dose faible pour ces effets immunosuppresseurs notamment dans les maladies auto-immunes.

Le CYC est l'immunosuppresseur « classiquement » utilisé dans le traitement des formes sévères de la néphropathie lupique. Le schéma initial du CYC proposé par le NIH dans les années 1980 et le début des années 1990 est de moins en moins utilisé notamment chez les populations caucasiennes.

Ce schéma comportait une perfusion de CYC par mois tous les six mois avec dans les formes sévères une proposition d'un traitement d'entretien par une perfusion de CYC tous les trois mois pour une durée totale de deux ans.

Ce schéma thérapeutique a montré son efficacité dans les néphropathies lupiques sévères avec un gain en termes de fonction rénale à long terme mais l'utilisation prolongée du CYC a été associée à un taux significatif d'effets secondaires, notamment d'aménorrhées et d'infections.

Le CYC entraîne dans quelques études une augmentation de la mortalité par rapport à un traitement par corticoïde seul ou corticoïde associé à l'azathioprine. Ceci a poussé certains auteurs à trouver une alternative au traitement long par CYC. [33]

- Mécanisme d'action :

Le CYC fait partie de la classe des agents alkylants, entravant la réplication de l'ADN par la formation de liaisons entre bases puriques et pyrimidiques. Appartenant à la famille des moutardes azotées, il agit après transformation dans l'organisme, préférentiellement sur les lymphocytes B et sur la production d'auto-anticorps ce qui l'a conduit à être utilisé dans le LES.

- Pharmacocinétique :

La molécule initiale est une pro-drogue inactive. Elle est hydroxylée dans le foie par les microsomes hépatiques aboutissant essentiellement à la formation du 4-hydroxycyclophosphamide et à son tautomère l'aldocyclophosphamide puis à la moutarde phosphoramidate (métabolite actif) et à l'acroléine (métabolite urotoxique).

Une voie métabolique accessoire conduit à une quantité négligeable des métabolites déchloréthylés.

Le temps moyen de demi-vie plasmatique du cyclophosphamide varie de 4 à 7 heures : il est plus court chez l'enfant (4 heures) que chez l'adulte (7 heures en moyenne).

Sous forme inchangée, il n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques (12 à 14 %) alors que ses métabolites le sont davantage (52 à 60%).

La barrière hémato encéphalique est facilement traversée par le cyclophosphamide et un peu moins par ses métabolites (20 %) ce qui explique son intérêt dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales. Son élimination à l'état inchangé ainsi que celle de ses métabolites est essentiellement urinaire [34].

- Effets indésirables :

Les toxicités principales sont digestifs (nausées, vomissements et possible ulcération), hématologiques avec une neutropénie réversible et une lymphopénie quasi-constante, un risque élevé d'infections (notamment zostériennes, parasitaire pulmonaire, et infections à cytomégalovirus), un risque d'aménorrhée définitive, une oncogénèse et une toxicité vésicale qui se manifeste par une hématurie pouvant parfois engager le pronostic vital.

Ce risque de toxicité vésicale a été nettement diminué par le changement de la forme d'administration de l'orale vers l'intraveineuse mais aussi par l'utilisation de MESNA (2-mercaptoéthanesulfonate de sodium) comme antioxydant limitant les effets toxiques du CYC.

- Grossesse et allaitement :

En clinique, quelques cas de malformations (anomalies de membres, craniosténoses, dysmorphies faciales) ont été rapportés après exposition au 1er trimestre, même lorsque le cyclophosphamide était utilisé comme immunosuppresseur.

En fin de grossesse, quelques cas d'anémie, voire de pancytopénie ont été rapportés. Il existe également un risque théorique de toxicité cardiaque (troubles du rythme, insuffisance cardiaque). Il est donc conseillé, chaque fois que cela est possible, de programmer la naissance, au moins 3 semaines après la dernière cure, et de réaliser une surveillance néonatale (en particulier hématologique et cardiaque).

En raison du passage du cyclophosphamide dans le lait maternel et de la survenue possible d'effets indésirables graves pour le nouveau-né, l'allaitement est contre-indiqué [34].

b. Mycophénolate mofétil :

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un immunosuppresseur qui a l'avantage d'inhiber sélectivement et de façon réversible la prolifération lymphocytaire sans néphrotoxicité, trouve de plus en plus son indication dans la prise en charge des néphropathies lupiques [35] [36]. Il est utilisé comme agent permettant une épargne cortisonique et/ou un meilleur contrôle des formes réfractaires à mauvais pronostic rénal [37].

➤ Pharmacocinétique et pharmacodynamique :

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un inhibiteur de la synthèse de novo des purines. En plus de son effet immunosuppresseur, le MMF inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires comme dans les lésions vasculaires associées aux phénomènes de rejet, mais aussi la prolifération et la différenciation myofibroblastique impliquées dans la genèse des lésions de fibrose tissulaire.[38–40]

Vue la variabilité intra et inter individuelle de sa pharmacocinétique, il est conseillé au début du traitement de contrôler les concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l'acide mycophénolique.

• Les effets secondaires et grossesse :

L'utilisation de MMF n'est pas recommandée pendant la grossesse et doit être réservée aux situations dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique adaptée n'est disponible. Il est contre-indiqué chez la femme allaitante.

Dans l'ensemble, il s'agit d'un médicament relativement bien toléré dont les effets indésirables sont dominés par des diarrhées et des infections qui ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement.

- Indication :

Le MMF s'est montré efficace dans le traitement de la néphropathie lupique proliférative aussi bien qu'en traitement d'attaque à la dose de 3g/j qu'en traitement d'entretien à la dose de 2g/j (ALMS1-2).[41, 42]

Les recommandations EULAR/ERA-EDTA proposent l'utilisation de MMF en première intention pour le traitement de la néphropathie lupique proliférative. [43]

- **c. Rituximab :**

Il s'agit d'anticorps qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures.

- Mécanisme d'action :

Le fragment Fab du Rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B, et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément, faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc-gamma de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le Rituximab, en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B, induit une mort cellulaire par apoptose.

- Les effets secondaires immédiats et à court terme

L'administration du Rituximab peut s'accompagner, et il s'agit là de son principal effet secondaire, d'une série de réactions liées à l'administration du médicament.¹ Celles-ci surviennent essentiellement lors de la première perfusion du Rituximab et elles vont avoir tendance à diminuer, voire à disparaître lors des perfusions ultérieures. Ces réactions sont le plus souvent modérées, mais elles ont pu exceptionnellement être plus sévères. Leur intensité est directement liée à la vitesse

de perfusion. Les symptômes les plus fréquemment rapportés (environ 50% des patients) sont de la fièvre et des frissons. D'autres manifestations d'inconfort comme les céphalées, les nausées, ou une sensation d'asthénie ont été rapportées. Les symptômes d'allure allergique, à tropisme cutané (prurit, éruption, urticaire), respiratoires (bronchospasmes, toux, dyspnée), ou cardiovasculaires (hypotension) sont parfois notés.

Le mécanisme le plus communément admis pour expliquer ces phénomènes est un relargage cytokinique, en particulier de TNF- α , interféron- γ et IL-6.

D'un point de vue pratique, la survenue de ces manifestations impose un certain nombre de précautions. Il est recommandé chez les patients traités pour une HTA d'arrêter les antihypertenseurs la veille de la perfusion. Une prémédication à base de paracétamol et d'antihistaminique (H1) doit être administrée avant le début de la perfusion. La vitesse de la perfusion sera lente initialement (50 mg par heure) puis augmentée progressivement toutes les 30 à 60 minutes, en fonction de la tolérance clinique jusqu'à une vitesse de perfusion de 300 à 400 mg/ heure. Pendant cette phase d'augmentation de la vitesse de perfusion, il faut surveiller régulièrement le pouls, la tension artérielle et la température. Lorsque des réactions liées à la perfusion apparaissent, l'arrêt du traitement, jusqu'à disparition complète des symptômes, est nécessaire. L'administration peut alors être reprise à une vitesse réduite de moitié par rapport à celle à laquelle sont survenus les symptômes.

- Indications :

Dans son référentiel national de bon usage du Rituximab, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) française définit les situations temporairement acceptables d'utilisation du Rituximab comme les LES réfractaires aux immunosuppresseurs et les formes viscérales graves telle que la NL : [44]

- Le Rituximab est une alternative thérapeutique dans les cas de LES réfractaires à un traitement associant corticoïdes et immunosuppresseurs avec une atteinte rénale proliférative (classes III, IV et V) ou avec cytopénie auto-immune sévère réfractaire.
- Le Rituximab peut aussi être une alternative thérapeutique en cas de LES avec atteinte viscérale grave ayant une contre-indication au CYC.
- Le Rituximab pourrait enfin être une alternative thérapeutique dans les formes de LES avec un seuil élevé de cortico-dépendance, quelles que soient les situations cliniques ou viscérales.

Les recommandations EULAR/ERA-EDTA 2019, propose également l'utilisation du Rituximab en cas de néphropathie lupique réfractaire ou en cas de non réponse à un traitement de première intention (recommandation 4.14). [43]

d. Azathioprine

L'azathioprine (Aza) est un dérivé nitro-imidazol de la 6-Mercapto-Purine (6MP), appartenant la classe des anti-métabolites. En bloquant la biosynthèse des purines, il empêche la prolifération des cellules participant à la réponse immune.

Il ne s'agit pas d'un traitement utilisé dans les poussées graves mais peut être considéré, soit comme un agent de relais après un traitement d'induction par CYC, soit comme un produit permettant une épargne cortisonique dans certains LES rebelles mais non viscéraux, soit enfin comme un immunosuppresseur de substitution chez la femme enceinte.[45]

Au faite, dans la NL, la grossesse constitue une indication de switch vers Aza, la description des effets tératogènes du mycophénolate [46] . Le remplacement doit être effectué avant la conception qui dans le meilleur des cas doit donc être programmée et encadrée.[47]

Il est en général utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour par voie orale .[48]

Les risques de cytopénie et d'infections figurent en tête de liste de ses effets indésirables.

e. Inhibiteurs de la calcineurine : tacrolimus et ciclosporine

Les anti-calcineurines sont des immunosuppresseurs dont le mécanisme d'action passe par l'inhibition de la calcineurine. Les anti-calcineurines (ciclosporine et tacrolimus) se lient sur des récepteurs intracytosoliques spécifiques, respectivement : la cyclophiline pour la ciclosporine et la FKBP12 pour le tacrolimus. Le complexe « récepteur-anticalcineurine » inhibe une autre protéine intracytosolique : la calcineurine. Cela entraîne l'inhibition de la translocation nucléaire du facteur de transcription (NFAT) du gène de l'Interleukine 2 (IL-2) et inhibe la prolifération des lymphocytes T (blocage du passage de G0 à G1 du cycle cellulaire).

Parmi les effets secondaires les plus fréquents de la ciclosporine et du tacrolimus, on retrouve des troubles de la fonction rénale et hépatique, une hypertension. Néanmoins, une neurotoxicité est observée, selon les études, dans 10 à 30% des cas. Les atteintes neurologiques sont multiples, périphériques comme centrales, sensibles et/ou motrices.

Le Tacrolimus a été utilisé dans la NL III/IV/V et des cas de succès ont été rapportés, des essais cliniques sont en cours pour prouver son efficacité dans cette maladie [49].

L'utilisation de Ciclosporine au cours de la NL n'est pas très courante il est surtout réservé à la classe V. Des études ont montré la supériorité de l'association ciclosporine avec CTC par rapport aux CTC seuls [50].

Les recommandations EULAR/ERA-EDTA propose l'utilisation des CNI dans la néphropathie lupique classe V en monothérapie (surtout le tacrolimus) ou pour le traitement des classe III et IV en association avec le MMF et la CTC.

f. Les antipaludéens de synthèse :

Les antipaludéens de synthèse (APS) représentés par le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) et le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil®) sont un des piliers du traitement du lupus érythémateux systémique (LES).

Le principal mécanisme d'action des APS dans le lupus se fait via l'inhibition des Toll-like-receptors (TLR) comme cela a été démontré récemment [51].

L'utilisation dans la NL est très recommandée puisque ce dernier participe à la protection du rein et reste une thérapeutique essentielle dans le traitement de différentes manifestations du lupus telle que les atteintes cutanées et les douleurs articulaires.

L'étude récente LUMINA a montré que les patients déjà traité par l'hydroxychloroquine, avaient moins de risque de développer une dégradation rapide de la fonction rénale. [52]

La plupart des auteurs et des experts maintiennent aujourd'hui les antipaludéens de synthèse pendant la grossesse. L'hydroxychloroquine pourrait aussi réduire le risque de BAV congénital (Blocs auriculo-ventriculaires aigus congénital) chez les femmes ayant des anticorps anti-SSA/Ro.

Il est recommandé pour l'hydroxychloroquine de ne pas dépasser la posologie de 5mg/kg/j de poids idéal. Pour la chloroquine, il est recommandé de ne pas dépasser la posologie de 3,5mg/kg de poids idéal.[53]

Ils réduisent aussi bien la fréquence que la sévérité des rechutes du LES et sont la base du traitement de la forme cutané.

En absence de contre-indication, ils sont toujours prescrits dans la prise en charge de la néphropathie lupique quel que soit son stade.

Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables notamment digestifs et cutanés mais l'effet indésirable le plus redouté reste la rétinopathie qui peut être

prévenue en utilisant des doses adaptées au poids du patient. Leur fréquence varie entre 0,65 % à 7,5 % selon les études. Elle dépend de la durée de la prise des APS et des moyens mis en œuvre pour les dépister. [54]

8. Evolution et pronostique :

L'évolution néphrologique dépend également, en grande partie, de la réponse initiale au traitement immunosuppresseur. La mise en rémission complète, voire même la rémission partielle s'accompagnent d'une amélioration du devenir rénal à long terme[27] . Dans l'étude EuroLupus, la diminution de la protéinurie à moins de 1 g/L au bout du sixième mois du traitement était le meilleur marqueur pronostique pour la fonction rénale [55]. La réponse au traitement peut être évaluée soit sur des critères biologiques, soit sur des critères histologiques, grâce à une biopsie rénale systématique réalisée dans certains centres après les six premiers mois de traitement. Hill et al. ont montré[56] que cette biopsie de contrôle apportait encore plus d'informations sur le pronostic rénal que la biopsie initiale : l'analyse histologique avec le calcul d'un score basé sur l'abondance des dépôts ou l'importance de l'inflammation interstitielle prédit de façon très forte l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Quant au pronostic vital des patients lupiques, il est fortement influencé par l'existence ou non d'une néphropathie secondaire au lupus. Dans une grande cohorte européenne [7], il a ainsi été montré que le pourcentage de survie à dix ans de la découverte du lupus était de 94 % pour les patients sans néphropathie versus 88 % pour ceux qui renaient dans la maladie avec une néphropathie lupique avérée. Cette différence semble s'amplifier lorsqu'on prend un recul plus important, avec des pourcentages qui passent à 83 et 54 % respectivement après 20 ans d'évolution de la maladie lupique [57]. Les études de ces dernières années ont permis de prouver que la première cause de mortalité chez les patients lupiques n'était plus la maladie auto-

immune, ni les conséquences infectieuses des traitements immunosuppresseurs, mais essentiellement les maladies cardiovasculaires [7]. Le lupus est véritablement à l'origine d'une athérosclérose majeure et accélérée, possiblement par le biais de la néphropathie (reconnue désormais comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière) mais aussi par l'intermédiaire de l'inflammation chronique et des complications métaboliques des traitements immunosuppresseurs comme les corticoïdes. Ainsi, le risque d'avoir un infarctus myocardique pour une patiente lupique entre l'âge de 35 et 45 ans est 52 fois plus élevé que celui des témoins du même âge, recrutés dans la cohorte de Framingham [58]. Ceci explique pourquoi l'accent est désormais mis sur la détection précoce des sujets à haut risque cardiovasculaire ainsi qu'à la mise en place des mesures préventives pour contrôler les autres facteurs de risque parallèlement à la prise en charge spécifique de la maladie auto-immune.

III. MATÉRIELS ET MÉTHODE

Afin d'élaborer le protocole de prise en charge des néphropathies lupiques prolifératives propres au service de Néphrologie du Centre hospitalier Hassan II de Fès nous avons commencé par définir les néphropathies lupiques concernées par le protocole en se basant sur la classification ISN/RSP 2006 comme suite :

- ✓ Néphropathie lupique classe III active (A) ou active et chronique (A/C).
- ✓ Néphropathie lupique classe IV active (A) ou active et chronique (A/C).
- ✓ Néphropathie lupique classe V associée NL classe III ou IV active (A) ou active et chronique (A/C).

Nous avons exclus les néphropathies lupiques suivantes du protocole :

- ✓ Néphropathies lupiques classe I et classe II
- ✓ Néphropathie lupique classe III et IV chroniques (C) sans signes d'activité.
- ✓ Néphropathie lupique classe V isolée.
- ✓ Néphropathie Classe VI.
- ✓ La néphropathie lupique chez l'enfant.

Ensuite, une revue systématique de la littérature a été réalisée à partir d'une recherche en ligne des recommandations de prise en charge de la néphropathie lupique publiées en langue française et anglaise jusqu' au Mai de l'année 2021. Les recommandations ont été identifiées à l'aide d'une méthode de recherche spécifique au sein de plusieurs sources : · MEDLINE, PUBMED, COCHRANE Library, Up to date et HINARI. La recherche a utilisé les associations des mots clés suivants : « lupus nephritis guideline or practice guideline or clinical practice guideline » et la même combinaison utilisant la forme plurielle « guidelines ». »

- ✓ Les bases de données des recommandations notamment : «National Institute of Health, KDIGO guidelines, EULAR/ERA-EDTA guidelines, HAS, Canadian Medical Association InfoBase, National Institute for Clinical Excellence,». Le mot de recherche utilisé était « lupus nephritis».

- ✓ Des recommandations supplémentaires ont été identifiées par la recherche manuelle au sein des références des éléments sélectionnés, recommandations, articles et revues.

Nous avons retenu les recommandations suivantes :

- The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis 2012.
- Controversies Conference on Glomerular Diseases – KDIGO 2017
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis 2020 (public review version).
- Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. 2019.
- HAS : Le premier Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le Lupus érythémateux systémique (actualisé en 2020).

Nous avons analysé et comparé le contenu des recommandations pour la prise en charge de la néphropathie lupique proliférative et le grade qui leur a été attribué par chaque organisme (niveau de preuve), avec recours aux études et articles publiés en matière de la néphropathie concernée.

Enfin nous avons procédé à la rédaction des protocoles de prise en charge de la NL proliférative propres au service de néphrologie, avec des recommandations conformes aux données récentes de la littérature, claires et s'appuyant sur des recommandations de fort niveau de preuve.

Les protocoles élaborés à travers notre travail, ont été discutés et validés par un groupe de lecture composé de médecins et professeurs du service de néphrologie CHU Hassan II.

IV. Protocole de prise en charge de la néphropathie lupique proliférative:

Ces trois dernières décennies, le traitement de la NL a fait l'objet de plusieurs études contrôlées notamment du groupe NIH (National institutes of health) [70,71] et Euro lupus trial [72] qui ont permis d'établir, puis d'affiner les stratégies thérapeutiques, et ont conduit aux pratiques actuelles. Ainsi, dans les formes prolifératives, il a été démontré la nécessité d'un traitement initial d'attaque « fort » appelée traitement d'induction comportant une association de corticostéroïdes et d'un immunosuppresseur, puis la nécessité d'un traitement d'entretien par MMF ou AZA associé à des corticoïdes à faible dose.

Cependant, les effets indésirables du cyclophosphamide imposent de minimiser ses doses cumulées. Lorsque son utilisation n'est pas souhaitable, il peut être remplacé au cours du traitement d'attaque soit par le MMF/MPA.

La classe histologique joue un rôle central dans le choix du protocole thérapeutique.

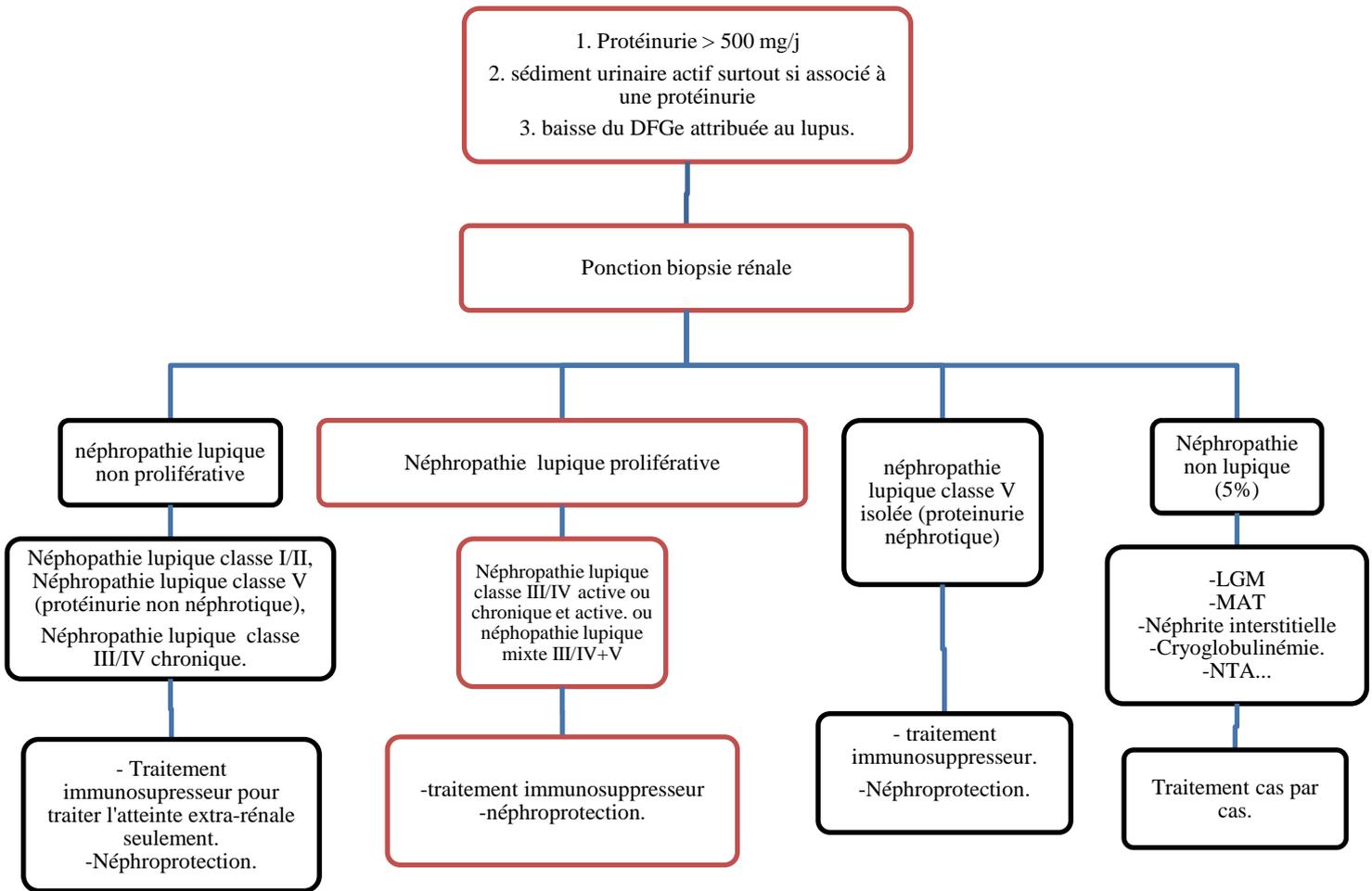


Figure 15: arbre décisionnel devant une néphropathie lupique.

Traitement d'induction :

i. La corticothérapie :

Il faut limiter les doses de stéroïdes pour éviter leurs effets indésirables à court et à long terme.[59]

Aucun schéma n'a été validé par une étude contrôlée dédiée.

Nous proposons deux schémas à titre indicatif : une corticothérapie pour les cas usuels et une corticothérapie pour les formes sévères (associées à une insuffisance rénale aigue)

Quel que soit le schéma, la corticothérapie peut être initiée par voie intraveineuse (perfusion de 500 à de 2500 mg de méthylprednisolone (solumedrol©)), 3 jours de suite, puis relayée par voie orale.[43] Le corticoïde per os de référence est la prednisone (AMM). La posologie d'attaque est 0,3 mg/kg/j à 1 mg/kg/j de prednisone avec comme cible une décroissance à 6 mois à un palier de 5 à 10 mg/j. En cas de poids élevé, il est préférable de ne pas dépasser 80 mg/j comme posologie initiale de prednisone.

Les mesures diététiques d'accompagnement des corticothérapies à forte dose doivent être suivies. Le sevrage éventuel doit prendre en compte le risque potentiel d'insuffisance surrénalienne. (Annexe)

ii. Traitement de première ligne :

1. Induction à base de cyclophosphamide protocoles 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 . En 1992, Boumpas et al.[60] 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). 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.[55], 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). 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[28]. 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.

Le groupe EULAR/ERA/EDTA (2019) recommande l'utilisation du cyclophosphamide à faible dose (EURO-LUPUS : 500mg toutes les 2 semaines pour un totale de 6 bolus) comme traitement de première intention et propose l'utilisation du protocole à forte dose (NIH court : 1 bolus par mois de 0.5-0.75 g/m² pendant 6 mois) que pour les forme sévère (syndrome néphrétique associé à une insuffisance rénale avancée).[43]

2. Induction par MMF/MPA :

Plusieurs études prospectives ont suggéré que le mycophénolate mofétil était équivalent au cyclophosphamide en traitement d'attaque [35, 41]. L'étude la plus importante a été l'étude internationale Aspreva Lupus Management Study 1 (ALMS 1) 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 % [41]. 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) [61]. 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 [62]. 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, 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 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 [63].

iii. Traitement d'induction émergent :

1. Induction par 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 [64]. 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 [65]. 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 [24].

2. CNI et protocole Multi-Target :

Un certain nombre de méta-analyses suggère que CNI (seul ou dans le cadre d'un régime Multi-target) peut avoir un bon rapport efficacité /toxicité dans LN, et donc, la combinaison du MMF avec un CNI (surtout TAC) est incluse comme option thérapeutique dans les dernières recommandations EULAR/ERA-EDTA, en particulier dans en cas de protéinurie néphrotique. Jusqu'à plus de données en populations non-asiatiques et études avec un suivi plus long et des données sur les résultats rénaux tels que la prévention de l'insuffisance rénale sont disponibles,

La CNI et le schéma «multi-cibles» ne peuvent pas être universellement recommandés en première ligne traitement. De plus, la néphrotoxicité et d'autres effets secondaires de l'utilisation de CNI doivent être pris en compte lors du choix pour un CNI régime. [43, 66, 67].

iv. Traitement des formes résistantes ou réfractaires :

✓ Formes résistantes :

Si la rémission n'est pas obtenue à 6 mois avec un des 2 immunosuppresseurs (CYC ou MMF), il est recommandé d'essayer l'autre immunosuppresseur.

✓ Formes réfractaires :

Le Rituximab (**hors AMM**) (375 mg/m² de surface corporelle à J1, J8, J15, J22, ou 1 g à J1 et J15) peut être utilisé en 3^e intention au cours du traitement d'attaque. Même si une étude contrôlée n'a pas démontré l'intérêt de son adjonction à un traitement par corticoïdes et MMF, l'expérience tend à montrer son intérêt chez certains patients difficiles à traiter, en association aux stéroïdes et/ou aux immunosuppresseurs.

Le tacrolimus (ou la ciclosporine) pourrait être proposé dans des cas difficiles, en association avec des stéroïdes +/- le MMF. Sa validité au long cours doit être montrée puisqu'on ne sait pas si les succès observés à court terme dans des essais contrôlés sont à porter au crédit de son effet immunosuppresseur et/ou de son effet antiprotéinurique indépendant de son effet immunosuppresseur, puisque le risque de rechute à son arrêt n'est pas évalué et puisqu'il s'agit d'un potentiel néphrotoxique.

a. Traitement d'entretien :

Un traitement d'entretien est nécessaire pour les glomérulonéphrites lupiques prolifératives avec signes d'activité histologique (glomérulonéphrites de classe III ou IV A +/-C +/-V de la classification de l'ISN/RPS 2003) dans le but de prévenir les rechutes (près de 35% des patients traités par corticoïdes et immunosuppresseurs auront au moins une rechute rénale avec un risque plus élevé dans les années qui suivent le traitement d'attaque).

On peut énoncer les règles suivantes :

- Le traitement d'entretien est nécessaire dès la fin du traitement d'induction.
- Il n'y a aujourd'hui plus d'indication pour le cyclophosphamide en traitement d'entretien.
- Le MMF (cellcept[®]) est efficace (voire plus efficace que l'azathioprine selon l'étude ALMS2), sa posologie doit être entre 500 mg matin et soir et 1g

matin et soir (on débute le traitement d'entretien en atteignant progressivement 1 g matin et soir et l'on peut réduire ensuite annuellement, moins de 500 mg par prise étant probablement futile). Le MMF est incompatible avec la grossesse.

- L'azathioprine (Imurel[®]) est efficace (autant que le MMF selon l'étude MAINTAIN). Il est initié à 2mg/kg/j en une prise, et peut être réduit annuellement et progressivement à 1mg/kg/j. Il est compatible avec la grossesse.
- Le mycophénolate sodique (Myfortic[®]) n'a pas fait l'objet d'étude spécifique au cours du lupus rénal. Son utilisation comme traitement d'entretien peut parfois être discutée et fondée sur sa similarité d'action avec le MMF. Il est incompatible avec la grossesse.
- Le Rituximab n'a pour l'instant pas été validé en entretien.
- Le traitement d'entretien doit être maintenu 2 à 3 ans au minimum. Au-delà, sa poursuite est probablement efficace pour réduire le risque de rechute mais le rapport bénéfice (prévention des rechutes) / risque (effets indésirables) n'est actuellement pas établi (étude en cours). Il faut probablement poursuivre bien au-delà de 3 ans chez les patients à risque élevé de rechutes (antécédents de rechutes, situation à risque de rechute telles une grossesse en cours ou souhaitée, sexe masculin, début pédiatrique du lupus...).

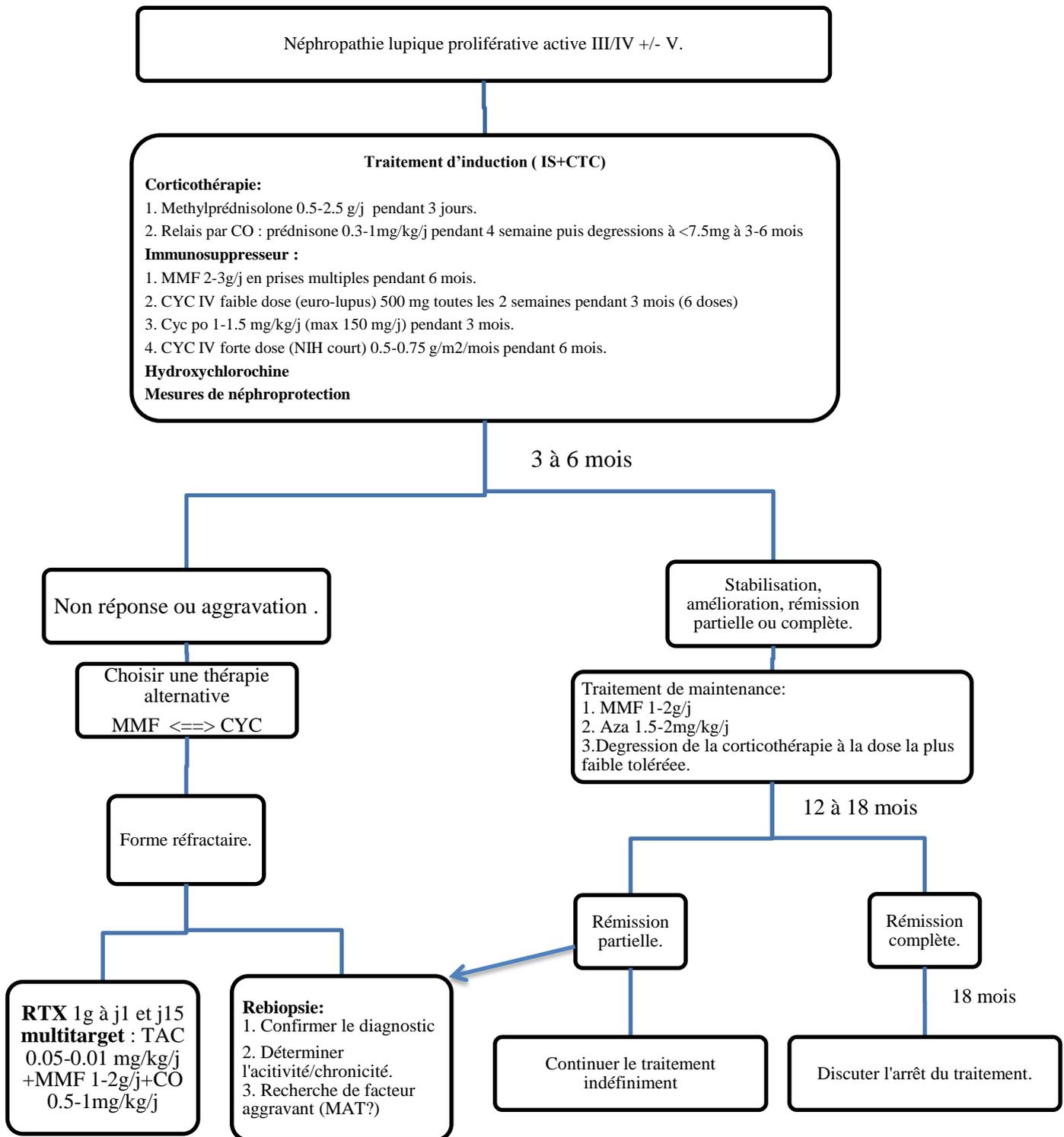


Figure 16 Protocole de prise en charge de la NL proliférative active

Tableau 4: Traitement immunosuppresseur et d'accompagnement dans la NL proliférative.

	Induction de la rémission (immunosuppresseur associé à la corticothérapie)	Entretien de la rémission	Ne pas oublier
1 ^{ère} ligne	MMF (1.5 gx2/jour) ou Myfortic: 720 mg 2x/j (x 6 mois)	MMF (1gx2/j) ou Azathioprine (2 mg/kg) Pendant ≥ 2 à 3 ans (poursuite ultérieure?)	Bloqueur du SRA en cas de protéinurie > 1g/g et/ou HTA
	Cyclophosphamide selon « Euro-lupus : 500 mg tous les 15 j X 6»		Hydroxychloroquine
En cas de sévérité importante	Discuter Cyclophosphamide selon NIH court (0.5-0.75 g/m ² /4 semaines X 3 à 6)		Prophylaxie antiinfectieuse = vaccins +/- antibioprofylaxie
2e ligne (résistant)	Switch de CYC au MMF ou du MMF au CYC		Prophylaxie primaire antithrombotique en cas de syndrome néphrotique sévère (albumine <20g/L)
3e ligne (réfractaire)	Rituximab (1g à J1 / J15) ou Tacrolimus (0.05-0.1 mg/kg/j : T0 cible : 4-6 ng/mL) +/- MMF 0.5- 1gx2/j	Traitement hypolipémiant en cas d'hypercholestérolémie	

b. Traitement adjuvant :

Les causes de morbi-mortalité des patients lupiques sont, en dehors des atteintes sévères de la maladie, liées à des événements cardiovasculaires, infectieux et/ou iatrogènes. La prise en charge et surtout, la prévention, de ces comorbidités est aussi importante que la prise en charge pharmacologique spécifique du LS elle-même, et doit être initiée dès le début du suivi, sans attendre les premières complications.

i. Prise en charge du risque cardiovasculaire :

Il n'existe pas d'outils (ou scores) d'évaluation du risque cardiovasculaire développé spécifiquement pour le LS. Néanmoins, les recommandations pour la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez le patient adulte lupique ont fait l'objet de recommandations d'experts français dans lesquelles le LS est considéré comme un facteur de risque supplémentaire comptabilisé dans le calcul des scores de référence en population générale. Il est recommandé de dépister systématiquement les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels de manière annuelle.

Tableau 5: Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels au cours du lupus [68]

EVALUATION AU MOINS ANNUELLE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES (FRCV) MODIFIABLES			
Objectifs lipidiques	En l'absence d'antécédent cardiovasculaire personnel (Prévention primaire)	<p>Déterminer le nombre de FRCV : Compter 1 pour chacun des facteurs de risque suivants :</p> <p>Age : ♂ ≥ 50 ou ♀ ≥ 60 ans</p> <p>Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce</p> <p>Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans</p> <p>HTA traitée ou non</p> <p>Diabète de type 2, traité ou non.</p> <ul style="list-style-type: none"> HDL-cholesterol < 0,40 g/L Ajouter 1 en raison du lupus systémique <p>Soustraire 1 si HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/L</p>	<p>Déterminer la cible de LDL-cholestérol en fonction du nombre de FRCV :</p> <p>0 facteur de risque : LDL ≤ 2,20 g/L</p> <p>1 facteur de risque : LDL ≤ 1,90 g/L</p> <p>2 facteurs de risque : LDL ≤ 1,60 g/L</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 facteurs de risque ou plus : LDL ≤ 1,30 g/L (intervention diététique et statine si insuffisant) <p>Pas de traitement systématique en l'absence de dyslipidémie</p>
	En cas d'antécédent cardiovasculaire personnel (Prévention secondaire)	LDL-cholestérol < 0,7g/L (intervention diététique et statine)	
Objectifs tensionnels (age < 80 ans)	Absence de protéinurie	Absence de diabète	PA < 140/90
		Présence d'un diabète	PA _s < 140 et PA _d entre 80 et 85mmHg
	Avec protéinurie	Envisager PA _s < 130mmHg (privilégier les inhibiteurs du système rénine-angiotensine)	
Prévention primaire par aspirine	Prévention primaire par aspirine faible dose	En présence d'un anticoagulant circulant lupique et/ou d'un anticorps anticardiolipine persistant à titre modéré à élevé et/ou si risque d'évènement cardiovasculaire fatal >5% à 10 ans	

ii. Prise en charge du risque infectieux :

Les infections restent l'une des premières causes de mortalité, de surmortalité et de morbidité au cours du lupus systémique. Le risque infectieux est la conséquence de la baisse de l'immunité induite par les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs et les atteintes viscérales, notamment rénales, de la maladie. Le lupus en lui-même pourrait aussi constituer un facteur indépendant de susceptibilité aux infections. Les infections sont statistiquement associées à la corticothérapie, au traitement immunosuppresseur, à la lymphopénie et à l'hypocomplémentémie. Elles surviennent surtout chez les patients avec un lupus systémique actif.

Les principes élémentaires d'hygiène et d'éducation doivent être conseillés : lavage des mains et éviction des patients susceptibles de transmettre une maladie infectieuse.

L'ensemble des recommandations sur la prévention des infections et la vaccination dans le LS repose en très grande majorité sur des avis d'experts avec des niveaux de preuve scientifique faibles. De plus, l'extrapolation au lupus des données établies à partir d'autres maladies avec immunodépression doit se faire avec prudence. La prévention des infections repose sur les vaccinations et l'antibioprophylaxie.

1. La vaccination :

Les vaccinations recommandées sont :

- a. Celles du calendrier vaccinal en vigueur pour la population générale et
- b. La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque.

Pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie (> 10 mg/j d'équivalent prednisone), la vaccination contre la grippe saisonnière est également recommandée.

Les patients lupiques immunodéprimés ne doivent pas recevoir de vaccin vivant en raison du risque de survenue d'une maladie vaccinale.

- La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite.
- Les vaccinations doivent être réalisées de préférence au cours d'une phase inactive de la maladie lupique. Pendant les poussées, la vaccination reste cependant tout à fait possible en particulier contre la grippe et le pneumocoque, si elles n'ont pas été proposées avant.
- Avant de vacciner, il faut s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination.
- Après avoir vacciné, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).
- **En cas d'immunodépression médicamenteuse :**
 - o Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours du lupus, avant la mise en route du traitement immunosuppresseur si possible, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite (ROR, varicelle et fièvre jaune),
 - o Les vaccins inactivés ou sous-unitaires peuvent être administrés sans restriction particulière,

- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive,
- Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas,
- L'efficacité des vaccins peut être considérablement diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées,
- La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysodique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi du vaccin polysodique non conjugué 23-valent,
- Le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans,
- Produits sanguins et vaccins vivants (ROR, varicelle et fièvre jaune) : un délai doit être respecté entre l'administration d'un vaccin vivant (contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle) et l'administration d'un produit sanguin (produit labile ou immunoglobulines intraveineuses), afin de ne pas inactiver le vaccin par les immunoglobulines présentes dans le produit sanguin,
- Pendant une corticothérapie, l'administration d'un vaccin vivant est contre indiquée au-delà des doses et durées suivantes (corticothérapie immunosuppressive) :
 - Chez l'adulte : 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines.
 - Chez l'enfant : 2 mg/kg d'équivalent-prednisone par jour (et au-delà de 20 mg par jour chez les enfants de plus de 10 kg), depuis plus de deux semaines.

- Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.
 - Après arrêt d'un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire est correctement rétablie entre 3 mois et un an après l'arrêt du traitement. Ainsi, après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois (six mois après un traitement par Rituximab). (Annexe)

2. Antibioprophylaxies :

- ✓ Prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci* :

La survenue d'une pneumocystose est un événement rare au cours du lupus. La prophylaxie peut se discuter chez les patients les plus fortement à risque de développer une pneumocystose : maladie lupique très active, surtout en cas d'atteinte rénale, traitement par corticoïdes à doses importantes ou par immunosuppresseur, surtout en cas de lymphopénie profonde. Il existe très peu de données sur le parallélisme entre le taux de lymphocytes ou de CD4 et la survenue d'une pneumocystose. Il n'y a pas de données non plus sur l'existence d'un chiffre seuil en dessous duquel le risque augmenterait de façon significative. **L'utilisation d'une prophylaxie primaire pour les patients traités par corticoïde et/ou immunosuppresseurs ne doit pas être systématique** car elle ne repose sur aucune donnée scientifique au cours du lupus systémique.

Dans le cas où une prophylaxie primaire est décidée, les médicaments utilisés sont :

- Triméthoprim 80 mg/jour + sulfaméthoxazole 400 mg/jour ;
- En cas d'allergie aux sulfamides : aérosols de pentamidine (300 mg/dose) toutes les 3 ou 4 semaines ou atovaquone par voie orale (1500 mg/j) (hors AMM).

Les sulfamides, dont fait partie le sulfaméthoxazole, semblent être responsables de plus d'allergies chez le sujet lupique que chez les sujets sains, et pourraient avoir un rôle accélérateur/inducteur de lupus.

iii. Prise en charge du risque iatrogène

✓ Lié à la corticothérapie

- Mesures diététiques restreignant les apports glucidiques et caloriques et limitant les apports sodés lorsque cela est nécessaire (HTA, insuffisance rénale et/ou syndrome néphrotique, atteinte cardiaque);
- Strict contrôle des paramètres tensionnels, glucidiques et lipidiques ;
- Supplémentation potassique si nécessaire ;
- Prévention de l'ostéoporose: apport de vitamine D, régime riche en calcium, recommander l'exercice physique régulier, biphosphonates (étidronate et alendronate (hors AMM), risedronate et acide zolédronique (AMM)), tériparatide chez l'adulte ;
- Dépistage et traitement des foyers bactériens latents ;
- L'adjonction d'une gastroprotection systématique n'est pas justifiée en cas de corticothérapie, la prise d'IPP au long cours étant elle-même associée à des effets indésirables (ostéopénie, carences vitaminiques, infections à Clostridium...);
- Dépistage d'une cataracte par un fond d'œil annuel.

✓ Lié au cyclophosphamide

- Prévention des cystopathies induites par le cyclophosphamide : hyperhydratation parentérale lorsqu'elle est possible, pouvant être associée à l'administration de Mesna (AMM) ;
- Contraception efficace pour les patients des 2 sexes en période d'activité génitale :
 - Chez les femmes en âge de procréer : l'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'administration de cyclophosphamide ;
 - En l'absence de possibilité de préservation de la fertilité autre, une protection ovarienne par agoniste de la GnRH (leuproréline 3,75 mg/ mois en sous-cutané) (hors AMM) peut être envisagée, soit en 2ème partie de cycle, soit sous progestatif afin d'éviter l'effet flare up ;
 - Cryoconservation du sperme.[44]

c. Le suivi :

✓ Objectifs

- Préciser l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Evaluer la réponse thérapeutique et ajuster le traitement.
- Dépister d'éventuelles atteintes viscérales infra-cliniques liées au lupus ;
- Évaluer l'acceptabilité, l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- Rechercher d'éventuelles comorbidités, évaluer le risque vasculaire et infectieux.

✓ Rythme et contenu des consultations

Une prise en charge exclusivement ambulatoire n'est pas toujours possible ni souhaitable au cours du lupus, et une hospitalisation doit pouvoir être organisée à tout moment en cas de nécessité. Dans les autres situations, la fréquence des consultations et des examens doit être adaptée :

- À l'état clinique du patient, à son degré d'autonomie ;
- À la sévérité et au profil évolutif de la maladie, au type d'atteinte viscérale et/ou à la survenue d'événements intercurrents ;
- Aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables) ;
- À d'éventuelles situations particulières (grossesse, difficultés d'adhésion au traitement par exemple).

On peut ainsi proposer de faire un examen clinique :

- Au minimum tous les mois, en cas de grossesse ou de lupus évolutif, notamment en cas d'atteinte viscérale grave ;
 - Tous les 3 mois dans les situations intermédiaires ;
 - Tous les 6 mois en période de quiescence ;
 - Voire 1 fois par an après plusieurs années de quiescence ou pour des lupus de phénotype peu sévère.
- ✓ Entretien et examen clinique

L'entretien médical et l'examen clinique de suivi sont identiques à ceux réalisés lors de l'évaluation initiale. Une attention toute particulière devra être portée à l'hygiène de vie (lutte contre le tabagisme), à la vérification de la compréhension par le patient de sa maladie et de son traitement, aux modalités de contraception et à un éventuel projet de grossesse.

✓ Examens paracliniques

De même, la fréquence des examens complémentaires est adaptée:

- À l'état clinique du patient ;
- À l'activité et à la sévérité de la maladie ;
- Aux comorbidités ;
- Aux traitements.
- Ces examens visent :

- À surveiller le lupus et à dépister des atteintes spécifiques parfois asymptomatiques (rénales surtout, mais aussi hématologiques) ;
- À dépister les complications des traitements. Les examens qui paraissent essentiels sont :
 - La recherche de protéinurie par bandelette urinaire (BU) ou sur échantillon, complétée si elle est positive d'une quantification précise (rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon ou protéinurie des 24 heures), effectuée tous les 3 à 6 mois. Ceci peut être fait lors des consultations ou par le patient dans l'intervalle ;
 - Recherche d'une hématurie (BU ou ECBU) ;
 - Hémogramme ;
 - Créatininémie ;
 - Transaminases et phosphatases alcalines ;
 - Exploration des anomalies du bilan glucidique et lipidique : 1 fois/an ;
 - Recherche d'infections virales (VHC, VHB, VIH) si utilisation d'immunosuppresseurs ou d'une biothérapie ;
 - Dosage des fractions C3 voire C4 du complément (il faut cependant souligner qu'une maladie active rénale peut s'associer à un taux normal de C3 et inversement) ;
 - Dosage des anticorps anti-ADN natif (l'intérêt de les répéter plus souvent que tous les 6 mois n'est pas établi) ;
 - Dosage du taux sanguin d'hydroxychloroquine surtout si suspicion de non-adhésion (notamment en cas de poussée) ;
 - Examen gynécologique annuel : un dépistage annuel du cancer du col de l'utérus par FCU doit être proposé aux patientes lupiques immunodéprimées (antécédent de prescription, ou prescription actuelle d'un

immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie).

- Suivi ophtalmologique si utilisation d'hydroxychloroquine (cf tableau 18) ou si signes de cataracte ou autres complications de la corticothérapie ;
- Ostéodensitométrie à la recherche d'une ostéopénie si corticothérapie.

D'autres examens peuvent être répétés, notamment en vue d'une grossesse : anticorps anti- phospholipides (anticardioline, anti β 2GP1, anticoagulant circulant lupique), voire recherche d'anticorps anti-SSA.

Certains examens supplémentaires pourront bien sûr être demandés selon le contexte clinique (CRP par exemple devant une sérite, bilan infectieux devant une fièvre, albumine si protéinurie...) .

Tableau 6 Recommandation de la société espagnole de néphrologie pour le suivi des néphropathies lupiques [44]

	Mois												
	Initial	1 ^{er}	2 ^o	3 ^o	4 ^o	5 ^o	6 ^o	9 ^o	12 ^o	15 ^o	18 ^o	21 ^o	24 ^o
FNS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hémostase	X								X				X
Glycémie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urémie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Créatinémie & DFG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Albuminémie	X	X	X	X			X	X	X		X		X
Bilan lipidique	X			X			X	X	X		X		X
Ac anti-ADNn	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Ac anti-Ro (SSA)	X								X				X
Ac anti-La (SSB)	X								X				X
Ac anti-RNP ¹	X								X				X
Facteurs rhumatoïdes	X								X				X
Immunoglobulines	X								X				X
Ac anti-Sm ¹	X								X				X
Ac anti-C _{1q} ²	X								X				X
Complément (C ₃ et C ₄)	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Lupus anticoagulant aCL et anti-B2GPI (IgG et IgM) ³	X								X				X
25 (OH) D ₃	X						X		X				X
PTH	X								X				X
TSH	X												
Protéinurie des 24H ou le ration Pr/Cr dans les urines	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sédiments urinaires	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECB des Urines ⁴	X												
Echo. abdominale ⁴	X												

aCL: Anticardiolipine; anti-B2GPI: anti-beta2 glycoprotéine 1.

1: Il n'est pas nécessaire d'investiguer ces anticorps qu'ils se sont déjà révéler positifs ou négatifs, une fois que le diagnostic de NL a été posé. Il est recommandé de les rechercher au moins un fois par an chez tous les patients atteints de LES.

2: Non disponible dans la majorité des établissements de santé.

3: Il n'est pas recommandé de refaire le test des antiphospholipide après le diagnostic, si les tests précédents étaient toujours positifs de façon persistante.

4: En rapport avec les données cliniques.

Remarques : Les anticorps antinucléaires et les autres anticorps non spécifiques du lupus ne sont pas des marqueurs d'évolutivité de la maladie. Ils ne doivent pas être répétés systématiquement.

Tableau 7 Surveillance des traitements du lupus systémique (HAS 2020)

Médicaments	Bilan pré-thérapeutique	Surveillance	Remarques
Corticoïdes	Pression artérielle ECG glycémie à jeun, bilan lipidique, ionogramme, NFS ostéodensitométrie	Pression artérielle glycémie/an, bilan lipidique/an Surveillance ophtalmologique x 1/an	mesures associées : Mesures hygiéno- diététiques Supplémentation vitamino-calcique, +/- biphosphonate
Hydroxychloroquine	Bilan ophtalmique (FO + examen des champs visuels)	Surveillance ophtalmologique (FO +/- OCT à 5 ans puis tous les ans)	anomalie : Effet du traitement puis réévaluation à 6 mois en vue d'une réintroduction à plus faible dose
Azathioprine	NFS, créatininémie, transaminases, albumine, ionogramme	NFS 1 fois/ semaine pendant 1 mois puis 1 fois/mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois, ou 1-2 semaine après une modification ionogramme, créatininémie /6 mois transaminases /an suivi dermatologique et gynécologique	Association contre- indiquée avec l'allopurinol Dosage des 6-TGN : intérêt en cas d'inefficacité pour vérifier surveillance
Ciclosporine	TA créatininémie, bilan lipidique, uricémie, bilirubinémie, Phosphatases alcalines	Pression artérielle créatininémie /15 jours pendant 3 mois puis 1 fois/mois (si augmentation >30%, diminuer la dose de 25- 50%) Bilan hépatique, magnésémie	Association contre- indiquée avec : tacrolimus, rosuvastatine

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

<p>Méthotrexate</p>	<p>NFS, créatininémie, transaminases, albumine, ionogramme, phosphatases alcalines, radio pulmonaire de moins de 1 an</p>	<p>NFS, plaquettes 1 fois/ semaine pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois albumine, transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines tous les mois urémie, créatininémie tous les mois.</p>	<p>réduction de la dose ou arrêt si transaminases > 3N, Hb < 10g, plaquettes < 100 000, leucocytes < 3000</p>
<p>MMF</p>	<p>NFS Ionogramme Créatininémie Transaminases</p>	<p>NFS, urée, créatininémie, bilan hépatique 1 fois/semaine le premier mois puis tous les 15 jours puis 1 fois/mois</p>	

IV. CONCLUSION

La néphropathie lupique est l'une des complications les plus graves du lupus érythémateux systémique, elle doit être dépistée très précocement.

Dès les premiers symptômes d'atteinte rénale, les patients lupiques doivent être adressés en milieu spécialisé afin d'établir un diagnostic précis des lésions, instaurer un traitement adapté et éviter de « sur-traiter » des lésions chroniques relevant d'un traitement symptomatique.

Le pronostic et le traitement de l'atteinte rénale du lupus se sont améliorés de façon incontestable ces dernières années. Il n'en reste pas moins que la principale difficulté de la prise en charge au long cours de ces patients est liée à une thérapeutique agressive poursuivie parfois pendant plusieurs mois ou années (corticoïdes, immunosuppresseurs) et comportant un risque de complications iatrogènes élevé (notamment la susceptibilité aux infections). C'est pourquoi, il est devenu nécessaire d'envisager de nouvelles options thérapeutiques.

Confronté à un patient avec une NL de classe III ou IV active, une prescription de CYC IV sous forme de bolus à faible dose (500mg) chaque 2 semaines pendant 3 mois ou le MMF à la dose de 3g/j pendant 6 mois en association avec des CTC (3 bolus de 500–2500mg/j puis relais par CO : 0.3–0.5mg/kg/j) reste le gold standard en ce moment.

Cependant, en cas de forme grave de NL proliférative, un traitement plus agressif par CYC IV à la dose de 0.5–0.75 g/m² mensuel pendant 6 mois en association au CTC (3 bolus de 500–2500mg/j et relais par CO : 1 mg/kg) est justifié.

Même si le protocole dit « multi-cibles » semble prometteur, nous manquons aujourd'hui de données prospectives à long terme chez des patients qui ont reçu cette médication comme première ligne thérapeutique.

Pour le traitement d'entretien, la préférence sera donnée soit au MMF soit à l'AZA.

Il ne faut pas négliger l'éducation thérapeutique et les mesures de néphro-protection à cause de leur impact majeur sur le contrôle de la maladie et la prévention des rechutes.

Grâces aux nouvelles recommandations des sociétés savantes on a pu actualiser le protocole de prise en charge de la néphropathie lupique proliférative. Ce dernier va permettre d'unifier et d'optimiser la prise en charge de ces patients sans oublier son impact sur la recherche scientifique dans ce contexte.

V. REFERENCES

- [1]. JAN J. WEENING, O.B.O.T.I.S.O.N.a.R.P.S.W.G.O.T.C.O.L.N., *The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15: p. 241–250.
- [2]. P.RIEU, *Étude L.U.N.E. : Épidémiologie de la néphropathie lupique : étude d'incidence et suivi à 2 ans*. 2006.
- [3]. Karras., A., *Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé* Presse Médicale, 2012(41): p. 260–266.
- [4]. E.Renaudineau, Y.L.M., A. Chauveau, P. Youinou, *Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique*. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008(23): p. 137–142.
- [5]. Rahman A, I.D., *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med 2008(358(9):929): p. 39.
- [6]. Seligman VA, S.C., Lum R, Inda SE, Lin D, Li H, et al., *The Fc gamma receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians*. . Arthritis Rheum 2001(44:618): p. 25.
- [7]. Cervera R, K.M., Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al, *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period:a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients*. Medicine, 2003(82): p. 299–308.
- [8]. Meyer.O., *Lupus érythémateux systémique*. EMC–Rhumatologie Orthopédie, 2005(2): p. 1–32.
- [9]. I.Ségalen, Y.R., S.Hillion, C.Hanrotel, Y.LeMeur, P.Youinou., *Quels auto anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique?* Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2011(26): p. 113–117.

- [10]. MK., C., *Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus.* . N Engl J Med 2008(358(9):956): p. 61.
- [11]. D'Andrea DM, C.-G.B., Kleyman TR, Foster MH, Madaio MP., *Lupus autoantibodies interact directly with distinct glomerular and vascular cell surface antigens.* Kidney Int, 1996(49:1214): p. 21.
- [12]. Budhai L, O.K., Davidson A. , *An in vitro assay for detection of glomerular binding IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus.* J Clin Invest, 1996(98:1585): p. 93.
- [13]. NiaudetP., *Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires.* EMC Pédiatrie 2005(2): p. 12-30.
- [14]. CA.O'Callaghan, *Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement.* . 2006: p. 140-151.
- [15]. S Beji, H.K., F Ben Moussa, E Abderrahim, R Goucha, F Hamida, H Hedri, F El Younsi, T Ben Abdellah, A Kheder, H Ben Maiz. , *Néphropathie Lupique à propos de 211 cas. Service de néphrologie et de médecine interne Hôpital Charles Nicolle Tunis, Tunisie.* . La Revue de médecine interne, 2005(26): p. 8-18.
- [16]. M.Zabaleta-Lanz, *Silent nephritis in systemic lupus erythematosus.* Lupus, 2003. 12(1):: p. 26-30.
- [17]. Malvar A, A.V., Lococo B, Ferrari M, Delgado P, Nagaraja HN, Rovin BH., *Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis.* Kidney Int., 2020(Jan;97(1)): p. 156-162.
- [18]. Cross J, J.D., *Diagnosis and treatment of kidney disease.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005(19:785-98.).

- [19]. Seligman VA, L.R., Olson JL, Li H, Criswell LA., *Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis*. AmJ Med, 2002(112:726-9).
- [20]. Weening JJ, D.A.V., Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, *International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Néphrites ; renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. Kidney Int, 2004(65:5): p. 21-30.
- [21]. RT, M., *Lupus nephritis*. In: *Kidney Pathology Decennial 1966-1975*. edited by Sommers SC, East Norwalk, CT, Appleton-Century-Crofts, 1975: p. 435-450.
- [22]. Bajema IM, W.S., Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, D'Agati VD, Ferrario F, Haas M, Jennette JC, Joh K, Nast CC, Noël LH, Rijnink EC, Roberts ISD, Seshan SV, Sethi S, Fogo AB. , *Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices*. . Kidney Int. , 2018(Apr;93(4):789-796).
- [23]. El Hachmi M, J.M., Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA, *Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome*. Lupus, 2003. 12(692): p. 6.
- [24]. Condon MB, A.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:: p. 1280-6.

- [25]. Faurschou M, S.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**: p. 1563.
- [26]. Korbet SM, L.E., 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**: p. 904.
- [27]. Chen YE, K.S., Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ, *Collaborative Study Group Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis.* J Am Soc Nephrol Clin. **3**: p. 46.
- [28]. Houssiau FA, V.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): p. 4.
- [29]. Touma Z, U.M., Ibañez D, *Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment.* J Rheumatol. **41**(688): p. 97.
- [30]. L.Monassier, *Les anti- inflammatoires stéroïdiens.* . DCEM3. 2005/2006 Faculté de Médecine de Strasbourg.
- [31]. H.Dussauze, *Corticothérapie systémique et risque infectieux.* La Revue de médecine interne, 2007: p. 841-851.
- [32]. J.Kuhn, G.P., *Comment gérer l’arrêt d’une corticothérapie ?* Presse Med. , 2014(43:): p. 453-459.
- [33]. Fadi Fakhouri, P.L., *Traitements actuels des néphropathies lupiques.* . Revue du Rhumatisme 2007(7[4 (2007)): p. 759-764.
- [34]. VIDAL PROFESSIONNEL. 2012.

- [35]. Zhu B, C.N., Lin Y, *Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Nephrol Dial Transplant, 2007. 22(1933): p. 42.
- [36]. Buratti S, S.I., Spencer CH, Bartosh S, Reiff A., *Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A*. J Rheumatol, 2001(28:2103-8).
- [37]. Fu YF, L.G., *Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine*. ClinNephrol, 2001(55:318): p. 21.
- [38]. GROUP, E.M.M.S., *Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection*. Lancet, 1995. 345, : p. 1321-1325.
- [39]. GREGORY CR, P.R., HUIE P, *Effects of treatment with cyclosporine, FK506, rapamycin, mycophenolic acid or desoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo*. Transplant Proc, 1993(25): p. 770-771.
- [40]. MOHACSI PJ, T.D., HULLIGER B, *Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet derived growth factor or endothelial cell growth factor*. J Heart Lung Transplant, 1997(16): p. 484-492.
- [41]. Appel GB, C.G., Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D., *Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis*. J Am Soc Nephrol, 2009. 20(1103): p. 12.
- [42]. Ginzler, E.A., G.B. & Dooley, Mary, *Aspreva Lupus Management Study (ALMS): Maintenance Results*. Arthr Rheum, 2010(62).

- [43]. Fanouriakis A, K.M., Cheema K, Boumpas DT, *2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephriti*. Ann Rheum, 2020. **79**: p. 713–723.
- [44]. Guillermo Ruiz–Irastorza, G.E., Miguel A. Frutos, Juan Jiménez–Alonso, Carlos Quereda, *Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica*. Revista Nefrología, 2012. **32**(Février 2020): p. 1–35.
- [45]. G, H., *Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus érythémateux systémique*. 2005. **72**(6): p. 563–571.
- [46]. Sifontis NM, C.L., Constantinescu S, Lavelanet AL, Moritz MJ, Armenti VT, *Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus*. Transplantation 2006. **82**(1698): p. 702.
- [47]. Ladrière., M., *Indications actuelles de l’azathioprine en néphrologie*. . Néphrologie & Thérapeutique 2013. **9**: p. 8–12.
- [48]. JC., A.Z.e.P., *Traitement du lupus systémique*. . La Revue de Médecine Interne, 2007. **28**: p. S306–S309.
- [49]. Uy, S.G.T.D.a.A., *Success Using Tacrolimus in Patients with Proliferative and Membranous Lupus Nephritis and Refractory Proteinuria* HAWAII JOURNAL OF MEDICINE & PUBLIC HEALTH, 2013. **72**(9): p. s4.
- [50]. HU W, L.Z., SHEN S *Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy*. Chin Med J (Engl), 2003. **116**: p. 1827–1830.
- [51]. LafyatisR , Y.o.M., M arshak–Rothstein A., *Antimalarial agents : closing the gate on Toll like receptors ?*. ArthritisRheum, 2006. **54**: p. 30–68.

- [52]. Pons–Estel GJ, A.G., Mcgwin G, et al, LUMINA Study Group, *Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort.* . ArthritisRheum, 2009. 61(830): p. 9.
- [53]. Petri M, E.M., Li J, Magder LS, Goldman DW, *Hydroxychloroquine Blood Levels Predict Hydroxychloroquine Retinopathy.* Arthritis Rheumatol, 2020. 72(3): p. 448–453.
- [54]. C. Abdelkefi, T.L., A. El Ouni, S. Toujani, S. Hamzaoui, S. M'rad, K. Bouslama, *Les antipaludéens de synthèse : toxicité en pratique clinique.* La Revue de Médecine Interne, 2017. 38: p. 169.
- [55]. Houssiau FA, V.C., D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera 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(8): p. 31.
- [56]. Hill GS, D.M., Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP et al. , *Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages.* Kidney Int, 2001. 59(304): p. 16.
- [57]. 57. Bujan S, O.–R.J., Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortes J et al., *Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients.* Ann Rheum Dis, 2003. 62(9).

- [58]. Manzi S, M.E., Rairie JE, Conte CG, Medsger TAJr, Jansen-McWilliams L et al., *Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study*. Am J Epidemiol, 1997. **145**(5): p. 408-15.
- [59]. Guillermo Ruiz-Irastorza, A.D., Isabel Perales, Irama Villar, Miriam Garcia, Sonia Delgado, Munther Khamashta,, *Prednisone in lupus nephritis: How much is enough?* Autoimmunity Reviews, 2014. **13**(2): p. 206-214.
- [60]. Boumpas DT, A.H.r., Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE., *Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis*. Lancet, 1992. **26**(741): p. 5.
- [61]. Isenberg D, A.G., 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): p. 40.
- [62]. Henderson L, M.P., Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, *Treatment for lupus nephritis*. . Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**(CD002922).
- [63]. Rovin BH, P.S., 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): p. 53.
- [64]. Rovin BH, F.R., Latinis K. 2012, *Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study*. Arthritis Rheum 2012. **64**(12): p. 15-26.

- [65]. Moroni G, R.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): p. 7.
- [66]. Choi C-B, W.S., Bae S-C., *Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis*. Lupus, 2018. 27(1007): p. 11.
- [67]. Chen W, T.X., Liu Q, *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): p. 44.
- [68]. Arnaud L, A.Z.g.F.L.É.s.R.F.e.l.c.d.r.e.d.c.d.l.e.s.d.a., *Dépistage et prise en charge du risque cardiovasculaire au cours du lupus systémique : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d'une analyse de la littérature et de l'avis d'experts*. Rev Med Interne, 2015 Jun;36(6)(372): p. 80.

VI. ANNEXES

Annexe 1 critères ACR 1997

CRITÈRES ACR	DÉFINITION	FREQUENCE
Arthrites	Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques	84%
Erythème malaire	Erythème fixe, plat ou surélevé sur les éminences malaires, tendant à épargner les plis naso-labiaux	58%
Photosensibilité	Eruption cutanée inhabituelle secondaire à l'exposition	45%
Sérites	Pleurésie ou péricardite documentée	36%
Atteinte rénale	Protéinurie persistante > 0.5 g/24h Présence de cylindres cellulaires	40%
Atteinte neurologique	Epilepsie ou psychose	27%
Ulcérations buccales ou nasopharyngées	Peu douloureuses	24%
Rash discoïde	Association de 3 lésions : - Erythème aux bords nets et télangiectasies fines - Squames épaisses « en clou » dans les orifices folliculaires - Atrophies cicatricielles	10%
Anomalies de la NFS	Anémie hémolytique Leucopénie < 4 G/L (sur 2 prélèvements) Lymphopénie < 1.5 G/L (sur 2 prélèvements) Thrombocytopénie < 100 G/L	8% - 40% 50%
Anomalies immunologiques	Ac anti-ADN natif Ac anti-Sm Ac anti-phospholipides Ac anti-nucléaire à un titre > 160	90% 10% 30% > 80%

Annexe 2 Les critères SLICC (2012)

CRITÈRES SLICC	DÉFINITION
Critères "cliniques"	
Lupus cutané aigu / subaigu	<u>Aigu</u> : érythème malaire, lupus bulleux, nécrolyse toxique épidermique, érythème maculo-papuleux ou photosensible (sans dermatomyosite) <u>Subaigu</u> : lésions psoriasiformes ou polycycliques résolutives sans cicatrice ou avec dépigmentation / télangiectasies
Lupus cutané chronique	<u>≥ 1 parmi</u> : – Lupus discoïde classique – Lupus hypertrophique ou verruqueux – Panniculite lupique ou lupus cutané profundus – Lupus chronique muqueux – Lupus timidus – Lupus engelure – Forme frontière lupus discoïde / lichen plan
Ulcérations	Buccales, ou nasales
Alopécie non-cicatricielle	Eclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec cheveux cassés (éliminer les différentiels: pelade, mdct, carence martiale...)
Atteinte rhumato	Synovite touchant ≥ 2 art. Ou arthralgies avec dérouillage matinal > 30 min touchant ≥ 2 art.
Sérites	<u>Pleurésie</u> – Typique > 24 h

		<ul style="list-style-type: none"> - Ou épanchement ou frottement pleural <p><u>Péricardite</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleur typique > 24h - Ou épanchement ou frottement péricardique - Ou signes ECG
Atteinte rénale		<p>ProtU > 500 mg/24h</p> <p>Ou cylindres hématiques</p>
Atteinte neurologique		<p><u>≥ 1 parmi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Convulsions - Psychose - Myélite - Mononévrite multiple - Neuropathie périph. / atteinte des PC - Sd confusionnel
Anémie hémolytique		-
Leucopénie (1 épisode suffit)		<p>Leuco < 4 G/L</p> <p>Ou lympho < 1 G/L</p>
Thrombopénie (1 épisode suffit)		Plaquettes < 100 G/L
Critères immunologiques		
AAN		(norme du laboratoire)
Anti-ADN natif		(norme du laboratoire)
Anti-Sm		-
Anti-phospholipide		<p><u>≥ 1 parmi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulant circulant

	<ul style="list-style-type: none">- Faux + au VDRL- IgA/G/M anticardiolipine à titre moyen ou fort- IgA/G/M anti-β2-GP1
Hypocomplémentémie	Portant sur le C3, C4 ou CH50
Test de Coombs direct positif	(en l'absence d'anémie hémolytique)
notes	<p>1A</p> <ul style="list-style-type: none">- Ces critères permettent d'homogénéiser les études et les traitements, mais manquent de sensibilité en particulier en début de maladie ("lupus-like").- Il faut éliminer les diagnostics différentiels de ces critères (ulcération buccale et aphte par ex.) et les autres étiologies pouvant les provoquer, en particulier médicamenteuses- Critères cumulatifs = pas nécessairement simultanés

Les critères SLICC (2012), validés par la présence de ≥ 4 critères dont au moins 1 clinique et 1 immunologique, ont une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.

Annexe 3 Critères EULAR/ACR 2019

Domaine[b]	Poids[c]
Domaines cliniques	
Constitutionnel:	
Fièvre (> 38° C)	2
Hématologique:	
Leucopénie (< 4000/mcL)	3
Thrombopénie (numération plaquettaire < 100 000/mcL)	4
Hémolyse auto-immune [d]	4
Neuropsychiatriques:	
Confusion	2
Psychose	3
Convulsions (généralisées ou partielles/focales)	5
Signes cutanéomuqueux:	
Alopécie non cicatricielle[e]	2
Ulcères buccaux[e]	2
Lupus érythémateux subaigu cutanéolupus érythémateux discoïde	4
Lupus érythémateux cutané aigu	6
Séreux:	
Épanchement pleural ou épanchement péricardique	5
Péricardite aiguë	6
Musculosquelettiques:	6
Atteinte articulaire [f]	
Rénale:	
Protéinurie (> 0,5 g/24 heures)	4

Néphrite rénale à biopsie rénale de classe II ou V	8
Néphrite lupique de biopsie rénale de classe III ou IV	10
Domaines immunologiques	
Ac antiphospholipides: Anticorps anticardiolipine ou Anticorps anti-glycoprotéine 1 anti-bêta2 ou Anticoagulant lupique	2
Protéines du complément: C3 bas ou C4 bas	3
C3 bas et C4 bas	4
Ac spécifiques du lupus: Anticorps anti-dsDNA ou Anticorps Anti-Smith	6
[a] Les patients ne sont éligibles à ces critères que s'ils ont un AAN positif \geq 1:80.	
[b] Il n'est pas nécessaire que les critères apparaissent simultanément. Seul le score du critère le plus pondéré dans un seul domaine doit être utilisé. Le lupus érythémateux disséminé doit être l'explication la plus probable pour chaque critère.	
[c] Un poids de 2 à 10 est attribué à chaque critère. Si le score du patient est de 10 ou plus, et si au moins un critère clinique est rempli, la maladie est classée comme lupus érythémateux disséminé.	
[d] Preuve d'hémolyse auto-immune (telle que la présence d'une réticulocytose, d'une haptoglobine basse, d'une bilirubine indirecte élevée, d'une lactate déshydrogénase élevée) et un test positif à l'antiglobuline directe (test de	

Coombs direct).

[e] Ce critère peut être noté lors de l'examen clinique ou de l'examen d'une photo.

[f] L'atteinte articulaire est définie comme une synovite impliquant ≥ 2 articulations caractérisée par un gonflement ou un épanchement ou une douleur dans ≥ 2 articulations et au moins 30 minutes de raideur matinale.

AAN = Ac antinucléaires; anti-dsDNA = anti - double-brin (ds) ADN; EULAR/ACR = European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology.

Les critères EULAR/ACR 2017 ont une sensibilité de 98% et une spécificité de 96.4%.

Annexe 4 La classification ISN/RSP 2006 de la néphropathie lupique.

Classification	Categories	Description
ISN/RPS	Classe I	Glomérules d'aspect normal en MO et dépôts de complexe immuns in IFD ou ME
ISN/RPS	Classe II	Hyper-cellularité mésangiale pure avec dépôts mésangiaux de complexe immuns in IFD ou ME
ISN/RPS	Classe III	Prolifération endo ou extra-capillaire segmentaire ou globale touchant <50% de tous les glomérules III (A): lésions actives III (A/C): lésions actives and chroniques III (C): lésions chroniques inactives
ISN/RPS	Classe IV	Prolifération endo ou extra-capillaire diffuse, segmentaire(S) ou (G) globale touchant ≥50% de tous les glomérules IV-S: ≥50% des glomérules avec lésions segmentaires IV-G: ≥50% des glomérules avec lésions globales IV-S(A), IV-G(A): lésions active IV-S(A/C), IV-G(A/C): lésions active et chronique IV-S(C), IV-G(C): Lésions inactives chroniques
ISN/RPS	Classe V	Dépôts extra-membraneux de CI associés à un épaissement de la MBG. Les dépôts mésangiaux de CI peuvent être présents. Peut être associée à une NL Classe III ou IV.
ISN/RPS	Classe VI	Sclérose avancée ≥90% des glomérules sont sclérosés
NIH	activity	a)Hypercellularité
		Score de lésions active: 0-24

indexes	<p>endocapillaire</p> <p>b) infiltration leucocytaire glomérulaire</p> <p>c) nécrose fibrinoïde glomérulaire, caryorrhéxis</p> <p>d) dépôts sous endothéliaux –wire loop</p> <p>e) Croissant cellulaire</p> <p>f) Inflammation interstitielle.</p>	<p>chaque lésion est score de 0–3:</p> <p>1+: <25% des glomérules</p> <p>2+: 25%–50% des glomérules</p> <p>3+: >50% des glomérules</p> <p>Pour les lésions interstitielles:</p> <p>1+: <25% leucocytes interstitiels</p> <p>2+: 25%–50% leucocytes interstitiels</p> <p>3+: >50% leucocytes interstitiels</p> <p>la nécrose fibrinoïde et les croissants cellulaire sont scorés (0–3 × 2)</p>
NIH chronicity indexes	<p>a) sclérose glomérulaire.</p> <p>b) croissants fibreux</p> <p>c) atrophie tubulaire</p> <p>d) fibrose interstitielle</p>	<p>Score de lésions chroniques: 0–12</p> <p>chaque lésion est score de 0–3:</p> <p>1+: <25% des glomérules</p> <p>2+: 25%–50% des glomérules</p> <p>3+: >50% des glomérules</p> <p>Pour les lésions tubulo–interstitielles:</p> <p>1+: <25% atrophie tubulaire et/ou fibrose interstitielle</p> <p>2+: 25%–50% atrophie tubulaire et/ou fibrose interstitielle</p> <p>3+: >50% atrophie tubulaire et/ou fibrose interstitielle</p>

Annexe 5 Education thérapeutique chez un patient lupique (HAS:2020).

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques
Qu'est-ce que le lupus ?	<ul style="list-style-type: none">- Être en mesure de s'expliquer et expliquer avec ses mots à son entourage le mécanisme de la maladie (caractère chronique, mécanisme auto-immun, évolution par poussées, les manifestations quotidiennes...). - Donner du sens au respect du suivi médical. Le patient doit disposer des informations sur les examens dits de routine du suivi de sa maladie, afin d'en comprendre la nécessité et l'importance, d'en respecter la planification quand elle existe et/ou de l'anticiper.
Prévenir les poussées	<ul style="list-style-type: none">- Reconnaître les signes d'alarme avant-coureurs d'une aggravation/poussée potentielle devant amener à consulter. - Identifier parmi ces signes ceux qui témoignent d'une gravité potentielle de la maladie. - Mettre en place les actions adéquates face aux signes ou symptômes évocateurs d'une poussée. - Identifier les facteurs susceptibles de déclencher une poussée. - Mettre en œuvre des stratégies pour se protéger des facteurs susceptibles de déclencher une poussée.
Vivre avec le lupus	<ul style="list-style-type: none">.Exprimer son vécu de la vie avec la maladie, ses propres représentations, ses souffrances.- Clarifier ses propres émotions.- Identifier ses ressources personnelles et externes à mobiliser pour répondre aux difficultés rencontrées.- Découvrir de nouvelles ressources utilisables ; envisager des stratégies personnelles.

	<ul style="list-style-type: none">- S'autoriser à envisager des projets pour mieux vivre avec le lupus.- Mieux gérer sa fatigue.
Les traitements du lupus	<ul style="list-style-type: none">- Optimiser le suivi de son traitement au long cours : connaître son action, ses effets indésirables possibles, les risques de son arrêt intempestif, les règles de surveillance et de maniement (ex : AVK, Plaquenil© , corticoïdes...).- Gérer son traitement dans certaines situations de la vie quotidienne (travail, invitation, vacances...).- Donner du sens à la notion de traitement de fond comme : Le plaquenil© , celui que l'on prend même si on se sent bien, si aucun signe d'activité de la maladie... La crème solaire et/ou crème de jour traitée anti UVA et anti UVB, indice minimum 30 à appliquer quotidiennement même en dehors des périodes estivales.- Importance des règles d'hygiène en cas de traitement immunosuppresseur (sensibilisation au calendrier vaccinal, éviction des contacts potentiels aux virus...).-L'éviction du tabac (facteur de risque cardiovasculaire mais aussi interférence avec l'efficacité du Plaquenil© et augmentation de l'activité du lupus).
Prévention: Mesures hygiénodietétiques	<ul style="list-style-type: none">- Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie en terme :<ul style="list-style-type: none">▪ Hygiéno-diététique :- Adaptation diététique en cas de corticothérapie. Pas d'unanimité sur le régime alimentaire optimal à prescrire en association à une corticothérapie. Cette prescription doit dépendre des caractéristiques propres du patient (âge, risque de diabète...) et de la corticothérapie

- prescrite (posologie, durée) <http://www.cortisone-info.fr/>
- Encourager une augmentation de l'activité physique d'entretien de façon adaptée.
 - Encourager une alimentation saine et équilibrée. De prévention :
 - Importance des règles d'hygiène en cas de traitement immunosuppresseur (sensibilisation au calendrier vaccinal, éviction contacts potentiels aux virus...).
 - L'éviction du tabac (facteur de risque cardiovasculaire mais aussi interférence avec l'efficacité du Plaquenil© et augmentation de l'activité du lupus).
 - Importance des risques de l'exposition solaire :
 - o Préconisation de l'évitement de l'exposition directe ou indirecte, de la fréquentation des lieux où la réverbération est forte, comme au bord de mer, en haute montagne, des sorties et de l'exposition aux heures les plus chaudes, soit entre 12h et 16h, où le rayonnement ultraviolets (UV) est maximal.
 - o Photoprotection indispensable (même sous un temps nuageux et /ou brumeux et/ou un parasol) par :
 - Tenue vestimentaire adaptée (coton, manches longues, chapeau à large bord, traité anti UV, couleur foncée, lunettes avec filtre anti UVA/UVB...)
 - Écran solaire indice 50 anti-UVA et UVB en application cutanée 30 minutes avant l'exposition, à renouveler toutes les 2 heures et après chaque baignade.

Grossesse

- Comprendre la nécessité d'une consultation avec son médecin

réfèrent avant tout projet de grossesse, qui se doit d'être validé médicalement par celui-ci et donc l'importance d'une contraception efficace en amont. – Comprendre la nécessité d'un suivi pluridisciplinaire rapproché au cours de la grossesse dans le cadre d'un lupus ou d'un SAPL. – Identifier les signes d'alerte qui doivent faire consulter en urgence au cours d'une grossesse dans le cadre du lupus. – Connaître les médicaments contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique
Annexe 6 Protocole d'administration des bolus d'endoxan et de solumédrol



Information du patient

Nom: _____

Adresse _____

IP: _____

Protocole de perfusion de cyclophosphamide pour la néphropathie lupique proliférative :

Admis à HDJ par Dr :

Insérer une VVP dans le membre dominant sauf si FAV présente, utiliser le membre opposé dans ce cas.

Vérifier les constantes du patient.

LABO : Vérifier les Globules blancs (Lymph/PNN) , urée , créatinine, CRP, et ionogramme et bilan infectieux si besoin.

Autres : _____

ONDANSETRON (Chemoset) 4 mg IV 30 min avant ou 8 mg PO 1h avant

ANTIEMETIQUES traitement

Lorazepam 0.5mg sublingual

Dexamethasone 4mg iv

Autre : _____

NaCl 0.9% 1000 ml IV sur 3 heures, début 1h avant le début de la

HYDRATATION : perfusion

NaCl 0.9%__ml IV sur__heure (s), début__heure(s) avant le début de la perfusion.

Autres : _____

La dose de Mesna est 60% de la dose de cyclophosphamide. Passer en 2

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

Mesna : temps :
 1/3 de la dose dans 100 ml de NaCl 0.9% à passer sur 1/2h avant le cyclophosphamide, 1/3 2 à 3 heures après le bolus et 1/3 restant 4 à 6 heures après.

ET

Encourager le patient à boire fréquemment par voie orale : plus de 2l /24 et insister sur les mictions fréquentes.

DOSE de CYCLOPHOSPHAMIDE

CYCLOPHOSPHAMIDE 500 to 750 mg/m² x _____m² = _____mg IV (Max

Protocole NIH : 1.2 g par dose)

Adaptation de dose recommandée pour NIH protocole :	
DFGe moins de 30 ml/min/1.73 m ² OU âge plus 70 ans	Réduire la dose de 25%
DFGe moins de 30 ml/min/1.73 m ² ET âge plus 70 ans	Réduire la dose de 50%
GB nadir < 3.5 x 10 ⁹ /L	Réduire la prochaine dose de 25%

Calcul de la surface corporelle SC :	
Taille : cm	Poids actuel : kg
$SC (m^2) = \sqrt{\frac{Taille(cm) \cdot poids(kg)}{3600}}$	SC= m ²

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

Protocole EURO-CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg IV

LUPUS :

CYCLOPHOSPHAMIDE _____ mg IV

Autre :

CYCLOPHOSPHAMIDE FREQUENCE :

Mensuel x _____ doses

Protocole NIH : (Recommandé : 3 à 6 doses dépendant du type, la sévérité et la réponse)

Protocole EURO-

LUPUS : Chaque 2 semaines x 6 doses

Autre : _____

Perfusion de Cyclophosphamide à prendre les dates suivantes :

Dose 1: _____	Dose 5: _____	Dose 9: _____
Dose 2: _____	Dose 6: _____	Dose 10: _____
Dose 3: _____	Dose 7: _____	Dose 11: _____
Dose 4: _____	Dose 8: _____	Dose 12: _____

Retirer la VVP

Sortie ~~la~~

DATE	Noms du prescripteur	SIGNATURE		

PROTOCOLE DE PERFUSION DU SOLU-MEDROL :

- ✓ Admis à HDJ par Dr :
- ✓ Insérer une VVP dans le membre dominant sauf si FAV présente, utiliser le membre opposé dans ce cas.
- ✓ Vérifier les constantes du patient (température et TA : avant et après la fin de la perfusion)
- ✓ Vérifier le bilan du patient : Glycémie, Globules blancs (Lymph/PNN), CRP, et bilan infectieux si besoin.
- ✓ A vérifier avant chaque perfusion :
 - dose (500–2500 mg/jours : selon la sévérité de la poussé)
 - hypersensibilité au p.a ou excipients
 - absence de mycose systémique
 - 1er trimestre de grossesse : uniquement si bénéfice > risque.
- ✓ 1 à 5 Solu-Medrol® amp. sèche 500 mg + solvant fourni dans 250 ml de NaCl 0,9%.
- ✓ Perfusion sur 1 heure.
- ✓ Dose administrée :
 - J1 :.....
 - J2 :.....
 - J3 :.....
- ✓ Relais par corticothérapie orale à J4 :
 - Dose (0.3–1 mg/kg/k) :.....
 - Date prévue de début de la dégression :...../...../.....
- ✓ Exemple de dégression :

CORTICOTHERAPIE USUELLE

CORTICOTHERAPIE POUR LES FORMES SEVERES

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

J1, J2, J3	Solumédrol 500 à 2500 mg/j					J1, J2, J3	Solumédrol 500 à 2500 mg/j			
Poids (kg)	80	70	60	50	40	Poids (kg)	70	60	50	40
	Prednisone en mg/j						Prednisone en mg/j			
J4 à J14 (S1 et S2) (1/2mg/kg/j)	40	35	30	25	20	J4 à J14 (S1 et S2) (1mg/kg/j)	70	60	50	40
J15 à J28 (S3 et S4)	35	30	25	22,5	17,5	J15 à J28 (S3 et S4)	50	45	35	30
J29 à J42 (S5 et S6)	30	25	22,5	20	15	J29 à J42 (S5 et S6) (1/2mg/kg/j)	35	30	25	20
J43 à J56 (S7 et S8)	25	22,5	20	17,5	15	J43 à J56 (S7 et S8)	25	20	20	17,5
J57 à J70 (S9 et S10)	22,5	20	17,5	15	12,5	J57 à J70 (S9 et S10)	20	17,5	17,5	15
J71 à J84 (S11 et S12) (1/4mg/kg/j)	20	17,5	15	12,5	10	J71 à J84 (S11 et S12)	20	17,5	15	12,5
J85 à J98 (S13 et S14)	15	15	12,5	12,5	10	J85 à J98 (S13 et S14) (1/4mg/kg/j)	17,5	15	12,5	10
J99 à J112 (S15 et S16)	12,5	12,5	12,5	10	7,5	J99 à J112 (S15 et S16)	15	12,5	10	7,5
J113 à M6	10		7,5			J113 à M6	10		7,5	

La prise en charge de la néphropathie lupique proliférative néphropathie lupique

M7 M8 M9	7.5	M7 M8 M9	7.5
M10 M11 M12	5	M10 M11 M12	5
1 an	Arrêt à discuter	1 an	Arrêt à discuter

- Mesures associées au traitement immunosuppresseur :
 - Les antipaludéens de synthèse : (Hydroxychloroquine) plaquenil dose maximale de 5 mg/kg/jour et nécessite une surveillance ophtalmologique :

	Bilan de référence	1 à 5 ans	≥ 5 ans d'exposition
Examen ophtalmologique avec fond d'œil (FO)	OUI	*	/an
Champs visuel central automatisé	OUI	*	/an
Electrorétinogramme multi-focal, clichés du FO en auto-fluorescence ou OCT-SD	OUI (si possible)	*	/an (si possible)

- Inhibition du SRA : IEC/ARA II si protéinurie supérieure à 1 g/24h.
- Mesures associées à la prise de corticothérapie :
 - Prévention de l'ostéoporose : supplémentation en vitamine D et calcium (1000 mg/j), activité physique, régime pauvre en sodium et sucre rapide, vaccination (Grippe saisonnière, pneumocoque).
 - Régime alimentaire pauvre en sodium et en glucides rapides.
 - Protection gastrique non systématique.
 - Supplémentation potassique.