

# TRAITEMENT DE LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE

par

F. A. HOUSSIAU\*

Le traitement de la néphropathie lupique (NL) reste difficile, notamment en raison de l'hétérogénéité de la maladie et des incertitudes sur son cours évolutif. De larges études multicentriques sont indispensables pour réunir suffisamment de patients afin de tester de nouvelles hypothèses, en gardant à l'esprit que seul un suivi prolongé (au minimum de cinq ans) est indispensable avant de tirer des conclusions, du moins en termes de perte définitive de la fonction rénale.

Chez un patient atteint de NL récemment diagnostiquée, les objectifs thérapeutiques sont : a) d'obtenir rapidement une rémission rénale ; b) d'éviter les récides ; c) d'éviter l'insuffisance rénale chronique ; et d) d'atteindre ces objectifs avec un minimum de toxicité. Même s'il ne fait pas de doute que la survie des patients lupiques (et de leurs reins) s'est améliorée au cours des dernières années [1], il n'empêche que les traitements immunosuppresseurs actuels restent imparfaits. Premièrement, le taux de rémission rénale après une première ligne thérapeutique est au mieux de 81 p. 100 dans des études prospectives récentes [2, 3-5]. Deuxièmement, un tiers des patients souffrent d'au moins une récide de NL [6], le plus fréquemment quand ils sont encore immunosupprimés [7]. Troisièmement, entre 10 et 20 p. 100 souffriront d'insuffisance rénale terminale (IRT) 5 à 10 ans après le début de la maladie, même si ces chiffres ont été revus récemment à la baisse (entre 5 et 10 p. 100) dans des études récentes [4, 5, 8]. Enfin, la toxicité iatrogène reste préoccupante, notamment le risque d'infections sévères et d'insuffisance gonadique prématurée chez les patientes recevant de fortes doses de cyclophosphamide (CYC) [9, 10].

\* Service de Rhumatologie, Département de Médecine Interne, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

De nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés [11-13]. Citons, parmi d'autres, la race noire, les conditions socio-économiques défavorables, l'hypertension artérielle non contrôlée, un score élevé de lésions actives et chroniques sur la biopsie rénale initiale, une insuffisance rénale d'emblée, une mauvaise réponse à la thérapie de première ligne et les récurrences rénales. La prise irrégulière du traitement médical, en particulier des glucocorticoïdes (GC), est une cause sous-estimée d'échec thérapeutique. Une micro-angiopathie thrombotique surajoutée, par exemple associée à un syndrome antiphospholipide, peut également aggraver le pronostic [14].

La NL grève donc toujours le pronostic des patients lupiques, comme indiqué par les données collectées chez 1000 patients européens suivis prospectivement entre 1990 et 2000 dans le cadre d'un groupe d'étude européen (European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus). La survie à 10 ans était significativement différente, respectivement 88 et 94 p. 100 pour les patients avec et sans atteinte rénale [15].

## GLUCOCORTICOÏDES ET CYTOTOXIQUES

Une immunosuppression non spécifique par GC et cytotoxiques reste le traitement standard de la NL proliférative (classe III et IV de la classification ISN/RPS) [16] en raison de leurs effets inhibiteurs bien connus sur le système immunitaire, leur efficacité dans les modèles murins de la maladie, leur disponibilité virtuellement universelle et leur coût peu élevé. Trois méta-analyses ont indiqué la supériorité d'un traitement combinant des GC et des cytotoxiques par rapport aux GC utilisés seuls. Déjà en 1984, Felson et Anderson, analysant 8 essais cliniques réalisés chez 263 patients, suggéraient que ceux bénéficiant d'une thérapie combinée par GC et cytotoxiques [azathioprine (AZA) et CYC (utilisée *per os* à l'époque)] avaient une évolution plus favorable (moins d'IRT, moins de décès de cause rénale et moins de dégradation de la fonction rénale) que ceux traités par GC seuls [17]. Bansal et Beto [18] ont montré, suite à une analyse de 19 essais cliniques incluant 440 NL, que la combinaison GC et cytotoxiques était plus efficace que les GC administrés seuls, avec moins d'IRT (- 13,2 p. 100) et de mortalité globale (- 12,9 p. 100). Vingt-cinq études, totalisant 909 NL ont été incluses dans la méta-analyse publiée récemment par Flanc et al. [19], qui confirme que les patients recevant du CYC combiné aux GC avaient un moindre risque de doublement de la créatinine sérique (DCS). Au risque d'énoncer une tautologie, il semble donc clair que les patients souffrant de NL proliférative doivent être traités par une combinaison de GC et d'un agent cytotoxique, du moins tant que des thérapies non cytotoxiques efficaces ne seront pas disponibles.

### Traitement d'induction et de maintenance

Le recours à un traitement immunosuppresseur séquentiel constitue probablement une avancée substantielle. Le concept qui sous-tend cette approche est d'induire la rémission de la NL par un traitement immunosuppresseur incisif de courte durée (quelques mois) et de la maintenir par l'administration au long cours

(quelques années) soit du même cytotoxique administré à des intervalles plus espacés, soit – plus fréquemment – d'un immunosuppresseur moins toxique, avec l'espoir de réduire les effets secondaires sans compromettre l'efficacité. Ce concept, appliqué récemment dans le domaine des vasculites systémiques idiopathiques [20] ne peut masquer a) qu'il n'y a pas de définition unanime de la rémission (une protéinurie de 24 heures < 0,5 g et moins de 10 globules rouges par champ microscopique, en l'absence d'insuffisance rénale pourrait constituer une base de consensus) ; b) que le délai fixé pour atteindre une rémission et donc pour la longueur de la phase d'induction varie de 3 à 12 mois, à nouveau sans consensus ; c) que 20 p. 100 des patients atteints de NL n'atteindront jamais une rémission rénale ; et d) que le résultat final (c'est-à-dire la survie du patient et la prévention de l'IRT avec un minimum de toxicité et un maximum de qualité de vie) est évidemment le résultat du traitement d'induction et de la phase de maintenance.

### Cyclophosphamide

À la fin des années 1970 et au début des années 1980, le CYC administré par voie orale (et combiné aux GC) était considéré comme le traitement standard de la NL [21, 22]. En raison de la toxicité de l'exposition orale quotidienne au CYC (essentiellement pour la vessie, la moelle hématopoïétique et les ovaires), l'administration orale de CYC a été progressivement remplacée par des perfusions intermittentes intraveineuses (IV), sur base des résultats des essais cliniques pilotés par le groupe des National Institutes of Health (NIH) démontrant que l'administration au long cours de fortes doses de CYC IV (0,75 à 1 g/m<sup>2</sup>), prescrit mensuellement pendant six mois et ensuite trimestriellement jusqu'à un an après la rémission rénale, était plus efficace que les GC utilisés seuls. Ceci étant dit, quelques cliniciens considèrent encore qu'il est légitime de prescrire du CYC par voie orale dans la phase d'induction (généralement pendant trois mois) [3, 23].

#### ESSAIS NIH

Dans un premier essai clinique, Austin et al. [24] ont montré que seuls les patients recevant de fortes doses de CYC IV (et pas ceux recevant du CYC oral, de l'AZA ou une combinaison des deux) avaient une plus faible probabilité d'IRT au long terme comparés aux patients recevant des GC seuls. Une analyse ultérieure a révélé que tous les traitements incluant du CYC (IV ou oral) s'avéraient supérieurs aux GC seuls [25]. Dans une seconde étude, Boumpas et al. [26] indiquaient que les patients souffrant de NL sévère traités pendant trente mois par CYC IV (et pas ceux traités pendant uniquement six mois) avaient une moindre probabilité de DCS comparés à un groupe de patients recevant des assauts IV répétés de méthylprednisolone (MP). Assez logiquement, les patients ne recevant du CYC IV que pendant six mois (c'est-à-dire ne bénéficiant plus d'aucun traitement immunosuppresseur passé ce délai) eurent davantage de récurrence que ceux traités pendant trente mois. Dans un troisième essai, intitulé « Pulse Plus Study », la combinaison de MP IV et CYC IV s'est avérée supérieure en termes de fréquence de rémission rénale, qu'un traitement MP IV seul [2]. Aucun des 20 patients recevant la combinaison thérapeutique ne souffrait d'IRT après un suivi médian de 11 ans [8].

## DIFFICULTÉS

Les inconvénients du traitement proposé par le groupe des NIH sont nombreux : absence d'effets sur la survie globale du patient, absence de différence entre le groupe CYC IV et les autres traitements immunosuppresseurs incluant un cytotoxique (seule la différence par rapport au groupe GC est significative), incidence élevée d'insuffisance gonadique prématurée (variant de 38 et 52 p. 100 des femmes à risque) [9, 10], risque accru d'infections sévères et taux élevé d'échec thérapeutique et de récidive rénale malgré un traitement incisif [27]. À ces difficultés, nous voudrions en ajouter deux. La première concerne les préférences thérapeutiques des patientes qui sont de plus en plus réticentes à recevoir de fortes doses de CYC IV [28]. La seconde se base sur la sévérité de la maladie rénale au moment du diagnostic de NL. Ainsi, seuls 22 p. 100 des patients inclus dans l'Euro-Lupus Nephritis Trial, souffrant tous de NL proliférative, avaient une insuffisance rénale au moment de la biopsie [4], un taux très inférieur à celui de l'étude publiée par Boumpas et al. [26] dans laquelle deux tiers des patients se présentaient avec une insuffisance rénale. Ces données suggèrent que la NL pourrait être moins sévère chez les patients européens, en raison d'un profil ethnique différent et/ou d'un diagnostic et d'un traitement précoces de l'atteinte rénale. Comparés à des centres tertiaires comme les NIH, la majorité des centres européens sont probablement plus accessibles. En conséquence, il est justifié de tester l'hypothèse qu'un traitement immunosuppresseur moins incisif permettrait d'atteindre d'excellents résultats, en réduisant la toxicité iatrogène. Le but principal de l'Euro-Lupus Nephritis Trial était précisément de vérifier si de petites doses de CYC IV, suivies d'AZA, permettaient d'obtenir de bons résultats cliniques, en se basant sur l'expérience du groupe du St-Thomas' Hospital à Londres. Depuis quinze ans, Hughes et D'Cruz [29, 30], prescrivent en effet des mini-assauts IV de CYC à une dose fixe de 500 mg, toutes les semaines ou tous les quinze jours pendant une courte période d'induction (quelques mois), suivies d'AZA comme traitement de maintenance.

## EURO-LUPUS NEPHRITIS TRIAL

Dans l'Euro-Lupus Nephritis Trial, les patients (84 p. 100 caucasiens) reçurent soit de fortes doses de CYC IV (6 assauts mensuels et 2 assauts trimestriels avec des doses adaptées en fonction du nadir de la leucocytose) ou de faibles doses de CYC IV (6 assauts prescrits toutes les deux semaines à une dose fixe de 500 mg). Dans les deux cas, de l'AZA était prescrite au terme du traitement par CYC IV. Après un suivi médian de 41 mois, les échecs thérapeutiques n'étaient pas plus fréquents dans le groupe recevant de faibles doses de CYC IV. Les infections sévères étaient moins fréquentes, même si la différence n'était pas statistiquement significative [4]. Les résultats de l'Euro-Lupus Nephritis Trial ont été récemment actualisés. Après un suivi médian de 73 mois, il n'y a toujours pas de différence entre les deux groupes thérapeutiques en termes de probabilité cumulée d'IRT ou de DCS. Par ailleurs, nous avons eu l'occasion d'étudier les facteurs pronostiques prédictifs de l'évolution à long terme. De manière intéressante, une réponse rapide au traitement immunosuppresseur à trois et six mois prédit une bonne évolution de la fonction rénale à long terme (valeur positive prédictive de 90 p. 100) (Houssiau et al., *Arthritis Rheum*, à paraître). S'il est évident que certaines critiques peuvent être émises vis-à-vis de cette étude (trop petit nombre de patients pour

une étude d'équivalence, absence d'un traitement standard de type NIH), les données de l'Euro-Lupus Nephritis Trial suggèrent qu'un traitement inducteur de courte durée par de petites doses de CYC IV suivi d'AZA permet d'atteindre de bons résultats cliniques à long terme, même si l'AZA n'est probablement pas le traitement de maintenance idéal au vu de la fréquence des récurrences de NL (35 p. 100 à cinq ans) [4, 7].

### Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) est la prodrogue de l'acide mycophénolique, un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Cette enzyme contrôle la synthèse *de novo* des nucléotides guanosiniques, essentiels pour la synthèse de l'ADN par les lymphocytes [31]. Le MMF possède par ailleurs des propriétés inhibitrices sur la prolifération des cellules mésangiales [32], l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales [33], et l'expression de la NO-synthase inductible dans le cortex rénal [34]. En se basant sur l'efficacité du MMF dans plusieurs modèles murins de NL [35, 36], plusieurs essais cliniques contrôlés ont été (sont et seront) menés.

Chan et al. [3], dans une étude pionnière, ont comparé comme traitement d'induction, le MMF (2 g par jour pendant six mois ; ensuite 1 g par jour pendant six mois supplémentaires) et le CYC oral (2,5 mg/kg/j pendant six mois) suivi d'AZA (2,5 mg/kg/j pendant six mois). Après un an, tous les patients furent traités par de petites doses d'AZA (1 à 1,5 mg/kg/j). Le taux de rémission complète initial fut similaire dans les deux groupes (81 p. 100 dans le groupe MMF et 76 p. 100 dans le groupe CYC/AZA) mais le suivi ultérieur a indiqué davantage de récurrence chez les patients qui avaient reçu du MMF comme traitement inducteur [37], peut-être en rapport avec une posologie trop faible et/ou un traitement trop court par MMF.

Le MMF a également été comparé au CYC IV comme traitement d'induction dans deux essais contrôlés. Hu et al. [38] ont montré que le MMF (1 à 1,5 g par jour pendant trois à six mois ; ensuite 0,5 à 1 g par jour) était plus efficace que le CYC IV (0,75 à 1 g/m<sup>2</sup> mensuellement pendant six mois, ensuite trimestriellement pendant un an) en termes de réduction de la protéinurie, de l'hématurie, des titres sériques d'auto-anticorps et des dépôts immuns glomérulaires. Des résultats analogues ont été observés dans une étude multicentrique américaine [39] comparant le MMF (dosage maximal tolérable, jusqu'à 3 g par jour) à un traitement inducteur standard par CYC IV (6 assauts mensuels). Au terme de ce traitement inducteur, le taux de rémission complète à six mois, défini comme un taux normal de créatinine sérique, une protéinurie de 24 heures inférieure à 0,5 g et un sédiment urinaire inactif était significativement plus important dans le groupe MMF (20 p. 100) que dans le groupe CYC IV (6 p. 100). Les infections sévères étaient plus fréquentes dans le groupe CYC IV comparé au groupe MMF (13 *versus* 6 p. 100).

Le MMF a également été testé comme traitement de maintenance dans l'étude réalisée à Miami par Contreras et al. [5], dans laquelle tous les patients (seulement 5 p. 100 de patients caucasiens) reçurent 4 à 7 assauts intraveineux mensuels de CYC IV avant de se voir attribuer trois traitements de maintenance différents, à savoir des assauts trimestriels de CYC IV, de l'AZA ou du MMF, pour une période d'environ deux ans. Les auteurs ont noté une mortalité accrue chez les patients recevant du CYC IV (par rapport au groupe AZA), davantage d'effets secondaires iatro-

gènes dans ce sous-groupe (par rapport aux groupes AZA et MMF) et, plus étonnamment, un taux accru de récurrence (par rapport aux patients recevant du MMF).

En conclusion, même si les études réalisées avec le MMF peuvent être critiquées (petits groupes de patients, suivi peu prolongé, particularités ethniques), la médication occupe désormais une place dans l'arsenal thérapeutique, soit comme traitement d'induction, soit comme traitement de maintenance, peut-être les deux, d'autant plus que sa toxicité se limite généralement à des effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhées, nausées et vomissements), des infections généralement peu sévères et de rares cas de leucopénie [3, 5]. La supériorité éventuelle du MMF par rapport à l'AZA dans le cadre d'un traitement de maintenance n'est certainement pas démontrée aujourd'hui mais cette question est à l'étude, notamment grâce à un protocole européen multicentrique que nous coordonnons, intitulé MAINTAIN, qui compare les deux médicaments, comme traitement de maintenance, après un traitement inducteur de trois mois par CYC IV.

## TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES AUTOLOGUES

Se basant sur l'observation que la maladie rhumatismale systémique de certains patients traités pour une hémopathie maligne par une transplantation médullaire allogénique s'améliorait sous ce traitement, certains auteurs ont proposé de traiter les patients lupiques sévères par une transplantation de cellules souches autologues. La procédure consiste à collecter les cellules souches hématopoïétiques CD34-positives, à les congeler, à provoquer une myéloablation du patient par de fortes doses de CYC IV combinée à une irradiation lymphoïde ou à du sérum antithymocytaire et enfin à reconstituer le système hématopoïétique du malade en lui perfusant ses propres cellules souches cryopréservées. Soixante-six p. 100 des patients lupiques ayant bénéficié de ce traitement, dans le cadre d'un registre européen (European Blood and Marrow Transplantation/European League Against Rheumatism) ont été mis en rémission (score de SLEDAI < 3 à 6 mois). Malheureusement, 32 p. 100 d'entre eux ont récidivé, à des degrés divers [40]. Traynor et al. [41, 42] ont rapporté des améliorations importantes de la protéinurie de 24 heures chez quelques patients souffrant de NL traités par transplantation de cellules souches autologues. La toxicité de ce traitement reste cependant préoccupante puisque la mortalité liée à la procédure atteint 12 p. 100, même si une meilleure sélection des patients et des adaptations thérapeutiques devraient permettre d'améliorer ces chiffres.

## DOSES IMMUNO-ABLATIVES DE CYC

Récemment, Petri et al. [43] ont proposé d'utiliser des doses immuno-ablatives de CYC IV (50 mg/kg de CYC IV pendant quatre jours, suivi d'administration de G-CSF à la dose de 5 µg/kg), sans recourir à des cellules souches hématopoïétiques. Neuf des quatre patients rapportés par Petri et al. souffraient d'une NL et leur protéinurie de 24 heures s'est améliorée de manière très significative. La procédure n'a entraîné aucune mortalité. Un essai clinique randomisé est actuellement en cours qui compare des doses immuno-ablatives de CYC avec un traitement standard par CYC IV, selon le protocole des NIH.

## ÉCHANGES PLASMATIQUES

Dans la mesure où certains auto-anticorps, notamment les anticorps anti-ADN natif, sont pathogènes dans la NL, il était logique de s'interroger sur l'efficacité des échanges plasmatiques. Comparé à un traitement standard par GC et CYC IV, l'ajout de plasmaphérèse n'améliore pas les résultats, d'après un essai clinique contrôlé réalisé par Lewis et al. [44]. Sur base de cette étude, les échanges plasmatiques ne sont pas recommandés comme traitement adjuvant de l'immunosuppression, même s'ils peuvent être utiles dans des cas sélectionnés.

## VERS UNE IMMUNOSUPPRESSION PLUS CIBLÉE

Une meilleure connaissance de la physiopathologie de la NL permet aujourd'hui d'envisager de bloquer de façon plus spécifique la production d'auto-anticorps pathogènes, notamment en interférant avec la fonction des lymphocytes B, par le rituximab (RTX) [45, 46] ou LJP 394 [47, 48], ou avec les signaux de co-stimulation par des anticorps anti-CD40L [49-51] ou par CTLA4Ig [52] ou avec certaines cytokines, comme l'IL-10 [53-55], Blys [56, 57] ou l'IFN $\alpha$  [58]. À ce jour, aucune de ces molécules n'est disponible en clinique mais plusieurs essais contrôlés vont démarrer incessamment.

## NL MEMBRANEUSE

La NL membraneuse pure (classe V dans la classification ISN/RPS) [16] n'est pas une maladie bénigne, en raison du risque non négligeable de développer une IRT et de la morbidité associée à l'hypercoagulabilité et à l'hyperlipidémie secondaires au syndrome néphrotique prolongé.

Le traitement immunosuppresseur de la NL membraneuse est encore peu codifié. Un essai clinique est en cours aux NIH comparant des GC administrés seuls (en traitement alterne un jour sur deux) à une combinaison de GC et de CYC IV (perfusions administrées tous les deux mois) ou de GC et de cyclosporine A. L'analyse préliminaire semble indiquer une supériorité des traitements combinés [59]. Hu et al. [60] ont étudié rétrospectivement l'efficacité de la cyclosporine A en combinaison aux GC dans un groupe de 24 patients souffrant de NL de classe V. Le taux de rémission complète et partielle était respectivement de 52 et 43 p. 100. Moroni et al. [61] ont rapporté que la combinaison de MP et de chlorambucil induisait plus fréquemment une rémission stable du syndrome néphrotique et prévenait mieux la dégradation de la fonction rénale que des GC administrés seuls. Dans un essai clinique ouvert, Mok et al. [62] ont traité 38 patients avec des GC et de l'AZA. À douze mois, une rémission complète ou partielle était notée respectivement chez 67 et 22 p. 100 des patients. Après un suivi médian de plus de sept ans, aucun ne souffrait d'un DCS. Le MMF semble efficace d'après une étude pilote non contrôlée [63]. Enfin, le RTX pourrait être intéressant dans cette indication, sur base des résultats obtenus par Remuzzi et al. [64, 65] dans la néphropathie membraneuse idiopathique.

## TRAITEMENT NON IMMUNOSUPPRESSEUR DE LA NL

On ne saurait jamais assez souligner l'importance d'un contrôle tensionnel optimal (chiffres tensionnels < 130/80 mmHg, comme dans les autres pathologies glomérulaires chroniques), des mesures antiprotéinuriques (IEC ou sartans, éventuellement associés à un diurétique) et d'un traitement agressif de l'hyperlipémie. À ce propos, il faut savoir que l'athéromatose prématurée et les maladies cardiovasculaires sont devenues la première cause de décès chez les patients lupiques [66-70]. Enfin, il faut prévenir l'ostéoporose induite par les GC, au minimum par la prescription de suppléments de sels de calcium et de vitamine D3, voire par un traitement anti-résorbeur par biphosphonates.

## TRAITEMENT SUBSTITUTIF RÉNAL

Chez les patients souffrant d'une détérioration progressive et sévère de la fonction rénale, il peut être judicieux d'éviter une immunosuppression supplémentaire et de laisser évoluer le patient vers l'IRT, dans la mesure où la thérapie substitutive est généralement bien tolérée. La transplantation rénale est le traitement de choix chez les patients lupiques en IRT. Les succès sont aussi fréquents que dans la population générale [71, 72], du moins après ajustement des données pour des facteurs de risque comme par exemple la race noire. La récurrence de la NL dans le greffon semble inhabituelle.

## CONCLUSIONS

Plusieurs essais cliniques contrôlés publiés récemment ont ouvert des perspectives thérapeutiques intéressantes dans la NL. Au total, nous pouvons dire que le rapport entre nos succès et nos échecs s'est amélioré, non seulement parce que de nouvelles molécules, comme le MMF, sont devenues disponibles mais également parce que nous avons appris à utiliser des molécules plus classiques de façon à les rendre moins toxiques, sans compromettre leur efficacité.

Les patients souffrant d'un lupus devraient être suivis dans des cliniques spécialisées et l'atteinte rénale dépistée très précocement par de fréquentes déterminations de la protéinurie. Même si le sujet reste controversé, une biopsie rénale devrait être réalisée chez les patients lupiques avec une protéinurie significative, notamment pour distinguer les différents types de NL, pour exclure d'autres manifestations comme une micro-angiopathie thrombotique et pour déterminer les indices de chronicité et d'activité. L'éducation du patient est essentielle, en particulier pour lui signifier l'importance d'une observance stricte vis-à-vis du schéma thérapeutique.

Confronté à un patient avec une NL de classe III ou IV, une prescription de CYC IV pendant trois à six mois reste un choix raisonnable en 2004, en association avec des GC. Même si le MMF semble prometteur, nous manquons aujourd'hui de données prospectives à long terme chez des patients qui ont reçu cette médica-

tion comme première ligne thérapeutique. Pour le traitement immunosuppresseur d'entretien, la préférence sera donnée soit à l'AZA soit au MMF. Il n'est probablement plus justifié de prescrire comme traitement immunosuppresseur de maintenance des assauts trimestriels de fortes doses de CYC IV pendant plus de deux ans, comme proposé initialement par les NIH, du moins chez la majorité des patients. Cette option pourrait cependant être préférée quand le praticien a de sérieux doutes sur l'observance thérapeutique à un traitement immunosuppresseur oral.

Étonnamment, certains aspects thérapeutiques n'ont pas été abordés dans les essais cliniques récents. C'est ainsi que nous ignorons la dose de GC réellement requise pour le traitement d'induction. Nous manquons cruellement de consensus sur des définitions aussi importantes que celles de la rémission et de la récurrence de la NL. Notre stratégie thérapeutique est guidée principalement par les lésions glomérulaires et nous ignorons comment influencer les lésions interstitielles et vasculaires. Le facteur ethnographique, cité de revues en revues pour expliquer les différences de résultats entre les études, n'a pas été évalué de façon correcte. Enfin, plutôt que d'adopter un schéma thérapeutique rigide, ne faudrait-il pas préférer une approche plus flexible, basée sur la réponse thérapeutique initiale du patient ? À l'heure de la révolution génétique, on peut espérer que de nouveaux marqueurs aideront les cliniciens à identifier d'emblée les patients dont l'évolution sera péjorative.

## REMERCIEMENTS

Je remercie les Professeurs Yves Pirson et Michel Jadoul du Service de Néphrologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc d'avoir critiqué ce manuscrit et de m'aider si souvent au chevet des malades.

## BIBLIOGRAPHIE

1. FIEHN C, HAJAR Y, MUELLER K et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade : importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*, 2003, **62**, 435-439.
2. GOURLEY MF, AUSTIN HA 3<sup>rd</sup>, SCOTT D et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1996, **125**, 549-557.
3. CHAN TM, LI FK, TANG CS et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1156-1162.
4. HOUSIAU FA, VASCONCELOS C, D'CRUZ D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis : the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2121-2131.
5. CONTRERAS G, PARDO V, LECLERCQ B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 971-980.
6. PONTICELLI C, MORONI G. Flares in lupus nephritis : incidence, impact on renal survival and management. *Lupus*, 1998, **7**, 635-638.
7. EL HACHMI M, JADOU M, LEFEBVRE C et al. Relapses of lupus nephritis : incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus*, 2003, **12**, 692-696.

8. ILLEI GG, AUSTIN HA, CRANE M et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 2001, **135**, 248-257.
9. BOUMPAS DT, AUSTIN HA 3<sup>rd</sup>, VAUGHAN EM et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med*, 1993, **119**, 366-369.
10. MOK CC, LAU CS, WONG RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 831-837.
11. DOOLEY MA, HOGAN S, JENNETTE C et al. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis : poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int*, 1997, **51**, 1188-1195.
12. AUSTIN HA 3<sup>rd</sup>, BOUMPAS DT, VAUGHAN EM et al. High-risk features of lupus nephritis : importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, **10**, 1620-1628.
13. Lupus nephritis : prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). *Am J Kidney Dis*, 1992, **19**, 473-479.
14. MORONI G, VENTURA D, RIVA P et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*, 2004, **43**, 28-36.
15. CERVERA R, KHAMASHTA MA, FONT J et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus : Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period : a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1 000 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2003, **82**, 299-308.
16. WEENING JJ, D'AGATI VD, SCHWARTZ MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 241-250.
17. FELSON DT, ANDERSON J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med*, 1984, **311**, 1528-1533.
18. BANSAL VK, BETO JA. Treatment of lupus nephritis : a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*, 1997, **29**, 193-199.
19. FLANC RS, ROBERTS MA, STRIPPOLI GF et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2004, **43**, 197-208.
20. JAYNE D, RASMUSSEN N, ANDRASSY K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 36-44.
21. DONADIO JV Jr, HOLLEY KE, FERGUSON RH et al. Progressive lupus glomerulonephritis. Treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *Mayo Clin Proc*, 1976, **51**, 484-494.
22. STEINBERG AD, DECKER JL. A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*, 1974, **17**, 923-937.
23. MOK CC, HO CT, SIU YP et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis : a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis*, 2001, **38**, 256-264.
24. AUSTIN HA 3<sup>rd</sup>, KLIPPEL JH, BALOW JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 614-619.
25. STEINBERG AD, STEINBERG SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum*, 1991, **34**, 945-950.
26. BOUMPAS DT, AUSTIN HA 3<sup>rd</sup>, VAUGHAN EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*, 1992, **340**, 741-745.
27. ILLEI GC, TAKADA K, PARKIN D et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy : long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 995-1002.

28. FRAENKEL L, BOGARDUS S, CONCATO J. Patient preferences for treatment of lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2002, **47**, 421-428.
29. HOUSSIAU FA, D'CRUZ DP, HAGA HJ et al. Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis : a preliminary study. *Lupus*, 1991, **1**, 31-35.
30. D'CRUZ D, CUADRADO MJ, MUJIC F et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*, 1997, **15**, 275-282.
31. ALLISON AC, EUGUI EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, 2000, **47**, 85-118.
32. HAUSER IA, RENDERS L, RADEKE HH et al. Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 58-63.
33. BLAHETA RA, LECKEL K, WITTING B et al. Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogeneic CD4 and CD8 T-cells. *Transplant Proc*, 1999, **31**, 1250-1252.
34. LUI SL, CHAN LY, ZHANG XH et al. Effect of mycophenolate mofetil on nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase gene expression during renal ischaemia-reperfusion injury. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 1577-1582.
35. CORNA D, MORIGI M, FACCHINETTI D et al. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int*, 1997, **51**, 1583-1589.
36. VAN BRUGGEN MC, WALGREEN B, RIJKE TP et al. Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 1407-1415.
37. CHAN TM, WONG WS, LAU CS et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) treated with prednisolone and mycophenolate mofetil (MMF). *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 195A (abstract A1010).
38. HU W, LIU Z, CHEN H et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)*, 2002, **115**, 705-709.
39. APPEL G, GINZLER EM, RADHAKRISHNAN J et al. Multicenter controlled trial of mycophenolate mofetil (MMF) as induction therapy for severe lupus nephritis (LN) [Abstract]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 38A.
40. JAYNE D, PASSWEG J, MARMONT A et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation ; European League Against Rheumatism Registry : Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004, **13**, 168-176.
41. TRAYNOR AE, SCHROEDER J, ROSA RM et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haematopoietic stem-cell transplantation ; a phase I study. *Lancet*, 2000, **356**, 701-707.
42. TRAYNOR AE, BARRA WG, ROSA RM et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2917-2923.
43. PETRI M, JONES RJ, BRODSKY RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 166-173.
44. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, LAN SP et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 1373-1379.
45. LEANDRO MJ, EDWARDS JC, CAMBRIDGE G et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2673-2677.
46. LOONEY RJ, ANOLIK JH, CAMPBELL D et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus : a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 2580-2589.
47. ALARCON-SEGOVIA D, TUMLIN JA, FURIE RA et al. LJP 394 Investigator Consortium : LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus : results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 442-454.
48. CARDIEL MH. For the LJP 394-90-09 Study Investigators Group : Randomized, placebo controlled, double blind phase III clinical trial for the evaluation of LJP 394 (abatumumab sodium) in the treatment of patients with SLE who are at risk for renal flare. *Ann Rheum Dis*, 2003, **62 (suppl)**, 81.

49. DAVIS JC Jr, TOTORITIS MC, ROSENBERG J et al. Phase I clinical trial of a monoclonal antibody against CD40-ligand (IDEC-131) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001, **28**, 95-101.
50. KALUNIAN KC, DAVIS JC Jr, MERRILL JT et al. IDEC-131 Lupus Study Group : Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154 : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 3251-3258.
51. BOUMPAS DT, FURIE R, MANZI S et al. BG9588 Lupus Nephritis Trial Group : A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 719-727.
52. FINCK BK, LINSLEY PS, WOFSY D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science*, 1994, **265**, 1225-1227.
53. HOUSSIAU FA, LEFEBVRE C, VANDEN BERGHE M et al. Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus*, 1995, **4**, 393-395.
54. LLORENTE L, ZOU W, LEVY Y et al. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*, 1995, **181**, 839-844.
55. LAUWERYS BR, GAROT N, RENAULD JC et al. Interleukin-10 blockade corrects impaired in vitro cellular immune responses of systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 1976-1981.
56. GROSS JA, JOHNSTON J, MUDRI S et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature*, 2000, **404**, 995-999.
57. ZHANG J, ROSCHKE V, BAKER KP et al. Cutting edge : a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*, 2001, **166**, 6-10.
58. BENNETT L, PALUCKA AK, ARCE E et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*, 2003, **197**, 711-723.
59. BALOW JE, AUSTIN HA 3<sup>rd</sup>. Therapy of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol*, 2003, **23**, 386-391.
60. HU W, LIU Z, SHEN S et al. Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J (Engl)*, 2003, **116**, 1827-1830.
61. MORONI G, MACCARIO M, BANFI G et al. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*, 1998, **31**, 681-686.
62. MOK CC, YING KY, LAU CS et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine : an open-label trial. *Am J Kidney Dis*, 2004, **43**, 269-276.
63. FERRO ML, KARIM MY, ABBS IC et al. Mycophenolate mofetil : A potential treatment for reducing proteinuria associated with membranous lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, S588.
64. REMUZZI G, CHIURCHIU C, ABBATE M et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet*, 2002, **360**, 923-924.
65. RUGGENENTI P, CHIURCHIU C, BRUSEGAN V et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy : A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 1851-1857.
66. BRUCE IN, GLADMAN DD, UROWITZ MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000, **26**, 257-278.
67. ROMAN MJ, SHANKER BA, DAVIS A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 2399-2406.
68. ASANUMA Y, OESER A, SHINTANI AK et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 2407-2415.
69. HAHN BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 2379-2380.
70. BJORNADAL L, YIN L, GRANATH F et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus : results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol*, 2004, **31**, 713-719.
71. BRIGGS JD, JONES E. Renal transplantation for uncommon diseases. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 570-575.
72. WARD MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int*, 2000, **57**, 2136-2143.